

MICROBIOLOGÍA

en ciencias de la salud

Conceptos y aplicaciones

3.ª edición



Manuel de la Rosa
José Prieto
José María Navarro



Contenido adicional en línea



MICROBIOLOGÍA

en ciencias de la salud

Conceptos y aplicaciones

FERNANDO

FERNANDO

MICROBIOLOGÍA

en ciencias de la salud

Conceptos y aplicaciones

Tercera edición

Manuel de la Rosa Fraile

José Prieto Prieto

José María Navarro Marí



ELSEVIER

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



ELSEVIER

© 2011 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

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

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

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

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

ISBN: 978-84-8086-692-7
Depósito Legal: B. 16.370-2011
Impreso en España por SA de Litografía

Advertencia

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

El editor

*No existe una categoría de ciencia que pueda denominarse aplicada.
Existe ciencia y aplicación de la ciencia ligadas entre sí
como el fruto y el árbol del que pende.*

Louis Pasteur, 1871

FERNANDO

FERNANDO

*A los profesores y alumnos de todas las áreas de ciencias de la salud
con nuestros deseos de que este manual les sea de utilidad para adaptarse
a los nuevos tiempos de la vieja ciencia y arte de la microbiología.*

**Manuel de la Rosa
José Prieto
José María Navarro**

FERNANDO

FERNANDO

Autores

Luis Aliaga Martínez

Facultativo Especialista. Medicina Interna.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Gerardo Álvarez de Cienfuegos

Catedrático de Microbiología.
Universidad de Jaén

Francisco Javier Aragón Sánchez

Jefe de Servicio de Cirugía, Unidad de Pie Diabético.
Clínica Nuestra Sra. de la Paloma. Las Palmas de Gran Canaria

Javier Aznar Martín

Catedrático de Microbiología. Universidad de Sevilla.
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Antonio Bascones Martínez

Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia.
Universidad Complutense. Madrid

José Barberán López

Profesor Asociado. Universidad Complutense.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid

Francisco Javier Blanco Palenciano

Profesor Asociado. Universidad de Extremadura. Badajoz.
Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario. Badajoz

Emilio Bouza Santiago

Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
Jefe de Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Manuel Casal Román

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina de Córdoba.
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Ramón Cisterna Cáncer

Catedrático de Microbiología.
Universidad del País Vasco. Bilbao

Gustavo Cilla Eguiluz

Jefe de Sección. Servicio de Microbiología.
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián

Marina de Cueto López

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

x Autores

José María Eiros Bouza

Servicio de Microbiología e Inmunología.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

María Amelia Fernández Sierra

Profesora de la Escuela Universitaria Virgen de las Nieves.
Jefa de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

José María García-Arenzana Anguera

Profesor Titular. Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad del País Vasco. San Sebastián.
Jefe de Sección. Servicio de Microbiología.
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián

Carlos García Riestra

Profesor Titular de Microbiología.
Universidad de Santiago de Compostela

José Ángel García Rodríguez

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.
Jefe del Departamento de Microbiología. Hospital Universitario de Salamanca

José Elías García Sánchez

Profesor Titular de Microbiología. Universidad de Salamanca.
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Salamanca

Javier Garau Alemany

Jefe del Departamento de Medicina Interna. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona

Antonio Cándido Gómez García

Catedrático de Microbiología.
Universidad de Extremadura. Badajoz

M.^a Luisa Gómez-Lus Centelles

Profesora Titular del Departamento de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid

Jesús Guinea Sánchez

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid
Servicio de Microbiología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

M.^a Elena Jiménez Romano

Profesora Asociada de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada.
Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital
Universitario Virgen de las Nieves. Granada

José Luis Lázaro Martínez

Jefe de la Unidad de Pie Diabético. Clínica Universitaria de Podología.
Universidad Complutense. Madrid

José Leiva León

Director del Laboratorio de Microbiología.
Clínica Universitaria de Navarra

FERNANDO

Juan R. Maestre Vera

Servicio de Microbiología.
Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid

Estrella Martín Mazuecos

Jefa de Servicio de Microbiología.
Hospital de Valme. Sevilla

David Martínez Hernández

Profesor Titular de Medicina Preventiva.
Universidad Complutense. Madrid

Antonio Manuel Martín Sánchez

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Las Palmas de Gran Canaria

Luis Martínez Martínez

Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

Purificación Martínez Muñoz

Diplomada en Enfermería. Enfermera Supervisora.
Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Josep Mensa Pueyo

Consultor Servicio de Infecciones.
Hospital Clínic. Barcelona

Consuelo Miranda Casas

Jefe de Sección. Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Juan Luis Muñoz Bellido

Profesor del Departamento de Medicina Preventiva. Salud Pública y Microbiología Médica.
Universidad de Salamanca

Patricia Carmen Muñoz García

Profesora Titular del Departamento de Microbiología. Universidad Complutense. Madrid

José María Navarro Marí

Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería. Hospital Virgen de las Nieves. Granada
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo

Jefe del Servicio de Microbiología e Inmunología.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Álvaro Pascual Hernández

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.
Jefe de Sección de Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Evelio Perea Pérez

Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.
Jefe del Departamento de Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Mercedes Pérez Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

xii Autores

Emilio Pérez Trallero

Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. San Sebastián.
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián

Juan José Picazo de la Garza

Catedrático de Microbiología. Universidad Complutense. Madrid
Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

María Porta Sanfeliu

Enfermera. Supervisora de Enfermería del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

José Prieto Prieto

Catedrático de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid

María del Carmen Ramos Tejera

Médico. Departamento de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid

Carmen Rodríguez Avial López-Doriga

Profesora Titular. Departamento de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid

Javier Rodríguez Granjer

Facultativo Especialista de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Manuel Rodríguez Iglesias

Jefe de Servicio de Microbiología.
Hospital Puerta del Mar. Cádiz

María Dolores Rojo Martín

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Manuel de la Rosa Fraile

Jefe de Servicio de Microbiología.
Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Carmen de la Rosa Ruiz

Médico. Madrid

Miguel Rosales Rodríguez

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Alfonso Ruiz-Bravo López

Catedrático de Microbiología. Universidad de Granada

Antonio Sampedro Martínez

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

FERNANDO

Sara Sanbonmatsu Gámez

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Microbiología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Isabel Sánchez Romero

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Microbiología.
Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Manuela Skodova

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Manuel Segovia Hernández

Catedrático Microbiología. Universidad de Murcia
Jefe del Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

María Dolores Torres Rayo

Diplomada en Enfermería. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

María Carmen Ubago Linares

Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

José Luis Valle Rodríguez

Médico. Profesor de Microbiología.
Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid

FERNANDO

FERNANDO

Prólogo

Han transcurrido tan solo siete años desde que se publicara la segunda edición de este excelente texto de *Microbiología en ciencias de la salud. Conceptos y aplicaciones*. Un período de tiempo que, no por su cortedad y sí, tal vez, por su significación simbólica —recordemos que el número 7 expresa plenitud— ha sido particularmente prolífico y fecundo para las profesiones sanitarias en su conjunto y, entre ellas, para la profesión enfermera en particular.

Un período de tiempo en el que ha sido necesario llevar a cabo una revisión profunda de las nuevas necesidades del sistema sanitario, los recursos humanos que lo vertebran, las nuevas necesidades de salud, el reto de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación aplicadas a la sanidad y —cómo no— el eterno reto de los desafíos deontológicos, que, bajo la forma de *actitudes*, dan forma a estas obras de alfarero que constituyen todas y cada una de nuestras profesiones. Una labor permanente, muchas veces callada y siempre dispuesta a dar lo mejor de sí misma al cuidado de la salud y a la mayor seguridad de los pacientes.

Ese proceso acelerado ha propiciado también que, en estos siete años, hayamos tenido la oportunidad de revisar el texto anterior, incorporando nuevas y brillantes aportaciones y reestructurando algunos temas de cara a su mejor comprensión. Como ya advertíamos en el prólogo a su segunda edición, se trata de un libro de texto que, quien escribe, ha visto nacer y, ahora con mayor autoridad, puede afirmar que constituye un verdadero referente en la materia. Buena prueba de ello es el nuevo texto que, con extraordinaria ilusión, ponemos en manos del lector.

Como enfermero, para quien su *oficio* lo lleva casi exclusivamente a cuidar de los demás, esto es, a *promover la vida*, constituye un motivo de orgullo poder actuar de estímulo para la lectura sosegada, seria y verdaderamente académica de un texto que, sin perder un ápice de su esencia científica, es ilustrativo, conociendo la identidad de sus autores, de algo que va más allá de ese propósito puramente científico y que se nos presenta como herramienta para mejorar los cuidados de salud, prevenir la enfermedad y propiciar el mayor bienestar de las personas.

Éste es el verdadero sentido de cualquier libro de texto marcadamente sanitario como lo es el que tengo la oportunidad de presentar. Éste es el motivo de su éxito anticipado y de su consolidación a través de esta edición nueva y actualizada de la que todos los profesionales nos sentimos orgullosos y tras cuya lectura se siente el inmenso honor de compartir un campo tan maravilloso como el de las ciencias de la salud.

En un tiempo en el que no se puede entender la atención sanitaria integral si no es por la convergencia autónoma y, a su vez, interdependiente de todos los profesionales que en ella concurren, esta *Microbiología en ciencias de la salud* constituye un trabajo de todos y para todos. Y somos también todos y desde luego quien escribe este prólogo los primeros en mostrarnos agradecidos a quienes, como los autores de este libro, con su ciencia, su conciencia y su compromiso, nos ayudan a ser mejores profesionales.

Prof. Dr. Máximo A. González Jurado
Presidente del Consejo General
de Colegios Oficiales de Enfermería de España

FERNANDO

Índice de capítulos

Autores	ix
Prólogo	xv
CAPÍTULO 1 Conceptos básicos.....	1
<i>Manuel de la Rosa Fraile, José Prieto Prieto y José María Navarro Marí</i>	
1.1 Microbiología: una ciencia apasionante	1
1.2 Concepto y definición	1
1.3 Recuerdo histórico	2
1.4 Ámbito	3
1.5 Contenidos	3
1.6 Clasificación	4
1.6.1 Clasificación por tamaño.....	4
1.6.2 Clasificación por nivel de organización	5
1.7 Nomenclatura.....	5
1.8 Postulados de Koch.....	6
CAPÍTULO 2 La célula bacteriana	9
<i>Ramón Cisterna Cáncer, Alfonso Ruiz Bravo López y María del Carmen Ramos Tejera</i>	
2.1 Métodos de estudio	9
2.1.1 El microscopio	9
2.1.2 Tinciones	10
2.2 Medios de cultivo.....	11
2.3 Bacterias: morfología, agrupaciones y estructuras	12
2.3.1 Estructuras externas: pared	13
2.3.2 Estructuras internas.....	14
2.4 Fisiología: nutrición, crecimiento y aislamiento de las bacterias	15
2.5 Crecimiento bacteriano	15
2.5.1 Condiciones ambientales y crecimiento bacteriano.....	15
2.5.2 Valoración del crecimiento bacteriano.....	16
2.5.3 Fases del crecimiento bacteriano	16
2.5.4 Formación de biofilms	17
2.5.5 Aislamiento de microorganismos. Cultivos puros. Recuento de bacterias	17
2.6 Identificación de las bacterias	18
CAPÍTULO 3 Genética bacteriana	21
<i>Alfonso Ruiz-Bravo López, María Luisa Gómez-Luz Centelles y Mercedes Pérez Ruiz</i>	
3.1 Material genético en bacterias. Ácidos nucleicos	21

xviii Índice de capítulos

3.1.1	Cromosoma bacteriano. Genes	24
3.1.2	ADN extracromosómico, genes extracromosómicos. Plásmidos.....	24
3.2	Funciones del ADN bacteriano	25
3.2.1	Regulación genética de las bacterias.....	26
3.3	Variaciones genéticas bacterianas.....	26
3.3.1	Mutaciones.....	26
3.3.2	Intercambio genético.....	27
3.4	Ingeniería genética.....	28
CAPÍTULO 4	Determinantes de la infección	31
	<i>Juan Ramón Mestre Vera, Gerardo Álvarez Cienfuegos e Isabel Sánchez Romero</i>	
4.1	Patogenicidad y virulencia.....	31
4.1.1	Toxinas.....	33
4.2	El proceso de infección.....	33
4.2.1	Adquisición de microorganismos infecciosos.....	34
4.3	Defensas naturales contra la infección	35
4.3.1	Resistencia natural. Barreras físicas y químicas	36
4.3.2	Microbiota nativa	37
4.4	Inflamación	38
4.5	Fagocitosis	39
4.5.1	Células asesinas naturales (NK, <i>natural killer</i>)	40
4.6	Complemento.....	40
4.7	Citocinas	41
4.8	Interferones	41
4.9	Respuesta generalizada a la infección. Fiebre	41
CAPÍTULO 5	El sistema inmune y los agentes infecciosos	43
	<i>Alfonso Ruiz-Bravo López, José Leiva León y Carlos García Riestra</i>	
5.1	Inmunología. Respuesta inmune específica.....	43
5.1.1	Antígenos	44
5.1.2	Células de la respuesta inmune específica	45
5.1.3	Respuesta de linfocitos B: producción de anticuerpos	47
5.1.4	Respuesta de linfocitos T: inmunidad celular	50
5.1.5	Superantígenos.....	50
5.2	Reacciones de hipersensibilidad	51
5.3	Autoinmunidad. Tolerancia.....	51
5.4	Inmunodeficiencias	51
5.5	Inmunoterapia e inmunoprevención	52
5.5.1	Inmunoterapia pasiva	52

5.5.2	Inmunoterapia activa.....	52
5.5.3	Inmunoprevención. Vacunas	53
5.6	Grupos serológicos en los microorganismos	53
CAPÍTULO 6	Quimioterapia	55
	<i>José Ángel García Rodríguez, Álvaro Pascual Hernández y José Barberán López</i>	
6.1	Antibióticos y quimioterápicos.....	55
6.2	Antibiograma	56
6.3	Mecanismo de acción	58
6.4	Clasificación de los antibióticos	59
6.5	Resistencias.....	60
	6.5.1 Consecuencias negativas de la utilización de antimicrobianos	61
6.6	Política de antibióticos. Quimioprofilaxis	61
	6.6.1 Quimioprofilaxis	62
6.7	Asociaciones de antimicrobianos	62
6.8	Toxicidad	62
CAPÍTULO 7	Control de los microorganismos. Esterilización y desinfección. Gestión de situaciones emergentes	65
	<i>M.^a Amelia Fernández Sierra, Miguel Rosales Rodríguez, María Porta Sanfeliu y M.^a Dolores Torres Rayo</i>	
7.1	Introducción histórica	65
7.2	¿Por qué limpiar, desinfectar o esterilizar el material sanitario?.....	65
7.3	Limpieza	66
	7.3.1 Concepto de limpieza.....	66
	7.3.2 Tipos de limpieza	67
7.4	Desinfección	68
	7.4.1 Clasificación de los desinfectantes.....	68
	7.4.2 Factores que afectan a la desinfección	68
	7.4.3 Condiciones que debe reunir un buen desinfectante.....	69
	7.4.4 Normas generales para el uso correcto de desinfectantes	69
7.5	Endoscopios: limpieza y desinfección.....	70
	7.5.1 Limpieza mecánica	70
	7.5.2 Desinfección	70
	7.5.3 Esterilización.....	71
7.6	Esterilización	71
	7.6.1 Nivel SAL (<i>Sterility Assurance Level</i>).....	71
	7.6.2 Mecanismos de muerte de los agentes esterilizantes	71

xx Índice de capítulos

7.6.3	Velocidad de muerte microbiana.....	72
7.6.4	Definición de términos	72
7.6.5	Dosis de esterilización	73
7.6.6	Procesos de esterilización basados en la sobreletalidad y la carga microbiana	73
7.6.7	Procedimientos de esterilización.....	74
7.6.8	Esterilización de material contaminado por priones y ciclos especiales de esterilización.....	77
7.6.9	Ciclo <i>flash</i>	77
7.6.10	Controles de calidad de los procesos de esterilización ..	78

CAPÍTULO 8 Prevención de la infección. Medidas de aislamiento. Quimioprofilaxis. Inmunoprevención: sueros y vacunas 79
David Martínez Hernández, Juan José Picazo de la Garza y José Elías García Sánchez

8.1	Prevención de la infección	79
8.1.1	Vigilancia epidemiológica	80
8.2	Aislamiento.....	80
8.2.1	Cadena epidemiológica.....	81
8.2.2	Medidas que hay que adoptar	81
8.3	Quimioprofilaxis	84
8.4	Inmunoprofilaxis.....	85
8.4.1	Vacunas y calendario vacunal	85
8.4.2	Inmunoglobulinas (IG).....	90
8.4.3	Sueros heterólogos.....	91

CAPÍTULO 9 Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Introducción. Diagnóstico directo 93
Javier Aznar Martín, José Mensa Pueyo y Mercedes Pérez Ruiz

9.1	Aproximación diagnóstica.....	93
9.2	Procedimientos de diagnóstico microbiológico.....	94
9.3	Toma, conservación y transporte de muestras para estudios microbiológicos	95
9.4	Protección del personal en el manejo de muestras clínicas y frente a agentes biológicos	98
9.5	Técnicas de detección de antígeno.....	100
9.6	Genética molecular en el diagnóstico de las infecciones.....	100

CAPÍTULO 10 Diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas. Diagnóstico indirecto..... 105
Javier Aznar Martín, Sara Sanbonmatsu Gámez y Antonio Sampedro Martínez

FERNANDO

10.1	Fundamentos del diagnóstico serológico.....	105
10.2	Muestras para el diagnóstico serológico.....	106
10.3	Técnicas serológicas	107
10.3.1	Aglutinación.....	108
10.3.2	Inmunofluorescencia indirecta.....	109
10.3.3	Reacción de fijación de complemento	109
10.3.4	Enzimoimmunoensayo (EIA o ELISA).....	110
10.3.5	Quimioluminiscencia (CLIA).....	111
10.3.6	Western-blot. Inmunoblot	112
10.3.7	Detección de antígeno.....	112
10.4	Reacciones cruzadas	113
10.5	Pruebas cutáneas.....	114
10.6	Fiabilidad de las pruebas diagnósticas.....	114
CAPÍTULO 11	Cocos grampositivos y gramnegativos	117
	<i>Emilio Pérez Trallero, Marina de Cueto López y Patricia Muñoz García</i>	
11.1	Género <i>Staphylococcus</i>	117
11.1.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	118
11.1.2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	120
11.1.3	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	121
11.1.4	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	121
11.2	Género <i>Streptococcus</i>	121
11.2.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	121
11.2.2	<i>Streptococcus agalactiae</i>	124
11.2.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	124
11.2.4	Género <i>Enterococcus</i>	125
11.2.5	Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	126
11.3	Género <i>Neisseria</i>	126
11.3.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	127
11.3.2	<i>Neisseria meningitidis</i>	127
11.4	Cocos anaerobios.....	129
CAPÍTULO 12	Bacilos grampositivos	131
	<i>Emilio Pérez Trallero, Marina de Cueto López y Consuelo Miranda Casas</i>	
12.1	<i>Corynebacterium</i>	131
12.1.1	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	131
12.1.2	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	132
12.1.3	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	132
12.2	<i>Listeria</i>	132
12.3	<i>Bacillus</i>	133
12.4	<i>Clostridium</i>	134

xxii Índice de capítulos

12.4.1	<i>Clostridium perfringens</i>	134
12.4.2	<i>Clostridium botulinum</i>	135
12.4.3	<i>Clostridium tetani</i>	136
12.4.4	<i>Clostridium difficile</i> . Colitis postantibiótica	136
12.5	<i>Lactobacillus</i> y <i>actinomices</i>	136
CAPÍTULO 13 Bacilos gramnegativos		139
<i>Álvaro Pascual Hernández, Luis Martínez Martínez y Marina de Cueto López</i>		
13.1	<i>Enterobacteriaceae</i>	139
13.1.1	<i>Salmonella</i> , <i>Salmonella enterica</i> y <i>Salmonella typhi</i>	141
13.1.2	<i>Shigella</i>	141
13.1.3	<i>Escherichia coli</i>	141
13.1.4	<i>Yersinia</i>	142
13.1.5	Otras <i>Enterobacteriaceae</i>	143
13.2	<i>Vibrio</i>	143
13.3	<i>Campylobacter</i>	144
13.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	144
13.5	<i>Acinetobacter</i>	145
13.6	Bacilos gramnegativos anaerobios (<i>Bacteroides</i>).....	145
CAPÍTULO 14 Bacilos gramnegativos exigentes		147
<i>Marina de Cueto López, Estrella Martín Mazuecos y Carmen Rodríguez-Avial López-Doriga</i>		
14.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	147
14.2	<i>Brucella</i>	149
14.3	<i>Legionella</i>	150
14.4	<i>Bordetella</i>	152
14.5	Otros bacilos gramnegativos exigentes.....	153
CAPÍTULO 15 Espiroquetas		155
<i>José María García-Arenzana Anguera, Sara Sanbonmatsu Gámez y José María Navarro Marí</i>		
15.1	<i>Spirochaetales</i>	155
15.2	<i>Treponema</i>	155
15.3	<i>Borrelia</i>	158
15.4	<i>Leptospira</i>	158
CAPÍTULO 16 Micobacterias		161
<i>Manuel Casal Román, Javier Aznar Martín y Luis Aliaga Martínez</i>		
16.1	Género <i>Mycobacterium</i>	161

FERNANDO

16.2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	162
	16.2.1 Patogenia y cuadros clínicos.....	162
	16.2.2 Diagnóstico de la tuberculosis.....	164
	16.2.3 Tratamiento, quimioprofilaxis y control de la tuberculosis.....	165
16.3	<i>Mycobacterium leprae</i>	165
	16.3.1 Diagnóstico y tratamiento de la infección por <i>M. leprae</i>	166
16.4	Micobacteriosis.....	167
CAPÍTULO 17 Formas especiales de bacterias: <i>Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia y Coxiella</i>..... 169 <i>Gustavo Cilla Eguiluz, José María Eiros Bouza y Carmen Ramos Tejera</i>		
17.1	<i>Mycoplasma</i>	169
17.2	<i>Chlamydia</i>	170
17.3	<i>Rickettsia</i> y <i>Coxiella</i>	172
CAPÍTULO 18 Micosis..... 173 <i>José María García-Arenzana Anguera, Estrella Martín Mazuecos y Jesús Guinea Sánchez</i>		
18.1	Características generales de los hongos.....	173
18.2	Características de las micosis. Identificación de los hongos.....	174
18.3	Micosis superficiales.....	175
18.4	Micosis subcutáneas.....	177
18.5	Micosis sistémicas o profundas.....	177
18.6	Micosis oportunistas.....	178
	18.6.1 Candidiasis.....	178
	18.6.2 Aspergilosis.....	178
	18.6.3 Mucormicosis.....	179
CAPÍTULO 19 Virus..... 181 <i>Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo, José María Navarro Marí y Javier Rodríguez Granger</i>		
19.1	Estructura y clasificación de los virus.....	181
	19.1.1 Clasificación de los virus.....	182
19.2	Replicación de los virus.....	182
19.3	Diagnóstico de las infecciones víricas.....	185
19.4	Prevención y tratamiento de las infecciones víricas.....	186
CAPÍTULO 20 Virus ADN..... 189 <i>Javier Garau Alemany, Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo y José María Navarro Marí</i>		
20.1	Herpesvirus. Características generales.....	189

xxiv Índice de capítulos

20.2	Herpes simple	190
20.3	Virus varicela zóster.....	192
20.4	Citomegalovirus.....	192
20.5	Virus de Epstein-Barr	193
20.6	Viruela.....	194
20.7	Adenovirus.....	194
20.8	Otros virus ADN.....	194
CAPÍTULO 21 Virus ARN.....		197
<i>Ramón Cisterna Cáncer, Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo y José María Navarro Marí</i>		
21.1	Gripe	197
21.2	Parotiditis.....	199
21.3	Sarampión.....	199
21.4	Virus respiratorio sincitial.....	200
21.5	Picornavirus. Rinovirus y enterovirus.....	200
	21.5.1 Poliomielitis.....	200
	21.5.2 Hepatitis A	201
21.6	Rabia.....	202
21.7	Rubéola.....	203
21.8	Rotavirus.....	204
CAPÍTULO 22 Hepatitis vírica. Infección por VIH. Virus emergentes. Priones		205
<i>Evelio Perea Pérez, Antonio Sampedro Martínez y Luis Aliaga Martínez</i>		
22.1	Hepatitis: características generales	205
22.2	Hepatitis B	205
22.3	Hepatitis C	208
22.4	Hepatitis D.....	209
22.5	Virus de la inmunodeficiencia humana.....	209
22.6	Medidas para evitar la infección del personal sanitario de los virus transmitidos por sangre	211
22.7	Enfermedades víricas emergentes.....	212
22.8	Priones	212
CAPÍTULO 23 Protozoos parásitos.....		215
<i>Gustavo Cilla Eguiluz, Antonio Manuel Martínez Sánchez y Manuel Segovia Hernández</i>		
23.1	Protozoos	215
23.2	Amebas	215
	23.2.1 Amebas intestinales	215
	23.2.2 Amebas de vida libre	216

23.3	<i>Giardia</i>	216
23.4	<i>Cryptosporidium</i>	217
23.5	<i>Trichomonas</i>	218
23.6	<i>Leishmania</i>	218
23.7	<i>Toxoplasma</i>	219
23.8	<i>Plasmodium</i>	220
23.9	<i>Trypanosoma</i>	221
CAPÍTULO 24 Parásitos multicelulares.....		223
Manuel Rodríguez Iglesias, José María García-Arenzana Anguera y Juan Luis Muñoz Bellido		
24.1	Helminintos.....	223
	24.1.1 Clasificación y características generales	223
24.2	<i>Enterobius vermicularis</i>	224
24.3	<i>Ascaris</i>	225
24.4	<i>Anisakis</i> y <i>Pseudoterranova</i>	226
24.5	Tenias	227
24.6	<i>Trichinella spiralis</i>	228
24.7	<i>Echinococcus granulosus</i>	229
24.8	Otros helmintos parásitos.....	230
24.9	Diagnóstico de las parasitosis por microscopia	230
	24.9.1 Muestras de heces	230
	24.9.2 Muestras de sangre.....	231
24.10	Alternativas a la microscopia.....	231
24.11	Artrópodos	232
	24.11.1 Artrópodos parásitos en el ser humano.....	232
24.12	Artrópodos que transmiten enfermedades	233
CAPÍTULO 25 Bacteriemia, endocarditis y meningitis		235
Emilio Bouza Santiago, Carmen de la Rosa Ruiz, Marina de Cueto López y Manuel de la Rosa Fraile		
25.1	Bacteriemia	235
	25.1.1 Sepsis puerperal	236
	25.1.2 Sepsis neonatal.....	236
	25.1.3 Bacteriemia transitoria.....	236
25.2	Endocarditis	237
25.3	Hemocultivo.....	238
25.4	Procedimiento de toma de hemocultivo venoso	239
25.5	Fiebre de origen desconocido o de larga evolución.....	240
25.6	Meningitis infecciosa.....	240

FERNANDO

xxvi Índice de capítulos

CAPÍTULO 26	Infección respiratoria	243
	<i>Emilio Bouza Santiago, José Barberán López y Javier Garau Alemany</i>	
26.1	Introducción	243
26.2	Infecciones del tracto respiratorio superior	243
	26.2.1 Resfriado común	243
	26.2.2 Faringitis aguda y amigdalitis	244
	26.2.3 Otitis media	245
	26.2.4 Sinusitis aguda	245
	26.2.5 Otitis externa	245
	26.2.6 Epiglotitis	246
26.3	Infecciones del tracto respiratorio inferior	246
	26.3.1 Gripe	246
	26.3.2 Bronquitis aguda	247
	26.3.3 Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	247
	26.3.4 Neumonía	247
26.4	Muestras para diagnóstico microbiológico de infección respiratoria	250
CAPÍTULO 27	Infección del tracto urinario	253
	<i>Emilio Bouza Santiago, Marina de Cueto López y Carmen de la Rosa Ruiz</i>	
27.1	Infección urinaria. Descripción general	253
	27.1.1 Clasificación de las ITU	254
	27.1.2 Patogenia	254
	27.1.3 Etiología	255
	27.1.4 Epidemiología	255
	27.1.5 Sintomatología	255
27.2	Diagnóstico de las infecciones del tracto urinario	256
	27.2.1 Métodos diagnósticos: urocultivo. Examen microscópico de orina	256
	27.2.2 Técnicas indirectas de diagnóstico de ITU	257
	27.2.3 Obtención de muestras de orina para diagnóstico microbiológico de ITU	257
	27.2.4 Transporte de muestras para urocultivo	258
	27.2.5 Interpretación del urocultivo	258
27.3	Síndrome uretral	259
27.4	Tratamiento de las ITU	259
27.5	Infección urinaria y cateterismo vesical	260
27.6	Infección urinaria en el embarazo	260
27.7	Bacteriuria en el anciano	260

CAPÍTULO 28	Infecciones de transmisión sexual	261
	<i>Emilio Bouza Santiago, José Barberán López</i> <i>e Isabel Sánchez Romero</i>	
28.1	Introducción	261
28.2	Uretritis	262
28.3	Vulvovaginitis	263
	28.3.1 Tricomoniasis	263
	28.3.2 Candidiasis	264
	28.3.3 Vaginosis bacteriana	264
28.4	Sífilis	265
28.5	Herpes genital	266
28.6	Otras enfermedades de transmisión sexual	266
CAPÍTULO 29	Infecciones gastrointestinales	269
	<i>Emilio Bouza Santiago, María Luisa Gómez-Lus Centelles</i> <i>y Antonio Cándido Gómez García</i>	
29.1	Diarreas infecciosas	269
	29.1.1 Etiopatogenia	269
29.2	Fiebre tifoidea	271
	29.2.1 Prevención	271
	29.2.2 Tratamiento	272
29.3	Cólera	272
	29.3.1 Patogenia	272
	29.3.2 Diagnóstico	272
	29.3.3 Tratamiento	272
	29.3.4 Prevención	273
29.4	Síndromes diarreicos comunes	273
	29.4.1 Gastroenteritis víricas	273
	29.4.2 Campylobacteriosis	274
	29.4.3 Salmonelosis	274
	29.4.4 Sigelosis	275
	29.4.5 Gastroenteritis infantil	275
	29.4.6 Diarrea del viajero o del turista	275
	29.4.7 <i>Staphylococcus aureus</i>	276
	29.4.8 Diarrea asociada con el uso de antibióticos	276
	29.4.9 Otros microorganismos causantes de diarrea	277
29.5	<i>Helicobacter pylori</i>	277
CAPÍTULO 30	Infecciones de la piel y los tejidos blandos	279
	<i>Javier Blanco Palenciano, José Barberán López</i> <i>y José Luis Lázaro Martínez</i>	
30.1	Introducción	279
30.2	Piodermas	279

FERNANDO

xxviii Índice de capítulos

30.2.1	Impétigo	280
30.2.2	Foliculitis	280
30.2.3	Forúnculo	280
30.2.4	Celulitis	280
30.2.5	Erisipela	281
30.3	Infecciones necrosantes	282
30.3.1	Fascitis necrosantes	282
30.3.2	Gangrena gaseosa o mionecrosis clostridiana	282
30.3.3	Miositis y mionecrosis no clostridiana	282
30.4	Infecciones secundarias a lesiones previas	282
30.4.1	Infecciones por mordeduras	282
30.4.2	Infecciones de la herida quirúrgica	283
30.4.3	Infecciones asociadas a úlceras por presión e infecciones del pie diabético.	283
30.5	Diagnóstico	284
30.6	Tratamiento	284
CAPÍTULO 31	Úlceras crónicas y pie diabético	285
	<i>José Luis Lázaro Martínez</i> <i>y Francisco Javier Aragón Sánchez</i>	
31.1	Introducción	285
31.2	Concepto de infección en úlcera crónica	285
31.2.1	Diagnóstico de la infección de la úlcera crónica	286
31.2.2	Clasificación de la infección en úlceras crónicas	287
31.2.3	Tratamiento de la infección en úlceras crónicas	287
31.3	Infección en úlceras de pie diabético	287
31.3.1	Gravedad de la infección en úlceras de pie diabético ..	288
31.3.2	Osteomielitis en úlceras de pie diabético	288
31.3.3	Diagnóstico de la infección en úlceras de pie diabético	290
31.3.4	Tratamiento de las infecciones de pie diabético	291
CAPÍTULO 32	Osteomielitis e infecciones osteoarticulares	293
	<i>Consuelo Miranda Casas, María Dolores Rojo Martín</i> <i>y Manuel de la Rosa Fraile</i>	
32.1	Osteomielitis	293
32.1.1	Clasificación y etiopatogenia	293
32.1.2	Manifestaciones clínicas	294
32.1.3	Diagnóstico	295
32.1.4	Tratamiento	295
32.2	Artritis séptica	295
32.2.1	Patogenia y etiología	295
32.2.2	Manifestaciones clínicas	296

32.2.3	Diagnóstico	297
32.2.4	Tratamiento	297
32.3	Infección de prótesis articular.....	297
32.3.1	Patogenia y etiología.....	298
32.3.2	Clasificación.....	298
32.3.3	Manifestaciones clínicas	298
32.3.4	Diagnóstico	299
32.3.5	Tratamiento	299
CAPÍTULO 33	Infecciones generales de la boca.....	301
	<i>María Luisa Gómez-Lus Centelles,</i>	
	<i>José Luis Valle Rodríguez y María del Carmen Ramos Tejera</i>	
33.1	Introducción.....	301
33.2	Microorganismos	301
33.3	Mecanismos de defensa	301
33.4	Formación de la placa.....	302
33.5	Infecciones de la boca no odontógenas	303
33.6	Implicaciones de las enfermedades sistémicas en la cavidad oral	304
CAPÍTULO 34	Infecciones odontógenas	307
	<i>Juan Ramón Maestre Vera, Carmen Rodríguez Avial</i>	
	<i>y Antonio Bascones Martínez</i>	
34.1	Caries.....	307
34.1.1	Introducción	307
34.1.2	Etiopatogenia	307
34.1.3	Diagnóstico	310
34.1.4	Tratamiento	310
34.1.5	Prevención.....	310
34.2	Enfermedad periodontal: gingivitis y periodontitis	310
34.2.1	Introducción	310
34.2.2	Etiopatogenia y clasificación	310
34.2.3	Diagnóstico	313
34.2.4	Tratamiento	313
34.2.5	Prevención.....	314
CAPÍTULO 35	Infección asociada a la asistencia sanitaria	315
	<i>María Amelia Fernández Sierra,</i>	
	<i>María Elena Jiménez Romano,</i>	
	<i>María Carmen Ubago Linares y Manuela Skodova</i>	
35.1	Introducción y definiciones.....	315
35.2	Importancia de la vigilancia y control de la IAAS	316
35.2.1	Trascendencia sanitaria	316
35.2.2	Trascendencia social-humana	317

xxx Índice de capítulos

35.2.3	Trascendencia económica	317
35.2.4	Trascendencia legal	317
35.3	Presentación de las infecciones asociadas	
	a la asistencia sanitaria.....	317
35.4	Tipos de infección asociada a la asistencia sanitaria	318
35.4.1	Infección del tracto urinario.....	318
35.4.2	Infección de herida quirúrgica	318
35.4.3	Neumonía	319
35.4.4	Infección del torrente sanguíneo.....	320
35.4.5	Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en otras localizaciones	320
35.5	Control y prevención de las infecciones asociadas	
	a la asistencia sanitaria.....	321
35.5.1	Vigilancia epidemiológica de la IAAS	322
35.5.2	Medidas de prevención de la infección asociada a la asistencia sanitaria.....	322
CAPÍTULO 36 La infección y los profesionales de enfermería		327
<i>Isabel Sánchez Romero, Purificación Martínez Muñoz y David Martínez Hernández</i>		
36.1	Cadena de la infección.....	327
36.1.1	Microorganismo o agente etiológico.....	327
36.1.2	Reservorio o lugar de residencia natural del microorganismo.....	327
36.1.3	Puerta de salida	328
36.1.4	Modo de transmisión.....	328
36.1.5	Puerta de entrada.....	329
36.1.6	Huésped susceptible.....	329
36.2	Interrupción de la cadena de infección	330
36.3	Criterios para la selección y uso de antisépticos y desinfectantes.....	331
36.4	Intervención de enfermería frente a la cadena de infección.....	331
36.4.1	Agente etiológico	331
36.4.2	Reservorio	333
36.4.3	Puerta de salida	333
36.4.4	Medios de transmisión	333
36.4.5	Puerta de entrada.....	335
36.4.6	Huésped susceptible.....	335
Índice alfabético.....		337

FERNANDO

Conceptos básicos

1

Manuel de la Rosa Fraile,
José Prieto Prieto y
José María Navarro Marí

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La importancia del mundo microbiano.
- La definición de microbiología sanitaria.
- El concepto de microbiología sanitaria a través de la historia, el ámbito y el contenido.
- Los fundamentos de la clasificación de los seres vivos.
- Qué es la denominación e identificación.

1.1 MICROBIOLOGÍA: UNA CIENCIA APASIONANTE

Hace 150 años apenas se sospechaba la existencia del mundo microbiano, un mundo invisible compuesto por miles de millones de seres vivos dotados de una extraordinaria diversidad de especies, funciones y relaciones. El mundo microbiano pobló la Tierra millones de años antes que los animales superiores y es fundamental en el mantenimiento de la actividad biológica. Los microorganismos desempeñan un papel central en el ciclo del carbono y del nitrógeno, y son capaces de adaptarse a situaciones extremas de temperatura, presión, o contaminación radiactiva o química, a las que sucumbe cualquier otra forma de vida.

Sólo los microorganismos en contacto con la piel y las mucosas del hombre superan en número a las células de nuestros tejidos. Más de 300 especies microbianas potencialmente relacionadas con el hombre ejercen directa o indirectamente toda suerte de efectos favorables:

síntesis de vitaminas, procesos digestivos, estímulo inmunológico, etc. Excepcionalmente, sólo unas pocas especies, y en determinadas circunstancias, pueden producir enfermedad en el hombre. A esta última situación dedicamos el libro, pero el alumno no debe olvidar que la enfermedad infecciosa es un resultado excepcional en las relaciones hombre-microorganismo.

1.2 CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La microbiología es una rama de la biología que estudia los organismos microscópicos. Microorganismos, gérmenes, agentes patógenos o simplemente microbios, son términos que utilizaremos indistintamente y como sinónimos en este libro. Esta definición es demasiado simple para conceptualizar el mundo microbiano. Por ello, se intenta referir al ámbito sanitario como «la ciencia que estudia los microorganismos capaces de producir enfermedades», y nos aproximamos más si aplicamos la definición de «la ciencia que

estudia las relaciones de morfología-estructura-composición y función microbiana, así como las alteraciones que producen los microbios en el huésped humano». No obstante, a pesar de todas las definiciones, confiamos en que el lector comprenda mejor el concepto de la asignatura si analizamos la historia, el ámbito y el contenido.

1.3 RECUERDO HISTÓRICO

Las etapas del desarrollo de la microbiología suelen coincidir con avances tecnológicos como el microscopio (Leeuwenhoek, siglo XVII), la industria de los colorantes y el uso del agar (medio sólido) a finales del siglo XIX, y el microscopio electrónico y la biotecnología en el siglo XX (tabla 1.1).

Llaman la atención los escasos avances entre 1675 y 1860. Son tiempos de discusiones

filosóficas acerca del origen de la vida, en los que destacan Redi, Spallanzani y, cien años más tarde, Pasteur, demostrando el error de la teoría de la generación espontánea. En la primera mitad del siglo XIX, Semmelweis establece la naturaleza contagiosa de la fiebre puerperal y su prevención mediante la desinfección de las manos. A finales del siglo XIX un gran número de científicos, entre los que destacan Pasteur (fig. 1.1) y Koch, dan un extraordinario impulso a la microbiología. Lister (fig. 1.2) aplica los estudios de Pasteur a la prevención de la infección quirúrgica. En sólo 20 años se descubre la causa de 25 enfermedades provocadas por bacterias, algunas tan importantes como la tuberculosis, el carbunco, el cólera, la fiebre tifoidea o la peste, que ocasionaban estragos en aquella época.

El último tercio del siglo XX nos deja un sabor agridulce, al frustrarse parcialmente el

Tabla 1.1 Resumen histórico de la microbiología sanitaria

Año	Protagonista	Episodio
1675	A. van Leeuwenhoek (comerciante holandés)	Fabrica el primer microscopio, observa y describe los pequeños <i>animalculus</i>
1790	E. Jenner (médico inglés)	Vacuna antivariólica
1840	I. Semmelweis (médico austríaco)	Intuye la causa de fiebre puerperal y su transmisión por médicos y estudiantes
1860	Pasteur (químico francés, iniciador de la microbiología moderna)	Estudia los microbios que alteran el vino y la cerveza, y establece similitud con infecciones humanas; vacuna del carbunco y la rabia, pasteurización, etc.
1867	J. Lister (cirujano inglés)	Aplica estudios de Pasteur a la prevención de la infección quirúrgica (fig. 1.2)
1880	R. Koch (médico alemán)	Bacilo tuberculoso, postulados, método científico, etc.
1909	P. Ehrlich (médico alemán)	«Bala mágica». Tratamiento de la sífilis, inició la quimioterapia
1929	A. Fleming (médico inglés)	Penicilina
1978	OMS	Declara erradicada la viruela
1980	Biotecnología, nuevas condiciones de vida	Infecciones emergentes (sida, legionelosis, etc.)
2002-2003	Globalización	Síndrome respiratorio agudo severo

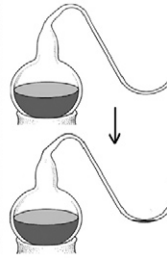
FERNANDO



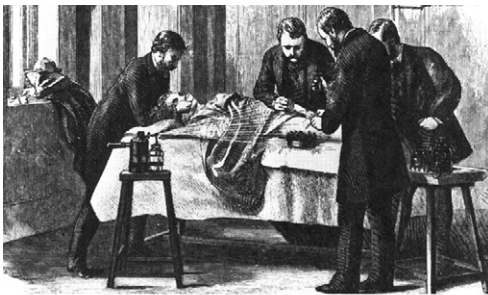
A

FIGURA 1.1

A) Pasteur en su laboratorio. B) Experimentos de Pasteur que demostraban la no existencia de generación espontánea. En los frascos con caldo estéril no aparecen microorganismos, a pesar de comunicarse con el exterior por un «cuello de cisne» que atrapa los microorganismos del aire.



B

**FIGURA 1.2**

Joseph Lister utilizando un aerosol de fenol durante una operación, para reducir la incidencia de infección quirúrgica.

control de las infecciones, tras la euforia de la erradicación de la viruela y la aparición de numerosas enfermedades emergentes. Aparecen además nuevos problemas como la resistencia a los antimicrobianos, la infección del edificio enfermo o la infección de trasplantados y las amenazas de pandemias (mal de las vacas locas, gripe aviar, gripe A). A pesar de todo, el conocimiento en microbiología (patogenia, diagnóstico, etc.) ha avanzado más en los últimos 25 años que en el resto de la historia.

1.4 ÁMBITO

Aunque por la avalancha de conocimientos se han pretendido delimitar especialidades (virología, seroinmunología, parasitología, quimioterapia, biología molecular, etc.), la realidad actual radica en una visión más general. Todo está relacionado, y nuestra asignatura es un ejemplo.

El uso de microorganismos «domesticados» nos abre el camino de la microbiología industrial. Son la base de la fabricación de pan, vino, cerveza, queso, probióticos (yogur, alimentos fermentados) y la producción de sustancias químicas (metano, vitaminas, antibióticos, etc.). Por ingeniería genética, los microorganismos son potenciales fabricantes de cualquier compuesto orgánico. Son motivo de atención en la agricultura, contaminación ambiental y biodeterioro. El aspecto más negativo radica en su posible uso como arma biológica en conflictos bélicos.

En el ámbito sanitario, el interés de la microbiología es común a varias disciplinas: medicina, enfermería, odontología, veterinaria (zoonosis o infecciones que pasan al hombre), alimentación y farmacia, sobre todo. Incluso desde el punto de vista científico es inseparable de los estudios de genética y bioquímica.

1.5 CONTENIDOS

La microbiología sanitaria se ocupa fundamentalmente del estudio de los microorganismos que producen enfermedad. Éstos engloban bacterias, hongos, virus, protozoos, helmintos y artrópodos, que se estudian en los apartados de bacteriología, micología, virología y parasitología (protozoos, helmintos y artrópodos), respectivamente. En nuestro libro estos apartados van precedidos de unos capítulos generales (los 7 siguientes capítulos) en los que se asientan las bases de estructura, composición y función, genética y quimioterapia, así como

las relaciones microorganismo-huésped. Los capítulos 9 y 10 tratan las características generales del diagnóstico de las enfermedades infecciosas, aspecto importantísimo en esta disciplina. La parte específica se ocupa del estudio de los agentes etiológicos (microbios patógenos) más importantes. En todos ellos se abordarán las características biológicas fundamentales con la finalidad de: *a*) conocer cómo producen la enfermedad (patogenia); *b*) por qué producen el cuadro clínico; *c*) hacer el diagnóstico etiológico y, según en qué caso, *d*) cómo hacer el tratamiento y prevención. Dedicamos también algunos capítulos a las enfermedades infecciosas más relevantes. Los últimos capítulos son de carácter práctico, referidos al control y prevención de la infección, mediante la esterilización, desinfección e inmunización. Aunque se citan a lo largo de la asignatura, hemos preferido situarlos al final por su interés sanitario y así, tras conocer la asignatura, creemos que el lector estará más capacitado para determinar la importancia de su aplicación.

1.6 CLASIFICACIÓN

Consiste en agrupar los organismos atendiendo a sus características. Cuando se habla de unos pocos objetos o individuos es fácil entenderse, pero si pretendemos estudiar los seres vivos o más concretamente el mundo microbiano, tenemos que clasificarlos y denominarlos para hablar el mismo idioma. Así, al citar por ejemplo *Escherichia coli*, los interlocutores sabrán a qué microorganismo, con sus características biológicas y patogénicas, nos referimos, de entre los miles de especies de bacterias existentes. En estos dos aspectos, clasificación y nomenclatura, consiste la taxonomía.

Hay muchos criterios o formas de clasificar los microorganismos (p. ej., el tamaño), pero por su plasticidad y variabilidad es más científico clasificarlos por su nivel de organización.

1.6.1 Clasificación por tamaño

- **Virus:** son los microorganismos patógenos más pequeños que se conocen, no visibles por el microscopio óptico; son parásitos intracelulares obligados y tienen un solo tipo de ácido nucleico (ADN o ARN), pero no los dos. Sus dimensiones oscilan entre 20 y 300 nanómetros (nanómetro = nm = 1/1.000 micras = 10⁻⁹ metros).
- **Bacterias:** más grandes y complejas que los virus (fig. 1.3), normalmente son visibles por el microscopio óptico. Poseen ambos tipos de ácidos nucleicos (ADN y ARN). Sus dimensiones oscilan entre 0,2 y 2 μm.
- **Hongos:** mayores que las bacterias.
- **Parásitos:** término que se utiliza para referirse a diversos microorganismos, protozoos y organismos pluricelulares (principalmente gusanos), capaces de producir enfermedades.

A simple vista se puede observar una partícula que mida aproximadamente 0,1 mm (100 μm) (equivalente a la punta de un alfiler o a lo que sería el tamaño de 100 bacterias juntas).

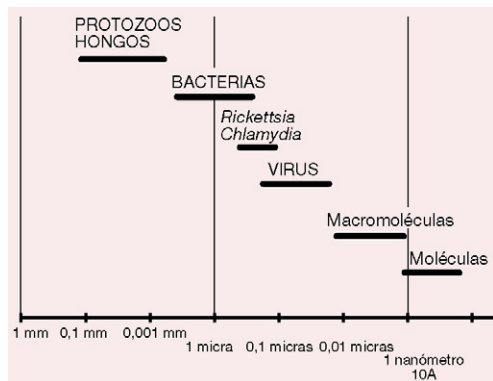


FIGURA 1.3

Clasificación por tamaños de los microorganismos.

Tabla 1.2 Nivel de organización de los seres vivos

Nivel de organización celular	Super-reino	Reino	Agentes patógenos
Compleja pluricelular	Eucariota	Animal	Artrópodos Helmintos
		<i>Fungi</i>	Hongos
Compleja unicelular	Eucariota	<i>Fungi</i>	Hongos (levaduras)
		Animal	Protozoos
Elemental unicelular	Procariota	Protista	Bacterias
Elemental acelular			Virus Priones

1.6.2 Clasificación por nivel de organización

Tradicionalmente se admitían el reino animal y el reino vegetal, pero el descubrimiento del mundo microbiano desorientó a los taxonomistas. Los avances en el conocimiento estructural y funcional han permitido establecer una clasificación donde los agentes de importancia sanitaria se sitúan como se presenta en la tabla 1.2.

Los virus y priones son agentes infecciosos, pero no se les ha reconocido ni clasificado entre los seres vivos. Por otro lado, el reino vegetal no tiene interés infeccioso para nosotros, y por tanto no se trata en este libro.

Los reinos se subdividen en clases en las que se incluyen los órdenes (fig. 1.4). Cada orden engloba una o varias familias en las que se agrupan los géneros, y en éstos las especies y los tipos. La **categoría básica** es la **especie**, constituida por los individuos o cepas de gran parecido y características comunes. La homología (afinidad) de ácidos nucleicos, sobre todo de los ARN ribosómicos, es clave para definir la pertenencia a una especie determinada. En microbiología suele llamarse aislado o aislamiento a un microorganismo único obtenido desde un enfermo. Una cepa es el conjunto de individuos obtenidos en cultivo puro descendientes de un

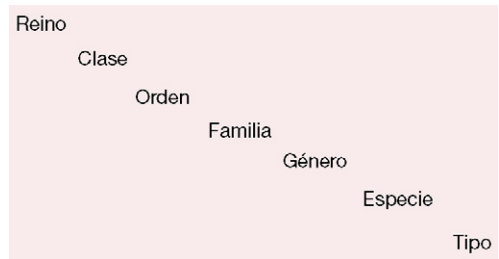


FIGURA 1.4

Ordenación de los microorganismos.

solo aislamiento. Un **clon** corresponde a los descendientes de un individuo. El concepto de clon reviste gran interés en epidemiología. En muchos casos, cepa y clon se consideran sinónimos.

1.7 NOMENCLATURA

Como para todos los seres vivos (p. ej., *Homo sapiens*), se utiliza el sistema binomial de Linneo (1758). Se refiere a la designación científica con nombres admitidos internacionalmente (en general nombres en latín o griego).

Los nombres de cada especie constan de dos palabras. La primera, denominada género (que puede ser común a varias especies), se basa en el descubridor o en algún microbiólogo

FERNANDEZ

destacado (p. ej., Escherich=*Escherichia*), en un lugar geográfico u organización (p. ej., *Legionella*) o en alguna de sus características, como *Staphylococcus* (racimo). A esta primera palabra (género) se le pone un «apellido» adecuado (epíteto) para cada especie basado en alguna característica típica del microorganismo o de la enfermedad que produce. Por ejemplo, *Escherichia coli* (colon), *Staphylococcus aureus* (dorado), *Legionella pneumophila* (pulmón). El nombre que corresponde al género se escribe con mayúscula, y el «apellido» que caracteriza la especie con minúscula. Ambos se escribirán en cursiva (o subrayados), diferenciándose del resto del texto. Cuando nos referimos a especies es frecuente (siempre que no se preste a errores) abreviar el nombre del género utilizando la inicial seguida de un punto, así *Escherichia coli* suele abreviarse como *E. coli*. Cuando nos referimos al conjunto de todas las especies de un género, después del nombre del género se suelen añadir las letras spp. (p. ej., *Legionella* spp. significa todas las especies del género *Legionella*) y cuando nos referimos a una sola especie dentro de un género, pero no sabemos exactamente cuál es, añadimos sp. (p. ej., *Legionella* sp. significa una especie de *Legionella* que sólo hemos identificado por el género).

Cuando hablamos de *E. coli* O157:H7 hablamos de un **serotipo** (grupo de microorganismos dentro de esa especie que comparten determinados antígenos) de la especie *E. coli* perteneciente al género *Escherichia*, de la familia *Enterobacteriaceae*.

Es también frecuente la utilización de nombres «populares» o coloquiales para algunos microorganismos. Estos nombres populares hacen referencia a alguna característica importante, como su forma, la enfermedad que causan o su descubridor. Así, *Escherichia coli*=*E. coli*=colibacilo (bacilo del intestino); *Neisseria meningitidis*=meningococo (coco causante de la meningitis); *Mycobacterium leprae*=bacilo de Hensen (su descubridor)=bacilo de la lepra.

Cuando estamos ante un microbio patógeno obtenido (aislado) a partir de un enfermo o del ambiente, sus características patogénicas, morfológicas, de tinción, bioquímicas, serológicas, análisis genético, etc., nos permiten superponer sus propiedades a las previamente descritas, es decir, encuadrarlas sucesivamente en una familia, género y especie, llegando a lo que llamamos **identificación**, que puede equivaler al diagnóstico. Una vez identificado un microorganismo, a veces es necesario efectuar el **tipado**, que consiste en identificar grupos de microorganismos dentro de la especie, de tal manera que nos permita concluir si dos o varios aislados distintos (p. ej., la misma especie bacteriana aislada de diversos pacientes) corresponden a un único clon o pertenecen a clones diferentes. La identificación es trascendental para el diagnóstico y tratamiento. El tipado permite marcar o trazar el recorrido y verificar cómo se diseminan los agentes patógenos, lo que es de gran interés en epidemiología para descubrir, por ejemplo, el origen y evolución de brotes y epidemias.

1.8 POSTULADOS DE KOCH

En 1880 Koch establece sus llamados **postulados** o **criterios** que se deben cumplir para decidir si un determinado microbio es el agente causal de una determinada enfermedad infecciosa:

1. En una enfermedad infecciosa el microorganismo causante se encuentra en el enfermo en todos los casos.
2. El organismo debe poder ser cultivado a partir de los productos o secreciones del enfermo en todas las ocasiones.
3. El microorganismo debe reproducir la enfermedad cuando es inoculado a un animal susceptible.
4. El microorganismo debe poder ser de nuevo recuperado (cultivado) a partir del animal experimentalmente infectado.

Con posterioridad al establecimiento de los postulados de Koch se descubrieron los virus, microorganismos que no crecen en medios artificiales sin células como hacen las bacterias.

Actualmente, también se conoce que existen enfermedades que para su desarrollo requieren la colaboración de más de un microorganismo (coinfecciones o enfermedades polimicrobianas) (bacterias, hongos, protozoos y virus) (p. ej., la vaginosis bacteriana [sección 28.3.3], la enfermedad periodontal [sección 34.2]) y que algunos

microorganismos son capaces de causar no una sola sino diversas enfermedades (p. ej., *Staphylococcus aureus* [sección 11.1.1] y *Escherichia coli* [sección 13.1.3]).

A pesar de estos problemas, la aplicación rigurosa de los postulados de Koch permitió el rápido descubrimiento de los agentes etiológicos de la mayoría de las enfermedades infecciosas importantes; por ejemplo, el cólera (*Vibrio cholerae*, Koch) en 1854; la fiebre de Malta (*Brucella*, Bruce) en 1887, la sífilis (*Treponema pallidum*, Shaudinn y Hoffman) en 1905, etc.

La célula bacteriana

Ramón Cisterna Cáncer,
Alfonso Ruiz Bravo López y
María del Carmen Ramos Tejera

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los métodos de observación de las bacterias.
- Los fundamentos de las técnicas de cultivo.
- Las principales características morfológicas de las bacterias.
- La función de las diferentes estructuras.
- Los fundamentos de la identificación de las bacterias.

El pequeño tamaño, la transparencia que dificulta su observación y el desconocimiento de algunas características metabólicas y antigénicas explican que el mundo microbiano estuviera asentado hasta hace poco en la ignorancia humana. Sencillos, pero ingeniosos métodos, han permitido conocer lo que hoy sabemos de las bacterias. Revisaremos los más habituales.

2.1 MÉTODOS DE ESTUDIO

2.1.1 El microscopio

El **microscopio óptico** permite ampliar el tamaño de las imágenes. Es decir, aumenta la capacidad de observar dos puntos muy próximos, que a simple vista parecen un único punto, como puntos separados, lo que se denomina poder de **resolución** del microscopio. Los microscopios ópticos no resuelven más de $0,2 \mu\text{m}$ (micras o milésimas de milímetro), pero es suficiente para observar la mayoría de las bacterias, no así los virus. Normalmente

se utilizan los llamados **microscopios compuestos** (fig. 2.1), que constan de un sistema de iluminación (lámpara y **condensador**), un grupo de lentes próximas al objeto que hay que estudiar (**objetivo**) y otro grupo de lentes próximas a los ojos del observador (**ocular**). El **aumento total** se calcula multiplicando los aumentos del objetivo por los del ocular, pudiendo llegar hasta 1.250 aumentos.

Los condensadores especiales de **campo oscuro**, que iluminan oblicuamente las muestras, permiten aumentar algo la resolución de los microscopios. Son útiles para observar bacterias muy finas, como el agente causante de la sífilis.

Los **microscopios electrónicos** utilizan haces de electrones en vez de luz y permiten observar objetos mucho más pequeños (p. ej., $0,001 \mu\text{m}$) que el microscopio óptico, como son los virus o estructuras bacterianas.

Los objetos que van a observarse al microscopio se denominan **preparaciones**, que normalmente se elaboran depositando una gota de la muestra problema sobre el vidrio

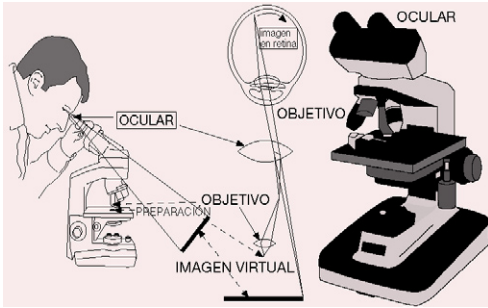


FIGURA 2.1

Microscopio compuesto.

(portaobjetos), se deja secar y se aplican colorantes especiales (**tinciones**).

Cuando la observación al microscopio se realiza directamente en preparaciones sin secar ni teñir, hablamos de **examen en fresco**. Las **preparaciones en fresco** se utilizan, por ejemplo, en el examen de heces para la observación de parásitos (protozoos, huevos de gusanos) o para observar la movilidad de bacterias.

2.1.2 Tinciones

Son procedimientos usados para teñir, y así visualizar, diferentes microorganismos, entre ellos las bacterias, que normalmente no serían visibles al microscopio óptico por ser trans-

parentes. Las tinciones se efectúan generalmente sobre bacterias desecadas y calentadas para coagular sus proteínas (**fijación**).

1. Tinción de Gram: es la más importante, es una prueba rápida y sencilla, y la que más se emplea para observar las bacterias; utiliza un colorante (violeta), un mordiente o fijador del colorante (yodo), un decolorante (alcohol) y otro colorante (normalmente rojo, como safranina) para teñir de diferente color las bacterias que se decoloraron en la primera fase de la tinción (fig. 2.2).

La tinción de Gram permite clasificar las bacterias en gramnegativas (se decoloran con el alcohol y vuelven a colorearse con el segundo colorante, por lo que se ven rojas) y grampositivas (no se decoloran con el alcohol y siguen de color violeta).

2. Tinción ácido-alcohol resistente o de Ziehl: es útil para el estudio de las micobacterias, cuya compleja pared dificulta la tinción de Gram. Se tiñe la preparación calentándola con el colorante rojo fucsina, después se decolora con una mezcla de alcohol y ácido, y por último se tiñe otra vez con azul de metileno. Las bacterias ácido-alcohol resistentes, como el bacilo tuberculoso o el de la lepra, se ven de color rojo (no se han decolorado con el ácido-alcohol) y las demás se ven azules o verdes.

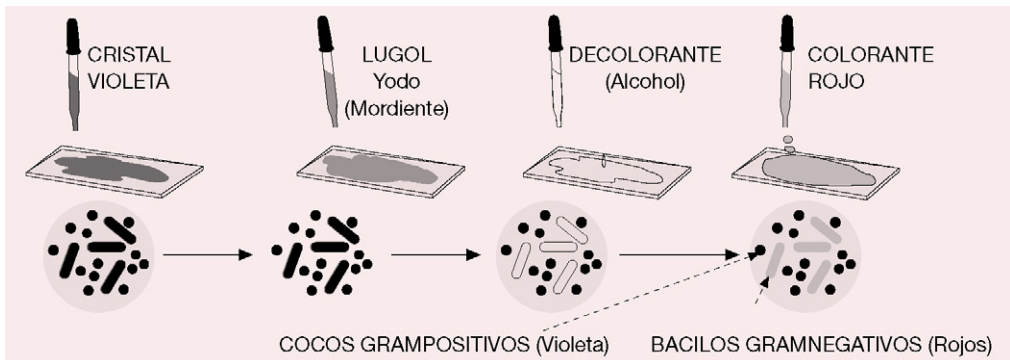


FIGURA 2.2

Tinción de Gram.

FERNANDO

Existen otras muchas tinciones para observar estructuras especiales en las bacterias. Así, hay tinciones para cápsulas, esporas, flagelos, etc. Para la observación de protozoos parásitos en sangre suele utilizarse la tinción habitual de frotis sanguíneos (**tinción de Giemsa**).

2.2 MEDIOS DE CULTIVO

El crecimiento bacteriano fuera de su hábitat natural (p. ej., cuando se realiza en el laboratorio) se denomina **crecimiento en cultivo**. Un **cultivo** es una población de microorganismos que crece en un medio artificial, y el soporte que permite el crecimiento de las bacterias fuera de su hábitat se llama **medio de cultivo**.

Los medios de cultivo permiten obtener poblaciones de bacterias *in vitro*, es decir, en el laboratorio, en contraste con el desarrollo de un microorganismo en un huésped viviente o *in vivo*.

Los medios de cultivo son mezclas complejas de sustancias químicas y/o productos naturales (proteínas, sangre, suero, etc.) capaces de soportar el crecimiento de las bacterias. Pueden ser líquidos o sólidos.

Los **medios de cultivo sólidos** son **medios líquidos** a los que se añade una sustancia (normalmente **agar**) para que solidifiquen y adquieran consistencia. Los medios de cultivo pueden prepararse mezclando cuidadosamente los diversos componentes, después disolviéndolos (normalmente por calentamiento) y esterilizando el medio ya completo (generalmente en autoclave). También pueden adquirirse en forma deshidratada (seca), listos para proceder a su inmediata preparación con agua destilada y esterilización. Actualmente la mayoría de los medios de cultivo que se utilizan en los laboratorios de microbiología clínica se adquieren ya de forma preparada por diversos fabricantes industriales.

Los medios de cultivo sólidos suelen utilizarse en el laboratorio en unos recipientes especiales de plástico (antes eran de vidrio)



FIGURA 2.3

Placas de Petri con medio de cultivo sólido.

denominados **placas de Petri**, en forma de pequeños platos con tapa (fig. 2.3).

El hecho de depositar una muestra en un medio de cultivo para intentar que los microorganismos que pueda haber en ella crezcan en el medio se llama **siembra**.

- **Medios enriquecidos:** contienen la mayoría de factores necesarios para el crecimiento de casi todas las bacterias, incluso las exigentes. Estos medios suelen contener mezclas complejas de productos biológicos, como hidrolizados proteicos especiales de tejidos animales, extractos de tejido (p. ej., infusión de corazón, cerebro), sangre (p. ej., **agar sangre**), hemoglobina (**agar chocolate**), extracto de levadura, suplementos de vitaminas y coenzimas, etc.
- **Medios definidos:** su composición se conoce exactamente por estar compuestos de mezclas de sustancias químicas puras.
- **Medios selectivos:** se les añaden determinadas sustancias (p. ej., antibióticos, metales colorantes) que favorecen el crecimiento de unas especies de bacterias e inhiben el crecimiento de otras.
- **Medios de enriquecimiento:** medios selectivos líquidos, especialmente preparados para el desarrollo selectivo de determinadas especies bacterianas que pueden estar en pequeña cantidad en algunas muestras; se

12 **CAPÍTULO 2** La célula bacteriana

utilizan antes de su aislamiento en medios sólidos.

- **Medios diferenciales:** permiten estudiar propiedades bioquímicas de las bacterias. Se utilizan para determinar caracteres bioquímicos con los que se identifican las bacterias.
- **Medios de transporte:** no son realmente medios de cultivo, dado que su propósito es la conservación de muestras para estudios microbiológicos. Estos medios intentan evitar la multiplicación de los microorganismos existentes en la muestra y, simultáneamente, impedir que pierdan su viabilidad (mueran) las bacterias más delicadas, como *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo). Existen diversos tipos de medios de transporte, según el tipo de microorganismo que se quiera investigar. Los más conocidos son el de **Stuart** y el de **Amies**, destinados a la conservación de muestras para estudios bacteriológicos. Existen otros medios de transporte para otros propósitos, como la conservación de anaerobios, la conservación de virus, etc.

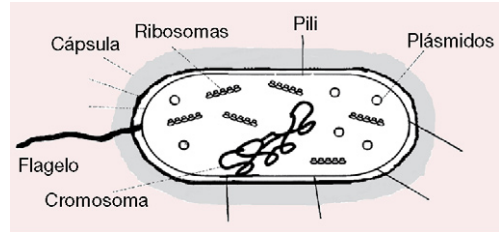


FIGURA 2.4
Formas de bacterias.

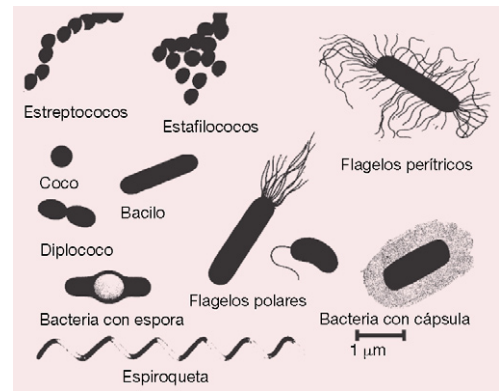


FIGURA 2.5
Formas de bacterias.

2.3 BACTERIAS: MORFOLOGÍA, AGRUPACIONES Y ESTRUCTURAS

En general, las bacterias son microorganismos unicelulares mucho más simples que las células eucariotas (tabla 2.1). Su tamaño puede

Tabla 2.1 Diferencias entre células eucariotas y procariontas

	Procariontas	Eucariotas
Membrana nuclear	No	Sí
Número de cromosomas	1	Múltiples
Tipo de cromosomas	Circular	Lineal
División por mitosis	No	Sí
Mitocondrias	No	Sí
Ribosomas	70S	80S

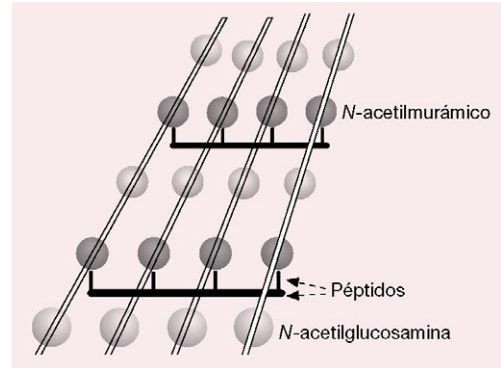
variar entre 0,2 y 5 μm (milésimas de milímetro), aproximadamente (fig. 2.4).

La mayoría de las bacterias tienen una envoltura rígida o **pared** bacteriana que determina su forma: esférica, **cocos**; cilíndrica (alargada), **bacilos**; **cocobacilos** (bacilos cortos redondeados); helicoidal, **espiroquetas**, etc. (fig. 2.5).

En ocasiones, sobre todo dependiendo de las condiciones de cultivo (edad del cultivo, tipo de medio sólido o líquido, presencia de antibióticos, etc.), una misma especie puede presentar morfología variable. A este fenómeno se le denomina **pleomorfismo**. Las bacterias a veces no se dividen totalmente, no se individualizan, y entonces dan lugar a agrupaciones de diferentes formas: cadenas (**estreptococos**), racimos (**estafilococos**), conjuntos de dos (**diplococos**)

Tabla 2.2 Funciones de la pared bacteriana

- Exoesqueleto» (forma y resistencia a presión)
- Permeabilidad (porinas)
- Patogenicidad
 - Receptores de unión al epitelio, etc.
 - Endotoxinas (lipopolisacárido [LPS] endotóxico)
- Diagnóstico
 - Diferente afinidad en Gram
 - Especificidad antígeno (reacciones serológicas)
 - Receptor de fagos (fagotipia)
- Diana terapéutica (acción de antibióticos)

**FIGURA 2.6**

Peptidoglucano.

(v. fig. 2.5) en ángulo o «en empalizada» (**difteroides**).

2.3.1 Estructuras externas: pared

La **pared bacteriana**, además de dar la forma a la bacteria, la protege, por su rigidez, de los cambios osmóticos. Su conocimiento permite numerosas aplicaciones prácticas (tabla 2.2).

Químicamente, la parte rígida de la pared bacteriana es un compuesto llamado **peptidoglucano**, polímero en forma de red formada por largas cadenas lineales de moléculas (N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico) unidas por enlaces cruzados entre ellas (fig. 2.6). Esta especie de red envuelve toda la célula bacteriana y le da forma.

La **tinción de Gram** (llamada así en honor a su descubridor) divide las bacterias en **grampositivas** y **gramnegativas**. Esta tinción (v. fig. 2.2) constituye uno de los elementos más importantes de la clasificación de las bacterias, pues el hecho de que una bacteria sea grampositiva o gramnegativa depende de la presencia de elementos importantes de la composición de la pared bacteriana. Existen también algunas bacterias que no se tiñen o se

tiñen irregularmente con el método de Gram, y por ello no son visibles en las preparaciones cuando se utiliza esta tinción (p. ej., las bacterias del género *Legionella*), o son variables, respectivamente.

En las bacterias gramnegativas, la pared está formada por dos capas. La capa interna está compuesta por peptidoglucano. La capa externa contiene unas moléculas llamadas **lipopolisacáridos**. Estos lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas son sustancias tóxicas: se denominan **endotoxinas** y son responsables de algunas de las consecuencias más graves de las infecciones (tabla 2.3).

En las bacterias grampositivas, la capa de peptidoglucano es mucho más gruesa y la pared sólo contiene una capa. El peptidoglucano existe en todas las células procariotas y su bloqueo por medio de antibióticos es un arma excelente contra las infecciones bacterianas.

Existen algunas bacterias sin pared bacteriana, bien porque carecen de ella (*Mycoplasma*) o bien porque se ha impedido su síntesis con antibióticos.

En las bacterias existen diversas estructuras externas que sobresalen de la célula (v. figs. 2.4 y 2.5, tabla 2.4).

Tabla 2.3 Características de la pared bacteriana

	Grampositivas	Gramnegativas
Aspecto exterior	Homogéneo	Rugoso
Estructura	Monodérmica (una sola capa)	Bidérmica (dos capas)
Espesor	Grueso (200-500 Å)	Fino (100-150 Å)
Componentes destacables	Ácidos teicoicos	Lipopolisacárido endotóxico
Tinción de Gram	Azul-violeta	Rojo

Tabla 2.4 Estructuras bacterianas

	Superficiales	Internas
Constantes	Pared	Membrana Citoplasma Cromosoma Ribosomas
Inconstantes	Cápsula Flagelos <i>Pili</i>	Esporas Inclusiones Plásmidos

es factor importante de virulencia, pues dificulta la fagocitosis.

2.3.2 Estructuras internas

Las bacterias se denominan procariotas, porque no contienen un núcleo definido, en contraste con las células eucariotas, que sí poseen núcleo (v. tabla 2.1). La diferencia fundamental entre bacterias y **eucariotas** es que el cromosoma o genoma bacteriano es una única molécula circular de doble hélice de ADN, no separada del resto del citoplasma por una membrana nuclear (v. tabla 2.1 y fig. 2.4). Las bacterias a menudo contienen **plásmidos**: pequeñas moléculas de ADN circular no pertenecientes al cromosoma.

En todas las bacterias, debajo de la pared se sitúa la membrana citoplasmática, de composición fosfolipídica y proteica. Tiene importantes funciones: barrera de permeabilidad (regulación osmótica, metabólica y de excreción de enzimas, toxinas, etc.), sede de reacciones energéticas de fosforilación oxidativa, sustrato para la síntesis de polímeros de la pared y diana de acción de algunos antibióticos y detergentes. Esta membrana delimita el citoplasma celular, sistema coloidal que contiene el cromosoma (equivalente nuclear), los ribosomas y las inclusiones, cuando existen.

Esporas: formas de resistencia producidas por bacterias de los géneros *Bacillus* (aerobios) y *Clostridium* (anaerobios), que les permiten sobrevivir en condiciones adversas. Las esporas

- 1. Flagelos:** filamentos largos que hacen moverse a la bacteria. Los flagelos se sitúan de forma característica en la pared bacteriana. En las bacterias con un solo flagelo, éste se sitúa en general en el extremo de las bacterias alargadas (**flagelo polar**). Si existen múltiples flagelos, éstos pueden estar situados como un penacho de flagelos polares o estar dispuestos alrededor de la bacteria.
- 2. Fimbrias o pili:** filamentos cortos, rígidos y muy finos (no visibles al microscopio óptico), responsables de la adherencia de las bacterias a los tejidos (la adherencia bacteriana es un requisito importante para que se produzca infección). Algunos *pili* están relacionados con el intercambio de material genético entre bacterias (**conjugación**).
- 3. Cápsula:** capa de material amorfo usualmente de naturaleza polisacárida que rodea la pared en muchas bacterias. Su presencia

FERNANDA

son unas estructuras densas en las que se transforman las bacterias para resistir el calor o la desecación, y son muy resistentes a la acción de los desinfectantes. Cuando las condiciones vuelven a ser favorables, las esporas germinan y dan lugar de nuevo a bacterias en forma vegetativa.

2.4 FISIOLÓGÍA: NUTRICIÓN, CRECIMIENTO Y AISLAMIENTO DE LAS BACTERIAS

Las bacterias se multiplican por división binaria. En condiciones óptimas, las bacterias de crecimiento rápido (p. ej., *Escherichia coli*) pueden llegar a dividirse cada 20 minutos.

Las bacterias, como todas las células, requieren nutrientes para multiplicarse; el crecimiento (y multiplicación) de las bacterias requiere:

1. Materiales para la síntesis de sus elementos estructurales y para su metabolismo (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, etc.).
2. Suministro de energía: en algunas bacterias, esta energía puede obtenerse de forma sencilla, aprovechando la luz (**fotosíntesis**) u oxidando sales minerales; o de forma compleja, como es el caso de los patógenos, por oxidación o por **fermentación** (oxidación sin oxígeno) de compuestos orgánicos más complejos.

En algunas bacterias, los materiales para la síntesis de sus biomoléculas pueden obtenerse a partir de elementos muy simples (p. ej., CO₂, nitratos) y en otras se requieren moléculas preformadas mucho más complejas que han de obtenerse a partir de productos de degradación de macromoléculas complejas (p. ej., de proteínas). Este tipo de bacterias que para crecer en el laboratorio necesitan medios de composición compleja, en cuya fórmula se usan productos de origen biológico, se llaman **bacterias exigentes** (algunas bacterias exigentes pueden requerir para crecer la presencia en el medio de cultivo de sangre, vitaminas, lípidos especiales, etc.).

Análogamente a las técnicas y medios utilizados para cultivos de bacterias, existen técnicas y medios de cultivo aplicables a hongos, protozoos, gusanos y para células animales y vegetales (**cultivos celulares**).

2.5 CRECIMIENTO BACTERIANO

2.5.1 Condiciones ambientales y crecimiento bacteriano

1. **Agua:** requerimiento absoluto para el crecimiento de las bacterias. En general, al menos el 80% de la masa de las bacterias es agua, por lo que la disponibilidad de agua gobierna el tamaño de muchas poblaciones bacterianas, como ocurre con la cantidad de bacterias que hay en la piel.
2. **Oxígeno:** las bacterias difieren en sus necesidades de oxígeno molecular para **crecer**. Las bacterias que son capaces de usar el oxígeno como aceptor final de electrones en su cadena respiratoria crecen en la atmósfera habitual (**aerobiosis**) que contiene aproximadamente un 21% de oxígeno y se denominan **aerobias**. Aquellas bacterias que crecen sin la presencia de oxígeno (**anaerobiosis**) se denominan **anaerobias**. Son bacterias **aerobias estrictas** aquellas que no pueden crecer en anaerobiosis y **anaerobias estrictas** aquellas que no pueden crecer en aerobiosis; **bacterias facultativas** son las que crecen en aerobiosis y anaerobiosis. Las bacterias incapaces de usar el oxígeno como aceptor final en su respiración pero que crecen en presencia de oxígeno se llaman aerotolerantes.

Determinadas bacterias, al crecer en presencia de oxígeno, producen agua oxigenada, que es muy tóxica, y por ello poseen una enzima denominada catalasa, que cataliza la descomposición del agua oxigenada. El tipo de respuesta de las distintas bacterias al oxígeno es muy importante (es decir, la

determinación de si son aerobias, anaerobias o facultativas) en el trabajo de laboratorio, ya que las muestras donde se quieren obtener cultivos bacterianos han de ser incubadas en la atmósfera adecuada para su crecimiento.

La necesidad de oxígeno de algunas bacterias influye, a veces, en su virulencia y en las enfermedades que producen. Así, determinadas bacterias causantes de la **gangrena** (secciones 12.4 y 30.3) no pueden desarrollarse en tejidos normales bien vascularizados, que tengan un suministro de oxígeno adecuado.

3. **Anhidrido carbónico:** muchas bacterias patógenas, como los meningococos, requieren para su cultivo un contenido de un 5-10% de CO₂ en la atmósfera. Esta atmósfera se logra fácilmente en un recipiente con una vela encendida. Cerrando el recipiente, la vela se apaga al llegar a la proporción citada de CO₂.
4. **Temperatura:** las bacterias también difieren en su temperatura óptima de crecimiento.
 - a. **Psicrófilas:** óptimo por debajo de 20°C.
 - b. **Mesófilas:** entre 20 y 40°C.
 - c. **Termófilas:** entre 55 y 80°C. La mayoría de las bacterias patógenas son mesófilas y crecen mejor a temperaturas de alrededor de 37°C (temperatura del cuerpo humano).
5. **pH:** como cabía esperar, el pH óptimo para el desarrollo de las bacterias que producen enfermedad en el hombre es el pH fisiológico 7,2.
6. **Productos metabólicos bacterianos:** además de la producción de energía por los diferentes mecanismos citados anteriormente para las funciones fisiológicas, las bacterias sintetizan componentes que son transportados para formar las diferentes estructuras (cápsula, pared, flagelo, etc.) a gran velocidad. Una bacteria de *E. coli* «fabrica» una bacteria hija en 18-20min. Además, las bacterias producen y anabolizan una gran cantidad de sustancias de gran interés

(diagnóstico, patogénico, industrial, ecológico), como es el caso de pigmentos, toxinas, vitaminas, antibióticos, bacteriocinas, etc.

2.5.2 Valoración del crecimiento bacteriano

1. **Cualitativo:** cuando una célula bacteriana se siembra en la superficie de un medio sólido, se multiplica *in situ* dando lugar a una colonia que contiene millones de células que pueden observarse a simple vista. El tamaño varía desde puntiforme (como la punta de un alfiler) hasta 1 cm de diámetro según la especie, el medio, el tiempo de incubación, etc. Asimismo, la forma, consistencia, color, etc., son variables. Este tipo de cultivo es de gran interés para la obtención de cultivos puros, para el diagnóstico y para el antibiograma.
2. **Cuantitativo:** se estudia fundamentalmente en medio líquido y tiene gran interés en estudios de poblaciones, metabólicos, industriales, etc.

2.5.3 Fases del crecimiento bacteriano

Cuando una población bacteriana es transferida a un nuevo medio de cultivo líquido, comienza a multiplicarse de acuerdo con la dinámica que se muestra en la [figura 2.7](#).

En el crecimiento de una población bacteriana pueden distinguirse 4 fases principales:

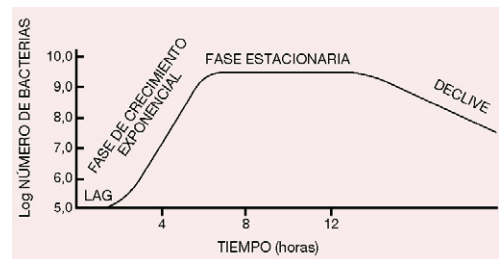


FIGURA 2.7

Fases del crecimiento bacteriano (medio líquido).

1. **Fase lag:** período de adaptación antes de comenzar a multiplicarse.
2. **Fase exponencial:** la multiplicación bacteriana se acelera enormemente y en cada generación se produce un número de bacterias proporcional a las existentes.
3. **Fase estacionaria:** se alcanza cuando se consumen los elementos nutritivos y el número de bacterias se mantiene estable.
4. **Fase de declive:** las bacterias comienzan a morir.

2.5.4 Formación de biofilms

En ciertas circunstancias, algunas bacterias y asociaciones de bacterias pueden crecer adheridas a superficies y no como elementos individuales. Este tipo de crecimiento bacteriano normalmente se efectúa en el interior de una acumulación de sustancias segregadas por las propias bacterias que forman unas estructuras llamadas **glicocáliz** (en general de tipo polisacárido). Este tipo de estructuras bacterianas son muy importantes en el desarrollo de determinadas infecciones en algunos tejidos como las encías y los dientes (enfermedad periodontal [sección 34.2]) o las válvulas cardíacas (endocarditis), y desempeña también un papel fundamental en el establecimiento de infecciones que se desarrollan sobre material de prótesis (p. ej., prótesis cardíacas) o catéteres.

Cuando las bacterias crecen en estas condiciones pueden escapar a la acción defensiva del sistema inmune y ser muy difíciles de tratar con antibióticos, pues la mayoría de los antibióticos no difunden fácilmente a través de la materia que forma el glicocáliz que engloba a estas bacterias.

2.5.5 Aislamiento de microorganismos. Cultivos puros. Recuento de bacterias

En la naturaleza y formando parte de la flora normal o patológica de diversos huéspedes, no

suelen encontrarse poblaciones bacterianas integradas por una única especie. Al contrario, suelen encontrarse mezclas de bacterias, a menudo muy complejas, con cientos de especies (como en el intestino grueso, vagina, sarro dentario).

Para estudiar una bacteria en el laboratorio e identificarla es necesario tener una población bacteriana homogénea. Estas poblaciones bacterianas homogéneas que normalmente se obtienen como una población de bacterias descendiente de una sola bacteria (**clon**) se denominan **cultivos puros**. Las técnicas que permiten obtener cultivos puros a partir de mezclas de bacterias, separando las diversas especies existentes en la mezcla, reciben el nombre de **técnicas de aislamiento**.

Cuando se cultiva una muestra patológica para diagnosticar una infección, lo primero que se hace es sembrar la muestra en un medio de cultivo apropiado para que el microorganismo que buscamos crezca. A esto se llama **recuperar** el microorganismo.

Si como resultado de esta siembra obtenemos colonias aisladas que nos permiten obtener cultivos puros, decimos que **hemos aislado** este microorganismo. La expresión **técnicas de aislamiento** referida a microorganismos tiene un significado completamente distinto que cuando se refiere a las **técnicas de aislamiento de enfermos**, y no debe confundirse con ellas.

La técnica de aislamiento más utilizada en los laboratorios de microbiología es la siembra por agotamiento de una porción de la muestra o del cultivo en la superficie de una placa de Petri, que contiene un medio de cultivo sólido. Esta siembra se realiza con un alambre especial (**nicron** o platino), que forma un bucle en la punta. Este dispositivo de siembra se denomina **asa de platino** o **asa de siembra**; las asas de siembra que suelen utilizarse hoy día son de plástico desechable.

Por este procedimiento, cada bacteria viable (viva) aislada en la superficie del medio sólido se desarrollará hasta formar un cúmulo

FERNANDEZ

de bacterias, que se hace visible como una **colonia** aislada. Por ello, las bacterias viables existentes en una muestra se denominan **unidades formadoras de colonias (UFC)**.

A menudo, al cultivar una muestra para identificar el agente causante de una infección encontramos que, si la muestra se ha conservado sin cuidado, durante la conservación se produce un crecimiento rápido de otras bacterias de la muestra. Este crecimiento puede enmascarar el de la bacteria que queremos identificar, fenómeno que se denomina **sobrecrecimiento**.

Recuento de bacterias: si se quiere determinar el número de bacterias existentes en una muestra o en un cultivo, se recurre a técnicas de recuento de bacterias (**recuentos bacterianos**). Los recuentos bacterianos pueden hacerse contando el número de bacterias en un volumen dado (después de efectuar una tinción) o determinando el número de bacterias vivas existentes. Para determinar el número de bacterias vivas se efectúa una siembra, de tal manera que cada bacteria dé lugar a una colonia diferente y luego se cuenta el número de colonias que se han desarrollado (**recuento viable**).

2.6 IDENTIFICACIÓN DE LAS BACTERIAS

Identificar una bacteria consiste en determinar la especie a la que pertenece y, en algunos casos, el serogrupo e incluso la cepa. La primera fase, y quizá la fundamental para la identificación de una bacteria, es la obtención de un cultivo puro utilizando las técnicas de aislamiento.

Una vez obtenido un cultivo puro, habitualmente se determina:

1. Morfología y agregación (coco, bacilo, cadenas, racimos, etc.), efectuando una tinción de Gram. Estos datos permiten encuadrar la bacteria en alguno de los

grandes grupos, como cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, etc.

2. A partir de este punto, se valoran las características de crecimiento, lo que se efectúa sembrando la bacteria en diversos medios de cultivo y en distintas condiciones de incubación; por ejemplo:

- a. La falta de crecimiento en medios sin suplementos nos indicará que es una **bacteria exigente**.

- b. La falta de crecimiento en ausencia de oxígeno nos indicará que es **aerobia estricta**, etc.

- c. El crecimiento en medios de cultivo que contienen sangre nos indicará si la bacteria hemoliza los hematíes, en cuyo caso diremos que es **hemolítica**; si la hemólisis es total, diremos que es **betahemolítica**, y si la hemólisis producida es parcial, diremos que la bacteria es **alfahemolítica**.

- d. Otros.

3. Se efectúan múltiples pruebas para determinar caracteres fisiológicos, llamadas pruebas bioquímicas; por ejemplo:

- a. Podemos poner una porción de una colonia en contacto con agua oxigenada. El que se produzcan burbujas de oxígeno nos indicará la existencia de la enzima **catalasa**.

- b. Podemos estudiar el **tipo de vía metabólica** (oxidativa o fermentativa) que la bacteria utiliza para obtener su energía a partir de la glucosa. Para ello cultivamos la bacteria en aerobiosis y anaerobiosis en un medio de cultivo que contenga glucosa como único azúcar y observamos el cambio de pH con un indicador. Si la bacteria obtiene su energía por la vía metabólica de oxidación de la glucosa, el pH cambia poco (diremos que la bacteria es **oxidativa** o **no fermentadora**), y si obtiene su energía por fermentación, el pH baja mucho por los ácidos formados (diremos que la bacteria es **fermentadora**).

- c. Podemos cultivar la bacteria en un medio que contenga lactosa y un indicador de pH; el cambio de color del indicador hacia pH ácido indicará que la bacteria ha utilizado la lactosa por la vía metabólica fermentativa y diremos que esta bacteria **fermenta la lactosa**.
- d. Podemos comprobar la existencia de la ruta bioquímica oxidativa de los citocromos en el metabolismo de la bacteria mediante la detección de la enzima **oxidasa**, la que dividirá las bacterias en **oxidasopositivas** y **oxidasanegativas**.
- e. Podemos observar si, cuando se hace crecer la bacteria en un medio que contiene nitratos, se producen nitritos y diremos que la bacteria **reduce los nitratos**.
- f. Otras (características de colonias, pigmentos, etc.).

Actualmente, la mayoría de los laboratorios de microbiología suelen usar los llamados **sistemas de pruebas múltiples** (dispositivos fabricados industrialmente) para la identificación. Estos sistemas permiten el estudio simultáneo de múltiples caracteres bioquímicos y la identificación de las bacterias a partir de los resultados obtenidos usando programas informáticos.

En ocasiones es posible recurrir a la identificación de un microorganismo utilizando **anticuerpos específicos** (lo mejor es utilizar **anticuerpos monoclonales** [sección 9.4]) para detectar antígenos que son propios de determinadas bacterias: si el antígeno está presente, hemos identificado la bacteria. Esto se hace mediante reacciones antígeno-anticuerpo, principalmente aglutinación e inmunofluorescencia. También es posible la identificación comprobando la identidad de su genoma (ADN) mediante la búsqueda de trozos de ADN (secuencias génicas) que son específicas de determinadas bacterias; estas secuencias se buscan con otros trozos de ADN complementarios de ellas, que usamos como reactivos de prueba (**sondas**) utilizando **técnicas de genética molecular** (sección 9.5).

A menudo, los métodos de detección específica de microorganismos, utilizando técnicas antígeno-anticuerpo o de genética molecular, permiten identificar específicamente un microorganismo a partir de muestras, lo que posibilita (en ocasiones) el diagnóstico casi inmediato de la etiología de una infección.

Debe recordarse que la identificación inequívoca de una bacteria a partir de un cultivo, y mucho más directamente a partir de una muestra clínica, puede ser una tarea compleja y requerir la actuación de laboratorios muy especializados.

Genética bacteriana

Alfonso Ruiz-Bravo López,
María Luisa Gómez-Luz Centelles y
Mercedes Pérez Ruiz

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Cómo está depositada la información genética en las bacterias.
- Cómo se transmite la información genética a través de las generaciones de bacterias.
- Los diversos tipos de variación genética en las bacterias.
- La importancia y fundamento de las técnicas de ADN recombinante.

3.1 MATERIAL GENÉTICO EN BACTERIAS. ÁCIDOS NUCLEICOS

Los **cromosomas** son las estructuras físicas de las células donde se sitúa y almacena la información que es transmitida por herencia entre las sucesivas generaciones de seres vivos. Cada bacteria posee un solo cromosoma que consiste en una única molécula formada por una doble cadena de **ADN (ácido desoxirribonucleico)** en forma de círculo cerrado (v. fig. 2.4).

Los ácidos nucleicos son grandes moléculas que se encuentran en todas las células y que deben su nombre a su abundancia en los núcleos de las células eucariotas.

Los ácidos nucleicos (fig. 3.1) están compuestos por unas unidades fundamentales denominadas **nucleótidos**. Cada nucleótido está constituido por:

- Un azúcar de tipo pentosa (desoxirribosa en ADN y ribosa en el ARN).
- Una base nitrogenada, que puede ser:
 - Base púrica: **adenina (A)** y **guanina (G)**.

- Base pirimidínica: **citocina (C)**, **timina (T)**, **uracilo (U)**.
- Un grupo fosfato.

A la molécula de pentosa se unen la base y el fosfato. La base se une al carbono 1' de la pentosa y el fosfato al carbono 5' (se utiliza la numeración de los carbonos con apóstrofe pues la numeración sin apóstrofe corresponde a la numeración de los carbonos de la base nitrogenada).

Para constituir los ácidos nucleicos, los nucleótidos se unen en grandes moléculas llamadas **polinucleótidos**, que son cadenas de **nucleótidos**. En los polinucleótidos, la unión de los distintos nucleótidos se realiza mediante unión del grupo fosfato entre el carbono 5' de la pentosa de un nucleótido y el carbono 3' de la pentosa del siguiente nucleótido, de tal manera que podemos considerar el ácido nucleico (polinucleótido) como una cadena o hebra formada por múltiples moléculas de pentosa unidas entre ellas por moléculas de fosfato y donde a cada molécula de pentosa aparece unida una base nitrogenada.

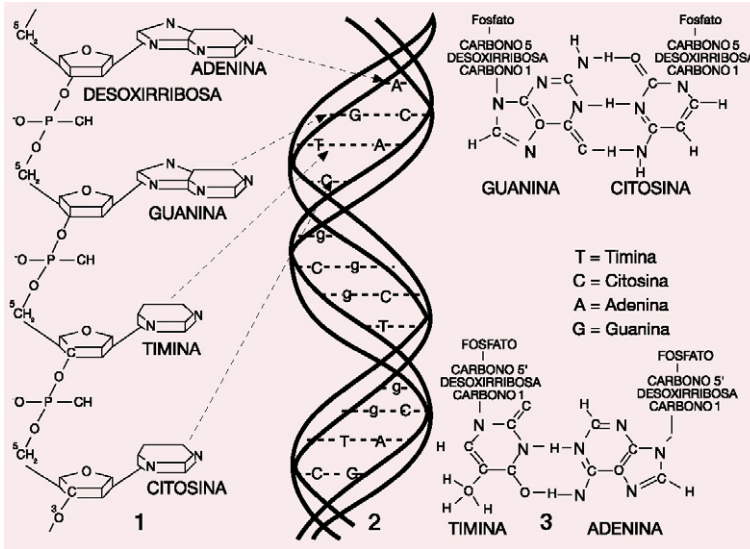


FIGURA 3.1

1. Estructura primaria del ADN. 2. Estructura secundaria del ADN. 3. Emparejamiento de bases en el ADN por puentes de hidrógeno, que da lugar a la formación del ADN bicatenario.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos, el **ADN (ácido desoxirribonucleico)** y el **ARN (ácido ribonucleico)**. Las diferencias fundamentales entre ambos tipos son:

1. En el **ADN** la molécula de pentosa que se utiliza para construir la cadena es la **desoxirribosa** y en el **ARN** es la **ribosa**.
2. En el **ADN** las bases nitrogenadas que se utilizan son adenina, guanina, citosina y **timina**, mientras que en el **ARN** se encuentra **uracilo** en lugar de timina.
3. **La molécula de ARN, en general, es monocatenaria**; es decir, tiene una sola hebra de polinucleótidos, en contraste con las dos del ADN.

La **estructura primaria** del ADN viene determinada por la secuencia de bases, y es en este orden donde reside la información genética. La **estructura secundaria** del ADN consiste en una hélice doble tridimensional, en la que las bases quedan enfrentadas en la parte central, estableciéndose entre ellas enlaces por puentes de hidrógeno. A esto se le denomina complementariedad de bases. Este enfrentamiento de bases siempre es el mismo: adenina con timina y guanina con citosina (v. fig 3.1).

Hay que señalar que el acoplamiento de la doble cadena del ADN se realiza entre dos hebras de polinucleótidos orientadas en sentido contrario; es decir, que si la dirección de una hebra es $3' \rightarrow 5'$, la de la hebra complementaria será $5' \rightarrow 3'$.

Por tanto, el ADN está formado por dos hebras de ácidos nucleicos complementarias y antiparalelas.

Cuando los nucleótidos complementarios de las dos hebras de ADN están unidos por puentes de hidrógeno se dice que están **hibridados**. Cuando una doble cadena de ADN se calienta a 90°C se rompen los puentes de hidrógeno y las dos hebras de ADN se separan; en este caso, el ADN está **desnaturalizado**. Al enfriar, vuelven a unirse e hibridarse ambas hebras de ADN. Esta propiedad de las hebras complementarias de ADN de separarse al calentar y volverse a unir (hibridar) al enfriar encuentra importantes aplicaciones en técnicas de diagnóstico como la utilización de **sondas** y la **PCR (polymerase chain reaction, reacción en cadena de la polimerasa)**. En el primer caso (**hibridación con sondas**), el ADN diana se desnaturaliza, y a una de las cadenas se une una sonda (complementaria a un fragmento de la cadena de ADN) marcada

con biotina, compuestos fluorescentes, etc., que posteriormente se pueden detectar mediante reacciones enzimáticas, lector de fluorescencia, etc. La **PCR** consiste en repetidos ciclos de desnaturalización-hibridación-polimerización del ADN, con los que se consigue la amplificación de éste en millones de copias, gracias a la acción de una polimerasa termoestable que sintetiza la cadena complementaria a cada una de las hebras del ADN tomando como punto de partida un iniciador o cebador, que es un pequeño polinucleótido (oligonucleótido) añadido a la reacción que se ha unido a su fragmento complementario en el ADN diana. Desde el extremo 3' del cebador, la polimerasa va incorporando los nucleótidos complementarios a la cadena de ADN para formar una nueva molécula de ADN bicatenario (para más detalles, v. sección 9.5).

La información genética reside en el ADN y está determinada (codificada) por la secuencia (orden) en que se sitúan las bases en el polinucleótido. En general, la secuencia de bases es la que proporciona la información necesaria para determinar la secuencia de aminoácidos que constituirán las proteínas. La unidad primaria de información en el ADN es el conjunto de tres bases consecutivas, que es lo que se denomina **triplete**. Cada triplete codifica un aminoácido (**código genético**) y por tanto la secuencia (orden) en que están colocados los tripletes en el polinucleótido determina la secuencia (orden) en que estarán situados los aminoácidos en la proteína.

Los ARN que encontramos tanto en procariontas como en eucariontas son de 3 tipos: **ARN mensajero (ARNm)**, **ARN ribosómico (ARNr)** y **ARN de transferencia (ARNt)**, cada uno de los cuales está formado por una sola cadena de nucleótidos y con una función característica. La síntesis del ARN se lleva a cabo utilizando como molde el ADN. Por tanto, la secuencia del ARN es complementaria a la secuencia de bases contenida en el correspondiente ADN (del que se copió), salvo que la timina es sustituida por uracilo. A este proceso se le denomina **transcripción del ADN** (fig. 3.2).

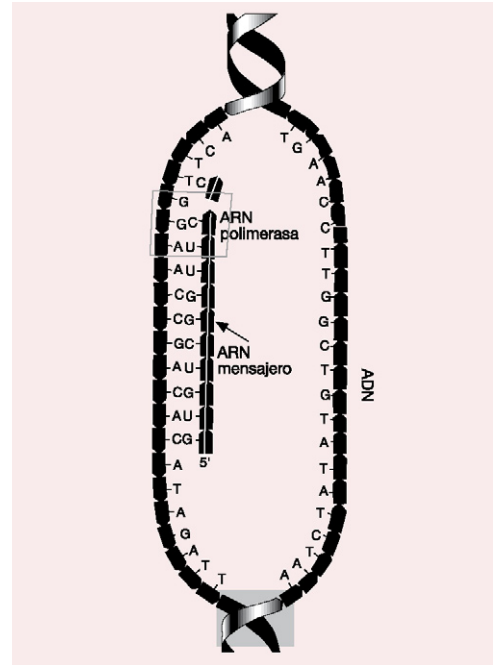


FIGURA 3.2

Transcripción. Transferencia de la información contenida en el ADN al ARN.

El ARNm actúa como portador de la información contenida en el ADN hacia los **ribosomas**, donde se sintetizan las proteínas. Cada triplete de bases del ADN se traslada al ARN como un triplete complementario y cada uno de estos tripletes de bases del ARNm se denomina **codón** y codifica un aminoácido específico.

El ARNt actúa transportando los aminoácidos al ribosoma y traduciendo el mensaje del ARNm (**traducción**), gracias a la presencia de un triplete de nucleótidos (**anticodón**) complementario al codón del ARNm. Cada aminoácido tiene uno o más ARNt correspondientes.

El ARNr constituye, junto con las proteínas, unas estructuras que son las unidades funcionales donde se realiza la síntesis de proteínas y que se denominan **ribosomas**. Cada ribosoma está formado por dos subunidades. Los ribosomas de las bacterias son ribosomas 70S y son diferentes a los ribosomas de las células eucariontas, que

son ribosomas 80S. S (svdberg) es la unidad para medir el coeficiente de sedimentación de las partículas en un aparato especial denominado **ultracentrífuga**, que fue diseñado por Svedberg en 1923 y que permite centrifugar a muy altas velocidades. Las unidades en svedbergs no son aditivas. Así, cada ribosoma bacteriano está formado por dos subunidades, la subunidad mayor, de 50S, y la subunidad menor, de 30S; sin embargo, el valor final del ribosoma funcional es de 70S. Las diferencias existentes entre los ribosomas de las bacterias y los de células procariotas constituyen la base de acción de determinados antibióticos (p. ej., los aminoglucósidos), capaces de interferir con la acción de los ribosomas de las bacterias sin afectar al funcionamiento de los ribosomas de las células eucariotas.

En adición al cromosoma las bacterias pueden contener una o varias estructuras también formadas por ADN circular denominadas **plásmidos**.

3.1.1 Cromosoma bacteriano. Genes

El cromosoma de células procariotas (cromosoma bacteriano) consiste en una sola molécula de ADN, cerrada y dispuesta de modo compacto, aunque a diferencia de las células eucariotas, no se encuentra rodeado de membrana nuclear (v. fig. 2.4).

El cromosoma adopta generalmente una disposición redondeada y está unido a la membrana citoplasmática bien directamente o a través de **mesosomas** (invaginaciones de la membrana citoplasmática).

El ADN se encuentra dividido en unidades funcionales o **genes**. Estos genes pueden ser de 2 tipos: *a*) aquellos cuya secuencia de bases codifica cadenas polipeptídicas o moléculas de ADN (**genes estructurales**), y *b*) los que únicamente tienen una función reguladora en la expresión de los anteriores (**genes reguladores**). Es decir, los genes reguladores actúan activando o deteniendo la actividad de los genes estructurales de acuerdo con las necesidades de la célula.

3.1.2 ADN extracromosómico, genes extracromosómicos. Plásmidos

Los plásmidos son moléculas circulares de ADN, extracromosómicas, que portan genes no esenciales para la bacteria y se replican independientemente del cromosoma bacteriano. Su tamaño es mucho menor que el del cromosoma, y en una misma célula bacteriana pueden coexistir varios plásmidos (v. fig. 2.4). La información que reside en los plásmidos no es vital para la célula bacteriana, aunque su presencia puede suponer ventajas frente a condiciones adversas. Los plásmidos pueden transferirse entre bacterias o **insertarse** en el ADN cromosómico o en otros plásmidos (**plásmidos integrativos**). Es decir, la cadena de ADN del plásmido se abre y se suelda a la cadena de ADN del cromosoma o de otro plásmido que evidentemente se hace más grande al incorporar el plásmido. Cuando el plásmido se ha integrado en el ADN cromosómico se denomina **episoma**.

Análogamente, los plásmidos integrados en el cromosoma pueden separarse de éste convirtiéndose de nuevo en plásmidos libres. Cuando un plásmido integrado en el cromosoma de una bacteria abandona éste para convertirse de nuevo en plásmido libre, puede arrastrar pegado a él otros genes contiguos del cromosoma o dejar alguno de sus genes en el cromosoma, de tal manera que puede producirse un intercambio de genes dentro de una misma bacteria entre el cromosoma y los plásmidos.

La clasificación comúnmente seguida de los plásmidos está en función de los caracteres fenotípicos que originan:

- **Determinantes de patogenicidad:** codifican toxinas o factores de virulencia (p. ej., **plásmidos inv:** confieren invasividad en la mucosa intestinal por microorganismos enteroinvasivos; **plásmidos ent:** codifican enterotoxinas).
- **Plásmidos sexuales:** codifican *pili* sexuales; permiten la transferencia de genes cromosómicos.

- **Plásmidos R (determinantes de resistencia):** codifican enzimas responsables de resistencias de bacterias gramnegativas a antimicrobianos (p. ej., betalactamasas que inactivan antibióticos betalactámicos).

En ocasiones se desconoce la función de algunos plásmidos bacterianos, denominándose **plásmidos crípticos**.

En las células eucariotas no existen plásmidos, pero sí hay ADN extracromosómico situado en mitocondrias y cloroplastos que regulan la herencia y reproducción de estas organelas.

3.2 FUNCIONES DEL ADN BACTERIANO

El ADN interviene en los mecanismos de transferencia y mantenimiento de la información genética (figs. 3.2 y 3.3), así como en la regulación de la síntesis proteica.

Durante la división bacteriana, la **replicación** permite la duplicación del ADN, de modo que cada célula hija tenga la misma información genética que su progenitora. Este proceso de replicación es **semiconservativo**, es decir, cada cadena que forma el ADN actúa como molde para la síntesis de una nueva, de modo que cada célula hija recibe una hebra nueva y

otra antigua. El proceso de replicación es llevado a cabo por enzimas llamadas **ADN polimerasas**. La enzima ADN polimerasa siempre lleva a cabo la copia del ADN en el sentido $5' \rightarrow 3'$. La copia de cadena de ADN por la ADN polimerasa no produce una cadena idéntica a la que se está copiando. Al copiarse cada hebra de ADN produce una hebra o cadena complementaria a la que se está copiando. De esta manera, si los nucleótidos en la cadena original están orientados en el orden $5' \rightarrow 3'$ en la nueva cadena formada estarán orientados $3' \rightarrow 5'$ y donde en la cadena original había una citosina, en la nueva cadena habrá una timina (y viceversa) y donde había una guanina habrá una adenina (y viceversa).

La **transcripción** es el paso de la información genética contenida en el ADN al ARN, (v. figs. 3.2 y 3.3); por tanto, sus productos son ARNm, ARNt y ARNr. La síntesis de ARN a partir de ADN es llevada a cabo por un enzima denominada **ARN polimerasa**. En la transcripción, a diferencia de la replicación, no se copia todo el ADN, sino solamente un gen o grupo de genes. Esta copia selectiva está regulada por la existencia de secuencias (grupo consecutivo de bases con un orden específico) reguladoras en el ADN que marcan el principio y fin de la transcripción.

Las diferencias existentes en la ADN polimerasa entre bacterias y células eucariotas constituye la base de acción de determinados antibióticos, como la rifampicina; ésta es capaz de inhibir la ADN polimerasa de procariontes sin afectar a la síntesis de ADN en eucariotas.

La **traducción** (v. fig. 3.3) es el proceso que convierte una secuencia de ARNm en una cadena de aminoácidos para formar una proteína. La síntesis de proteínas tiene lugar en los **ribosomas** y en ella podemos distinguir 3 etapas principales: **iniciación**, **elongación** y **terminación**. En la iniciación, el ARNm se une a la subunidad menor del ribosoma y seguidamente lo hace el aminoácido iniciador unido a su ARNt, formándose el **complejo de iniciación**.

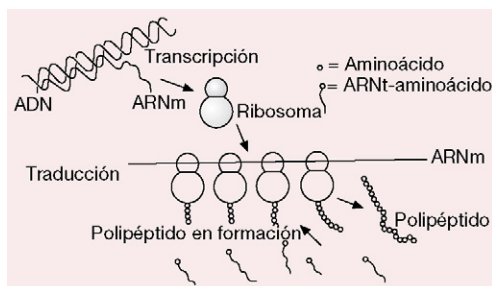


FIGURA 3.3

Transferencia de la información contenida en el ADN al ARN (transcripción) y posterior traducción a secuencias polipeptídicas (péptidos y proteínas).

Seguidamente se une la subunidad mayor del ribosoma, formándose el ribosoma funcional. En la **elongación** se va prolongando la cadena polipeptídica por unión covalente de sucesivos aminoácidos, transportados y colocados en su posición adecuada por el ARNt, gracias a la complementariedad codón-anticodón. La **terminación** tiene lugar una vez que se llega a un codón de terminación (tripleto de bases en el ARNm para el que no existe ARNt).

3.2.1 Regulación genética de las bacterias

Las bacterias disponen de mecanismos de regulación de la síntesis de proteínas, lo que permite al microorganismo disponer de la cantidad adecuada de las distintas enzimas y proteínas para sus necesidades (según las condiciones ambientales), evitando la acumulación inútil de un producto o un gasto de energía excesivo.

En procariontes, esta regulación se realiza principalmente a nivel de la transcripción. Uno de los sistemas más sencillos de regulación transcripcional es el de los operones. Un **operón** está formado por un conjunto de genes estructurales relacionados desde un punto de vista funcional y que tienen un **operador** (secuencia de ADN al que puede unirse una **proteína represora**) común. La transcripción de un grupo de genes relacionados puede inhibirse por la unión al centro operador de proteínas represoras. En cambio la presencia de un agente **inductor** que se una a la proteína represora separándola del operador tendrá un efecto inductor en la transcripción y, por tanto, en la síntesis de esas proteínas.

3.3 VARIACIONES GENÉTICAS BACTERIANAS

Las variaciones (cambios) que pueden aparecer en una población bacteriana son de 2 tipos (tabla 3.1):

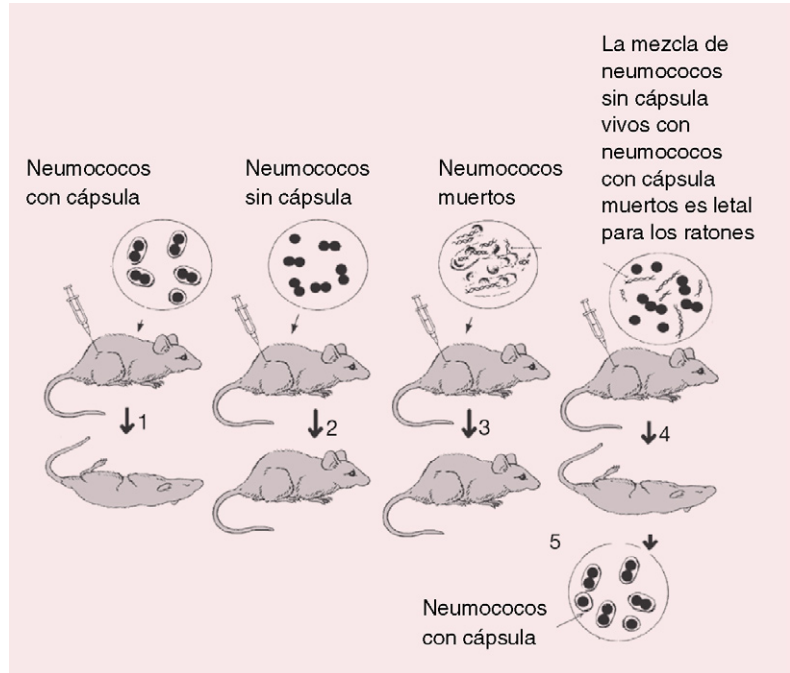
Tabla 3.1 Modificaciones en las poblaciones bacterianas

Fenotipo	Variaciones fenotípicas
Genotipo	Variaciones genotípicas
	– Sin material genético extraño: Mutaciones (sustitución, inserción y delección)
	– Con material genético extraño: Transformación Transducción Conjugación

1. Variaciones que sólo afectan a sus **caracteres fenotípicos** (no heredables), generalmente como consecuencia de la influencia del medio ambiente externo. Son las llamadas **variaciones fenotípicas** (p. ej., las debidas a cambios en la expresión o represión de operones). Estos cambios no son hereditarios, son reversibles y dependen del sustrato o de las condiciones. Pueden ser de varios tipos: morfológicos (aparición de flagelos en medio húmedo y desaparición de éstos en medio seco), cromógenos (producción de pigmentos según la temperatura), etc.
2. Variaciones que afectan al genoma y que, por tanto, son heredables: son las llamadas **variaciones genotípicas**. Estas variaciones son consecuencia de **mutaciones** o de **transferencia** de material genético entre bacterias (transformación, transducción y conjugación).

3.3.1 Mutaciones

Son cambios o alteraciones en la secuencia de nucleótidos del ADN de la bacteria, irreversibles, poco frecuentes y específicos (afectan a un carácter), no relacionados con la transferencia de material genético. La mutación produce un cambio en el patrón del ADN (secuencia de bases), lo que lleva a que se sintetice un

**FIGURA 3.4**

Transformación.

ARN anómalo. Este ARN alterado produce la síntesis de proteínas alteradas. Estas proteínas alteradas pueden o no originar un cambio observable, es decir, un cambio en el **fenotipo** (morfología, patogenia, sensibilidad a fagos o bacteriocinas y sensibilidad a antimicrobianos). Otras veces las proteínas alteradas son proteínas no funcionales y en este caso no se observan alteraciones aparentes. Si la proteína afectada es vital para la bacteria, la mutación lleva a la muerte de ésta.

Las mutaciones pueden producirse espontáneamente (baja frecuencia) o inducirse por **agentes mutágenos** (p. ej., bromouracilo, hidroxilamina, mitomicina C, radiación UV, etc.). Es importante señalar que la mayoría de los agentes mutágenos en las bacterias también pueden producir mutaciones en las células eucariotas y son, por tanto, potencialmente oncogénicos o teratogénicos.

La mutación puede afectar a un solo par de bases complementarias (**mutaciones puntua-**

les) o a fragmentos de ADN. Las mutaciones pueden originarse por **sustitución** (cambio de unas bases por otras), por **adición (inserción)** o **pérdida (delección)** de nucleótidos.

3.3.2 Intercambio genético

Los mecanismos por los que las bacterias pueden adquirir material genético de otras bacterias o de virus de bacterias (bacteriófagos) son la **transformación**, la **conjugación** y la **transducción**. Los mecanismos de intercambio de material genético ocurren fundamentalmente dentro de las mismas especies bacterianas, pero son posibles incluso entre especies bacterianas distintas:

- **Transformación:** consiste en la incorporación por una bacteria de ADN libre presente en el medio, procedente de la lisis de otras bacterias. Una vez dentro de la bacteria receptora, el ADN ha de integrarse en el cromosoma receptor, replicándose y expresándose con éste (v. fig. 3.4).

- **Conjugación:** consiste en el intercambio de material genético entre 2 bacterias (donante y receptora) mediante contacto físico entre ambas. En las bacterias gramnegativas, la unión entre donante y receptor se efectúa mediante los *pili conjugativos* (estructuras proteicas) que posee el donante. Los *pili* conjugativos son estructuras en forma de tubo hueco que unen al donante con el receptor y a través de las cuales pasa el material genético (plásmidos) entre las bacterias. La formación de estos *pili* está codificada por plásmidos. El ejemplo típico de plásmido codificado por *pili* conjugativos es el **plásmido F** o **factor F**. Las bacterias donantes tienen este plásmido y se llaman **F⁺**; las bacterias receptoras carecen de este plásmido y se denominan **F⁻**. Durante la conjugación, el plásmido F se replica en la bacteria donante y una copia pasa de la bacteria donante (F⁺) a la receptora, que al terminar el proceso habrá pasado de ser **F⁻** a ser **F⁺**. A veces el plásmido F se integra en el cromosoma bacteriano (**episoma**), lo que puede tener como consecuencia que, en las siguientes transferencias, éste se transfiera acompañado de diversos genes del cromosoma. Cuando esto ocurre, se transfieren conjuntamente con el plásmido F los caracteres codificados por estos genes del cromosoma que se pegaron al plásmido y se pasaron junto con él de una bacteria a otra.
- Hay otros plásmidos capaces de transmitirse por conjugación. Entre ellos, tienen especial interés los llamados **factores R**. Éstos contienen genes que determinan la resistencia de una bacteria a determinados antibióticos.

Actualmente se admite que los mecanismos de transferencia de material genético tienen un papel importantísimo en la diseminación de resistencias bacterianas a diversos antibióticos.

- **Transducción:** consiste en la transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una

bacteria a otra utilizando como vehículo un **bacteriófago** (virus que utiliza bacterias para su desarrollo y reproducción).

Los bacteriófagos pueden generar el ciclo lítico o el ciclo lisogénico. En el **ciclo lítico**, la bacteria hospedadora del fago es lisada tras la replicación y encapsulación de éste, quedando estos nuevos fagos libres para infectar otra bacteria. Por el contrario, en el **ciclo lisogénico** no se produce la lisis inmediata de la célula. El genoma del bacteriófago puede integrarse en el ADN cromosómico de la bacteria hospedadora, replicándose a la vez que lo hace la bacteria o bien puede mantenerse estable en forma de plásmido, replicándose de forma independiente. Por tanto, el genoma del fago se transmitirá a toda la progenie de la bacteria infectada. Cuando las condiciones del medio son adversas, los bacteriófagos se activan y dan lugar al ciclo lítico que termina con la lisis celular.

3.4 INGENIERÍA GENÉTICA

El objetivo de la ingeniería genética (tecnología del ADN recombinante) es clonar, modificar (si es necesario) y expresar genes en las condiciones más ventajosas. **Clonar** un gen significa extraerlo de su genoma de origen (cromosoma o plásmido en que estaba originariamente) e insertarlo en un vehículo (**vector**) apropiado para pasarlo a otra célula viva. Los vehículos utilizados como vector suelen ser **plásmidos** o **bacteriófagos**. Para separar el gen del resto de ADN se puede recurrir a unas enzimas denominadas **endonucleasas de restricción**, que reconocen una secuencia determinada de nucleótidos dentro del ADN, y corta **F⁺** éste por un punto concreto de esta secuencia. Esto da lugar a un fragmento del ADN que se quiere clonar que puede ser insertado en un vector que ha sido previamente cortado con la misma endonucleasa de restricción. Esta inserción se

lleva a cabo mediante unas enzimas denominadas **ligasas**.

Los plásmidos y los bacteriófagos se utilizan en ingeniería genética por su capacidad de reproducirse de manera independiente del ADN cromosómico, así como también porque es relativamente fácil manipularlos e insertar nuevas secuencias genéticas.

Las características genéticas de los vectores se conocen perfectamente; suelen llevar genes de resistencia a antibióticos que actúan como marcadores para poder saber fácilmente si una bacteria lleva en su interior el ADN del vector (la bacteria transformada con el vector será la única que crezca en un medio de cultivo que contenga el antibiótico para el cual el vector contiene el gen de resistencia).

El objetivo fundamental de la clonación suele ser que el gen clonado se exprese en un hospedador fácil de cultivar, por ejemplo, *Escherichia coli* o ciertas levaduras. Es decir, que el gen clonado mantenga su actividad en su nuevo huésped, con lo que al multiplicarse el hospedador conseguiremos gran cantidad del producto (proteína) codificado por el gen que hemos clonado.

Como la ingeniería genética recurre a la recombinación entre distintas moléculas de ADN, se ha utilizado la expresión **tecnología del ADN recombinante** para denominar estos procesos.

La ingeniería genética es muy útil en investigación, porque al clonar un gen se puede averiguar su secuencia de bases, purificar la proteína que codifique y, en suma, estudiar su función en el organismo de origen.

Pero los mayores éxitos prácticos de la tecnología recombinante se han obtenido en las **aplicaciones biotecnológicas**, consiguiendo la producción a gran escala y bajo coste de moléculas útiles (proteínas) como, por ejemplo, insulina, hormonas, factores de crecimiento, interferón e interleucina. También se utiliza en la obtención de proteínas recombinantes de microorganismos patógenos para su empleo como vacunas, por ejemplo, en la hepatitis B, etc. Las **vacunas obtenidas mediante la técnica del ADN recombinante** tienen la ventaja de que, al no utilizarse directamente el microorganismo infeccioso, son muy seguras. Asimismo, al estar compuestas de proteínas antigénicas puras suelen producir menos reacciones de hipersensibilidad.

Determinantes de la infección

Juan Ramón Maestre Vera,
Gerardo Álvarez Cienfuegos e
Isabel Sánchez Romero

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de virulencia.
- La secuencia de acontecimientos que determinan la infección.
- Las principales vías de transmisión de los microorganismos.
- Cuáles son y qué papel desempeñan las defensas naturales contra la infección.
- El significado de la microbiota nativa como defensa contra la infección.
- El significado y características de la reacción inflamatoria.

4.1 PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA

Cuando un microorganismo invade un huésped y se multiplica en sus tejidos se establece una **infección**. Si a consecuencia de la infección el huésped sufre algún daño o lesión en sus tejidos se produce **enfermedad**; si no se produce daño hablamos de **colonización**. Las enfermedades producidas como consecuencia de infecciones se denominan **enfermedades infecciosas**. Los mecanismos principales por los que los microorganismos ejercen su acción lesiva son tres: mecanismo invasor (por invasión de los tejidos), mecanismo toxigénico (por acción de toxinas específicas, producidas específicamente por algunas bacterias) y mecanismo inmunopatológico (respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección).

Denominamos **patógenos** a los microorganismos (u organismos mayores como algunos parásitos, p. ej., *Trichinella spirales* agente

causal de la triquinosis) capaces de producir enfermedades infecciosas. Se denomina **pato-genicidad** a la capacidad de un microorganismo para causar enfermedad, y **virulencia** es el grado de patogenicidad.

Los **microorganismos avirulentos** o las **cepas avirulentas** de microorganismos patógenos no tienen poder para producir enfermedad en **personas inmunocompetentes** (personas sin ningún déficit en sus sistemas de defensa frente a la infección).

La virulencia está relacionada con las propiedades del microorganismo que lo hacen ser agresivo contra el huésped (**factores de virulencia**) (p. ej., capacidad de invadir los tejidos, producción de toxinas, etc.) y con su capacidad de eludir los mecanismos de defensa del huésped; por ejemplo, la presencia de cápsula que le proteja de la fagocitosis, etc.

La patogenicidad de un microorganismo está influida, además de por su virulencia, por la capacidad del huésped para resistir la

infección (**mecanismos de defensa**). De esta manera, si en la interacción microorganismo-huésped dominan los factores de virulencia sobre los mecanismos de defensa, se producen infección y enfermedad. Por el contrario, si los mecanismos de defensa dominan sobre los factores de virulencia el resultado es que el huésped no se infecta y no se produce enfermedad (fig. 4.1). En la actualidad, muchas enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos que se consideraban no patógenos (avirulentos) y que fundamentalmente forman parte de la microbiota normal de las personas. Estas infecciones por patógenos de baja virulencia ocurren principalmente en **personas inmunocomprometidas** (con déficit en alguno de los mecanismos de defensa frente a la infección).

Las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos de escasa virulencia aparecen en personas con mecanismos de defensas alterados (p. ej., por intervenciones quirúrgicas, medicación antitumoral, utilización de antibióticos, etc.). Estos microorganismos se denominan **patógenos oportunistas** (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*), en contraste con los **patógenos primarios** que son capaces de

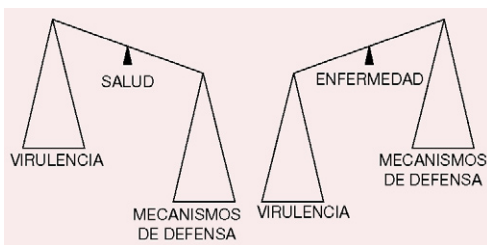


FIGURA 4.1

Relación entre microorganismos y huésped en la salud y enfermedad. Si dominan los mecanismos de defensa sobre los factores de virulencia del microorganismo, no se produce enfermedad. En cambio, si domina la virulencia sobre los mecanismos de defensa, se producen infección y enfermedad infecciosa.

producir enfermedad en personas previamente sanas (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*).

La virulencia de un microorganismo patógeno (oportunista o primario) puede medirse por la **LD₅₀** (*letal dosis 50*, **dosis letal 50**) o la **ID₅₀** (*infectious dosis 50*, **dosis infecciosa 50**). La LD₅₀ es la cantidad de microorganismos que es necesario administrar a un grupo de animales de laboratorio para que muera el 50%. La ID₅₀ es la cantidad de microorganismos que es necesario administrar para que se infecte el 50% de un grupo de animales.

Las dosis infectantes necesarias para producir una infección son muy variables, según el microorganismo y el estado de las defensas del huésped; pueden variar desde unos pocos microorganismos (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* o *Shigella sonnei*) hasta varios millones (p. ej., *Vibrio cholerae* en una persona normal) (v. tabla 29.2).

Las enfermedades causadas por microorganismos pueden ser clasificadas en dos grandes grupos, según sea el mecanismo de actuación del microorganismo en la enfermedad: **infecciones** e **intoxicaciones**.

- La **infección** y la **enfermedad infecciosa** resultan de las lesiones del huésped causadas directamente por la presencia y multiplicación del microorganismo en sus tejidos; por ejemplo, *Staphylococcus aureus* causa **infecciones piogénicas** (con producción de pus) como abscesos, que resultan de la multiplicación de dicha bacteria en los tejidos con producción de enzimas destructoras. La infección puede quedar circunscrita a ese lugar, diseminarse a áreas contiguas y/o a distancia por vía linfática o hemática.
- Las **intoxicaciones** se producen por la entrada de sustancias (**toxinas**) producidas por los microorganismos y que causan la enfermedad, incluso en ausencia del microbio productor; por ejemplo, el botulismo, que se produce por ingestión de alimentos contaminados con *Clostridium*

botulinum en los que éste, al crecer, ha liberado la toxina botulínica.

4.1.1 Toxinas

Durante su crecimiento, muchos microorganismos generan una amplia variedad de sustancias llamadas toxinas, capaces de ejercer una acción patógena sobre el huésped (localmente o a distancia) y algunas de las cuales pueden resultar muy lesivas.

Las toxinas microbianas se clasifican en dos grandes grupos: **endotoxinas** y **exotoxinas**, según permanezcan unidas al microorganismo o sean segregadas al exterior.

- Las **exotoxinas** son proteínas que pueden ser producidas tanto por bacterias grampositivas como gramnegativas. Se segregan al exterior del microorganismo, se unen a receptores celulares específicos del huésped y alteran su función o destruyen la célula. En muchos casos, estas toxinas son las responsables de los síntomas característicos de la enfermedad.
- Las **endotoxinas** son componentes tóxicos de la pared de las bacterias gramnegativas. No son proteínas sino lipopolisacáridos (porción lípido A del lipopolisacárido) que se liberan por lisis celular durante la infección por estas bacterias. Las endotoxinas son venenos muy potentes que activan la vía alternativa del complemento, producen fiebre, diarrea, hipotensión arterial, shock y alteración del sistema inmune.

4.2 EL PROCESO DE INFECCIÓN

El proceso de infección comprende diversas fases aplicables a la mayoría de los microorganismos patógenos.

- **Adherencia.** El microorganismo ha de adherirse a las células del huésped para colonizarlas. La adherencia de muchas bacterias se debe a las fimbrias o **pili** (p. ej.,

Escherichia coli ha de adherirse al epitelio de la vejiga cuando produce cistitis), mientras que otras bacterias se adhieren debido a la formación de una estructura fibrosa, de polisacárido extracelular, que se denomina **glicocálix** (p. ej., la adherencia de *Staphylococcus aureus* a las válvulas cardíacas en el desarrollo de la endocarditis infecciosa).

- **Colonización.** Una vez que el organismo se ha adherido a un tejido, debe multiplicarse para poder sobrevivir.
- **Penetración.** Para que se produzca infección, el microorganismo casi siempre debe ser capaz de invadir los tejidos. Para facilitar esta invasión muchos microorganismos producen factores de diseminación. Se trata de enzimas que destruyen la unión entre las células de los tejidos y facilitan su penetración; por ejemplo, *Clostridium perfringens*, uno de los causantes de la gangrena gaseosa, produce enormes lesiones en los tejidos al segregar potentes enzimas, como la colagenasa, la cual destruye el colágeno y altera la integridad estructural del tejido muscular.

Una vez en el interior del huésped, algunos microorganismos son **parásitos extracelulares**, ya que producen infección tras multiplicarse en los espacios intercelulares y crecer en la superficie de los tejidos (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). Para producir enfermedad tienen que resistir la acción defensiva de las células fagocíticas.

Otros microorganismos invaden las células, interfieren con los procesos de digestión intracelular y pueden permanecer viables durante largos períodos en el interior de los fagocitos: son **parásitos intracelulares facultativos** (p. ej., *Brucella* spp.). Por último, ciertos microorganismos no sobreviven fuera de las células del huésped y sólo pueden multiplicarse en su interior: son **parásitos intracelulares obligados** (p. ej., *Chlamydomphila*, *Rickettsiae*, virus).

4.2.1 Adquisición de microorganismos infecciosos

Los microorganismos se transmiten desde su reservorio al huésped susceptible a través de varios mecanismos de transmisión:

1. Vía inhalatoria: los aerosoles constituyen uno de los principales medios de transmisión de microorganismos patógenos respiratorios de una persona a otra (p. ej., gripe y tuberculosis). Se forman aerosoles, que contienen microorganismos, con las gotículas producidas a partir de secreciones respiratorias al toser o estornudar (a veces denominadas **gotitas de Flügge** o **núcleos de Wells** según su tamaño).

En ocasiones, la formación de aerosoles con líquidos contaminados con microorganismos patógenos puede tener otros orígenes. Así, pueden formarse aerosoles de agua contaminada con *Legionella* spp. en sistemas de aire acondicionado. También pueden formarse fácilmente aerosoles muy peligrosos en diversas operaciones de laboratorio como la centrifugación o en los laboratorios de microbiología cuando se manipulan (sin condiciones de seguridad) muestras o cultivos de algunos microorganismos (p. ej., *Brucella* spp.).

2. Contacto directo:

a. El contacto persona-persona: es la principal forma de contagio de muchas infecciones; por ejemplo, en las **enfermedades de transmisión sexual** como sífilis (*Treponema pallidum*), gonococia (*Neisseria gonorrhoeae*), sida (VIH), tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*), etc.

b. Contacto animal-humano: son las llamadas **zoonosis o antropozoonosis**, por ejemplo, brucelosis o fiebre de Malta (*Brucella melitensis*), rabia y algunas infecciones por hongos, como las dermatofitosis o tiñas.

c. Fómite: es un objeto inanimado que sirve para transmitir un agente infeccioso, pero que no soporta su multiplicación. Es el caso de peines, vasos, utensilios de cocina, cubiertos, etc.

3. Transmisión parenteral:

a. Inoculación: un agente infeccioso puede transmitirse muy fácilmente por entrada directa a través de la piel, debido a un traumatismo accidental o a una herida quirúrgica. Un ejemplo es el contagio de la hepatitis B y C (más raramente el VIH) por pinchazos del operador al extraer sangre a personas infectadas. Inoculaciones directas de microorganismos patógenos pueden ocurrir por perfusión de sangre o hemoderivados contaminados (VIH, hepatitis B y C, citomegalovirus), al trasplantar un órgano de un donante infectado (citomegalovirus), por traumatismos accidentales (p. ej., cortes del cirujano cuando está operando), mordeduras, etc.

b. Vectores: son animales que pueden transmitir agentes infecciosos al hombre u otros animales. Transmiten los microorganismos desde la fuente al huésped. Diversos artrópodos son vectores importantes de parasitosis; por ejemplo, el mosquito *Anopheles* es vector del *Plasmodium* (paludismo); las garrapatas son vectores de la bacteria *Borrelia burgdorferi* (borreliosis), etc.

c. Vía transplacentaria: algunas infecciones de la madre pueden cruzar la placenta y transmitirse al feto (transmisión vertical), a veces con consecuencias desastrosas (p. ej., toxoplasmosis, rubéola, sífilis, etc.). La transmisión vertical puede ocurrir también durante el parto, como sucede cuando la madre portadora de un patógeno transmite el microorganismo al recién nacido en su paso a través del canal del parto (p. ej., las infecciones neonatales por *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, etc.).

4. Vía digestiva:

- a. Alimentos y agua:** pueden transmitir múltiples enfermedades infecciosas como la poliomielitis, la hepatitis A, la fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*) o el cólera (*Vibrio cholerae*) que se transmiten por alimentos contaminados o agua (**transmisión hídrica**). La toxoplasmosis, la triquinosis, la fiebre tifoidea, etc., pueden transmitirse por alimentos que no han sido cocinados adecuadamente. La ruta **fecal-oral** es un modo de transmisión de muchas enfermedades y tiene lugar, por ejemplo, cuando las heces de un individuo infectado se ponen en contacto con el suministro de agua potable que bebe otra persona.
- b. Portadores:** algunos individuos pueden ser colonizados por microorganismos patógenos sin mostrar signos ni síntomas clínicos de enfermedad; son los llamados **portadores sanos**. Aunque a veces estos portadores «sanos» sufren molestias, éstas suelen pasar inadvertidas o no se relacionan con el estado de portador. Los portadores pueden transmitir el patógeno a otros individuos susceptibles que adquirirán la enfermedad; por ejemplo, portadores que albergan *Salmonella typhi* (agente de la fiebre tifoidea) en la vesícula biliar. Los portadores sanos pueden ser **portadores persistentes** y albergar el microorganismo patógeno durante mucho tiempo (incluso años) o bien ser **portadores transitorios**. La mayoría de las personas son portadoras de algún microorganismo patógeno en algún momento de su vida; por ejemplo, portadores faríngeos de meningococo (*Neisseria meningitidis*) o de estreptococo beta hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*), portadores nasales de *Staphylococcus aureus* o mujeres portadoras en la vagina y el recto de estreptococo grupo B (*Streptococcus agalactiae*).

- 5. Infección oportunista:** los individuos que presentan un fallo en su sistema de defensa frente a la infección (sistema inmune, barreras naturales, flora microbiana nativa) son mucho más susceptibles a la infección. Microorganismos de baja virulencia, que serían inofensivos para personas normales, pueden causar infecciones muy graves en estas personas: son los denominados **patógenos oportunistas**. Es importante saber que las personas cuyo sistema defensivo está lesionado pueden resultar afectadas por microorganismos de su propia microbiota normal o comensal (**infección endógena**) (p. ej., *Candida albicans* productora de candidosis).
- 6. Infecciones hospitalarias o nosocomiales:** se adquieren con motivo de la estancia de los enfermos en el hospital (aunque se pueden manifestar una vez son dados de alta). En general, son fruto de la alteración de los sistemas defensivos que padecen muchas de las personas hospitalizadas; por ejemplo, pérdida de barreras anatómicas frente a la infección (cirugía, cateterismos, etc.), inmunodepresión (quimioterapia, radioterapia, etc.) (v. cap. 35).
- 7. Infecciones comunitarias o extrahospitalarias** son aquellas que se desarrollan en individuos, en general previamente sanos, por acción de los microorganismos patógenos durante su vida normal fuera del hospital.

4.3 DEFENSAS NATURALES CONTRA LA INFECCIÓN

El ser humano es resistente a la mayoría de los patógenos, excepto cuando se expone a un microorganismo muy virulento o tiene sus defensas alteradas.

Los mecanismos de defensa pueden ser **no específicos**, y por ello eficaces frente a una

amplia variedad de microorganismos, o **específicos**. Los mecanismos no específicos comprenden las barreras físicas y químicas a la entrada de microorganismos y los mecanismos de **respuesta inmune no específica**, innata o natural, que sólo distingue entre las moléculas propias que son respetadas y las moléculas extrañas que son agredidas. Los mecanismos específicos (**respuesta inmune específica o adaptativa**) sólo son efectivos contra algunos tipos de microorganismos y son dependientes de mecanismos inmunológicos (inmunidad humoral e inmunidad celular).

Estos mecanismos defensivos provocan que la mayoría de los microorganismos potencialmente patógenos que se ponen en contacto con el hombre sean destruidos antes de causar infección (v. fig. 4.1 y tabla 4.1).

4.3.1 Resistencia natural. Barreras físicas y químicas

La resistencia a algunos agentes infecciosos varía entre las distintas especies de animales. Así, el perro no se infecta por el virus del sarampión y el hombre no se infecta con el virus del moquillo canino. Esta distinta **resistencia natural de diferentes especies** puede deberse a diversas causas, como a la diferente temperatura corporal. Así, por ejemplo, los mamíferos (temperatura 37°C) pueden infectarse con el bacilo del carbunco y las aves no, pues a la temperatura corporal de las aves de 40°C la bacteria causante (*Bacillus anthracis*) no se desarrolla adecuadamente.

Las barreras físicas impiden la entrada de microorganismos en los tejidos, entre ellas: la piel, la cubierta de mucosas de diversos epitelios, las células ciliadas. Son la primera línea de defensa del huésped contra los microorganismos.

La mayoría de los orificios corporales disponen de sistemas mecánicos que impiden activamente el acceso de los microorganismos. En las fosas nasales el aire que penetra sigue el camino

del conducto entra en contacto con las mucosas húmedas y con los cilios, que contribuyen al arrastre y eliminación de partículas extrañas. El moco atrapa microorganismos y partículas extrañas. La tos y expectoración son mecanismos esenciales de defensa del tracto respiratorio.

La cavidad bucal desprende regularmente su epitelio mucoso para liberarse de colonizadores, y el tubo digestivo expulsa en muchas ocasiones los microorganismos patógenos a través del peristaltismo.

En los ojos, las lágrimas y el movimiento de los párpados arrastran y eliminan microorganismos.

La entrada a la uretra normalmente alberga muchos microorganismos como estafilococos coagulasa negativo (*Staphylococcus epidermidis*) y *Escherichia coli* (comensal del tubo digestivo). La eliminación de la orina tiene una acción de limpieza, y evita que asciendan microorganismos por la uretra.

Las barreras químicas destruyen o impiden el crecimiento de los microorganismos. La secreción sebácea de la piel contiene ácidos grasos y péptidos con acción antibiótica que destruyen algunas bacterias. El sudor hace que el pH sea ligeramente ácido (la acidez inhibe el crecimiento bacteriano). La saliva contiene lactoferrina, proteína que fija el hierro haciendo que sea inasequible para los microorganismos invasores e inhibiendo su crecimiento. La IgA secretora es una inmunoglobulina que reviste las bacterias y evita que éstas se adhieran al epitelio oral y a los dientes. La enzima lisozima funciona como un agente antibacteriano y está presente en la saliva y en las lágrimas. La elevada acidez del jugo gástrico impide el crecimiento bacteriano. En la vagina, al alcanzar la mujer la pubertad (incremento de estrógenos), los lactobacilos fermentan los azúcares de las secreciones vaginales, originando un pH vaginal ácido (3,5-4,5). Sin embargo, el lavado frecuente con jabones agresivos y el consumo de antibióticos pueden destruir los lactobacilos y provocar que algunos microorganismos patógenos se conviertan en

Tabla 4.1 Mecanismos de defensa frente a la infección

I. MECANISMOS INESPECÍFICOS DE DEFENSA

Barreras físicas

1. Mecanismos de lavado

Tos y estornudo	Expulsan microorganismos del tracto respiratorio
Lagrimo	Lava los microorganismos de los ojos
Micción	Expulsa los microorganismos del tracto urinario
Peristaltismo	Elimina microorganismos del intestino
Células ciliadas	Expulsan los microorganismos

2. Piel y membranas mucosas

Impiden la entrada de microorganismos

Barreras químicas

pH de líquidos orgánicos

Inhíbe el crecimiento de muchos patógenos

Lisozima

Rompe las paredes de las bacterias

Barreras biológicas

Resistencia natural

Resistencia de ciertas especies a ciertos patógenos

Flora normal

Compite y antagoniza microorganismos extraños

Respuesta inmune inespecífica o innata

Inflamación

Localiza patógenos y repara lesiones tisulares

Fagocitosis (macrófagos, neutrófilos)

Ingiere y destruye microorganismos extraños

Células asesinas naturales

Destruyen células infectadas

Activación del complemento

Destruye y lisa células, aumenta la fagocitosis, contribuye a la inflamación

Interferón

Inhíbe la multiplicación de los virus

II. MECANISMOS ESPECÍFICOS DE DEFENSA O INMUNIDAD ADQUIRIDA

Inmunidad humoral

Anticuerpos producidos por linfocitos B

Se unen con antígenos extraños

Neutralizan toxinas y virus

Activan la fagocitosis

Inmunidad celular

Linfocitos T

Atacan microorganismos y células cancerosas

Activación de macrófagos

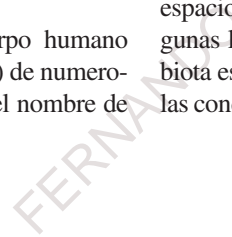
Producen citocinas

oportunistas invasores, como puede ocurrir con *Candida albicans* (candidiasis) (sección 18.6).

4.3.2 Microbiota nativa

En condiciones normales, el cuerpo humano sano es hábitat (lugar de residencia) de numerosos microorganismos que reciben el nombre de

microbiota nativa, microbiota normal o comensal. Esta microbiota no sólo no se considera patógena, sino que más bien protege frente a los microorganismos patógenos compitiendo por el espacio vital y los nutrientes disponibles. En algunas localizaciones del organismo esta microbiota es indispensable para el mantenimiento de las condiciones de salud, como ocurre en el tubo



digestivo, donde contribuye al metabolismo de los ácidos biliares y a la síntesis de vitaminas, o en la vagina, donde mantiene el pH ácido.

En algunas localizaciones del organismo, esta microbiota es muy abundante. Así, en el intestino grueso y en el sarro dental pueden alcanzarse densidades de 10^{11} bacterias por gramo, con presencia simultánea de decenas de especies diferentes de microorganismos.

Los antibióticos, sobre todo los de amplio espectro, alteran profundamente la composición de la microbiota normal, ya que eliminan las bacterias sensibles y permiten el crecimiento de bacterias resistentes.

En general, la destrucción de la microbiota normal con antibióticos no provoca grandes problemas, pero en ocasiones pueden producirse graves infecciones oportunistas por este motivo (p. ej., candidiasis por crecimiento e invasión orgánica de levaduras comensales).

Así, por ejemplo, las bacterias del género *Lactobacillus* (sección 12.5) (habitantes normales de vagina, boca e intestino) son capaces de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos, constituyendo una importante barrera natural para el establecimiento de infecciones.

Lactobacillus y otras bacterias no patógenas que suponen una barrera al establecimiento de infecciones se han usado como medicamentos para intentar prevenir o curar determinadas infecciones. Estos microorganismos capaces de defender al huésped frente a las infecciones se denominan **probióticos**.

Las bacterias de la microbiota normal pueden segregar sustancias (**bacteriocinas**) capaces de inhibir o destruir otros microorganismos que también contribuyen a su acción protectora.

4.4 INFLAMACIÓN

La **inflamación** es un mecanismo muy efectivo de defensa del huésped cuyo objetivo es detener la agresión y reparar las lesiones, y que se desarrolla como respuesta a un daño en sus

tejidos. La lesión puede resultar de una agresión física (p. ej., una herida o una quemadura solar), una agresión química o un agente infeccioso. La destrucción de células por cualquiera de estos mecanismos pone en marcha una serie de acciones encaminadas a la reparación de la lesión y a la destrucción del agente invasor.

El proceso de la inflamación (tabla 4.2) también puede considerarse como parte de la respuesta inmune y como parte de una **respuesta de defensa no específica**.

La reacción más característica de la inmunidad no específica es la **inflamatoria**. Cuando en un tejido aparecen agentes extraños (potencialmente patógenos), el contacto de estos agentes con ciertas proteínas plasmáticas, como el **sistema del complemento**, desencadena una reacción inflamatoria que trata de eliminar al agente extraño.

Cualquiera que sea el agente desencadenante de la inflamación, la sucesión de acontecimientos es esencialmente la misma. Las células destruidas liberan sustancias (histamina, prostaglandinas, cininas, leucotrienos, etc.) que ponen en marcha la respuesta inflamatoria. Inicialmente se originan vasodilatación e hiperemia, junto con extravasación de líquido, que sale de

Tabla 4.2 Proceso de la inflamación

I. Iniciación

Daño o invasión del tejido (microorganismos, herida, quemadura, etc.)

II. Respuesta del tejido

Liberación de sustancias químicas activas (histamina, prostaglandinas, etc.)

Vasodilatación y aumento de permeabilidad en vasos sanguíneos

III. Respuesta leucocitaria

Fagocitosis de microorganismos y fragmentos de tejido dañado

Formación de pus. Formación de abscesos

IV. Reparación del tejido dañado

V. Curación

FERNÁNDEZ

los vasos sanguíneos difundiendo en el tejido, lo que causa hinchazón del área inflamada (**edema**). Seguidamente, en el tejido infectado se acumulan abundantes **células inflamatorias** y lo **infiltran**: primero leucocitos polimorfonucleares y luego linfocitos y monocitos. Estas células salen de los vasos sanguíneos (proceso denominado **diapédesis**) atraídas por unas sustancias solubles que se liberan en el tejido inflamado. Estas sustancias solubles se denominan **mediadores de la inflamación** y realmente son las responsables de los diversos efectos que desencadena el proceso de la inflamación. Los mediadores químicos de la inflamación son segregados por las células inflamatorias o proceden de la activación del complemento.

El proceso de migración de las células, atraídas por mediadores químicos, se denomina **quimiotaxis**.

La fase final de la inflamación consiste en la reparación del tejido lesionado cuando todos los agentes dañinos han sido eliminados del lugar lesionado. La capacidad de los tejidos para autorrepararse depende del tipo de tejido. Los tejidos simples, como la piel, se regeneran fácilmente, pero los tejidos muy complejos, como el músculo cardíaco o el tejido nervioso, difícilmente recuperan su integridad una vez lesionados.

Los signos aparentes de la inflamación son: *a)* enrojecimiento (**rubor**), debido a la vasodilatación capilar; *b)* aumento local de temperatura (**calor**), debido a la hiperemia y vasodilatación capilar con incremento de flujo sanguíneo; *c)* hinchazón (**tumor**), debida al efecto combinado de la extravasación de plasma (edema) y a la infiltración leucocitaria; *d)* dolor, debido a la destrucción tisular e irritación de las terminaciones nerviosas, y *e)* **impotencia funcional**.

4.5 FAGOCITOSIS

Es, quizás, el mecanismo de defensa más poderoso e importante de la respuesta inmune no específica. Lo realizan unas células especiales

(**fagocitos**) que ingieren los microorganismos invasores y los destruyen intracelularmente por la acción de enzimas hidrolíticas.

La fagocitosis es promovida por la acción de los anticuerpos específicos y del complemento que actúan recubriendo los microorganismos invasores y los hacen más vulnerables a la acción de las células fagocíticas (**opsonización**).

Existen dos tipos de células fagocíticas:

1. Leucocitos polimorfonucleares: son producidos en la médula ósea y cuando maduran pasan al torrente circulatorio, donde sobreviven 6-7h. Estas células llegan rápidamente al lugar de la infección, atraídas por **sustancias quimiotácticas** elaboradas en el proceso inflamatorio. Los polimorfonucleares actúan como una línea de defensa temprana contra la infección y dan lugar a la formación de **pus** que se observa en los exudados en el lugar de una infección aguda y que constituyen la mejor defensa contra las **bacterias**.

Denominamos pus a la mezcla de células tisulares y fagocitarias muertas y parcialmente destruidas con restos de tejidos y bacterias. Habitualmente, la formación de pus continúa hasta que acaba la infección. A una bolsa o colección localizada de pus se le denomina **absceso**. A veces los abscesos terminan abriéndose en la superficie del cuerpo o a alguna cavidad interna, o permanecen en su lugar hasta ser absorbidos por el organismo.

2. Macrófagos: células de larga vida producidas en la médula ósea, que viajan por el torrente circulatorio como **monocitos**. Cuando éstos salen del torrente circulatorio se denominan macrófagos, y se distribuyen como **macrófagos libres** (p. ej., macrófagos alveolares) o **macrófagos fijos** (en ganglios linfáticos, bazo, hígado y otros tejidos). La fagocitosis por estas células puede ser inespecífica o bien promovida por anticuerpos. Como consecuencia de algunas respuestas inmunes,

los macrófagos pueden activarse y adquirir la capacidad de destruir microorganismos que, en condiciones normales, sobreviven dentro de ellos (patógenos intracelulares). Este mecanismo de defensa forma parte de la denominada inmunidad celular.

Los macrófagos procesan los antígenos bacterianos para presentarlos a los linfocitos T y estimular la respuesta inmunitaria específica. También producen citocinas que actúan como mediadoras en la respuesta inflamatoria.

Los macrófagos son las células más importantes del llamado **sistema reticuloendotelial** o **sistema mononuclear-fagocítico**. Este sistema comprende un grupo de células, dispersas por el organismo, y una red de tejido conectivo laxo, que sirve para filtrar y destruir partículas extrañas y material procedente de tejidos lesionados.

4.5.1 Células asesinas naturales (NK, *natural killer*)

Se trata de un tipo de linfocitos que no son células fagocíticas y que carecen de la capacidad de reconocimiento específico que poseen las células del sistema inmune específico. Estas células poseen la propiedad de destruir células infectadas con virus y células tumorales, y posiblemente actúan también como células defensivas inespecíficas frente a infecciones por bacterias, hongos y protozoos. Su mecanismo de acción es semejante al del complemento, y actúan destruyendo las membranas citoplasmáticas de sus células diana.

4.6 COMPLEMENTO

El plasma sanguíneo de los animales vertebrados contiene un grupo de proteínas (más de 20) que en su conjunto reciben el nombre de **complemento**, porque su acción es conjunta (se complementa) con la actuación de

determinados anticuerpos producidos en la respuesta inmune específica. El complemento desempeña un papel muy importante en la defensa frente a la infección y es el principal mediador de la respuesta inflamatoria inespecífica.

El sistema del complemento, junto con otros sistemas del plasma sanguíneo (como la coagulación o la fibrinólisis), se caracteriza porque origina una intensa respuesta frente a un estímulo, mediante un fenómeno en cascada en el que cada paso activa y amplifica el siguiente. Decimos que una proteína se activa cuando existe normalmente en los tejidos de forma inactiva y, como consecuencia de una alteración en su estructura, se convierte en una nueva proteína con un efecto biológico.

Los componentes del complemento se denominan con números. Una vez activado un componente por un microorganismo o por un complejo antígeno-anticuerpo se produce la **activación sucesiva** de los demás componentes, como si cayera una fila de fichas de dominó (**cascada de activación del complemento**).

La **activación del complemento** (tabla 4.3) puede desencadenarse por unión de los primeros elementos de la cascada a un complejo antígeno-anticuerpo formado en la respuesta inmune específica (**vía clásica de activación**). El complemento también puede ser activado sin necesidad de la producción de anticuerpos, por reacción directa frente a determinados componentes de los microorganismos como puede ser la endotoxina de bacterias gramnegativas (**vía alternativa de activación**).

Las reacciones proteolíticas desencadenadas por la cascada de activación del complemento tienen como resultado final el ensamblaje de los complejos de ataque de membrana. Estos complejos forman orificios en las membranas de los microorganismos, provocando su destrucción. Algunos fragmentos proteolíticos, liberados durante el proceso de activación, estimulan la respuesta de defensa del huésped

Tabla 4.3 Activación (cascada) del complemento

Vía clásica	Complejo Ag-Ac + componentes del complemento → ACTIVACIÓN
Vía alternativa	Componentes del microorganismo (p. ej., polisacárido de la pared) + componentes del complemento → ACTIVACIÓN

(dilatando los vasos sanguíneos y atrayendo a las células fagocíticas hacia el foco de infección). La activación del complemento promueve la fagocitosis y la inflamación, e incrementa la capacidad de las células fagocíticas para destruir microorganismos.

Como resultado de la activación del complemento, se producen **proteínas activas** con diversas funciones: *a*) unas recubren los microorganismos favoreciendo la fagocitosis (**opsonización**); debe recordarse que los anticuerpos específicos también pueden opsonizar los microorganismos; *b*) otras estimulan la respuesta inflamatoria, y *c*) otras actúan como enzimas líticas que destruyen microorganismos.

4.7 CITOCINAS

La coordinación y sincronización de la respuesta inflamatoria e inmunitaria ante un agente infeccioso requiere una comunicación fluida entre todas las células participantes. Esta comunicación entre células se establece por medio de unas sustancias denominadas **citocinas**. Se trata de pequeñas proteínas solubles segregadas por las células del sistema inmunitario cuando sufren el estímulo de un agente extraño. Las citocinas poseen múltiples efectos biológicos: pueden atraer macrófagos, destruir células infectadas, lesionar diversas células en un proceso inflamatorio, etc.

Entre las citocinas destacan las linfocinas, las interleucinas, los interferones, etc.

4.8 INTERFERONES

Los interferones son proteínas de pequeño tamaño producidas por las células eucariotas en respuesta a la multiplicación en su interior de los virus. Estas proteínas (que pueden ser consideradas como citocinas) son segregadas por las células infectadas por el virus e inducen en las otras células la producción de proteínas específicas con acción antiviral, que bloquean la transcripción del ácido nucleico del virus por destrucción de su ARN mensajero.

Los interferones poseen especificidad de especie, de manera que el interferón humano es inactivo en otros animales. Asimismo, distintos tipos de células producen distintos tipos de interferones. Por sus propiedades antivirales y por poseer pocos efectos secundarios, se utilizan como agentes antivíricos; no obstante, su uso es difícil, debido a su poca estabilidad en los tejidos y a su elevado precio, aunque actualmente se obtienen por técnicas de ADN recombinante. Otro uso de los interferones es como agentes antitumorales, ya que activan las células asesinas naturales (NK).

4.9 RESPUESTA GENERALIZADA A LA INFECCIÓN. FIEBRE

Así como la inflamación es la respuesta local del organismo a una lesión, existen también respuestas generales o sistémicas, de las cuales una de las más importantes es la fiebre. La fiebre es una elevación anormal de la temperatura corporal en respuesta al ajuste térmico del centro termorregulador, cuya causa más frecuente es una infección.

El encargado de mantener la temperatura del cuerpo humano es el denominado **termostato corporal (centro termorregulador)**, que está

FERNANDEZ

situado en el **hipotálamo** y que habitualmente está regulado a $36,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$. Algunas sustancias denominadas **pirógenos** (productores de fiebre) cambian el ajuste del termostato a una temperatura más alta, por lo que aparece la fiebre. Entre estas sustancias están el **lipopolisacárido (endotoxina)** de las bacterias gramnegativas) y los **pirógenos endógenos** como las citocinas (interleucina 1 y 6, entre otras) producidas por los leucocitos en respuesta a la inflamación. Para que la temperatura se eleve, en respuesta a una nueva regulación del termostato corporal producida por un pirógeno aumenta el metabolismo celular (que genera calor) y se produce una vasoconstricción periférica (que retiene calor). Ante una elevación brusca de la temperatura corporal, se produce una diferencia de temperatura entre el interior del organismo y su superficie, apareciendo los llamados **escalofríos**.

Hasta cierto punto, la fiebre puede ser considerada un mecanismo de defensa frente a la infección, ya que aumenta el metabolismo y las respuestas inflamatoria e inmune.

Es importante señalar que la fiebre no siempre obedece a una infección; y en muchos casos se debe a la presencia de tumores, enfermedades autoinmunes, colagenosis, etc.

Durante el proceso de inflamación algunas de las moléculas producidas por los macrófagos inflamatorios, como la **interleucina 1**, pasan a la sangre y al llegar al hígado estimulan la producción de determinadas proteínas denominadas **proteínas de fase aguda** (es decir, que se liberan como respuesta a una inflamación muy activa), como la **proteína C reactiva**. El incremento en sangre de estas proteínas de fase aguda se asocia con el aumento de la **velocidad de sedimentación globular**. Así, la determinación en el laboratorio de los niveles séricos elevados de proteína C reactiva y/o de la velocidad de sedimentación globular (rapidez con que los hematíes sedimentan en una muestra de sangre tratada con un anticoagulante) es un indicador analítico de inflamación (aunque no aporte información sobre sus posibles causas).

El sistema inmune y los agentes infecciosos

Alfonso Ruiz-Bravo López,
José Leiva León y
Carlos García Riestra

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de inmunidad y sus diferentes tipos.
- El concepto de antígeno y anticuerpo.
- La formación y los diferentes tipos de anticuerpos.
- El concepto e interés de las reacciones de hipersensibilidad.
- El interés en terapéutica de la inmunidad artificial.

Cuando un microorganismo atraviesa la piel o las mucosas del hospedador y accede al medio interno, se ponen en marcha un conjunto de mecanismos defensivos (aparte de los mecanismos inespecíficos de defensa ya estudiados). Las células y moléculas intervienen en estos mecanismos constituyen el **sistema inmune**. En general, podemos distinguir dos grandes grupos de mecanismos inmunitarios (v. tabla 4.1):

1. **Mecanismos no específicos**, que reconocen una serie de moléculas y estructuras compartidas por muchos microorganismos; estos mecanismos son responsables de la llamada **inmunidad innata o natural**.
2. **Mecanismos específicos**, que distinguen entre un gran número de estructuras (denominadas **determinantes antigénicos o epítopos**); estos mecanismos son responsables de la inmunidad adquirida o adaptativa.

Ambos tipos de mecanismos actúan conjuntamente, oponiendo a los microorganismos invasores una serie de barreras sucesivas (v. tabla 4.1). Las células responsables de la inmunidad, tanto

de la innata como de la adquirida, son leucocitos que se originan en el timo y en la médula ósea, y que pasan a circular en la sangre y la linfa o a residir en los distintos órganos linfoides.

5.1 INMUNOLOGÍA. RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

La **inmunología** es el estudio de la respuesta específica del huésped después de contactar con un antígeno. El término **inmunidad** posee una significación más amplia y, en general, hace referencia al estado de resistencia ante un determinado proceso infeccioso. La inmunidad se clasifica como **inmunidad inespecífica o innata** e **inmunidad específica**.

La inmunología tiene su raíz en la observación, ya conocida en la Edad Media, de que una persona sólo puede verse afectada una vez por ciertas enfermedades infecciosas (p. ej., la viruela). Las personas que se recuperan de ciertas infecciones son inmunes a la enfermedad a partir de entonces. Esta observación permitió

a Jenner, en el año 1790 aproximadamente, proponer la vacunación contra la viruela.

Si la inmunidad adquirida se produce después de que el huésped se ponga en contacto con la sustancia extraña o antígeno, decimos que es **inmunidad activa**. Si la inmunidad activa se produce después del contacto espontáneo del huésped con el antígeno (o agente infeccioso) hablamos de **inmunidad activa natural** (p. ej., la que se produce después de padecer el sarampión). Si la inmunidad activa se desarrolla después del contacto del huésped con el antígeno (o agente infeccioso) provocado por una vacuna hablamos de **inmunidad activa artificial**.

Si la inmunidad se debe a la adquisición de anticuerpos (o células inmunes) fabricadas por otro hospedador, hablamos de **inmunidad pasiva**, que puede ser:

- Inmunidad pasiva natural (p. ej., la inmunidad de los recién nacidos debida al paso transplacentario de anticuerpos procedentes de la madre).
- Inmunidad **pasiva artificial** (p. ej., la adquirida tras la administración de anticuerpos específicos antihepatitis B).

La inmunidad adquirida es muy importante en la protección del hombre y de los animales frente a los agentes infecciosos, y se caracteriza por memoria, especificidad y reconocimiento de lo no propio.

La respuesta del sistema inmune inicia la destrucción y la eliminación de microorganismos invasores y de todas las moléculas extrañas. Estas reacciones son destructivas, por lo que es importante que únicamente se produzcan frente a moléculas extrañas y no frente a moléculas del propio individuo.

Podemos hablar de dos tipos de respuesta inmune frente a la infección:

1. La dirigida contra patógenos intracelulares, tales como las células infectadas por virus.
2. La dirigida contra patógenos extracelulares.

El sistema inmune ha desarrollado dos formas básicas de reconocimiento de moléculas no

propias (sustancias extrañas o antígenos): los anticuerpos, producidos por los linfocitos B, reconocen los antígenos extracelulares (por lo general antígenos intactos), mientras que los linfocitos T reconocen los antígenos intracelulares (ocultos), una vez fragmentados y presentados a dichas células, en asociación con moléculas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad.

5.1.1 Antígenos

Un antígeno es toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica en un huésped y reaccionar específicamente con las células y moléculas (anticuerpos) que se producen en esa respuesta. En general, las moléculas de naturaleza proteica son los mejores antígenos, aunque también pueden actuar como antígenos otro tipo de moléculas como los polisacáridos.

La actuación como antígenos de los polisacáridos existentes en la cápsula de algunas bacterias es muy importante en el desarrollo de inmunidad frente a múltiples microorganismos (p. ej., neumococo, *Haemophilus*, etc.).

Para ser antígeno, una molécula debe poseer **epítomos** (es decir, partes de la molécula que sean reconocidas por los linfocitos y que reacciona con una sola molécula de anticuerpos), ser biodegradable y poseer un cierto tamaño. Las moléculas de peso molecular inferior a 10.000 daltons (10 kDa) no suelen ser buenos antígenos. Los epítomos deben ser más pequeños, de unos 1.000 Da. En las proteínas, los epítomos pueden ser lineales (formados por una sola secuencia) o conformacionales (formados por una estructura tridimensional).

Podemos considerar al antígeno como una gran **molécula portadora** de los epítomos específicos. Si un epítomo se separa de la molécula portadora, aún puede combinarse con los anticuerpos, pero no es capaz de provocar una respuesta inmune. Estos epítomos separados del portador suelen denominarse **haptenos**,

aunque también se designan como haptenos las moléculas pequeñas que se convierten en antígenos después de combinarse con una proteína que se comporta como molécula portadora. Por ejemplo, un compuesto orgánico pequeño como la penicilina puede reaccionar espontáneamente con proteínas portadoras y convertirse en antígeno, o el polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* ligado a proteínas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* es el componente de la vacuna neumocócica que induce una inmunidad protectora en niños menores de 2 años.

En resumen, un antígeno se define por su anticuerpo, y **el área del antígeno que se pone en contacto con el anticuerpo es el epítipo**. El área correspondiente de contacto en el anticuerpo se denomina **paratopo**.

Un microorganismo, por sencilla que sea su organización, es un conjunto de antígenos, cada uno de los cuales suele poseer gran número de epítipos distintos.

5.1.2 Células de la respuesta inmune específica

Las células responsables de la especificidad inmunitaria son una clase de leucocitos conocidos como **linfocitos**. Se encuentran en grandes cantidades en la sangre, en la linfa y en los órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, apéndice, amígdalas, timo, placas de Peyer, etc.). Existen dos clases diferentes de linfocitos: *a*) las células T o linfocitos T, responsables de la inmunidad mediada por células, y *b*) las células B o linfocitos B, que se encargan de la producción de anticuerpos.

La respuesta inmune específica se compone de la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral.

- La **inmunidad humoral** se basa en la **producción de anticuerpos** por un tipo especial de linfocitos, los **linfocitos B**. Para que se produzcan los anticuerpos, es preciso que con los linfocitos B colaboren

otras células, fundamentalmente los **macrófagos** y los **linfocitos T**.

Durante la respuesta inmune específica, que conduce a la aparición de la inmunidad específica, se produce, además de los anticuerpos (**inmunidad humoral**), una respuesta de activación específica de determinados tipos de células (**inmunidad celular**).

- La **inmunidad celular** está basada en la respuesta específica de los linfocitos T, y una de sus consecuencias es la activación de otras células como los macrófagos.

En la producción de inmunidad específica, los **linfocitos B**, los **linfocitos T** y las **células presentadoras de antígenos** (macrófagos y células dendríticas) trabajan conjuntamente. Los tres tipos de células proceden de las **células madre**, en la **médula ósea** (fig. 5.1), pero los precursores de los linfocitos T no maduran en la propia médula, sino que pasan al **timo** (donde se denominan **timocitos**); de allí salen convertidos en

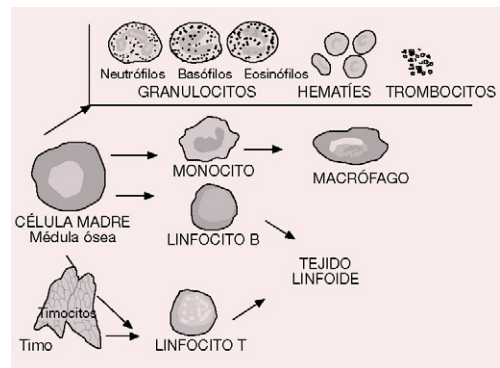


FIGURA 5.1

Origen de los macrófagos y de los linfocitos B y T. Todos ellos tienen su origen en las células de la médula ósea en el adulto. Los macrófagos evolucionan a partir de los monocitos. Los linfocitos requieren pasar por el timo para evolucionar a linfocitos T. Asimismo, a partir de las células precursoras de la médula ósea se originan los granulocitos, los hematíes y los trombocitos.

células T maduras (capaces de desarrollar su actividad). Los linfocitos, aunque se desarrollan en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea), reaccionan con los antígenos en los órganos linfoides secundarios (amígdalas, placas de Peyer, ganglios linfáticos, etc.). Los linfocitos B y T en reposo (no estimulados por un antígeno) tienen un aspecto muy similar, y cuando se activan con antígenos proliferan y se diferencian. Los linfocitos B activados se convierten en células secretoras de anticuerpos.

Los linfocitos B y los linfocitos T reconocen epítomos mediante unos **receptores específicos** que poseen en la superficie. El encuentro entre los antígenos microbianos y los linfocitos suele ocurrir en el tejido linfoide, por ejemplo, en los **ganglios linfáticos** que drenan el tejido donde han aparecido los microorganismos para inducir una reacción inflamatoria, en el bazo que responde a antígenos presentes en la sangre y en las placas de Peyer, las amígdalas y otros tejidos linfoides asociados a mucosas que responden a antígenos que han atravesado las barreras mucosas.

La respuesta inmune específica requiere que las células presentadoras de antígenos ingieran los antígenos. Una vez ingerido el antígeno, éste es **procesado** en el interior de la célula, donde se seleccionan pequeños fragmentos peptídicos de éste. Estos pequeños péptidos son llevados a la superficie de la célula presentadora por unas proteínas especiales que se denominan **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)**, donde son **presentados** para que puedan ser **reconocidos** por los linfocitos T. Cuando un tipo de linfocitos T, denominado **linfocitos T cooperadores**, reconocen un fragmento de antígeno **extraño** sobre la superficie de una **célula presentadora** (es decir, un trozo de péptido que no pertenece a una proteína propia del huésped), se activan. Como resultado de la activación, estos linfocitos T se multiplican y segregan unas sustancias (**citocinas**) llamadas **interleucinas**.

Simultáneamente, el antígeno (completo) se une a los linfocitos B, que presentan determinadas proteínas (**receptores**) en su superficie que se adaptan perfectamente a los epítomos del antígeno (es decir, que lo reconocen). Los linfocitos B que se han unido específicamente al antígeno son activados por las interleucinas (producidas por los linfocitos T activados), y comienzan a multiplicarse y a segregar anticuerpos.

Los **linfocitos B** se pueden **unir directamente** a antígenos libres, pero los **linfocitos T** necesitan que otras células capturen los antígenos, los **procesen** y se los **presenten** en su superficie; por tanto, los linfocitos T sólo reconocen epítomos presentes en la superficie de otras células, y no interaccionan con antígenos libres. Los **macrófagos**, las **células dendríticas** y los propios **linfocitos B** pueden actuar como **células presentadoras de antígenos** para los linfocitos T.

Cada linfocito posee receptores de una única especificidad para un determinado tipo de epítomo. Cuando un linfocito B con un determinado tipo de receptores que reconocen un epítomo entra en contacto simultáneamente con un antígeno específico (que lleva ese epítomo) y con interleucinas, se activa. Como consecuencia de esta activación, el linfocito entra en mitosis y se produce una descendencia homogénea de linfocitos B con los mismos receptores celulares, es decir, un **clon** de células idénticas. La palabra clon, análogamente a los clones de bacterias, designa la descendencia homogénea de una sola célula. Este hecho se conoce como **selección clonal**. Así pues, los linfocitos (tanto los B como los T) están organizados en **clones** y cada clon está compuesto por linfocitos que reconocen la misma especificidad (reconocen los mismos epítomos). Es decir, que cada antígeno escoge los linfocitos que fabricarán los anticuerpos específicos.

Por el contrario, los linfocitos que carecen de receptores específicos para el antígeno en su superficie no son activados por las citocinas y no se dividen.

Algunos antígenos microbianos, como el lipopolisacárido (endotoxina de las bacterias gramnegativas), son **timoindependientes**, ya que los linfocitos B pueden responder frente a ellos sin necesidad de la cooperación de las células T. Sin embargo, la mayoría de los antígenos son **timodependientes**: para que las células B respondan frente a ellos, necesitan de la cooperación de células T. La cooperación ocurre por dos vías: bien por contacto célula T-célula B, o bien por liberación por parte de las células T de moléculas (**citocinas**, como la **interleucina 2**) que estimulan las células B. Esta circunstancia debe ser considerada en el diseño de vacunas (sección 8.4.1).

Durante mucho tiempo se pensó que el organismo fabricaba los anticuerpos utilizando el antígeno como un molde sobre el que se construía el anticuerpo, que se adaptaría a él como una **llave a la cerradura**. Este mecanismo de formación de los anticuerpos (es decir, fabricación del anticuerpo tomando como molde el antígeno) no es posible. Hoy sabemos que la estructura de las proteínas está impuesta por el gen que las codifica y, evidentemente, los antígenos no pueden modificar la estructura genética.

5.1.3 Respuesta de linfocitos B: producción de anticuerpos

Cuando un clon de células B responde frente a un antígeno (con el estímulo de las citocinas producidas por los linfocitos T), hay una intensa **proliferación** celular de estos linfocitos B, seguida una **diferenciación** de los linfocitos B en **células secretoras de anticuerpos**, denominadas **células plasmáticas** o **plasmocitos**, y en **células de memoria**, que guardan el recuerdo de este primer contacto con el antígeno.

Los anticuerpos son segregados por los linfocitos B activados por la acción del antígeno específico y de las interleucinas producidas por los linfocitos T activados.

Los anticuerpos tienen capacidad para unirse de manera específica al antígeno que provocó

su formación. El producto de la unión antígeno-anticuerpo se denomina **inmunocomplejo**. La reacción antígeno-anticuerpo puede producirse en ausencia de células, y los anticuerpos pueden transferirse de un individuo a otro. Esta transferencia se denomina **inmunidad pasiva**.

Los anticuerpos son glucoproteínas a las que se denomina **inmunoglobulinas (Ig)**. Las moléculas de anticuerpo tienen forma de «Y» con dos lugares idénticos de unión con el antígeno, uno en cada extremo de ambos brazos de la «Y». Cuando los antígenos tienen tres o más determinantes antigénicos o epítomos, las moléculas de anticuerpos pueden establecer enlaces cruzados entre moléculas de antígeno, formando amplias redes, gracias a una región bisagra (flexible) del anticuerpo, que permite abrir la molécula y variar la distancia entre los dos centros de unión al antígeno.

Las inmunoglobulinas también reciben el nombre de **gammaglobulinas**, por su forma de separarse en la **electroforesis del suero** (la electroforesis es una técnica de análisis que permite separar mezclas de proteínas en función de su carga eléctrica).

La estructura fundamental de las inmunoglobulinas consta de **cuatro cadenas polipeptídicas**, dos de las cuales son aproximadamente el doble de grandes que las otras dos. Las dos cadenas mayores (de unos 440 aa) se denominan **cadenas pesadas (cadenas H, del inglés heavy)** y las dos menores (de unos 220 aa), **cadenas ligeras (cadenas L)**. Las dos cadenas H están unidas covalentemente por puentes disulfuro; cada una de las cadenas L está unida a una cadena H, también por puentes disulfuro (fig. 5.2). Los anticuerpos pueden tener cadenas ligeras kappa o lambda, pero no ambos tipos. Las cadenas H y L poseen partes **variables** (así llamadas porque la secuencia de aminoácidos varía con la especificidad), por las que se unen a los epítomos. Las partes variables de cada cadena (V_L y V_H) construyen un hueco (paratopo) donde se aloja el epítomo; cada hueco posee una configuración interna distinta, para ajustar

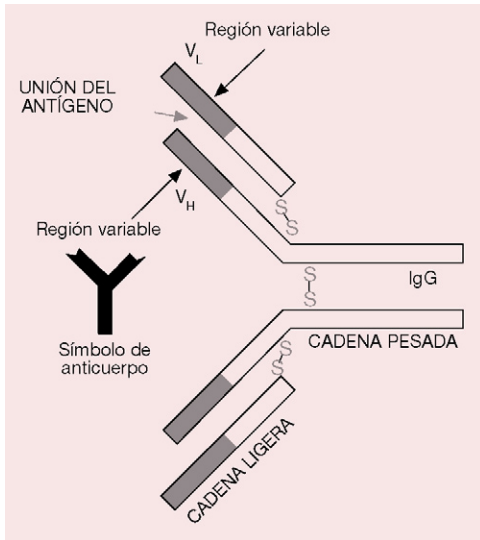


FIGURA 5.2

Esquema de la estructura de una molécula de anticuerpo. V_H es la región variable de la cadena pesada y V_L, la región variable de la cadena ligera.

exactamente con la configuración de cada epítopo, como una cerradura configura un hueco donde encaja su llave correspondiente.

Es importante señalar de nuevo que, a pesar de la correspondencia exacta entre antígenos y anticuerpos, los diversos tipos de anticuerpos (miles de millones de posibilidades teóricas) existen ya en cada persona antes de ponerse

en contacto con los antígenos. De estos miles de millones de anticuerpos posibles, cada persona, a lo largo de su vida, desarrolla varios (de 1 a 10) millones de anticuerpos distintos. Cada anticuerpo específico está representado por algunos linfocitos; lo único que hace el antígeno es seleccionar un tipo de linfocitos y desencadenar su multiplicación, dando lugar a un clon de linfocitos idénticos que segregan un anticuerpo específico.

La estructura básica de las inmunoglobulinas, formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, se denomina **monómero**.

En el ser humano hay cinco **clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE**; cada clase posee propiedades biológicas distintas y cumple distintas funciones (tabla 5.1). Cada una de las cinco clases de inmunoglobulinas tiene su propia clase de cadena pesada H. La estructura de las moléculas de IgG, IgD e IgE es, básicamente, la estructura descrita (monómeros). Las moléculas de IgA que circulan en el suero son monómeros, pero las moléculas de IgA más efectivas como protectoras frente a las infecciones y que se encuentran en las membranas mucosas constan de dos monómeros, son, pues, **dímeros**. Las moléculas de IgM están formadas por cinco monómeros y son, pues, **pentámeros**. Por ello, el peso molecular y el tamaño de la IgM son mucho mayores que los

Tabla 5.1 Tipos y funciones de las inmunoglobulinas

Clase	Propiedades	Funciones
IgM	Activa el complemento	Anticuerpo sérico Receptor de células B
IgG	Activa el complemento Se une a fagocitos Atraviesa la placenta	Anticuerpo sérico. Neutraliza toxinas Oponización específica Transfiere inmunidad pasiva de la madre al feto
IgA		Principal anticuerpo en secreciones mucosas
IgD		Receptor de células B
IgE	Se une a basófilos y mastocitos y promueve descargas de histamina	Responsable de reacciones de alergia inmediata (anafilaxia) Respuesta a antígenos parasitarios

de las otras inmunoglobulinas, por lo cual no es capaz de atravesar determinadas barreras como la placenta. En cambio, la IgG sí atraviesa la placenta y podemos encontrarla en el feto, proporcionada por la madre. La clase principal de inmunoglobulinas que se halla en la sangre es la IgG, que se produce en grandes cantidades durante la respuesta inmune secundaria.

El resultado de la respuesta de las células B es la aparición de **anticuerpos específicos** en sangre (fig. 5.3). Estos anticuerpos son, inicialmente, de la clase IgM, pero en la respuesta timodependiente ocurre un **cambio de clase**, y al cabo de poco tiempo aparecen anticuerpos de la clase IgG, con la misma especificidad, aunque con mayor afinidad por el antígeno. Cada clon de linfocitos B produce un tipo de anticuerpos específicos frente a un antígeno. Todas las moléculas de anticuerpos producidas por un clon de linfocitos B son idénticas y se denominan **anticuerpos monoclonales**. Los linfocitos B pueden cambiar la clase de anticuerpos producidos según el tiempo y tipo de infección.

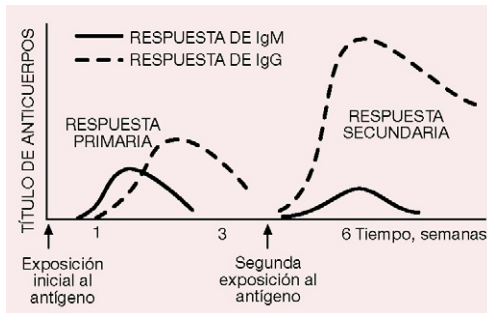


FIGURA 5.3

Producción de anticuerpos en respuesta a la administración de un antígeno. Obsérvese que la respuesta secundaria es más rápida e intensa que la primaria. El tipo de anticuerpo de aparición más precoz después de la administración del antígeno es la IgM. Asimismo, la inmunoglobulina que antes desaparece es la IgM. La respuesta secundaria está constituida fundamentalmente por IgG.

Así, unas mismas células B pueden comenzar produciendo IgM y luego cambiar a IgG.

La respuesta al **primer contacto** con el antígeno se denomina **respuesta primaria**; en ella, tanto los clones de linfocitos B como los de linfocitos T cooperadores generan **células de memoria**. Si transcurrido un cierto tiempo ocurre un **segundo contacto** con el mismo antígeno, estas células de memoria desencadenarán una respuesta más rápida y potente (**respuesta secundaria**), en la que los anticuerpos pertenecerán fundamentalmente a la clase IgG. Por ello, en las infecciones agudas la respuesta es de IgM e IgG, mientras que cuando se cronifican, la respuesta suele ser principalmente de IgG (ha transcurrido tiempo suficiente para generar memoria y pasar de respuesta primaria a secundaria).

En las infecciones transmitidas verticalmente de la madre al feto (transmisión transplacentaria), la sangre del neonato (p. ej., obtenida del cordón umbilical) contiene anticuerpos específicos de las clases IgM (producidos por el sistema inmune del niño, en respuesta primaria) e IgG de la madre (transferidos a través de la placenta). Sin embargo, si el niño no se ha infectado en el claustro materno, su sangre contendrá sólo anticuerpos específicos de la clase IgG (transferidos por la madre, ya que los anticuerpos IgM maternos no pueden atravesar la placenta).

Los anticuerpos nos defienden frente a los agentes infecciosos de varias maneras, entre otras:

- Neutralizan toxinas y virus.
- Bloquean adhesinas (impidiendo la adherencia de los microorganismos patógenos).
- Los de las clases IgM e IgG activan el complemento, lo que produce inflamación y facilita la fagocitosis por opsonización inespecífica (v. tabla 4.3) y puede determinar la lisis de bacterias gramnegativas y de virus con envoltura.
- Los anticuerpos de la clase IgG, además, actúan como **opsoninas específicas**, ya que se unen por la parte específica a los

microorganismos, y por la inespecífica (fracción Fc) a los fagocitos (macrófagos y neutrófilos): de esta forma favorecen el proceso de fagocitosis.

5.1.4 Respuesta de linfocitos T: inmunidad celular

Algunas células T actúan como **células efectoras**, al intervenir directamente contra la infección destruyendo las células infectadas por virus; sin embargo, la mayoría de ellas son **células reguladoras** de la respuesta inmune, ya que regulan la actividad de otras células efectoras como las células B y los macrófagos. Las células T reconocen antígenos que previamente han sido capturados y procesados (parcialmente digeridos) por células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y las células dendríticas, las cuales producen, además, citocinas que ayudan a la respuesta. Una vez activadas, las células T pueden realizar diversas funciones:

- Algunas células T (**linfocitos T cooperadores**) colaboran con las otras células inmunitarias para que desarrollen sus propias respuestas. Ya hemos visto el caso de la cooperación con las células B para que éstas respondan a los antígenos.
- Además, las células T activadas producen citocinas que activan macrófagos: los macrófagos activados son más eficaces en la defensa antimicrobiana; por ejemplo, son capaces de destruir bacterias que sobreviven dentro de los macrófagos sin activar. Ésta es la llamada **inmunidad celular**. Algunas de las citocinas producidas son inflamatorias; por ello, la inmunidad celular se asocia a reacciones de **hipersensibilidad retardada**, que son la base de pruebas diagnósticas como la **reacción cutánea de la tuberculina**.
- Algunas células T se comportan como células efectoras, ya que matan (por reconocimiento y apoptosis celular –muerte celular programada– o por secreción de perforinas)

a células que posean antígenos superficiales extraños: por ejemplo, células diana infectadas por virus o por bacterias intracelulares. Son los **linfocitos T citotóxicos** o **células asesinas**. Debido a su alto potencial destructivo, es crucial que estos linfocitos limiten su ataque estrictamente a las células infectadas.

5.1.5 Superantígenos

Un antígeno es capaz de activar una proporción pequeña de células T, del orden de un solo linfocito T por cada 10^4 o 10^5 (ésta es, por término medio, la proporción de células T con receptores específicos para un antígeno). Existen sustancias capaces de activar una proporción mucho mayor de linfocitos T, del orden de 1 de cada 5 células T. Estas moléculas se denominan **superantígenos**. Éstos estimulan los linfocitos T sin necesidad de que exista coincidencia total con sus receptores. Ello provoca que los superantígenos reaccionen con un gran número de clones de células sin necesidad de procesamiento (digestión parcial) por las células presentadoras. Como consecuencia de esta activación múltiple de linfocitos T, tiene lugar una liberación masiva de citocinas, fundamentalmente interleucina 2. El exceso de interleucina 2 produce fiebre, vómitos, náuseas, diarrea, exantema e incluso shock y fallo multiorgánico que pueden llevar a la muerte. Simultáneamente, la activación de clones de células T que reconocen autoantígenos puede dar lugar a reacciones de autoinmunidad, y la muerte final de la gran cantidad de linfocitos T activados puede ocasionar inmunodepresión.

Entre los superantígenos más importantes y mejor conocidos se encuentran la toxina del síndrome del shock tóxico estafilocócico (SST1), las enterotoxinas estafilocócicas (síndrome del shock tóxico) y las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (exantema de la escarlatina y cuadros sistémicos más graves como la fascitis necrosante y el síndrome del shock tóxico estreptocócico).

5.2 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

La respuesta inmune específica puede ocasionar daños en los tejidos del propio organismo. Los estados de **hipersensibilidad** o **alergia** se definen como una respuesta inmune excesiva frente a antígenos extraños (alergenos), en la que, independientemente de que haya un efecto beneficioso (p. ej., defensa frente a micobacterias) o no (p. ej., respuesta frente al polen de una planta), hay un **daño tisular**. Se reconocen al menos cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad: *a)* las reacciones de tipos I, II y III se deben a respuestas de anticuerpos, y *b)* la reacción de tipo IV mediada por las propias células T.

Los casos más graves de alergia (**reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I**) pueden ocasionar la muerte del enfermo por liberación masiva de sustancias vasoactivas y fallo circulatorio. Se deben a la acción de la IgE. Las reacciones anafilácticas graves son inusuales, pero la posibilidad de que ocurran debe tenerse en cuenta siempre que se administren ciertos fármacos, como la penicilina, capaces de actuar como haptenos.

5.3 AUTOINMUNIDAD. TOLERANCIA

En las **enfermedades autoinmunes**, el **daño tisular** se debe a una respuesta específica frente a **antígenos propios (autoantígenos)**. El sistema inmune fracasa en su capacidad para discernir entre antígenos propios y extraños. Dentro de la diversidad de estructuras reconocibles por los receptores de los linfocitos, debe haber muchas que estén presentes en las propias proteínas del organismo; en efecto, en la médula ósea y el timo se forman clones de linfocitos B y T que reconocen específicamente antígenos propios. Sin embargo, una serie de complejos mecanismos actúan durante la

vida fetal para establecer **tolerancia**, es decir, ausencia de respuesta frente a los autoantígenos. Esta tolerancia se establece por eliminación de los clones de linfocitos con capacidad de reaccionar con los antígenos propios o **autoantígenos**.

Ahora bien, diversos factores pueden romper la tolerancia frente a un autoantígeno, y entonces se originaría una **autoagresión** mediada por **autoanticuerpos** o por células T autorreactivas. Algunas infecciones bacterianas y virales son capaces de desencadenar enfermedades autoinmunes. Así, hay frecuencias significativas de asociación entre infecciones por los virus de la rubéola y de las paperas con la diabetes tipo 1 (enfermedad en la que una respuesta autoinmune, con autoanticuerpos y células T autorreactivas, destruye las células productoras de insulina en los islotes de Langerhans del páncreas) y también ciertas enfermedades autoinmunes como tiroiditis, artritis y espondilitis anquilosante, que pueden aparecer como secuelas de infecciones por bacterias como *Yersinia* y *Klebsiella*. En la fiebre reumática, una secuela no supurativa de la infección por *Streptococcus pyogenes*, la autoinmunidad puede desempeñar un papel muy importante.

Determinados antígenos del CMH se asocian a un mayor riesgo de enfermedad autoinmune (p. ej., HLA B27).

5.4 INMUNODEFICIENCIAS

Las enfermedades debidas a una supresión más o menos extensa de los mecanismos inmunitarios se denominan **inmunodeficiencias**. Se pueden reconocer dos grandes grupos de inmunodeficiencias:

1. **Inmunodeficiencias primarias o congénitas:** debidas a fallos genéticos o del desarrollo embrionario (p. ej., niños que nacen sin timo o con timo atrófico y, en consecuencia, no pueden desarrollar normalmente sus poblaciones de células T, por lo que tienen suprimida la inmunidad

celular y las funciones de cooperación entre células T y otras células inmunitarias).

- 2. Inmunodeficiencias secundarias o adquiridas:** pueden ser **transitorias** (p. ej., durante la infección por el virus del sarampión o el tratamiento con terapia inmunosupresora muchas reacciones inmunitarias se negativizan, y vuelven a la normalidad cuando la enfermedad viral desaparece), o **permanentes** (p. ej., los casos de destrucción de médula ósea por exposición accidental a radiaciones) o eliminación quirúrgica del bazo con motivo de un traumatismo o en algunas enfermedades hematológicas. Además de las citadas como ejemplo, otras infecciones causan inmunodeficiencia adquirida: es el caso del **virus de la inmunodeficiencia humana**, agente causal del sida, que produce una profunda lesión del sistema inmunitario al atacar y destruir a los linfocitos T colaboradores.

Los enfermos con inmunodeficiencias son especialmente susceptibles a infecciones de todo tipo, incluyendo las causadas por patógenos oportunistas. En la terminología clínica, los sujetos con inmunodeficiencias adquiridas suelen denominarse **enfermos inmunocomprometidos**, y requieren una especial atención para prevenir infecciones. Dentro de este grupo de enfermos se encuentran todos los que han recibido quimioterapia inmunosupresora (trasplantados, enfermos de cáncer) y, por supuesto, los enfermos de sida.

Los trastornos de la inmunidad afectan principalmente a la acción del complemento, de las células fagocíticas o de los linfocitos B y T.

5.5 INMUNOTERAPIA E INMUNOPREVENCIÓN

La eficacia de los mecanismos defensivos frente a los microorganismos ha impulsado su uso como medios terapéuticos y para prevenir infecciones.

5.5.1 Inmunoterapia pasiva

La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de anticuerpos específicos para frenar un proceso infeccioso. Antiguamente, se administraban sueros de animales inmunizados frente a determinadas toxinas o bacterias patógenas; estos sueros (denominados antisueros) contenían los anticuerpos protectores, pero también todo el resto de proteínas séricas del animal, que provocaban efectos tóxicos indeseables (hipersensibilidad de tipo III, la llamada **enfermedad del suero**). El perfeccionamiento de los métodos de purificación de proteínas permitió separar y administrar la fracción de las **gammaglobulinas** (donde se localizan los anticuerpos). Algunas enfermedades infecciosas como el botulismo (*Clostridium botulinum*) y el tétanos (*Clostridium tetani*), que se producen por la acción de potentes toxinas segregadas por las bacterias, se tratan inyectando al enfermo anticuerpos contra estas toxinas producidos por inmunización activa en hombres o en animales.

Un suero, humano o animal, en el que exista una alta proporción de anticuerpos contra un microorganismo se denomina **antisuero**. Por ejemplo, el suero antitetánico es un antisuero contra *C. tetani*.

Es posible la obtención industrial de anticuerpos monoclonales (dotados de alta especificidad y pureza), que pueden ser utilizados en terapéutica como antisueros para neutralizar toxinas de microorganismos, o para destruir determinados tipos celulares en la terapéutica antitumoral.

5.5.2 Inmunoterapia activa

Hay sustancias, de diversos orígenes (algunas de ellas microbianas, como el LPS u otros derivados de pared bacteriana), que incrementan o potencian la reactividad del sistema inmune. Algunas de ellas se han utilizado para potenciar la respuesta frente a agentes infecciosos o

para favorecer la restauración de los mecanismos inmunitarios dañados por terapias inmunosupresoras. La principal aplicación de estos tratamientos se ha producido en inmunología tumoral.

5.5.3 Inmunoprevención. Vacunas

La **inmunización activa** (sección 8.4.1) consiste en administrar **antígenos** para inducir una respuesta específica del huésped, con generación de memoria, que proteja al sujeto inmunizado frente a una posterior infección por el microorganismo al que pertenecen los antígenos administrados.

El nombre de vacunas se debe a su origen, pues las primeras vacunaciones fueron realizadas por Jenner en el siglo XVIII. Éste infectó con la enfermedad **vacuna** (del ganado bovino) a personas, pues se conocía que los individuos que habían padecido la vacuna no contraían la viruela.

Esta estrategia tuvo su origen en los esfuerzos por **atenuar** la virulencia de microorganismos patógenos, sin alterar su **inmunogenicidad**, con el fin de poder administrarlos sin riesgo para la salud, pero conservando la capacidad de inducir inmunidad protectora. Actualmente, en lugar de microorganismos enteros se tiende a utilizar fracciones antigénicas purificadas u obtenidas mediante ingeniería genética, o incluso sintetizadas en el laboratorio. Las enfermedades causadas por toxinas pueden ser prevenidas mediante la administración de toxoides (toxinas inactivadas pero que mantienen sus propiedades inmunogénicas). Las vacunas que utilizan fracciones antigénicas tienen las ventajas de carecer de toxicidad y de no «distraer la atención» del sistema inmune hacia otros antígenos, cuya presencia en la vacuna sea innecesaria.

Sin embargo, es preciso tener en cuenta varias precauciones:

1. Hay que elegir un **antígeno auténticamente protector**, que induzca una respuesta

capaz de proteger con eficacia al sujeto inmunizado. No todos los antígenos de un microorganismo son protectores, ya que la respuesta inmune dirigida frente a muchos de ellos no es capaz de matar o facilitar la eliminación del microorganismo.

2. Hay que comprobar que la vacuna, elaborada con el antígeno en cuestión, posee realmente **capacidad inmunizante**, ya que algunos antígenos muy purificados son escasamente inmunógenos. Puede ser necesario utilizar agentes **coadyuvantes** de la respuesta inmune, que incrementan la inmunogenicidad de la vacuna.
3. Para aumentar y conservar la respuesta inmune protectora, es necesaria, en muchos casos, la aplicación de dosis sucesivas de vacuna separadas en el tiempo. Es lo que llamamos **revacunación** o **dosis de recuerdo**. Estas dosis sucesivas dan lugar a una potente respuesta inmune secundaria.

5.6 GRUPOS SEROLÓGICOS EN LOS MICROORGANISMOS

Dentro de una misma especie bacteriana pueden existir diferentes subconjuntos de bacterias que comparten antígenos comunes y que se diferencian de otros subconjuntos de bacterias de igual especie, con antígenos distintos.

Estos grupos dentro de las especies bacterianas se denominan **serogrupos**, y pueden distinguirse unos de otros utilizando antisueros frente a los distintos antígenos que los diferencian.

La subdivisión de las especies bacterianas en serogrupos posee interés epidemiológico, ya que permite individualizar cepas bacterianas con el mismo origen, estudiar la evolución de epidemias y brotes de infección hospitalaria (**serotipia** o **tipado serológico**). También permite identificar subpoblaciones de bacterias con diferente virulencia.

Quimioterapia

6

José Ángel García Rodríguez,
Álvaro Pascual Hernández y
José Barberán López

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de toxicidad selectiva y quimioterapia.
- Los principios generales de la acción de los antimicrobianos.
- Los principios generales de utilización de antimicrobianos.
- El problema de las resistencias bacterianas.

6.1 ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS

En las últimas décadas, el pronóstico de las infecciones ha mejorado como consecuencia, principalmente, del desarrollo de la quimioterapia. La **quimioterapia** puede definirse como el tratamiento con sustancias químicas antimicrobianas por vía general o sistémica (en contraposición a la vía local o tópica de **antisépticos** y **desinfectantes**) dirigida a destruir o impedir el crecimiento de microorganismos causantes de infección.

Los **quimioterápicos**, **antibióticos** o **antiinfecciosos** son sustancias de **toxicidad selectiva**, y para ello deben actuar sobre dianas diferentes a las que tienen las células humanas. De esta manera, deben ser mucho más tóxicos para el microorganismo (o parásito) causante de la infección que para el huésped.

Los quimioterápicos, antibióticos o antiinfecciosos son habitualmente poco tóxicos, por lo que se pueden utilizar por vía sistémica (oral o parenteral). Sin embargo, al tener

mayor toxicidad, el uso de antisépticos y desinfectantes se limita a la piel, instrumental y superficies.

La **quimioterapia científica** empieza en 1909 con Paul Ehrlich y el tratamiento de la sífilis con sales de arsénico (salvarsán). Este científico alemán pretendía desarrollar en aquellos años un **proyectil mágico** capaz de matar el agente infeccioso sin causar daño al enfermo.

Originariamente se consideraron **antibióticos** los antimicrobianos de origen natural, y **quimioterápicos** los de origen sintético. Actualmente, esta distinción no se usa y ambos términos se consideran sinónimos. De ahí que se haya generalizado la denominación de **antimicrobianos**, que engloba a ambos y que es la que utilizaremos a lo largo del presente capítulo.

Cada antimicrobiano posee un **espectro** de acción que es el conjunto de microorganismos sobre los que es activo. Antimicrobianos de **amplio espectro** son los activos frente a un grupo amplio de microorganismos y **antimicrobianos de corto espectro**, los activos frente a un grupo limitado de microorganismos.

Los antimicrobianos pueden clasificarse, en función del efecto que causan en las bacterias, como **bactericidas** o **bacteriostáticos** (fig. 6.1). Bactericidas son aquellos capaces de destruir las bacterias, y bacteriostáticos aquellos que sólo detienen su crecimiento mientras el antimicrobiano está presente, pero que no matan al microorganismo. Análogamente podemos hablar de fungicidas y fungistáticos; parasiticidas, viricidas, etc.

Cuando una infección se trata con antimicrobianos bacteriostáticos, que inhiben el crecimiento bacteriano pero no destruyen las bacterias, serán los mecanismos de defensa del huésped los que terminen de eliminar los microorganismos causantes de la infección. Por eso, cuando un paciente con alteración de defensas (**inmunodeprimidos**) adquiere una infección será necesario el uso de antimicrobianos bactericidas.

Se denomina **concentración mínima inhibitoria (CMI)** de un antimicrobiano a la menor concentración necesaria para impedir que un determinado microorganismo continúe multiplicándose (fig. 6.2). La CMI suele expresarse en microgramos/ml ($\mu\text{g/ml}$).

Para que un antimicrobiano sea efectivo, es necesario que tras su administración alcance en el lugar de la infección concentraciones (**nivel**) superiores a la CMI.

Cuando un antimicrobiano es eficaz frente a una bacteria (es decir, que podamos esperar curación de la infección) decimos que la bacteria es **sensible** al antimicrobiano. Por el contrario, si el nivel (concentración del antibiótico en la sangre) que se alcanza en el lugar de la infección es inferior a la CMI, no será efectivo para tratar la infección y decimos que la bacteria es **resistente**. A este concepto, sensible o resistente, se le denomina **categoría clínica**.

Se denomina **concentración mínima bactericida (CMB)** (v. fig. 6.2) de un antimicrobiano a la menor concentración de antimicrobiano necesaria para matar a un determinado microorganismo. La CMB, al igual

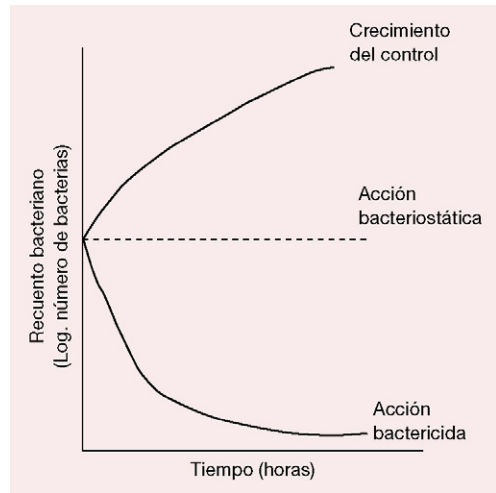


FIGURA 6.1

Acción bacteriostática o bactericida de un antibiótico.

que la CMI, suele expresarse en microgramos/ml ($\mu\text{g/ml}$).

6.2 ANTIBIOGRAMA

El antibiograma es el estudio en el laboratorio de la actividad de diversos antimicrobianos frente a una bacteria. Con su uso se determina frente a qué antimicrobianos las bacterias son sensibles o resistentes (categoría clínica). Así, ante una infección determinada en la que hayamos aislado el microorganismo causal, podremos determinar qué antimicrobianos serán eficaces para tratar la infección.

La realización del antibiograma es una de las funciones más importantes de los laboratorios de microbiología. Existen dos métodos principales: 1) **difusión con discos** (fig. 6.3), y 2) **dilución** (v. fig. 6.2) (determinación de las CMI).

Actualmente se dispone de un sistema basado en el método de difusión que permite la determinación de las CMI en la mayoría de los antimicrobianos de una manera sencilla. Es el denominado **E-test** (épsilon-test) que utiliza

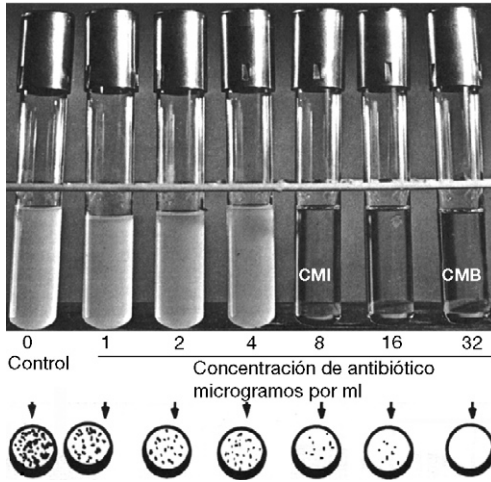


FIGURA 6.2

Antibiograma por dilución, determinación de la CMI y de la CMB. La CMI (concentración mínima inhibitoria) en este caso es 8 µg/ml: se trata de la concentración más baja de antibiótico que inhibe el crecimiento de la bacteria (ausencia de turbidez). La CMB (concentración mínima bactericida) es 32 µg/ml: se trata de la concentración más pequeña de antibiótico capaz de matar todas las bacterias. Ello se demuestra por la ausencia de crecimiento en el subcultivo de este tubo y no así en los tubos con 8 y 16 µg/ml, donde el crecimiento bacteriano sólo ha sido inhibido.

unas tiras impregnadas con concentraciones descendientes (gradiente) del antimicrobiano. La CMI viene determinada por la menor cantidad del antimicrobiano que detiene el crecimiento de la bacteria (fig. 6.4).

La utilización de antimicrobianos sin conocer el microorganismo causante de la infección se denomina **terapéutica empírica**. El tratamiento empírico se usa cuando nos enfrentamos a infecciones graves que impiden esperar el resultado de los cultivos del laboratorio. Otras veces es porque no se han podido tomar los cultivos o se trata de microorganismos que no crecen con los medios habituales del laboratorio.

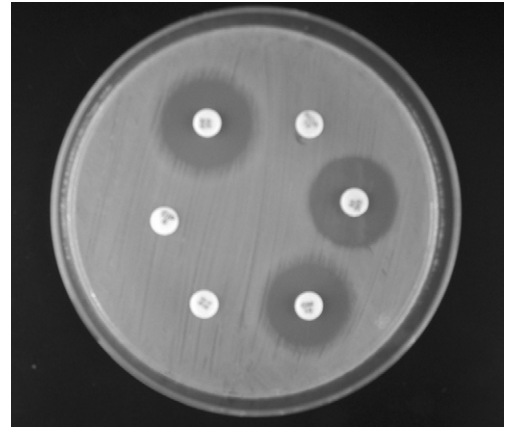


FIGURA 6.3

Antibiograma realizado por el método de disco-placa.

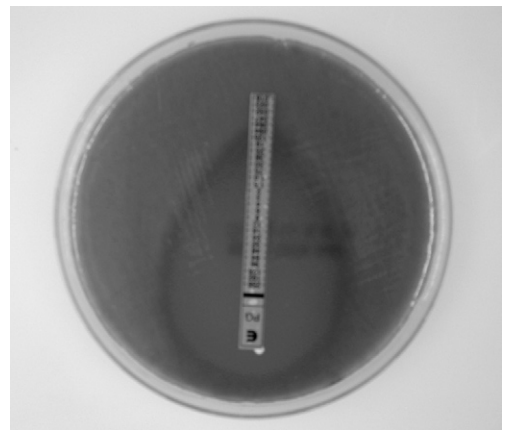


FIGURA 6.4

Determinación de la CMI por medio del E-test.

La utilización de antimicrobianos basada en los resultados del antibiograma del microorganismo causal se denomina **terapéutica específica**. Para su uso se requiere: 1) toma de muestras para estudio bacteriológico; 2) aislamiento del microorganismo en el laboratorio de microbiología, y 3) realización de un antibiograma.

FERNANDEZ

La utilización empírica de antimicrobianos debe limitarse lo más posible y requiere un profundo conocimiento de las características y espectro de cada uno de ellos, de la epidemiología de las resistencias a los antimicrobianos en el área y una orientación clínica adecuada.

La utilización de antimicrobianos debe hacerse siempre después de que se hayan extraído al paciente todas las muestras necesarias para el cultivo y el aislamiento del agente causal y la realización del antibiograma. El uso de antimicrobianos de manera empírica puede determinar que las bacterias causantes de la infección no crezcan en los cultivos incluso en aquellos casos en los que la infección no se cure porque la elección de aquéllos no haya sido la adecuada.

6.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Para conseguir su toxicidad selectiva los antimicrobianos deben actuar contra estructuras o mecanismos bioquímicos (**dianas**) que existan en el microorganismo causante de la infección y ausentes en el enfermo. Existen múltiples posibilidades para ello:

- 1. Interferencia con la síntesis de la pared bacteriana** (las células eucariotas carecen de peptidoglucano). Así actúan los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes): impiden a las bacterias la producción del peptidoglucano de su pared. Esto se debe a que estos antibióticos presentan una estructura parecida a péptidos que intervienen en la biosíntesis del peptidoglucano (fig. 6.5), lo que provoca la destrucción de la bacteria al no poder formarse su pared (fig. 6.6).
- 2. Interferencia con la síntesis y acción del ácido fólico.** Las bacterias han de sintetizar su ácido fólico (las células eucariotas han de tomarlo preformado). Así actúan las sulfamidas y la trimetoprima. Estos quimioterápicos

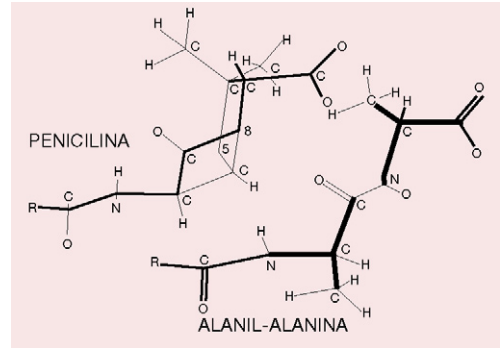


FIGURA 6.5

Estructura espacial de la penicilina y de la alanil-alanina (componente del peptidoglucano), en la que se muestra su similitud.

poseen estructuras químicas parecidas al ácido fólico o sus precursores. Cuando se administran estos compuestos se impide la síntesis del ácido fólico en el microorganismo y, por tanto, no se puede sintetizar la timidina necesaria para la fabricación del ADN; entonces el microorganismo detiene su crecimiento o muere.

- 3. Interferencia con las funciones del cromosoma bacteriano.** Aprovechando las diferencias de estructura entre el cromosoma bacteriano y el cromosoma de las células eucariotas algunos antimicrobianos impiden el normal funcionamiento del ADN de las bacterias. Así actúan las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, etc.).
- 4. Interfiriendo en la función del ribosoma.** Se aprovecha que los ribosomas de las bacterias son muy distintos de los ribosomas de las células eucariotas. Se interfiere específicamente el mecanismo de traducción en la bacteria sin alterar la traducción en el huésped. De esta manera, resulta impedida o alterada la síntesis de proteínas en la bacteria. Así actúan, por ejemplo, los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, etc.).

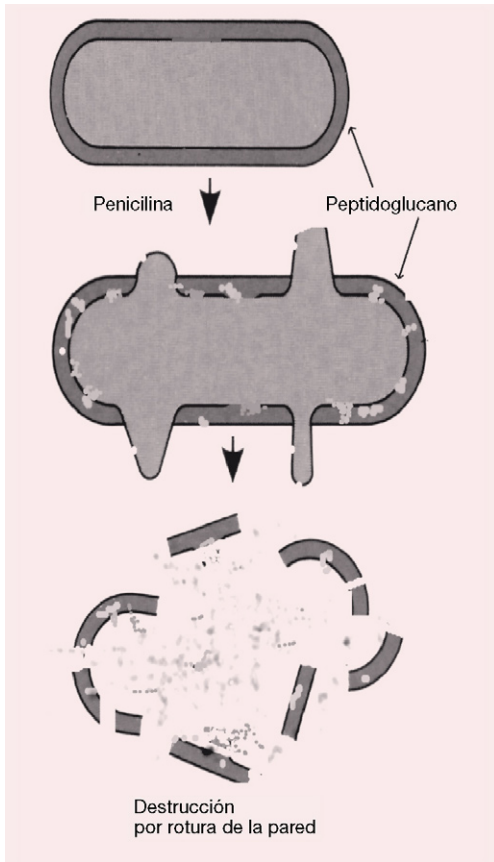


FIGURA 6.6

Destrucción de una célula bacteriana por acción de un antibiótico betalactámico.

6.4 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antimicrobianos se pueden clasificar de diferentes maneras:

1. Por su mecanismo de acción (tabla 6.1).
2. Por su **espectro de acción**. Así, se habla de **antimicrobianos de amplio espectro** y de **antibióticos de corto espectro**.
3. Por el **tipo de microorganismo sobre el que actúan** podemos diferenciar antianaerobios (p. ej., metronidazol), antiestafilocócos (p. ej., meticilina), antipseudomonas

Tabla 6.1 Clasificación de los antimicrobianos por su mecanismo de acción

Diana	Grupo de antibióticos
Pared bacteriana	Betalactámicos
	Glucopéptidos (vancomicina)
Ribosomas	Aminoglucósidos
	Macrólidos
	Tetraciclinas
Vía del ácido fólico	Sulfamidas
	Trimetoprima
Replicación del ADN	Quinolonas

(p. ej., ceftazidima), antifúngicos (p. ej., anfotericina B), etc.

4. Por el **tipo de acción sobre las bacterias** se pueden clasificar en **bacteriostáticos** y **bactericidas**.
5. Por su **estructura química** (tabla 6.2).

En el ámbito sanitario, lo más frecuente es utilizar una clasificación combinada o descriptiva y nos referimos, por ejemplo, a un antimicrobiano como una penicilina antipseudomonas, una quinolona de amplio espectro, etc.

Dentro de algunas familias de antimicrobianos, se suelen establecer diferentes **generaciones** conforme van apareciendo moléculas nuevas basadas en modificaciones químicas de moléculas anteriores. Cada nueva generación presenta características diferentes de la generación anterior, fundamentalmente ampliación de espectro, mejor tolerancia, menor toxicidad, etc. Así, por ejemplo, las **cefalosporinas de segunda generación** aumentan la actividad de las de primera sobre estafilococos, las **cefalosporinas de tercera generación** incrementan la actividad frente a microorganismos gramnegativos, las **cefalosporinas de cuarta generación** pueden poseer actividad antianaerobia y frente a *Pseudomonas aeruginosa*, etc.

FERNANDEZ

Tabla 6.2 Clasificación de los antibióticos por su estructura química

Grupos	Subgrupos	Antibióticos
Betalactámicos	Penicilinas	Penicilina, ampicilina, amoxicilina
	Cefalosporinas	Cefalotina, cefuroxima, cefotaxima, cefepima
	Carbapenems	Imipenem, meropenem
Aminoglucósidos		Gentamicina, tobramicina, amikacina
Macrólidos		Eritromicina, claritromicina, azitromicina
Tetraciclinas		
Cloranfenicol		
Quinolonas		Ácido nalidixico
	Fluoroquinolonas	Norfloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino

6.5 RESISTENCIAS

Se denomina **resistencia clínica** de una bacteria a un antimicrobiano cuando éste es incapaz de curar una infección causada por dicha bacteria. Existen especies de bacterias que siempre son resistentes a un tipo de antimicrobianos. En este caso hablamos de **resistencia natural**; por ejemplo, todas las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos, *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a la penicilina, etc.

Otras veces, un microorganismo que originariamente era sensible a un antimicrobiano se hace resistente a él (el antibiótico que antes servía para tratar estas infecciones ya no es válido). Esta resistencia se denomina **resistencia adquirida** y es hoy día muy frecuente como consecuencia del uso masivo y del abuso de antimicrobianos; por ejemplo, es destacable la aparición de resistencias en *Plasmodium* (parásito causante del paludismo) a los modernos quimioterápicos antipalúdicos, la de *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) a la penicilina o la aparición de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) a las penicilinas.

Los microorganismos pueden desarrollar resistencias por muy diversos mecanismos, aunque las más frecuentes se producen por: 1) producción de **enzimas inactivantes** que

destruyan el antimicrobiano (p. ej., producción de unas enzimas denominadas **betalactamasas** que destruyen los antimicrobianos betalactámicos); 2) alteración de la pared o membrana que impida la penetración del antibiótico, y 3) **alteraciones de la diana** sobre la que actúan los antimicrobianos.

La aparición de resistencias en un microorganismo puede ser consecuencia de una mutación en su ADN. En este caso, cuando un microorganismo se hace resistente a un antimicrobiano, sus descendientes suelen heredar esta característica y, con el tiempo, esta resistencia se difunde ampliamente entre todas las bacterias de la misma especie. En otras ocasiones, los microorganismos que se han hecho resistentes pueden transmitir esta resistencia a otros microorganismos sin necesidad de que éstos sean sus descendientes utilizando mecanismos de transferencia de material genético: son las llamadas **resistencias transmisibles** (sección 3.3.2).

Cuando las bacterias se hacen simultáneamente resistentes a muchos antimicrobianos se denominan bacterias **multirresistentes**. Este fenómeno de la multirresistencia puede ocurrir de dos formas:

1. **Resistencia cruzada homóloga.** La resistencia aparece frente a un grupo de antimicrobianos de estructura química semejante

(p. ej., frente a todos los betalactámicos) y suele deberse a la aparición de un mecanismo de inactivación de ese grupo de antimicrobianos; por ejemplo, aparición de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a penicilinas y cefalosporinas por producción de betalactamasas muy activas, o mediante alteraciones en la diana, como ocurre con *Staphylococcus aureus* resistentes a todos los betalactámicos por una mutación que determina un cambio en su diana de la pared celular.

2. **Resistencia cruzada heteróloga.** La resistencia se produce frente a antimicrobianos de estructura química diferente pero que comparten el mismo sistema de transporte al interior de la bacteria o el mismo mecanismo de acción. Un tipo especial de resistencia que es muy preocupante (por ser difícil de detectar y poder causar fracasos terapéuticos importantes) es la debida a las llamadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que provocan resistencia a gran número de antibióticos betalactámicos, incluyendo las modernas cefalosporinas. Esta resistencia se transmite por elementos genéticos móviles denominados plásmidos que pueden transmitir resistencia a otras familias de antimicrobianos (aminoglucósidos, etc.).

6.5.1 Consecuencias negativas de la utilización de antimicrobianos

Cuando se administran antimicrobianos (sobre todo de amplio espectro) a un paciente, se produce la eliminación de las bacterias sensibles que forman parte de su flora nativa, lo que determina la colonización de los **nichos ecológicos** (que han quedado vacíos de su flora nativa) por bacterias resistentes al antimicrobiano utilizado. Es decir, la utilización de antimicrobianos aumenta la **presión antibiótica** permitiendo la selección de las cepas más resistentes al antimicrobiano utilizado, e incluso induciendo directamente la aparición de cepas resistentes, por ejemplo activando

(desreprimiendo) determinados genes que codifican la producción de enzimas inactivantes (p. ej., betalactamasas). Por ello, la utilización masiva o injustificada de antimicrobianos produce una pérdida de actividad que puede provocar:

1. Fracaso del tratamiento individual de un enfermo ante una determinada infección, bien porque la bacteria infectante se hace resistente al antimicrobiano que estamos empleando, o bien porque una nueva bacteria patógena, resistente al antimicrobiano utilizado (y aprovechando la eliminación de la flora normal producida por el antimicrobiano), produzca una nueva infección al paciente. Esta última circunstancia se denomina **sobreinfección**.
2. Por una pérdida generalizada de eficacia del antimicrobiano. Ocurre al diseminarse en la comunidad las bacterias más resistentes, seleccionadas por el uso generalizado del antimicrobiano (**diseminación de resistencia**). La pérdida generalizada de actividad de los antimicrobianos es muy importante y ya ha sucedido con algunas bacterias patógenas muy significativas, por ejemplo, la diseminación universal de resistencia de *Staphylococcus aureus* a penicilina (cuando se inició el uso de penicilina todas las cepas eran sensibles); la aparición de resistencia generalizada a penicilina de neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) y gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*); la resistencia a sulfamidas del meningococo (*Neisseria meningitidis*), etc.

6.6 POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS. QUIMIOPROFILAXIS

Para evitar o minimizar el importante fenómeno de pérdida de eficacia de los antimicrobianos y la diseminación de resistencias, se han propuesto un conjunto de normas, o doctrina, de correcta (razonable) utilización de antibióticos denominada **política de antibióticos**. Éstas suelen implantarse a nivel local (en cada hospital)

teniendo en cuenta la evolución local de las resistencias, aunque existen normas de carácter más amplio (nacionales) que regulan el uso extrahospitalario de algunos antimicrobianos (indicaciones aprobadas, necesidad de visado de la prescripción, etc.) (sección 35.5.2).

6.6.1 Quimioprofilaxis

Este término se refiere a la utilización de antimicrobianos para prevenir la aparición de infecciones. La quimioprofilaxis pretende eliminar el microorganismo patógeno en las primeras fases de contacto con el huésped susceptible, es decir, matar al agente infectante antes de que se produzca la infección.

Para aplicar quimioprofilaxis es necesario conocer muy bien cuál será el germen infectante esperado y utilizar una dosis suficiente de antimicrobiano que proteja a la persona cuando se produzca el contacto con el microorganismo potencialmente infeccioso. En general la quimioprofilaxis debe limitarse a aquellos casos en que su eficacia esté perfectamente demostrada porque su mal uso puede aumentar las resistencias a los antimicrobianos y tener efectos tóxicos. Así, puede usarse quimioprofilaxis en determinadas operaciones quirúrgicas para evitar la infección postoperatoria, y en la prevención del paludismo cuando se viaja a zonas endémicas, etc.

6.7 ASOCIACIONES DE ANTIMICROBIANOS

En ocasiones se administran al enfermo varios antimicrobianos de forma combinada y simultáneamente (**asociaciones de antibióticos**). Esta terapéutica se instaura por varias razones: 1) para aumentar la intensidad de acción (aumentar el poder bactericida), y 2) para ampliar el espectro, actuando sobre más clases de microorganismos a la vez.

Cuando a un paciente se le administran varios antimicrobianos a la vez puede producirse

una interacción entre ellos. Si no se produce interacción y el efecto de la mezcla es simplemente el efecto suma de la acción individual de cada antimicrobiano, decimos que el efecto de la asociación es **adición o aditivo**. Si la interacción es positiva y el efecto de la asociación es más potente que la suma de los efectos individuales, decimos que hay **sinergia**. Si la interacción es negativa y el efecto de la asociación es menos activo que la suma de las actividades individuales, decimos que hay **antagonismo**.

El uso de asociaciones de antibióticos tiene dos graves inconvenientes:

1. Posible aumento de toxicidad.
2. Posible aparición de antagonismo. Por ello su uso debe limitarse al máximo, empleando asociaciones de antibióticos solamente cuando esté justificado.

6.8 TOXICIDAD

Los antimicrobianos deben actuar de manera selectiva sobre los microorganismos sin lesionar al huésped. Pero, en ocasiones, además de la acción sobre el microorganismo se producen efectos indeseables sobre el paciente que pueden ocurrir por varios motivos:

1. La diana del antimicrobiano utilizado es similar a la de las células eucariotas del huésped, lo que determina cierta toxicidad en el huésped; por ejemplo, el caso de los antimicrobianos que actúan sobre las membranas bacterianas (las membranas celulares bacterianas tienen muchas similitudes con las de las células eucariotas), o que interfieren la síntesis de proteínas.
2. La administración del antimicrobiano conlleva un efecto tóxico sobre algunos mecanismos bioquímicos del paciente (sin relación con la diana del antimicrobiano en las bacterias); por ejemplo, el caso de algunos antimicrobianos que originan hemorragias por interferir con el mecanismo de

coagulación sanguínea, la acción tóxica de los aminoglucósidos sobre las células de la audición (**ototoxicidad**) o del túbulo renal (**nefrotoxicidad**), o la acción tóxica del metronidazol cuando se consume junto con bebidas alcohólicas, pues el metronidazol inhibe las enzimas del catabolismo del alcohol haciendo que se acumulen productos tóxicos (se producen náuseas, vómitos e hipotensión, conocido como **efecto antabús**).

3. La administración del antimicrobiano provoca reacciones de hipersensibilidad en el enfermo; por ejemplo, alergia a las

penicilinas y otros betalactámicos (cefalosporinas).

4. El antimicrobiano no ejerce solamente su actividad sobre el microorganismo causante de la infección, sino que también destruye muchos microorganismos que viven habitualmente en el enfermo (flora normal). Destaca la acción de los antimicrobianos sobre la flora intestinal, ya que pueden producirse trastornos debido a la eliminación de estas bacterias beneficiosas (aumenta el riesgo de contraer otras infecciones o se produce diarrea, **diarrea postantibiótica**) (sección 29.4.8).

7

Control de los microorganismos. Esterilización y desinfección. Gestión de situaciones emergentes

M.^a Amelia Fernández Sierra,
Miguel Rosales Rodríguez,
María Porta Sanfeliu y
M.^a Dolores Torres Rayo

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El significado de los conceptos de limpieza, desinfección y esterilización.
- Diferenciar los conceptos de antiséptico y desinfectante.
- Clasificar los materiales según su uso, grado de desinfección y/o esterilización requerido.
- Los diferentes procedimientos de esterilización.
- Los métodos más eficaces para la inactivación de los priones.

7.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Desde los inicios de la humanidad, el hombre ha tenido conocimiento de la existencia de entes no visibles que causaban enfermedades.

Pasteur, conocido como el padre de la bacteriología y la esterilización, expresó con esta frase la importancia de los microorganismos y los medios para eliminarlos: «Si yo tuviera el honor de ser cirujano, conocería los peligros a los que estamos expuestos: los microbios que se expanden por la superficie de todos los objetos, particularmente en los hospitales; por tanto sólo emplearía instrumentos de una limpieza perfecta y después de haberlos sometido

a un flameado rápido; no utilizaría vendas ni esponjas que previamente no hubiese expuesto a una temperatura de 130 a 150 °C, y no emplearía agua cuya temperatura no hubiese alcanzado los 120 °C».

7.2 ¿POR QUÉ LIMPIAR, DESINFECTAR O ESTERILIZAR EL MATERIAL SANITARIO?

El instrumental clínico, especialmente si va a ser utilizado en áreas o procedimientos de alto riesgo de un paciente, no debería contener

ni suciedad ni microorganismos viables. La presencia de cualquier suciedad o partícula extraña (incluso si ésta es estéril) sobre los instrumentos y materiales puede provocar peligrosas complicaciones en un paciente si penetra a través de una herida, bien sean reacciones febriles derivadas de los restos bacterianos o infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, cuya consecuencia última puede ser el retraso en su recuperación y cicatrización, con un sufrimiento adicional para el paciente, secuelas de cierta importancia o incluso la muerte.

A pesar de que la susceptibilidad de los distintos microorganismos a los procesos de inactivación está en función de numerosos factores (fig. 7.1), el más importante es la resistencia intrínseca o innata. En la mayoría de los casos, dicha resistencia reside en la diferente composición de las estructuras externas que regulan la penetrabilidad de los agentes desinfectantes y esterilizantes. Los virus con envuelta son los microorganismos más sensibles a los procesos de esterilización, debido probablemente a la mayor susceptibilidad que presenta la envuelta lipídica a los agentes químicos. El siguiente grupo de microorganismos en la escala de

resistencia son las bacterias vegetativas, junto con los hongos y las levaduras.

Las esporas fúngicas presentan una resistencia mayor que las formas vegetativas de los hongos y las levaduras, pero menor que las esporas bacterianas. Los virus no envueltos presentan una mayor resistencia debido a la ausencia de cubierta lipídica. Sólo aquellos agentes que destruyan las proteínas de la cápside pueden penetrar y destruir estos microorganismos. Además, parece ser que la formación de agregados virales es otro mecanismo frecuentemente asociado a la resistencia de estos microorganismos a la desinfección y esterilización, ya que dificulta el contacto de los agentes con todos los microorganismos viables.

Se creía que las esporas bacterianas eran las formas de resistencia más elevada, pero hoy conocemos que lo son unas proteínas denominadas priones que causan infecciones en animales y en el hombre.

Earl Spaulding, en la década de 1970, propuso una clasificación muy simple para conocer el riesgo que presenta un material en función de si penetra o no en cavidades estériles, mucosas o está en contacto con piel íntegra (tabla 7.1).



FIGURA 7.1

Susceptibilidad de los microorganismos a los diferentes procesos de eliminación.

7.3 LIMPIEZA

La limpieza es el proceso fundamental en el medio sanitario para la reutilización del material y la higienización del medio ambiente.

7.3.1 Concepto de limpieza

La **limpieza** es el proceso de separación por medios mecánicos y/o físicos de la suciedad visible e invisible (restos o residuos no visibles) depositados en las superficies inertes. Es el paso obligado antes de poner en marcha cualquier método de esterilización o desinfección.

Mediante la limpieza se eliminan la suciedad y la materia orgánica depositada sobre los

Tabla 7.1 Clasificación de Spaulding en función del tipo de material y riesgo de infección

Tipo de material	Descripción	Riesgo de infección	Nivel de desinfección	Tipo de desinfectante
No crítico	Material en contacto con piel intacta	Bajo riesgo	BAJO MEDIO	Detergentes Lejía (dilución 1:10) Clorhexidina Alcohol 70° Halógenos Fenoles Ácido peracético
Semicrítico	Material en contacto con mucosas o piel no intacta	Riesgo moderado (tiempo mínimo actuación 10 minutos)	ALTO	Glutaraldehído 2% Ortoftaldehído 0,5% Peróxido de hidrógeno Ácido peracético
Crítico	Material en contacto con tejidos estériles o sistema vascular	Alto riesgo	ESTERILIZACIÓN	Autoclave vapor Óxido etileno Gas-plasma H ₂ O ₂ Ácido peracético Formaldehído

objetos, disminuyendo, por un procedimiento de arrastre, la carga microbiana de aquéllos. Tras la limpieza, y dependiendo del tipo de material, de su función y del grado de riesgo, puede ser reutilizado directamente con los pacientes o ser sometido a procedimientos más potentes para la eliminación de gérmenes, como son la desinfección y la esterilización.

7.3.2 Tipos de limpieza

Los tipos de limpieza del instrumental en el medio hospitalario son: **limpieza manual**, **por ultrasonidos** y **limpieza mecánica** y **desinfección térmica**.

Limpieza manual

Debemos seguir los siguientes pasos:

- Lavado por inmersión con detergente o agente enzimático.

- Dilución diaria a la concentración y temperatura especificadas en las instrucciones de uso.
- Debe lavarse todo el material, aunque no se haya usado, lo antes posible.
- Cepillo (dispositivos canulados).
- Aclarado con agua, nunca con suero salino.
- Inspección cuando se seca.
- Lubricación de las piezas articuladas.

Limpieza por ultrasonidos

Lavadoras basadas en la aplicación de ondas sonoras de alta frecuencia (20.600 a 38.000 vibraciones/segundo) en soluciones acuosas con detergente enzimático. Las ondas sonoras no son percibidas por el hombre.

Resulta útil para:

- Material delicado sin componentes ópticos, estriado o canulado.
- Material con incrustaciones secas.

La temperatura óptima del agua se sitúa entre 40 y 60 °C. Evita la coagulación de las proteínas. Los materiales tienen que estar totalmente abiertos y sumergidos. Los materiales plásticos no deben limpiarse, porque absorben las ondas.

No deben limpiarse tampoco ópticas ni lentes de fibra de vidrio, porque se pueden romper.

Limpieza mecánica

- Lavadoras/desinfectadoras o túneles.
- Prelavado con agua fría.
- Lavado con detergente.
- Aclarado.
- Desinfección agua caliente.
- Secado usando aire caliente.

7.4 DESINFECCIÓN

Podemos definir la **desinfección** como aquel procedimiento que tiene por finalidad la eliminación o destrucción de las formas vegetativas de los microorganismos más allá de lo que obtendríamos con una simple limpieza. Es un proceso menos letal que la esterilización, pues aunque elimina casi todos los microorganismos patógenos, no elimina las formas esporuladas. Es una práctica cuyo objetivo es destruir los gérmenes patógenos existentes en personas, animales, ambiente, instrumentos y superficies.

La Food and Drug Administration (FDA) define los desinfectantes como sustancias químicas capaces de destruir en 10-15 min los gérmenes depositados sobre un material inerte o vivo, alterando lo menos posible el sustrato donde residen y abarcando todas las formas vegetativas de bacterias, hongos o virus excepto el de la hepatitis.

Se debe distinguir entre:

- **Desinfectantes** en sentido estricto: por su toxicidad no pueden aplicarse sobre tejidos vivos.
- **Antisépticos**: su menor toxicidad permite aplicarlos en piel y mucosas.

7.4.1 Clasificación de los desinfectantes

Los desinfectantes se pueden clasificar en función del mecanismo de acción en:

1. Desinfectantes activos frente a la pared celular: por ejemplo, **hipoclorito sódico**.
2. Desinfectantes activos frente a la membrana celular. Los solventes orgánicos (**fenoles, alcoholes**) y los desinfectantes tensioactivos (**detergentes**) dañan la integridad estructural de la membrana, es decir, la disposición ordenada de lípidos y proteínas, de modo que interfieren con su función.
3. Desinfectantes activos frente al citoplasma:
 - a. Por coagulación del citoplasma: **clorhexidina**.
 - b. Por acción sobre los ácidos nucleicos: **acridina**.
 - c. Por acción sobre los grupos tioles de la membrana: **cloruros, yoduros**.
 - d. Por acción sobre los grupos amino: **aldehídos** y desinfectantes compuestos altamente reactivos: **betapropiolactona, óxido de etileno**.

7.4.2 Factores que afectan a la desinfección

La desinfección es un proceso gradual ordenado que requiere un tiempo y una velocidad de reacción adecuados y que puede verse afectado por una serie de factores como son:

- Concentración de la sustancia activa: la tasa de actividad se incrementa con la concentración del agente, salvo excepciones.
- Temperatura y pH.
- Composición química del medio en el que se aplica.
- Especie bacteriana sobre la que actúa, densidad bacteriana y condiciones de crecimiento.
- Localización o accesibilidad de los microorganismos (sólo las superficies en contacto directo con el agente podrán ser desinfectadas), etc.

El mejor desinfectante puede ser inactivado por una manipulación incorrecta y, por ello, hay que tener en cuenta: diluciones adecuadas, mezclas, almacenamiento y suciedad.

7.4.3 Condiciones que debe reunir un buen desinfectante

1. Amplio espectro de acción.
2. Bactericida: su acción debe ser irreversible.
3. Efecto rápido, no superior a 15 min y persistente.
4. Estabilidad de los preparados comerciales.
5. Que se diluya de forma homogénea.
6. Que actúe preferentemente en soluciones acuosas para facilitar su penetración.
7. Que su tensión superficial sea baja.
8. Compatible con otros productos: jabón, clorógenos, etc.
9. No debe ser tóxico para nuestros tejidos. No debe ser necesario el uso de guantes.
10. No corrosivo para metales, madera o superficies.
11. Que sus propiedades organolépticas no sean desagradables.
12. No debe manchar ni desteñir ropas, paredes, etc.
13. No debe influirles de forma importante la temperatura ni el pH.
14. Biodegradable.
15. Económico.

7.4.4 Normas generales para el uso correcto de desinfectantes

Limpieza del objeto

La limpieza previa del instrumento u objeto que se va a desinfectar es totalmente indispensable debido a tres circunstancias:

1. Para que el desinfectante actúe, tiene que tomar contacto directo con el objeto y la suciedad puede actuar como barrera.
2. La materia orgánica puede ser una parte importante de la suciedad e inactiva muchos

desinfectantes (compuestos clorados y yodados, etc.).

3. Por lo general, a mayor suciedad mayor número de gérmenes, y a mayor cantidad, mayor dificultad en su destrucción.

Tipo de microorganismos que se va a destruir

Se fundamenta en el cuadro señalado anteriormente de escala de resistencia de microorganismos. Para destruir virus con envoltura lipídica y formas vegetativas de bacterias podemos utilizar desinfectantes de bajo nivel. Para llegar a la escala de hongos y virus sin envuelta, podemos emplear desinfectantes de nivel intermedio. Para llegar a la escala de micobacterias son necesarios desinfectantes de alto nivel, y para destruir esporas, se necesitan procesos de esterilización.

Tiempo de actuación

Por lo general, a mayor tiempo de actuación, mayor destrucción de microorganismos. Pero dado que en muchas ocasiones estamos condicionados por el tiempo, hemos de conocer el mínimo necesario que se debe emplear. Siempre que utilicemos desinfectantes adecuados, para destruir virus, bacterias y hongos, son suficientes **10 min** y para destruir micobacterias un mínimo de **20 min**.

Concentración del desinfectante

Aunque no siempre (como ocurre con el alcohol), se puede decir que, a mayor concentración, mayor poder desinfectante, pero también mayor toxicidad. Es por ello que antes de emplearlos debemos consultar la concentración que hay que utilizar en cada caso y realizar la disolución adecuada.

No mezclar desinfectantes

Antes de mezclar distintos tipos de desinfectantes, o desinfectantes y detergentes, debemos

estar seguros de que no aumenten los efectos tóxicos o se inactiven entre sí. Por ejemplo, no debemos mezclar clorhexidina y detergentes aniónicos (jabones) por ser incompatibles entre sí.

Tener en cuenta la configuración del objeto

Los objetos con dientes, recovecos, tubos largos y en general todos aquellos que presenten muchas anfractuosidades son muy difíciles de desinfectar: por un lado, porque presentan una gran dificultad para su limpieza y, por otro, porque el desinfectante encuentra cierta dificultad en llegar a toda la superficie del objeto.

Activación del desinfectante

Algunos desinfectantes actúan mejor en medio alcalino pero son más estables en medio ácido, y por ello debemos activarlos en el momento de empleo para obtener mayor actividad.

Tipo de material a desinfectar

Se clasificará según los criterios empleados en la tabla 7.1.

7.5 ENDOSCOPIOS: LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN

De forma genérica, los endoscopios se pueden definir como aparatos destinados a la exploración (diagnóstica y/o terapéutica) de cavidades o conductos internos del organismo. Se utilizan sobre el tracto gastrointestinal, respiratorio, articular, etc. Pueden ser rígidos o flexibles. Su uso implica un riesgo potencial de transmisión de microorganismos patógenos entre pacientes, debido a la estructura propia del instrumento, constituido por lúmenes largos y estrechos y múltiples válvulas, que complican su limpieza y desinfección.

Por ello son fundamentales la limpieza y desinfección mediante los pasos que se detallarán a continuación.

7.5.1 Limpieza mecánica

- 1. Externa:** se realiza mediante la inmersión y lavado enérgico del endoscopio con agua y detergente enzimático limpiando todos los elementos desmontables por separado.
- 2. Interna:** insuflación de agua y posterior cepillado con detergente enzimático de todos los canales del aparato.

El jabón enzimático es fundamental para eliminar todos los restos orgánicos, sangre, secreciones o excreciones; contiene enzimas proteolíticas que eliminan los detritos con base proteica. Además, permite limpiar sin frotar, forma poca espuma, es fácil de enjuagar y no trastorna las gomas ni las lentes.

La limpieza puede hacerse de forma manual (utilizar equipos de protección personal adecuados) o, lo más frecuente, en lavadoras desinfectadoras.

7.5.2 Desinfección

- 1. Manual:** inmersión del endoscopio y todos sus dispositivos abiertos en el desinfectante químico de alto nivel, en la concentración y tiempos correctos, asegurándose de que queda bien cubierto para que penetre por todo él.
- 2. Mecánica:** mediante lavadoras automáticas, que entre otras ventajas, disminuyen la exposición del profesional al desinfectante. Hay que conocer todas sus indicaciones, así como los mensajes de advertencia y precaución. También deben cumplirse los programas de mantenimiento preventivo e inspecciones técnicas.

Los desinfectantes más frecuentemente utilizados son el glutaraldehído, el ortoftaldehído (OPA, en tiempo de actuación de 12 min a 20°C) y el ácido peracético.

7.5.3 Esterilización

Tras el aclarado y secado, las piezas desmontables y termosensibles se esterilizan mediante óxido de etileno o gas plasma.

7.6 ESTERILIZACIÓN

Conjunto de operaciones destinadas a eliminar o matar todas las formas de los seres vivos, contenidas en un objeto o sustancia. El concepto de esterilización no es un valor absoluto, sino relativo. Con la esterilización garantizamos que la probabilidad de supervivencia de los microorganismos está por debajo de un determinado valor.

7.6.1 Nivel SAL (Sterility Assurance Level)

Es el nivel de garantía de esterilidad y se define como la probabilidad de encontrar una unidad no estéril en un millón de unidades esterilizadas.

7.6.2 Mecanismos de muerte de los agentes esterilizantes

Los mecanismos de acción de los agentes esterilizantes están dirigidos, por un lado, a la destrucción de las estructuras implicadas en la protección de la célula o en el proceso de crecimiento (pared o membranas celulares) y, por otro, a la inactivación de la función de las moléculas relacionados con la función vital mediante la alteración de su estructura (proteínas, enzimas y ácidos nucleicos).

Muerte por calor

Existen dos mecanismos de muerte provocados por el calor: coagulación y oxidación. La coagulación es el proceso mediante el cual las proteínas se desnaturalizan y destruyen. Este proceso se produce a partir de los 52°C mediante calor húmedo.

La oxidación es el mecanismo de muerte mediante el cual el calor es transferido muy lentamente, reduciendo más el nivel de hidratación, destruyéndose las proteínas y componentes celulares porque literalmente se «que-man». Este proceso se produce a temperaturas mucho más altas que la coagulación (aproximadamente a 160°C). Al reducir el nivel de hidratación, las proteínas de las esporas están protegidas, hecho por el que son considerablemente más resistentes al calor seco que al calor húmedo.

Muerte por agentes químicos

Los agentes químicos pueden actuar mediante dos mecanismos: **oxidación** o **alquilación**. La muerte por oxidación química la llevan a cabo agentes antimicrobianos como los peróxidos, que actúan introduciendo grupos -OH en la estructura molecular de las proteínas, desestabilizando su conformación y alterando la función de las enzimas.

El gas-plasma de peróxido de hidrógeno destruye los microorganismos mediante la formación de iones y radicales libres muy reactivos, que actúan no sólo frente a las proteínas y enzimas, sino también frente a los lípidos de las membranas celulares y ácidos nucleicos.

El mecanismo de muerte por alquilación consiste en alteración estructural de las proteínas y de los ácidos nucleicos mediante la sustitución de un hidrógeno por un grupo alquilo. Este cambio causa la muerte celular, ya que altera la estructura y, como consecuencia, la función de las proteínas y de los ácidos nucleicos.

Muerte por radiación

La radiación que puede causar la muerte celular puede ser de dos tipos: **electromagnética** y **ionizante**. Dentro de la radiación electromagnética encontramos los rayos X, rayos γ , microondas, rayos infrarrojos y la radiación ultravioleta (UV). La radiación ionizante comprende el tipo de radiación menos penetrante como los rayos α y β . En la práctica de la esterilización solamente

se usa la radiación γ y los electrones acelerados (rayos β) para esterilizar material termosensible en el ámbito industrial y a gran escala.

La radiación ionizante mediante rayos γ causa la muerte celular mediante la ruptura de las cadenas sencilla y doble del ADN, y la generación de radicales altamente reactivos como peróxidos y radicales libres que alteran los grupos $-SH$ de las enzimas. Posee un alto poder de penetración.

7.6.3 Velocidad de muerte microbiana

La inactivación de los microorganismos es un proceso cinético en el que la viabilidad de los organismos expuestos a un agente antimicrobiano varía en función del tiempo. La velocidad de la muerte microbiana depende no sólo de la naturaleza de los microorganismos sino también de la concentración y tipo del agente microbicida, y en ciertos casos, de las condiciones ambientales (temperatura y pH). Debemos asumir que, bajo condiciones letales, no todos los microorganismos de una población mueren de forma sincrónica.

El número de microorganismos eliminados por unidad de tiempo es un porcentaje fijo del número de microorganismos vivos al comienzo de cada minuto, es decir, la población muere de manera exponencial. En la figura 7.2 se expone la representación gráfica de los microorganismos viables frente al tiempo (curva de inactivación) cuando se aplica un proceso letal. Se observa como, aun con una aplicación infinita del agente esterilizante, no se conseguiría llegar a un nivel cero de carga microbiana y, por este motivo, el término estéril se define en términos de probabilidad.

Cuando nos referimos a muerte microbiana, la escala logarítmica es más adecuada que la escala lineal para representar la reducción de una población de microorganismos sometida a un agente esterilizante frente al tiempo; de

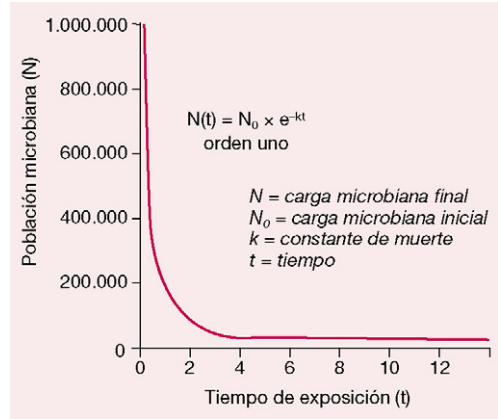


FIGURA 7.2
Reducción de la población en una escala lineal.

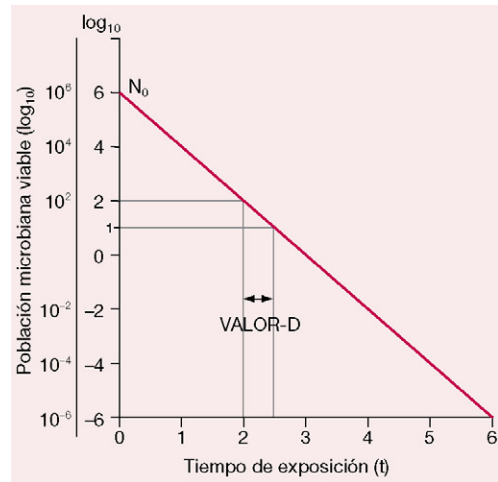


FIGURA 7.3
Reducción de la población en escala logarítmica y valor D.

esta manera, la cinética de muerte microbiana se describe mediante una línea recta (fig. 7.3).

7.6.4 Definición de términos

Existen unos términos generales que se refieren a la muerte microbiana, cuya aplicación en el ámbito de la esterilización nos permite caracterizar los procesos.

Tiempo de reducción decimal o valor D

Es un término aplicable a todos los sistemas de esterilización, y se define como el tiempo en minutos a una determinada temperatura que se requiere para reducir el número de microorganismos viables en un factor de 10 o un \log_{10} (90% de la población inicial) (v. fig. 7.3). El valor D depende del tipo de microorganismo y de las condiciones de letalidad (temperatura, pH, tiempo y agente esterilizante) a las que haya sido sometida la población.

Es un término que expresa la velocidad de muerte microbiana, ya que se trata de una medida cuantitativa de la resistencia de los microorganismos a las condiciones de esterilización. Cuanto mayor es el valor D, mayor es la resistencia del microorganismo al proceso de esterilización.

Factor de inactivación (FI)

Este término es aplicable a todos los procesos de esterilización, ya que expresa en \log_{10} la reducción en la carga microbiana durante la aplicación de un proceso de inactivación.

Valor Z

Es un término sólo aplicable a los procesos de esterilización por calor y depende del tipo de población microbiana.

Se define como el número de grados centígrados necesarios para reducir el valor D en un factor de 10 o un \log_{10} . El cálculo del valor z ayuda a establecer los parámetros de esterilización equivalentes a otras temperaturas.

7.6.5 Dosis de esterilización

Para conseguir la esterilización de un producto o carga, es necesario aplicar una determinada dosis del agente esterilizante (calor, sustancia química, radiación) a una población microbiana. La dosis esterilizante depende de la naturaleza del agente esterilizante, del tiempo de contacto o exposición, de la

resistencia de los microorganismos al agente y de la carga microbiana inicial presente en el producto.

Unidad de letalidad o valor F

Es una unidad de letalidad que nos permite comparar la capacidad de esterilización de distintos procesos. Se define como el tiempo (en minutos) necesario para conseguir la esterilidad de un producto por medio de la exposición a un agente esterilizante a una temperatura determinada. En general, conociendo la población inicial de microorganismos en un producto y el valor D de dicha población se puede conocer el tiempo esperado de muerte (valor Fs).

En el caso de la esterilización por calor, puede conocerse el tiempo necesario para conseguir la esterilidad a otras temperaturas de proceso diferentes a 121 °C.

En el caso de la esterilización por vapor, el valor F a 121 °C del microorganismo más resistente conocido (esporas de *Geobacillus stearothermophilus*) se denomina valor F0. En este caso, el valor F, o unidad de letalidad, a 121 °C para esta población de esporas, cuyo valor z es de 10 °C, es de 12 min. Por tanto, sabemos que el tiempo mínimo de exposición de los productos a esa temperatura debe ser de al menos dicho tiempo, con el fin de obtener la seguridad de que el producto será esterilizado. Los valores F obtenidos para otros microorganismos a 121 °C deben ser menores de 12 min.

7.6.6 Procesos de esterilización basados en la sobreletalidad y la carga microbiana**Método de sobreletalidad (overkill)**

Este método se basa en la idea de que el proceso debe ser capaz de conseguir el nivel de seguridad inactivando una carga microbiana (cantidad de microorganismos viables presentes en

el objeto) muy superior a la normalmente esperada en un objeto. La sobreletalidad requiere una dosis alta del agente esterilizante como en el caso de la esterilización por calor húmedo o seco que se realiza a elevadas temperaturas.

Un ejemplo de este método sería el diseño de las dosis de esterilización por calor húmedo, basado en el concepto del microorganismo imaginario (MOI). En este caso se utilizan las combinaciones de tiempo de exposición (valores F) y temperatura, basadas en unas tablas elaboradas a partir de la estimación del tiempo de muerte necesario para la esterilización de cargas contaminadas con un MOI, supuestamente más resistente que las esporas del género *Geobacillus stearothermophilus*. Basándose en estos resultados, las normas ISO y CEN basándose en la Farmacopea Europea establecen los requisitos de temperatura y tiempo para la esterilización por vapor húmedo, es decir, las dosis de esterilización 15 min a 121 °C y 3 min a 134 °C.

Método de la carga bacteriana

Se emplea cuando los productos pueden dañarse al ser expuestos a altas dosis del agente esterilizante; en este caso, la dosis esterilizante tiene que mantenerse lo más baja posible. Se utiliza fundamentalmente en la industria farmacéutica.

7.6.7 Procedimientos de esterilización

En la figura 7.4 presentamos los diferentes procesos de esterilización de forma esquemática.

Esterilización por calor

- **Seco.** El uso de aire seco y caliente es un método común para esterilizar materiales. Con este método los microorganismos se queman (muerte por oxidación). En la tabla 7.2 se resumen las características

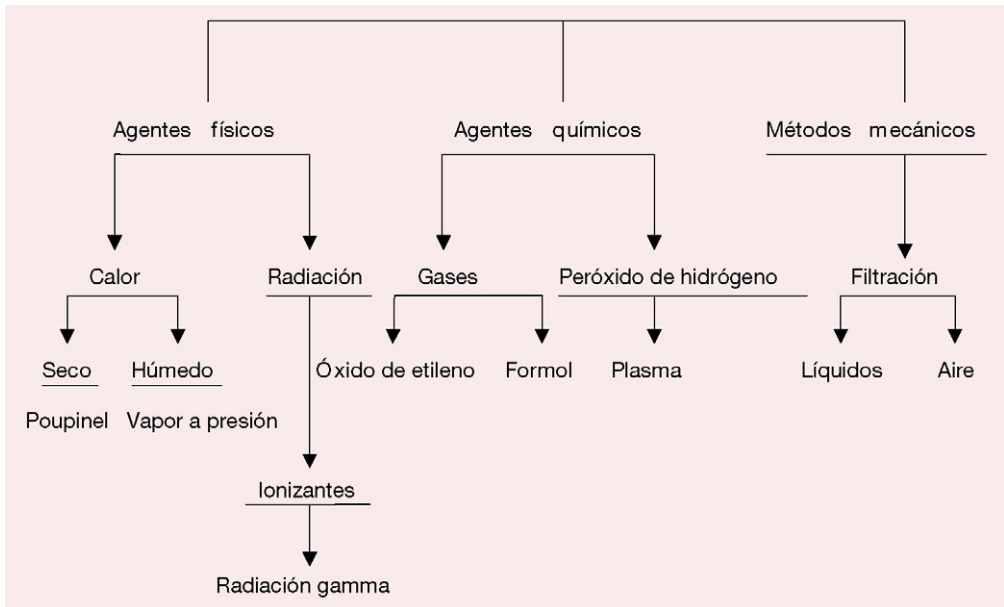


FIGURA 7.4

Procedimientos de esterilización.

FERNANDO

Tabla 7.2 Características de la esterilización por calor seco

Método de reducción de la carga microbiana	Inactivación de las células por oxidación, a consecuencia de la transferencia del calor por medio de aire caliente y seco
Condiciones de esterilización	160 °C durante 120 min 170 °C durante 60 min 180 °C durante 30 min
Duración del ciclo	4–10 h
Uso	Instrumentos metálicos Vidrios, cerámica, polvos, grasas
Ventajas	No es corrosivo, instalación simple Bajo coste
Inconvenientes	Larga duración Limitado a un grupo de materiales

de la esterilización por este método. Los equipos que funcionan a base de aire seco se denominan esterilizadores de calor seco u hornos de calor seco.

- **Calor húmedo.** La muerte de los microorganismos es causada por coagulación de las proteínas. El calor húmedo puede ser agua o vapor. En la esterilización se emplea vapor a una temperatura suficientemente alta y para lograrlo es necesario que el vapor se encuentre a presión.

Los esterilizadores que emplean el vapor a alta temperatura para la eliminación de microorganismos se denominan autoclaves. Los autoclaves de vapor pueden ser de dos tipos: *a)* de vacío, que son los más empleados en el medio hospitalario, y *b)* los que eliminan el aire por la acción de la gravedad.

Tabla 7.3 Características de la esterilización por calor húmedo

Método de reducción de la carga microbiana	Inactivación de las células a consecuencia de la coagulación de las proteínas, causada por la transferencia de calor, a través del vapor a alta presión y temperatura
Condiciones de esterilización	121 °C durante 15 min 134 °C durante 3 min
Duración del ciclo	45-60 min
Uso	La mayoría de los productos sanitarios, instrumentos quirúrgicos, vidrios, cerámica, caucho, soluciones acuosas
Ventajas	Seguro, tiempo de procesamiento corto No tóxico, proceso fácilmente controlado y confirmado Puede emplearse en una amplia gama de productos
Inconvenientes	Inadecuado para materiales termosensibles Grasas, polvos

En la tabla 7.3 se resumen las características de este procedimiento de esterilización de autoclaves de vacío.

El vapor a alta temperatura es el agente más seguro y de uso más común para la esterilización de productos sanitarios en el medio hospitalario.

Esterilización por radiaciones ionizantes

El tipo de radiación que es capaz de causar ionización se denomina ionizante. La radiación

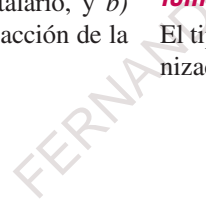


Tabla 7.4 Características de la esterilización por radiación

Método de reducción de la carga microbiana	Inactivación de las células por irradiación
Condiciones de esterilización	2,5 Mrad de dosis
Duración del ciclo	Varias horas
Uso	Productos sanitarios que no soportan el calor o sustancias químicas empleadas en la esterilización. Empleado en la industria
Ventajas	La esterilización se puede realizar en el embalaje
Inconvenientes	Costosa

ionizante se genera cuando se desintegra un átomo. El material de uso más común para la emisión de radiación gamma es el cobalto (cobalto-60). En la tabla 7.4 se resumen las características de este procedimiento.

Esterilización por agentes químicos

- **Esterilización por óxido de etileno (OE).** El agente esterilizante es un gas, potente bactericida, virucida y esporicida, produce la esterilización por alquilación de las macromoléculas de los microorganismos. Es tóxico, y se produce adsorción importante sobre los materiales plásticos.

Se emplea en concentración de gas puro de 400-800 mg/l. La duración del ciclo oscila entre 3 y 6h, a una temperatura de 50-60 °C y una humedad relativa del 30-60%.

Ventajas: se emplea para la esterilización de material que no soportan temperaturas elevadas.

Inconvenientes: necesita instalación particular y normas de seguridad, tiempo

largo, debido a la necesidad de aireación para eliminar el gas adsorbido por los materiales.

- **Esterilización por formaldehído.** El agente esterilizante es un gas; el formaldehído es bactericida, virucida y esporicida en presencia de vapor de agua a 55-80 °C. La concentración de gas es entre 15 y 100 mg/l, y la duración del ciclo es de varias horas. Se emplea para esterilización a baja temperatura; no necesita aireación, pero el gas es tóxico.
- **Esterilización por gas-plasma.** Acción esterilizante del peróxido de hidrógeno introducido en una cámara con un potente vacío. El gas es activado al estado de plasma mediante un campo electromagnético inducido por una onda de radio. El plasma representa el cuarto estado de la naturaleza. El mecanismo de acción es mediante reacciones en cadena con producción de iones, electrones libres y radicales. Los agentes activos del plasma se recombinan entre ellos para formar agua y oxígeno. Usos, esterilización a baja temperatura, ciclo corto, pero tiene inconvenientes: es costoso, no se puede esterilizar material que contenga celulosa, y el material tiene que estar completamente seco porque la humedad disminuye la eficacia.

Esterilización por filtración

Consiste en el paso de soluciones a través de un prefiltro y posteriormente por un filtro bacteriano de tamaño 0,22 μm, que permite la eliminación de las bacterias y de sus esporas. No elimina los virus. Se emplea para esterilizar líquidos que no pueden esterilizarse por otros sistemas, como por ejemplo determinados colirios. Las ventajas son que es un método simple y permite esterilizar soluciones inestables; como inconvenientes, no elimina los virus, y tiene riesgo de contaminación por falta de asepsia.

7.6.8 Esterilización de material contaminado por priones y ciclos especiales de esterilización

Los priones causantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) y otras encefalopatías espongiiformes presentan una resistencia inusual a los métodos físicos y químicos convencionales de descontaminación. Por esta razón, y porque el desarrollo de este tipo de enfermedades supone un desenlace fatal, los procedimientos para la desinfección y esterilización de los materiales utilizados en pacientes afectados por este tipo de encefalopatías han sido durante muchos años muy controvertidos.

La Organización Mundial de la Salud sólo reconoce tres procedimientos eficaces para la inactivación: vapor de agua, inmersión en solución de hipoclorito sódico y solución de hidróxido de sodio 2 molar durante una hora.

En la tabla 7.5 se exponen los procedimientos de esterilización más eficaces frente a estos agentes.

Tabla 7.5 Métodos para la inactivación de priones

Ineficaces	Óxido de etileno Formaldehído Peróxido de hidrógeno Ebullición Radiaciones ionizantes
Eficacia parcial	Ácido peracético Calor húmedo 121 °C 30 min meseta autoclaves de vacío Hipoclorito sódico 0,5% de cloro activo 15 min
Alta eficacia	Hipoclorito sódico 2% de cloro activo inmersión durante 1 h Calor húmedo ciclo de 134-136 °C 18 min de meseta autoclaves de vacío
Destrucción	Incineración a temperaturas superiores a 800 °C mediante combustión o pirólisis

7.6.9 Ciclo *flash*

La esterilización abierta de materiales sin envoltura utilizando un programa de esterilización rápido se conoce con el nombre de **ciclo *flash***. Esta expresión no se encuentra en los diccionarios médicos ni en los estándares que rigen la esterilización. Muy probablemente esta expresión surgió en el día a día de los quirófanos para designar a este tipo de proceso cuando el instrumental se esterilizaba en una fracción de segundo.

La secuencia de un programa rápido de esterilización es la siguiente: prevacío, seguido de penetración de vapor y temperatura elevada a 134 °C durante 3 minutos, y finaliza con un corto período de secado. Un programa de ciclo de esterilización *flash* lleva 15 min. No es aconsejable su uso porque no garantiza la esterilidad. Sólo en los casos de emergencia se acepta la aplicación del procedimiento denominado

flash. La Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía especifica las siguientes condiciones de empleo: la esterilización *flash* puede utilizarse en situaciones de emergencia en las que el instrumental quirúrgico se necesite en un período corto de tiempo (p. ej., caída accidental de material durante la intervención), y por lo tanto, el procesado por los métodos tradicionales sea inviable.

La esterilización ciclo *flash* no debe utilizarse para la esterilización de dispositivos implantables por la posibilidad de infecciones potencialmente graves en los pacientes. La esterilización ciclo *flash* no debe emplearse para la esterilización de material quirúrgico que haya estado en contacto con tejidos de riesgo para la transmisión de priones, en pacientes diagnosticados o con sospecha de encefalopatía espongiiforme.

Tabla 7.6 Controles de calidad de los procedimientos de esterilización

	Físicos	Químicos	Bacteriológicos
Autoclave vapor	Registro gráfico en cada ciclo	Test Bowie-Dick: penetración del vapor (diario)	Ampolla de esporas (semanal)
	Tiempo	Cinta adhesiva externa en todos los paquetes	
	Temperatura	Indicador químico interno en el interior de todos los paquetes voluminosos y cajas	
	Presión		
Óxido de etileno	Registro gráfico en cada ciclo	Cinta adhesiva externa en todos los paquetes	Ampolla de esporas (en cada ciclo)
	Tiempo	Indicador químico interno en el interior de todos los paquetes	
	Temperatura		
	Presión		
	Humedad		
Gas-plasma	Registro gráfico en cada ciclo	Cinta adhesiva externa Tyvek® en todos los paquetes	Ampolla de esporas (en cada ciclo)
	Tiempo	Indicador químico interno Tyvek® en el interior de todos los paquetes o envases	
	Presión		

7.6.10 Controles de calidad de los procesos de esterilización

Para garantizar una esterilización de calidad durante dichos procesos se utilizan unos indica-

dores o controles físicos, químicos y biológicos que informan sobre la efectividad del procedimiento de esterilización (tabla 7.6). Cada producto está identificado e incorpora una etiqueta de caducidad.

FERNANDO

Prevención de la infección. Medidas de aislamiento. Quimioprofilaxis. Inmunoprevención: sueros y vacunas

8

**David Martínez Hernández,
Juan José Picazo de la Garza y
José Elías García Sánchez**

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de las medidas de aislamiento, sus bases científicas y sus diferentes tipos.
- Cuál es el concepto de las precauciones universales, sus bases científicas y su aplicación.
- Las normas de protección individual en el manejo de los pacientes infecciosos y de sus fómites.
- Cuál es el concepto de quimioprofilaxis y sus bases científicas.
- Qué es la inmunoprevención y sus bases científicas; los calendarios vacunales y las normas generales de la vacunación.
- En qué consiste y cómo es el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y de las Enfermedades de Declaración Obligatoria.

8.1 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

Desde la antigüedad se han descrito numerosos métodos, preventivos y de salud pública, que han resultado muy útiles en la prevención de la transmisión de las enfermedades infecciosas. Semmelweis, a mediados del siglo XIX, consiguió disminuir drásticamente la tasa de mortalidad por fiebre puerperal mediante el lavado de manos previo a la asistencia al parto; poco después Pasteur propondría la hipótesis microbiana y Lister fundaría las técnicas higiénicas para la práctica quirúrgica. Se habían establecido las bases de la prevención de las

infecciones. Posteriormente, la mejora de las medidas de higiene y aislamiento, la aparición de los antimicrobianos y de la inmunoprevención redujeron la morbimortalidad por enfermedades infecciosas de una forma trascendental, lo que permitió, junto con otros factores, una mejora muy considerable de la esperanza de vida en nuestro entorno.

En los últimos años se viene observando un aumento generalizado de enfermedades infecciosas transmisibles que anteriormente eran mejor controladas. Esto se debe tanto a la mayor prevalencia de enfermedades para las que no tenemos un tratamiento curativo, aunque sí para prolongar la supervivencia (virus

de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C), como al aumento de la resistencia a los antimicrobianos antes efectivos, y también a las migraciones hacia áreas más desarrolladas y remotas y al crecimiento de la población.

Entendemos por prevención de la infección al conjunto de programas de vigilancia y control de las enfermedades, que investigan, previenen y controlan la transmisión de las infecciones y de los microorganismos que las causan.

8.1.1 Vigilancia epidemiológica

Durante la segunda mitad del siglo xx se han realizado numerosos esfuerzos para evitar la propagación y diseminación, nacional e internacional, de las enfermedades. Tradicionalmente se ha venido trabajando en enfermedades especialmente graves como el cólera, la peste, la fiebre recurrente, la fiebre amarilla, el tifus y la viruela. A partir de estas primeras actividades se han ido desarrollando numerosos sistemas de vigilancia para la identificación y el control de las enfermedades transmisibles. Así, el Reglamento Sanitario Internacional, aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005, y en vigor desde 2007, define las medidas que se deben adoptar para evitar la difusión de las enfermedades transmisibles.

Siguiendo esta línea, en 1998 se creó en Europa una Red de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades Transmisibles que ha definido la relación de enfermedades sometidas a control (49 enfermedades actualmente) y ha creado el Sistema Europeo de Alerta Temprana. Asimismo, en 2005 se creó el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades que pretende armonizar las actividades de vigilancia dentro de la Unión Europea (UE).

En España, como desarrollo de la Ley General de Sanidad de 1986, se crea el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en vigor desde 1996. Los objetivos de este sistema son: identificar los problemas de salud, efectuar un control individual y colectivo de

los problemas de salud sometidos a vigilancia, analizar los posibles cambios de tendencia de los problemas de salud, participar en la planificación sanitaria aportando información obtenida por la vigilancia y elaborar estadísticas sanitarias difundiendo la información de que dispone. Está constituido por un sistema básico que incluye la declaración de enfermedades y brotes, la información microbiológica, un sistema específico para el registro de casos y encuestas de seroprevalencia y otros sistemas complementarios de apoyo a los anteriores.

Declaración obligatoria de enfermedades

Todos los médicos en ejercicio público o privado están obligados a declarar los casos de las enfermedades establecidas como de declaración obligatoria confirmados o de sospecha clínica.

La declaración obligatoria de enfermedades permite cuantificar y calcular las tendencias observadas en las enfermedades sometidas a vigilancia, y permite detectar la necesidad de actuación.

8.2 AISLAMIENTO

Se entiende por aislamiento la segregación de pacientes con enfermedades contagiosas durante un período de tiempo determinado.

Las primeras recomendaciones sobre aislamiento de pacientes infecciosos aparecen en Estados Unidos en 1877, y se crean entonces los hospitales de infecciosos. En 1910 se inicia la separación de los pacientes en habitaciones individualizadas, el uso de batas, el lavado de manos con soluciones antisépticas y la desinfección del instrumental; esto se conocía como «enfermería de barrera». En la década de 1950, los pacientes infecciosos se integran en los hospitales generales, en habitaciones individuales especialmente diseñadas según el tipo de enfermedad. Desde 1970, el

Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), ha ido publicando las recomendaciones sobre las que se sustenta el trabajo diario para la prevención y control de las infecciones. Las recomendaciones actualizadas en 2007 pueden consultarse en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html.

8.2.1 Cadena epidemiológica

La cadena epidemiológica permite comprender la transmisión de enfermedades infecciosas. Está constituida por tres eslabones básicos: el agente infeccioso, el huésped susceptible y el mecanismo de transmisión. Estos tres elementos permiten proponer los mecanismos de prevención y control actuando sobre uno o varios de ellos.

La ruptura de la cadena, en cualquiera de los eslabones, es la base de la prevención y control de las enfermedades transmisibles. Para más detalles, véase la sección 36.1.

8.2.2 Medidas que hay que adoptar

Además de otras medidas que se estudian en el presente capítulo, es fundamental implantar una serie de actuaciones que garanticen la presencia de una política institucional orientada al control de la infección.

En este sentido se deben crear grupos de trabajo para definir e implantar políticas de actuación contra la infección; estos grupos deben incluir a profesionales con formación específica, de todos los servicios implicados, en el control de la infección, además de los responsables de la gestión. La cultura institucional, el entorno y el clima laboral son aspectos que se deben cuidar especialmente.

Normas de aislamiento

Las medidas de aislamiento son barreras físicas que se colocan entre la fuente de infección y el sujeto susceptible, con el fin de disminuir la probabilidad de que se produzca la transmisión.

El CDC clasifica las medidas para prevenir la infección en dos grandes grupos: **medidas estándar**, de aplicación a cualquier paciente independientemente de la enfermedad que motive la asistencia, y **medidas específicas**, según el mecanismo de transmisión de la enfermedad que se sospecha o se conoce que padece el paciente.

Precauciones universales, medidas estándar

Son medidas sencillas de aprender y de realizar, y su aplicación a todos los pacientes conlleva una reducción muy significativa de la tasa de infección. Son de aplicación general y sistemática a todo el personal que realiza cuidados o trabaja en las áreas en las que donde se a los pacientes.

Se evitará el contacto con sangre, secreciones, fluidos y cualquier otro tipo de líquidos orgánicos, que se considerarán potencialmente contaminados, con independencia de la condición de salud de la persona de que proceda.

Lavado de manos. Es la medida más eficiente para luchar contra la infección, la cual llega a disminuir hasta un 50% sólo con esta medida.

Existen dos variedades diferentes de lavado de manos:

1. **Lavado higiénico** durante 20 segundos con un jabón neutro.
2. **Lavado quirúrgico** durante 2 minutos con jabón antiséptico, que suele contener povidona yodada al 10% o clorhexidina al 5%, y aclarado; se sigue de un cepillado de las uñas durante 30 segundos en cada mano; posteriormente se realizará un nuevo enjabonado de 2 minutos de duración, seguido de aclarado colocando las manos con las puntas de los dedos hacia arriba. El secado se realizará con un paño o compresa estéril sin friccionar las manos. Durante todo el proceso se mantendrán las manos por encima de los codos, de manera que el agua y el jabón corran desde las manos hacia los codos.

Se realizará un lavado higiénico inmediato de las manos después de cualquier contacto con cualquier fluido orgánico, con independencia de la cuantía del contacto. Asimismo, se llevará a cabo un lavado higiénico de las manos después de cada cambio de guantes. Esta maniobra es recomendable para los familiares y visitantes de centros asistenciales.

Las indicaciones del lavado de manos aparecen en la **tabla 8.1**.

Objetos punzantes y cortantes. Debido al alto riesgo de lesiones y transmisión de infecciones que supone el manejo de instrumental cortante y/o punzante, se extremarán las medidas



FIGURA 8.1

Contenedor para el desecho de agujas y material de corte.

Tabla 8.1 Indicaciones del lavado de manos

1. Indicaciones del lavado higiénico de manos

- a. Al llegar y al salir del hospital
- b. Antes y después de los siguientes procedimientos:
 - Cualquier procedimiento invasivo (colocación de un catéter periférico, urinario, toma de muestras, etc.)
 - Medir presión nerviosa central o presión intravascular
 - Curar heridas
 - Preparar soluciones o administrar medicación parenteral
 - Aspirar secreciones respiratorias
 - Administrar y/o manipular sangre y hemoderivados
 - Contactar con pacientes potencialmente infectados
- c. Después de hacer uso del aseo, toser, estornudar o limpiarse la nariz
- d. Antes del contacto con pacientes inmunodeprimidos, con heridas o con edades extremas

2. Indicaciones del lavado quirúrgico de manos

- a. Antes de cualquier procedimiento quirúrgico
- b. Antes de cada procedimiento invasivo con incisión en la piel

de seguridad con estos dispositivos para evitarlas. En ningún caso se tocarán las agujas con las manos ni se reencapucharán, debiendo eliminarse en los contenedores para material con contaminación biológica disponibles al efecto (fig. 8.1).

Guantes. Los guantes protegen al paciente y al personal sanitario de la exposición a agentes infecciosos que pueden llevarse en las manos.

Los guantes para uso clínico, no estériles y de un solo uso, se fabrican con diferentes materiales como látex, nitrilo y vinilo, y deben estar autorizados para tal uso. Si están íntegros y son de la calidad adecuada, permiten el contacto con sangre y fluidos contaminados de forma segura. No obstante, los fabricados con látex y nitrilo presentan menos fallos de protección y son preferibles a los de vinilo, en especial para procedimientos en los que se requiere mayor habilidad o un contacto prolongado con el paciente.

Son preferibles los guantes que se ajustan adecuadamente a la muñeca, ya que permiten un cierre más correcto y un mejor aislamiento de la muñeca y la mano. Para la limpieza de

FERNANDEZ

superficies y material contaminado pueden usarse guantes reutilizables de mayor grosor. Se trabajará siempre siguiendo la dirección de lo limpio (no contaminado) a lo sucio (contaminado) y no en sentido contrario.

Puede ser necesario el empleo de más de un par de guantes en un mismo paciente, sobre todo si se van a realizar dos o más procedimientos distintos (aspiración de secreciones de vía aérea y sondaje vesical) o si hay dos heridas diferentes, para evitar la contaminación cruzada de dos áreas.

También es necesario cambiar los guantes si se van a tocar instrumentos, como ordenadores u otros dispositivos generales, que se trasladen de habitación en habitación. Siempre se cambiarán los guantes entre pacientes diferentes: el lavado de manos con los guantes puestos no es suficiente, puesto que esta práctica se ha asociado con la transmisión de bacilos gramnegativos y *S. aureus* resistente a meticilina.

Tras retirar los guantes, se procederá al lavado higiénico de las manos, asegurándose de que no queda ningún resto de material que pudiera haber entrado de forma inadvertida por roturas o poros, o por la posible contaminación de las manos durante el cambio de guantes.

Batas. Se emplean para evitar la contaminación de los brazos y otras zonas del cuerpo. El tipo de bata o delantal que se utilice dependerá del tipo de paciente y del riesgo de contacto con fluidos biológicos. El uso sistemático de batas en las visitas a las unidades de cuidados intensivos u otras áreas de alto riesgo no resulta de utilidad en la prevención de contaminación y colonización de estos pacientes. Cuando sea necesario el uso de bata, también se emplearán guantes, colocándose la primera antes que los segundos.

La bata se retirará de manera que no se contaminen las manos ni el resto del cuerpo con su superficie exterior, antes de abandonar la habitación del paciente para evitar contaminar el exterior.



FIGURA 8.2

Mascarilla N95 recomendada para la protección contra las enfermedades transmitidas por vía aérea.

Mascarillas, protectores faciales y gafas. Las mascarillas protegen al personal frente a contactos con material infeccioso procedente de pacientes con enfermedades respiratorias, de aerosoles, de sangre y otros fluidos (fig. 8.2). Pueden emplearse junto con las gafas para proteger conjuntamente boca, nariz y ojos. La combinación de ambas puede sustituirse por el uso de protectores faciales. Las mascarillas normales no previenen la inhalación de partículas que pueden contener agentes infecciosos transmitidos por vía aérea. Asimismo, se emplean para asegurar la esterilidad de los procedimientos invasivos sobre cavidades estériles, eliminando la posible contaminación de las heridas desde la boca y la nariz. El diseño de las mascarillas para la cirugía y las que se utilizan para protección contra enfermedades de transmisión respiratoria es diferente, y por tanto no se deben usar de forma indistinta.

Las gafas deben permitir una visión periférica adecuada y ser ajustables para asegurar

la fijación. Permiten evitar la entrada en la conjuntiva de salpicaduras, aerosoles, gotas del árbol respiratorio, etc.

A pesar de emplear mascarillas y gafas, determinadas áreas de la cara quedan expuestas, por lo que se han desarrollado los protectores faciales que permiten aumentar la superficie protegida de la cara.

La retirada de mascarillas, gafas y protectores faciales debe realizarse tras la retirada de los guantes y el lavado higiénico de las manos. Las cintas y bandas de sujeción y las patas de las gafas se consideran limpias, por lo que pueden tocarse con las manos sin guantes. Las partes frontales de la mascarilla, gafas y protectores faciales se consideran contaminados.

Cama y ropa. Para evitar la contaminación del colchón y la almohada, se utilizará una funda plástica impermeable resistente. No se sacudirán ni agitarán las sábanas, almohadas, mantas, etc., para evitar levantar polvo. Al cambiar la cama, la ropa sucia se colocará directamente en una bolsa para su envío a la lavandería.

Residuos y limpieza de superficies. Se seguirán los procedimientos recogidos en el plan de gestión de residuos de cada centro. La limpieza de las superficies se hará con agua y jabón, y posteriormente se procederá a la desinfección con un desinfectante o lejía diluida 1/10, excepto en las superficies metálicas.

Ubicación y transporte de los pacientes. El uso de habitaciones individuales es importante para evitar la contaminación cruzada entre pacientes con infecciones graves, en especial en casos de multiresistencia. Se evitará trasladar al paciente para exploraciones y/o procedimientos en la medida de lo posible. En todo caso, si es necesario, el traslado se realizará con todas las medidas de seguridad que garanticen el mínimo riesgo de transmisión de la infección.

Otros aspectos de interés. Todas las normas de protección son de aplicación para

hombres y mujeres, incluidas las embarazadas.

Los esfigmomanómetros, termómetros, efectos personales y vajilla no requieren cuidados especiales, salvo que las características específicas del proceso infeccioso así lo recomienden.

Medidas según el mecanismo de transmisión

Se agruparían básicamente en **medidas de protección respiratoria**, que se emplean para prevenir las enfermedades infecciosas transmitidas por vía aérea, desde pacientes en los que se sospecha o se sabe que tienen una colonización o infección por microorganismos, con alta probabilidad de transmitirse por esta vía, y **medidas de protección por contacto**, que pretenden evitar el contagio de infecciones por contacto directo o indirecto, con secreciones o exudados. Para más detalles, véase la sección 36.4.4.

8.3 QUIMIOPROFILAXIS

Consiste en el uso de determinados agentes antimicrobianos y antisépticos tópicos para prevenir la infección, y los posibles brotes epidémicos, que pueden producir ciertos microorganismos. Es una medida que debe aplicarse en sujetos susceptibles para intentar prevenir la infección tras un contacto con una fuente potencialmente contagiosa.

Se emplea cuando un individuo susceptible entra en contacto con pacientes que padecen infecciones por *B. pertussis*, *N. meningitidis*, virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana y *Streptococcus* del grupo A. También se administra tras la exposición a aerosoles con *B. anthracis*. En ocasiones se utiliza para descolonizar a pacientes y a personal sanitario contaminados por *S. aureus* resistente a metilicina.

La quimioprofilaxis se clasifica en **específica** e **inespecífica**, según vaya dirigida a un microorganismo específico o a varios.

Desde un punto de vista asistencial se puede usar en la prevención primaria, antes de la exposición del sujeto susceptible a la fuente sospechosa. Son ejemplos habituales de quimioprofilaxis primaria el paciente inmunodeprimido frente a la tuberculosis o el paludismo. También se emplea en la prevención tras la exposición a determinados agentes infecciosos, como en el paludismo o en la meningitis, así como para evitar la infección nosocomial, como ocurre en el caso de la quimioprofilaxis antes de la cirugía.

Los antisépticos como el colorante triple (verde brillante, violeta de genciana y hemisulfato de proflavina) también se emplean en la quimioprofilaxis de infecciones del cordón umbilical en recién nacidos a término, e incluso en recién nacidos de bajo peso, ya que reduce las infecciones y la onfalitis por *S. aureus* resistente a meticilina y *Streptococcus* del grupo A.

Las principales indicaciones de profilaxis se exponen en la tabla 8.2.

8.4 INMUNOPROFILAXIS

Como la quimioprofilaxis, se trata de una medida que debe aplicarse a los sujetos susceptibles para intentar prevenir la infección tras un contacto con una fuente potencialmente contagiosa. En este caso se emplean vacunas, inmunoglobulinas y sueros heterólogos.

8.4.1 Vacunas y calendario vacunal

La inmunización activa consiste en estimular el sistema inmunitario del sujeto susceptible para producir anticuerpos frente a determinados antígenos. Suele durar muchos años y, en algunos casos, toda la vida. Pretende producir una inmunidad similar a la que confiere

Tabla 8.2 Quimioprofilaxis de elección en las enfermedades más frecuentes en nuestro medio

Enfermedad	Quimioprofilaxis de elección
Brucelosis	Doxiciclina
Cólera	Doxiciclina
Diarrea del viajero	Fluoroquinolona o cotrimoxazol
Difteria	Eritromicina
Fiebre reumática	Penicilina G benzatina
Gonorrea	Ceftriaxona
Gripe	Zanamivir
Meningitis	Rifampicina
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida
Neumonía por micoplasma	Azitromicina
Oftalmía neonatal	Eritromicina
Paludismo	Pauta antipalúdica según la zona
Peste	Doxiciclina
Portador de <i>Staphylococcus aureus</i>	Mupirocina tópica
Sífilis	Penicilina G benzatina
Tos ferina	Eritromicina
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol
Tularemia	Doxiciclina

el padecimiento de la enfermedad natural, mediante la activación de la memoria inmunológica. Los linfocitos B memoria se mantienen en la sangre y en la médula ósea durante muchos años, y tras una nueva exposición al antígeno, sintetizan anticuerpos de una forma muy rápida.

La vacunación permite producir una inmunización activa sin generar en el sujeto susceptible la enfermedad contra la que se pretende proteger, ni sus complicaciones. Es la medida más eficiente en la prevención de

las enfermedades infecciosas. Gracias a ella se han conseguido el control y la erradicación de numerosas enfermedades.

Las vacunas son suspensiones de microorganismos vivos o atenuados (bacterias, virus, hongos, protozoos o rickettsias), proteínas antigénicas derivadas de ellos o productos sintéticos administrados para la prevención, mejoría o tratamiento de enfermedades infecciosas.

La respuesta inmunitaria producida por una vacuna en el sujeto susceptible va a depender de la presencia de anticuerpos maternos, la naturaleza de la vacuna, la dosis y la vía de administración, la presencia de sustancias que mejoren la respuesta (adyuvantes), las enfermedades de base del sujeto susceptible y su capacidad de respuesta, la edad, el estado nutricional y la comorbilidad.

Clasificación de las vacunas

Existen dos grandes tipos de vacunas: las inactivadas y las que contienen microorganismos vivos atenuados. Hoy día, gracias a la ingeniería genética es posible obtener un tercer tipo de vacunas denominadas recombinantes (tabla 8.3).

Vacunas inactivadas

Contienen virus o bacterias enteros inactivados, o fracciones de ellos. Las que están compuestas por fracciones suelen contener subunidades, toxoides, proteínas o polisacáridos de los microorganismos. No obstante, cuanto más se parece el componente de la vacuna al microorganismo causante de la enfermedad, mejor respuesta inmunitaria produce.

Este tipo de vacunas poseen la ventaja de que se ven poco afectadas por anticuerpos

Tabla 8.3 Clasificación de las vacunas

Viva atenuada	Virus	Sarampión, parotiditis, poliomielitis oral, rubéola, varicela, viruela, zoster, fiebre amarilla, rotavirus y gripe intranasal			
	Bacterias	Tos ferina, fiebre tifoidea, cólera y peste			
Inactivada	Completa	Virus	Poliomielitis intramuscular, hepatitis A, rabia y gripe		
		Bacterias	Tos ferina, fiebre tifoidea, cólera y peste		
	Fraccionadas	A partir de proteínas	Toxoide	Difteria y tétanos	
			Subunidades	Hepatitis B, gripe, tos ferina acelular, papiloma humano y enfermedad de Lyme	
		A partir de polisacáridos	Purificada	Neumocócica, meningocócica y <i>Salmonella typhi</i>	
			Conjugada	<i>Haemophilus influenzae</i> B, neumocócica y meningocócica	
Recombinante	Hepatitis B y virus del papiloma humano				

FERNANDO

circulantes. En general se requieren de 3 a 5 dosis para conferir inmunidad, fundamentalmente de tipo humoral, y su título disminuye con el tiempo, por lo que requieren dosis complementarias periódicas para mantener la inmunidad. La primera dosis no confiere inmunidad, pero prepara al sistema inmunitario, y el sujeto estará protegido a partir de la segunda o de la tercera dosis.

Las vacunas fraccionadas contienen subunidades del virus, y las de polisacáridos contienen largas cadenas de glúcidos de la cápsula superficial de las bacterias. Su inconveniente es que no son inmunógenos en niños menores de 2 años, al no responder bien a los antígenos polisacáridos. Las dosis múltiples de vacuna de polisacáridos no provocan respuesta de refuerzo, lo que sí ocurre con las vacunas que contienen proteínas. Para solucionar este problema se emplea la conjugación del polisacárido con una molécula proteica, de manera que este nuevo antígeno conjugado produce un incremento de la inmunogenicidad en los lactantes y respuesta de refuerzo con dosis múltiples de la vacuna.

Vacunas atenuadas

Contienen los microorganismos vivos productores de la enfermedad, pero modificados, para atenuarlos, en el laboratorio. Estos microorganismos vacunales conservan la capacidad de crecer y conferir inmunidad, pero sin causar la enfermedad. La mayoría se han obtenido para combatir enfermedades virales a partir de virus vivos. Sólo existen dos vacunas atenuadas frente a enfermedades bacterianas.

Estas vacunas deben replicarse dentro del organismo para que sean efectivas y generen la respuesta inmunitaria. Suelen ser eficaces con una sola dosis, salvo cuando se administran por vía oral. Pueden producir reacciones intensas y su respuesta se ve interferida por la tasa de anticuerpos

circulantes que posea el individuo que recibe la vacuna. Cuando una de estas vacunas, de forma excepcional, produce la enfermedad, ésta cursa clínicamente de forma mucho más leve que la enfermedad natural. En personas inmunodeficientes pueden surgir reacciones graves e incluso mortales.

Tienen el inconveniente de que son sensibles a la luz y al calor, por lo que han de transportarse y almacenarse de forma adecuada para que no se inactiven.

Vacunas recombinantes

Se obtienen por ingeniería genética. Hoy día disponemos de vacunas recombinantes contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano; existen dos tipos de vacunas con virus vivos modificados genéticamente, la antigripal y la antitifoidea con microorganismos vivos atenuados.

Normas sobre vacunación

Para obtener una óptima protección mediante vacunación se deben respetar el calendario vacunal y los intervalos entre dosis.

La administración simultánea en la misma visita de vacunas vivas e inactivadas no disminuye la respuesta ni incrementa los efectos adversos. Sin embargo, no se deben mezclar en la misma jeringa distintas vacunas que tengan presentaciones diferentes, salvo que la mezcla esté expresamente autorizada.

Como norma general, ha de transcurrir un período superior a 2 semanas si, tras la administración de inmunoglobulinas, se desea vacunar a un sujeto susceptible con una vacuna viva inyectable; si este intervalo entre la administración de las inmunoglobulinas y la vacunación es menor, se pueden producir interferencias entre los anticuerpos circulantes y las vacunas vivas inyectables. En el caso de las vacunas triple vírica contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP) o de la varicela, este período debe ser de al menos 3 meses.

La vacunación no se ve interferida por la administración de inmunoglobulina anti-Rh (D). Las vacunas orales también pueden verse afectadas por la administración de anticuerpos; así, la vacunación contra el rotavirus debe retrasarse 6 semanas tras la administración de hemoderivados.

Se debe respetar la edad mínima de administración recomendada para cada vacuna para no disminuir su respuesta. El aumento del intervalo entre dosis de una vacuna no disminuye su eficacia, pero su disminución puede alterar la respuesta. Cuando no se administre una dosis programada de una vacuna, debe hacerse en la siguiente visita. En el caso de ser necesario acortar el intervalo entre dosis, se debe usar una pauta acelerada, específica para cada vacuna.

La primera dosis de vacunas vivas inyectables confiere protección, garantizando las dosis adicionales la seroconversión en el 100% de la población. En las vacunas inactivadas la primera dosis no confiere protección, sino que se obtiene a partir de la segunda o la tercera dosis.

Reacciones adversas a las vacunas

Se clasifican en tres tipos de menor a mayor gravedad: locales, generales y alérgicas. El dolor y la inflamación en el punto de inyección son las reacciones adversas locales más comunes. Son más frecuentes en las vacunas inactivadas que contienen adyuvantes.

Las reacciones generales suelen cursar con fiebre, malestar, dolor de cabeza y anorexia, que se corrigen en pocos días con tratamiento sintomático. En algunos casos, las vacunas vivas atenuadas pueden producir síntomas secundarios a la replicación viral con fiebre, exantema y una forma leve de la enfermedad.

El shock anafiláctico es la más grave de las reacciones adversas, y puede ser potencialmente mortal. La incidencia es de 1,5 por cada millón de dosis administradas. Ante este riesgo, debe disponerse de un protocolo, material

de emergencias y carro de parada siempre que se administren vacunas.

Adyuvantes

Son sustancias que se añaden a las vacunas para prolongar o potenciar su respuesta inmunitaria. Esto permite reducir el número de dosis, generando una mayor respuesta.

Los más conocidos y más utilizados son las sales de aluminio (hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y alumbre). Se encuentran en la vacuna de la hepatitis B y en la vacuna contra la difteria-tétanos-*pertussis* (DTPa), entre otras. Otros adyuvantes son el MF59, emulsión de aceite de escualeno en agua, utilizado en la vacuna antigripal, y el monofosforil lípido A, actualmente en estudio.

Las reacciones adversas más frecuentes debidas a los adyuvantes son la inflamación local y los granulomas.

Contraindicaciones de las vacunas

Existen muy pocas contraindicaciones a la vacunación. La más grave es la reacción alérgica previa a alguno de los componentes de la vacuna. En el caso de la vacuna contra la tos ferina, también es contraindicación haber padecido una encefalopatía, no debida a otra causa identificable, en los 7 días siguientes a una dosis previa.

No son contraindicaciones las infecciones leves con febrícula, la gestación, la lactancia materna, ni el uso de antibióticos. La vacunación con vacunas con microorganismos vivos está contraindicada temporalmente en el embarazo y en inmunodeprimidos. También se debe posponer, hasta la mejoría, en las enfermedades moderadas o graves.

Vacunas y embarazo

La única vacuna que se sabe que produce lesiones en el embarazo es la de la viruela, pero, ante el riesgo teórico de daño fetal, se debe

evitar la administración de vacunas con microorganismos vivos en mujeres con embarazo confirmado. Sin embargo, sí se pueden administrar vacunas inactivadas a embarazadas (excepto la del papiloma humano).

Cualquier mujer embarazada debe vacunarse con la vacuna inactivada contra la gripe, no pudiendo recibir la vacuna con virus vivos atenuados. Asimismo, deben recibir una sola dosis de dTpa (difteria, tétanos, *pertussis* acelular, con menor concentración de los componentes de difteria y *pertussis* que en la DTPa) las mujeres que se queden embarazadas y que no estén vacunadas contra estas enfermedades.

Las embarazadas susceptibles con contactos domiciliarios deben recibir la triple vírica (SRP) y la de la varicela.

Vacunas y pacientes inmunodeprimidos

No deben administrarse vacunas vivas atenuadas a este tipo de pacientes; sin embargo, las vacunas inactivadas son seguras, aunque su respuesta está disminuida.

Algunas vacunas inactivadas están recomendadas en estos pacientes, como la de la gripe, hepatitis B, la neumocócica o la meningocócica, aunque la respuesta variará según la situación del paciente.

Programas vacunales

La OMS creó en 1974 el Programa Extendido de Inmunización, con el fin de dar cobertura vacunal a la población mundial. Este programa incluía la vacunación contra la tuberculosis, poliomieltis, difteria, tétanos, tos ferina y sarampión.

Actualmente se ha ampliado el número de vacunas recomendadas incluyendo la de la hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y, en los países en los que la enfermedad es endémica, la de la fiebre amarilla.

Sus objetivos eran obtener una inmunización completa en el 90% de los niños menores de un año, erradicar la poliomieltis, eliminar el tétanos materno y neonatal y disminuir en

un 50% la incidencia del sarampión respecto de la existente en 1999.

Muchos de estos objetivos no se han podido cumplir. Por ello, la Fundación GAVI propuso un nuevo Plan que debía conseguirse en 2010 y que incluía la cobertura vacunal sistemática del 90% de todos los niños, la erradicación de la poliomieltis, la introducción de la vacuna de la hepatitis B y de la Hib en todos los países en 2007, y la vacuna frente a la fiebre amarilla en las zonas endémicas.

Los países de la UE no han consensuado una estrategia de vacunación común. Sin embargo, en un intento de unificar el conocimiento de la situación epidemiológica de las enfermedades transmisibles, han desarrollado la Red para la Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades Prevenibles por Vacunación, a la que en 2005 se han incorporado todos los países pertenecientes a la UE.

Calendario vacunal

Define el momento más adecuado y la secuencia oportuna para la vacunación sistemática en un determinado lugar.

Existen diferentes situaciones que deben prevenirse con vacunaciones sistemáticas: se debe realizar con la población infantil, con ciertos grupos de riesgo como los profesionales sanitarios y con ocasión de viajes internacionales.

En España, el calendario vacunal infantil es consensuado en el Consejo Interterritorial, en el Ministerio de Sanidad, con las diferentes Comunidades Autónomas. Éstas tienen la competencia de su administración en su territorio. El Calendario Vacunal Infantil da cobertura vacunal frente a 12 enfermedades (tabla 8.4).

Además, la Sociedad Española de Pediatría ha publicado su propio calendario vacunal, que puede consultarse en: http://www.vacunasaep.org/profesionales/calendarioaep_calendario.htm.

La actividad laboral exige, en ocasiones, mantener al día una serie de vacunas que garanticen la prevención de ciertas enfermedades profesionales. Así, para los profesionales

Tabla 8.4 Calendario vacunal infantil recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para España^a (10 de Octubre de 2007)

Vacunas	Meses						Años							
	2	4	6	12	15	18	3	4	6	10	11	13	14	16
Poliomielitis	VPI1	VPI2	VPI3		VPI4									
Difteria, tétanos, <i>pertussis</i>	DTPa1	DTPa2	DTPa3		DTPa4			DTPa5 o DT					Td	
<i>Hemophilus influenzae b</i>	Hib1	Hib2	Hib3		Hib4									
Sarampión, rubéola, parotiditis				TV1			TV2 ^b							
Hepatitis B	HB 3 dosis 0;1-2;6 meses									HB 3 dosis ^c				
Meningitis meningocócica C	MenC1		MenC2 ^d		MenC3 ^e									
Varicela									VZV ^f					
Virus del papiloma humano										VPH ^g				

^aLos calendarios de cada una de las Comunidades Autónomas se puede obtener en <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>.

^bNiños no vacunados en este rango de edad recibirán las 2.^a dosis entre los 11 y los 13 años.

^cNiños que no han recibido la primovacuna en la infancia.

^dSe administran 2 dosis de vacuna entre los 2 y 6 meses de vida, separadas entre sí al menos por 2 meses.

^eSe recomienda administrar una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses de vida.

^fPersonas que refieran no haber pasado la enfermedad, ni haber sido vacunadas con anterioridad siguiendo indicaciones de la ficha técnica.

^gVacunar en una única cohorte a las niñas entre los 11 y 14 años de edad.

sanitarios que realizan actividades clínicas, es recomendable estar vacunado contra: la hepatitis B, gripe, difteria, tétanos, tos ferina, rubéola y varicela (las dos últimas, en mujeres en edad fértil no embarazadas y seronegativas). Además, debe vacunarse al personal sanitario expuesto en caso de brote o cuando por la actividad que desarrolla exista un riesgo específico, como la vacuna contra la rabia en veterinarios.

Los viajes internacionales también son situaciones de riesgo cuando el sujeto se va a exponer a microorganismos frente a los que es susceptible. Un ejemplo frecuente es la vacuna contra la fiebre

amarilla. La gestión de este tipo de vacunaciones y la expedición de los certificados, en su caso, corresponde a los servicios de sanidad exterior.

Por último, la vacunación de la población inmigrante que no ha sido inmunizada en su país de origen exige una especial atención, debiendo procederse a su vacunación para evitar los brotes que frecuentemente se dan en este tipo de personas.

8.4.2 Inmunoglobulinas (IG)

Su administración recibe el nombre de inmunización pasiva. Al sujeto susceptible se le administra un concentrado sobre todo de IgG

Tabla 8.5 Vías de administración de las inmunoglobulinas más frecuentemente utilizadas

Enfermedad	Vía intramuscular	Vía intravenosa
Citomegalovirus		x
Hepatitis A	x	
Hepatitis B	x	x
Rabia	x	
Rubéola	x	
Sarampión	x	
Tétanos	x	
Varicela	x	x
Virus respiratorio sincitial		x

y en menor medida de IgA e IgM, humanas o de procedencia animal, contra un determinado microorganismo.

Estas inmunoglobulinas pueden ser **específicas o hiperinmunes** si actúan sobre un solo microorganismo, e **inespecíficas o polivalentes** si actúan sobre varios microorganismos.

Conferen inmunidad pasiva y transitoria. Esta inmunidad es máxima a los 3 días; pero tienen el problema de que, tras el aclaramiento de los anticuerpos en el sujeto receptor, éste vuelve a ser susceptible a la enfermedad. Su vida media es menor de un mes tras su administración. Se extraen por purificación a partir de un *pool* de donantes. Recientemente se dispone de anticuerpos monoclonales, aunque sólo contra el virus respiratorio sincitial.

Se administran por vía intramuscular (con una concentración del 16,5% de proteína) y por vía intravenosa (con una concentración de 5% de proteína). En general no producen reacciones adversas importantes, aunque en algunos casos se ha descrito dolor local

tras su administración. En raras ocasiones producen náuseas, dolor de cabeza y escalofríos, y excepcionalmente cuadros de shock anafiláctico.

La vía de administración de las inmunoglobulinas utilizadas con más frecuencia aparece en la tabla 8.5.

8.4.3 Sueros heterólogos

Son concentrados de globinas séricas de origen animal, en general del caballo. Su uso es muy infrecuente y sólo se utilizan cuando no es posible obtener inmunoglobulinas humanas. Su principal riesgo es la reacción anafiláctica, por lo que se deben evitar en pacientes con antecedentes alérgicos y el paciente debe someterse previamente a pruebas de sensibilización.

Las dos que actualmente se utilizan son la antitoxina botulínica y la antidiftérica. Se deben administrar lo más precozmente posible para conseguir sus efectos.

Escenario clínico 1

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Introducción. Diagnóstico directo

Javier Aznar Martín,
José Mensa Pueyo y
Mercedes Pérez Ruiz

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los fundamentos del diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas.
- La importancia de la correcta toma de muestras para estudios microbiológicos.
- Las precauciones que se deben adoptar en el envío al laboratorio de muestras potencialmente infecciosas.
- El fundamento de las técnicas de genética molecular en el diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas.

9.1 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

A pesar de los avances de la medicina, las enfermedades infecciosas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el ser humano. No obstante, debemos tener presente que aquellas cuya etiología es conocida son en su mayor parte curables y prevenibles.

Ante un paciente con sospecha de enfermedad infecciosa, realizaremos un diagnóstico basado en su historial clínico y los resultados obtenidos en el laboratorio, teniendo en cuenta que estos últimos son sólo informativos, no diagnósticos y sólo serán válidos cuando estén correctamente interpretados.

En el historial clínico deben hacerse todas las preguntas necesarias que puedan orientarnos hacia la etiología, y junto con los signos y síntomas obtendremos el diagnóstico de sospecha sindrómico y etiológico de la enfermedad.

Tras ello, realizaremos las exploraciones complementarias, dirigidas, evitando estudios indiscriminados, para confirmar o descartar el diagnóstico presuntivo preliminar. Estos estudios se basan en procedimientos de laboratorio inespecíficos (analítica elemental, hemograma, bioquímica) para confirmar el diagnóstico sindrómico, y procedimientos específicos o microbiológicos para la confirmación etiológica (fig. 9.1).

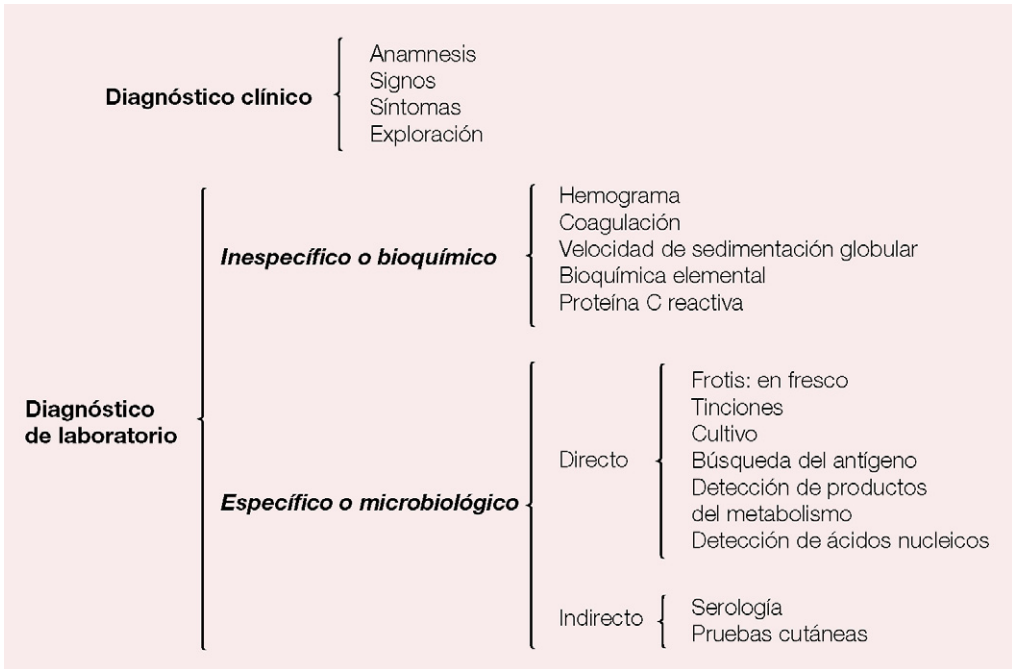


FIGURA 9.1

Diagnóstico de la enfermedad infecciosa.

9.2 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Uno de los objetivos más importante del laboratorio de microbiología clínica es establecer el **diagnóstico etiológico de las infecciones**, es decir, identificar el microorganismo o parásito que está produciendo la infección.

Esta identificación debe ser lo más rápida posible para facilitar el establecimiento del tratamiento específico y, si es necesario, las medidas de prevención adecuadas.

Ello puede conseguirse mediante estudios directos o la búsqueda del microorganismo o de sus componentes (antígenos, productos del metabolismo o los ácidos nucleicos) en la muestra patológica, y mediante estudios indirectos basados en la respuesta inmune del hospedador frente al antígeno.

Entre los estudios para diagnóstico directo destacan:

1. Identificación del agente infectante, tras crecimiento y aislamiento en medios de cultivo o cultivos celulares adecuados (sección 2.2).
2. Detección específica de los microorganismos:
 - a. Identificación morfológica del agente infeccioso, habitualmente mediante su visualización por microscopía óptica.
 - b. Identificación de antígenos específicos del microorganismo utilizando reacciones antígeno-anticuerpo (p. ej., detección del antígeno neumocócico en orina).
 - c. Detección de secuencias específicas del genoma del microorganismo utilizando técnicas de genética molecular (fundamentalmente amplificación de ácidos nucleicos como la PCR).

FERNANDO

- d. Detección de componentes o metabolitos específicos del microorganismo infectante utilizando técnicas químicas o fisicoquímicas (p. ej., detección del **galactomanano** en la infección por *Aspergillus*) (sección 18.6).

Los métodos de estudio indirecto se realizan cuando no es posible o es muy difícil aislar el microorganismo en un cultivo o determinar su presencia mediante las técnicas de detección directa citadas y para estudios epidemiológicos. Podemos agrupar estos métodos en dos apartados:

1. Serología, técnicas inmunológicas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo, detectando los anticuerpos específicos desencadenados por el microorganismo (v. también cap. 10).
2. Pruebas cutáneas o de hipersensibilidad basadas en la detección de una respuesta inmune de tipo celular (sección 5.1.4).

En la obtención de una buena muestra para identificar un agente infeccioso es necesario (tablas 9.1 y 9.2):

1. **Seleccionar el lugar** anatómico más adecuado para la toma de la muestra, de forma que allí se encuentren y puedan recuperarse (cultivarse u observarse) los microorganismos responsables de la infección (p. ej., borde de las lesiones para el diagnóstico de las tiñas de la piel).
2. **Evitar contaminación con la microbiota (flora) indígena** (p. ej., esterilización adecuada de la piel antes de tomar hemocultivos, limpieza de la zona antes de tomar la muestra de orina para obtener una micción limpia para urocultivos).
3. **Evitar el contacto de la muestra con antisépticos, desinfectantes o antibióticos.** Las muestras para estudios microbiológicos deben tomarse siempre antes

9.3 TOMA, CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

El punto más importante para que un laboratorio de microbiología clínica sea eficaz es la selección, toma y transporte adecuado de las muestras que se van a procesar para el diagnóstico microbiológico de una infección, que evitará que se produzcan resultados falsos positivos o falsos negativos.

Todo el personal sanitario implicado debe comprender la importancia de conservar la calidad de la muestra durante todo el proceso de diagnóstico. Es responsabilidad del laboratorio facilitar la información necesaria para que puedan efectuar adecuadamente la selección, toma, identificación (etiquetado) y transporte de las muestras más adecuadas en cada caso para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

Tabla 9.1 Obtención correcta de la muestra

1. Seleccionar el lugar anatómico adecuado
2. Evitar la contaminación con la microbiota residente
3. Obtener antes de la administración de antibióticos
4. Evitar el contacto con antisépticos y desinfectantes
5. Recoger el volumen adecuado
6. Utilizar recipientes estériles apropiados

Tabla 9.2 Requisitos para poder procesar la muestra en el laboratorio

1. Obtención correcta
2. Identificación correcta
3. Cumplimentación cuidadosa del formulario de petición
4. Envío rápido al laboratorio
5. Transporte correcto
6. Conservación adecuada

de iniciar la administración de cualquier antimicrobiano. Antes de tomar una muestra de una herida infectada en que se hayan usado antibióticos o antisépticos tópicos, debe limpiarse cuidadosamente con agua o solución salina estéril.

4. **Recogida de suficiente cantidad de muestra** (p. ej., varias tomas de 10 ml en el caso de hemocultivos en adultos).
5. **Utilización de contenedores estériles apropiados** al tipo de muestra (p. ej., tubos de boca ancha y cierre hermético para recogida de orina por micción limpia) (fig. 9.2).
6. **Uso de sistemas con medios de transporte** cuando sea necesario (p. ej., utilización de escobillones que luego se introducen en medio de transporte **Stuart o Amies** para la recogida de exudados purulentos), cuando no sea posible enviar una muestra total de secreción purulenta (fig. 9.3).



FIGURA 9.2

Contenedor estéril para recogida y transporte de muestras de orina, heces y esputo para estudios microbiológicos.

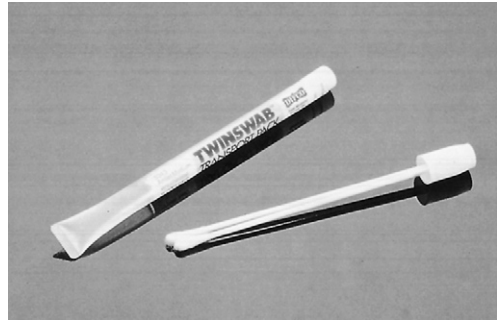


FIGURA 9.3

Escobillones y tubo con medio de transporte para muestras para estudios microbiológicos.

7. **Identificación correcta** de las muestras en el propio contenedor, con los datos de identificación (nombre y apellidos) y localización del paciente (consulta, cama).
8. **Cumplimentación cuidadosa del formulario de petición**, indicando día y hora de la toma, detalles del proceso clínico, antibióticos que está recibiendo el enfermo y especificando claramente la sospecha clínica del tipo de infección y el tipo de determinación solicitada.
9. **Transporte** lo más rápido posible al laboratorio, en especial de aquellas muestras en que se requiere un diagnóstico urgente o la conservación puede disminuir su calidad, como líquido cefalorraquídeo (LCR), secreciones purulentas, etc.
10. **Conservación** en condiciones de temperatura adecuada según el tipo de microorganismo y muestra durante el transporte y/o conservación; así, las muestras para diagnóstico de uretritis (secreción uretral) y para diagnóstico de meningitis bacteriana (LCR) nunca deben refrigerarse, pues *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) y *Neisseria meningitidis* (meningococo) pierden en seguida su viabilidad y las muestras para cultivo de virus nunca deben congelarse a -20°C .

Con frecuencia, al laboratorio llegan muestras para estudio bacteriológico en condiciones inadecuadas, como pueden ser: falta de identificación fiable; transporte inadecuado o prolongado; transporte a temperatura inadecuada; contenedores rotos o que pierden muestra; muestras secas en escobillón; muestras enviadas en fijadores o formol; muestra inadecuada para la petición efectuada, etc. Estas muestras no deben ser procesadas, pues pueden generar información errónea que, más que ayudar, dificulte el diagnóstico de la infección; en tales casos debe solicitarse el envío de una nueva muestra en forma correcta. Cuando estas muestras inadecuadas han sido obtenidas por procedimientos invasivos (p. ej., LCR, una muestra obtenida por broncoscopia, etc.) o de difícil repetición y existe alguna posibilidad de detección del microorganismo patógeno podrán procesarse, pero siempre previa consulta al médico que solicitó el estudio.

Es importante señalar que todas las muestras para diagnóstico microbiológico proceden de pacientes potencialmente infectados y por ello contagiosos. Estas muestras se deben manejar siempre como material infeccioso y deben obtenerse utilizando las medidas de seguridad adecuadas (fundamentalmente medidas de barrera como guantes, mascarilla, etc.).

Las muestras no deben ser nunca enviadas en jeringas con la aguja puesta, pues existe grave peligro de pinchazos accidentales que pueden provocar infecciones en el personal que transporta las muestras y en el personal de laboratorio (p. ej., infección por VIH, hepatitis, etc.) (v. cap. 22). Las muestras biológicas deben ser transportadas en contenedores herméticos bien cerrados que se introducirán en bolsas individuales de plástico desechable. Así, si se produce una rotura del contenedor primario la muestra no se derramará poniendo en peligro de infectarse al personal que la maneja.

Debe evitarse el uso de contenedores para el envío de muestras con cierres a presión (deben usarse siempre contenedores con cierre de

rosca), pues al abrir este tipo de contenedores pueden producirse aerosoles de material infeccioso muy peligrosos para el personal.

Cuando se tengan que enviar muestras para diagnóstico microbiológico o material infeccioso de cualquier tipo por correo o por cualquier medio de transporte (agencias de transporte, transporte privado, etc.) deberán respetarse cuidadosamente las normas oficiales de señalización, etiquetado, embalaje y envío de este material. Estas muestras deben identificarse con el símbolo internacional de riesgo biológico (fig. 9.4).

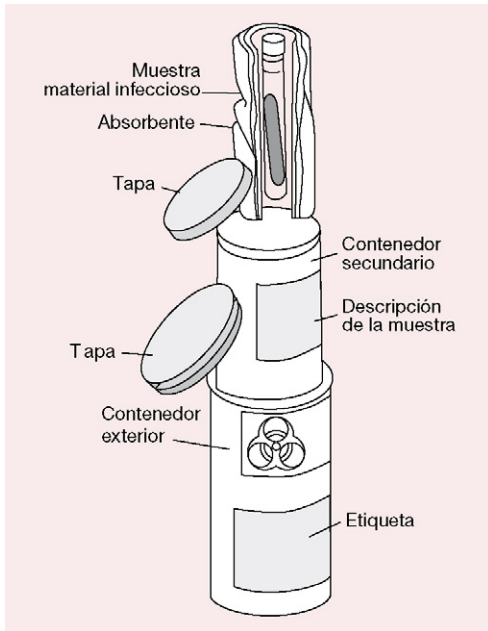
En especial, debe cuidarse el embalaje, de tal manera que, aunque el contenedor primario que contiene la muestra sufra una rotura, el material infeccioso no pueda salir fuera del paquete. Por ello debe colocarse suficiente material absorbente alrededor del contenedor primario (envase que contiene la muestra) para empapar el material infeccioso, y todo ello deberá introducirse en otro contenedor hermético para evitar la diseminación del material infeccioso en caso de rotura del contenedor primario (fig. 9.5).

Siempre deben usarse recipientes y embalajes homologados que cumplan todos los requerimientos legales.



FIGURA 9.4

Símbolo internacional de peligro biológico. Material infeccioso.

**FIGURA 9.5**

Contenedor para transporte de material potencialmente infeccioso.

9.4 PROTECCIÓN DEL PERSONAL EN EL MANEJO DE MUESTRAS CLÍNICAS Y FRENTE A AGENTES BIOLÓGICOS

Es importante, sobre todo para el personal de extracciones y de los laboratorios y de anatomía patológica, extremar las precauciones en el manejo de todas y cada una de las muestras procedentes de pacientes y animales infecciosos por la posibilidad de contagiarse accidentalmente. Estas precauciones deben adoptarse siempre, cuando se manejan productos biológicos, pues algunas infecciones muy contagiosas todavía no han sido diagnosticadas en el momento en que se toma una muestra para un estudio de laboratorio.

Las muestras clínicas, anatomopatológicas y los cultivos de microorganismos patógenos

deben manejarse utilizando siempre las medidas de **barrera** adecuadas. Debe señalarse que las precauciones en el manejo de las muestras no han de limitarse solamente a las muestras enviadas para estudios de microbiología, sino que deben utilizarse para el manejo de todas las muestras procesadas en todos los laboratorios de los centros asistenciales.

Durante el transporte de las muestras se utilizarán bolsas de plástico o un segundo recipiente, de tal manera que, si se rompe el tubo o contenedor donde está la muestra problema, no se produzca salida de material contaminado (p. ej., rotura de tubos con sangre, frascos de hemocultivo, vertido de esputos o muestras de orina, etc.). Asimismo, se empleará una buena técnica de laboratorio, evitando la producción de aerosoles que se puedan producir al abrir tubos con tapón a presión (deben usarse tubos con tapón de rosca o abrir los tubos en campanas de seguridad) o al sembrar los cultivos utilizando asas de siembra (especialmente al agitar y flamear las asas de siembra) (sección 2.5.5). En el manejo de todas las muestras deben usarse guantes, y en situaciones en que puedan producirse aerosoles, se deben emplear **cabinas de seguridad biológica** que **protejan al operador** e impidan la salida de aire contaminado con microorganismos patógenos al ambiente del laboratorio.

Nadie debe incorporarse a actividades asistenciales como profesional sin tener una preparación adecuada al efecto y en el caso de incorporación de nuevas tecnologías, todo profesional implicado debe adquirir nueva capacitación acreditada.

Los trabajadores deben observar medidas de protección y prevención frente a los agentes físicos, químicos y biológicos presentes en el medio laboral sanitario. Hay legislación española y europea que regula las medidas de prevención frente a los riesgos derivados del manejo laboral de agentes biológicos. Los agentes biológicos en estas reglamentaciones se clasifican en cuatro grupos en función del

riesgo infeccioso, a los que se aplican cuatro **niveles de contención** diferenciados.

El riesgo de exposición «se reducirá al nivel más bajo posible» para garantizar la protección sanitaria y la seguridad de los trabajadores expuestos.

Para ello se establecerán:

1. Los **procedimientos** de trabajo adecuados y la utilización de **medidas técnicas** para evitar la liberación de agentes biológicos en el lugar de trabajo.
2. Las medidas de **protección colectiva** y de **protección individual** cuando la exposición no puede evitarse.
3. Utilización de la **señal de peligro biológico** (v. fig. 9.4) y otras señales de aviso pertinentes.
4. Planes establecidos para hacer frente a accidentes biológicos.
5. Medios seguros que permitan la recogida, el almacenamiento y la evacuación de **residuos**, incluyendo la utilización de recipientes seguros e identificables, entre ellos contenedores de bioseguridad (fig. 9.6) para depósito obligatorio de objetos punzantes o cortantes en contacto con sangre o líquidos biológicos o microorganismos en los laboratorios, para posterior tratamiento oportuno.
6. Medidas seguras para la manipulación y transporte de muestras con agentes biológicos dentro del lugar de trabajo.
7. Los trabajadores deberán quitarse la ropa de trabajo y equipos de protección posiblemente contaminados al salir de la zona; serán descontaminados y en su caso destruidos.
8. Todos tendrán una formación adecuada en relación con los riesgos y sobre precauciones a tomar para prevenir la exposición medios de protección y medidas a adoptar en casos de incidentes o accidentes.

Cuando se trate de microorganismos frente a los que existe vacuna eficaz, se utilizará la vacuna en los trabajadores que no están inmunizados. Si un trabajador sufre una infección consecuencia



FIGURA 9.6

Recipiente para eliminación de material cortante o punzante potencialmente contaminado con microorganismos infecciosos.

de su trabajo se estudiará su catalogación como enfermedad profesional o accidente de trabajo.

En las zonas de trabajo y en función de los agentes biológicos hipotéticos que puedan existir, se aplicarán **niveles de contención** de distintos nivel según el tipo de microorganismo potencialmente existente. El nivel de contención 4 es el más riguroso y se aplica para los agentes más peligrosos. A cada nivel le corresponden medidas graduales de protección y seguridad.

Las medidas de protección concretas para controlar las infecciones tras exposición a sangre o líquidos biológicos contaminados (de las que las más importantes son por virus VIH y hepatitis B y C) son las siguientes:

1. Vacunación frente a la hepatitis B de todo trabajador sanitario, según su estado inmunitario específico.
2. Adopción de las medidas de precaución universales.

3. Medidas de protección (atención de urgencias) al trabajador que ha sufrido una exposición a sangre o fluidos biológicos:
 - a. Si hay herida, hacerla sangrar para evacuar el máximo de lo inoculado.
 - b. Tratamiento antiséptico local agresivo.
 - c. Tomar los máximos detalles de la «fuente de exposición» y toma de muestra de sangre de la fuente.
 - d. Acudir a consulta médica para historia clínica, adopción de medidas diagnósticas y terapéuticas.
 - e. **Profilaxis postexposición inmediata con vacuna, inmunoglobulina específica o antirretrovirales y posterior seguimiento.**
 - f. **Estudio de las circunstancias que dieron lugar al accidente y adopción de medidas que eviten la repetición.**

(p. ej., detección de *Legionella* y *Pneumocystis* en esputo), técnicas inmunoenzimáticas o ELISA (p. ej., detección de antígeno de hepatitis B o VIH en suero), etc.

En la actualidad se han desarrollado sistemas muy sencillos y sensibles, basados en una técnica especial denominada inmunocromatografía (se fundamentan en la detección de antígenos, que se unen al conjugado marcado con oro coloidal. El complejo antígeno-anticuerpo migra a lo largo de una tira de nitrocelulosa y es anclado por anticuerpos monoclonales específicos ubicados sobre ésta. En estos sitios predeterminados se observa una línea de color violeta en caso de haber reacción positiva, es decir, cuando se encuentra presente el antígeno específico). Estas pruebas se están convirtiendo en un sistema rápido y fiable de diagnóstico de algunas enfermedades infecciosas (p. ej., legionelosis, neumonía neumocócica, infección por virus respiratorios, etc.).

Las técnicas de detección de antígeno se utilizan también para llegar a la identificación definitiva de microorganismos aislados en el laboratorio. Para ello se emplean varios reactivos que contienen **antisueros específicos** para el microorganismo que queremos identificar y otros microorganismos parecidos (batería de antisueros) y comprobamos si reaccionan con el cultivo (p. ej., en la identificación de *Salmonella* se usa una suspensión en solución salina del cultivo a identificar que se pone en contacto con los antisueros correspondientes y observamos si se produce aglutinación).

9.5 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO

Se basan en utilizar la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo para detectar la **presencia de antígeno** de un determinado microorganismo (sección 5.1).

Para ello usamos reactivos que contienen anticuerpos conocidos y estudiamos si se produce reacción con el antígeno frente al que va dirigido en una muestra del enfermo (esputo, LCR, leucocitos, orina, etc.).

Las técnicas de detección de antígeno pueden hacerse muy específicas (evitándose reacciones falsamente positivas) si se usa como reactivo un antisuero muy puro, como son los **anticuerpos monoclonales**, que sólo reaccionan y detectan una clase de antígeno.

Para visualizar e interpretar estas técnicas pueden utilizarse diferentes tipos de sistema de detección de la reacción antígeno-anticuerpo: aglutinación (p. ej., detección de antígeno de *Cryptococcus* en LCR), inmunofluorescencia

9.6 GENÉTICA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES

La aplicación de la biología molecular al diagnóstico de enfermedades infecciosas se fundamenta en la detección de secuencias de ácidos nucleicos (ADN o ARN) característicos de

cada microorganismo. Ello se realiza detectando la presencia en las muestras clínicas de un fragmento o trozo al que llamaremos **diana** de ADN/ARN del microorganismo a investigar (secuencia de nucleótidos). Este trozo debe ser exclusivo de dicho microorganismo.

La detección se realiza mediante **hibridación** (unión), entre el fragmento diana y un oligonucleótido (cadena de ADN de sólo varios nucleótidos) sintético con secuencia de bases complementaria a dicha diana. A este oligonucleótido complementario lo denominamos **sonda**. Para saber si existe un determinado microorganismo en una muestra, pondremos la muestra en contacto con la sonda. En condiciones adecuadas y si encuentra secuencias de nucleótidos del microorganismo buscado, se producirá la hibridación entre la sonda y la diana.

La **sonda** se fabrica por síntesis química, marcándola con alguna molécula que permita su detección una vez producida la hibridación.

La hibridación puede llevarse a cabo en:

- **Fase sólida** (*dot blot*) cuando el ADN de la muestra se fija a un sustrato sólido (p. ej., membrana de nailon).
- **Fase líquida**, en la que ADN diana y sonda reaccionan en medio líquido.
- **In situ**, cuando la hibridación se realiza directamente en una muestra del propio tejido infectado.

Actualmente se emplean más otras técnicas de diagnóstico molecular que incluyen una amplificación del ácido nucleico diana antes de la fase de hibridación. Existen varias técnicas de amplificación, pero la más utilizada es la denominada **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR, *polymerase chain reaction*).

El fundamento de la PCR lo podemos resumir como sigue (fig. 9.7): el material de partida para la PCR es un segmento de una doble cadena de ADN que contiene la diana.

La reacción utiliza 2 **cebadores o primers** (oligonucleótidos sintéticos), una ADN

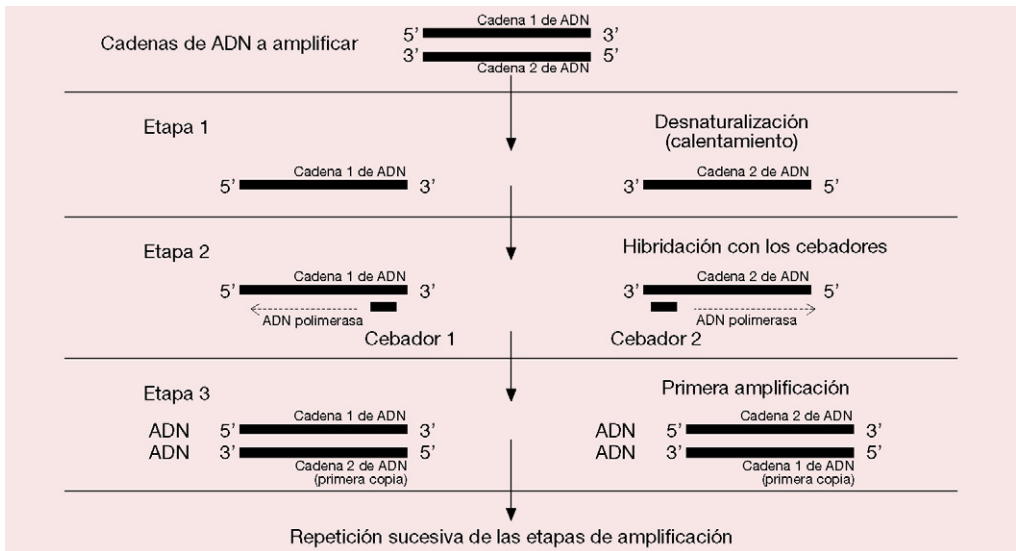


FIGURA 9.7

Fundamento de la PCR. Sólo se muestra la primera etapa de amplificación (para más explicaciones, véase el texto).

FERNANDO

polimerasa termoestable y una mezcla de nucleótidos. Los dos cebadores se preparan en el laboratorio y se escogen de tal forma que flanqueen y limiten la secuencia del ADN diana que va a ser amplificada. Se utiliza una ADN polimerasa termoestable para que no se destruya con los calentamientos necesarios para separar las hebras de ADN.

La ADN polimerasa sintetiza cadenas de ADN complementario de la secuencia diana a partir de los cebadores. Esta síntesis se realiza uniendo al extremo 5' del cebador (grupo fosfato) sucesivos nucleótidos (por el carbono 3' de la desoxirribosa) en el orden establecido por la secuencia diana (sección 3.1).

Cada cebador debe hibridar un trozo de cada una de las dos cadenas de ADN; como las dos cadenas de ADN tienen orientaciones contrarias (una 3' → 5' y la otra 5' → 3') la síntesis a partir de cada *primer* se realiza en sentido contrario a la del otro delimitando el trozo de ADN a amplificar.

El proceso de la PCR comienza (como todas las técnicas de diagnóstico por detección de ADN específico) **extrayendo** el ácido nucleico presente en la muestra a estudiar.

Posteriormente, la **amplificación consta de una serie de ciclos repetitivos**, cada uno de los cuales consiste en:

1. Separación de las 2 hebras de ADN diana por calentamiento.
2. Hibridación de los cebadores a las hebras de ADN diana separadas. Los cebadores se fijan en los extremos de la zona diana a amplificar.
3. Elongación (alargamiento) de la fibra de ADN de los cebadores por la ADN polimerasa reproduciendo la secuencia diana de ADN. La elongación de la nueva hebra de ADN se realiza siempre en el sentido 5' → 3', que es la forma de actuación de la ADN polimerasa.
4. Separación por nuevo calentamiento de las nuevas dobles cadenas de ADN formadas

entre las cadenas de ADN formadas a partir de los cebadores y las cadenas diana.

5. Repetición sucesiva del ciclo de amplificación descrito.

El resultado es la amplificación exponencial del fragmento de ADN específico a amplificar (diana) (v. fig. 9.6), que es el fragmento de ADN que está limitado y definido en cada extremo por los cebadores.

La técnica de la PCR es tan potente que permite la síntesis de miles de millones de copias de la diana (secuencia amplificada) en pocas horas. Cuando se aplica al diagnóstico de enfermedades infecciosas es tan sensible que puede detectar el ADN de un solo microorganismo (incluso no viable) presente en una muestra.

El producto amplificado (ADN de la diana) puede detectarse de distintas maneras (clásicamente por electroforesis).

El progreso de estas técnicas de biología molecular hace que se impongan como método muy rápido y preciso en el diagnóstico y control de la evolución de muchas enfermedades infecciosas (p. ej., hepatitis C, VIH, etc.).

La realización de la PCR se ha simplificado y acelerado extraordinariamente con las técnicas de **PCR en tiempo real**, que permiten la realización y lectura automática de las reacciones de PCR en muy pocas horas.

Una variante de la PCR clásica es la RT-PCR (retrotranscripción PCR) que permite detectar secuencias específicas de ARN, útil para muchos virus cuyo genoma es ARN. Para ello, tras la extracción de ácidos nucleicos de la muestra, se debe transcribir la secuencia de ARN diana a ADN, lo que denominamos retrotranscripción, utilizando enzimas retrotranscriptasas (transcriptasas inversas), con lo que se obtienen secuencias de ADN complementario (ADNc), a partir del que se realiza la PCR propiamente dicha, como se ha descrito previamente.

Las **técnicas de biología molecular** no sólo permiten la identificación del agente

etiológico de un proceso infeccioso, sino que también pueden emplearse para detectar si el microorganismo en cuestión es portador de genes de resistencia a agentes antimicrobianos, genes que codifican toxinas, etc.,

y son una herramienta muy útil para filiación de brotes, estudios filogenéticos, etc., así como para el descubrimiento de nuevos agentes infecciosos asociados a patología en humanos.

Escenario clínico 2

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

10

Diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas. Diagnóstico indirecto

Javier Aznar Martín,
Sara Sanbonmatsu Gámez y
Antonio Sampedro Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La respuesta inmune ante los agentes infecciosos.
- Los fundamentos del diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas.
- La importancia de la correcta toma de muestra y su conservación.
- Los fundamentos de las distintas técnicas serológicas.

10.1 FUNDAMENTOS DEL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Algunas enfermedades infecciosas están causadas por microorganismos difíciles de cultivar o no pueden ser diagnosticadas por cultivo por dificultades técnicas o porque se han administrado previamente antibióticos. Para diagnosticar estas infecciones es necesario recurrir a métodos indirectos, denominados así porque no detectan de forma directa el microorganismo causante de la infección sino la respuesta del sistema inmune ante dicha infección.

Los **antígenos** son sustancias que el sistema inmunitario reconoce como extrañas. Pueden ser proteínas, hidratos de carbono, lípidos o ácidos nucleicos procedentes de los microorganismos infectantes. Cuando una persona es infectada por un microorganismo, su sistema inmunitario produce una respuesta específica frente a esos antígenos, habitualmente mediante la producción de anticuerpos (sección 5.1.1).

Los **anticuerpos** son unas proteínas, también denominadas inmunoglobulinas, producidas por el sistema inmunitario como reacción

ante un antígeno extraño (p. ej., ante la infección por un microorganismo). El anticuerpo se une de manera específica al antígeno que ha provocado la respuesta inmune, ya que las estructuras de antígeno y anticuerpo son complementarias y encajan como si fueran una llave y una cerradura (sección 5.1.3).

Existen varias **clases de inmunoglobulinas** que se diferencian por su tamaño, estructura, propiedades biológicas y funciones. Las más importantes son IgG, IgM e IgA.

Las distintas clases de inmunoglobulinas se producen en diferentes momentos durante la infección. Los primeros anticuerpos que aparecen ante una **infección primaria** o **primoinfección** son las IgM y también son las primeras que descienden, hasta desaparecer en torno a los 3-6 meses después. Un poco más tarde comienzan a detectarse anticuerpos IgG, que son los más abundantes y pueden perdurar en la sangre de por vida, aunque no lo haga el patógeno causante de la infección (v. fig. 5.3). En la mayoría de los casos el nivel máximo de anticuerpos en sangre se detecta a las 3-5 semanas después de comenzada la infección.

El sistema inmunitario posee memoria, de manera que si, entra en contacto de nuevo con un antígeno, en el caso de una **reinfeción**, se produce una **respuesta inmune secundaria**, que es más rápida y se producen anticuerpos en mayor cantidad, principalmente de clase IgG, aunque pueden detectarse IgM pero a bajos niveles y durante un corto período de tiempo (tabla 10.1).

Los **métodos** de diagnóstico serológico de enfermedades infecciosas están basados en esta respuesta inmune específica. Las técnicas serológicas están diseñadas para detectar o cuantificar la respuesta inmune, aprovechado esta especificidad antígeno-anticuerpo y así detectar e identificar el microorganismo infectante.

Se denomina **serología** al conjunto de técnicas diagnósticas empleadas para comprobar si existen determinados anticuerpos en la sangre u otras muestras de los enfermos con sospecha de infección.

Las técnicas serológicas **cuantitativas** detectan la cantidad de un determinado anticuerpo presente en la muestra.

Esta cantidad suele expresarse por el **título**, que es la mayor dilución del suero que da reacción positiva. Por ejemplo, un título 1/16 significa que una parte de suero mezclado con 15 partes de solución salina sigue dando positivo y un título 1/100 significa que

una parte de suero mezclada con 99 partes de solución salina aún da resultado positivo, es decir, que se detectan anticuerpos en el suero diluido. O lo que es lo mismo, el inverso de la mayor dilución o menor concentración del suero de un enfermo que presenta actividad (p. ej., $1/64=64$).

También pueden cuantificarse los anticuerpos en una muestra en unidades internacionales por mililitro (UI/ml o IU/ml según las siglas en inglés). La UI es una medida de cantidad de una sustancia en función de su actividad biológica, que se establece por acuerdo internacional y que es distinta para cada sustancia.

Cuando se emplea una técnica serológica **cuantitativa** que detecta la presencia o ausencia de anticuerpos en la muestra sin determinar la cantidad exacta, los resultados se expresan como «positivo» o «negativo».

Además del diagnóstico de infecciones, otra aplicación importante de la serología es la detección de anticuerpos cuando queremos comprobar el estado inmunitario de una persona frente a una posible infección. Así, podemos saber si hay riesgo para esa persona de contraer la infección; por ejemplo, se estudia el estado inmunitario de las mujeres frente al virus de la rubéola para comprobar si han pasado la infección o serán susceptibles de padecerla durante un embarazo, con el consiguiente peligro para el feto. También se utiliza la serología para estudios epidemiológicos de seroprevalencia.

Tabla 10.1 Respuesta inmune primaria y secundaria

Primaria	Secundaria
Tiempo de respuesta variable	Tiempo de respuesta corto
Baja producción de anticuerpos	Elevada producción de anticuerpos
Niveles altos de IgM	Niveles altos de IgG
Avidez baja	Avidez alta
Corta permanencia en sangre	Permanencia prolongada en sangre

10.2 MUESTRAS PARA EL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La muestra más frecuentemente usada para la determinación de anticuerpos es la sangre, aunque en algunos casos también se emplean líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros fluidos como líquido pleural o saliva.

Habitualmente la sangre se deja coagular y se separa el suero donde se realizarán los

análisis. La mayoría de las técnicas se pueden realizar también en el plasma. Una vez separado el suero o plasma, si no se va a procesar de inmediato, se debe mantener refrigerado (2-8 °C) hasta una semana. Para conservar la muestra durante más tiempo es recomendable congelarla a -20 °C. Una vez descongelada, hay que evitar congelar-descongelar de forma repetida, ya que la muestra se puede estropear y obtendremos un resultado erróneo. Si es necesario realizar varios análisis en distintos momentos, es mejor congelar la muestra en partes alícuotas y descongelar sólo una fracción cada vez.

El LCR puede ser útil para diagnosticar infecciones del sistema nervioso central (SCN). Se realizan determinaciones serológicas en paralelo en el LCR y en el suero del paciente. Si en LCR hay anticuerpos frente a un microorganismo, sobre todo si el título es mayor que en el suero, es indicativo de infección del SNC, ya que los anticuerpos del suero no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Un aspecto importante en el diagnóstico serológico es el momento de la toma de muestra, que va a determinar la clase y niveles de anticuerpos que podremos encontrar.

De forma ideal, debería tomar una muestra de sangre durante la fase aguda de la infección (lo antes posible), y una segunda muestra unas 2-3 semanas más tarde, durante la fase de convalecencia. Se efectúa en paralelo la determinación de anticuerpos (fundamentalmente IgG o totales) en ambas muestras (**sueros pareados**). Si existe un incremento en el título de anticuerpos entre el primer y el segundo suero (**seroincremento**) es probable que el microorganismo frente al que se ha detectado seroincremento sea la causa de la infección. Habitualmente, para que se considere que se ha producido un seroincremento se necesita que el título de anticuerpos aumente cuatro o más veces (p. ej., que pase de 1/8 a 1/32). La presencia de **seroconversión** también es indicativa de infección, y se produce cuando

la prueba es negativa en el primer suero y positiva en el segundo.

Existen algunas desventajas con el empleo de las técnicas serológicas que miden anticuerpos totales (sobre todo IgG): 1) los anticuerpos pueden haber alcanzado su título máximo antes de obtener la muestra de suero, con lo que no se observará seroincremento; 2) la IgG persiste durante largos períodos (muchos años) y su título puede fluctuar con independencia de que exista una infección activa, y 3) la IgG atraviesa la placenta y pasa de la madre al feto, persistiendo en el recién nacido varios meses; por ello no es útil para diagnosticar infecciones en niños pequeños. La IgM no atraviesa la barrera placentaria, por lo que su presencia en la sangre del bebé significa que está infectado.

En general, la **detección de IgM específica** en el suero se considera casi siempre evidencia de infección activa, mientras que **la detección aislada de IgG** puede significar infección activa o que previamente ha existido contacto con el patógeno.

10.3 TÉCNICAS SEROLÓGICAS

Las **técnicas serológicas** se basan en la detección de la formación de **complejos antígeno-anticuerpo**. El suero de un enfermo se hace reaccionar con antígenos conocidos (procedentes de los distintos microorganismos sospechosos de ser los causantes de la infección) y cualquier complejo antígeno-anticuerpo que se forme nos indicará que el enfermo ha estado previamente en contacto con ese agente infeccioso.

Existen múltiples técnicas serológicas para medir la presencia y cuantificar la producción de anticuerpos frente a un antígeno (complejos antígeno-anticuerpo) (tabla 10.2). Las más empleadas son **aglutinación**, **fijación del complemento (RFC)**, **inmunofluorescencia**, **enzoinmunoensayo (ELISA, EIA)**,

Tabla 10.2 Algunas técnicas serológicas y objetivos

Técnicas	Objetivos
Precipitación	Detectar y comparar Ag y Ac
Aglutinación	Cuantificación y detección de Ag y Ac
Fijación de complemento	Cuantificación y detección de Ac
Inmunofluorescencia	Detección y localización de Ag
Enzimoimmunoensayo (ELISA)	Cuantificación de Ag y Ac
Western blot	Detección de Ac específicos de Ag
Fijación del complemento (RFC)	Cuantificación del título de Ac específicos

Ac, anticuerpo; Ag, antígeno.

inmuncromatografía y Western-blot. Se conocen como pruebas serológicas clásicas la inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento, precipitación, aglutinación y neutralización; son técnicas poco empleadas por su laboriosidad y difícil automatización, lo que dificulta su uso cuando el número de muestras es elevado. Por otro lado, no sirven para diferenciar las clases de inmunoglobulinas producidas (IgG o IgM).

El gran desarrollo de las técnicas, fundamentalmente EIA, ha permitido la automatización de las pruebas serológicas. Esta automatización proporciona ciertas ventajas frente a las técnicas manuales, como la posibilidad de procesar un gran número de muestras en poco tiempo y con menor carga de trabajo para el personal técnico, mayor reproducibilidad en la ejecución de la técnica, interpretación objetiva de los resultados y diferenciar si la respuesta es de IgG o de IgM.

Los anticuerpos que pueden ponerse de manifiesto con las distintas pruebas serológicas

reciben en ocasiones denominaciones específicas según la reacción que producen (p. ej., aglutininas, precipitinas, etc.). Algunas de estas técnicas detectan anticuerpos totales (en su mayoría IgG, los más abundantes) y otras son capaces de detectar una clase concreta, IgG, IgA o IgM.

Es muy importante incluir controles positivos y negativos en cada ensayo para verificar que los reactivos empleados en estas técnicas funcionan de forma correcta y que no se producen reacciones inespecíficas.

10.3.1 Aglutinación

Mediante la aglutinación se detectan anticuerpos totales, pero sobre todo IgM, ya que algunas IgG por su pequeño tamaño son poco aglutinantes y pueden ocasionar un resultado negativo. Podemos diferenciar:

- 1. Aglutinación directa:** se emplea como antígeno una suspensión del microorganismo que queremos diagnosticar y se enfrenta al suero del paciente. Si éste posee anticuerpos frente al microorganismo, las inmunoglobulinas se unirán al antígeno del microbio produciendo grumos en la suspensión. Esta prueba se puede realizar en tubos, placa microtiter o porta.
- 2. Aglutinación indirecta:** cuando los microorganismos son pequeños, las partículas antígeno-anticuerpo que se forman son pequeñas y no pueden detectarse visualmente. Esta técnica emplea antígenos unidos a partículas (habitualmente de látex), que al ponerlos en contacto con un suero que contenga anticuerpos específicos frente a dicho antígeno se aglutinan en partículas visibles microscópicamente (fig. 10.1).

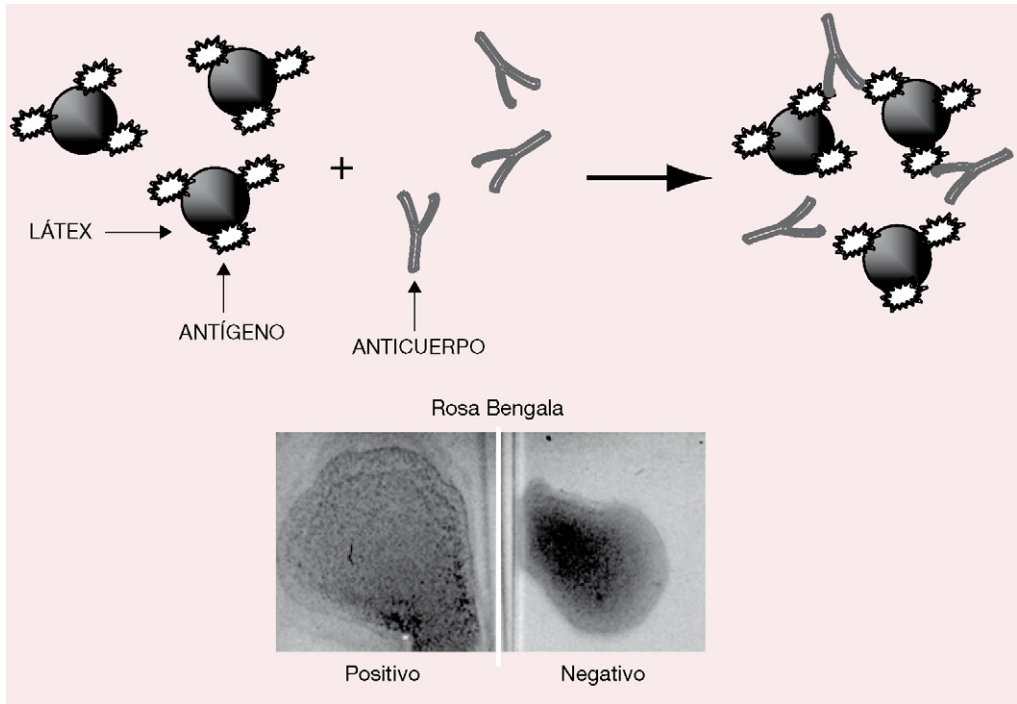


FIGURA 10.1

Aglutinación indirecta.

10.3.2 Inmunofluorescencia indirecta

En esta técnica se emplean antígenos de microorganismos (p. ej., *Leishmania*) adheridos a pocillos de un portaobjetos. Estos pocillos se cubren con diluciones seriadas del suero que debe analizarse; si contiene anticuerpos específicos se unen al antígeno. Tras una incubación y posterior lavado, se añade a cada pocillo un anticuerpo antiinmunoglobulina (anti-Ig) humana que está unido a un fluorocromo (molécula fluorescente al incidir sobre ella un haz de luz UV). Este anticuerpo anti-Ig marcado reaccionará con los anticuerpos del suero que quedaron unidos al antígeno, y se observará fluorescencia. El título de anticuerpos será la mayor dilución del suero en la que aún se observa fluorescencia (fig. 10.2). Para

la lectura de esta técnica se usan microscopios especiales (de fluorescencia) con una serie de filtros que permiten al observador captar la señal emitida por el fluorocromo.

Se puede emplear para detectar específicamente distintas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA).

10.3.3 Reacción de fijación de complemento

El sistema del complemento está constituido por unas proteínas que se encuentran en el suero y son capaces de fijarse a los complejos antígeno-anticuerpo. Forman parte de la respuesta del sistema inmunitario ante una infección, y cuando se activan ayudan a romper las células detectadas como extrañas (p. ej., bacterias) (sección 4.6).

FERNANDEZ

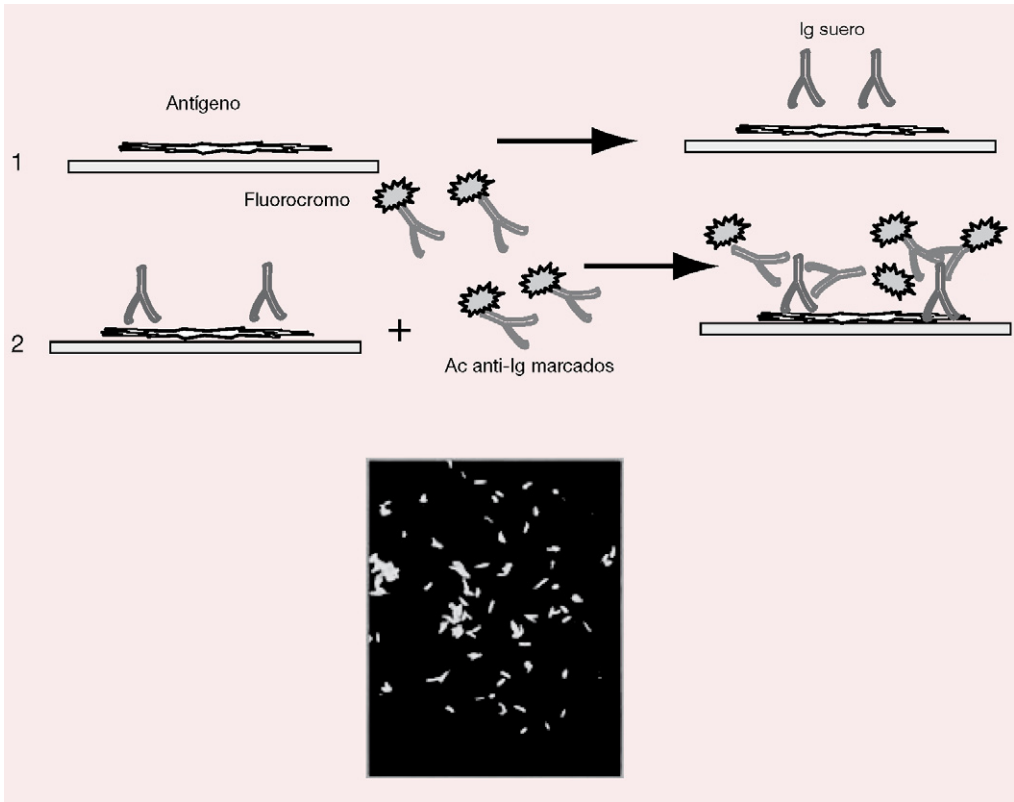


FIGURA 10.2

Inmunofluorescencia indirecta.

Se mezcla el suero del paciente con complemento y antígeno del microorganismo que queremos analizar. Si en el suero hay anticuerpos frente a ese antígeno, se formarán complejos antígeno-anticuerpo y el complemento se unirá a ellos. Para poner de manifiesto esta reacción se añaden hematíes sensibilizados y como no queda complemento libre para romper los hematíes, éstos quedarán intactos. Por el contrario, si no había anticuerpos en el suero, el complemento lisará los hematíes (fig. 10.3), al igual que en la aglutinación detecta anticuerpos totales.

La técnica de fijación de complemento es bastante específica pero laboriosa, por lo que

en muchos laboratorios ha sido sustituida por otras técnicas más sencillas.

10.3.4 Enzimoimmunoensayo (EIA o ELISA)

El enzimoimmunoensayo detecta la reacción antígeno-anticuerpo usando unas sustancias químicas (sustrato) que se colorean al ser transformadas por una enzima.

En el EIA en fase sólida, el antígeno se fija a un soporte sólido, como por ejemplo, una microplaca. Se recubre el fondo de los pocillos de la microplaca con el antígeno del microorganismo

FERNANDEZ

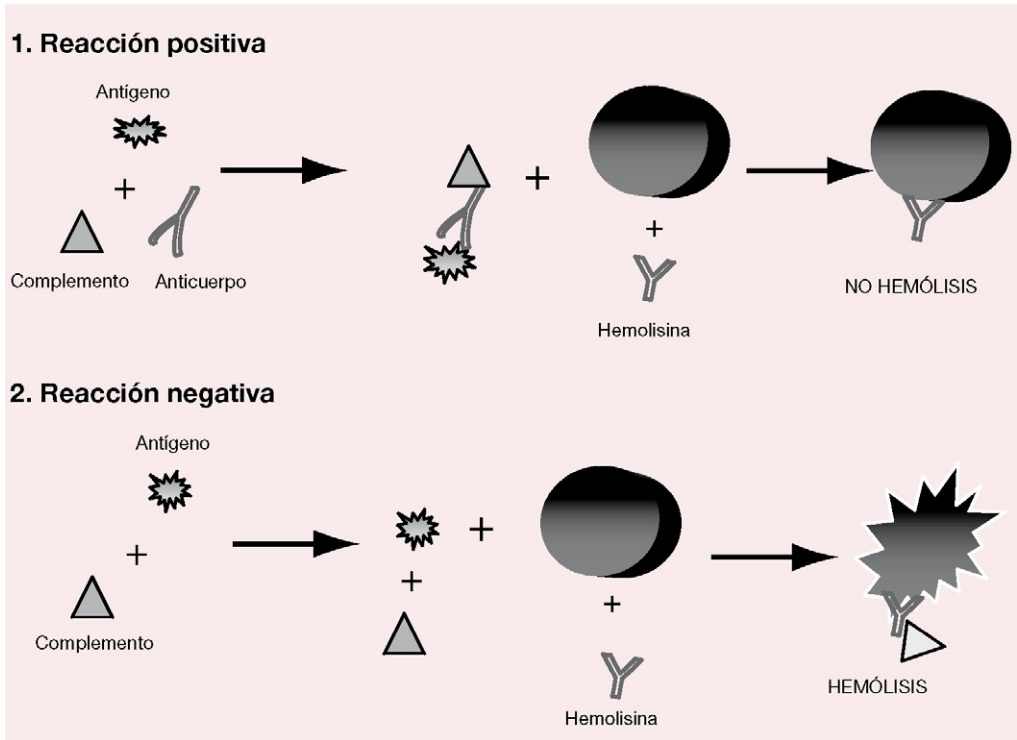


FIGURA 10.3

Fijación de complemento.

que quiere estudiarse y se incuba con el suero del paciente, que si tiene anticuerpos frente a ese patógeno se unirán al antígeno. Se lava la microplaca para retirar los restos de suero de los pocillos y se añade un anticuerpo anti-Ig humana al que se le ha unido una enzima. Este último anticuerpo con la enzima se unirá a los que quedaron en el pocillo y, al añadir el sustrato, cambiará de color por acción de la enzima. La intensidad del color que se produzca será proporcional a la cantidad de anticuerpos frente al microorganismo que había en el suero. Es decir, a mayor cantidad de anticuerpos, mayor intensidad de color (fig. 10.4).

En el EIA en suspensión, el antígeno se fija a partículas suspendidas en medio líquido, y todas las reacciones ocurren en la misma fase.

En estas pruebas hay que incluir controles negativos y positivos y además calibradores con niveles conocidos del anticuerpo que se está estudiando para poder correlacionar la intensidad de color con la cantidad de anticuerpos presentes en las muestras.

También existen EIA en los que el antígeno, en vez de estar adherido a un pocillo, lo está a membranas de nitrocelulosa.

Pueden detectarse de manera diferenciada los distintos isotipos IgG, IgM, etc.

10.3.5 Quimioluminiscencia (CLIA)

El fundamento de esta técnica es muy similar al de EIA, pero para evidenciar la reacción antígeno-anticuerpo, en lugar de usar un sustrato coloreado se utiliza como sustrato una

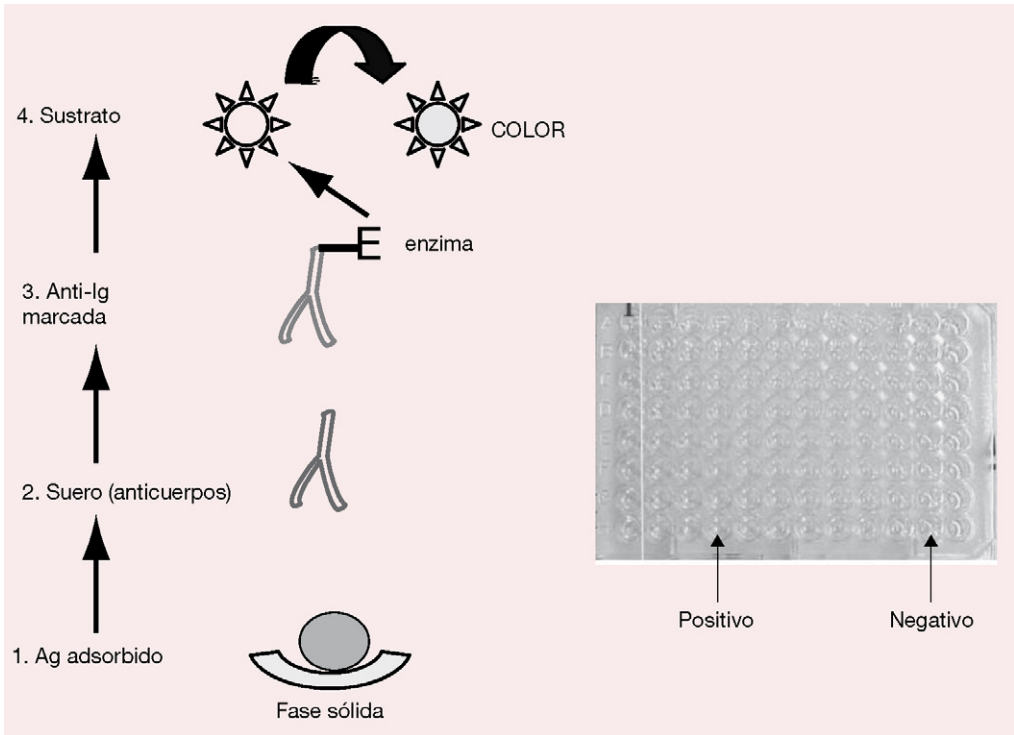


FIGURA 10.4

Enzimoimmunoensayo.

sustancia química que emite luz cuando aquél es modificado por la enzima.

10.3.6 Western-blot. Inmunoblot

En esta técnica, los antígenos de un microorganismo se separan por electroforesis en función de su peso molecular y se transfieren a una tira de nitrocelulosa. Cuando la tira se pone en contacto con la sangre del paciente, si tiene los anticuerpos para ese patógeno se unirán específicamente a los antígenos que corresponda. Se retira la muestra y se lava la tira para retirar los anticuerpos no específicos que no se han unido a los antígenos. Se añaden anticuerpos anti-Ig humana marcados con una enzima, que se unirán a los anticuerpos previamente fijados a los antígenos en la tira. Se vuelve a lavar para

eliminar los anti-IgG marcados sobrantes y se revela la reacción con un sustrato que se torna coloreado por acción de la enzima.

Una modificación de este método consiste en colocar en la tira de nitrocelulosa líneas con los distintos antígenos, bien sintéticos o bien recombinantes, en lugar de separarlos por electroforesis. Estas técnicas se conocen como *Line Immunoblot Assay* (LIA) y *Recombinant Immunoblot Assay* (RIBA), respectivamente (fig. 10.5).

10.3.7 Detección de antígeno

Las técnicas de detección de antígeno son técnicas directas que se basan en el mismo principio que la serología, utilizar la específica de la reacción antígeno-anticuerpo y emplear distintas estrategias para poner de manifiesto

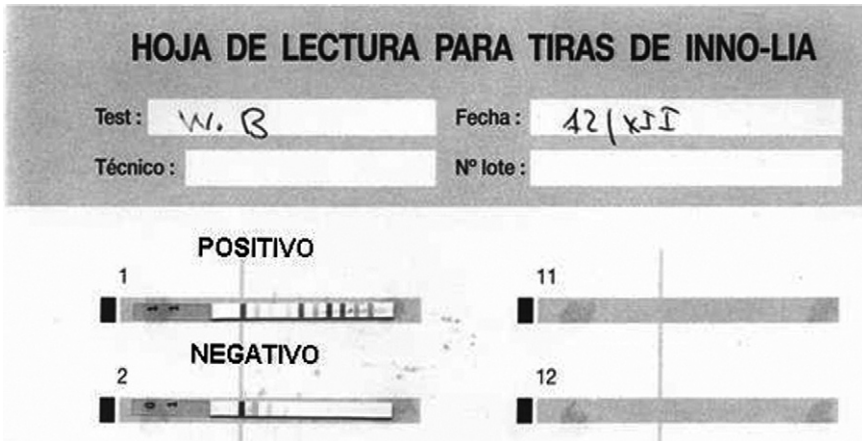


FIGURA 10.5

Inmunoblot. Line immunoassay (LIA).

esta reacción. De forma estricta, la serología y diagnóstico indirecto comprenderían sólo la detección de anticuerpos en suero; sin embargo, existen algunas pruebas de detección de antígeno en suero que en general se incluyen dentro de la serología. Por ejemplo, para el diagnóstico de infección por VHB se realiza detección del antígeno de superficie (AgHBV) en el suero del paciente, junto con otros marcadores para determinar si existe infección activa.

En el diagnóstico del VIH, muchas técnicas serológicas incluyen la detección de Ag p24, una proteína vírica, junto con la detección de anticuerpos anti-VIH. Esto hace que la técnica sea más sensible y permite diagnosticar antes la infección (no es necesario esperar a que se desarrolle la respuesta inmune).

10.4 REACCIONES CRUZADAS

Un problema en las pruebas serológicas es que numerosos microorganismos poseen antígenos idénticos (**antígenos comunes**) o de parecida

estructura, sobre todo microorganismos de especies relacionadas. En muchas ocasiones un agente infeccioso no sólo ocasiona la aparición de anticuerpos frente al mismo, sino también frente a otros microorganismos con antígenos parecidos y aparecen reacciones cruzadas. Estas **reacciones cruzadas** pueden dar lugar a diagnósticos erróneos; por ejemplo, un incremento del título de anticuerpos frente a fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*) puede deberse simplemente a contacto o a infección con otra especie de *Salmonella*.

En otras ocasiones se emplean las reacciones cruzadas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas de cuyo agente causal es difícil preparar antígenos adecuados para usarlos como reactivos. En estos casos se utilizan como reactivo para determinar la presencia de anticuerpos frente al patógeno otros microorganismos o células con los que el patógeno que queremos determinar provoque reacciones cruzadas. Así, para diagnosticar la rickettsiosis se pueden usar como reactivos (para pruebas de aglutinación) determinadas cepas

de *Proteus* que tienen antígenos comunes con *Rickettsia* (sección 17.3); para diagnosticar la sífilis se buscan anticuerpos contra determinados lípidos (pruebas no treponémicas) (secciones 15.2 y 28.4) y para diagnosticar la mononucleosis pueden buscarse anticuerpos frente a hematófagos de carnero (**anticuerpos heterófilos**, sección 20.5), etc.

Esta comunidad de antígenos ocurre a veces entre microorganismos y determinadas proteínas del organismo, pudiendo dar lugar a fenómenos patológicos de autoinmunidad.

10.5 PRUEBAS CUTÁNEAS

Son aquellas que realizamos en el paciente con el fin de desencadenar la respuesta inmune celular frente a un antígeno. Traducen la existencia de una hipersensibilidad retardada de base celular. Entre ellas se emplea mucho en clínica la **prueba de la tuberculina** (sección 16.2.2) para descartar la tuberculosis. Al inyectar intradérmicamente un derivado proteico purificado de tuberculina en un paciente sospechoso de la enfermedad, éste desencadena en 24 h una respuesta celular caracterizada por infiltración celular y edema, que se expresan como una pápula, alcanza un máximo a las 48-72 h y desaparece en unos días. La positividad de la prueba indica la existencia de un contacto previo con el antígeno, pero no hay relación con la

actividad de la infección. Si la prueba es negativa puede excluirse la infección excepto en caso de anergia.

10.6 FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Para el diagnóstico de las distintas enfermedades (y desde luego de las infecciones) se emplean pruebas de laboratorio. La mayoría de dichas pruebas son imperfectas, pues algunos individuos sanos pueden ser clasificados como enfermos (con prueba positiva) e individuos que realmente padecen la enfermedad pueden no ser detectados (con prueba negativa).

Supongamos que cada persona en una población amplia puede clasificarse como **verdaderamente positivo** o como **verdadero negativo** para un diagnóstico concreto (basándonos en una prueba absolutamente cierta, en la evolución posterior o en el diagnóstico en la autopsia).

En cada individuo de los grupos con la enfermedad y sin ella, la prueba pueda dar positivo o negativo y el conjunto de la población puede clasificarse como verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos (tabla 10.3).

Se denomina sensibilidad de una prueba para el diagnóstico a la proporción (probabilidad) de individuos realmente enfermos que dan positivo en la prueba. Es decir, es el

Tabla 10.3 Distribución de una población respecto a una prueba de diagnóstico

	Población		
	Enfermos	Sanos	
Prueba positiva	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total con la prueba positiva
Prueba negativa	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total con la prueba negativa
	Total enfermos	Total sanos	Total

FERNANDO

porcentaje de veces que la prueba acierta (es positiva) en un individuo enfermo.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total enfermos}}$$

Especificidad es la proporción (probabilidad) de individuos sanos que dan negativo en la prueba. Es decir, es el porcentaje de veces que la prueba acierta (es negativa) en un individuo sano.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total sanos}}$$

Las pruebas más sensibles son las que detectan la gran mayoría de individuos enfermos de la población. Las pruebas más específicas son las que casi nunca dan positivo en un individuo sano. La prueba ideal será aquella con muy alta sensibilidad y muy alta especificidad. En general, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas están contrapuestas, es decir, las pruebas más sensibles son poco específicas y las pruebas más específicas suelen tener una baja sensibilidad.

Valor predictivo de un resultado positivo es la proporción de individuos enfermos que dan la prueba positiva (verdaderos positivos) en relación con la cantidad total de los que tienen una prueba positiva. Es decir, es el porcentaje de individuos enfermos del total de los que dan la prueba positiva:

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de positivos}}$$

Valor predictivo de un resultado negativo es la proporción de individuos sanos que dan negativo en la prueba (verdaderos negativos) con relación con el total de los que dan negativo en la prueba. Es decir, el porcentaje de individuos sanos del total de los que dan negativo en la prueba:

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de negativos}}$$

Los valores predictivos dependen mucho de la **prevalencia** de la enfermedad en la población (cociente entre enfermos y total de la población); no así la sensibilidad y especificidad, que son independientes de la prevalencia.

Cuando para el diagnóstico de una enfermedad existen diversas pruebas posibles, la elección se basará en los datos de sensibilidad, especificidad y en los valores predictivos. Así, en las pruebas llamadas de **screening (despistaje o cribado)** se emplean, en general, pruebas de alta sensibilidad para no perder positivos y luego se confirman con otra técnica más específica. En las **pruebas de confirmación** de enfermedades cuyo diagnóstico implique un tratamiento complejo o con riesgos se utilizan, en general, pruebas de alta especificidad.

Cocos grampositivos y gramnegativos

Emilio Pérez Trallero,
Marina de Cueto López y
Patricia Muñoz García

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las características microbiológicas básicas de los géneros: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Neisseria*.
- Las principales infecciones causadas por las bacterias del género *Staphylococcus*.
- El hábitat y papel patógeno de *Staphylococcus aureus* y de los estafilococos coagulasa negativos.
- Las principales infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*.
- La relación entre fiebre reumática e infección por *Streptococcus pyogenes*.
- El papel de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B) como microbiota normal y como causante de infección neonatal y la forma de prevenir la infección neonatal por estreptococo grupo B.
- El papel de neumococos, enterococos y estreptococos *viridans* como causantes de infección.
- Los distintos procesos infecciosos producidos por bacterias del género *Neisseria*.

11.1 GÉNERO STAPHYLOCOCCUS

Las bacterias del género *Staphylococcus*, denominadas coloquialmente estafilococos, son cocos grampositivos aerobios que se agrupan de forma irregular. El nombre del género procede del griego *staphylé*, que significa «en racimo de uvas» y se refiere al hecho de que, al microscopio, presentan un patrón de agrupación característico que recuerda a un racimo de uvas.

La mayoría de las especies producen catalasa, una enzima que permite desdoblar el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en H_2O y oxígeno libre. Esta característica se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* (catalasa

positivo) de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que no producen esta enzima (catalasa negativa).

El género *Staphylococcus* está compuesto por un gran número de especies. Algunas de ellas forman parte de la flora microbiana normal de piel y mucosas en humanos. Entre las especies que se encuentran normalmente colonizando al hombre, la más importante en patología infecciosa es *S. aureus*.

La principal característica que diferencia a *S. aureus* de las demás especies de estafilococos es poseer la enzima coagulasa, que le permite coagular el plasma. Las demás especies de estafilococos no producen coagulasa (coagulasa negativos) y, de forma genérica, se

agrupa bajo la denominación de **estafilococos coagulasa negativos** a todas las especies de *Staphylococcus* diferentes de *S. aureus* (coagulasa positivo).

11.1.1 *Staphylococcus aureus*

Identificación

S. aureus produce la enzima coagulasa, que permite a la bacteria coagular el plasma sanguíneo (coagulasa positivo); su detección es la prueba fundamental para la identificación de esta especie. En los medios de cultivo crece en 18-24h, formando colonias de color dorado debido a los pigmentos que produce durante su crecimiento, y de ahí el nombre de la especie.

Epidemiología y patogenia de la infección por *S. aureus* (tabla 11.1)

S. aureus es habitante normal de la piel y las mucosas. Aproximadamente un 20% de la población es portadora permanente de *S. aureus* en las fosas nasales, y un 30% lo es de manera intermitente. La cantidad de portadores es mayor en ciertos grupos de población como

personal sanitario, residentes en instituciones, adictos a drogas parenterales, diabéticos, etc. *S. aureus* puede además colonizar otros lugares tales como la piel y el tracto gastrointestinal. Cuando la integridad de las barreras mecánicas se rompe, estos microorganismos pueden alcanzar tejidos más profundos y producir infección. Los pacientes con infecciones por *S. aureus* suelen infectarse por la misma cepa que coloniza sus fosas nasales. La colonización también permite la transmisión entre individuos tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad.

Pueden originarse brotes hospitalarios de infección por transmisión del microorganismo a través de las manos del personal sanitario desde un paciente colonizado o infectado a otros pacientes.

Las infecciones ocasionadas por *S. aureus* son comunes y frecuentemente son agudas y piogénicas (se produce pus) (fig. 11.1). Las más frecuentes son las de la piel (p. ej., impétigo y foliculitis) y de tejidos blandos (forúnculos, abscesos e infecciones de heridas, sobre todo heridas quirúrgicas). Desde el foco de infección (absceso, herida infectada) los

Tabla 11.1 Cuadros clínicos más importantes causados por el género *Staphylococcus*

Agente causal	Localización de la infección	Cuadro clínico
<i>S. aureus</i>	Piel y tejidos blandos	Impétigo Foliculitis Forúnculos
	Generalizado	Sepsis Neumonía Endocarditis Artritis Osteomielitis
	Generalizado (acción tóxica)	Intoxicación alimentaria Síndrome de shock tóxico Síndrome de la piel escaldada
<i>S. epidermidis</i>	Generalizado	Sepsis Endocarditis

FERNANDO

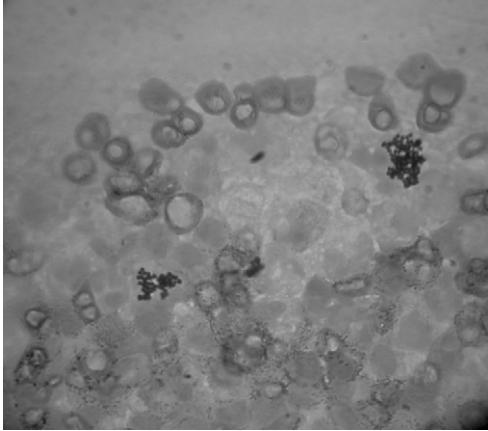


FIGURA 11.1

Imagen de *Staphylococcus aureus* en material purulento.

microorganismos pueden diseminarse a tejidos adyacentes (infección por contigüidad) o invadir la sangre y producir cuadros graves de sepsis, neumonía, endocarditis, artritis u osteomielitis (diseminación hematógena).

S. aureus produce diversas toxinas que contribuyen a su patogenicidad, ejerciendo su acción a cierta distancia del foco infeccioso. Las **toxiinfecciones alimentarias** por *S. aureus* son una causa importante de gastroenteritis; causadas por enterotoxinas que no se destruyen con el calor (termoestables) preformadas en el alimento durante el desarrollo de *S. aureus*, estas enterotoxinas estafilocócicas dan lugar a vómitos y diarrea.

El **síndrome del shock tóxico** es un cuadro grave que se presenta en mujeres jóvenes durante la menstruación, y más raramente en otras personas, asociado al empleo de tampones de gran absorción que han permanecido en vagina durante un período prolongado, y donde se ha desarrollado una cepa de *S. aureus* productora de la toxina. Se caracteriza por la presencia de exantema, hipotensión, fiebre, vómitos y mialgias, pudiendo llegar a producirse un fallo multiorgánico con insuficiencia

renal y hepática. Está producido por cepas de *S. aureus* que producen una exotoxina muy potente que actúa como superantígeno (sección 5.1.5).

El **síndrome de la piel escaldada** se debe a la producción de la toxina exfoliativa, que da lugar a la formación de ampollas y la descamación de láminas epidérmicas en la cara, las axilas o diseminadas por todo el cuerpo.

Tratamiento de las infecciones producidas por *S. aureus*

Casi la totalidad de las cepas de *S. aureus* son productoras de betalactamasa, una enzima que inactiva algunos antibióticos betalactámicos como la **penicilina G**. Por este motivo, en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas se emplean penicilinas resistentes a la acción de este tipo de betalactamasas (penicilinasas). En clínica, la más usada de estas **penicilinas resistentes a la penicilinasas** es la cloxacilina. **Meticilina** es otra penicilina resistente a penicilinasas; aunque no está comercializada en España, es preciso conocerla, ya que nos referiremos a ella como representante de este grupo de penicilinas.

Actualmente, un número importante de las cepas de *S. aureus* que producen infecciones en pacientes hospitalizados (infecciones nosocomiales) son resistentes a metilicina: son los denominados *S. aureus* **meticilina resistentes** (**MRSA**, *Methicillin-Resistant S. aureus*). Estas cepas también presentan habitualmente resistencia a muchos otros antibióticos como eritromicina, gentamicina, etc. (**multirresistencia**, sección 6.5). Aunque no existe evidencia clara en cuanto a diferencias en virulencia de cepas de *S. aureus* sensibles a metilicina y MRSA, sí está claro que las producidas por estas últimas se caracterizan por una menor disponibilidad de alternativas terapéuticas y un aumento en los costes de hospitalización y tratamiento.

La presencia y el mantenimiento de estas cepas en los hospitales se ven favorecidos por

malas prácticas de higiene y por un inadecuado y excesivo uso de los antibióticos. Su comportamiento inicial es epidémico, causando brotes de infección, pero también pueden persistir de forma endémica en los hospitales y otras instituciones cerradas. Tras colonizar e infectar a uno o varios pacientes, suele extenderse con rapidez por todo el hospital, siendo precisas medidas rápidas y enérgicas que incluyen el aislamiento de los enfermos y de los pacientes portadores de estas cepas.

Hasta la década de 1990, MRSA rara vez producía infecciones en la comunidad. Desde la primera descripción de un brote de infecciones comunitarias en indígenas australianos en 1989, la prevalencia de infecciones por MRSA en la comunidad ha aumentado de manera alarmante en numerosos países, especialmente en EE.UU. En España, las infecciones comunitarias por MRSA se han descrito fundamentalmente en inmigrantes, sobre todo como infecciones de piel y tejidos blandos. También están empezando a producir infecciones relacionadas con la atención sanitaria, dificultando la separación entre infecciones nosocomiales y comunitarias.

Al contrario que las cepas hospitalarias, las cepas comunitarias de MRSA suelen ser sensibles a numerosos antimicrobianos no betalactámicos.

El tratamiento de los pacientes infectados con MRSA se realiza con vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina. Como en otro tipo de infecciones, el lavado de manos del personal que atiende a estos enfermos es de la mayor importancia en la prevención y erradicación de brotes nosocomiales. Actualmente la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida o resistentes a antibióticos glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), VISA y VRSA es motivo de preocupación, pues, si este tipo de microorganismos multi-resistentes llega a diseminarse, las opciones terapéuticas para los pacientes infectados por estos microorganismos son muy limitadas.

11.1.2 *Staphylococcus epidermidis*

Identificación

S. epidermidis forma parte de la flora normal de piel y mucosas, pertenece al grupo de **estafilococos coagulasa negativos** y, como su nombre indica, no posee la enzima coagulasa, lo que permite diferenciarlo de *S. aureus*. En los medios de cultivo sólidos se desarrolla en colonias de color blanco.

Epidemiología y patogenia de la infección por *S. epidermidis*

(v. tabla 11.1)

S. epidermidis es un microorganismo de escasa virulencia. La mayoría de las infecciones que produce son de origen hospitalario y se dan en pacientes inmunodeprimidos o como complicación de procedimientos invasivos que originan una rotura de la piel que le sirve como puerta de entrada; es causa de infección, sobre todo, en pacientes que tienen catéteres intravasculares y en los portadores de cualquier otro tipo de prótesis: válvulas cardíacas, prótesis articulares, catéteres de diálisis peritoneal, válvulas y catéteres cerebrales, etc., donde el microorganismo permanece protegido de la acción del sistema inmune y de los antibióticos por producción de glicocálix (sección 2.5.4). Estas infecciones ocurren mayoritariamente por inoculación del microorganismo durante la inserción del material protésico. Pueden diseminarse a la sangre desde el foco de infección y originar cuadros de sepsis y endocarditis.

Como otros microorganismos de la piel, *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos se encuentran con frecuencia como contaminantes en hemocultivos, invalidando los resultados del cultivo y pudiendo dar lugar a graves errores diagnósticos. Para evitar la contaminación de la muestra de sangre es necesario limpiar cuidadosamente la zona donde se va a realizar la extracción con un antiséptico bactericida (normalmente tintura de yodo o clorhexidina) (sección 25.4).

Tratamiento y prevención de las infecciones causadas por *S. epidermidis*

En la mayoría de los casos, en el tratamiento de estas infecciones no es suficiente el empleo de antibióticos y es necesario retirar o sustituir la prótesis infectada o el catéter.

Para prevenir las infecciones asociadas con el uso del catéter es fundamental mantener estrictas medidas de asepsia durante su inserción y manipulación. Una vez colocado, se ha de vigilar estrechamente la zona de inserción y retirar la vía siempre que se observen signos de infección local (piel enrojecida, caliente, dolorosa). En general, todos los catéteres periféricos deben cambiarse cada 72 h y retirarse lo antes posible, en cuanto las condiciones del paciente lo permitan, para evitar que se produzca su colonización por microorganismos de la piel y se constituya un foco séptico.

La mayoría de las cepas aisladas de enfermos infectados son resistentes a las penicilinas y a otros muchos antibióticos (multirresistentes), por lo que para el tratamiento se emplean vancomicina o teicoplanina, aunque ya han aparecido algunas cepas de *S. epidermidis* de sensibilidad reducida o resistentes a estos antibióticos.

11.1.3 *Staphylococcus saprophyticus*

Es un microorganismo coagulasa negativo causante ocasional de infecciones urinarias, sobre todo en mujeres jóvenes.

11.1.4 *Staphylococcus lugdunensis*

Es un estafilococo coagulasa negativo que forma parte de la microbiota normal de la piel; sin embargo, se diferencia de las otras especies de estafilococos coagulasa negativos por poseer una mayor virulencia; puede causar infecciones invasivas como sepsis, endocarditis o artritis, muy similares por su gravedad a las producidas por *S. aureus*.

11.2 GÉNERO *STREPTOCOCCUS*

(tabla 11.2)

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Streptococcus* son cocos grampositivos aerobios facultativos, catalasa negativos que se disponen formando cadenas de longitud variable. Forman parte de la microbiota normal del hombre, colonizando fundamentalmente el tracto respiratorio.

Poseen distintos antígenos polisacáridos en la pared celular que permiten su clasificación en grupos serológicos (A, B, C, D, etc.) denominados grupos de Lancefield (en honor de Rebeca Lancefield). Las especies que poseen antígenos polisacáridos en la pared se designan también según el grupo serológico al que pertenecen (p. ej., *Streptococcus pyogenes* o estreptococo grupo A).

En medios de cultivo que contienen sangre, algunas especies de estreptococos producen una hemólisis o destrucción total de los hematíes que se denomina beta hemólisis y se evidencia por la producción de un halo transparente (ausencia de hematíes) alrededor de la colonia. Otras especies de estreptococos sólo producen una hemólisis parcial de los hematíes del medio de cultivo; esta hemólisis parcial se denomina alfa hemólisis y se traduce en la aparición de un halo de color verdoso alrededor de la colonia. El tipo de hemólisis en medios de agar sangre permite clasificar los estreptococos en beta hemolíticos (producen hemólisis total), alfa hemolíticos (producen hemólisis parcial) y no hemolíticos (estreptococos que no producen hemólisis).

11.2.1 *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes es un estreptococo beta hemolítico que también se denomina estreptococo del grupo A porque posee un antígeno polisacárido específico en su pared celular que permite identificar la especie serológicamente como grupo A

Tabla 11.2 Cuadros clínicos más importantes causados por el género *Streptococcus*

Agente causal	Infección	Cuadro clínico		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Infección respiratoria	Faringitis y amigdalitis Sinusitis y otitis		
	Infección de la piel	Erisipela Escarlatina		
	Otras infecciones	Necrosis tisular Infecciones piógenas		
	Infecciones no supurativas	Fiebre reumática Glomerulonefritis aguda		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Infecciones neonatales	Meningitis Neumonía		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Infecciones neumocócicas	Sinusitis y otitis Neumonía neumocócica Meningitis neumocócica		
		<i>Streptococcus grupo viridans</i>	Infecciones cardíacas	Endocarditis bacteriana

de la clasificación de Lancefield. Al igual que *S. aureus*, es una bacteria piogénica (fig. 11.2).

Patogenicidad

S. pyogenes forma parte de la microbiota normal del hombre. En un 15-20% de la pobla-

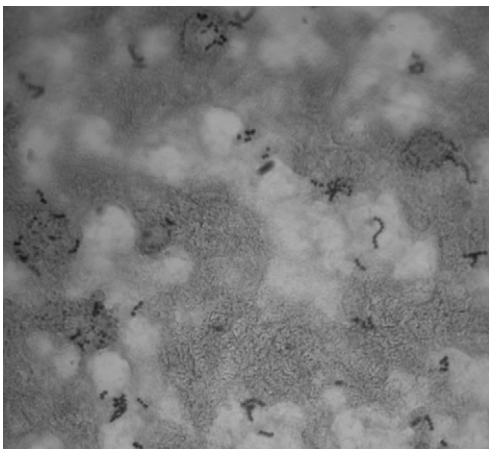


FIGURA 11.2

Imagen de *Streptococcus pyogenes* en material purulento.

ción, especialmente en niños y adolescentes, se encuentra colonizando el tracto respiratorio sin causar enfermedad (portadores asintomáticos).

La infección se produce por transmisión de persona a persona a través de secreciones respiratorias, generalmente por contacto estrecho con un enfermo o un portador asintomático.

Las infecciones más frecuentes son:

1. Infecciones respiratorias:

- a. Faringitis y amigdalitis: afectan sobre todo a niños y se caracterizan por fiebre, dolor de garganta y aparición de placas purulentas en la faringe o las amígdalas. El diagnóstico se hace por cultivo del exudado faríngeo.
- b. Sinusitis y otitis: se producen por extensión de la infección faríngea hacia los senos paranasales y el oído.

2. Infecciones de la piel:

- a. **Impétigo:** lesiones vesículo-costrosas leves, contagiosas, que simulan eccemas en las comisuras de los labios, las manos, etc.
- b. **Erisipela:** es una infección cutánea grave que afecta generalmente a la cara u

FERNANDO

otras zonas de la piel, muchas veces contiguas a heridas, donde aparece una zona inflamada y roja que se va extendiendo por los bordes, que son elevados.

- c. Escarlatina:** está producida por cepas de *S. pyogenes*, que elaboran una toxina eritrogénica que actúa probablemente por un fenómeno de hipersensibilidad cutánea (lesionando los capilares) y se presenta después de una infección faríngea o cutánea. Se caracteriza por la aparición de un exantema (enrojecimiento) en el tronco que luego se extiende al cuello y las extremidades, apareciendo muy enrojecidas la conjuntiva, la mucosa bucal y la lengua.
- 3. Otras infecciones:** aparte de estos cuadros específicos, *S. pyogenes* es capaz de originar otras infecciones piógenas incluso en individuos inmunocompetentes, ya que es un microorganismo muy virulento. Actualmente, ha aparecido un tipo especial de infecciones producidas por *S. pyogenes* que se manifiestan como cuadros muy graves de necrosis tisular; este tipo de infección se debe a determinadas cepas muy virulentas que, además, producen toxinas que actúan como superantígenos (sección 5.1.5).
- 4. Complicaciones no supurativas ni mediadas por toxinas de la infección por *S. pyogenes*:** las infecciones por *S. pyogenes* pueden dar lugar a complicaciones graves como la **fiebre reumática** y la **glomerulonefritis aguda**, que pueden aparecer semanas después de pasar una infección faríngea o cutánea. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que se originan estas complicaciones o secuelas de la infección estreptocócica, parece que se trata de un proceso autoinmune, en el que se producen depósitos de inmunocomplejos en los tejidos.
- a. Fiebre reumática:** habitualmente se presenta en niños de 5 a 15 años, entre 2 y 5 semanas después de pasar una

infección faríngea. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, poliartritis, afectación cardíaca, nódulos subcutáneos, eritema y corea. La **corea** o **mal de San Vito** es una afectación neurológica caracterizada por movimientos rápidos, involuntarios y desordenados. La afectación cardíaca puede implicar a todas las capas del corazón (miocardio, endocardio y pericardio) y, como resultado, algunos pacientes desarrollan años más tarde una afectación valvular crónica (no confundir estas lesiones cardíacas, que son complicaciones producidas por un mecanismo autoinmune, con las lesiones directas del endocardio producidas por estreptococos del grupo *viridans*).

- b. Glomerulonefritis aguda:** al igual que la fiebre reumática, es una complicación o secuela de infecciones estreptocócicas previas; sin embargo, mientras que la fiebre reumática aparece sólo después de infecciones faríngeas, la glomerulonefritis suele presentarse más frecuentemente después de una infección cutánea, afectando al glomérulo renal, que pierde su permeabilidad selectiva y clínicamente se manifiesta por la aparición de edemas, hipertensión, hematuria y proteinuria.

Tratamiento de las infecciones producidas por *S. pyogenes*

El antibiótico de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. pyogenes* es la penicilina. El correcto tratamiento de estas infecciones estreptocócicas previene la aparición de las complicaciones no supurativas. En caso de alergia a penicilina se usan otros antibióticos, fundamentalmente macrólidos.

El tratamiento de la fiebre reumática se hace con penicilina para erradicar *S. pyogenes* de la garganta; además, se emplean antiinflamatorios, aspirina y corticoides. Para evitar la aparición

124 **CAPÍTULO 11** Cocos grampositivos y gramnegativos

de episodios recurrentes de fiebre reumática se realiza profilaxis con penicilina hasta la edad adulta en todos los pacientes que han tenido la enfermedad. Sin embargo, esta medida profiláctica no está indicada en la glomerulonefritis, ya que las recurrencias son raras.

11.2.2 *Streptococcus agalactiae*

S. agalactiae es un estreptococo beta-hemolítico. Posee un antígeno polisacárido específico en la pared celular que permite su identificación serológica como estreptococo del grupo B (**estreptococo beta-hemolítico grupo B**); cuando se desarrolla en medios de cultivo especiales, como el **medio Granada**, forma un pigmento rojo/naranja específico de esta especie, que permite su identificación.

Epidemiología y patogenia de la infección por *S. agalactiae*

S. agalactiae forma parte de la microbiota normal del tracto digestivo y por proximidad coloniza el área perineal y el tracto genital femenino sin producir enfermedad. Del 10 al 30% de mujeres son portadoras vaginales de estreptococo del grupo B.

A partir de madres que son portadoras vaginales, los recién nacidos pueden colonizarse o infectarse en el momento del parto, o incluso antes de éste, en el útero, por vía ascendente. Las infecciones neonatales más frecuentes causadas por el estreptococo del grupo B son la sepsis neonatal precoz, meningitis y neumonía, que tienen una alta mortalidad.

Aparte de su papel en las infecciones neonatales, *S. agalactiae* se comporta como un patógeno oportunista y, especialmente en pacientes con patología grave subyacente, puede producir infecciones graves.

Prevención

La infección neonatal por estreptococo grupo B puede prevenirse administrando penicilina

(o ampicilina) a las madres portadoras en el momento del parto (profilaxis intraparto), lo que evita la transmisión al recién nacido. Antes del parto debe realizarse la identificación de las embarazadas colonizadas por estreptococo grupo B, mediante cultivo de exudado vaginal y rectal (se recomienda que se efectúe entre las semanas 35 y 37), esto permite administrar profilaxis intraparto a todas las portadoras y evitar así la sepsis neonatal.

11.2.3 *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae o **neumococo** (palabra derivada del griego *pneumon*=pulmón y *kokkos*=grano) es un estreptococo alfa-hemolítico. Morfológicamente, en la tinción de Gram aparecen como diplococos grampositivos alargados, que se asemejan a dos puntas de flecha o llamas de vela unidas por la base. La mayoría de los neumococos presentan una cápsula de polisacáridos de gran tamaño (fig. 11.3) que les confiere una mayor virulencia y les sirve de protección frente a los mecanismos defensivos del huésped. Las diferencias en la composición antigénica de la cápsula permiten identificar más de 80 serotipos diferentes de neumococo.

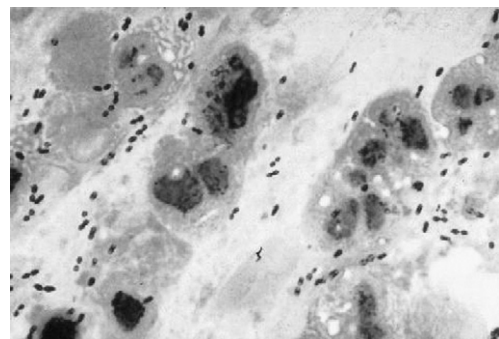


FIGURA 11.3

Imagen microscópica de *Streptococcus pneumoniae*.

FERNANDEZ

Epidemiología y patogenia de las infecciones producidas por neumococo

El hombre es el único reservorio de *S. pneumoniae*. Aunque es uno de los patógenos más importantes para el género humano, se encuentra como microbiota nasofaríngea y orofaríngea normal en el 20% de los niños y en el 5% de los adultos. A partir de los portadores sanos o de los enfermos se disemina a otras personas mediante secreciones respiratorias. En algunas personas la infección no sobrepasa las mucosas orofaríngeas, formando parte del neumococo de su microbiota normal; en otras, por el contrario, invade tejidos más profundos y produce enfermedad. La enfermedad neumocócica es una de las que más muertes ocasiona en todo el mundo.

Las infecciones neumocócicas más frecuentes son las respiratorias: neumonía, otitis media y sinusitis.

La **neumonía neumocócica** (sección 26.3.4, fig. 26.3) es la principal causa de **neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (neumonía extrahospitalaria o comunitaria)**. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, escalofríos y dolor costal; el esputo es purulento y puede tener un color rojizo. En muchos casos de neumonía neumocócica se produce bacteriemia. Otra infección muy grave causada por el neumococo es la **meningitis neumocócica**, que frecuentemente se produce a partir de una infección ótica previa. El neumococo es una de las etiologías más frecuentes de las meningitis bacterianas en todo el mundo.

El diagnóstico de las infecciones neumocócicas se hace por cultivo de esputo u otras muestras respiratorias y por hemocultivo; en el caso de meningitis, se efectúan examen microscópico y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y hemocultivo. En adultos, la detección de antígeno específico en orina por inmunocromatografía ha demostrado ser muy útil (sección 9.4).

Tratamiento y prevención

En general, el tratamiento se hace con penicilina por vía parenteral. Actualmente, una proporción importante de neumococos tienen **resistencia aumentada a penicilina y otros antibióticos betalactámicos**, por lo que en ocasiones es preciso utilizar altas dosis de cefalosporinas parenterales (las cefalosporinas orales son menos eficaces que la amoxicilina, tanto en cepas sensibles como en parcialmente resistentes a penicilina). Pese a un tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad continúa siendo alta, sobre todo en niños, ancianos y pacientes con enfermedades subyacentes.

La existencia de enfermedad respiratoria previa, esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, anemia de células falciformes y alcoholismo son factores de riesgo que predisponen a la infección en adultos.

Existen vacunas eficaces (desarrolladas a partir de los polisacáridos capsulares de neumococo) y se recomienda su administración en adultos inmunodeprimidos o con factores de riesgo de infección por *S. pneumoniae*. Desde hace unos años, aunque no está incluida en el calendario vacunal, también se administra una vacuna heptavalente que protege frente a 7 serotipos de *S. pneumoniae* a niños menores de 2 años. Lo que se pretende con la vacunación es la producción de anticuerpos que protejan contra la enfermedad e idealmente eviten el estado de portador.

11.2.4 Género *Enterococcus*

Las dos especies más importantes de este género son *E. faecalis* y *E. faecium*, y coloquialmente se les denomina enterococos. Son cocos grampositivos, catalasa negativos, que tienen gran similitud morfológica con los estreptococos (se agrupan en cadenas). Forman parte de la microbiota normal del tracto gastrointestinal del hombre y los animales. Aunque no poseen esporas, sobreviven bastante tiempo en

aguas contaminadas, y por ello la determinación de enterococos en aguas se utiliza como indicador de contaminación fecal de las aguas de baño y de bebida.

Patogenicidad

Son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones intraabdominales. En la mayoría de los casos se encuentran junto con otros microorganismos entéricos (intestinales) como *Bacteroides* y *Escherichia coli*, produciendo infecciones polimicrobianas. Son también una causa importante de infecciones urinarias y, en algunos casos, de endocarditis graves.

Pueden presentarse sobreinfecciones por enterococos, incluso bacteriemia, en pacientes tratados durante un tiempo prolongado con antibióticos, sobre todo con cefalosporinas, a las que los enterococos son resistentes.

11.2.5 Estreptococos del grupo viridans

Los estreptococos del grupo *viridans* son habitantes normales de la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal, y son patógenos oportunistas de poca virulencia. Al ser microbiota normal de las mucosas son, junto con *S. epidermidis*, uno de los microorganismos que contaminan con mayor frecuencia los hemocultivos, produciendo falsos hemocultivos positivos.

Patogenicidad

Son una causa muy importante de endocarditis bacteriana. Los pacientes que desarrollan endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* suelen tener una lesión previa en las válvulas cardíacas, generalmente por haber padecido anteriormente fiebre reumática. Cuando estos pacientes se someten a manipulaciones dentarias (endodoncia, extracción dental, etc.) u otros procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, como la endoscopia, que suponen un traumatismo local,

los estreptococos pasan a la sangre (bacteriemia) a través de la lesión que se ha producido y cuando llegan al corazón se fijan en la válvula lesionada, donde proliferan produciendo una endocarditis.

S. mutans es una especie del grupo *viridans* que es responsable en gran medida de la **caries dental** (sección 34.1).

Prevención de la endocarditis bacteriana

En todos los pacientes con lesiones valvulares o antecedentes de fiebre reumática que se van a someter a una exploración en la que se puede producir un traumatismo de las mucosas o la piel, o bien a una operación aunque sea de cirugía menor, es imprescindible realizar profilaxis con un antibiótico adecuado (p. ej., penicilina) antes de la intervención para evitar que se produzca una endocarditis.

11.3 GÉNERO NEISSERIA

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Neisseria* son bacterias gramnegativas inmóviles que se agrupan en parejas (diplococos), tomando la forma de un grano de café. Dos especies son patógenos primarios: *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) y *Neisseria meningitidis* (meningococo). Aunque puede haber infecciones gonocócicas asintomáticas, *N. gonorrhoeae* siempre se considera productor de enfermedad. En cambio, *N. meningitidis* puede aislarse de la nasofaringe de muchas personas sanas que no tienen enfermedad meningocócica (portadores). Otras especies de *Neisseria* son saprófitas y sólo raramente se comportan como patógenos oportunistas. En la mayoría de cepas de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* aisladas de enfermos puede observarse la presencia de cápsula.

11.3.1 *Neisseria gonorrhoeae*

Patogenicidad

N. gonorrhoeae o gonococo es un microorganismo de transmisión sexual, cuyo único reservorio es el ser humano. La infección gonocócica es una enfermedad de declaración obligatoria. En el varón, la infección gonocócica produce una uretritis (**uretritis gonocócica** o **gonorrea**) que se manifiesta por disuria y secreción uretral purulenta; esta secreción es más evidente por la mañana al levantarse, y se suele denominar «gota matinal». Para resaltar sus diferencias con las uretritis gonocócicas, las uretritis no causadas por *N. gonorrhoeae* suelen denominarse **uretritis inespecíficas** o **uretritis no gonocócicas**.

En la mujer, la infección gonocócica afecta en primer lugar al cérvix uterino, produciendo una cervicitis, que se manifiesta por la aparición de una secreción vaginal purulenta y disuria, aunque un gran número de mujeres con infección gonocócica son asintomáticas. Si no se instaura tratamiento, la infección puede ascender, afectar a las trompas y producir enfermedad inflamatoria pélvica, que puede dar lugar a obstrucción de las trompas y esterilidad. En algunos casos, el gonococo puede pasar a la sangre y originar una infección diseminada.

Los recién nacidos de madres con infección gonocócica pueden infectarse durante el parto, produciéndose una infección ocular llamada **oftalmia neonatorum**, que produce ceguera. Para prevenir esta infección, a todos los recién nacidos se les aplica sistemáticamente como profilaxis un colirio ocular de nitrato de plata, eritromicina u otro antibiótico.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones se hace por tinción de Gram y cultivo del exudado uretral. La muestra del exudado uretral debe obtenerse por la mañana antes de orinar, preferentemente en el laboratorio de microbiología, ya que el gonococo sobrevive muy

poco tiempo fuera del cuerpo (es un microorganismo muy lábil), y por ello es necesario sembrar la muestra inmediatamente después de su obtención. Si no es posible realizar la toma en el laboratorio, el escobillón o torunda con el que se ha obtenido la muestra ha de enviarse al laboratorio en un medio de transporte (p. ej., medios de Amies o Stuart) en el mínimo tiempo posible; estas muestras nunca deben conservarse en frigorífico. El pus uretral debe tomarse con un asa estéril o un escobillón, y además de realizar la siembra en los medios de cultivo adecuados (medios selectivos para *N. gonorrhoeae*) se efectúa una tinción de Gram. La tinción de Gram del pus uretral en caso de uretritis gonocócica permite el diagnóstico inmediato de uretritis gonocócica en el varón, mostrando un gran número de leucocitos polinucleares con diplococos gramnegativos en su interior.

En la mujer es siempre necesario realizar cultivo. La toma del exudado cervical se realiza con la ayuda de un espéculo. La tinción de Gram del exudado es indicativa de infección gonocócica cuando se observan polinucleares abundantes con diplococos gramnegativos en su interior, pero no permite un diagnóstico de certeza de gonococia.

Tratamiento

El tratamiento de la gonorrea se realizaba clásicamente con penicilina, pero actualmente las cepas de gonococo resistentes a penicilina por producción de bet alactamasa son muy frecuentes y se usan otros antibióticos como cefalosporinas o quinolonas.

Como la infección gonocócica es una enfermedad de transmisión sexual deben estudiarse y tratarse los contactos sexuales de los enfermos, aun siendo asintomáticos.

11.3.2 *Neisseria meningitidis*

Patogenicidad

N. meningitidis o **meningococo** es el agente causal de la meningitis meningocócica. La

infección meningocócica es una enfermedad de declaración obligatoria, y el único reservorio es el hombre. Los meningococos se encuentran, sin producir enfermedad, en la garganta o la nasofaringe de individuos sanos (lo alberga de un 5 a un 20% de la población), y estos portadores asintomáticos son la principal fuente de infección, transmitiéndolo a otros a través de contacto directo o por gotitas de sus secreciones nasofaríngeas. Dado que los meningococos sobreviven mal fuera de su huésped humano y no tienen otro huésped, la transmisión de persona a persona requiere un contacto estrecho. Desde la garganta, el meningococo puede pasar a la sangre y producir sepsis y meningitis.

En la pared de *N. meningitidis* se encuentra una cápsula compuesta por un lipopolisacárido análogo al de las bacterias gramnegativas, que se comporta como una endotoxina de gran actividad y que es uno de los factores de virulencia más importantes en la infección meningocócica. En función de la cápsula clasificamos a los meningococos en serogrupos, y B y C son los más frecuentes en nuestro medio. El serogrupo A es poco frecuente aquí, pero es causa de grandes brotes epidémicos en África y Oriente Próximo.

La meningitis meningocócica es una meningitis purulenta muy grave que se produce sobre todo en niños y adolescentes; se presenta habitualmente con vómitos, cefalea, fiebre y rigidez de nuca, y si no se diagnostica y se trata precozmente origina una infección diseminada (**meningococemia**) que puede evolucionar muy rápidamente (horas) a un cuadro dramático de shock séptico con coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico, mortal en la mayoría de los casos.

Pueden presentarse pequeñas epidemias de meningitis meningocócica del serogrupo B o C, sobre todo en poblaciones cerradas donde hay un estrecho contacto entre las personas, como colegios y cuarteles.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la meningitis meningocócica es muy urgente. Se hace por tinción de Gram y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR se obtiene por punción lumbar y se recoge en un tubo estéril que debe transportarse lo más rápidamente posible al laboratorio.

La meningitis meningocócica es una meningitis purulenta y típicamente se observan un LCR turbio con abundantes leucocitos polinucleares y diplococos gramnegativos en forma de granos de café intracelulares y extracelulares (fig. 11.4). Además del estudio del LCR, cuando se sospeche una meningitis es preciso realizar siempre hemocultivo, pues es positivo casi en el 50% de los casos.

Tratamiento y prevención

El tratamiento antibiótico de la meningitis meningocócica se realizaba con penicilina, pero en la actualidad se suele tratar con una cefalosporina de tercera generación, ya que algunas cepas presentan sensibilidad disminuida a la penicilina, y con la cefalosporina también se cubren otras etiologías de las meningitis bacterianas.

Actualmente se conoce que el factor clave para el éxito en el tratamiento de la meningitis meningocócica es la precocidad. Por ello, ante

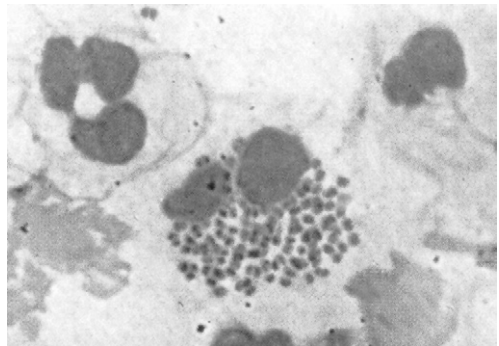


FIGURA 11.4

Imagen microscópica de *Neisseria* (granos de café intracelulares y extracelulares).

una posible sospecha de esta infección, se debe proceder de manera inmediata a administrar antibióticos adecuados. Habitualmente se recurre a la administración parenteral inmediata de una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona).

En la prevención también utilizamos antimicrobianos (quimioprofilaxis) para prevenir que aquellas personas que se hayan podido contagiar desarrollen la enfermedad meningocócica. Esta quimioprofilaxis (p. ej., con rifampicina) sólo la indicaremos en los contactos estrechos y para proteger a las personas más susceptibles a la enfermedad, como son los niños de menor edad. Indicaremos quimioprofilaxis en los niños hermanos de un enfermo, compañeros de guardería, quienes hayan pernoctado en la misma habitación que el enfermo, etc., no indicándola en compañeros de juegos ocasionales, compañeros de autobús, etc. En el domicilio de un enfermo administraremos quimioprofilaxis a los adultos (padres y hermanos mayores) si hay niños pequeños, para evitar que contagien a los niños pequeños, quienes son los que corren más peligro de enfermar.

Existen **vacunas antimeningocócicas** para algunos serogrupos (p. ej., A y C). La

vacuna frente al serogrupo C se encuentra incluida en el calendario vacunal en nuestro país y protege exclusivamente de la infección frente a este serogrupo. No existe ninguna vacuna suficientemente eficaz para prevenir la enfermedad causada por el meningococo del serogrupo B, por lo que éste es actualmente la causa más frecuente de infección en nuestro medio.

11.4 COCOS ANAEROBIOS

Existen numerosas especies de cocos grampositivos y gramnegativos anaerobios. En general, forman parte de la flora normal de la boca, intestino, uretra y vagina, donde no producen patología. Sin embargo, en asociación con otros microorganismos contribuyen al desarrollo de la caries y la enfermedad periodontal (sección 34.2). También intervienen en procesos infecciosos graves (neumonías por aspiración, abscesos cerebrales, gangrenas, pie diabético, infecciones asociadas a úlceras por presión, etc.) (v. sección 26.3.4 y cap. 31), sobre todo en enfermos inmunocomprometidos.

Bacilos grampositivos

12

Emilio Pérez Trallero,
Marina de Cueto López y
Consuelo Miranda Casas

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las principales infecciones causadas por bacterias del género *Corynebacterium*.
- Las principales infecciones causadas por bacterias del género *Bacillus*.
- La importancia y principales cuadros infecciosos causados por bacilos grampositivos anaerobios.

12.1 CORYNEBACTERIUM

Las bacterias corineformes son un grupo de bacilos pleomorfos grampositivos que se disponen en agrupaciones características, seme- jando empalizadas y letras chinas. Es un grupo amplio de bacterias cuyas relaciones y taxonomía son complejas.

Son anaerobios facultativos, catalasa positivos, y se denominan también **difteroides** porque en su forma son parecidos a *Corynebacterium difteriae*.

La mayoría son saprófitos inofensivos que se encuentran en la flora normal de la piel y las mucosas, aunque en ciertas circunstancias, sobre todo en estados de inmunodepresión, pueden comportarse como patógenos oportunistas. *C. difteriae* (el agente etiológico de la difteria), *Corynebacterium jeikeium* (que causa infecciones en inmunodeprimidos) y *C. urealyticum* (que es causa de infecciones urinarias complicadas) son tres de las especies más importantes como patógenos humanos.

12.1.1 *Corynebacterium difteriae*

La **difteria** es una enfermedad infecciosa aguda producida por cepas toxigénicas de *C. difteriae*, y el hombre es el único reservorio conocido.

La puerta de entrada habitual de la difteria es el tracto respiratorio superior, generalmente la faringe, donde el microorganismo se multiplica y elabora su toxina, que causa necrosis de los tejidos. Solamente las cepas que portan un bacteriófago producen la exotoxina de *C. difteriae*.

La respuesta local inflamatoria provoca la formación de la **seudomembrana diftérica**, compuesta por bacterias, tejido necrótico, fagocitos y fibrina. Esta membrana aparece primero en las amígdalas y la faringe, y luego se extiende hacia la nasofaringe, la laringe y la tráquea, causando dificultad respiratoria y asfixia.

Desde la lesión local, la toxina producida por *C. difteriae* es absorbida y sus efectos tóxicos afectan fundamentalmente al corazón y al sistema nervioso, originando fallo cardíaco

y parálisis de los pares craneales y de los nervios periféricos. La muerte puede producirse por obstrucción respiratoria o por miocarditis causada por la toxina. Existe también otra forma de difteria, la **difteria cutánea**, más común en áreas tropicales.

El diagnóstico inicial de la difteria se realiza exclusivamente por los síntomas clínicos, debiéndose iniciar el tratamiento de inmediato. El diagnóstico definitivo se hace por aislamiento del microorganismo en cultivo del exudado faríngeo y demostración posterior de la producción de toxina por inoculación en animales o *in vitro*.

El diagnóstico diferencial incluye la mononucleosis infecciosa, las faringitis virales y estreptocócicas y la angina de Vincent (sección 15.2).

Hace muchos años, cuando la difteria era una enfermedad común, podía llegarse fácilmente al diagnóstico por examen microscópico de preparaciones efectuadas tomando una muestra con escobillón de la zona de faringe expuesta tras despegar una membrana. En estas preparaciones podía observarse *C. diphtheriae* con morfología típica «en empalizada» y letras chinas. Hoy, en general, es muy difícil hacer este diagnóstico microscópico, por lo que es ineludible confirmar todos los casos sospechosos mediante cultivo.

El tratamiento de la difteria requiere el empleo inmediato de antitoxina para neutralizar la toxina diftérica antes de que penetre en las células (luego ya no es neutralizable) y antibióticos, penicilina o eritromicina; además, puede ser necesario realizar traqueotomía o intubación.

En la actualidad, la enfermedad, que es de declaración obligatoria, está prácticamente erradicada en nuestro país.

La prevención de la difteria se realiza con la administración de vacunas constituidas por antitoxina o toxoide diftérico, que es toxina diftérica tratada con formol, con lo que pierde su toxicidad, pero no su antigenicidad. La vacuna de la difteria se suele administrar en niños menores de

7 años acompañada de la del tétanos y la tos ferina, como vacuna triple o DTP (**difteria, tétanos, Pertussis**).

12.1.2 *Corynebacterium jeikeium*

Es un comensal de la piel con gran tendencia a causar infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos; penetra generalmente a través de lesiones cutáneas, sobre todo incisiones de catéteres centrales o periféricos, produciendo sepsis. Es un típico ejemplo de bacteria multiresistente, pues es resistente a todos los antibióticos excepto a vancomicina.

12.1.3 *Corynebacterium urealyticum*

Se encuentra colonizando la piel del 25 al 37% de los pacientes hospitalizados y además tiene gran capacidad para adherirse a las células uropiteliales, por lo que es causa de infecciones urinarias, especialmente en pacientes con alteraciones anatómicas del tracto urinario. Es el agente causal de un tipo grave de cistitis denominada cistitis incrustante.

12.2 **LISTERIA**

Las bacterias del género *Listeria* son bacilos cortos grampositivos aerobios no esporulados y móviles con un movimiento característico en tumbos, de extremo sobre extremo.

L. monocytogenes es una bacteria muy ubicua que se encuentra en el suelo, el polvo, los productos animales, etc. El microorganismo se transmite a través de alimentos, sobre todo leche mal pasteurizada; también existen portadores sanos que eliminan *Listeria* en las heces, en particular el personal que se ocupa de la crianza y matanza de animales.

L. monocytogenes es la causante de la **listeriosis**, que se manifiesta como sepsis y meningitis en recién nacidos, en ancianos y en individuos inmunocomprometidos.

La infección en adultos sanos es asintomática, pero en mujeres embarazadas el microorganismo atraviesa la placenta y puede dar lugar a aborto o a infección del feto. Aunque en la mayoría de los casos la sepsis neonatal por *Listeria* ocurre intraútero por paso transplacentario del microorganismo durante la infección de la madre, también puede producirse intraparto debido a una colonización del tracto genital materno con *Listeria*.

El diagnóstico se efectúa por cultivo de las muestras adecuadas, hemocultivos y/o líquido cefalorraquídeo (LCR).

El tratamiento de la listeriosis se hace con ampicilina, pues las cefalosporinas son poco eficaces.

12.3 BACILLUS

Las bacterias del género *Bacillus* son bacilos grampositivos esporulados, aerobios o facultativos, y catalasa positivos.

Los *Bacillus* están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son contaminantes frecuentes de las muestras clínicas; por ello, el simple hallazgo de un *Bacillus* en una muestra no es suficiente para considerar que está produciendo una infección.

Bacillus anthracis es el agente causal del **ántrax** o **carbunco**, una infección que antes de disponerse de vacunas adecuadas constituía una zoonosis muy extendida y de gran interés económico por ser una importante causa de mortalidad en el ganado vacuno y ovino.

El ántrax también puede afectar al hombre, fundamentalmente a trabajadores relacionados con industrias ganaderas. Hoy día el ántrax humano es muy poco frecuente y su principal forma es el **ántrax cutáneo**. En éste la infección ocurre a través de una solución de continuidad en la piel y por contacto con un animal infectado o sus productos (piel, pelo, etc.). Al cabo de un período de 2 o 3 días se desarrolla una pequeña ampolla o pápula, alrededor

de la cual aparece típicamente un anillo de vesículas que se ulceran, se secan y ennegrecen formando una escara característica (**pústula maligna**) con aspecto de una joya «carbunco o carbunco»; la infección puede extenderse y diseminarse, y la mortalidad sin tratamiento puede llegar al 20%.

Existen también formas pulmonares e intestinales del ántrax que son mucho más graves y se producen por inhalación o ingestión de gran cantidad de esporas (la dosis infectante es de más de 10.000 esporas).

El diagnóstico se hace por cultivo de las muestras adecuadas (exudados de las lesiones, hemocultivos, esputos, aspirados gástricos, heces). En el manejo de los cultivos sospechosos de ser *B. anthracis* se deben tomar precauciones para prevenir la formación de aerosoles, manejándolos en cabinas de bioseguridad, o la autoinoculación cuando se manejan muestras que pueden contener *B. anthracis*, por su gran contagiosidad.

Dadas las características de alta contagiosidad, gravedad de la infección y la resistencia frente a los agentes ambientales de las esporas de *B. anthracis*, éste es uno de los microorganismos que puede ser usado como arma en la llamada **guerra bacteriológica** y, de hecho, ya ha sido utilizado en acciones de **bioterrorismo**. Ante una sospecha de contaminación accidental por un producto sospechoso de contener esporas de *B. anthracis*, deben establecerse las medidas adecuadas para evitar su diseminación (es decir, el material sospechoso no debe abrirse, y si ya se ha abierto debe introducirse en una bolsa de plástico). Las personas potencialmente afectadas deben ser estudiadas para descartar la presencia de este organismo y para ello se tomarán frotis nasales. Todas las muestras y cultivos sospechosos de contener *B. anthracis* deben ser estudiados bajo estrictas medidas de seguridad biológica en laboratorios especiales, y en su envío a laboratorios de referencia deben seguirse escrupulosamente las normas de seguridad utilizando para el

transporte contenedores de seguridad homologados (sección 9.3 y fig. 9.4) y agencias de transporte autorizadas.

Bacillus cereus es el agente causal de una toxiinfección alimentaria debida a una enterotoxina preformada en el alimento. Esta toxiinfección es consecuencia directa de que las esporas de *B. cereus* pueden sobrevivir a los procedimientos normales de cocinado, y cuando las condiciones de conservación del alimento no son las adecuadas pueden germinar y multiplicarse. La infección se asocia con ingestión de arroz, carnes y salsas contaminadas, y se manifiesta con diarrea y vómitos. El diagnóstico se establece mediante cultivos cuantitativos del alimento sospechoso y determinando el número de microorganismos por gramo.

Algunas especies de *Bacillus* producen esporas extraordinariamente resistentes y, por ello, se utilizan para controlar la eficacia de los procedimientos de esterilización. La destrucción de esporas de *Bacillus subtilis* se emplea para controlar la eficacia de la esterilización por calor seco y por óxido de etileno, y las esporas de *Bacillus stearothermophilus* para comprobar la eficacia de la esterilización por autoclave (sección 7.6.7).

12.4 CLOSTRIDIUM

Las bacterias del género *Clostridium* son bacilos grampositivos anaerobios esporulados, catalasa negativos. Se encuentran distribuidos en la naturaleza en el suelo y el polvo, son parte de la flora normal del tracto intestinal y se comportan como patógenos oportunistas.

La mayoría de las infecciones por *Clostridium* son de origen endógeno, aunque en algunos casos pueden producirse infecciones por adquisición de *Clostridium* de fuentes exógenas, como es el caso del botulismo, el tétanos, la gastroenteritis por *C. perfringens* y las infecciones de heridas.

Existen factores predisponentes que favorecen el desarrollo de una infección por anaerobios: cirugía previa, traumatismos, mala vascularización de tejidos, tratamiento con inmunosupresores o múltiples antibióticos y la presencia de enfermedades graves, como cáncer o diabetes.

Las infecciones por anaerobios suelen ser endógenas y es frecuente encontrar mezclas de microorganismos anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*, etc.) y aerobios (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, etc.).

Debe sospecharse infección por anaerobios cuando las heridas huelen mal, cuando hay abscesos, tejidos necróticos y en las heridas por mordeduras humana o de animales.

12.4.1 *Clostridium perfringens*

C. perfringens es un organismo ubicuo que se encuentra en el suelo, en el agua y en el tracto intestinal del hombre y de muchos animales. *C. perfringens* es la especie de *Clostridium* más frecuentemente aislada de muestras clínicas, pudiendo encontrarse en múltiples circunstancias clínicas que van desde simple contaminación de heridas a celulitis (fig. 12.1), infección postoperatorio, gangrenas, bacteriemia, etc.

Respecto a la patogenicidad, *C. perfringens* elabora una gran cantidad de toxinas que facilitan su diseminación en los tejidos, por lo que es capaz de producir una rápida destrucción del tejido infectado.

La **gangrena gaseosa** (gangrena=podredumbre) (sección 30.3.2) es una infección muy grave que se produce, generalmente, en heridas traumáticas (sobre todo fracturas abiertas) o quirúrgicas, evolucionando muy rápidamente con formación de gas y necrosis muscular. Los pacientes más propensos a desarrollar esta gravísima infección son aquellos con problemas circulatorios, sobre todo en los miembros inferiores (p. ej., pacientes obesos, ancianos y diabéticos). La zona de la infección aparece de color más oscuro, con edema, puede haber mal olor y dolor intenso. A la palpación se aprecia **crepitación**

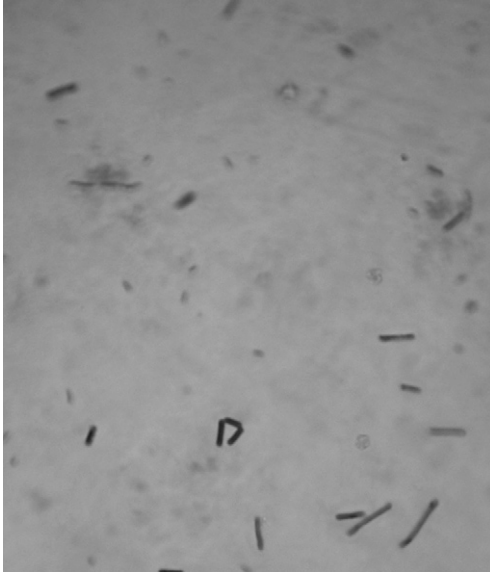


FIGURA 12.1

Tinción de Gram de tejido infectado por *Clostridium*. Se observan abundantes bacilos grampositivos, algunos esporulados.

(un sonido especial) debido a la presencia de gas en los tejidos.

El tratamiento es quirúrgico y muy urgente, con desbridamiento y extirpación de todos los tejidos afectados, y antibióticos activos frente a anaerobios a dosis altas.

Más frecuentes que la gangrena gaseosa son las infecciones de heridas y las infecciones abdominales, en las que *C. perfringens* está generalmente asociado a otros microorganismos, aerobios y anaerobios, formando parte de una infección polimicrobiana.

El diagnóstico de estas infecciones se hace por cultivo del exudado de herida, y en el caso de la gangrena gaseosa hay que realizar también hemocultivos, porque en algunos casos se produce bacteriemia.

C. perfringens puede dar lugar a **intoxicaciones alimentarias**, que se producen por la ingestión de carne poco cocida contaminada con formas vegetativas; en el intestino se produce la

esporulación con formación de una enterotoxina que causa vómitos y diarrea. El diagnóstico se hace por cultivo cuantitativo del alimento, donde se encuentran más 100.000 esporas por gramo, y por cultivo de las heces de los enfermos, donde se encuentran más de 10^6 esporas por gramo.

12.4.2 *Clostridium botulinum*

C. botulinum es el agente causal del **botulismo**, una grave enfermedad producida por una toxina elaborada por el microorganismo. La toxina actúa bloqueando la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la unión neuromuscular, ocasionando una parálisis muscular flácida aguda, que afecta primeramente a los pares craneales y luego desciende afectando simétricamente a los músculos del tórax y las extremidades. La muerte se produce por insuficiencia respiratoria, por parálisis del diafragma y los músculos intercostales, o de la lengua y los músculos de la faringe, con oclusión de las vías aéreas superiores. La **toxina botulínica** es uno de los productos más tóxicos existentes, y por ello se piensa que pueda ser utilizado en acciones de guerra bacteriológica o como elemento de acciones de bioterrorismo.

La enfermedad puede adquirirse por diferentes mecanismos:

1. Transmisión por alimentos: es la forma más frecuente de botulismo. La toxina botulínica, que es termolábil y puede eliminarse por cocción de los alimentos, se ingiere preformada en alimentos contaminados, sobre todo conservas domésticas.
2. Infección de heridas: en la herida infectada, *Clostridium* produce su toxina, que pasa a la sangre.
3. Botulismo infantil: se produce por la ingestión de esporas con alimentos en las primeras semanas de vida. Las esporas germinan en el tubo digestivo y se convierten en formas vegetativas que producen *in vivo* toxina botulínica.

12.4.3 *Clostridium tetani*

C. tetani es el agente causal del **tétanos**. Se encuentra distribuido en la naturaleza, en la tierra y en el suelo, y sus esporas pueden introducirse a través de heridas. En las heridas sucias, en las que se dan condiciones favorables para su desarrollo, produce una potente exotoxina, que es liberada por la autólisis de la bacteria.

En el tétanos se produce una afectación del sistema nervioso central, por la acción de la toxina que se fija a las terminaciones nerviosas, bloqueando los impulsos inhibitorios y provocando espasmos musculares prolongados y dolorosos. La acción de la toxina tetánica se manifiesta por la aparición de contracturas de todos los grupos musculares voluntarios; en la cara aparece una expresión característica, por la contracción de la musculatura facial, que se conoce como risa sardónica o trismus, y en estadios más avanzados aparece rigidez o espasticidad de toda la musculatura extensora, adoptándose una postura en arco rígido u **opistótonos** (fig. 12.2) en la que el enfermo está totalmente arqueado y apoya únicamente la nuca y los talones sobre la cama. La muerte se produce generalmente por parálisis respiratoria y asfixia.

El tratamiento, además de las medidas de soporte necesarias, requiere la administración de relajantes musculares y de antitoxina tetánica para bloquear la acción de la toxina.

La profilaxis del tétanos se realiza mediante la administración de vacunas preparadas con



FIGURA 12.2

Dibujo en el que se muestra un soldado herido víctima del tétanos.

toxoides tetánico (toxina inactivada) que se administran, en niños, junto con la vacuna de la difteria y la tos ferina (vacuna DTP) (sección 8.4.1). Es necesario revacunar cada 5 años para mantener niveles protectores de antitoxina.

Debe administrarse una dosis profiláctica de vacuna en todos los casos en que se produzcan heridas traumáticas o por mordedura, y si no existe constancia de una vacunación correcta, repetir la dosis después de 1 y 3 meses.

12.4.4 *Clostridium difficile*. Colitis postantibiótica

C. difficile produce cuadros graves de diarrea en pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado (sección 29.4.8). Los antibióticos causan una alteración de la flora intestinal con sobrecrecimiento de *C. difficile*, que elabora una toxina responsable de la diarrea en el intestino.

Las formas esporuladas permanecen durante largos períodos de tiempo en el medio ambiente y pueden transmitirse de persona a persona a través de fómites o de las manos del personal que atiende a estos enfermos, por lo que puede originar brotes de infección nosocomial.

Para evitar la diseminación de las esporas y la transmisión de la infección, es necesario el aislamiento entérico de los enfermos, la desinfección del material y un cuidadoso lavado de manos después del contacto con estos pacientes.

El diagnóstico de la infección se hace demostrando la presencia de la toxina en las heces del paciente.

12.5 *LACTOBACILLUS* *Y ACTINOMICES*

1. *Lactobacillus*. Son bacilos grampositivos que, aunque incapaces de usar el oxígeno como aceptor final de electrones en su respiración, pueden crecer (aunque lentamente) en presencia de oxígeno (aerotolerantes) (sección 2.5.1). Son bacterias capaces de

producir ácido láctico (a partir de azúcares) que inhibe el crecimiento de otras bacterias. Son bacterias de gran importancia en la industria alimentaria e intervienen en la producción de yogur. En el ser humano, *Lactobacillus* spp. es parte de la flora vaginal normal, de la flora de la boca y del tubo digestivo, y constituye una barrera natural frente a las infecciones por su acción inhibidora de otras bacterias patógenas.

2. **Actinomices.** Son bacilos grampositivos anaerobios que crecen con ramificaciones. Forman parte de la flora normal y se encuentran en la boca y el intestino. Además de colaborar en el establecimiento de algunas infecciones como la caries y la enfermedad periodontal, pueden ocasionar infecciones de diversos tejidos llamadas actinomycosis.

Escenario clínico 8

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Bacilos gramnegativos

13

Álvaro Pascual Hernández,
Luis Martínez Martínez y
Marina de Cueto López

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las características microbiológicas de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*.
- El interés de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* como causantes de patología infecciosa.
- Las principales infecciones causadas por bacterias del género *Salmonella* y *Shigella*.
- Las principales infecciones causadas por *Escherichia coli*.
- La acción toxigénica de *Vibrio cholerae* sobre la mucosa intestinal.
- El papel de *Campylobacter* como causante de gastroenteritis.
- El papel de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* como patógenos oportunistas.
- El papel en patología infecciosa de las bacterias del género *Bacteroides*.

13.1 ENTEROBACTERIACEAE

Con el nombre genérico de **enterobacterias** o **bacterias entéricas** se denomina a los bacilos gramnegativos aerobios/anaerobios facultativos que se encuentran en gran cantidad en el intestino humano y pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* (tabla 13.1). Existen también otras bacterias entéricas que se aíslan del intestino, como *Pseudomonas* y *Vibrio*, pero no las denominaremos enterobacterias.

Morfología y características generales

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* crecen bien en la mayoría de los medios de cultivo, y forman colonias de distinta morfología, según sus propiedades metabólicas y los componentes del medio. Todas fermentan la glucosa,

reducen los nitratos a nitritos y son oxidasa negativas.

Forman parte de la microbiota intestinal humana normal, donde llegan a alcanzar concentraciones en heces del orden de 10^9 (1.000 millones) bacterias por gramo. Sin embargo, no debe olvidarse que, a pesar de este número, las bacterias aerobias y facultativas constituyen menos del 1% de la microbiota total de las heces, donde los anaerobios (principalmente *Bacteroides*) llegan a alcanzar cifras de 10^{11} (100.000 millones) bacterias por gramo.

Epidemiología y patogenia de infecciones debidas a *Enterobacteriaceae*

La importancia de las bacterias de esta familia en microbiología clínica es extraordinaria, habiéndose calculado que aproximadamente un

Tabla 13.1 Principales cuadros clínicos de algunos bacilos gramnegativos

Agente causal	Lugar de la infección	Cuadro clínico
<i>Escherichia coli</i>	Infección urinaria	Cistitis
	Infección intestinal	Pielonefritis
		Diarrea del viajero
		Gastroenteritis
Infección intraabdominal	Síndrome hemolítico-urémico	
	Abscesos	
Infección generalizada	Peritonitis	
	Bacteriemia	
<i>Salmonella</i> spp.	Sepsis	
	Shock séptico	
<i>Salmonella typhi</i>	Sistema nervioso central	Meningitis neonatal
	Infección intestinal	Toxiinfección alimentaria
<i>Shigella</i>	Infección generalizada	Fiebre tifoidea
<i>Yersinia</i>	Infección intestinal	Disentería bacilar
	Infección generalizada	Peste bubónica
<i>Vibrio cholerae</i>	Infección intestinal	Gastroenteritis
	Infección intestinal	Cólera
<i>Campylobacter jejuni</i>	Infección intestinal	Campilobacteriasis
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección hospitalaria	Bacteriemia
<i>Acinetobacter</i>	Infección hospitalaria	Bacteriemia
<i>Bacteroides</i>	Infecciones mixtas	Abscesos

50% de las infecciones diagnosticadas en los laboratorios de microbiología se deben a *Enterobacteriaceae*.

Las *Enterobacteriaceae* de la microbiota intestinal (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*) colonizan al hombre sin producir enfermedad y aportándoles ventajas (síntesis de vitaminas, antagonistas de elementos cancerígenos). Sin embargo, cuando estas enterobacterias comensales se introducen en zonas anatómicas estériles y se dan condiciones para su desarrollo (como el tracto urinario o peritoneo), la persona sufre una infección (cistitis, peritonitis). Los pacientes hospitalizados se colonizan rápidamente con cepas endémicas del hospital (muchas veces multirresistentes a los antibióticos), en la piel y el

tracto respiratorio, y son una causa importante de infecciones hospitalarias.

Otras enterobacterias, como *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* son siempre patógenas, y su presencia en una muestra es indicativa de infección clínica.

Todas las enterobacterias (así como casi todas las demás bacterias gramnegativas) poseen lipopolisacárido en la pared celular, una endotoxina que se libera durante la fase de crecimiento bacteriano o después de que las defensas del huésped destruyan estas bacterias. La liberación de esta endotoxina desencadena una serie de reacciones sistémicas que dan lugar al shock séptico que sigue a algunas infecciones por bacterias gramnegativas.

13.1.1 *Salmonella*, *Salmonella enterica* y *Salmonella typhi*

Actualmente, el género *Salmonella* incluye dos especies (*Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*) y numerosos serotipos que tradicionalmente se designan como si fuesen especies, aunque esto sea incorrecto según un criterio purista y rigurosamente científico. Dentro del género *Salmonella* se encuentra el serotipo *Salmonella typhi*, que es la causa de la **fiebre tifoidea** (v. tabla 13.1) (sección 29.2), denominada vulgarmente **tifus** (no debe confundirse con el tifus exantemático). La fiebre tifoidea es una enfermedad de declaración obligatoria.

El único reservorio de *S. typhi* es el hombre, a diferencia de la mayoría de las otras *Salmonella*, cuyo reservorio principal está en los animales.

El mecanismo de transmisión es fecal-oral. La infección se adquiere por contacto directo con enfermos o portadores asintomáticos, o indirectamente por ingestión de alimentos o agua contaminados con materia fecal humana.

Los casos de fiebre tifoidea están relacionados con las condiciones de vida y sanitarias de un país. La mejora de las condiciones sanitarias, el sistema de evacuación de aguas residuales, la cloración de las aguas y la detección y el tratamiento de portadores han hecho que esta enfermedad disminuya de forma importante en los países desarrollados, aunque en los países en vías de desarrollo continúa siendo endémica.

El diagnóstico microbiológico de fiebre tifoidea se realiza por aislamiento de *S. typhi* en hemocultivo o heces.

Otros serotipos de *Salmonella*, como *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium*, producen gastroenteritis y son la causa de la mayoría de las gastroenteritis transmitidas por alimentos o toxiinfecciones alimentarias. El diagnóstico microbiológico en casos de toxiinfecciones alimentarias se realiza mediante coprocultivo (cultivo de heces).

13.1.2 *Shigella*

Las especies de *Shigella* producen diarreas y dolor abdominal con moco y sangre (diarreas invasivas) (v. tabla 13.1) (sección 29.4.4). Cuando el proceso es muy grave, además de sangre puede aparecer pus en las heces; se denomina entonces **disentería** bacilar, una infección intestinal de declaración obligatoria.

El reservorio es únicamente humano. La infección se produce por ingestión de alimentos o agua contaminada con heces humanas, o por transmisión de persona a persona. El mecanismo por el que produce diarrea es la invasión directa de la mucosa intestinal y la producción de una enterotoxina. El diagnóstico se hace por coprocultivo.

13.1.3 *Escherichia coli*

E. coli es microbiota normal del tracto gastrointestinal del hombre y numerosos animales. En el hombre constituye el microorganismo aerobio más abundante y alcanza concentraciones bacterianas en las heces del orden de 10^9 bacterias por gramo.

Patogenicidad

E. coli posee numerosos factores de virulencia, pero éstos no están presentes en todas las cepas. Así, la mayoría de las cepas saprofitas carecen de factores de virulencia. Otros *E. coli* tienen factores específicos de virulencia que les permiten causar desde infecciones urinarias hasta infecciones muy graves, como el síndrome hemolítico-urémico.

Las infecciones más importantes causadas por *E. coli* son (tabla 13.1):

- 1. Infecciones urinarias.** La causa más frecuente de infección urinaria es *E. coli* (cistitis, pielonefritis). La mayoría de las infecciones urinarias no complicadas (es decir, que no evolucionan a pielonefritis ni sepsis) causadas por *E. coli* ocurren en mujeres jóvenes y son debidas a la penetración

en vejiga de las bacterias que colonizan la región periuretral.

- 2. Infecciones intestinales.** Diferentes tipos de *E. coli* causan distintos tipos de infecciones intestinales. Aunque el papel de *E. coli* como causante de diarreas infantiles es conocido desde hace muchos años, hasta hace poco no se ha conocido su papel como responsable en muchas ocasiones de la llamada **diarrea del viajero** (sección 29.4.6).

Otras cepas de *E. coli* (*E. coli* enteroinvasivas) causan una gastroenteritis semejante a la producida por *Shigella*, mientras que otras (*E. coli* toxigénicos) segregan enterotoxinas análogas a las de *Vibrio cholerae*, pudiendo ocasionar un cuadro de diarrea acuosa semejante al cólera pero de mucha menor intensidad. Algunas cepas de *E. coli* (O157, *E. coli* enterohemorrágico) producen una toxina especial que origina el **síndrome hemolítico-urémico** (enfermedad muy grave que causa fallo renal) y presentan gran importancia por su gravedad y por la aparición de brotes.

- 3. Infecciones intraabdominales.** También son frecuentes las infecciones abdominales, sobre todo abscesos y peritonitis. Estas infecciones se producen cuando *E. coli* del contenido intestinal (intestino grueso) contamina sitios normalmente estériles (perforación espontánea o accidental, contaminación durante la cirugía). Suelen ser infecciones polimicrobianas en las que *E. coli* se encuentra junto con otras enterobacterias y anaerobios.
- 4. En pacientes hospitalizados.** *E. coli* puede colonizar el tracto respiratorio y la piel de los enfermos, al igual que otras enterobacterias o microorganismos ambientales. Esta colonización puede ser el origen de neumonías (por aspiración de secreciones respiratorias contaminadas), infecciones de heridas quirúrgicas, etc. En algunos casos, desde un foco de infección, puede

pasar a la sangre y originar bacteriemia y sepsis.

- 5. Sepsis y meningitis neonatal.** Actualmente las infecciones neonatales por estreptococo del grupo B son muy infrecuentes y *E. coli* y otras enterobacterias, junto con enterococos, son la causa más importante de sepsis y meningitis neonatal.
- 6. Bacteriemias.** *E. coli* es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia se aísla de hemocultivos, sobre todo en enfermos con infección nosocomial. Estas bacteriemias pueden dar lugar (como todas las bacteriemias por gramnegativos) a sepsis y, en último extremo, a shock séptico desencadenado por la acción tóxica de la endotoxina o lipopolisacárido capsular.

E. coli es, como hemos indicado, microbiota habitual del intestino humano, donde se encuentra en altísima cantidad. Cuando un sistema de abastecimiento de agua sufre una contaminación fecal (comunicación entre alcantarillado y tuberías de agua), se encuentra abundante cantidad de *E. coli* en el agua. Por ello, la presencia de *E. coli* en el agua indica que no es apropiada para el consumo humano. La técnica de determinación cuantitativa de *E. coli* en aguas se denomina **colimetría**.

13.1.4 *Yersinia*

Dentro del género *Yersinia* se incluyen *Yersinia enterocolitica*, una causa de **gastroenteritis**, y *Yersinia pestis*, el agente causal de la **peste bubónica** (v. tabla 13.1).

Y. pestis (antes clasificada en el género *Pasteurella* [sección 14.5] como *Pasteurella pestis*) se encuentra en muchas especies animales como conejos, liebres y otros roedores, pero las ratas son el reservorio principal en zonas urbanas. El microorganismo se transmite entre estos animales por las pulgas, que también pueden infectar a animales carnívoros. El hombre adquiere la enfermedad cuando le pica una pulga infectada o

maneja animales infectados. La infección también puede transmitirse a través de secreciones respiratorias de personas infectadas.

La enfermedad es conocida desde los tiempos bíblicos y se caracteriza por la presencia de fiebre y una inflamación de los ganglios linfáticos infectados, que se denominan bubones, y de ahí que a esta forma de presentación se la llame **peste bubónica**. En los días siguientes pueden aparecer sepsis y neumonía, que es siempre mortal si el tratamiento se retrasa más de un día. Hoy día esta enfermedad es prácticamente desconocida en nuestro medio y ha quedado en general restringida a zonas del Tercer Mundo (aunque de manera muy esporádica aparecen casos en países como EE.UU.). Las ratas infectadas en los barcos representan el peligro de introducir la infección en zonas exentas de ésta.

La peste es la enfermedad 020 de la clasificación internacional, y los casos sospechosos deben ser inmediatamente comunicados a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es una de las tres enfermedades que requieren cuarentena con carácter internacional, siendo el período máximo de aislamiento de 6 días. De acuerdo con el **Reglamento Sanitario Internacional**, cuarentena es el tiempo en que a un buque, aeronave o vehículo se le aplican las medidas dispuestas para prevenir la propagación de la enfermedad, siendo las tres **enfermedades cuarentenales** cólera, peste y fiebre amarilla (sección 8.1.1).

Los enfermos de peste bubónica adecuadamente tratados no presentan un riesgo especial de contagio, pero las formas neumónicas sí presentan peligro de diseminación del microorganismo por aerosoles y deben ser sometidas a un riguroso aislamiento respiratorio. Ante un enfermo y sus contactos se debe enfatizar en la eliminación de las pulgas (desinsectación).

Por sus especiales características de contagiosidad y gravedad, *Y. pestis* es una bacteria que se ha intentado utilizar en acciones de guerra bacteriológica y es uno de los microorganismos

susceptibles de ser empleado en acciones de bioterrorismo.

13.1.5 Otras *Enterobacteriaceae*

Serratia, *Proteus* y *Klebsiella* son bacterias que se encuentran normalmente en el tracto digestivo y aparecen asociadas sobre todo a infección hospitalaria de origen endógeno.

13.2 *VIBRIO*

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Vibrio* son bacilos gramnegativos, curvos (primitivamente se llamó *Vibrio comma*), fermentadores, oxidasa positivos y móviles por medio de flagelos polares. Son habitantes del agua del mar y las aguas dulces, y se encuentran como microbiota normal en muchos animales acuáticos.

Patogenicidad

El patógeno más importante de este género es *Vibrio cholerae*, el agente causal del **cólera** (v. tabla 13.1). El reservorio es humano, pero puede mantenerse viable en el interior de ciertas amebas habitantes de aguas dulces que han tenido contaminación fecal. El cólera es una gastroenteritis debida a una exotoxina llamada toxina colérica, que altera intensamente la permeabilidad de la mucosa del intestino delgado y da lugar a la pérdida de una gran cantidad de líquido que puede ser muy grave, hasta el extremo de que un paciente con una forma aguda puede morir en pocas horas a causa de la deshidratación y la pérdida de electrolitos (sección 29.3).

La mayoría de los casos de cólera en el mundo eran ocasionados por *V. cholerae* serotipo O1, del que en 1992 se declararon a la OMS en América Latina casi 750.000 casos (biotipo El Thor). Existen dos biotipos de *V. cholerae* O1 asociados con la enfermedad: el biotipo

«Clásico» y «El Thor». Actualmente un nuevo serotipo, O139 (serotipo Bengala), está causando un gran número de casos en Asia y hay peligro de que se convierta en el causante de una nueva pandemia.

Hasta 1993, año en que apareció el *V. cholerae* serotipo O139, todos los casos de cólera epidémico estaban ocasionados por el serotipo O1, de tal manera que a las cepas de *V. cholerae* pertenecientes a los otros serotipos se las llamaba *V. cholerae* no O1 o *V. cholerae* no aglutinables (NAG) o, erróneamente, NCV (Non Cholera Vibrio).

El cólera es una enfermedad de declaración obligatoria nacional e internacional, y es una de las enfermedades cuarentenables de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional que fija su período de incubación en 5 días (sección 8.1.1).

Aunque en nuestro medio es posible la aparición de casos aislados de infección por *V. cholerae* (inmigrantes o turistas), la aparición de epidemias se asocia siempre con pobres condiciones de salubridad (inadecuado suministro de agua potable, no depuración de aguas residuales, catástrofes naturales).

13.3 **CAMPYLOBACTER**

Morfología y características generales

Son bacilos gramnegativos con forma curvada en espiral, microaerófilos, oxidasa positivos y móviles.

Patogenicidad

La especie más importante, *Campylobacter jejuni*, produce infecciones intestinales con diarrea (campilobacteriosis) (v. tabla 13.1). Su reservorio principal lo constituyen las aves.

La infección se adquiere por ingestión de alimentos contaminados, sobre todo huevos y carne de pollo. La diarrea se produce por

invasión directa de la mucosa intestinal, por lo que es frecuente la presencia de leucocitos y sangre en las heces (sección 29.4.2).

El diagnóstico de las gastroenteritis por *Campylobacter* se hace por aislamiento del microorganismo en coprocultivo. Debe tenerse en cuenta que el cultivo de *Campylobacter* requiere medios de cultivo y condiciones de incubación especiales (más alta temperatura y menor concentración de oxígeno).

Una bacteria morfológicamente muy parecida a *Campylobacter* es *Helicobacter pylori*, que desempeña un papel muy importante en la etiología de la gastritis y las úlceras gástrica (sección 29.5).

13.4 **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo, aerobio estricto que posee un metabolismo oxidativo, por lo que se incluye dentro del grupo de los bacilos gramnegativos no fermentadores. Es móvil y oxidasa positivo. Sus colonias muchas veces producen una pigmentación característica y un olor afrutado particular.

Epidemiología y patogenia de las infecciones causadas por *P. aeruginosa*

P. aeruginosa se encuentra en la naturaleza (en suelo y agua), tiene muy pocos requerimientos nutritivos y es capaz de sobrevivir en ambientes hostiles. Puede encontrarse en muchos tipos de fluidos, incluyendo algunas soluciones antisépticas empleadas para lavado de manos y líquidos de desinfección de material clínico, esponjas de baño y objetos hospitalarios. Muchas veces coloniza al hombre sin causar enfermedad, pero puede producir infección cuando alcanzan localizaciones del organismo normalmente estériles a través de un traumatismo o infusión. En los sujetos inmunocompetentes raramente causa

enfermedad pese a elevadas dosis del microorganismo, pero en el huésped inmunodeficiente puede producirse una infección activa a partir de pequeñas colonizaciones de sus mucosas.

Es una causa muy importante de infecciones hospitalarias en general (v. tabla 13.1), aunque las más frecuentes son las infecciones de heridas quirúrgicas, quemaduras y las infecciones respiratorias, sobre todo neumonías que se produce después de colonizar el tracto respiratorio del huésped. Las bacteriemias por *P. aeruginosa* pueden ser muy graves y tienen una gran mortalidad por su tendencia a originar shock séptico.

Con frecuencia se encuentran cepas hospitalarias de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples antibióticos (cepas multirresistentes) que ocasionan brotes de infección nosocomial. El diagnóstico se efectúa por cultivo del material biológico (hemocultivo, orina, secreciones respiratorias, etc.) representativo de la localización de la infección.

13.5 ACINETOBACTER

Las bacterias del género *Acinetobacter* son cocobacilos gramnegativos, aerobios estrictos, oxidasa negativos, inmóviles y no fermentadores de la glucosa.

Epidemiología y patogenia de las infecciones debidas a *Acinetobacter*

Son bacterias muy difundidas en la naturaleza que forman parte de la microbiota ambiental y pueden estar presentes en la piel de las personas. Constituyen, después de *Pseudomonas*, las bacterias no fermentadoras más frecuentemente aisladas de muestras clínicas. Son bacterias en general de baja virulencia, cuyo interés radica en su capacidad de sobrevivir en las superficies húmedas y secas, en ser capaces de desarrollarse en medios pobres en nutrientes y en su capacidad de originar formas resistentes a casi todos los antibióticos conocidos.

Estas características hacen de estas bacterias unos excelentes patógenos oportunistas, de tal manera que colonizan con mucha frecuencia a los pacientes de larga estancia hospitalaria (v. tabla 13.1), sobre todo a los pacientes con ventilación asistida en las unidades de cuidados intensivos. Muchas veces *Acinetobacter* origina brotes y miniepidemias de infección nosocomial. A veces estos brotes nosocomiales de infección por *Acinetobacter* pueden ser tan importantes que obliguen a tomar medidas tan drásticas como el cierre de unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, la mayoría de aislamientos de muestras clínicas corresponden a colonización más que a verdaderas infecciones. En enfermos susceptibles, a partir de la colonización pueden originarse bacteriemia y septicemia.

13.6 BACILOS GRAMNEGATIVOS ANAEROBIOS (*BACTEROIDES*)

Características generales

Son parte de la microbiota normal del ser humano y se encuentran en la boca, en el tracto respiratorio superior y sobre todo en los tractos urogenital e intestinal, donde llegan a alcanzar, como ya se ha indicado, concentraciones del orden de 10^{11} microorganismos por gramo.

Entre todos los bacilos gramnegativos anaerobios, *Bacteroides fragilis* es el más frecuentemente aislado de muestras clínicas. *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Porphyromonas* son otros géneros de bacilos gramnegativos anaerobios que pueden causar infecciones por sí solos o en asociación con otras bacterias (p. ej., abscesos, enfermedad periodontal, infección de la herida quirúrgica, etc.) y son constituyentes de la flora del tubo digestivo.

Patogenicidad

B. fragilis es un bacilo gramnegativo anaerobio estricto y es el microorganismo predominante en la microbiota normal del colon. Se comporta

como patógeno oportunista mayoritariamente en presencia de otras bacterias, produciendo infección (infecciones mixtas) (v. tabla 13.1) cuando se dan una serie de factores que favorecen su desarrollo en los tejidos. Entre estos factores predisponentes se encuentran los traumatismos quirúrgicos y otros procesos que interrumpen la continuidad de las mucosas, la existencia de tejidos desvitalizados o su introducción en una localización normalmente estéril, como ocurre cuando se produce una aspiración del contenido orofaríngeo, que da lugar a una neumonía por aspiración.

La infección se caracteriza por la formación de abscesos; las localizaciones más frecuentes son la abdominal, del aparato genital femenino y pulmonar. Suelen ser infecciones polimicrobianas, en las que se encuentran *Bac-*

teroides junto con otros microorganismos anaerobios, microaerófilos y aerobios.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la infección se hace por cultivo del material obtenido de la lesión. Debe cuidarse el rápido envío de las muestras al laboratorio y la utilización de medios de transporte adecuados, pues las bacterias anaerobias pueden morir rápidamente en presencia de oxígeno.

Tratamiento

El tratamiento de los abscesos requiere drenaje quirúrgico, y en segundo término, el empleo de antibióticos activos. *B. fragilis* suele ser sensible a metronidazol, amoxicilina más ácido clavulánico, etc.

Escenario clínico 1

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

FERNANDO

Bacilos gramnegativos exigentes

14

Marina de Cueto López,
Estrella Martín Mazuecos y
Carmen Rodríguez-Avial López-Doriga

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las características microbiológicas básicas de *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Legionella* y *Bordetella*.
- El interés de *Haemophilus influenzae* como agente productor de infecciones.
- La epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la brucelosis humana.
- El papel de *Legionella* como agente etiológico de neumonías atípicas.
- El papel de *Bordetella* como causante de infección respiratoria.

14.1 HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Morfología y características generales

Haemophilus influenzae es una bacteria que presenta morfología variable (pleomorfismo) desde cocos o cocobacilos a bacilos de diferente longitud y aspecto, según sean sus condiciones de crecimiento. Se caracteriza por ser gramnegativa, inmóvil, aerobia facultativa, oxidasa y catalasa positiva. Es una bacteria nutricionalmente exigente y para poder desarrollarse en los medios de cultivo requiere que el medio contenga factores especiales de crecimiento. Los factores que requiere para crecer son hemina (factor X) y nicotinamida adenindinucleótido o NAD (factor V). El requerimiento de los factores X y V se utiliza para su identificación microbiológica. En medios de cultivo que no contienen los factores de crecimiento X y V, *H. influenzae* puede crecer formando **satelitismo** alrededor de colonias

de *Staphylococcus aureus* que le proporciona estos factores.

Las cepas más patógenas son capsuladas. La diferente composición antigénica de la cápsula sirve para clasificar *H. influenzae* en 6 serotipos diferentes (a, b, c, d, e, f); el serotipo b es el más virulento y el que con mayor frecuencia causa infecciones invasivas.

Epidemiología y patogenia de las infecciones debidas a *H. influenzae*

H. influenzae forma parte de la microbiota normal del tracto respiratorio superior y también puede colonizar la mucosa del tracto genital. Las cepas colonizadoras suelen ser cepas no capsuladas (cepas poco virulentas). La colonización por cepas capsuladas (más virulentas) es rara; sin embargo, las cepas capsuladas son las que con mayor frecuencia causan infecciones graves. La transmisión de *H. influenzae* ocurre de persona a persona a través de las secreciones respiratorias, por inhalación de las gotículas

producidas al toser o por contacto directo con las secreciones.

H. influenzae es un patógeno (tabla 14.1) sobre todo para niños entre 3 meses y 5 años de edad, aunque también puede causar infecciones en ancianos o en pacientes con patología subyacente. Desde la faringe, puede invadir fácilmente zonas contiguas del tracto respiratorio superior, originando otitis media aguda y más raramente sinusitis. Las cepas capsuladas también pueden producir epiglotitis aguda (una enfermedad muy grave), neumonía, sepsis, meningitis o artritis. Estas últimas formas clínicas se producen casi siempre a partir de una diseminación hematológica.

Prevención

Se dispone de una vacuna que confiere inmunidad frente a *H. influenzae* tipo b. Esta vacuna está incluida en el calendario vacunal de la mayoría de los países desarrollados. Gracias a la administración sistemática de la vacuna en población pediátrica, se ha producido una

reducción del 95% en la incidencia de las infecciones invasivas en niños menores de 5 años y actualmente estas infecciones son excepcionales. No existe vacuna frente a las cepas no capsuladas.

Diagnóstico

Se efectúa por cultivo a partir de las muestras adecuadas: hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR), secreciones respiratorias (esputo, lavado broncoalveolar, etc.). El cultivo ha de realizarse en medio de agar chocolate, que contiene los factores X y V y permite el crecimiento de *H. influenzae*.

Tratamiento

Actualmente, un 20-30% de las cepas de *H. influenzae* son productoras de betalactamasa, por lo que son resistentes a penicilinas como ampicilina y amoxicilina. En el tratamiento de estas cepas resistentes se utilizan penicilinas asociadas a inhibidores de bet alactamasas, como amoxicilina-ácido clavulánico, o bien cefalosporinas.

Tabla 14.1 Principales características epidemiológicas de los bacilos gramnegativos exigentes

Agente causal	Cuadro clínico	Mecanismo de transmisión
<i>Haemophilus influenzae</i>	Meningitis	Vía aérea
	Epiglotitis	Diseminación hematológica
	Otitis	
<i>Brucella melitensis</i>	Brucelosis o fiebre de Malta	Contagio directo
		Consumo leche contaminada
		Consumo productos lácteos contaminados
<i>Legionella pneumophila</i>	Neumonía	Inhalación agua contaminada
		Torres refrigeración
		Aire acondicionado
<i>Bordetella pertussis</i>	Tos ferina	Duchas
		Vía aérea

FERNANDO

14.2 BRUCELLA

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Brucella* son pequeños cocobacilos o bacilos cortos gramnegativos, inmóviles, aerobios estrictos, no capsulados, nutricionalmente exigentes y de crecimiento lento, catalasa y oxidasa positivos.

Epidemiología y patogenia de la infección por *Brucella* (v. tabla 14.1)

La brucelosis es una zoonosis producida por microorganismos del género *Brucella*. El reservorio de la infección son animales (cabras, ovejas, vacas y cerdos) enfermos o infectados a partir de los que la infección se transmite al hombre. En animales, la infección origina aborto, esterilidad, bacteriemia y fiebre; además de su importancia como reservorio de la brucelosis humana, ocasiona pérdidas económicas muy elevadas en las explotaciones ganaderas.

La brucelosis humana es una enfermedad de declaración obligatoria y se denomina también **fiebre de Malta**. *Brucella melitensis* afecta fundamentalmente a cabras y ovejas y es la especie responsable de la mayoría de los casos de brucelosis humana en España.

En el hombre, la vía de infección usual es el consumo de leche o de alimentos preparados con leche contaminada (queso, requesón, yogur) no pasteurizada o esterilizada. Existe otra forma directa de contagio en las personas que trabajan con animales infectados (veterinarios, empleados de mataderos, pastores, etc.), por lo que la brucelosis en estos trabajadores se considera enfermedad profesional.

Una vez que ha penetrado en el huésped a través de la piel o las mucosas (digestiva, conjuntival o respiratoria), las *Brucella* se diseminan a través de los ganglios linfáticos hasta el torrente circulatorio (originando bacteriemia), desde donde se distribuyen ampliamente en

órganos y tejidos. En el hombre, el período de incubación suele ser de 1 a 3 semanas (a veces varios meses) y la infección se manifiesta como una enfermedad febril caracterizada por sucesivos brotes febriles e intervalos afebriles. La duración de la enfermedad incluso sin tratamiento suele ser de unos 3 meses, y la mortalidad es muy baja.

Las bacterias del género *Brucella* tienden a perdurar en el interior de las células, en especial en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. La capacidad de *Brucella* para sobrevivir intracelularmente, escapando así a la acción de los antibióticos, dificulta su erradicación con muchos de los antibióticos a los que aparentemente es sensible *in vitro*.

La brucelosis se transforma con frecuencia en una enfermedad crónica que persiste durante meses o años. No son raras las complicaciones en forma de focalizaciones, sobre todo como infección osteoarticular; por ejemplo, artritis que afectan a rodilla, hombro, cadera, columna, etc.

Diagnóstico

Dada la diversidad de las manifestaciones clínicas de la brucelosis, el diagnóstico se realiza obligadamente por pruebas de laboratorio. La prueba más útil para el diagnóstico de esta enfermedad es el hemocultivo, pues la bacteriemia es habitual en las primeras fases de la enfermedad. *Brucella* es un microorganismo de crecimiento lento y muy exigente en sus requerimientos nutricionales, y por ello es necesario incubar los frascos de hemocultivo un período prolongado.

Aunque la bacteriemia es más frecuente en enfermos con fiebre, los hemocultivos pueden ser también positivos en enfermos sin fiebre en el momento de la toma. Por ello, los hemocultivos deben realizarse siempre aunque el enfermo no tenga fiebre, y siempre varias tomas. Por la dificultad de aislamiento de *Brucella* en hemocultivo se recurre muchas veces al **diagnóstico serológico**. Las pruebas

serológicas más utilizadas para el diagnóstico de brucelosis son la **aglutinación**, el **rosa de Bengala** y el **test de Coombs**. El rosa de Bengala es una prueba rápida de aglutinación con partículas de látex que se empezó a usar para el diagnóstico de brucelosis en veterinaria. Es una prueba muy sensible y específica que se correlaciona muy bien con la aglutinación clásica; por ello, es de gran valor como prueba de cribado y de diagnóstico rápido ante un cuadro clínico típico de brucelosis. La negatividad del rosa de Bengala y de la aglutinación no excluyen la brucelosis, pues muchas veces la respuesta de anticuerpos, sobre todo en brucelosis crónica, es del tipo de anticuerpos incompletos (no aglutinantes). El test de Coombs se utiliza para poner de manifiesto estos anticuerpos incompletos, que darían negativa la reacción de aglutinación.

Las pruebas serológicas de diagnóstico se deben interpretar con precaución por la posibilidad de: 1) reacciones cruzadas (falsos positivos); 2) presencia de anticuerpos debido a un contacto anterior con antígenos de *Brucella* que no provocó infección, o 3) una infección anterior curada.

Tratamiento

El **tratamiento antibiótico** de la brucelosis debe ser prolongado y con determinados antibióticos, por la tendencia a la focalización y a la persistencia intracelular de la bacteria. Deben usarse tratamientos de larga duración (4-6 semanas o más en casos especiales), con combinaciones de antibióticos activos frente a la bacteria, que sean bactericidas y que tengan penetración intracelular (p. ej., la combinación de estreptomycin y tetraciclinas).

Prevención

La **prevención de la brucelosis** sólo es posible con el control de la enfermedad animal eliminando el ganado enfermo y con el control higiénico (pasteurización o esterilización) de los productos que pueden transmitir la infección,

en especial leche y derivados (fundamentalmente quesos frescos y requesón).

Actualmente, aunque existen vacunas experimentales, no se dispone de ninguna vacuna efectiva para la inmunización del grupo más expuesto, como es el caso de veterinarios, empleados de mataderos, pastores, etc.

La manipulación de *Brucella* en el laboratorio es muy peligrosa por la tendencia de estas bacterias a producir aerosoles muy infecciosos y por requerir una dosis infectante muy baja para producir el contagio por contacto (p. ej., de las manos del manipulador a la mucosa nasal o conjuntival). La manipulación de muestras biológicas que contengan *Brucella* y de cultivos de estas bacterias debe hacerse bajo estrictas medidas de seguridad (campanas de seguridad biológica, centrifugación en envases cerrados, etc.).

14.3 LEGIONELLA

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Legionella* son bacilos gramnegativos, aunque se visualizan muy mal o no se tiñen en absoluto con la tinción de Gram, son aerobios no esporulados, carentes de cápsula y nutricionalmente muy exigentes, por lo que requieren medios de cultivo enriquecidos para su desarrollo. Son saprófitos acuáticos y se encuentran distribuidos en aguas superficiales, suelo, fango y lagos.

Epidemiología y patogenia de la infección por *Legionella pneumophila* (v. tabla 14.1)

L. pneumophila es el agente causal de la **legionelosis** o **enfermedad de los legionarios**, una afección multisistémica que se manifiesta principalmente como una neumonía atípica.

El reservorio es acuático y la fuente de infección para el hombre lo constituyen los depósitos de agua templada o caliente en forma

de aerosoles (pequeñas partículas de agua que son fácilmente inhaladas). Las duchas, las torres de enfriamiento de los sistemas de aire acondicionado, el agua condensada de los acondicionadores de aire, y los depósitos y sistemas de distribución de agua potable han sido fuentes frecuentemente involucradas en brotes epidémicos. No se conoce ningún reservorio animal.

L. pneumophila es un patógeno intracelular facultativo, y su capacidad patógena está íntimamente relacionada con su facilidad para sobrevivir y multiplicarse dentro de los fagocitos.

L. pneumophila se descubrió en 1976 en Filadelfia, entre los asistentes a una convención de la Legión Americana (organización patriótica en EE.UU.), donde un gran número de asistentes enfermó con un cuadro de neumonía atípica, desconocido hasta entonces; cuando se aisló el microorganismo causal por cultivo en embrión de pollo, se denominó *Legionella* y a la infección que producía se la llamó enfermedad de los legionarios.

La infección se adquiere por inhalación de aerosoles, no se transmite por contacto directo entre las personas, y puede presentarse de forma esporádica o como epidemias, y también pueden darse casos de infección nosocomial. Los ancianos y los jóvenes adultos muy fumadores son los sujetos más susceptibles por la baja de defensas locales frente a la infección respiratoria.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de una **neumonía atípica** ordinariamente **comunitaria** con disnea e insuficiencia respiratoria, con fiebre, obnubilación, insuficiencia renal y síntomas gastrointestinales. Algunos casos de legionelosis pueden ser subclínicos o con sintomatología leve, semejando un proceso gripal.

Diagnóstico microbiológico y tratamiento

El diagnóstico de la infección se hace por cultivo de muestras respiratorias en medios

enriquecidos y específicos. La tinción de muestras respiratorias con anticuerpos monoclonales que permite la visualización directa del microorganismo, o la detección de antígeno en orina, son útiles en el diagnóstico precoz. El cultivo es difícil y frecuentemente negativo, por lo que la mayoría de los casos se diagnostican por detección de antígeno de *Legionella* en orina utilizando técnicas inmunológicas que permiten la detección de mínimas cantidades de antígeno excretado (inmunocromatografía) de manera fácil. También es cada vez más frecuente la aplicación de técnicas de biología molecular (PCR) para el diagnóstico de legionelosis. El diagnóstico serológico es lento, y como no siempre ocurre seroconversión, en muchos casos el diagnóstico por serología de la legionelosis no es claro.

La importancia del diagnóstico adecuado de la neumonía por *Legionella* es doble: por un lado, los antibióticos empleados habitualmente para tratar las neumonías comunitarias (betalactámicos) son ineficaces frente a *Legionella*, debiéndose emplear antimicrobianos capaces de penetrar en el interior de las células fagocitarias y alcanzar concentraciones adecuadas, como es el caso de los macrólidos (eritromicina, azitromicina) y las quinolonas (levofloxacino), que son antibióticos activos y de eficacia comprobada; por otro lado, la enfermedad frecuentemente se presenta en forma epidémica y el diagnóstico de un caso puede permitir la sospecha y el tratamiento precoz de los otros casos. En la actualidad, como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico precoz de la infección por *L. pneumophila* es posible gracias a las técnicas que detectan el antígeno en orina. Estas técnicas son rápidas y presentan una sensibilidad y especificidad muy elevadas, lo que permite detectar rápidamente los brotes de infección. Fuera de los brotes epidémicos, los casos aislados de neumonía por *L. pneumophila* son infrecuentes.

14.4 **BORDETELLA**

Morfología y características generales

Las bacterias del género *Bordetella* son cocobacilos o bacilos cortos gramnegativos, aerobios estrictos, nutricionalmente exigentes y de crecimiento lento, son oxidasa y catalasa positivas e inmóviles. El género *Bordetella* incluye las especies *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* y *Bordetella bronchiseptica*.

B. pertussis, la especie más importante del género, es el agente causal de la tos ferina, una infección respiratoria epidémica infantil. *B. pertussis* sólo puede crecer en medios de cultivo específicos que contengan sangre, albúmina, carbón y almidón. El medio de cultivo más comúnmente empleado para su aislamiento es el medio de Bordet-Gengou en el que *B. pertussis* crece después de 48-72 h formando colonias pequeñas, brillantes, que recuerdan pequeñas perlas o gotas de mercurio.

Epidemiología y patogenicidad

El único reservorio conocido de *B. pertussis* es el hombre; es un patógeno humano estricto que infecta el tracto respiratorio por inhalación de las gotículas producidas al toser o por contacto directo con enfermos. La acción patógena de *B. pertussis* no se produce por invasión directa de los tejidos, sino que se debe a múltiples factores de virulencia y toxinas, que son responsables de las manifestaciones clínicas de la tos ferina.

El período de incubación de la enfermedad es de 7 a 14 días. Después comienza el período catarral, en el que aparecen síntomas inespecíficos de tipo catarral; es el período más contagioso de la infección, dura 1-2 semanas y se sigue del período paroxístico o de estado, en el que aparecen los ataques de tos característicos de la infección. La tos se produce en accesos, hasta 30 veces al día; es una tos seca, que se asemeja a una «tos perruna» y provoca con

frecuencia el vómito; dura de 4 a 6 semanas y se sigue del período de resolución, en el que los ataques de tos y los vómitos van disminuyendo de manera paulatina.

El diagnóstico microbiológico de la infección se ha realizado tradicionalmente mediante cultivo o inmunofluorescencia directa de muestras de exudado nasofaríngeo. Las muestras deben tomarse utilizando un escobillón fino y flexible que se debe introducir con cuidado a través del orificio nasal hasta alcanzar la nasofaringe, donde se deja 30-60 s para que los microorganismos se absorban. Sin embargo, estos métodos de diagnóstico son poco sensibles y poco específicos, y actualmente han sido sustituidos por técnicas genéticas, mucho más sensibles y específicas. Hoy día, la técnica de PCR aplicada a muestras de lavado nasofaríngeo se considera la técnica de referencia para el diagnóstico microbiológico de la tos ferina.

Tratamiento y prevención

El tratamiento se realiza habitualmente con eritromicina durante 2 semanas para prevenir recaídas. Tiene poco efecto sobre la evolución clínica, debido a que el tratamiento no se inicia muchas veces hasta que la enfermedad es reconocida en la fase paroxística, pero puede reducir la contagiosidad y la incidencia de infecciones secundarias.

Se dispone de una vacuna de *B. pertussis* muertos que se administra como parte de la vacuna trivalente DTP (difteria, tétanos, *pertussis*). Sin embargo, esta vacuna presenta algunos efectos adversos, en ocasiones graves; recientemente se ha desarrollado una nueva vacuna formada por distintos antígenos de *B. pertussis* que se denomina vacuna acelular y que, a diferencia de la clásica, no está formada por células bacterianas. La eficacia de esta nueva vacuna varía con el número de componentes que incluye: cuando se incluyen tres o más componentes, la eficacia es del 85%.

14.5 OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS EXIGENTES

Aparte de *Legionella*, *Brucella*, *Bordetella* y *Haemophilus influenzae* existen otras muchas especies de bacilos gramnegativos de crecimiento difícil (exigentes) capaces de causar infecciones en el hombre. Entre ellos, *Haemophilus ducreyi*, causante del chancro blando (sección 28.6), y *Pasteurella multocida*, que es habitante normal de la boca de gatos y perros y causa de infecciones tras mordeduras de estos animales (sección 30.4.1). Respecto al género *Pasteurella*, es importante conocer que *Yersinia pestis* (sección 13.1.4) anteriormente se incluía en este género como *Pasteurella pestis*.

Francisella tularensis es una bacteria de crecimiento difícil en los medios de cultivo ordinarios y la causante de la **tularemia**, una enfermedad de conejos y otros roedores que puede transmitirse al hombre por picaduras de artrópodos vectores o por consumo y manejo de animales infectados. La manifestación más importante en el hombre infectado es una úlcera cutánea (generalmente en las manos), adenopatías axilares y fiebre, siendo más raras las formas generalizadas. Las bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*) son flora habitual de la orofaringe del hombre y están relacionadas con infecciones de heridas; a veces causan bacteriemia y endocarditis.

Escenarios clínicos 3

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Espiroquetas

15

José María García-Arenzana Anguera,
Sara Sanbonmatsu Gámez y
José María Navarro Marí

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los distintos cuadros clínicos causados por la infección con *Spirochaetales*.
- La evolución clínica de la sífilis.

15.1 SPIROCHAETALES

Dentro del orden *Spirochaetales* o espiroquetas se incluyen tres géneros de interés: *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*.

Son bacilos gramnegativos muy finos, aunque por su delgadez se tiñen mal con la tinción de Gram y es muy difícil observarlos al microscopio óptico. Tienen una morfología helicoidal característica (fig. 15.1) y son móviles, con un movimiento típico que recuerda a un sacacorchos. La microscopía en campo oscuro se usa para el examen rápido y la pronta detección de espiroquetas en muestras clínicas, permitiendo la observación de su morfología y su movimiento ondulante característico.

15.2 TREPONEMA

Morfología y características generales

La especie más importante, *Treponema pallidum*, es una espiroqueta con 6 a 14 vueltas de aproximadamente 0,2 μm de diámetro y de 6 a 20 μm de longitud. Debido a su pequeño diámetro el microorganismo no es visible al

microscopio óptico de campo claro, aunque se visualiza bien con el microscopio de campo oscuro. *T. pallidum* no es observable en las tinciones de Gram, pero sí en tinciones especiales realizadas con plata. En preparaciones en fresco observadas en campo oscuro muestra una movilidad y morfología característica que permite su diagnóstico directo por observación microscópica del exudado de la lesión (sección 2.1.1).

T. pallidum no ha podido ser cultivado en el laboratorio, ni en medios de cultivo ni en cultivos celulares, aunque ha podido adaptarse al conejo (cepa Nichols). Otras especies de treponemas que sí son cultivables son anaerobios estrictos.

Epidemiología y clínica de la infección por *T. pallidum*

T. pallidum es un parásito obligado del hombre, y no se conoce ningún otro reservorio. Es el agente productor de la sífilis o lúes (sección 28.4) y, a pesar de disponer de excelentes medios de diagnóstico y tratamiento, continúa siendo un problema importante en España y en casi todo el mundo.

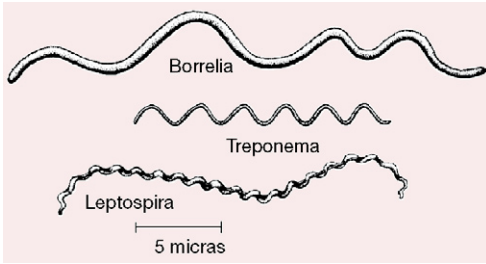


FIGURA 15.1

Morfología de las espiroquetas.

La sífilis es una infección de transmisión sexual y de declaración obligatoria. Después del contacto sexual, y si la enfermedad no es tratada, se producen varios estadios clínicos.

La enfermedad comienza por la aparición del chancro de inoculación y posteriormente se suceden los períodos secundario, de sífilis latente y terciario.

- **Período de incubación.** Desde el contacto hasta la aparición del chancro. Dura alrededor de 3 semanas, aunque puede prolongarse hasta 3 meses.
- **Sífilis primaria.** Aparece una pápula (habitualmente en el área genital) que se ulcera, dando lugar al clásico chancro de inoculación de la sífilis primaria. El chancro sifilítico no es doloroso y es una úlcera plana que se asienta sobre una base dura y que exuda un líquido seroso (fig. 28.2). Suele existir adenopatía inguinal acompañante y el chancro se cura espontáneamente en 3 a 8 semanas. En el momento de aparición del chancro, los tests serológicos no treponémicos sólo son positivos en un 50% de los enfermos. Es importante destacar que el chancro puede pasar desapercibido al estar oculto en el cuello uterino o en el recto.
- **Sífilis secundaria.** Al cabo de unos 2 meses la infección se disemina, presentándose manifestaciones clínicas inespecíficas, fiebre, anorexia, pérdida de peso, y un exantema que afecta a mucosas y piel, que es típicamente maculopapuloso, simétrico, y

que incluye también las palmas de las manos y las plantas de los pies. Estas lesiones cutáneas son altamente infecciosas porque contienen gran cantidad de *Treponema*. Dado que el microorganismo puede aparecer en sangre, en esta fase existe un alto riesgo de transmisión parenteral, así como materno-fetal, en su caso. Suele haber adenopatías generalizadas y ulceraciones en la mucosa bucal. Las pruebas serológicas tanto treponémicas como no treponémicas son casi siempre positivas en esta fase y la sintomatología desaparece pasado algún tiempo, aun sin tratamiento.

- **Sífilis latente.** Sucede a la sífilis secundaria. No existen síntomas y el diagnóstico sólo puede hacerse por serología. Puede permanecer años sin síntomas, aunque a veces existen rebrotes del exantema durante los primeros años de la fase de latencia.
- **Sífilis terciaria.** Se desarrolla aproximadamente en un tercio de los pacientes infectados varios años más tarde (3 a 10 años). Pueden aparecer meningitis linfocitaria, lesiones granulomatosas en la piel, las mucosas o el hueso llamadas gomas y que pueden ulcerarse, demencia, lesiones vasculares en la aorta (aneurisma) y la válvula aórtica, etc. El diagnóstico de la sífilis terciaria es complicado, pues los tests no treponémicos pueden ser negativos. En los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el riesgo de padecer neurosífilis es muy superior al de los no infectados con el VIH, por lo que hay que tenerlo en cuenta siempre a la hora de diagnosticar las infecciones del **sistema nervioso central en estos pacientes**.
- **Sífilis congénita.** *T. pallidum* es capaz de cruzar la barrera placentaria (algo no habitual entre las bacterias) e infectar al feto. El contagio de éste suele ocurrir después del cuarto mes de embarazo si la madre padece sífilis primaria o secundaria. La infección del feto puede derivar en

aborto, en muerte al nacer por prematuridad o en sífilis congénita precoz o tardía. La sífilis congénita ocasiona manifestaciones tanto más intensas cuanto más precoz es el contagio del feto. En la sífilis congénita precoz (se manifiesta antes de los 2 años de vida) aparecen lesiones cutáneas características como son erupciones ampollares en las palmas de las manos y las plantas de los pies; en los primeros meses de vida también se desarrollan lesiones óseas con alteraciones radiológicas características. Algunos niños presentan meningitis, hidrocefalia y convulsiones, pudiendo existir retraso mental. En la sífilis congénita tardía, las manifestaciones aparecen después del segundo año e incluyen lesiones oculares, alteraciones óseas y articulares, sordera, demencia, etc. La sífilis congénita se puede prevenir con el tratamiento adecuado de las embarazadas infectadas. Es importante que en la primera visita de la embarazada a su ginecólogo se realice una prueba serológica de sífilis, pues en ese momento (antes del cuarto mes) es muy poco probable que haya afectación fetal; un tratamiento adecuado solucionará rápidamente la infección en la madre y, por tanto, el peligro de afectación fetal.

Diagnóstico

El diagnóstico de la sífilis se efectúa a partir del chancro de inoculación por visión del *Treponema* mediante microscopia de campo oscuro (fig. 15.2) o, lo que es lo más habitual, posteriormente por serología por detección de anticuerpos inespecíficos (no treponémicos, producidos frente a productos de interacción parásito-huésped) (sección 10.4) y específicos frente a antígenos de *Treponema* (treponémicos) (v. cap. 10).

Tratamiento

T. pallidum es siempre sensible a la penicilina. Ésta es el tratamiento de elección (tabla 28.2)

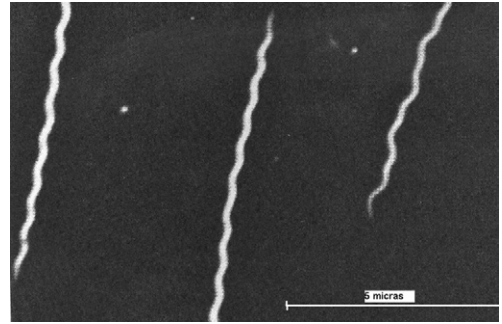


FIGURA 15.2

Observación en campo oscuro de *Treponema pallidum*. Preparación en fresco de un exudado de chancro sífilítico.

salvo en pacientes alérgicos (en quienes será necesario usar otros antibióticos). El tratamiento debe ser tanto más largo cuanto más tardía es la sífilis, utilizándose habitualmente penicilina retardada (penicilina benzatina). Una sola dosis intramuscular de 2,4 millones de unidades es suficiente para la sífilis primaria, secundaria y para la latente en su fase temprana. Dado que la sífilis puede tardar hasta 3 meses en hacerse aparente (clínica o serológicamente) todas las parejas sexuales de los últimos 3 meses de pacientes que desarrollen sífilis deben ser tratadas. Asimismo, debe aconsejarse a todo paciente que se someta a tratamiento de la sífilis que se efectúe un test de anticuerpos VIH. En los pacientes alérgicos a la penicilina se utilizan tetraciclinas o, si se trata de una embarazada, eritromicina.

A las pocas horas de iniciar el tratamiento, en muchos pacientes con sífilis primaria y en casi todos los pacientes con sífilis secundaria ocurre la llamada reacción de Jarish-Herxheimer, que se manifiesta como fiebre, aparición de eritema y a veces hipotensión que parece deberse a una liberación masiva de productos tóxicos al lisarse los *Treponema* por la acción de la penicilina.

Para el control del tratamiento pueden utilizarse las pruebas de detección de anticuerpos frente a antígenos no treponémicos, cuyo título disminuye con el éxito del tratamiento, no siendo

útiles las pruebas treponémicas cuyo resultado no cambia aunque el tratamiento sea efectivo.

Las principales medidas preventivas para evitar el contagio de la sífilis son las mismas que para evitar la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual: utilización de preservativo, educación sexual, diagnóstico temprano, tratamiento de infectados y de sus parejas sexuales y detección sistemática en embarazadas.

Aparte de *T. pallidum* existen otras especies patógenas del género *Treponema* de transmisión no sexual y que provocan enfermedades endémicas semejantes a la sífilis en países tropicales (p. ej., el pian).

Otras especies del género *Treponema* son muy abundantes en la boca, fundamentalmente en el surco gingival. Estos *Treponema* orales parecen desempeñar un papel destacado (en actuación conjunta con otros microorganismos) en el desarrollo de la enfermedad periodontal (sección 34.2) y posiblemente en la **angina de Vincent** (infección ulcerativa, necrosante y membranosa de la mucosa orofaríngea) que aparece en casos de inmunosupresión y malnutrición severa.

15.3 **BORRELIA**

Las espiroquetas del género *Borrelia* tienen de 5 a 25 μm de longitud y de 0,2 a 0,5 μm de ancho, son microaerófilas y se transmiten al hombre por la picadura de un artrópodo vector.

B. recurrentis causa la fiebre recurrente transmitida por piojos (*Pediculus humanus*), de carácter epidémico, y *B. hispanica* y otras especies causan la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, de carácter endémico.

La fiebre recurrente se manifiesta por fiebre de varios días de duración, seguida por un período afebril de días o semanas, pudiendo presentarse numerosas recidivas si no se instaura un tratamiento. La fiebre recurrente nunca se transmite directamente de un paciente a otro, sino siempre por medio del artrópodo vector

(sección 24.11) (picadura o aplastamiento sobre la piel del piojo o de la garrapata).

El diagnóstico se hace por observación directa del microorganismo en muestras de sangre periférica, por microscopia de campo oscuro en la fase inicial o por métodos serológicos en las fases más avanzadas de la enfermedad o en la convalecencia. El tratamiento de elección son las tetraciclinas.

Borrelia burgdorferi es la causa de la enfermedad de Lyme, que se transmite al hombre por la picadura de garrapatas. La infección se manifiesta por la aparición de una lesión cutánea de forma anular en el lugar de la picadura, llamada eritema migratorio crónico, con cefaleas y dolores articulares, que se cura espontáneamente. Le sigue una fase de latencia y en algunos casos pueden aparecer, semanas o meses después, meningocelitis, artritis o miocarditis. La evolución de la enfermedad por fases, con períodos largos de latencia, asintomáticos, recuerda la sífilis.

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme se hace por serología (detección de anticuerpos específicos frente a *Borrelia*). Es necesario ser cauto en la interpretación de resultados positivos de serología a *Borrelia*, pues se producen reacciones cruzadas entre otras especies de *Borrelia* y *Treponema* y la productora de la enfermedad de Lyme, de tal manera que, en España, la detección de anticuerpos frente a *Borrelia* en un paciente no significa en la mayoría de los casos la presencia de enfermedad de Lyme.

La principal medida preventiva frente a las borreliosis consiste en evitar la exposición y la picadura de los vectores responsables de la transmisión mediante insecticidas, repelentes, ropas adecuadas y evitando las zonas infestadas.

15.4 **LEPTOSPIRA**

Las espiroquetas del género *Leptospira* tienen de 6 a 12 μm de longitud y 0,1 μm de ancho, son aerobias y son los agentes etiológicos de la leptospirosis.

La leptospirosis es una zoonosis cuyo reservorio son diversos animales salvajes y domésticos que eliminan leptospiras por la orina y contagian al hombre, siendo rara la transmisión persona-persona. Las *Leptospira* pueden sobrevivir muchos días en el suelo y en las aguas y la infección en el hombre suele producirse por exposición a la orina de animales infectados. La infección se asocia sobre todo con exposición ocupacional (p. ej., trabajadores de los arrozales, de alcantarillas, etc.).

Las manifestaciones de la infección son variables y van desde un cuadro febril catarral hasta un cuadro grave con afectación hepática, meníngea y renal.

El diagnóstico de la infección se hace por observación en campo oscuro de las espiroquetas, en muestras de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo y se confirma por cultivo de estas muestras en medios apropiados o por serología.

La principal medida preventiva consiste en evitar la exposición sin protección a aguas potencialmente contaminadas por roedores u otros animales utilizando botas, guantes, etc.

Escenario clínico 9

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Micobacterias

16

Manuel Casal Román,
Javier Aznar Martín y
Luis Aliaga Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La importancia sanitaria de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- La evolución de la infección por *M. tuberculosis* y el papel de las defensas del huésped en el control de la enfermedad.
- Las muestras más adecuadas y los procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la tuberculosis.
- El cuadro clínico producido por la infección por *Mycobacterium leprae*.
- El concepto de micobacterias atípicas y de micobacteriosis.

16.1 GÉNERO MYCOBACTERIUM

Las enfermedades producidas por bacterias del género *Mycobacterium*, principalmente tuberculosis y lepra, han tenido gran interés desde la antigüedad. En nuestros días, junto con las formas clásicas de infección por micobacterias han aparecido otras, que afectan fundamentalmente a inmunodeprimidos (enfermos infectados por el VIH, trasplantados, hematológicos, etc.).

Actualmente se estima que hay en el mundo unos 100 millones de enfermos de tuberculosis, produciéndose 8-10 millones de nuevos casos al año y hasta 3 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad. La tuberculosis no sólo afecta al Tercer Mundo, sino que los países europeos y EE.UU. han visto cómo ha aumentado el número de casos en la última década. En España, el 30-50% de los casos de tuberculosis se produce en pacientes con sida, aunque la introducción de la triple terapia antirretroviral ha disminuido relativamente el número de casos en los últimos

años y ha aumentado en los pacientes con tratamientos inmunológicos/inmunosupresores.

Las micobacteriosis causadas por micobacterias atípicas (no *M. tuberculosis*, no *M. leprae*) han aumentado de forma espectacular a causa fundamentalmente del sida, siendo las micobacterias causantes más frecuentes las del complejo *avium-intracellulare*.

Un correcto diagnóstico de estas infecciones es importante no sólo debido a su incidencia y a su capacidad de contagio, sino también a la necesidad de un tratamiento específico y muy diferente según la micobacteria implicada.

Pertencen al género *Mycobacterium* más de 100 especies de bacterias, la mayoría no patógenas y cuyas características generales son:

- **Ácido-alcohol resistencia.** Esta característica representa la capacidad que tienen las micobacterias de, una vez teñidas por determinados colorantes como la fucsina, resistir la decoloración con una solución de ácido y alcohol. Esta característica parece deberse

a la riqueza en lípidos de la pared de estas bacterias. La técnica de tinción más clásica para demostrar ácido-alcohol resistencia es la de Ziehl-Neelsen (sección 2.1.2), aunque también se usa mucho la tinción fluorescente con auramina.

- Las micobacterias son bacilos de 1-4 μm de largo y 0,3-0,5 μm de ancho que se dividen por fisión binaria y tienen una gruesa pared celular de estructura compleja.
- El metabolismo varía mucho entre las distintas especies, desde las de crecimiento rápido, que se desarrollan en medios simples, hasta *Mycobacterium leprae* (que no es cultivable en medios sin células), pasando por *Mycobacterium tuberculosis* (que requiere para cultivarse en el laboratorio más de 15 días en medios sólidos complejos y muy ricos).

Las micobacterias se clasifican basándose en la velocidad de crecimiento y en la producción de pigmento. Se designan como micobacterias de crecimiento rápido aquellas que crecen en menos de 7 días, y micobacterias de crecimiento lento aquellas que tardan más de una semana en medios sólidos. A su vez, las micobacterias productoras de pigmento se diferencian en **escotocromógenas** (pigmentan en la oscuridad) y **fotocromógenas** (pigmentan sólo tras la exposición a la luz).

16.2 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad transmisible de declaración obligatoria, a menudo de larga duración, producida por *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* fue descubierto por Koch en 1882 (bacilo de Koch); con el epíteto de especie «tuberculosis» se quiso describir la tendencia a la formación de nódulos o tubérculos en los tejidos. Aunque menos frecuente, *Mycobacterium bovis*, micobacteria responsable de

la tuberculosis bovina, también puede producir tuberculosis en el huésped humano.

M. tuberculosis es un parásito intracelular obligado y el hombre es su único reservorio. La tuberculosis puede afectar a todos los órganos produciendo alteraciones anatomopatológicas características.

La tuberculosis ha disminuido de forma constante desde principios del siglo xx, incidiendo en ello fundamentalmente las mejoras socioeconómicas e higiénicas, el aislamiento en sanatorios y, desde la década de 1950, la introducción de la quimioterapia. A partir de la década de 1980, con la aparición del sida, esta tendencia ha llegado incluso a invertirse.

En España, el ritmo de descenso es lento y continuo, siendo un problema sanitario muy importante. En los países subdesarrollados la tuberculosis es un gran problema de salud pública que produce millones de casos y muertes.

El reservorio de la tuberculosis es casi exclusivamente humano (menos del 5% de los casos tienen origen animal, bovino fundamentalmente). El mecanismo de transmisión más importante es a través de aerosoles, aunque también puede ser digestivo (leche contaminada) y excepcionalmente cutáneo. Cualquier persona sana puede enfermar de tuberculosis dependiendo de su estado inmunitario, factores socio-económico-higiénicos y factores individuales (edad, sexo).

16.2.1 Patogenia y cuadros clínicos

La infección tuberculosa se inicia habitualmente con un inóculo bacteriano muy bajo. Son suficientes unos pocos bacilos inhalados a partir de los aerosoles producidos por las secreciones respiratorias de un enfermo.

Cuando el bacilo tuberculoso es inhalado llega hasta el alvéolo del individuo susceptible, donde es fagocitado por los macrófagos alveolares y comienza a multiplicarse. Los macrófagos infectados son transportados por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos

regionales, desde donde pueden diseminarse al resto del organismo. Durante esta primera fase de la infección, la multiplicación intracelular del bacilo ocurre sin problemas y comienzan a ponerse en marcha mecanismos de inmunidad celular con el desarrollo de células especializadas que se organizan en **granulomas** y rodean a las células infectadas.

Al desarrollarse la respuesta inmune (la prueba de la tuberculina se hace positiva), 3 a 8 semanas después de la infección, se limita la multiplicación del bacilo, se destruyen la mayoría de ellos y se impide su diseminación, aunque algunos bacilos permanecen viables durante años después de la infección inicial. Habitualmente la infección se detiene en este estadio (**primoinfección**) y no progresa a enfermedad clínica.

Los pacientes con infección latente por *M. tuberculosis* desarrollan habitualmente una prueba de tuberculina positiva, pero son asintomáticos y no infecciosos. Estos pacientes presentan un riesgo de un 10% de desarrollar enfermedad tuberculosa o tuberculosis activa durante su vida. El riesgo de que una infección tuberculosa latente evolucione a enfermedad tuberculosa, con manifestaciones clínicas, está muy aumentado en los pacientes que simultáneamente están infectados por el VIH.

El bacilo tuberculoso se duplica cada 20 horas aproximadamente, llegando a provocar, si no es controlado por las defensas del huésped, una necrosis de los tejidos circundantes, formándose el llamado **caseum** (sustancia con aspecto y consistencia de queso). Estas zonas necróticas se licúan, produciéndose las **cavernas** con comunicación a las vías aéreas, y pueden producirse siembras múltiples en ambos pulmones (fig. 16.1). La multiplicación del bacilo tuberculoso en las cavernas, una vez que éstas se abren al exterior, se acelera extraordinariamente, aumentando el número de bacilos y la capacidad de diseminación.

La enfermedad tuberculosa tiene múltiples formas de presentación. Según sus localizaciones,

se pueden resumir en **tuberculosis pulmonar** (altamente contagiosa), **tuberculosis extrapulmonar** y **tuberculosis diseminada**.

El cuadro clínico habitual de la tuberculosis pulmonar incluye tos, pérdida de peso y febrícula. La expectoración suele ser escasa y puede ser hemoptoica.

Una de las formas más importante de tuberculosis es la **meningitis tuberculosa**, que se produce por la rotura de un granuloma tuberculoso en el espacio subaracnoideo. En los niños, la meningitis tuberculosa se produce precozmente después de la primoinfección y casi siempre hay una tuberculosis simultánea activa en otra localización.

En la meningitis tuberculosa la mortalidad es alta (20 al 60% según la edad) y los defectos neurológicos después de la curación son muy frecuentes. El diagnóstico radica fundamentalmente en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), que suele mostrar pleocitosis linfocitaria, con proteínas elevadas y glucosa baja. Se deben efectuar todos los esfuerzos posibles para confirmar el diagnóstico por medio de tinciones, cultivos e incluso técnicas de biología molecular (PCR, reacción en cadena de la polimerasa).

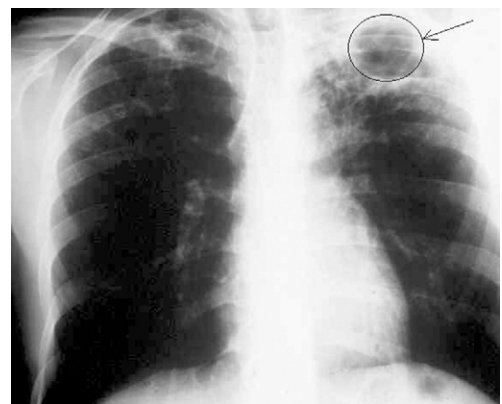


FIGURA 16.1

Radiografía de un enfermo con bronconeumonía por *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis pulmonar).

16.2.2 Diagnóstico de la tuberculosis

Muestras. Según la localización de la enfermedad se obtendrán esputo, orina, jugo gástrico, biopsias, LCR, etc. La cantidad será la mayor posible y un mínimo de tres muestras en días consecutivos (orina, esputo), ya que la eliminación de bacilos no es constante.

Las muestras se enviarán cuanto antes al laboratorio o bien se refrigerarán a 4°C. El procesamiento de las muestras lo hará personal adecuadamente preparado y protegido (mascarilla, guantes, bata cerrada, etc.) y en una cabina de seguridad biológica.

Microscopía. Se efectúan tinciones de ácido-alcohol resistencia (Ziehl-Neelsen, auramina) (sección 2.1.2).

Cultivo. En las muestras no estériles (esputo, orina) se procederá a la eliminación previa de la flora saprofita acompañante (**descontaminación**). Las muestras se inocularán en medios de cultivo específicos ricos, que aportan los nutrientes necesarios (p. ej., medio de Löwenstein, etc.). Debido al lento crecimiento de las micobacterias, los cultivos no se consideran negativos hasta pasadas 6-8 semanas. Actualmente se utilizan métodos de cultivo que basan la detección del crecimiento de *M. tuberculosis* en la medida del consumo de oxígeno con detectores fluorimétricos, que pueden detectar *M. tuberculosis* a veces en menos de una semana en medios líquidos. Muy empleado es el sistema BACTEC MGIT 960, que utiliza el medio MGIT. Un aspecto relevante de este medio (MGIT) es que los tubos poseen tapones de rosca, lo que evita el uso de agujas y jeringuillas. Los resultados se proporcionan como positivos o negativos y en unidades de crecimiento. Básicamente, es un sistema de gran capacidad (960 cultivos) diseñado para laboratorios con un gran volumen de muestras (8.000 por año aproximadamente). Este método no puede utilizarse en muestras

hemáticas y, al igual que el MB/BacT ALERT 3D, sólo admite el método de descontaminación de NaOH-NALC (N-acetil-L-cisteína). Recientemente, se ha introducido para la realización de las pruebas de sensibilidad de *M. tuberculosis* a los antimicobacterianos de primera línea, incluida la pirazinamida. Aunque ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y los datos iniciales son muy prometedores, la utilización sistemática de estas pruebas en los laboratorios de microbiología está en proceso de consolidación y consenso general.

Técnicas de biología molecular. Mediante estas técnicas (hibridación de ácidos nucleicos y PCR) podemos identificar la presencia del microorganismo sin la necesidad de cultivarlo y/o aislarlo. Se caracterizan por su rapidez (horas) y cada vez están adquiriendo más importancia.

Serología. Se basa en la determinación de anticuerpos específicos. Es poco utilizada en el diagnóstico de tuberculosis por su bajo rendimiento.

Prueba de la tuberculina. La tuberculina es un extracto de bacilos tuberculosos, pero actualmente se utiliza un derivado proteico purificado (PPD, *Purified Protein Derivative*) de *M. tuberculosis*. La prueba de la tuberculina, o **intradermorreacción de Mantoux**, consiste en la inoculación intradérmica de 0,1 ml de PPD y la posterior observación y medida de la zona de induración que, como resultado de la inmunidad celular, se produce alrededor del punto de inoculación de la tuberculina. El resultado de esta prueba sólo indica que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida por *M. tuberculosis* o por alguna micobacteria relacionada. Con esta prueba se identifican pacientes infectados y su mayor interés es su aplicación en la población infantil.

Detección del interferón. En un intento de complementar o sustituir a la prueba de la tuberculina se están desarrollando sistemas de medida del interferón como método para detectar la infección tuberculosa.

16.2.3 Tratamiento, quimioprofilaxis y control de la tuberculosis

Los antimicrobianos usados en el tratamiento de la tuberculosis se clasifican en fármacos de primera línea (estreptomycin, rifampicina, isoniácida, etambutol, pirazinamida) y fármacos de segunda línea (etionamida, capreomicina, ácido paraaminosalicílico, etc.).

La aparición de resistencias es el principal problema en el tratamiento de la tuberculosis. Para evitarlo se utiliza una terapia múltiple que consiste en administrar de forma conjunta varios fármacos (al menos tres) de forma prolongada.

La duración del tratamiento ha variado mucho a lo largo de los años, aconsejándose actualmente tratamientos de 6 meses frente a los de 9-24 meses utilizados anteriormente.

En determinados casos, a los pacientes infectados (Mantoux positivo) no enfermos habrá que administrarles de forma preventiva tratamiento con fármacos antituberculosos para evitar que desarrollen la enfermedad (quimioprofilaxis).

Las medidas de control de la infección se han de hacer sobre la fuente de infección humana, pues los pacientes con enfermedad clínica pulmonar cuyas lesiones se comunican con el exterior diseminan en sus secreciones respiratorias enormes cantidades de bacilos (**pacientes bacilíferos**) y son muy contagiosos.

Para controlar la diseminación de la tuberculosis a partir de los enfermos bacilíferos es fundamental un rápido diagnóstico, instaurar inmediatamente el tratamiento específico y aislar al paciente, mientras sea bacilífero. Para ello, se utilizarán técnicas de aislamiento en el hospital (sección 8.2).

Todo el personal de laboratorio que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *M. tuberculosis* debe seguir estrictas medidas de seguridad y respeto escrupuloso de las medidas de barrera (campanas de seguridad, evitar aerosoles, etc.).

Hoy día, es importante conocer que, dada la asociación entre tuberculosis y VIH, existe

siempre la posibilidad de que cualquier muestra respiratoria como esputo, lavado broncoalveolar, etc., contenga bacilos tuberculosos y todas estas muestras deben ser tratadas como potencialmente infecciosas (sección 8.2.2).

Otro punto de gran interés en el control es la investigación de los contactos, es decir, la detección de individuos infectados que no presentan enfermedad; para ello es útil la prueba de la tuberculina (Mantoux).

La profilaxis, en el caso del reservorio animal, ha de hacerse centrandos los esfuerzos en impedir la infección de los animales jóvenes y controlando la higienización de la leche.

Existe la llamada vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) frente a la tuberculosis. Esta vacuna deriva de una cepa de *M. bovis* (responsable de la tuberculosis del ganado vacuno) y está compuesta por microorganismos vivos atenuados en su virulencia. El uso de esta vacuna es controvertido, siendo recomendable en situaciones de intensa epidemia, mayores que la existente en la mayoría de los países desarrollados y en España. La BCG no protege de la infección pero sí suele prevenir su progresión a enfermedad clínica y sobre todo evita las formas diseminadas de tuberculosis en niños.

16.3 MYCOBACTERIUM LEPRAE

M. leprae es el agente causal de la **lepra**, enfermedad conocida desde la antigüedad y que actualmente afecta a aproximadamente 300.000 personas en más de 100 países. Esta enfermedad fue endémica en Europa durante la Edad Media, existiendo en la actualidad unos 15 enfermos nuevos al año en España.

El reservorio de la enfermedad es exclusivamente humano. La vía de transmisión es, probablemente, a través de aerosoles. Al igual que en la tuberculosis, cualquier persona sana es susceptible de padecer la enfermedad.

M. leprae fue descrito por Hansen en 1837 como agente productor de la lepra (bacilo de Hansen). Este microorganismo no es cultivable en medios sin células, lo cual ha limitado su conocimiento. Su morfología microscópica puede variar ampliamente. En los casos de enfermedad activa se agrupan en masas denominadas **globi**.

M. leprae crece muy lentamente en los tejidos, lo que condiciona la dificultad en detectar la aparición de esta enfermedad. El período de incubación es largo, pudiendo variar desde 2 hasta 8-12 años.

La lepra puede presentar gran variedad de manifestaciones clínicas en relación con el grado de respuesta inmunológica. Cuando un individuo es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria se produce una gran multiplicación de los bacilos (**lepra lepromatosa**), mientras que esto no ocurre en personas que desarrollan inmunidad (**lepra tuberculoide**).

Algunos enfermos de lepra lepromatosa eliminan diariamente más de un millón de bacilos a través de las secreciones nasales, por lo que representan una gran fuente de infección. Actualmente se consideran poco importantes otras vías de contagio (piel-piel, ambiente-piel).

Los pacientes con lepra tuberculoide muestran lesiones cutáneas diseminadas con engrosamiento palpable de los nervios periféricos y áreas focales de anestesia. En la lepra lepromatosa existen lesiones cutáneas más diseminadas, que pueden ser tan extensas que se observe una importante deformidad por engrosamiento de los lóbulos de las orejas, la nariz y la frente (facies leonina) (fig. 16.2). Existe afectación de la mucosa nasal e incluso destrucción del cartílago nasal. Entre estos dos cuadros clínicos extremos se produce una amplia gama de presentaciones.

M. leprae presenta tropismo por el sistema nervioso (células de Schwann), aunque en los casos de lepra lepromatosa los bacilos pueden encontrarse en la mayoría de los tejidos.



FIGURA 16.2

Lepra lepromatosa (facies leonina).

16.3.1 Diagnóstico y tratamiento de la infección por *M. leprae*

Debido a que *M. leprae* no se puede cultivar en ningún medio de cultivo en el laboratorio, el diagnóstico bacteriológico se basa en la demostración directa de los bacilos en muestras de lesiones cutáneas, raspado de moco nasal, linfa del lóbulo de la oreja, etc. Para ello se utilizan las tinciones ácido-alcohol resistentes de Ziehl-Neelsen y auramina.

La **lepromina** es una suspensión de bacilos de la lepra inactivados que, de forma análoga a la tuberculina, se inyectan por vía intradérmica. La lectura de la prueba se hace a los 21 días. En los pacientes con lepra lepromatosa la prueba es negativa, mientras que ésta es positiva en los pacientes con lepra tuberculoide.

Para el tratamiento se dispone de pocos fármacos: dapsona, clofazimina y rifampicina son los fármacos de elección. Al igual que en el caso de tuberculosis, se debe utilizar una terapia múltiple que debe mantenerse un mínimo de 2 años.

En niños en íntimo contacto con pacientes bacilíferos se puede utilizar quimioprofilaxis con dapsona.

Recientemente se ha descrito otra especie de micobacteria (*Mycobacterium lepromatosis*) que ocasiona la lepra lepromatosa difusa.

16.4 MICOBACTERIOSIS

Se definen como micobacteriosis aquellas enfermedades producidas por micobacterias distintas de *M. leprae* y *M. tuberculosis*. Este grupo de micobacterias se ha denominado de distintas formas, siendo la más correcta la de **micobacterias atípicas**. No todas las micobacterias atípicas son capaces de producir enfermedad, ni todas las que la producen lo hacen con igual virulencia. A diferencia de *M. leprae* y *M. tuberculosis*, estas micobacterias no se transmiten persona a persona y sus reservorios son el suelo y el agua.

La patología que producen se podría clasificar en pulmonar (suele parecerse a la tuberculosis), extrapulmonar (la adenitis cervical es

la forma más frecuente) y diseminada (ocurre en pacientes con inmunodeficiencias).

Debido a que estas micobacterias suelen ser resistentes a los fármacos antituberculosos y que en algunos casos es suficiente el tratamiento quirúrgico, es fundamental llegar a la identificación exacta del agente etiológico de estas infecciones. Es importante conocer que el diagnóstico definitivo sólo puede hacerse tras el aislamiento y posterior identificación del microorganismo. Actualmente la infección por micobacterias atípicas más frecuente en nuestro medio es la producida por micobacterias del **complejo *avium-intracellulare***, que producen un cuadro diseminado en los estadios avanzados de individuos con sida.

Otro patógeno de este género es *Mycobacterium ulcerans*, el agente productor de la **úlcera de Buruli**, caracterizada por la progresión a lesiones necróticas importantes. Esta enfermedad es muy frecuente en algunos países tropicales, pero no existe en España.

Formas especiales de bacterias: *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Coxiella*

Gustavo Cilla Eguiluz,
José María Eiros Bouza y
Carmen Ramos Tejera

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las diferencias estructurales entre *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Coxiella*.
- El papel de *Mycoplasma pneumoniae* y de *Chlamydia* como causantes de neumonía atípica.
- El papel de *Coxiella* como causante de la fiebre Q.

17.1 MYCOPLASMA

Morfología y características generales

El género *Mycoplasma* incluye a los microorganismos más pequeños conocidos que pueden vivir de forma extracelular. Son capaces de atravesar filtros con poros de pequeño tamaño (0,45 μm) que retienen bacterias. Carecen de pared celular, por lo que son muy pleomórficos, no se colorean con la tinción de Gram y resisten la acción de antibióticos como los betalactámicos, que actúan en la pared (tabla 17.1).

Algunas especies forman parte de la microbiota normal de la boca, el tracto respiratorio o el tracto genital; sin embargo, *Mycoplasma pneumoniae*, que es una causa importante de **neumonía atípica primaria**, no se encuentra como microbiota normal (tabla 17.2).

Epidemiología y clínica

La infección respiratoria por *M. pneumoniae* se presenta sobre todo en niños y adultos jóvenes. La transmisión tiene lugar de persona a persona a través de secreciones respiratorias y requiere un contacto estrecho. La infección es endémica en todo el mundo, produciéndose además con frecuencia brotes epidémicos familiares, así como en colegios, cuarteles y otros colectivos.

La infección respiratoria por *M. pneumoniae* puede presentarse como faringitis, traqueobronquitis o neumonía. Su curso por lo general es leve, con fiebre y tos no productiva. En ocasiones aparecen complicaciones como otitis, pleuritis, anemia hemolítica, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa habitualmente en la serología, demostrando la presencia de **aglutininas**

Tabla 17.1 Diferencias entre virus, bacterias, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Rickettsia*

	Bacterias	<i>Mycoplasma</i>	<i>Chlamydia</i>	<i>Rickettsia</i>	Virus
Crecimiento extracelular	+	+	0	0	0
Síntesis independiente de proteínas	+	+	+	+	0
Generación de energía en el metabolismo	+	+	0	+	0
Pared celular	+	0	+	+	0
Susceptibles a antibióticos	+	+	+	+	0
Reproducción	Fisión	Fisión	Fisión	Fisión	Subunidades
Ácidos nucleicos	ADN+ARN	ADN+ARN	ADN+ARN	ADN+ARN	Uno u otro

Tabla 17.2 Principales cuadros clínicos producidos por microorganismos de los géneros *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Coxiella*

Especies	Mecanismo de transmisión	Cuadros clínicos
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Secreciones respiratorias	Neumonía atípica Faringitis Otitis
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Contacto sexual	Uretritis Cervicitis Salpingitis Enfermedad inflamatoria pélvica
	Transmisión vertical	Conjuntivitis neonatal Neumonía neonatal
	Persona-persona	Tracoma Conjuntivitis
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Secreciones respiratorias	Neumonía atípica Bronquitis
<i>Chlamydia psittaci</i>	Aéreo (contacto con aves)	Neumonía atípica
<i>Rickettsia conorii</i>	Picadura de artrópodo	Fiebre botonosa mediterránea
<i>Coxiella burnetii</i>	Aéreo (aerosoles contaminados)	Fiebre Q

frías o, preferiblemente, de anticuerpos específicos. El cultivo de *M. pneumoniae* a partir de muestras respiratorias no se realiza normalmente debido a su lentitud y por tanto escasa utilidad diagnóstica, dado que este agente necesita hasta 3 semanas para crecer.

17.2 CHLAMYDIA

Características generales

Las bacterias del género *Chlamydia* se han considerado tradicionalmente microorganismos intermedios entre los virus y las bacterias

pero, a diferencia de los primeros, *Chlamydia* posee ARN y ADN, así como paredes celulares semejantes a las de las bacterias gramnegativas y es sensible a los antibióticos (v. tabla 17.1). El metabolismo de las clamidias carece de mecanismos de producción de energía, por lo que viven como parásitos intracelulares obligados utilizando la energía producida por la célula huésped (parásitos energéticos).

Las *Chlamydia* tienen un ciclo de desarrollo único y diferente al de las demás bacterias, ya que se replican dentro del citoplasma de la célula huésped y forman **inclusiones intracelulares** características que pueden ser observadas microscópicamente. La forma infecciosa que se une a la superficie celular se denomina **cuerpo elemental** y penetra en el interior de la célula, donde queda incluido dentro de una vesícula citoplasmática. En ella se transforma en el **cuerpo inicial o reticular**, de mayor tamaño, que después de unas horas, aprovechando la energía celular, comienza a dividirse por fisión binaria. Posteriormente, los cuerpos reticulares se transforman en cuerpos elementales, que constituyen la forma infecciosa de las *Chlamydia*, con capacidad para sobrevivir cierto tiempo en el medio extracelular. Aquéllos, tras la rotura y muerte de la célula huésped, son liberados al exterior para comenzar otra vez el ciclo de infección.

Epidemiología y clínica

Se conocen tres especies de importancia clínica en humanos (v. tabla 17.2): *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae*, importantes patógenos que afectan exclusivamente al hombre, y *Chlamydia psittaci*, causante de una zoonosis cuyo reservorio son aves infectadas.

C. trachomatis es una importante causa de enfermedades de transmisión sexual en todo el mundo. En el varón causa uretritis (uretritis no gonocócica) y en la mujer cervicitis, infecciones que en muchos casos pueden ser asintomáticas, lo que facilita su transmisión a otras personas. La infección ascendente ocasiona

salpingitis y **enfermedad pélvica inflamatoria** en la mujer, siendo a veces causa de esterilidad. Los recién nacidos de mujeres con infección cervical por *C. trachomatis* pueden presentar **conjuntivitis neonatal** y neumonía, por aspiración de secreciones infectadas durante el paso a través del canal del parto. *C. trachomatis* es el agente causal del linfogranuloma venéreo, otra enfermedad de transmisión sexual, actualmente poco frecuente, que cursa con una lesión genital primaria seguida por linfadenitis inguinal. Por último, *C. trachomatis* es la causa del **tracoma**, una forma de queratoconjuntivitis de transmisión no sexual que en algunos países en vías de desarrollo sigue siendo la principal causa de ceguera.

C. pneumoniae es uno de los principales agentes causales de neumonía atípica y bronquitis en todo el mundo. La transmisión ocurre por medio de secreciones respiratorias y se ha implicado en numerosos brotes epidémicos de enfermedad respiratoria en países desarrollados.

C. psittaci es el agente productor de un cuadro de neumonía atípica poco frecuente en el ser humano, que ocurre fundamentalmente en personas que tienen contacto con pájaros, como trabajadores de granjas avícolas, pajarerías, dueños de palomares, aficionados a las aves domésticas, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones respiratorias causadas por *Chlamydia* se realiza por serología. El diagnóstico de las infecciones genitales se efectúa por medio de la detección del agente en la muestra clínica, para lo que existen varios métodos posibles: observación directa tras tinción de inmunofluorescencia, detección de antígeno por ELISA y detección de ADN por métodos moleculares. También puede efectuarse por inoculación en cultivos celulares, dado que al ser parásitos intracelulares obligados no se desarrollan en medios de cultivo sin células.

17.3 RICKETTSIA Y COXIELLA

Características generales

Las bacterias de los géneros *Rickettsia* y *Coxiella* son parásitos intracelulares obligados pleomórficos que se multiplican por fisión binaria en el citoplasma de la célula huésped, la cual es lisada al liberar las formas maduras. Que estos microorganismos son bacterias está hoy completamente demostrado, pues poseen pared bacteriana, ADN y ARN, así como mecanismos enzimáticos para la síntesis de biomoléculas y producción de energía.

Epidemiología y clínica

Las *Rickettsia* tienen como reservorio diversas especies de mamíferos y como vectores, artrópodos, en cuyos tejidos también pueden multiplicarse. Todas las *Rickettsia* infectan al ser humano mediante la picadura de un artrópodo vector infectado (garrapatas, piojos o pulgas), a diferencia de *Coxiella*, que lo hace por medio de aerosoles (v. tabla 17.2).

En nuestro medio, la **fiebre botonosa mediterránea** producida por *Rickettsia conorii* es la infección por *Rickettsia* más frecuente; entre las debidas a *Coxiella*, lo es la fiebre Q causada por *C. burnetii*.

La **fiebre botonosa mediterránea** es una enfermedad febril aguda producida por la picadura de garrapatas infectadas por *R. conorii*. A los pocos días, en el lugar de la inoculación aparece una mancha negra que facilita el diagnóstico clínico. Junto con la fiebre se presentan cefaleas, mialgias, artralgias, exantema, etc. En alrededor del 5% de los pacientes se producen formas graves (neurológicas, renales, cardíacas). Esta infección es frecuente en los países de la cuenca mediterránea, sobre todo en los meses de verano.

La **fiebre Q** es la infección producida por *C. burnetii*. Esta especie es muy resistente

frente a los agentes externos. Debido a la formación de esporas, puede sobrevivir fuera de la célula (aunque no multiplicarse) durante años, resistiendo la desecación. El principal reservorio de esta zoonosis lo constituyen los animales domésticos: vacas, ovejas y cabras. La orina, las heces y los productos derivados del parto (placenta, líquido amniótico, etc.) de los animales infectados son infecciosos, y el ser humano adquiere la infección por inhalación de aerosoles contaminados. Los macrófagos transportan *C. burnetii* desde los alvéolos pulmonares (puerta de entrada) hasta los ganglios linfáticos, diseminándose seguidamente en la sangre. La infección puede manifestarse como neumonía atípica, hepatitis o un síndrome febril inespecífico. Excepcionalmente puede cronificarse, en general en forma de endocarditis, afectando sobre todo a pacientes con válvulas cardíacas previamente lesionadas o con válvulas protésicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de las *Rickettsia* y *Coxiella* se realiza fundamentalmente por serología, buscando la presencia de anticuerpos específicos; la prueba más empleada es la inmunofluorescencia indirecta. Clásicamente se ha empleado la **reacción de Weil-Felix**, que se basa en la aglutinación de determinadas cepas de *Proteus vulgaris* con el suero de pacientes infectados por *Rickettsia*. Esta reacción no se emplea en el diagnóstico de la fiebre Q dado que es siempre negativa. El cultivo de estos microorganismos sólo debe realizarse en laboratorios especializados y bajo muy estrictas condiciones de bioseguridad.

El **tratamiento** de las infecciones por *Rickettsia* y *Coxiella* se realiza con tetraciclina (o quinolonas en la fiebre botonosa). En los casos de endocarditis por *C. burnetii* es preciso mantenerlo durante años.

Micosis

18

José María García-Arenzana Anguera,
Estrella Martín Mazuecos y
Jesús Guinea Sánchez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las principales características y grupos de hongos patógenos para el hombre, así como los procedimientos usados para su identificación.
- La diferencia entre micosis superficiales y profundas.
- Los diferentes tipos de tiñas, los mecanismos de transmisión de sus agentes etiológicos y los procedimientos para su diagnóstico.
- Los principales hongos productores de micosis sistémicas y oportunistas.

18.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

Los hongos, a diferencia de las bacterias, son células eucarióticas y tienen por tanto un núcleo con membrana nuclear que contiene varios cromosomas. Además del núcleo, presentan otras organelas como la mitocondria, membrana citoplásmica con esteroides característicos (ergosterol), y la pared celular, que no contiene peptidoglucano sino glucanos específicos (beta-1,3-d-glucanos y beta-1,6-d-glucanos) y quitina. Estas estructuras tienen especial relevancia, puesto que la mayoría de los fármacos con actividad antifúngica actúan inhibiendo la síntesis de algunos de estos componentes.

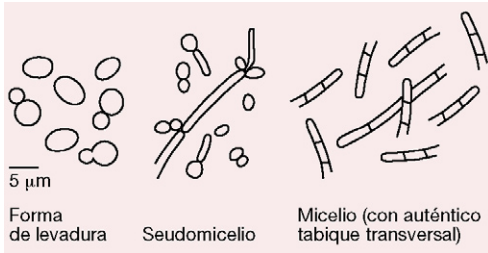
Dadas las enormes diferencias bioquímicas y estructurales entre hongos y bacterias, los antibióticos con actividad antibacteriana (betalactámicos, macrólidos, quinolonas, etc.) suelen ser ineficaces para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos. Para el

tratamiento de las micosis se usa otro grupo de quimioterápicos denominados antifúngicos.

Muchos hongos tienen la posibilidad de reproducirse sexualmente y además todos ellos se reproducen mediante esporas no sexuales. En los hongos con relevancia clínica, la reproducción asexual es tan eficaz que la sexual es muy infrecuente. Por ello, cuando se recuperan en medios de cultivo, casi siempre se visualiza la forma asexual.

Dentro de los hongos existen dos grandes grupos:

1. **Mohos u hongos filamentosos.** Las células crecen unidas unas a otras de forma apical, formando filamentos o **hifas** que se entrecruzan formando una especie de tejido algodonoso llamado **micelio** (fig. 18.1). Un ejemplo de este tipo de hongos es el género *Aspergillus*, causa importante de micosis invasoras en pacientes inmunodeprimidos.
2. **Hongos levaduriformes.** Son células de forma generalmente ovalada y se reproducen por **gemación** (formación de yemas en cada

**FIGURA 18.1**

Micelio y levaduras.

célula, que se acaban desprendiendo), aunque a veces no lo hacen y forman **seudohifas** o **seudomicelio** (v. fig. 18.1). El patógeno levaduriforme más importante es *Candida albicans*, que en pequeña cantidad puede encontrarse colonizando mucosas (boca, intestino, vagina) y piel en gran parte de los individuos sanos; puede ser causa de infección oportunista en huéspedes susceptibles.

En ocasiones, los hongos pueden tener la capacidad de crecer en forma levaduriforme o filamentosa en función de la temperatura de incubación, denominándose a este fenómeno **dimorfismo**. Así, cuando se encuentran en la naturaleza (su hábitat natural) a temperatura ambiental se observa su forma filamentosa, mientras que cuando se recuperan de muestras clínicas (o se incuban en la estufa a 37°C), se presentan en forma levaduriforme (no filamentosa).

18.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS MICOSIS. IDENTIFICACIÓN DE LOS HONGOS

Se denomina **micosis** a las enfermedades producidas por hongos. De las más de 500.000 especies descritas hasta el momento en la naturaleza, solamente unas 250 son capaces de producir enfermedad en humanos. La taxonomía de los hongos está cambiando en la actualidad gracias al avance de la biología molecular, y por ello estas cifras quedarán obsoletas en poco

tiempo. Casi todas estas especies son saprófitas ambientales, e incluso algunas resultan beneficiosas por su uso para producir antibióticos (p. ej., penicilina) o fermentar azúcares para producir alimentos (vino, pan, cerveza, etc.).

Las micosis se pueden clasificar en cuatro tipos (en función de los órganos afectados o del estado inmunitario del huésped): *a) micosis superficiales*; *b) micosis subcutáneas*; *c) micosis profundas o sistémicas*, y *d) micosis oportunistas* (tabla 18.1).

Algunas micosis pueden ser de más de un tipo simultáneamente: por ejemplo, la meningitis por *Cryptococcus* en un enfermo con sida es a la vez una micosis profunda y oportunista.

El tipo de micosis producida depende de varios factores, entre los que los más importantes son: 1) el tropismo (la apetencia o predilección) del hongo por ciertos tejidos, y 2) la situación inmunitaria del huésped, pues toda alteración de las defensas de éste favorece de manera definitiva la instauración de una micosis.

En los últimos años ha aumentado la lista de especies de hongos causantes de infecciones en humanos. Esto se considera una consecuencia del avance médico que conlleva un aumento de la esperanza de vida de los pacientes, a expensas de predisponerlos para la adquisición de micosis invasoras (cáncer y sus tratamientos, diabetes, uso de corticoides, otros inmunosupresores, uso de catéteres endovasculares, etc.). Las micosis que aparecen en el huésped inmunocompetente son, por lo general, leves y pueden cronificarse; por el contrario, cuando se producen en el paciente inmunodeprimido suelen ser muy graves, incluso mortales.

El método más habitual para abordar la **identificación de los hongos** causantes de micosis es mediante cultivo del material infectado (piel, mucosas, hemocultivo, muestras de líquido cefalorraquídeo, secreciones pulmonares, etc.) en medios de cultivo adecuados, como es el **agar Sabouraud**, **agar patata-dextrosa**, e incluso aquellos en los que se cultivan habitualmente bacterias.

Tabla 18.1 Tipos de micosis más comunes y sus agentes causales

Tipo	Enfermedad	Microorganismo causal
Infecciones superficiales		
a) Dermatofitos	Dermatofitosis	<i>Epidermophyton</i> sp. <i>Trichophyton</i> sp. <i>Microsporum</i> sp.
b) No dermatofitos	Onicomicosis	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus</i> sp, <i>Penicillium</i> sp., <i>Candida</i> sp.
	Candidiasis	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i> sp.
	Pitiriasis versicolor	<i>Malassezia furfur</i>
Infecciones subcutáneas	Cromoblastomicosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
	Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>
	Micetomas	<i>Pseudallescheria boydii</i>
Infecciones sistémicas	Criptococosis	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cryptococcus gattii</i>
Infecciones oportunistas	Candidiasis	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i> sp.
	Aspergilosis	<i>Aspergillus</i> sp.
	Mucormicosis	<i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>

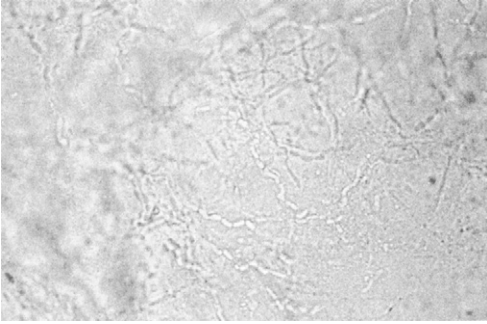
Una vez aislado el hongo pueden observarse las características macroscópicas de las colonias (pigmento, aspecto, velocidad de crecimiento, etc.) y microscópicas (esporas, estructuras especiales, etc.). Estas diferencias morfológicas son las que van a permitir diferenciar unas especies o género de hongos de otros. Uno de los mayores avances en la identificación de especies de hongos oportunistas reside en la amplificación de genes conservados por medio de PCR, y su posterior secuenciación. La comparación de las secuencias de nucleótidos en bases de datos fiables permite llegar al nivel de especie de forma más fiable que la clásica identificación morfológica.

También es posible observar los hongos directamente a partir del material infectado, como exudado vaginal, escamas dérmicas, pelo, uñas, muestras respiratorias, etc. El examen de muestras puede realizarse directamente con el microscopio, o tras tratarlo con KOH o NaOH al 10%. La tinción con calcoflúor

permite observar con gran seguridad elementos fúngicos en preparaciones en fresco, puesto que quedan resaltados; una limitación de este procedimiento es que requiere la observación con un microscopio de fluorescencia. La visualización directa sirve para diagnosticar una infección fúngica con rapidez (p. ej., candidiasis, aspergilosis, mucormicosis, tiñas, etc.), pero no permite llegar a la identificación definitiva del patógeno (fig. 18.2). Si se sospecha la presencia de hongos en tejidos (biopsias) ha de recurrirse en general a tinciones histológicas específicas como PAS, plata metenamina u otras, además de cultivar la muestra en medios microbiológicos adecuados.

18.3 MICOSIS SUPERFICIALES

También llamadas **dermatomicosis**, son infecciones sobre todo de la piel, pliegues, pelos y uñas. El principal grupo de dermatomicosis

**FIGURA 18.2**

Observación microscópica de dermatofitos en escamas de piel en una preparación tratada con KOH al 10%.

son las producidas por los hongos **dermatofitos**, que tienen un tropismo especial por el tejido queratinizado (piel, pelo y uñas).

1. Micosis superficiales por hongos dermatofitos. Se llaman **dermatofitosis o tiñas**. Hay especies que afectan sólo al hombre (especies antropofílicas), mientras que otras son residentes habituales del suelo (geofílicas) o de animales (zoofílicas). La transmisión se produce por contacto directo con los animales infectados (fundamentalmente perros y gatos), o por medio de fómites (ropa, peines, etc.), de una persona infectada a otra, o a través de medios contaminados (agua en piscinas o en duchas colectivas en gimnasios, cuarteles, etc.).

Existen tres géneros entre los hongos dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* con varias especies cada uno. Varios dermatofitos distintos pueden causar infecciones similares y una sola especie puede causar infecciones en localizaciones anatómicas distintas: **infecciones del estado córneo de la piel (tiña corporal [tinea corporis], tiña crural [tinea cruris] en la ingle, tiña del pie [tinea pedis] o pie de atleta)**. En todas hay sensación de quemazón, descamación y formación de pápulas. La infección fúngica de

las uñas (**onicomicosis**) cursa con deformación y decoloración de éstas. Las **tiñas del pelo de la cabeza (tinea capitis)** y las **tiñas del pelo de la barba** se caracterizan porque el hongo puede penetrar dentro del pelo (**endotrix**) o no (**ectotrix**). Aparecen inflamación, descamación de la piel afectada, pelo quebradizo y a veces alopecia.

El **tratamiento de estas afecciones** se realiza con **antifúngicos tópicos u orales**, como la **griseofulvina**, los derivados azólicos o la terbinafina, y pueden ser necesarios varios meses de tratamiento, sobre todo en el caso de las onicomicosis.

2. Micosis superficiales por hongos no dermatofitos. También pueden causar micosis superficiales otros hongos no dermatofitos, como *Malassezia furfur*, que es microbiota normal de la piel. Las infecciones provocadas por este hongo se originan bajo determinadas condiciones, locales o sistémicas, que favorecen el sobrecrecimiento de esta levadura. Se trata de una levadura lipofílica que puede ocasionar infecciones sistémicas y **micetomas** (masas fúngicas) pulmonares en enfermos tratados con nutrición parenteral de alto contenido lipídico. La infección cutánea causada es la **tiña versicolor o pitiriasis versicolor** y aparece confinada al tronco y las partes proximales de los miembros; las lesiones consisten en máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas que usualmente no molestan y pueden desaparecer de forma espontánea. El diagnóstico se realiza por observación microscópica del hongo en las escamas dérmicas. Esta micosis no es contagiosa y su importancia es fundamentalmente estética. El tratamiento se realiza con antifúngicos tópicos o con una loción de sulfuro de selenio. Las zonas de la piel afectadas sólo recobran su pigmentación normal después de muchos meses, aunque el tratamiento haya sido efectivo.

Otras micosis superficiales frecuentes son la **candidiasis superficial**, que puede

aparecer en la mucosa **bucal (muguet)**, en la mucosa vaginal (**candidiasis vaginal**) en personas que han recibido tratamiento antibiótico como consecuencia de la reducción de la flora bacteriana de las mucosas, la **candidiasis esofágica**, frecuente en enfermos de sida antes de la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia, la **candidiasis de la piel**, frecuente en pliegues sobre todo en personas obesas y diabéticas, **onicomicosis por *Candida***, etc.

Obtención de muestras para diagnóstico de micosis superficiales

1. En las **tiñas del pelo**, deben arrancarse pelos infectados con unas pinzas estériles; preferentemente deben obtenerse pelos que presenten fluorescencia a la luz ultravioleta (**lámpara de Wood**). En las tiñas endotrix los pelos infectados pueden ser tan frágiles que resulta a veces imposible obtenerlos con pinzas y es necesario extraerlos con la punta de un bisturí estéril.
2. En las **tiñas de la piel**, las muestras se toman después de desinfectar y limpiar con alcohol o de limpiar cuidadosamente con agua estéril. Después de esta limpieza, las muestras de escamas dérmicas se toman por raspado de los bordes activos de la lesión con un bisturí o un portaobjetos de cristal.
3. **Las uñas** deben ser cuidadosamente desinfectadas con alcohol. La muestra más apropiada es la procedente de la cara interna de la uña cercana al borde. Para obtenerla debe rasparse primero con un bisturí para disminuir la contaminación, y luego se recogen partículas por raspado del borde ungueal. En caso de que la lesión esté en la cara externa, también debe rasparse antes de obtener la muestra para disminuir la contaminación.

Los pelos, las escamas dérmicas o el material ungueal obtenido se pueden conservar varios días hasta su cultivo y examen microscópico

en contenedores apropiados o en un sobre de papel nuevo y limpio.

18.4 MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Se trata de formas clínicas que afectan a planos más profundos de la piel. La más frecuente es la **esporotricosis**, causada principalmente por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*, que se encuentra sobre todo en la vegetación y el suelo de zonas boscosas. El contagio se produce con frecuencia en personas que sufren pequeñas lesiones o escoriaciones dérmicas con vegetación infectada (jardineros, excursionistas, etc.).

Los **micetomas** son micosis producidas por hongos que invaden el tejido celular subcutáneo, habitualmente tras un traumatismo en el que se producen lesiones nodulares o ulcerosas de evolución lenta muy destructivas que drenan por múltiples trayectos fistulosos. Existe diseminación local, pero no diseminación sistémica. Son comunes en países tropicales, aunque excepcionales en nuestro medio.

Otras micosis subcutáneas menos frecuentes son: cromomicosis, rinosporidiosis, etc.

18.5 MICOSIS SISTÉMICAS O PROFUNDAS

Se denominan así las micosis que afectan a órganos profundos. La mayor parte de los casos que aparecen en pacientes con diversos grados de inmunodepresión suelen ser graves. Las principales micosis sistémicas están causadas por hongos dimórficos y se denominan también **micosis regionales** por ser típicas casi exclusivamente del continente americano (p. ej., las micosis causadas por *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*). Dichos hongos causan al principio una infección, generalmente pulmonar, que a veces simula la tuberculosis. Se adquieren por inhalación de esporas de los hongos habitantes saprófitos

del suelo. En pacientes inmunodeprimidos se producen formas clínicas diseminadas que requieren tratamiento antifúngico.

Otra micosis sistémica causada por levaduras es la **criptococosis** (causada por *Cryptococcus neoformans*), cuya manifestación clínica más frecuente es la meningitis en pacientes con inmunodeficiencias profundas, sobre todo sida. Se trata, por tanto, de una infección generalmente oportunista. Otras localizaciones de la criptococosis son más raras (pulmonar, dérmica, etc.). El hábitat de esta levadura es el suelo, en especial aquel en el que hay excretas de pájaros. Existe otra especie del género, *Cryptococcus gattii*, presente en algunos lugares del planeta (zonas subtropicales, cuenca mediterránea, isla de Vancouver, Australia), caracterizada por ser capaz de infectar a individuos inmunocompetentes y provocar infecciones del sistema nervioso central que dejan secuelas graves.

18.6 MICOSIS OPORTUNISTAS

El término oportunista indica que se trata de infecciones acaecidas en pacientes con alteraciones en su inmunidad, y no en una localización anatómica concreta como en los tres casos anteriores. Aunque en general casi todos los hongos tienen algo de oportunistas, llamamos así a aquellos que en condiciones normales del huésped no causan enfermedad. Las principales micosis oportunistas son la candidiasis invasora, la aspergilosis y la mucormicosis.

18.6.1 Candidiasis

Es la infección causada por levaduras del género *Candida*, siendo *Candida albicans* aún la especie más frecuente. Esta infección (la más frecuente de las micosis oportunistas) puede localizarse en la mucosa oral (**muguet**), vaginal, esofágica, etc. Es muy frecuente en diabéticos, tras tratamientos antibióticos o en

pacientes inmunodeprimidos. Cuando se produce invasión de órganos profundos hablamos de **candidiasis invasoras**, una entidad clínica de mayor gravedad, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos que portan catéteres endovasculares. Las formas clínicas de la candidiasis invasora dependen del órgano afectado: meningitis, bronconeumonía y **candidemia** son las manifestaciones más frecuentes. El diagnóstico de la candidiasis invasora puede hacerse por observación al microscopio de *Candida* en los tejidos afectados o por cultivo. En casos de candidiasis diseminada, los hemocultivos son positivos en algunos casos (candidemia); sin embargo, hasta en un 40% de los casos no se recupera la levadura de muestras de sangre. Para paliar esta falta de sensibilidad del hemocultivo se han evaluado algunos marcadores antigénicos propios del hongo que pueden ser detectados en el suero de pacientes con candidiasis invasora. Uno de los más esperanzadores es el beta-1,3-d-glucano. La candidiasis invasora puede tratarse con azoles (fluconazol, voriconazol), anfotericina B o cualquiera de las tres equinocandinas.

18.6.2 Aspergilosis

Se trata de una forma clínica muy grave causada por distintas especies del moho *Aspergillus*, siendo *Aspergillus fumigatus* la especie responsable de más del 80% de los casos. Se trata de un hongo cuyas esporas se encuentran en el suelo, especialmente en vegetación en descomposición, y éstas son vehiculadas por el aire. La enfermedad más frecuente es la pulmonar, tras inhalación de esporas, y ocurre preferentemente en enfermos hematológicos con neutropenia profunda, en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos y en enfermos que reciben corticoides (p. ej., pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). Sobre todo en pacientes

profundamente inmunodeprimidos, *Aspergillus* puede diseminarse a otros órganos, entre los cuales destaca el sistema nervioso central. El diagnóstico de la aspergilosis pulmonar (y de otras micosis invasivas) puede ser extraordinariamente difícil al tener una presentación clínica inespecífica y al no disponer de pruebas microbiológicas de alta sensibilidad y especificidad. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de hifas invasoras en los tejidos, lo que no suele ser común por la dificultad para obtener biopsias en estos enfermos. Los hemocultivos son casi siempre negativos, y el cultivo de muestras respiratorias puede ser falsamente negativo hasta en un 50% de los enfermos.

Para el diagnóstico de aspergilosis es también posible estudiar otros marcadores antigénicos en sangre. Uno de los más utilizados es el galactomanano, componente celular casi exclusivo de *Aspergillus*. La detección de esta molécula en suero de pacientes de alto riesgo, especialmente en aquellos con neutropenia, ha demostrado ser sensible para la detección precoz de la enfermedad invasora por *Aspergillus*, llegando a adelantarse a la aparición de signos clínicos de la infección. Sin embargo, su uso no está exento de falsos negativos y en algunas situaciones se puede detectar sin que el paciente tenga aspergilosis (p. ej., con la administración de algunos antibióticos betalactámicos y en neonatos).

18.6.3 Mucormicosis

Se trata de una micosis filamentosa causada por hongos pertenecientes a varios géneros del orden Mucorales, entre los que destacan *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia*. Ocurre sobre todo, como en el caso de la aspergilosis, en enfermos con tumores hematológicos o en aquellos con cetoacidosis diabética. Una forma común de presentación clínica de esta infección es la **mucormicosis rinocerebral**, casi siempre mortal cuando progresa y afecta al sistema nervioso central. La enfermedad se adquiere por inhalación de esporas ambientales. La mucormicosis puede presentarse también como una **infección pulmonar**, e incluso diseminarse a otros órganos. En **formas diseminadas**, la mortalidad es cercana al 100%. La **mucormicosis de herida** también puede aparecer en individuos inmunocompetentes.

El tratamiento de las micosis oportunistas invasoras en enfermos inmunocomprometidos, sobre todo las causadas por hongos filamentosos (como aspergilosis o mucormicosis), puede ser muy difícil por la dificultad del diagnóstico, la gravedad del cuadro y la toxicidad de los antifúngicos disponibles para el tratamiento. Los antifúngicos más utilizados para estas indicaciones son la anfotericina B (especialmente las formas lipídicas y liposomales que presentan menor nefrotoxicidad) y los nuevos triazoles, entre los que destacan voriconazol y posaconazol.

Virus

19

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo,
José María Navarro Marí y
Javier Rodríguez Granger

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las características fundamentales de los virus y sus diferencias con los microorganismos procariotas y eucariotas.
- Los principales métodos de diagnóstico etiológico de las infecciones víricas.
- Los métodos adecuados para la correcta recogida y conservación de muestras para diagnóstico virológico.
- Los principales virus ADN y ARN humanos de interés clínico.

19.1 ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS

Los virus son unos de los agentes infecciosos con capacidad de replicación que tienen menor tamaño.

Se diferencian de otros microorganismos por:

1. Pequeño tamaño (10-300nm).
2. Genoma compuesto por un solo tipo de ácido nucleico (ARN o ADN).
3. Carecer de actividad metabólica. Sólo pueden cultivarse en células vivas, ya que no poseen mecanismos propios de síntesis de proteínas ni de producción de energía, debiendo utilizar obligatoriamente para su replicación y metabolismo los sistemas metabólicos de la célula parasitada (célula huésped, del inglés *host*, rehén).
4. No se cultivan en los medios utilizados para bacterias u hongos.
5. Son insensibles a los antibióticos de manera natural. Por ello las infecciones víricas no se tratan con antibióticos.

Actualmente su estudio ha cobrado gran interés debido al número de enfermedades graves asociadas a virus como el sida; otras, por su potencial epidémico como la gripe, su asociación con el cáncer como las infecciones por virus del papiloma y otras por ser causa de enfermedad y hospitalización frecuente en lactantes o niños pequeños (gastroenteritis por virus e infecciones graves respiratorias). Muchas infecciones se producen en pacientes inmunodeprimidos, trasplantados o pacientes hematológicos, o con patologías crónicas como es el caso de la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En estos pacientes las infecciones víricas pueden adquirir notable gravedad, sin olvidar su creciente importancia como agentes responsables de brotes infecciosos nosocomiales.

Por otro lado, un mayor conocimiento de sus mecanismos de invasión y replicación ha permitido el desarrollo de diferentes compuestos con actividad antivírica selectiva, limitando en gran medida el daño a la célula huésped, lo que ha permitido o facilitado su uso en terapéutica.

Básicamente los virus están constituidos por una estructura central formada por un ácido nucleico (ARN o ADN), rodeada y protegida por una capa proteica, específica de cada tipo de virus, con capacidad antigénica, que denominamos *cápside*, compuesta a su vez por múltiples unidades estructurales o *capsómeros* (fig. 19.1).

El ácido nucleico y la cápside forman la *núcleo cápside*, que puede estar cubierta por una membrana de envoltura de naturaleza lipoproteica que, aunque posee antígenos virales, procede en gran medida de la membrana externa de la célula huésped. Los virus que poseen cubierta se denominan virus envueltos y los que no la poseen, virus desnudos.

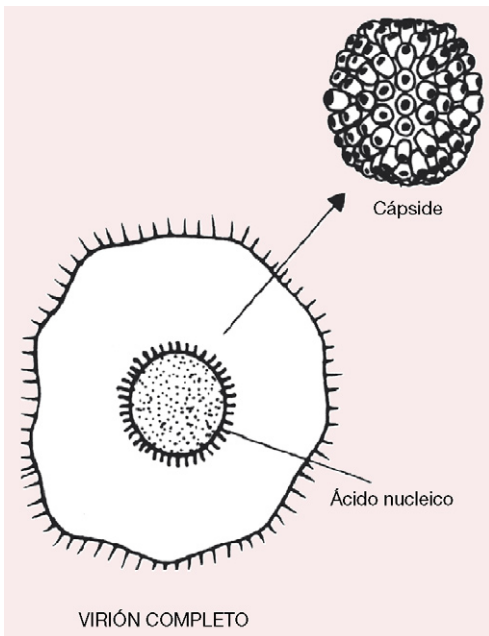


FIGURA 19.1
Estructura general de los virus.

Cada uno de los virus morfológicamente maduros se denomina *virión*.

19.1.1 Clasificación de los virus

Existen gran número de virus y de clasificaciones, basándose la más utilizada en los detalles morfológicos indicados:

- Tipo de ácido nucleico (ADN desoxirribovirus o ARN ribovirus).
- Simetría de la cápside: cúbica, helicoidal o compleja.
- Presencia o no de cubierta (envueltos o desnudos).

En las tablas 19.1 y 19.2 se exponen los principales desoxirribovirus y ribovirus de importancia humana.

19.2 REPLICACIÓN DE LOS VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares obligados; para su replicación precisan invadir y utilizar la maquinaria metabólica de una célula huésped. Este proceso tiene lugar en varias etapas o fases (fig. 19.2):

1. **Adsorción:** los virus se adhieren a la membrana de la célula. Cada tipo de virus reconoce receptores específicos, lo que explica el especial tropismo de los diferentes virus por distintas estructuras anatómicas.
2. **Entrada en la célula.**
3. **Decapsidación:** se elimina la cápside del virus, liberándose así los ácidos nucleicos. En este proceso intervienen sobre todo enzimas de la célula huésped.
4. **Fase de eclipse o replicación propiamente dicha:** a partir del ácido nucleico viral y utilizando la maquinaria de síntesis de la célula parasitada se fabrican nuevos ácidos nucleicos y se sintetizan nuevas proteínas estructurales y enzimas propias del virus. El proceso es diferente según se trate de virus ARN o ADN, y dentro de los primeros

Tabla 19.1 Virus ADN implicados en patología humana

Familia	Género	Virus	Proceso asociado
<i>Herpesviridae</i>	Alphaherpesvirus	Herpes simple tipo 1	Encefalitis Estomatitis aguda Herpes labial del resfriado
		Herpes simple tipo 2	Herpes genital Encefalitis
		Varicela-zóster	Varicela Herpes zóster
	Betaherpesvirus	Herpes tipo 5: Citomegalovirus	Mononucleosis Hepatitis Neumonías
		Gammaherpesvirus	Herpes tipo 4: Virus de Epstein-Barr
	Herpes humano 6 (A y B) y 7		Roséola (exantema súbito) Infección en trasplantados
	Herpes tipo 8		Sarcoma de Kaposi
	<i>Adenoviridae</i>	Mastadenovirus	Adenovirus
<i>Papovaviridae</i>	Papillomavirus	Papilomavirus humano	Cáncer de cérvix uterino Verrugas comunes y condilomas
	Polyomavirus	Virus JC y BK	Encefalitis en sida (JC) y nefropatía en trasplantados (BK)
<i>Hepadnaviridae</i>	Hepadnavirus	Virus de hepatitis B	Hepatitis B Cirrosis Hepatocarcinoma
<i>Poxviridae</i>	Orthopoxvirus	Virus vacunal	Virus de la vacuna de la viruela
	Parapoxvirus	Virus ORF	Dermatitis pustular contagiosa
<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus	Parvovirus B19	Exantema infeccioso (quinta enfermedad) Crisis aplásicas Abortos

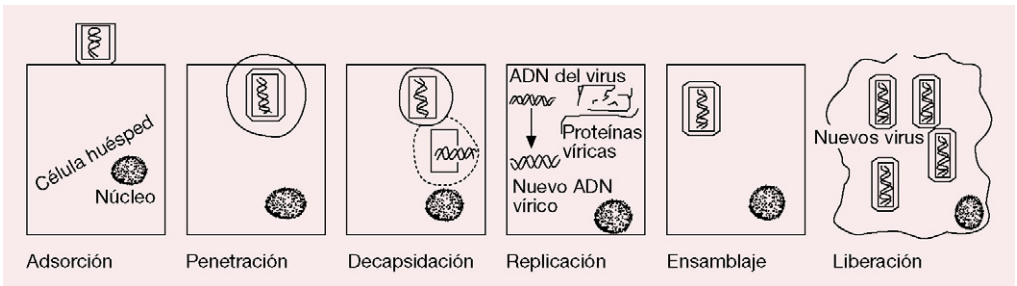


FIGURA 19.2

Esquema de la replicación de un virus.

FERNAN

Tabla 19.2 Virus ARN implicados en patología humana

Familia	Género	Virus	Proceso asociado	
<i>Picornaviridae</i>	Enterovirus	Poliovirus	Meningitis aséptica Poliomielitis paralítica	
		Echovirus	Meningitis aséptica Exantema (32 tipos)	
		Coxsackievirus	Meningitis aséptica Eritema Miopericarditis	
	Hepatovirus	Virus hepatitis A	Hepatitis aguda que no cronifica (oral-fecal)	
	Rinovirus	Rinovirus humano	Resfriado común Exacerbación EPOC	
<i>Caliciviridae</i>	Calicivirus	Virus Norwalk	Gastroenteritis aguda	
	Hepevirus	Virus de la hepatitis E	Hepatitis aguda	
<i>Paramyxoviridae</i>	Paramyxovirus	Virus Parainfluenzae 4 tipos	Resfriado común Bronquiolitis Neumonía	
		Rubulavirus	Virus de las paperas	Parotiditis Orquitis Encefalitis Meningitis urliana
		Morbillivirus	Virus del sarampión	Sarampión: fiebre y exantema Encefalitis Panencefalitis esclerosante subaguda
	Pneumovirus	Virus respiratorio sincitial	Adultos: resfriado Niños: bronquiolitis	
	Metapneumovirus	Metapneumovirus humano	Bronquiolitis Reactividad bronquial	
<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenzavirus A	Virus de la gripe A	Síndrome gripal Neumonía	
	Influenzavirus B	Virus de la gripe B	Síndrome gripal	
	Influenzavirus C	Virus de la gripe C	Resfriados y síndromes gripales	
<i>Rhabdoviridae</i>	Lyssavirus	Virus de la rabia	Rabia Afectación del SNC	
<i>Filoviridae</i>	Filovirus	Virus de Ebola y Marburg	Fiebre hemorrágica de alta mortalidad	
<i>Retroviridae</i>	Oncovirus	Virus linfotrópico T tipo 1 (HTLV 1)	Leucemia aguda de células T y paraparesia espástica tropical	
	Lentivirus	VIH 1 y 2	Sida	

(Continúa)

FERNANDO

Tabla 19.2 Virus ARN implicados en patología humana (cont.)

Familia	Género	Virus	Proceso asociado
<i>Togaviridae</i>	Rubivirus	Virus de la rubéola	Exantema rubeólico Malformaciones congénitas
<i>Flaviviridae</i>	Flavivirus	Virus de la fiebre amarilla	Fiebre hemorrágica
		Virus del dengue	Fiebre hemorrágica
	Hepacivirus	Virus de la hepatitis C	Hepatitis con alta cronicidad Cirrosis Hepatocarcinoma
<i>Reoviridae</i>	Rotavirus	Rotavirus humano 6 tipos	Gastroenteritis aguda
<i>Bunyaviridae</i>	Hantavirus	Síndrome renal	Hematuria febril
		Síndrome pulmonar	Enfermedad pulmonar grave o mortal

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC, sistema nervioso central.

según que el ARN vírico actúe como ARN mensajero directamente o no. La replicación está mediada básicamente por enzimas propias del virus (ADN polimerasas, ARN polimerasas, transcriptasa inversa, etc.). En esta fase no se observan viriones dentro de la célula.

- 5. **Ensamblaje:** los ácidos nucleicos y proteínas de la cápside sintetizados se reorganizan y ensamblan constituyendo nucleocápsides nuevas.
- 6. **Liberación del virus:** los nuevos viriones salen generalmente de la célula huésped por rotura de ésta en los virus desnudos, o por gemación en los virus envueltos.

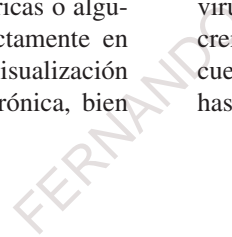
por detección de antígenos virales por reacciones serológicas (ELISA, látex, inmunofluorescencia, etc.) o por detección del genoma vírico por técnicas de genética molecular, fundamentalmente PCR.

- 2. Inoculación en animales de laboratorio, cultivos celulares o huevos embrionados.
- 3. Diagnóstico indirecto mediante la serología, que se fundamenta en el estudio de la respuesta del sistema inmune, por su capacidad de sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos virales, determinando dichos anticuerpos en los diferentes fluidos orgánicos como suero, orina o líquido cefalorraquídeo entre otros. Los procedimientos más utilizados en el diagnóstico habitual son las determinaciones de anticuerpos IgM específicos, que aumentan en general en la fase aguda de la enfermedad, y la cuantificación de anticuerpos de tipo IgG, que indica infección pasada por el virus y normalmente inmunidad. El incremento significativo del nivel de anticuerpos IgG desde el inicio del proceso hasta 2 o 3 semanas más tarde, conocido

19.3 DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

Existen tres procedimientos básicos:

- 1. Detección de las partículas víricas o alguno de sus componentes directamente en muestras clínicas, bien por visualización directa por microscopía electrónica, bien



como seroconversión, es de gran utilidad diagnóstica cuando los niveles de IgM permanecen positivos por largo tiempo o bien son positivos debido a reacciones cruzadas por respuesta común a antígenos de diferentes virus con estructura parecida.

La recogida, conservación y transporte de las muestras biológicas son de fundamental importancia para conseguir un correcto diagnóstico microbiológico y alcanza una mayor relevancia en el caso de estudios virales. Las muestras se recogerán lo antes posible tras el inicio de la enfermedad. Las que se tomen con escobillón se han de colocar en un medio de transporte específico para virus para preservar la viabilidad de los virus (no sirven los medios ordinarios de transporte para cultivo de bacterias). Como norma general se deben enviar las muestras lo antes posible al laboratorio, y si no se procesan inmediatamente se refrigerarán a 4 °C un máximo de 72 h; si hay que esperar más, se conservarán a -70 °C o menos, nunca a -20 °C (no sirve el congelador doméstico). Tampoco se dejarán sin inocular a temperatura ambiente o a 37 °C.

Muchos virus de extrema patogenicidad (VIH, hepatitis B y C, arnavirus, filovirus, etc.) pueden encontrarse en la sangre de los enfermos, y por ello con estas muestras se deberán extremar las medidas de seguridad al realizar la extracción para evitar el potencial contagio (sección 36.4.4).

19.4 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

La lucha frente a las infecciones víricas se puede plantear básicamente desde cuatro aproximaciones terapéuticas, bien de forma aislada o conjunta:

1. Inmunización activa: mediante «vacunas», se pueden utilizar virus vivos atenuados,

viriones inactivados o antígenos específicos obtenidos por variados procedimientos.

- 2. Inmunización pasiva:** utilizando gammaglobulinas frente al virus, obtenidas de sueros hiperinmunes humanos o animales o bien anticuerpos monoclonales específicos para cada virus.
- 3. Inmunomoduladores:** son sustancias que, de modo inespecífico, actúan sobre el sistema inmune del huésped y lo hacen más resistente a la infección vírica; un ejemplo son los interferones. Son un tipo de citocinas, glucoproteínas producidas por cada especie animal, como parte de la defensa natural frente a la infección viral. Existen varias clases de interferones según el tipo de células productoras: el interferón alfa es producido por leucocitos, el interferón beta por los fibroblastos y el interferón gamma por linfocitos T. Los interferones alfa y beta se comportan como antivirales al interferir, entre otros mecanismos, en el ensamblaje de las partículas víricas. Su uso terapéutico más habitual es el tratamiento de hepatitis crónica activa B y C.
- 4. Antivirales:** son aquellas moléculas con actividad frente a algunos virus que actúan directamente sobre alguna de las etapas del ciclo de replicación vírica descritas anteriormente impidiendo la multiplicación del virus. Dado que la estructura y el ciclo biológico de los virus son completamente diferentes a los de bacterias y hongos, no es posible utilizar los fármacos activos frente a aquellos como antivirales. La acción antiviral se puede conseguir por diferentes vías como, por ejemplo, bloqueando la adherencia y penetración del virus, impidiendo su decapsidación, actuando competitivamente con los nucleósidos por similitud estructural o por bloqueo de la acción de enzimas propias del virus (transcriptasas, polimerasas, proteasas, etc.). En la actualidad hay un gran número de enfermedades víricas graves

que se curan o que mejoran en su evolución tras la utilización de antivíricos (sida, hepatitis B y C, infección por virus herpes simples 1 y 2 y citomegalovirus, gripe, infección por VRS, etc.). Existen numerosas

moléculas con capacidad antivírica en estadios de experimentación avanzados, lo que aporta cierta esperanza frente a procesos que no tienen actualmente un tratamiento eficaz.

Escenario clínicos 10

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Virus ADN

20

Javier Garau Alemany,
Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo y
José María Navarro Marí

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los distintos cuadros clínicos producidos por herpesvirus y otros virus ADN.
- El concepto e importancia de la infección vírica latente.
- Tipo, técnica de recogida y conservación de las muestras para diagnóstico microbiológico en infecciones por herpesvirus y otros virus ADN.

20.1 HERPESVIRUS. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los herpesvirus son virus ADN envueltos que se replican sobre todo en el núcleo de la célula que parasitan, produciendo típicas acumulaciones de viriones que se denominan **inclusiones intranucleares**. Son específicos de especie, por lo que el hombre es el único huésped natural y al que van a afectar las infecciones de los virus que se estudian en este capítulo.

Hay herpesvirus que afectan a otras especies animales pero que, salvo muy raras excepciones, no producen patología en humanos. Todos ellos se caracterizan por quedar en estado de **latencia**, incluido su genoma, en forma de provirus en el ADN de la célula huésped, tras la primoinfección; pueden reactivarse y volver a producir patología en distintos momentos a lo largo de la vida del individuo infectado.

En general producen cuadros asintomáticos o de naturaleza benigna; sólo ocasionalmente causan patología grave en personas inmunocompetentes, siendo en enfermos inmunodeprimidos

(sida, trasplantados, enfermos hematológicos, etc.) en quienes alcanzan mayor virulencia, con procesos que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Los principales herpesvirus patógenos humanos son los **virus herpes simple 1 y 2**, el virus de la **varicela zóster**, **citomegalovirus** y el virus de **Epstein-Barr**.

Aunque el diagnóstico es clínico, en la mayoría de ellos la confirmación puede realizarse por diferentes técnicas (tabla 20.1), como tinciones, cultivo celular o investigando la presencia de anticuerpos específicos o del propio antígeno; cada vez con mayor especificidad se aplican técnicas de PCR, siendo de gran utilidad para el diagnóstico rápido de encefalitis herpética y mejorando así, de manera significativa, la evolución del proceso infeccioso.

Cuando la infección está producida por un herpesvirus humano, la indicación del tratamiento y la vía de administración dependerán, además del tipo de virus responsable, de la región afectada y de las características del paciente,

Tabla 20.1 Principales métodos diagnósticos de herpesvirus

Herpesvirus	Técnicas diagnósticas
Herpes simple	Inmunofluorescencia (IF) directa PCR en LCR Cultivo celular
Virus varicela zóster	Detección de antígeno por IF Cultivo celular Serología: seroconversión, anticuerpos IgM
Virus de Epstein-Barr	Anticuerpos heterófilos: test de Paul Bunnell Anticuerpos anticápside IgM, VCA Seroconversión IgG, EBNA
Citomegalovirus	Cultivo celular Detección de antígeno PCR de distintas muestras Serología: seroconversión, IgM

principalmente asociados a la competencia del sistema inmune, no existiendo tratamiento específico para todos los casos (tabla 20.2).

20.2 HERPES SIMPLE

Es el virus que más frecuentemente infecta a humanos, y más del 90% de adultos tienen anticuerpos frente al virus del herpes simple tipo 1.

Los virus del herpes simple (VHS) tipo 1 y 2 causan una infección con expresión clínica en piel o mucosas; no obstante, estos virus también pueden producir patología en órganos internos.

Las manifestaciones clínicas de la infección por VHS pueden responder a una infección primaria (primoinfección) o a recurrencias. La característica más notable de la infección por VHS es su propensión a la infección recurrente

Tabla 20.2 Principales indicaciones terapéuticas en infecciones por herpesvirus

Herpesvirus	Tratamiento	Indicaciones
Herpes simple tipo 1 Herpes simple tipo 2	Aciclovir	Herpes neonatal Encefalitis herpética Herpes ocular Recidivas cutáneo-mucosas Inmunodeprimidos
Herpes zóster	Aciclovir Famciclovir	Recidiva de varicela Inmunodeprimidos
Citomegalovirus	Ganciclovir Foscarnet	Inmunodeprimidos
Virus Epstein-Barr	No específico	

FERNANDO

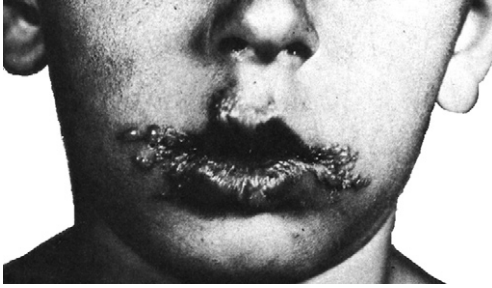


FIGURA 20.1

Herpes simple. Lesión típica de gingivostomatitis.

que parece estar ocasionada por la reactivación de formas del virus integradas de forma latente en las células nerviosas. En general, la **primoinfección** suele ser asintomática o afectar preferentemente a la mucosa oral en los labios y la boca (**gingivostomatitis**) en la infección por VHS 1 (fig. 20.1), o genital en la infección por VHS 2.

Destacan por su gravedad:

1. El **herpes neonatal** adquirido por el recién nacido al pasar por el canal del parto cuando la madre sufre herpes genital.
2. La **encefalitis herpética**.
3. La afectación ocular (queratitis o conjuntivitis).
4. La infección en el huésped inmunodeprimido, que suele traducirse en neumonitis o **herpes diseminado**.

No obstante, son más frecuentes las recidivas localizadas en zonas de transición cutáneo-mucosa (**herpes labial, herpes genital, etc.**), que se manifiestan como vesículas pruriginosas que evolucionan hacia pústulas y formación de costras. Éstas pueden aparecer tras estímulos inespecíficos como fiebre, exposición a luz solar, estrés, etc. El virus migra, a través de los nervios sensitivos, desde los ganglios neurológicos hasta la zona de piel tributaria de éstos, de ahí que las recidivas suelen afectar a las mismas zonas.

La infección herpética genital es la tercera causa en frecuencia de enfermedad de transmisión sexual en países desarrollados, tras la infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

El **diagnóstico de la infección** es fundamentalmente clínico en las formas localizadas no complicadas. En cuadros graves o con sintomatología polimorfa, la certeza diagnóstica se obtiene por demostración del virus a partir de muestras clínicas. El test de Tzank y la tinción de Giemsa para visualizar corpúsculos de inclusión se utilizan cada vez menos para el diagnóstico de la infección del herpes. Actualmente, pueden detectarse antígenos virales directamente (látex, inmunofluorescencia, etc.) a partir de muestras clínicas, proceder al cultivo del virus o detectar secuencias de genoma específicas (v. tabla 20.1). Dado que la infección es muy prevalente, hay altas tasas de anticuerpos en la población general, por lo que la serología suele ser de escasa utilidad.

Las **muestras** para diagnóstico por cultivo, detección de antígenos del virus o para biología molecular deben tomarse lo más precozmente posible en el curso de la infección. Si existen vesículas, se extraerá líquido de éstas con una jeringuilla de insulina, así como escarificado con escobillón del fondo de la lesión, que se colocarán en un medio de transporte de virus. Si existe infección respiratoria, el diagnóstico puede hacerse a partir del lavado broncoalveolar. En el caso de la encefalitis, la mejor muestra era clásicamente la biopsia cerebral, pero en la actualidad se prefiere el líquido cefalorraquídeo, donde es posible realizar técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) de gran sensibilidad y especificidad.

El tratamiento de las formas graves se realiza sobre todo con **aciclovir** (un análogo del nucleósido guanósina). Es un compuesto poco tóxico capaz de hacer remitir el curso clínico de las infecciones más graves si el tratamiento se instaura precozmente. No actúa sobre el virus latente, por lo que no evita las recidivas locales.

FERNANDEZ

20.3 VIRUS VARICELA ZÓSTER

Es el agente causal de la **varicela** como infección primaria, y del **herpes zóster** como manifestación recurrente de la infección.

La **varicela** es una enfermedad propia de infancia que consiste generalmente en un proceso febril leve, con exantema vesicular característico, ya que las vesículas aparecen en oleadas sucesivas, pudiendo observarse simultáneamente lesiones en distinto tiempo de evolución. Las vesículas evolucionan hacia pústula y costras. Afectan generalmente al tronco, la cara y el cuero cabelludo, aunque pueden aparecer por todo el cuerpo. El período de incubación dura alrededor de 14 días, siendo el individuo contagioso desde 2 días antes de la aparición del exantema hasta unos 5 días después.

Las complicaciones, aunque raras, pueden darse sobre todo en adultos, siendo las más frecuentes la neumonía y la encefalomielititis.

Si una mujer enferma de varicela en la última semana de embarazo o en la primera posparto, el riesgo de infección grave en el neonato es muy elevado.

El **herpes zóster** surge habitualmente en adultos como resultado de la reactivación del virus que quedó latente en ganglios neurológicos dorsales o craneales. Clínicamente se manifiesta por una erupción vesicular dolorosa en áreas de la piel que corresponden al territorio de distribución de uno o más nervios sensitivos. La localización más frecuente es torácica, y en menor proporción craneal (oftálmica o facial).

En el huésped inmunodeprimido pueden aparecer cuadros graves por diseminación cutánea y/o visceral que dan lugar a la **varicela o zóster diseminado** y que comportan una mortalidad elevada, generalmente superior al 50%.

El diagnóstico en general es clínico. En las formas graves o clínicamente no típicas, se debe intentar demostrar la presencia del virus en muestras obtenidas de modo similar

al referido en el herpes simple. En este proceso son más útiles las técnicas de detección de antígeno directamente de muestra (p. ej., inmunofluorescencia) que el cultivo propiamente dicho. La serología por demostración de seroconversión puede dar el diagnóstico retrospectivo en varicela, siendo de escasa utilidad en el herpes zóster.

El tratamiento de elección consiste en la administración de **aciclovir** o derivados como el **famciclovir** a dosis altas.

20.4 CITOMEGALOVIRUS

Es uno de los virus que más frecuentemente infecta a humanos; en nuestro medio, hasta el 80% de la población adulta posee anticuerpos frente a citomegalovirus (CMV).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. En personas inmunocompetentes puede causar un síndrome febril autolimitado, **mononucleosis infecciosa** o hepatitis a veces postransfusional.

Su importancia radica fundamentalmente en ser el virus que más se implica en infecciones congénitas y en infecciones graves en enfermos inmunocomprometidos (trasplantados, enfermos hematológicos, sida, etc.).

La **infección congénita por CMV** se adquiere *in utero* a partir de madres con la infección, casi siempre asintomática. En general el proceso adquiere mayor gravedad si se da en el primer trimestre de embarazo y se trata de una primoinfección en la madre. En los casos más graves el niño presenta hepatoesplenomegalia, microcefalia y retraso psicomotor; no obstante, la mayoría de las infecciones congénitas por CMV tienen un curso benigno.

Infección en inmunodeprimidos: en pacientes trasplantados es causa frecuente de afectación pulmonar y renal; en trasplantes de órganos sólidos el proceso suele ser más grave cuando se trata de una primoinfección (paciente previamente seronegativo) y el órgano

trasplantado proviene de un individuo con infección latente por CMV, mientras que los receptores de trasplante seropositivos poseen mayor riesgo de enfermedad grave por CMV en trasplantes de médula ósea. En enfermos con sida con recuentos bajos de CD4, la retinitis es la forma clínica más frecuente y, si no se trata, conduce rápidamente a la ceguera. También puede afectar al tracto gastrointestinal (colitis) y al sistema nervioso central.

En general, el **diagnóstico microbiológico** se basa en determinar la presencia de antígenos específicos en células de muestra, en cultivar el virus en líneas celulares adecuadas, en la detección de genoma y/o en la demostración de seroconversión de IgG o detección de IgM específica.

Para el diagnóstico, **si la infección está localizada** en un órgano se prefiere la obtención de muestras representativas (p. ej., en el curso de una neumonía, la biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar, etc.). En **la infección generalizada** debe recurrirse a la obtención de sangre. Ésta se recogerá en viales que posean anticoagulante para facilitar la extracción y separación de los leucocitos y plasma que se utilizarán en las pruebas de laboratorio; la sangre debe enviarse para su estudio lo antes posible tras la recolección, pues la demora prácticamente inutiliza la muestra si se pretende la detección de antígeno. La orina puede ser muestra adecuada en algunas circunstancias, sobre todo en infecciones congénitas, en las que para llegar al diagnóstico se deben remitir orinas del niño antes de las 2 semanas de vida. Se enviarán en contenedores estériles sin ningún aditivo, y si no se pueden procesar inmediatamente se mantendrán a 4 °C un máximo de 48 h; nunca se deben congelar a -20 °C. Dado que la viremia y la excreción del virus no son continuas, se recomienda el envío de más de una muestra de cada localización separadas en el tiempo. También debe enviarse suero para estudios serológicos.

En la actualidad, para el tratamiento de los procesos graves se usan **ganciclovir** y **foscarnet**.

20.5 VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La infección por **virus de Epstein-Barr (VEB)**, como en el caso de CMV, es muy frecuente, aunque casi siempre asintomática. En nuestro medio, el 80% de la población adulta presenta anticuerpos frente a este virus.

El cuadro clínico más representativo de la infección por VEB es la **mononucleosis infecciosa (MI)**, proceso benigno que se caracteriza por fiebre y astenia prolongada, faringitis, adenopatías múltiples, hepatitis moderada, esplenomegalia y predominio de linfocitos mononucleares en la fórmula sanguínea. Este síndrome puede además estar causado, entre otros, por CMV y *Toxoplasma*.

El **poder oncogénico** (inducción de la formación de tumores) de este virus parece demostrado, habiéndose asociado a determinados procesos neoplásicos como el **linfoma de Burkitt**, carcinoma nasofaríngeo y linfomas, sobre todo en pacientes coinfectados con VIH.

Cuando la mononucleosis se debe a VEB es característica la presencia de anticuerpos frente a determinados antígenos de la superficie de los hematíes, que se denominan **anticuerpos heterófilos** y que son útiles para el diagnóstico.

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa es fundamentalmente serológico:

1. Por demostración de **anticuerpos heterófilos**, anticuerpos existentes en el suero de los enfermos de mononucleosis capaces de aglutinar los hematíes de carnero (pruebas de **Paul-Bunnell** o de **Lee-Davidsonn**).
2. Por detección de anticuerpos frente a antígenos de la cápside viral, sobre todo de clase IgM.

20.6 VIRUELA

Hasta la década de 1960, la infección por el virus de la viruela constituyó una de las enfermedades víricas más graves, por su elevada frecuencia y alto índice de mortalidad.

La vacuna de la viruela se desarrolló a partir de una cepa de virus que afectaba a las vacas (**virus vacuna**), que se modificó ligeramente por pases de mantenimiento hasta dar lugar a la cepa **virus vaccinia**, no patógena para el hombre.

La vacuna produce un alto grado de inmunidad frente a la viruela humana, y esto, unido al hecho de que el hombre es el único ser susceptible de infectarse por el agente de la viruela humana, ha permitido la erradicación completa de la enfermedad. Como consecuencia de las intensas campañas de vacunación llevadas a cabo desde 1967 dentro de un plan global de erradicación de la viruela, en 1977 se dio el último caso de viruela humana por cepas salvajes en Somalia. En 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró erradicada la enfermedad en el mundo. Tres años después dejó de administrarse la vacuna de forma generalizada. Desde entonces sólo un limitado número de laboratorios han mantenido cepas de virus de la viruela en sus archivos con fines de investigación. En la actualidad, sólo existen virus de la viruela en dos laboratorios (en Atlanta, EE.UU., y Koltsovo, Rusia), por otro lado existe un stock de vacunas y la cepa adecuada para producirlas en un laboratorio en Holanda. Dado el bajo nivel de protección actual de la población mundial frente a esta enfermedad al suprimirse la vacunación hace 30 años y el peligro potencial que supone la posible diseminación del virus por accidente o bioterrorismo a partir de las cepas de laboratorio, en la actualidad existe gran debate sobre la conveniencia o no de eliminar completamente estas cepas.

Hasta 1980 la viruela era considerada por la OMS una de las cuatro **enfermedades**

cuarentenables, junto con el cólera, la peste y la fiebre amarilla.

La viruela era una enfermedad exantemática, similar en apariencia a la varicela, de la que había que diferenciarla, pero de mayor gravedad.

Se diferenciaban dos formas clínicas fundamentales: 1) **viruela maior** o clásica, con una mortalidad próxima al 35%; prácticamente todos los supervivientes presentaban cicatrices residuales, sobre todo en la cara, y 2) **viruela minor** o **alastrim**, con baja mortalidad (0,25%) y cicatrices sólo en el 11% de afectados.

20.7 ADENOVIRUS

Junto con los herpesvirus son los virus ADN que más interés presentan como patógenos humanos en nuestro medio. Se conocen hasta 41 serotipos de adenovirus, que se han implicado en multitud de cuadros clínicos, entre los que destacan infección respiratoria de vías altas, conjuntivitis y diarreas. En general, las infecciones por adenovirus son procesos de evolución benigna. Si se precisa realizar el diagnóstico etiológico se suele recurrir al aislamiento del virus a partir de muestras clínicas en líneas celulares adecuadas o a la detección de los antígenos del virus en las heces u otro tipo de muestras.

Las muestras adecuadas son: frotis faríngeo, conjuntival, heces o escobillonado rectal.

20.8 OTROS VIRUS ADN

- **Parvovirus:** el representante más importante en la clínica humana es el parvovirus B19. Hoy se sabe que es el agente causal del **eritema infeccioso de la infancia**, de hasta un 10% de las poliartritis de inicio reciente en el adulto y de las crisis aplásicas en pacientes con anemia hemolítica

crónica. También se considera causa frecuente de *hydrops fetal*.

- **Papovavirus:** los dos virus más importantes de esta familia son los **papilomavirus**, agente causal de las **verrugas cutáneas**, de los **condilomas acuminados** y del **carcinoma cervicouterino** (fundamentalmente los serotipos 16 y 18), y los **poliomavirus**, cuyos mejores ejemplos son el **virus JC** (agente causal de la **leucoencefalitis multifocal progresiva** en el

paciente inmunodeprimido) y el **virus BK**, que afecta a tracto urinario en pacientes trasplantados (cistitis hemorrágica, neuropatías, etc.).

En la actualidad existen dos vacunas para la prevención de la infección por virus del papiloma humano, que administradas en niñas y mujeres jóvenes antes del inicio de relaciones sexuales pueden evitar la aparición futura de cáncer de cérvix uterino (genotipos 16, 18, 6 y 11).

Virus ARN

21

Ramón Cisterna Cáncer,
Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo y
José María Navarro Marí

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La epidemiología, cuadro clínico y prevención de la infección por el virus de la gripe.
- La epidemiología, cuadro clínico y prevención de las infecciones producidas por los virus de la parotiditis, sarampión y virus respiratorio sincitial.
- La epidemiología, cuadro clínico y prevención de las infecciones producidas por poliovirus y hepatitis A).
- La infección por el virus de la rubéola y la importancia de esta infección en la embarazada.
- El diagnóstico y prevención de la infección por el virus de la rabia.
- La importancia de la infección causada por rotavirus en los niños.

En la **tabla 21.1** se indican los principales virus ARN y sus mecanismos de transmisión.

21.1 GRIPE

Denominamos así a la entidad clínica debida a la infección por **virus de la gripe (influenza)** del que se conocen tres tipos de interés en patología humana: A, B y C.

El virus de la gripe es un virus ARN envuelto, entre cuyas estructuras cabe destacar la **proteína NP** de la **nucleocápside** y la **proteína M** de la membrana, con la que se diferencian los tipos, y la **hemaglutinina (HA)** y **neuraminidasa (NA)** de la envuelta, con las que se diferencian los subtipos de gripe A. Dentro de las cepas que han infectado a humanos de forma habitual se diferencian 3 HA (H1, H2 y H3) y 2 NA (N1 y N2).

El tipo A afecta tanto al hombre como a otras especies animales, mientras que el tipo B sólo se da en humanos.

El tipo A, sobre todo, está sujeto a modificaciones antigénicas, que convierten las cepas, a efectos prácticos, en diferentes en las sucesivas epidemias. Estas variaciones pueden ser de dos tipos:

1. **Cambio antigénico (*shift*):** por recombinación genética. Se pasa de un subtipo a otro por cambio en la HA o NA. Este cambio da lugar a pandemias cada 10-15 años.
2. **Deriva antigénica (*drift*):** por mutaciones. Son variaciones puntuales en la estructura de HA o NA dentro de un subtipo. Provocan epidemias cada 2-3 años.

Para denominar a las cepas responsables de una determinada epidemia se utiliza el tipo, la especie animal en que se aísla, el lugar en el

Tabla 21.1 Virus ARN y mecanismos de transmisión

Tipo de virus	Mecanismo de transmisión
Virus de la gripe	Secreciones respiratorias
Virus de la parotiditis	Saliva infectada
Virus del sarampión	Aerosoles, orina, secreciones nasales y faríngeas
Virus respiratorio sincitial	Aerosoles, fómites
Picornavirus (rinovirus, enterovirus)	Vía fecal-oral y respiratoria
Rotavirus	Vía fecal-oral
Hepatitis A	Vía fecal-oral
Rabia	Mordedura de animal infectado
Rubéola	Vía aérea

que se aísla, el número de laboratorio donde se aísla, el año de aislamiento y los antígenos de superficie (p. ej., A/swine/Iowa/15/30/H1N1).

La gripe es una enfermedad de declaración obligatoria y clínicamente se suele manifestar con fiebre, malestar general, cefaleas y dolores musculares generalizados, acompañados de tos seca no productiva. Su período de incubación es de 1-4 días, y el proceso suele durar entre 4 y 7 días.

El contagio se produce por contacto por diferentes vías con secreciones respiratorias de personas enfermas.

Otras manifestaciones menos frecuentes debidas a la infección por el virus son: neumonía viral primaria (en ocasiones muy grave), traqueobronquitis, miopatía, carditis y encefalopatía. Ocasionalmente pueden aparecer complicaciones como neumonías bacterianas por sobreinfección con *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*.

La infección es más grave cuando afecta a niños menores de 5 años o ancianos, y

cuando existen enfermedades subyacentes como bronquitis crónica, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, etc. Es importante, pues, evitar la infección nosocomial en salas de enfermos crónicos y en pediatría.

El **diagnóstico** se efectúa fundamentalmente por las manifestaciones clínicas, dentro de una situación de epidemia. La confirmación en laboratorio se puede realizar mediante pruebas de detección de antígeno en una muestra clínica (inmunofluorescencia, ELISA, etc.), cultivo en células adecuadas o embrión de pollo, aunque actualmente las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (fundamentalmente RT-PCR) constituyen el método diagnóstico de referencia.

La muestra clínica más utilizada es el aspirado nasofaríngeo, que debe enviarse rápidamente para su procesamiento, ya que la excesiva conservación deteriora la muestra.

La serología permite el diagnóstico retrospectivo si se observa seroconversión entre sueros enviados en fase aguda y convaleciente de la infección; las técnicas más utilizadas son la reacción de fijación de complemento (RFC) y la inhibición de la hemaglutinación.

El tratamiento específico con inhibidores de las neuraminidasas se reserva para las formas graves o en enfermos de alto riesgo, y es eficaz si se inicia de forma precoz.

Mayor interés tiene la profilaxis con vacunas inactivadas o atenuadas, que poseen las cepas de gripe A y B que se prevé puedan causar la epidemia en un determinado período. Dadas las frecuentes modificaciones antigénicas del virus, la vacuna debe administrarse cada año. Su eficacia es alta, sobre todo para evitar complicaciones graves. En nuestro medio la campaña de vacunación se inicia en otoño, y va dirigida fundamentalmente a los siguientes grupos poblacionales:

1. **De alto riesgo:** niños y ancianos con problemas cardiovasculares o respiratorios; internos en asilos; enfermos crónicos.

2. De **riesgo moderado**: mayores de 65 años; enfermedades metabólicas; niños con terapia con ácido acetilsalicílico de larga duración.
3. **Potenciales transmisores a grupos de riesgo**: sanitarios, contactos con el primer grupo.

En España (como en el resto del mundo), la gripe es una enfermedad sometida a vigilancia especial, de tal manera que, mediante redes de alerta, puede seguirse su evolución y seleccionar las cepas que integrarán las futuras vacunas.

21.2 PAROTIDITIS

El virus de la parotiditis es un virus ARN causante de la infección de las glándulas parótidas llamada **papera** o **parotiditis**.

Clínicamente se trata de un cuadro febril, con inflamación bilateral de glándulas parótidas, malestar general y otalgia. Con menos frecuencia afecta a la glándula submandibular (10%) o los testículos (hasta el 25% de las veces en la edad pospuberal, el 80% de las veces unilateral) u ovarios (un 5% de veces en la edad pospuberal).

Las manifestaciones neurológicas no son raras, ya que en la mitad de los casos se observa **pleocitosis** (aumento del número de leucocitos) en líquido cefalorraquídeo (LCR); en un 10% hay meningitis con manifestaciones clínicas y evolución benigna, y excepcionalmente puede existir encefalitis. Ocasionalmente se describen pancreatitis o artritis asociadas a la infección por este virus.

El período de incubación es de 16 a 18 días. La transmisión se produce por contacto con saliva infectada (v. tabla 21.1).

El **diagnóstico** es fundamentalmente clínico. El cultivo o PCR a partir de saliva, de LCR u orina permitirán confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes con meningitis aséptica sin parotiditis clínica. El diagnóstico serológico se

basa en la demostración de seroconversión o en el hallazgo de títulos altos de anticuerpos frente al virus por ELISA o fijación de complemento.

No existe **tratamiento** específico.

La **profilaxis** se efectúa con vacuna de virus atenuado, incluida en el programa de vacunación obligatoria, que se administra a los 15 meses de edad en dosis única.

21.3 SARAPIÓN

La infección por el virus del sarampión es de declaración obligatoria y constituía una de las más frecuentes infecciones infantiles hasta la instauración de la vacunación obligatoria.

En los casos no complicados, el cuadro se caracteriza por pródromos respiratorios (rinorrea, congestión ocular, etc.) y **enantema de Koplik** (manchas de aspecto azucarado en la mucosa frente al primer y segundo molar), seguidos de fiebre alta y exantema maculopapular centrífugo que dura de 2 a 5 días. El período de incubación es de unos 14 días y la transmisión se efectúa por vía aérea a partir de las secreciones respiratorias de los enfermos.

Ocasionalmente aparece sarampión modificado o atípico en personas con respuesta parcial a la inmunización.

Las complicaciones más frecuentemente asociadas al sarampión son las respiratorias, como **neumonía viral primaria** o neumonía por sobreinfección bacteriana.

Menos frecuentes pero muy graves son las **complicaciones neurológicas**, sobre todo **encefalitis**.

El **diagnóstico** clínico es fácil en los casos típicos. En las complicaciones, cuando el diagnóstico no está claro, se puede intentar demostrar la presencia de antígenos víricos en los tejidos infectados (p. ej., por inmunofluorescencia). El cultivo del virus es difícil y, al igual que las técnicas de PCR, sólo suele hacerse en laboratorios especializados. El diagnóstico serológico se realiza fundamentalmente detectando IgM por ELISA.

La **profilaxis** es muy eficaz y se efectúa con vacuna de virus atenuado, que está incluida en el calendario vacunal y se administra en una dosis única a los 15 meses de edad.

21.4 VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

La importancia del virus respiratorio sincital radica en ser la causa más frecuente de infección respiratoria que requiere hospitalización en niños menores de 2 años.

Es el principal agente implicado en cuadros de **bronquiolitis** (con menor frecuencia este síndrome puede ser causado por otros virus respiratorios). La bronquiolitis es una infección viral que ocurre en niños menores de 2 años y que se caracteriza por dificultad respiratoria e hiperventilación con tos y rinorrea. Puede haber importantes problemas respiratorios ocasionados por inflamación de bronquios y bronquiolos que pueden llegar a obstruir estos finos conductos respiratorios y dificultar la circulación del flujo de aire. Esta infección puede tener mal pronóstico si afecta a lactantes con cardiopatías de base o a prematuros.

Se implica frecuentemente como causa de infección nosocomial, por lo que es fundamental la detección rápida de los niños que ingresen por este motivo y evitar la propagación a pacientes hospitalizados con factores de riesgo para sufrir una infección grave.

La evolución de los casos graves suele ser favorable si se tratan precozmente con oxigenoterapia y con **ribavirina** (un nucleósido sintético que es un antiviral de amplio espectro) en aerosol.

Para que el diagnóstico etiológico se traduzca en eficacia clínica, las muestras deben enviarse en las primeras 24 h del proceso. Son buenas muestras el aspirado nasofaríngeo o el lavado nasal, en el que se pueden detectar antígenos víricos por técnicas rápidas de ELISA o por inmunofluorescencia, que son muy sensibles y específicas. El diagnóstico por cultivo requiere

de 5 a 7 días, por lo que tiene menos interés en la práctica. La serología carece de interés.

21.5 PICORNAVIRUS. RINOVIRUS Y ENTEROVIRUS

Los **picornavirus** (virus pequeños con ARN) son una familia de virus que incluye los **rinovirus** (causa muy frecuente de infección respiratoria no grave de vías altas), los **enterovirus** y el **virus de la hepatitis A (hepatavirus)**.

Los **enterovirus** se subdividen en múltiples serotipos (tabla 21.2), de los que existen más de 70 y entre los cuales se encuentran los **poliovirus, Coxsackie A y B y ECHO**.

Penetran en el organismo, sobre todo por ingestión oral, multiplicándose en el tejido linfoide del tubo digestivo, incluyendo la faringe, y a partir de aquí se diseminan por la sangre a otros órganos o siguen la luz intestinal y se excretan por las heces.

A la gran variedad de serotipos se pueden asociar diversos cuadros clínicos, entre otros: poliomiелitis, meningitis linfocitaria, infección respiratoria aguda y exantemas víricos. Cabe destacar que son la causa más frecuente de meningitis linfocitaria, que puede aparecer en brotes epidémicos en época estival y que su curso es benigno.

El diagnóstico de las infecciones por enterovirus se basa fundamentalmente en el aislamiento por cultivo o en la detección de genoma específico a partir de muestras adecuadas. Son buenas muestras, aparte de las procedentes del órgano prioritariamente afectado (p. ej., LCR en meningitis), el escobillón faríngeo y las heces, donde es frecuente encontrar el virus.

La serología es poco útil.

21.5.1 Poliomiелitis

La poliomiелitis es una enfermedad de declaración obligatoria y es el cuadro clínico de mayor gravedad entre los provocados por

Tabla 21.2 Enterovirus más frecuentes y síndromes clínicos asociados

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Virus predominante
Poliomielitis	Afectación muscular variable según afectación del SCN	Polio 1, 2 y 3
Meningitis	Síndrome típico meníngeo	ECHO Cox A9, B1-B5
Encefalitis	Fiebre, somnolencia, coma	ECHO 9 y 18, Cox B5
Procesos cardíacos	Miocarditis, pericarditis	Cox B1-B5
Exantema	Difuso no pruriginoso	ECHO 9 y 16
Conjuntivitis hemorrágica	Conjuntivitis aguda con hemorragia conjuntival	Cox A24
Infección respiratoria de las vías altas	Faringitis, conjuntivitis, resfriado	Cox A10, Cox B2, ECHO
Fiebre sin foco	Típico en niños pequeños	Cox A9, Cox B4, ECHO, polio 1, 2, 3

Cox, Coxsackie; SNC, sistema nervioso central.

enterovirus. La infección se inicia por ingestión del virus infeccioso y la multiplicación inicial se produce en la faringe y el intestino. De ahí el virus pasa a la sangre, causando viremia transitoria y diseminación sistémica.

El desarrollo de la **enfermedad paralizante grave** no es frecuente y se produce por infección por el virus de las células del asta anterior de la médula espinal (**polio espinal**) o de las células de la médula o el tronco cerebral (**polio bulbar** o **polioencefalitis**).

El hombre parece ser el único huésped para el virus de la polio. Los individuos afectados excretan grandes cantidades de virus en las heces y el modo principal de transmisión es el contacto persona a persona oral-fecal.

La multiplicación del virus en faringe y la fase virémica causan un cuadro inespecífico con síntomas como dolor de garganta y cefaleas; habitualmente la infección termina en esta fase y la persona se recupera sin problemas. En ocasiones el virus infecta las células nerviosas y produce un cuadro clínico agudo, con dolor y parálisis flácida con atrofia muscular, que afecta sobre todo a las extremidades inferiores, aunque en ocasiones puede producir un cuadro de parálisis bulbar, generalmente fatal.

No existe tratamiento específico con antivirales activos frente a la polio; la mejor forma de prevención es la utilización de las vacunas, muy eficaces e incluidas en el calendario vacunal. La primera vacuna eficaz contra la polio comenzó a emplearse en 1955 y fue la **vacuna Salk** con virus inactivados. Posteriormente, desde 1971 se usa también la **vacuna Sabin** con virus vivos atenuados.

Actualmente la poliomielitis está sometida a un programa de vigilancia especial, con el fin de conseguir su erradicación mundial a corto plazo, como ya sucedió con la viruela; en dicho programa se analizan heces de los niños menores de 15 años con cuadros de parálisis flácida para descartar la presencia del virus. En los últimos años, los pocos casos que se han dado de la enfermedad se concentran sobre todo en India, Pakistán y Nigeria.

21.5.2 Hepatitis A

El virus de la hepatitis A es un miembro de la familia *Picornaviridae* y se ha considerado como el principal agente de la **hepatitis infecciosa adquirida por transmisión fecal-oral**, siendo la transmisión parenteral muy rara, pues

FERNANDO

la fase virémica es de muy corta duración. La hepatitis A es una enfermedad de declaración obligatoria.

El curso clínico puede variar desde una enfermedad leve sin ictericia hasta una hepatitis grave. La hepatitis A de curso anictérico y subclínico ocurre en un 90% de los niños menores de 5 años, mientras que más del 50% de los adultos infectados cursan con hepatitis evidente.

En los países en vías de desarrollo, la mayor parte de la población se infecta de hepatitis A en la niñez, mientras que cuando aumenta el nivel de salubridad el contagio es más tardío y son más habituales las formas sintomáticas de la infección.

El período de incubación es aproximadamente de un mes y la duración de la fase sintomática suele ser uno a 2 meses. Después de aparentemente curada una hepatitis A puede producirse una recaída.

En general (y a diferencia de las hepatitis B y C), la hepatitis A no causa enfermedad hepática crónica, aunque sí pueden presentarse complicaciones, existiendo (aunque es muy rara) una forma fulminante de hepatitis A.

El agua y las verduras contaminadas con materias fecales, así como los moluscos sin depurar, son la fuente más común de contagio de la hepatitis A. El virus es excretado en las heces de los enfermos durante una o 2 semanas antes del inicio de la ictericia y sólo muy poco tiempo tras el comienzo de la fase ictericia.

La prevención, en este caso, se basa en medidas higiénicas, manteniendo un nivel adecuado de seguridad en el desecho de aguas fecales, en la calidad del suministro de agua de bebida y en evitar el consumo de alimentos contaminados como verduras, almejas, ostras y mejillones sin garantías de calidad.

También puede emplearse inmunización pasiva con administración de IgG; en los últimos años se dispone además de una vacuna de virus inactivado cuyo uso se recomienda en algunos grupos especiales de riesgo y en personas seronegativas que viajen a zonas endémicas.

El diagnóstico es fundamentalmente serológico; la IgM específica se detecta durante la infección activa, mientras que los anticuerpos IgG indican infección previa y son detectables durante años.

21.6 RABIA

La rabia es una enfermedad de declaración obligatoria; es una encefalitis letal debida a **rabdovirus** y que se transmite al hombre por mordedura de un animal infectado. El **virus de la rabia** está presente en la saliva de los animales infectados y se transmite al hombre por mordedura o por cortes abiertos en la piel o mucosas. Por ello, la transmisión de la rabia al hombre depende de la presencia del virus en animales salvajes y domésticos. Los animales más frecuentemente implicados en la transmisión de la enfermedad son perros, zorros, ardillas y murciélagos.

En algunos países como Gran Bretaña, la rabia está erradicada desde hace muchos años. En España, en los últimos años no se producen casos de rabia humana, aunque se ha detectado la presencia del virus en murciélagos.

El período de incubación de la enfermedad es largo (4-12 semanas), dependiendo sobre todo de la localización de la herida y de su distancia del sistema nervioso central (SNC). El virus se disemina siguiendo la vía neural.

Clínicamente destaca la agitación con contracciones musculares y convulsiones al menor estímulo sensorial; el espasmo de los músculos deglutorios provoca la característica hidrofobia. El pronóstico, una vez instaurado el cuadro, es siempre fatal.

Son muy características de la rabia las inclusiones víricas intracitoplasmáticas en neuronas de SNC, que se denominan **corpúsculos de Negri**. El diagnóstico se efectúa por visualización de los cuerpos de Negri, y sobre todo demostrando antígeno vírico por inmunofluorescencia en las muestras. Si se sospecha rabia

en un animal, debe vigilarse durante 10 días para ver si desarrolla la enfermedad; si ésta se desarrolla, se sacrificará para estudiar su cerebro microscópicamente por inmunofluorescencia e inoculación intracerebral al ratón.

Todo el material recogido para el diagnóstico de la rubia debe ser considerado infeccioso, y por tanto manejarse con las precauciones de seguridad adecuadas. Dado el largo período de incubación de la rubia, la enfermedad es evitable si se efectúa inmunización profiláctica tras la mordedura. La vacunación se realiza con cepas vacunales atenuadas capaces de producir una respuesta adecuada de anticuerpos protectores antes de que se desarrolle la enfermedad siguiendo su curso natural.

La actuación más correcta consiste en lavar cuidadosamente la herida con antisépticos y proceder a la inmunización pasiva con inmunoglobulina antirrubéola, seguida de inmunización activa con vacuna obtenida en células diploides, que no origina los accidentes neuroparalíticos que se producían con las vacunas que se utilizaban previamente.

Dado el carácter letal de la enfermedad se recomienda la vacunación profiláctica de todas las personas de los grupos de riesgo como veterinarios, personal de control de animales y técnicos encargados de los procedimientos diagnósticos.

21.7 RUBÉOLA

Es una enfermedad exantemática aguda de declaración obligatoria, benigna, propia de la infancia causada por un virus ARN. **El mayor interés de su estudio radica en el poder teratogéno de este virus cuando se infecta la mujer embarazada.** Se calcula que cuando una embarazada se infecta con el virus de la rubéola el feto se infecta también en el 84% de los casos por debajo de la cuarta semana de gestación. Se infecta en el 70% de los casos si la infección materna tiene lugar entre las



FIGURA 21.1

Lesión congénita por infección materna con el virus de la rubéola.

semanas 5 y la 8, y en el 50% de los casos si la madre se infecta entre las semanas 9 y 12.

El riesgo de malformación fetal (fig. 21.1) es superior al 90% en fetos de menos de 11 semanas, de alrededor del 35% entre las semanas 13 y 16 y prácticamente inexistente por encima de la semana 16.

El diagnóstico es fundamentalmente serológico. En caso de infección aguda se detectan IgM específicas. Para detectar estado inmune en la mujer asintomática se determinan IgG antirrubéola.

En la mujer embarazada asintomática, sólo está indicada la determinación de IgG en la primera consulta en el control de embarazo. Si la prueba es positiva, la mujer está inmunizada y no presenta riesgo de infección; si es negativa, se deberá vacunar tras el parto.

Sólo está indicada la determinación de IgM durante el embarazo si existe clínica de rubéola o contacto estrecho con un enfermo

de rubéola durante el primer trimestre. Dada la posible persistencia de anticuerpos IgM y que la mayoría de las infecciones por el virus de la rubéola son subclínicas, no es fácil definir con seguridad el momento en que ocurrió la infección activa y es muy difícil evaluar la magnitud del riesgo fetal.

Toda mujer en edad gestacional debe conocer su estado inmune frente a la rubéola, sobre todo si no se ha vacunado previamente; para ello se determinará la IgG. Si la prueba es negativa, se vacunará y cuidará de no quedar embarazada en los meses siguientes.

La vacuna utiliza virus atenuados. En la actualidad está incluida en el calendario vacunal y es obligatoria en los niños a los 15 meses de edad. En niñas se repetirá a los 11 años.

21.8 ROTAVIRUS

Tienen importancia en patología humana por ser la causa más frecuente de gastroenteritis en niños menores de 2 años. Son muy frecuentes las epidemias en guarderías y salas de pediatría.

El período de incubación del proceso es de 1 a 4 días, y las infecciones son más frecuentes

en invierno. La transmisión de la infección es por vía fecal-oral.

El virus infecta primero las células de mucosa intestinal y aparece una gastroenteritis de comienzo brusco con diarrea, vómitos y fiebre. Las heces son acuosas y no suelen contener leucocitos ni hemáties. La pérdida de fluidos y electrolitos puede ser importante y requerir hospitalización.

El tratamiento consiste fundamentalmente en medidas de soporte y reemplazo de fluidos y electrolitos por vía oral o parenteral.

En los países en vías de desarrollo el desenlace fatal de la infección no es raro, fundamentalmente por deshidratación severa y alteraciones hidroelectrolíticas.

Las infecciones intrahospitalarias por rotavirus son frecuentes en las salas de pediatría y la transmisión del virus puede ser difícil de evitar, pues pueden llegar a excretarse hasta 10^{10} viriones por gramo de heces y sólo se requieren unas 10 unidades de virus para iniciar la infección.

Todavía no existen vacunas de utilización práctica, aunque existen varias en desarrollo experimental.

Es un virus de difícil crecimiento en cultivo y para el diagnóstico se recurre a la demostración de antígeno en heces recientes.

Escenarios clínicos 4, 10, 11 y 12

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

Hepatitis vírica. Infección por VIH. Virus emergentes. Priones

22

Evelio Perea Pérez,
Antonio Sampedro Martínez y
Luis Aliaga Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los principales virus asociados a hepatitis.
- Vías de transmisión de virus de hepatitis B y C y conductas para evitar el contagio del personal sanitario.
- Patogenia de la infección por VIH.
- Vías de transmisión del VIH y conductas para evitar la infección del personal sanitario.

22.1 HEPATITIS: CARACTERÍSTICAS GENERALES

La hepatitis o inflamación del parénquima hepático es un cuadro de etiología múltiple caracterizado bioquímicamente por un aumento de enzimas hepáticas (transaminasas) que se traduce en un daño en el hepatocito. Clínicamente puede ser inaparente, cursar con síntomas inespecíficos (astenia, náuseas, anorexia, etc.) o presentar un cuadro manifiesto (ictericia, hepatomegalia, etc.). Por otro lado, su evolución puede ser aguda o crónica, y muy rara vez fulminante.

En su etiología deben considerarse tanto agentes infecciosos como no infecciosos. Entre los agentes infecciosos, los más frecuentes son los virus. Los principales virus causantes de hepatitis son: virus de hepatitis A, B, C, D y E (tabla 22.1). Otros virus que también

producen aumento de transaminasas son citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

Los virus de hepatitis A, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr se estudian en sus capítulos correspondientes. La hepatitis E es muy rara en nuestro medio; es propia de regiones tropicales y subtropicales; mayoritariamente los cuadros son asintomáticos y con poca relevancia clínica (excepto en embarazadas, en quienes la infección puede ser mortal).

22.2 HEPATITIS B

La hepatitis B es causada por un virus perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* conocido con el nombre de virus de la hepatitis B (VHB). Es un virus ADN envuelto.

La hepatitis B es una infección de distribución universal, calculándose que el 5% de la

Tabla 22.1 Principales características de los virus asociados con hepatitis

Virus	A	B	C	D	E
Estructura	Picornavirus ARN	Hepadnavirus ADN, env.	Flavivirus ARN, env.	Viroides ARN, env.	Calicivirus ARN
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral sexual	Parenteral sexual	Parenteral	Fecal-oral
Mortalidad	< 0,5%	1-2%	Sólo elevada en formas crónicas	> 5%	1-2%
Cronicidad	No	Sí	Sí	Sí	No
Enfermedades asociadas	No	Carcinoma Cirrosis	Carcinoma Cirrosis	Cirrosis	No

población mundial (alrededor de 350 millones de personas) está infectada crónicamente por el virus de la hepatitis B. En España, alrededor del 0,5% de la población es portadora del virus de la hepatitis B.

Se produce tras un período de incubación de 45-160 días, pudiendo desarrollarse un cuadro de hepatitis aguda, cuya evolución en el 90% de los casos es hacia la curación en 1-3 meses; en el 1-9% de los enfermos se cronifica (duración de la infección superior a 6 meses), y el 1% de los casos puede sufrir una hepatitis fulminante muchas veces mortal. Los enfermos que se cronifican pueden evolucionar hacia la curación en un porcentaje pequeño de casos, hacia la cronicidad sin síntomas clínicos o bien sufrir una hepatitis crónica activa que puede terminar en cirrosis o carcinoma hepatocelular.

Forman parte de su estructura y son útiles para el diagnóstico:

- La envuelta lipoproteica conocida como **antígeno de superficie** (tradicionalmente fue denominada **antígeno Australia**) (**AgHBs**) que puede detectarse en suero formando parte del virus completo o libre como tal partícula.
- El conjunto de proteínas de la cápside que engloban al genoma viral, denominado **core**. Éste no aparece en el suero, pero sí anticuerpos frente a él.

- Estructuras proteicas muy íntimamente relacionadas con el core, que anclan el genoma a la cápside y que conocemos como **antígeno e (AgHBe)**.

El virión completo se denomina partícula Dane.

El VHB se transmite fundamentalmente por tres vías: parenteral (exposición a sangre, hemoderivados, fluidos orgánicos u órganos infectados), sexual y materno-fetal (vertical o perinatal).

Es fundamental que todo el personal sanitario tenga en cuenta la vía parenteral a causa del riesgo de pinchazos con agujas que contengan sangre de estos enfermos (el riesgo de infección tras un pinchazo con aguja contaminada es del 6 al 30%), por contacto de mucosas o escarificaciones cutáneas con sangre infectada. En la actualidad se recomienda realizar profilaxis de todo el personal sanitario con vacuna obtenida mediante ingeniería genética (sección 8.4.1) que contiene AgHBs. Si existe una exposición accidental de personas sin historia de infección anterior o sin estar vacunadas, se recomienda vacunar y administrar inmunoglobulina frente a AgHBs.

La transmisión materno-fetal se da sobre todo en el período perinatal tras el paso del feto por el canal del parto. Si existe replicación del virus (AgHBe positivo) en el momento del parto, la transmisión al feto es más efectiva

FERNANDEZ

(90% de los casos) que si ésta no existe (anticuerpos anti-HBe positivos) (en el 20% de los casos). En la actualidad se recomienda realizar pruebas serológicas (detección de AgHBs) durante el embarazo para determinar si la mujer está o no infectada por VHB; en caso positivo, se administrarán profilácticamente al recién nacido gammaglobulinas y se le vacunará antes de las 18 horas de vida.

Por vía sexual se infectan hasta el 30-40% de las parejas sexuales de las personas infectadas por VHB si no se toman las medidas de protección. Es recomendable la vacunación de las parejas sexuales de personas crónicamente infectadas por el VHB.

Hoy día la vacunación universal frente a VHB está incluida en la mayoría de calendarios vacunales de la infancia; en general la primera dosis se administra en los días siguientes al nacimiento, con revacunaciones al primer y tercer mes.

Los enfermos con hepatitis crónica activa en la actualidad son tratados con interferón y antivíricos como lamivudina.

El diagnóstico de la hepatitis B se realiza fundamentalmente por serología, mediante un conjunto de determinaciones para detectar los antígenos ya comentados y anticuerpos frente a estos antígenos, que permiten establecer el estado evolutivo de la infección (aguda o crónica) y que se conocen como marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (figs. 22.1 y 22.2):

- El antígeno de superficie (Australia) (AgHBs): es el primero en detectarse tras la infección. Su presencia en suero más allá del sexto mes desde el inicio de la infección clasifica al paciente como **portador crónico**.
- Anticuerpos frente a AgHBs (anti-HBs): son los últimos en aparecer. Cuando se detectan en el suero indican que la infección tiende a remitir y que la enfermedad no se cronificará en el enfermo. Son el único marcador que aparece en personas vacunadas. Continúan siendo positivos desde

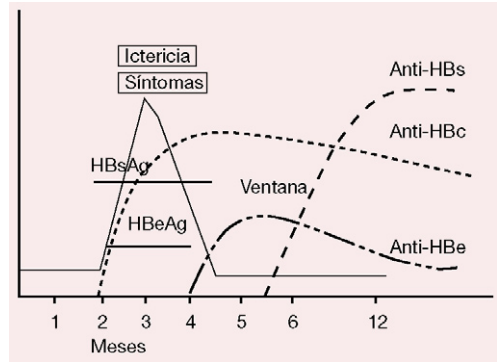


FIGURA 22.1

Marcadores de infección VHB aguda autolimitada.

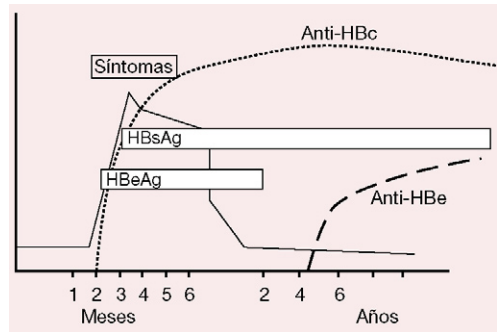


FIGURA 22.2

Marcadores de infección VHB crónica.

varios meses hasta muchos años después sufrir la infección aguda.

- En la infección aguda existe un período de 2-4 semanas en el cual no se detecta ni AgHBs ni anti-HBs en suero; es lo que se denomina **período ventana**.
- Anticuerpos frente a las proteínas del core (anti-HBc): aparecen casi simultáneamente con HBsAg y continúan siendo positivos muchos años después de que se haya sufrido la infección.
- Antígeno e (AgHBe): su presencia, junto al AgHBs, en general, indica replicación viral y mayor contagiosidad del enfermo.

FERNANDEZ

- Anticuerpos frente a AgHBe (anti-HBe): su aparición en el caso de infección aguda indica buena evolución. En portadores crónicos de VHB (AgHBs positivos), suelen asociarse con menor contagiosidad.

Aparte de las determinaciones serológicas, cuando se pretenda realizar el tratamiento de estos enfermos deben realizarse pruebas de biología molecular para cuantificar el ADN viral.

22.3 HEPATITIS C

El virus causante de la hepatitis C (VHC) se incluye dentro de la familia de los *Flavivirus*, virus ARN envueltos. Se consideran los responsables de la mayoría de las hepatitis postransfusionales que se clasificaban como **hepatitis no A no B**.

En general la infección aguda es asintomática, y a diferencia del VHB tiende a producir infección crónica (fig. 22.3). El gran peligro de la infección crónica por VHC es que puede dar lugar a cirrosis y a cáncer de hígado. De hecho, la infección crónica por este virus es la principal causa de muerte por enfermedades del hígado y de trasplante hepático en España. Esto se debe a que, una vez establecida la hepatitis crónica

C, entre el 2 y el 20% de los enfermos desarrollarán cirrosis al cabo de unos 20-30 años y, cuando el enfermo ya tiene una cirrosis, el riesgo anual de desarrollar un cáncer de hígado se encuentra comprendido entre el 1 y el 4%.

El VHC se transmite fundamentalmente por vía parenteral. Son factores o grupos de riesgo la drogadicción por vía intravenosa y la esterilización inadecuada del material de tatuajes y *piercings*. La transmisión por vía sexual y de la madre al feto son menos efectivas que en el caso de la hepatitis B. Además, el personal sanitario y los enfermos sometidos a hemodiálisis a largo plazo también se consideran grupos de riesgo.

No obstante, pueden existir otras vías alternativas desconocidas en la actualidad, ya que en un 15-30% de los enfermos con VHC no tienen antecedentes que justifiquen su infección. Se cree que en la mayoría de estos casos adquirieron el VHC a través del uso de material médico no desechable, práctica frecuente en España hasta hace unos 25 años.

El diagnóstico se realiza fundamentalmente por serología mediante técnicas de ELISA, demostrando la presencia de anticuerpos específicos frente a antígenos virales. La presencia de anti-VHC en suero indica contacto previo con el virus, pero no es suficiente para establecer el diagnóstico de infección crónica. Además, en pacientes con inmunodeficiencias, la negatividad para anti-VHC no excluye totalmente la infección.

La detección del ARN del virus se realiza mediante pruebas de amplificación genómica. Su positividad indica presencia de virus circulante y confirma una infección en curso, aguda o crónica. Su negatividad en una muestra puntual no descarta la infección crónica, ya que la viremia es, en ocasiones, intermitente.

En la actualidad no existen vacunas frente al VHC. Las formas crónicas se tratan con interferón y antivíricos como la ribavirina. Con tratamiento adecuado se logra erradicar el virus en un 55-90% de los casos.

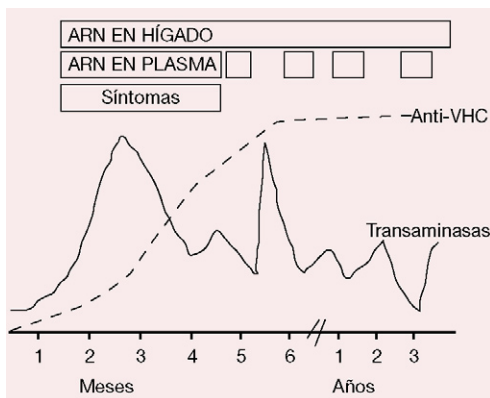


FIGURA 22.3
Infección crónica por el virus de la hepatitis C.

22.4 HEPATITIS D

Está producida por un virus ARN (**virus D** o **agente delta**), un **virus defectivo**, ya que para poder replicarse e infectar nuevas células precisa la envoltura del VHB; por tanto nunca puede darse la infección por virus delta en ausencia de infección activa por virus B, por lo que la infección puede producirse por coinfección con el VHB o por sobreinfección en una persona infectada crónicamente por el VHB. Las vías de transmisión son similares a las del VHB.

En nuestro medio, la infección por VHD se restringe, casi exclusivamente, a pacientes usuarios de drogas por vía parenteral.

En general la infección simultánea por virus D empeora el pronóstico de la infección aislada por VHB, siendo más frecuentes los casos de hepatitis fulminante en la coinfección aguda y de evolución a hepatitis activa o cirrosis en la sobreinfección crónica. Se cura simultáneamente con la hepatitis B.

El diagnóstico se realiza por determinación de IgG o IgM específicas frente a este virus por serología. Su prevención se consigue con la vacunación frente al VHB.

22.5 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Es un virus ARN envuelto incluido dentro de la familia *Retroviridae* en el género *lentivirus*. Su genoma está formado por ARN monocatenario positivo (su secuencia es como la del ARN mensajero correspondiente) que, junto con proteínas, forman la nucleocápside, encerradas dentro de una cápside troncocónica. Ésta, a su vez, se encuentra rodeada por una envoltura de bicapa lipídica, con proteínas propias. Dentro de la envoltura hay también enzimas propias del virus, incluidas una transcriptasa inversa (sintetiza ADN tomando como molde el ARN), una integrasa (integra el ADN fabricado en el

genoma humano) y una proteasa. Esta integración del ADN viral en el ADN de la célula infestada constituye el denominado **provirus**.

Se han descrito dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) causantes de patología en humanos: **VIH 1** y **VIH 2**.

Dentro del VIH 1, el más frecuente, se distinguen tres grupos: M, N y O; y dentro del grupo M, los subgrupos de la A a la J. La distribución de los tipos, grupos y subgrupos es diferente en las distintas regiones del mundo.

Las células que invade el VIH son principalmente los linfocitos T (CD4+) y, en menor medida, otras células como las células dendríticas, macrófagos, las células de Langerhans y las células de microglía del cerebro.

La replicación del virus comienza en una primera etapa con la fijación del virión a la célula diana por reconocimiento de proteínas del virión a receptores de la célula; a ésta sigue la penetración y la eliminación de las cubiertas proteicas, de modo que el ARN queda libre en el interior de la célula. La transcriptasa inversa del virus es capaz de producir ADNc (ADN complementario) a partir de ARN, que se integra en el genoma de la célula, que después será transcrito por los mecanismos normales de la célula. Se fabrican entonces las proteínas víricas que se **ensamblan**, junto con ARN provirales, para formar los componentes internos de la estructura del virión, los que constituyen la cápside y su contenido; el último paso es la salida de las nuevas partículas víricas cuando se aproximan a la membrana plasmática, arrastrando parte de ésta.

En el enfermo sin tratamiento, tras la primo infección, que suele consistir en un cuadro seudogripal inespecífico, el enfermo permanece asintomático un período de tiempo variable desde pocos meses hasta muchos años (fase de latencia clínica); posteriormente pueden aparecer una serie de síntomas poco definidos como febrícula, linfadenopatía generalizada persistente, diarreas, etc., que se definen como «fase sintomática precoz», «pre-sida» o «complejo relacionado con el sida» (CRS), que en

un tiempo variable pueden desembocar en las manifestaciones clínicas del **síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida**, que viene definido por el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH y por la presencia de síntomas derivados de infecciones oportunistas, tumores del tejido linfoide o sarcoma de Kaposi.

Entre las infecciones oportunistas destacan micobacterias (en nuestro medio tuberculosis), *Salmonella* spp.; hongos (candidiasis esofágica y/o diseminada, criptococosis cerebral, neumonía por *Pneumocystis carinii*); parásitos (toxoplasmosis cerebral, leishmaniasis, criptosporidiasis intestinal) y virus (retinitis o gastroenteritis por citomegalovirus, herpes cutáneo crónico).

El VIH es un virus que se inactiva rápidamente con la desecación, con la acción de rayos UV, en 30 minutos a 56-60 °C, en 10 minutos a pH menor de 6 o mayor de 10 y con germicidas comunes como hipoclorito sódico 0,5% (lejía), alcohol al 70% y povidona yodada.

Los fluidos corporales que más partículas víricas poseen en un paciente infectado son la sangre y las secreciones genitales, por lo que las vías fundamentales de transmisión son la **parenteral**, la **sexual** y la **materno-fetal**, y las conductas que mayor riesgo de contagio poseen son: drogadicción parenteral compartiendo jeringuillas y agujas, transfusiones, relaciones sexuales promiscuas tanto homosexual como heterosexual, exposición accidental parenteral y/o mucocutánea a sangre o derivados sanguíneos contaminados, situación bastante frecuente en el personal sanitario (el riesgo de infectarse tras un pinchazo con aguja contaminada oscila entre el 0,3 y el 0,5%).

No existe riesgo de transmisión por contacto laboral o familiar normal, por contacto con fómites, saliva, lágrimas o secreciones respiratorias, ni por picadura de insectos.

Las **normas fundamentales para evitar la transmisión** serían, según la vía de contagio:

- **Parenteral:** no reutilizar ni compartir jeringuillas, pasteurización o inactivación con

detergentes o rayos UV de material de exploraciones invasivas utilizados en estos enfermos, realizar sistemáticamente serología del VIH a donantes de sangre u órganos.

- **Sexual:** evitar la promiscuidad, uso de preservativos.
- **Materno-fetal:** tratamiento de la madre antes del parto.
- **Accidental:** no reencapuchar agujas tras una extracción sanguínea. No tirar agujas a contenedores no apropiados. No exponer a sangre o derivados zonas de piel lesionadas por dermatitis, abrasiones o lesiones exudativas. Utilizar siempre guantes en la manipulación de muestras potencialmente contagiosas. Si con las muestras se realizan prácticas que generen aerosoles, emplear gafas adecuadas. Si se produce una exposición accidental, acudir al servicio de medicina preventiva del hospital que arbitrará las decisiones más adecuadas que deben tomarse en cada caso, haciéndose necesario en determinadas situaciones iniciar tratamiento con antivirales específicos.

Para el diagnóstico de la infección por VIH se emplean, sobre todo, métodos serológicos de detección de anticuerpos. En general, las técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) son las más frecuentemente empleadas como cribado porque son muy sensibles y porque pueden usarse para procesar un elevado número de sueros. Actualmente existen en el mercado técnicas tipo inmunocromatografía (sección 10.3) que permiten obtener resultados en pocos minutos y sin necesidad de aparataje. Un resultado positivo por cualquiera de las técnicas anteriores requiere una posterior confirmación de los sueros positivos con métodos más específicos como el Western-blot. Desde que se produce el contagio hasta que se detectan los anticuerpos puede pasar un tiempo que puede llegar a los 6 meses (período ventana), por lo que durante este período sólo será posible establecer el diagnóstico mediante técnicas de

amplificación genética o detección de antígeno en suero.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo que permita eliminar el virus del organismo, ni tampoco ninguna vacuna que haya demostrado una eficacia real, por lo que los tratamientos deben mantenerse de por vida. Está indicado el uso combinado de fármacos de diferentes grupos (politerapia), en lo que se viene denominando **TARGA** (terapia antirretroviral de gran actividad).

Para valorar la respuesta al tratamiento antiviral se emplea la determinación de **carga viral** (cantidad de genoma viral) en el plasma de estos pacientes mediante diferentes técnicas de biología molecular, y el objetivo de los tratamientos es mantener al enfermo con una carga viral indetectable.

22.6 MEDIDAS PARA EVITAR LA INFECCIÓN DEL PERSONAL SANITARIO DE LOS VIRUS TRANSMITIDOS POR SANGRE

Aunque se ha tratado de forma particular cada uno de los virus cuya transmisión por sangre es fundamental (virus de hepatitis B y C y VIH), dadas las importantes repercusiones que tal hecho puede acarrear en el quehacer diario del personal sanitario, conviene insistir en las necesidades de extremar las medidas de protección para evitar el contagio por dichos virus.

Porcentualmente, el riesgo de infección tras el pinchazo con una aguja contaminada es menor para el VIH (0,3 a 0,5%) que para el VHC (4%) y el de éste menor que el del VHB (20-40%). Este porcentaje va en razón directa del número de partículas víricas infectivas por mililitro de sangre: desde 10-1.000 partículas/ml en VIH hasta más de 100 millones de partículas/ml en sueros de pacientes con VHB.

No obstante, el riesgo de enfermedad grave tras la infección es mucho mayor con el VIH

(prácticamente del 100%) que tras la infección por el VHB (2-5%).

Por tanto, deben cumplirse todas las precauciones universales reflejadas en sección 36.4.4 y, además, de forma particular para estos virus, deben seguirse las siguientes normas:

- Utilizar guantes al realizar las extracciones.
- No encapuchar las agujas ni descartarlas en la basura.
- Evitar el contacto de zonas de piel con abrasiones con muestras potencialmente contaminadas.
- Utilizar gafas adecuadas si en la manipulación de las muestras se generan aerosoles.
- Bajo ningún concepto pipetear con la boca, fumar, comer o realizar prácticas cosméticas en el laboratorio u otras zonas del hospital susceptibles de estar contaminadas.
- En caso de exposición accidental a sangre o productos susceptibles de estar contaminados, acudir de inmediato al servicio de medicina preventiva para comunicar el accidente. En la actualidad se puede prevenir en gran medida la infección por VHB si se administran precozmente gammaglobulinas y vacuna, y la infección por VIH con quimioprofilaxis precoz con antivíricos efectivos.

En general, el VHC y el VIH son muy sensibles al calor y se destruyen fácilmente cuando cualquier material contaminado se somete a calentamiento moderado (simplemente calentar en baño de agua hirviendo). En cambio, el VHB es mucho más resistente al calentamiento y para ser destruido se necesita una ebullición prolongada o someter los productos a la acción del autoclave.

La sangre y los fluidos corporales procedentes de cualquier enfermo pueden contener microorganismos infecciosos susceptibles de infectar al personal sanitario. Por ello, todo este material biológico debe ser considerado como potencialmente infeccioso y ser manejado como susceptible de transmitir infecciones. Para el manejo seguro de estos productos se han propuesto una serie de medidas de barrera

que se conocen como **precauciones universales** (sección 8.2.2).

22.7 ENFERMEDADES VÍRICAS EMERGENTES

Bajo esta denominación se incluyen aquellas viriasis cuya incidencia ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas (p. ej., el dengue), aquellas cuya existencia se conocía pero han sido recientemente identificadas (p. ej., VHC o VHE), o los nuevos virus que previamente no existían o cuya existencia en la naturaleza se desconocía (p. ej., el VIH). Suelen ser infecciones con tendencia a distribuirse por todos los continentes y generar problemas de salud mundial, por lo que las medidas que se tomen para controlarlas deben ser de carácter global y universal. Existen una serie de causas que favorecen la aparición y la diseminación de estas infecciones como son: viajes intercontinentales turísticos, comerciales o migratorios; cambios climáticos; aves migratorias; manipulación o contacto estrecho con tejidos animales; mejora en los procedimientos diagnósticos, etc.

De entre todos ellos cabe destacar:

- **Virus Ebola.** Virus causante de fiebres hemorrágicas con una letalidad del 30-90%. Perteneciente a la familia de los *filoviridae* (ARN) y se conocen tres subtipos que causan enfermedad en el hombre: Zaire, Sudán y Costa de Marfil. Se desconoce el reservorio natural, aunque los últimos hallazgos apuntan a los murciélagos de los bosques húmedos. El hombre y el chimpancé lo adquieren por contacto con sangre o con secreciones.
- **Arbovirus.** Virus transmitidos por picaduras de insectos, que incluyen virus de muy distintas especies, como el citado **virus del dengue**, enfermedad febril a veces muy grave por complicaciones hemorrágicas, que se distribuye fundamentalmente por zonas tropicales de América y África;

el **virus West-Nile**, que ocasionalmente puede producir encefalitis grave y que actualmente constituye un grave problema de salud en EE.UU., donde prácticamente de ser desconocido hace unos años ha pasado a diseminarse por todo el país (también se han descrito casos en Europa, sobre todo en países del Este); el **virus Toscana**, transmitido por picadura de flebotomos, causante de meningitis linfocitaria y cuyas primeras cepas en España se han aislado en Granada, y el **virus Chikungunya**, perteneciente a la familia *Togaviridae* (ARN), transmitido al hombre a través de mosquitos y que produce una enfermedad autolimitada caracterizada por fiebre, cefalea y artralgias, principalmente en áreas del sudeste asiático y en islas del Índico (p. ej., Islas Mauricio), del que ya se han descrito casos secundarios autóctonos en algunos países europeos a partir de casos importados.

- **Robovirus.** Virus transmitidos por roedores. Los más importantes son los **Hantavirus**, y dentro de ellos los virus responsables del síndrome de distrés respiratorio del adulto de alta mortalidad y del que se han registrado casos en los últimos años en todo el continente americano.
- **Virus respiratorios.** Nuevos coronavirus, metapneumovirus.

22.8 PRIONES

La expresión **infecciones lentas del SNC** describe una serie de enfermedades transmisibles caracterizadas por un período de incubación muy largo, evolución clínica larga (meses o años), desenlace fatal, generalmente limitadas a un solo órgano y con un espectro de huéspedes limitado.

Los principales agentes patógenos de las infecciones lentas se denominan **priones** y su estructura y mecanismos de replicación han sido muy debatidos en los últimos años; el sistema principalmente afectado es el SNC.

Estas infecciones se caracterizan por acumulación masiva de proteínas alteradas en el cerebro que producen una **encefalitis espongiiforme** (por el aspecto que presenta el tejido cerebral en la observación al microscopio) que lleva indefectiblemente al deterioro de la función cerebral y a la muerte del paciente.

En el hombre se han descrito diferentes enfermedades de este tipo, de las que las dos más conocidas son el **kuru**, hoy en día desaparecido, que afectaba a algunas tribus indígenas en Nueva Guinea que acostumbraban a consumir el cerebro de cadáveres en sus ritos, y la **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, Creutzfeldt-Jakob Disease)**. La CJD es una forma rara de demencia cuya forma clásica afecta aproximadamente a una persona por cada millón. En su origen se han implicado factores genéticos y causas iatrogénicas a través de maniobras que impliquen inoculación de tejido nervioso a personas sanas: implantación de electrodos cerebrales, implantes de duramadre, trasplantes de córnea, terapia con hormona de crecimiento obtenida de cadáveres, etc.). Después del contagio por priones, en la CJD clásica el período de incubación oscila entre uno y 20 años. El líquido cefalorraquídeo de las personas que padecen CJD puede ser infeccioso y ha de ser manejado como tal: los análisis no deben realizarse en equipos automáticos y cualquier material que haya estado en contacto con él debe ser incinerado o adecuadamente descontaminado.

Se han descrito también infecciones por priones en animales (p. ej., el *scrapie* en las ovejas o la **encefalopatía espongiiforme bovina [EEB]**, o mal de las vacas locas, en ganado bovino). Aparte de las repercusiones económicas que dichas enfermedades provocan, su control es importante porque en los últimos años se ha descrito una nueva variante de CDJ (nvCJD) en humanos, de evolución más aguda y que suele afectar a personas más jóvenes que la CJD clásica, en cuyo origen se ha implicado el consumo de carne contaminada con priones procedentes de vacas enfermas de EEB. En la mayoría de los países se

han establecido programas de control del ganado vacuno para detección precoz de animales enfermos o portadores de la enfermedad para evitar su paso a la cadena alimentaria humana.

Hasta hace unos años se pensaba que las distintas enfermedades por priones eran exclusivas de especie, de tal manera que no sería posible que una enfermedad por priones de la oveja afectase a la vaca o al hombre. Hoy día se sabe que esta **barrera de especie** no es absoluta y que, aunque con mucha menos facilidad que dentro de la misma especie, es posible el salto interespecies de los priones. De esta manera se ha producido, ante la utilización masiva de carne de oveja contaminada para alimentar ganado vacuno, el «salto» oveja-vaca y, posteriormente, vaca-hombre.

Los priones son extraordinariamente resistentes a la inactivación por agentes físicos (calor, radiaciones, etc.) y químicos. Este hecho, junto con su sensibilidad a enzimas proteolíticas y la imposibilidad de detectar ácidos nucleicos en el material infeccioso purificado, ha permitido determinar que **los priones son proteínas (PrP)**.

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar cómo una proteína puede replicarse y transmitir una enfermedad. Lo más aceptado es que la PrP es muy semejante a otras proteínas existentes de forma natural en el tejido nervioso, pero un pequeño cambio en su secuencia de aminoácidos altera su estructura terciaria y le hace adquirir una nueva conformación; las moléculas con esta conformación anómala, podrían, a su vez y por diferentes mecanismos, «catalizar» cambios en la configuración de las proteínas normales vecinas convirtiéndolas en proteínas PrP alteradas.

En la actualidad no existe tratamiento para las enfermedades transmitidas por priones. El diagnóstico de las personas enfermas se realiza por técnicas de inmunoblot en líquido cefalorraquídeo, por detección de proteínas anómalas en tejido linfóide y por tinciones histológicas en material cerebral en autopsias.

Escenarios clínicos 5, 13 y 14

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

Protozoos parásitos

23

Gustavo Cilla Eguiluz,
Antonio Manuel Martínez Sánchez y
Manuel Segovia Hernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Qué son los protozoos y en qué se diferencian de los microorganismos procariotas y de los demás eucariotas.
- La importancia, mecanismos de transmisión y procedimientos diagnósticos de las infecciones causadas por los principales protozoos parásitos.

23.1 PROTOZOOS

El ciclo vital de los protozoos presenta diferentes estadios, aunque en algunos no existen todos. La mayoría se reproducen asexualmente y sólo unos pocos presentan diferenciación y reproducción sexual.

Sus principales características y vías de transmisión se detallan en tabla 23.1

23.2 AMEBAS

Las amebas son protozoos intestinales, móviles por medio de **seudópodos**, que obtienen sus alimentos por fagocitosis. Forman quistes. Su ciclo vital se divide en dos fases: fase de crecimiento (trofozoíto) y fase de resistencia e infecciosa (quiste) (fig. 23.1).

23.2.1 Amebas intestinales

La mayoría de las amebas observadas en el ser humano son microorganismos comensales como *Entamoeba coli*, muy frecuente en

nuestro medio; se encuentra en el tubo digestivo sin producir enfermedad y se observa en las heces de muchas personas sanas. Sin embargo, existe una especie (*Entamoeba histolytica*) que es un importante patógeno humano. Es muy rara en España, pero en países tropicales produce una enfermedad diarreica grave llamada **disentería amebiana**. En un pequeño porcentaje de pacientes, puede invadir los tejidos desde el intestino provocando la aparición de abscesos, especialmente hepáticos. La amebiasis es una enfermedad que pueden contraer personas que viajan a países en vías de desarrollo. Su reservorio es exclusivamente humano y los mecanismos de transmisión habituales son la ingesta de agua contaminada con heces, de verduras regadas con dichas aguas o bien persona-persona (vía heces-mano-boca). También se puede adquirir mediante la realización de prácticas sexuales oroanales y menos frecuentemente, a través de moscas y cucarachas.

El diagnóstico se establece por la detección de un antígeno específico (adhesina) de la forma patógena de *Entamoeba histolytica* variedad *histolytica*. También puede hacerse por

Tabla 23.1 Características de los protozoos

Microorganismo	Enfermedad	Forma infecciosa	Principal vía de transmisión	Diagnóstico por el microscopio
Parásitos intestinales				
<i>Entamoeba histolytica</i>	Disentería	Quistes	Oro-fecal	Heces
<i>Giardia lamblia</i>	Diarrea	Quistes	Oro-fecal	Heces
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Diarrea	Quiste, ooquiste	Oro-fecal	Heces
Parásitos urogenitales				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tricomoniasis	Trofozoito	Vía sexual	Flujo uretral, vaginal
Parásitos hemáticos y tisulares				
<i>Plasmodium</i>	Paludismo	Esporozoíto	<i>Anopheles</i>	Extensión sangre
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Enfermedad de Chagas	Tripomastigote	Chinche	Extensión sangre
<i>Trypanosoma brucei</i>	Enfermedad del sueño	Tripomastigote	Mosca tsetse	Extensión sangre
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	Quiste, ooquiste	Vía oral	
<i>Leishmania</i>	Leishmaniasis	Promastigote	<i>Phlebotomus</i>	Extensión sangre, ganglios, médula ósea

la observación de trofozoítos de *Entamoeba histolytica* variedad *histolytica* que contienen hematíes fagocitados. La detección de quistes en heces no permite diferenciar la forma patógena de la no patógena en *Entamoeba histolytica* variedad *dispar*.

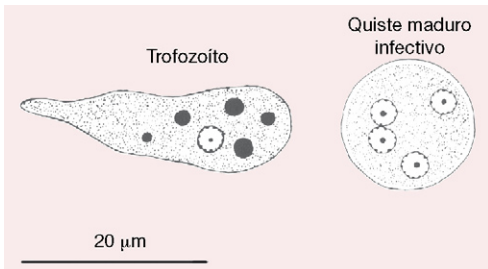


FIGURA 23.1

Entamoeba.

23.2.2 Amebas de vida libre

Otras amebas como *Acanthamoeba* sp. son patógenos oportunistas para el ser humano que provocan queratitis, principalmente en usuarios de lentes de contacto. La contaminación de las lentes se produce porque los usuarios no cumplen las medidas de asepsia y desinfección que recomienda el fabricante.

23.3 GIARDIA

Giardia intestinalis es un protozoo intestinal flagelado que forma quistes (fig. 23.2). Es una de las causas más importantes de diarrea en todo el mundo. La infección (**giardiasis**) se produce por transmisión fecal-oral de los quistes,

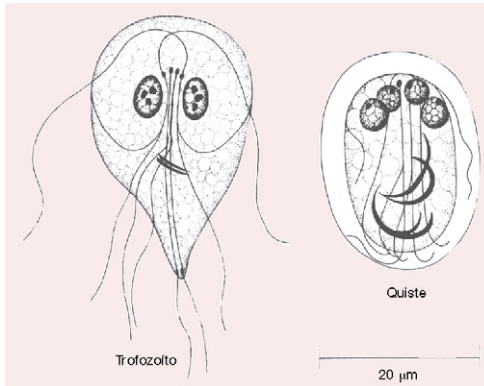


FIGURA 23.2

Giardia.

principalmente por agua contaminada tratada defectuosamente o por transmisión directa persona-persona en grupos con medidas higiénicas deficientes (p. ej., algunas guarderías), así como mediante prácticas sexuales ororales.

Los quistes (que son las formas infecciosas) son muy resistentes, se excretan en las heces y, cuando se ingieren, se transforman en trofozoítos en el intestino delgado (fig. 23.2). Tras un período de incubación de 1 a 4 semanas, la infección se manifiesta desde un cuadro de diarrea leve, dolor abdominal y anorexia, hasta un síndrome de malabsorción. El inicio de la enfermedad es súbito, con diarreas acuosas, malolientes y dolor abdominal, pero más tarde las deposiciones se hacen pastosas y grasientas (pueden flotar). No se encuentran leucocitos polinucleares en heces. En general, la recuperación es espontánea en 10-14 días, aunque en algunos casos puede desarrollarse una enfermedad crónica con múltiples recidivas.

El diagnóstico se establece mediante observación de los quistes en heces o de los trofozoítos en heces diarreicas. Para evitar falsos negativos, el estudio de las heces debe hacerse con muestras diarias recogidas durante 3 días. Como estudios adicionales pueden practicarse: aspirado duodenal, test del cordón o biopsia de intestino delgado proximal, así como pruebas

inmunológicas rápidas para la detección de antígenos fecales.

Se trata con metronidazol.

Para prevenir la infección se requiere un buen sistema de tratamiento de las aguas de abastecimiento y una buena higiene personal, haciendo hincapié en el lavado de manos tras la defecación y antes de las comidas.

23.4 CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium hominis es un protozoo con un ciclo vital típico del subgrupo coccidios o esporozoos, al que pertenece; presenta reproducción asexual (esquizogonia) y sexual (gametogonia). Es causa de diarreas importantes en sujetos inmunodeprimidos, con 50 o más deposiciones al día y de difícil tratamiento. También es capaz de causar diarrea en individuos inmunocompetentes, especialmente en niños, provocando un cuadro de enterocolitis leve y autolimitada.

La transmisión entre personas tiene lugar por vía fecal-oral, oral-anal, por contacto con animales y por agua de bebida contaminada, donde sobrevive bastante tiempo y es muy resistente a la cloración y al ozono. El diagnóstico se establece mediante observación microscópica de los ooquistes en heces. Para ello resultan muy útiles las tinciones de frotis de heces que ponen de manifiesto la ácido-alcohol resistencia de *Cryptosporidium* (modificaciones del Zielh, auramina, etc.) o bien la inmunofluorescencia directa utilizando anticuerpos monoclonales. En la actualidad existen técnicas rápidas de inmunocromatografía que detectan los antígenos de *Giardia* y *Cryptosporidium* en una sola prueba.

Debido a la amplia distribución de este microorganismo en los seres humanos y en animales, es una infección difícil de evitar. Como medidas de prevención son necesarias tanto una buena higiene personal como ciertas medidas sanitarias.

23.5 TRICHOMONAS

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado de distribución mundial que no forma quistes (fig. 23.3). Es responsable de infecciones urogenitales, siendo una de las causas más frecuentes de vaginitis.

En la vaginitis por *Trichomonas* (sección 28.3.1) se produce secreción espumosa de olor desagradable. Se transmite generalmente por contacto sexual, habitualmente con varones infectados, que actúan como reservorio, en los que la infección puede ser asintomática.

El diagnóstico se establece por observación al microscopio de los trofozoítos característicos en preparaciones en fresco o teñidas del flujo vaginal o uretral. Puede confirmarse mediante cultivos y tinciones con anticuerpos monoclonales fluorescentes.

El tratamiento suele hacerse con metronidazol, siendo necesario tratar a ambos miembros de la pareja para evitar las reinfecciones de las mujeres a partir de sus compañeros asintomáticos.

Para la erradicación de la enfermedad es necesario diagnosticar y tratar a los portadores asintomáticos. La prevención se basa en una buena higiene personal y en mantener relaciones sexuales seguras.

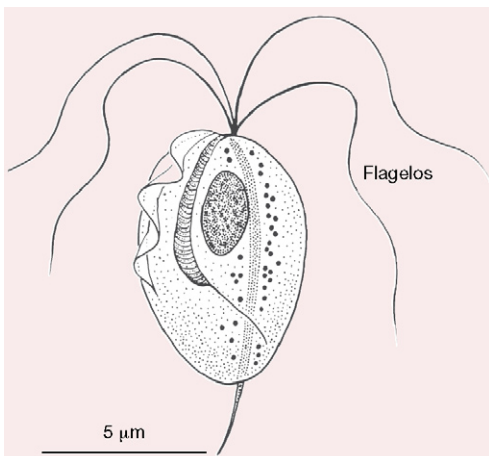


FIGURA 23.3

Trichomonas.

23.6 LEISHMANIA

Leishmania es un protozoo flagelado tisular e intracelular transmitido por insectos del género *Phlebotomus* que actúan como vectores, al transmitir el parásito por medio de la picadura de personas o animales parasitados (frecuentemente perros) a personas no infectadas (fig. 23.4). Excepcionalmente, puede transmitirse por picadura de garrapata, transfusión de sangre o a través de la placenta durante la gestación.

Existen varias especies de *Leishmania* que producen enfermedad en el ser humano, cuyo reservorio y distribución geográfica son diferentes. *L. infantum* es el agente etiológico de la enfermedad llamada **kala-azar (leishmaniasis visceral)**, frecuente en nuestro medio. En el kala-azar, los parásitos, tras ser inoculados a la sangre, invaden macrófagos y monocitos, agrupándose en el hígado, bazo y médula ósea (fig. 23.4). En el primer período, la enfermedad no presenta características clínicas específicas. La invasión del hígado y el bazo origina un aumento considerable de estos órganos (hacia los meses 6-8) que la caracteriza. En la actualidad esta fase es rara, ya que el diagnóstico es más precoz.

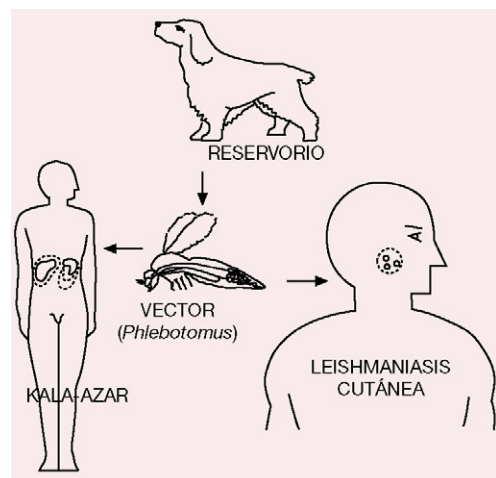


FIGURA 23.4

Leishmaniasis. Ciclo biológico.

Existe otra forma de leishmaniasis que también se produce en nuestro medio: la **leishmaniasis cutánea** causada por otras especies de *Leishmania*, siendo en España el agente responsable también *L. infantum*, dando lugar al botón de Oriente. En esta forma, la multiplicación del protozoo aparece limitada a la zona de inoculación en la piel (fig. 23.4). En la actualidad, la aparición de formas atípicas de leishmaniasis visceral en pacientes inmunodeprimidos es relativamente frecuente, especialmente en los infectados con el VIH.

El diagnóstico se establece por observación microscópica del parásito en extensiones de médula ósea, aspirado de ganglios linfáticos, biopsia cutánea, etc., teñidas con Giemsa u otros colorantes apropiados. También pueden efectuarse el cultivo en medios especiales o detectar anticuerpos en suero de los pacientes mediante pruebas serológicas.

El tratamiento se realiza con compuestos antimoniales. Regímenes alternativos incluyen la adición de alopurinol o el tratamiento con pentamidina o anfotericina B. La prevención se basa en el control de enfermos, reservorio y artrópodos vectores.

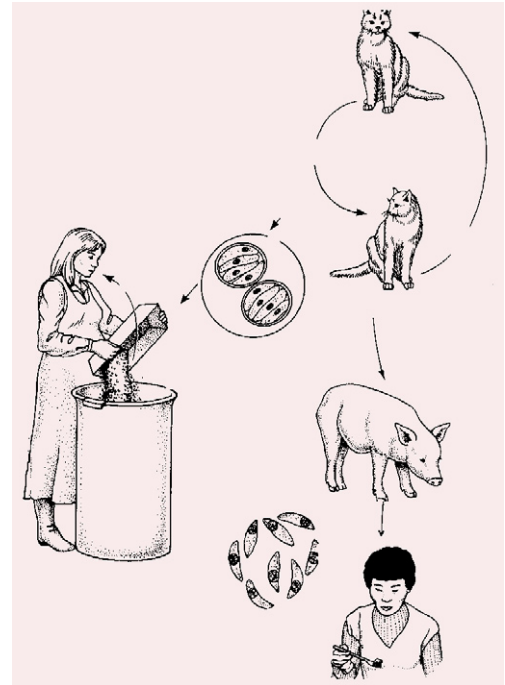


FIGURA 23.5

Epidemiología de la toxoplasmosis.

23.7 TOXOPLASMA

Toxoplasma gondii es un protozoo tisular e intracelular de animales de sangre caliente, siendo el gato el único huésped definitivo (en el que el parásito se reproduce sexualmente) (fig. 23.5).

La infección se produce por la ingestión bien de quistes hísticos al ingerir carne cruda o poco cocida de animales infectados (cordero, ternera, etc.) o bien de oocistos excretados en heces de gatos infectados. Los oocistos pueden contaminar el agua y los alimentos, pero también superficies, objetos, etc., con los que entramos en contacto (tierra de jardines, huertas, tiestos; las cajas donde los gatos defecan en las casas, etc.). En la forma de oocisto, el parásito puede sobrevivir durante años.

De forma ocasional, la infección puede ocurrir por vía transplacentaria, transfusión sanguínea o trasplantes y accidentes de laboratorio.

En la infección por *Toxoplasma* se distinguen tres situaciones:

- 1. Infección primaria:** usualmente asintomática, aunque puede haber fiebre e inflamación de ganglios linfáticos.
- 2. Infección en inmunodeprimidos:** por ejemplo, pacientes infectados con el VIH, en los que la toxoplasmosis puede ser una infección grave, siendo frecuente la afectación cerebral. Es una de las principales causas de muerte en pacientes con sida.
- 3. Infección congénita:** puede producirse cuando la madre sufre una infección primaria durante la gestación. La afectación del feto es más intensa (microcefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis)

si la infección materna se produce en los primeros 4-5 meses de la gestación.

El diagnóstico se hace por serología, aunque puede ser muy difícil averiguar con certeza en una embarazada con serología positiva (aunque encontremos presencia de IgM), el momento en que ocurrió la infección. En caso de sospechar infección fetal, puede recurrirse al cultivo de *Toxoplasma* a partir del líquido amniótico o a técnicas de biología molecular (PCR).

Las mujeres embarazadas que carecen de anticuerpos frente a *Toxoplasma* o desconocen su estatus serológico deben evitar comer carne cruda o insuficientemente cocinada. Deben también evitar el contacto con heces de gato y materiales potencialmente contaminados con éstas.

23.8 PLASMODIUM

Diversas especies de protozoos del género *Plasmodium* son las causantes del **paludismo** o **malaria**, una de las enfermedades infecciosas que causa mayor morbilidad y mortalidad en el mundo, aunque actualmente está erradicada en nuestro país (fig. 23.6). Las especies infectantes de *Plasmodium* en el ser humano son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, siendo el primero el causante de los cuadros que pueden ser mortales.

El paludismo es transmitido por la picadura de las hembras de los mosquitos *Anopheles*

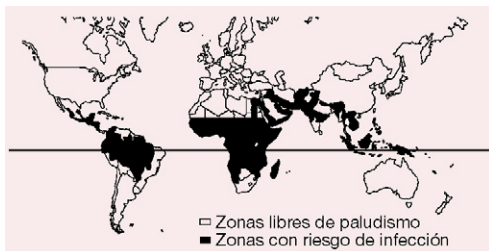


FIGURA 23.6

Distribución mundial del paludismo.

durante la noche. Ocasionalmente, la transmisión puede ocurrir por transfusión sanguínea y a través de la placenta.

El ciclo biológico de *Plasmodium* es complejo, con multiplicación sexual en el mosquito y multiplicación asexual en el hombre, en los hepatocitos y eritrocitos que son destruidos liberándose el parásito (fig. 23.7).

Tras un período de incubación de 10-20 días, el paciente presenta síntomas inespecíficos de tipo gripal, siendo el más llamativo la fiebre alta recurrente cada **2 o 3 (tercianas, cuartanas)**. Pueden producirse complicaciones importantes como afectación cerebral, hemoglobinuria intensa, fallo renal, etc.

El diagnóstico se realiza por observación microscópica de preparaciones teñidas de sangre periférica (**frotis sanguíneo**) con un colorante apropiado (**Giemsa**) o en preparaciones en «gota gruesa». Aunque consiguen concentrar el parásito para aumentar la sensibilidad del diagnóstico, las preparaciones en «gota gruesa» (sección 24.8.2) son más difíciles de interpretar.

También se emplean métodos de diagnóstico rápido (inmunocromatografía) para la detección de antígenos específicos de *Plasmodium*,

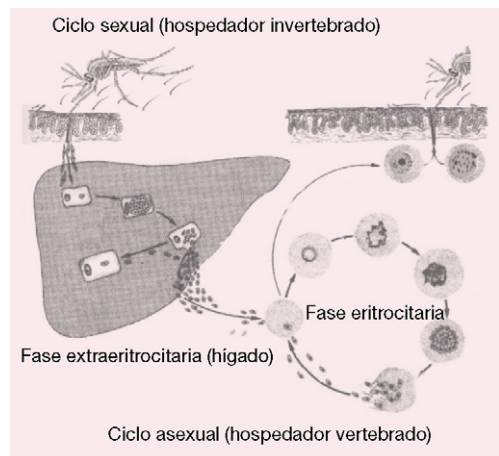


FIGURA 23.7

Ciclo vital del *Plasmodium*.

que permiten diferenciar el paludismo por *P. falciparum* del producido por las otras especies de *Plasmodium*.

Las pruebas serológicas se emplean en estudios epidemiológicos o en la detección de donantes seropositivos.

Cuando se viaja a una zona de endemia palúdica está recomendado efectuar profilaxis ingiriendo, desde unos días antes del viaje hasta unos días después, un quimioterápico con actividad frente a *Plasmodium* (**antipalúdico**). Los antipalúdicos más adecuados para la profilaxis varían en cada país según la especie de *Plasmodium* y la prevalencia de resistencias. Al ser la malaria una enfermedad transmitida por mosquitos, otra importante medida preventiva es la protección contra las picaduras mediante el empleo de repelentes, mosquiteras, etc., especialmente a determinadas horas del día (atardecer). El tratamiento del paludismo se efectúa con diversos compuestos antipalúdicos como **cloroquina, quinina, primaquina**, etc. Hoy en día son frecuentes las resistencias a diversos antipalúdicos.

Aunque el paludismo está hoy erradicado en España, los viajes turísticos o por motivos laborales a países en los que el paludismo es endémico hacen necesario tenerlo presente (así como otras parasitosis tropicales) cuando aparece un cuadro infeccioso en una persona que ha visitado o vivido en una zona endémica.

En la actualidad, se están efectuando importantes esfuerzos para desarrollar una vacuna eficaz frente a la malaria.

23.9 TRYPANOSOMA

El género *Trypanosoma* comprende diversas especies de protozoos flagelados transmitidos por la picadura del artrópodo vector (mosca tse-tsé, enfermedad del sueño) o al inocular las heces contaminadas (chinchas reduídas, enfermedad de Chagas). Ocasionalmente pueden transmitirse por medio de transfusiones sanguíneas, por vía placentaria o por otros mecanismos. Estos protozoos son productores de enfermedades graves ampliamente distribuidas en África, como la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), producida por *T. brucei* o en América del Sur la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) producida por *T. cruzi*. El diagnóstico se efectúa mediante observación microscópica del parásito en extensiones sanguíneas, bien en preparaciones en fresco o bien en teñidas con Giemsa. Existen pruebas serológicas para demostrar la presencia de anticuerpos específicos en el suero del paciente.

La principal medida para el control de la infección consiste en evitar el contacto con los vectores.

Escenario clínico 12

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Parásitos multicelulares

24

Manuel Rodríguez Iglesias,
José María García-Arenzana Anguera y
Juan Luis Muñoz Bellido

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las principales especies de helmintos y las enfermedades que causan.
- Las principales técnicas de diagnóstico microscópico de las parasitosis.
- El interés de los artrópodos como causantes y transmisores de infección.

24.1 HELMINTOS

24.1.1 Clasificación y características generales

Los **helmintos** o **gusanos** son organismos multicelulares únicos entre los agentes infecciosos de los humanos por su tamaño (desde menos de 1 mm hasta 10 m), complejo ciclo de vida y migraciones en el interior de su huésped. Las enfermedades producidas por parásitos pluricelulares se denominan **infestaciones**, como contraste con las infecciones, producidas por microorganismos unicelulares.

Los gusanos se dividen en dos grupos (tabla 24.1):

1. **Nematodos** o **nematelmintos**, que son gusanos largos redondeados de cuerpo cilíndrico no segmentado. De las muchas especies que existen, sólo unos pocos son parásitos del ser humano. Poseen un ciclo de vida por lo común bastante sencillo, como *Enterobius* (o lombriz intestinal) en el que simplemente los huevos

expulsados por un huésped infectan a otra persona.

2. **Platelmintos**, o gusanos planos. Se subdividen en:

- a. **Cestodos** o **tenias**, gusanos aplanados, con forma de cinta. El gusano adulto consta de cabeza o **escólex**, cuello y cuerpo dividido en segmentos o **proglótides**, al conjunto de los cuales se denomina **estróbilo** (v. fig. 24.3). El ciclo biológico en algunos es simple o directo, y en otros es complejo, con uno o varios huéspedes intermediarios.
- b. **Trematodos** o **duelas**, que tienen forma de hoja o lámina. Tienen un ciclo de vida muy complejo, con varios huéspedes intermediarios, como caracoles u otros crustáceos, como huéspedes primarios, y plantas o animales acuáticos como secundarios.

Los helmintos son fundamentalmente parásitos intestinales, pero algunos de ellos son capaces de parasitar los tejidos como larvas o gusanos adultos. Son los denominados

Tabla 24.1 Resumen de las características de algunos helmintos

Parásito	Enfermedad	Forma infecciosa	Mecanismo de transmisión	Diagnóstico microscópico
NEMATODOS				
<i>Enterobius vermicularis</i>	Enterobiasis	Huevos	Vía fecal-oral	Huevos, cinta adhesiva
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ascariasis	Huevos	Vía fecal-oral	Huevos en heces
<i>Trichinella spiralis</i>	Triquinosis	Larva enquistada	Ingestión de cerdo contaminado	Ver texto
PLATELMINTOS				
Cestodos				
<i>Taenia saginata</i>	Teniasis	Cisticerco	Ingestión de vacuno contaminado	Huevos o proglótides en heces
<i>Taenia solium</i>	Teniasis	Cisticerco	Ingestión de cerdo contaminado	Huevos o proglótides en heces
	Cisticercosis	Huevos o proglótides	Vía fecal-oral	Ver texto
<i>Echinococcus granulosus</i>	Hidatidosis	Huevos	Ingestión de vegetal contaminado, contacto con perros	Ver texto
Trematodos				
<i>Fasciola hepatica</i>	Fasciolopsis	Metacercaria	Ingestión de berros crudos	Huevos en heces o jugo duodenal

helmintos tisulares, de los que en nuestro medio son importantes *Echinococcus*, *Trichinella* y, en menor medida, *Fasciola hepatica*.

Una característica interesante de las infecciones por gusanos es que producen con frecuencia, aunque no de manera sistemática, una importante eosinofilia, cuyo mecanismo aún no es bien conocido. Este dato se emplea como indicador de la enfermedad.

24.2 ENTEROBIUS VERMICULARIS

Son las conocidas **lombrices** u **oxiuros**, pequeños gusanos blancos que producen una parasitosis intestinal muy común en nuestro medio.

La infestación se produce tras la ingestión de huevos, con el desarrollo de las larvas en la mucosa del intestino delgado. Las hembras adultas miden aproximadamente 1 cm, y los machos de 2 a 3 mm. Habitan en el colon y el ciego, desde donde la hembra migra al ano durante la noche y pone los huevos en la piel perianal.

La transmisión es por vía fecal-oral y la diseminación del gusano es fácil, ya que los huevos se hacen rápidamente infectivos después de ser expulsados y persisten largos períodos en los fómites, como por ejemplo ropa interior, ropa de cama o juguetes. También pueden sobrevivir en el polvo de puertas y alfombras de habitaciones de personas infectadas. El polvo con huevos puede ser inhalado o deglutido y producir la infección (fig. 24.1).

FERNANDEZ

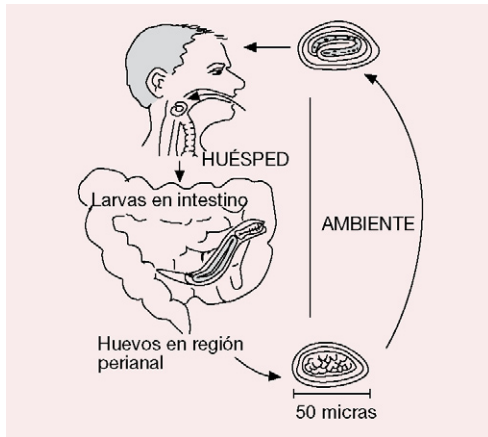


FIGURA 24.1

Ciclo biológico de *Enterovirus* (lombriz intestinal).

El intenso prurito anal debido a la irritación causada por la migración de las hembras provoca frecuentemente el rascado de la región, y los niños, al llevar las manos contaminadas con huevos fértiles a la boca, pueden perpetuar la autoinfestación.

La infestación es muy común en la infancia, y muchas veces es asintomática. Los síntomas son prurito anal (más frecuente por la noche), insomnio, cansancio e irritabilidad.

El diagnóstico puede hacerse en ocasiones por la observación de gusanos adultos en las heces, pero de forma sistemática se hace por observación al microscopio de los huevos en preparaciones realizadas tomando muestras perianales con papel adhesivo transparente (técnica de Graham) (v. fig. 24.1). Puede ser necesario repetir el examen durante 3 días para poder descartar con certeza la parasitación por oxiuros.

El tratamiento de elección es el **pamoato de pirantel** y, como alternativa, el mebendazol. No se requiere tratamiento si no hay síntomas, pero se recomienda el tratamiento simultáneo de todos los miembros de la familia si hay un paciente sintomático para evitar la reinfección. También es recomendable lavar la ropa interior y de cama en agua caliente

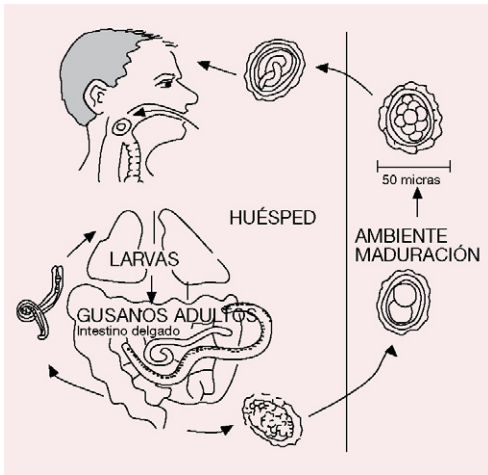
(60 °C) para eliminar los huevos de *Enterobius* que puedan quedar. El tratamiento repetido a las 2 semanas puede ser de utilidad para prevenir la reinfección.

24.3 ASCARIS

Ascaris lumbricoides es un gusano nematodo intestinal que infesta a unos 700 millones de personas en el mundo. En nuestro medio no es frecuente, aunque se sigue viendo ocasionalmente, sobre todo en población marginal, y en los últimos años el diagnóstico en población inmigrante va en aumento. Es, sin embargo, la infestación por helmintos más frecuente en todo el mundo, con cerca de 1.000 millones de personas afectadas.

Son gusanos de color rosa de 20-35 cm que habitan en el intestino delgado. La infestación se produce por ingestión de huevos previamente expulsados con las heces de una persona infestada. Una vez expulsados, los huevos de *Ascaris* deben permanecer y madurar en el suelo unos 15-20 días antes de hacerse infecciosos. Cuando se ingieren, los huevos llegan al duodeno, donde se liberan las larvas. Éstas atraviesan la pared duodenal y migran por vía sanguínea hasta el hígado, el corazón y los pulmones. Las larvas libres en los alvéolos pulmonares son expulsadas con la tos y deglutidas, regresando así, vía tráquea y esófago, al intestino delgado, donde se desarrolla el gusano adulto (fig. 24.2).

La infestación por *Ascaris* debida a la ingestión de pocos huevos suele ser asintomática, hasta que se expulsa el gusano vivo con las heces o incluso por la boca o nariz. Cuando la infestación es producida por un gran número de larvas, en la fase inicial migratoria puede haber hepatitis, neumonitis, fiebre, tos y síntomas alérgicos, siendo muy común la eosinofilia. La infestación intestinal por gusanos adultos puede originar malabsorción y, en casos extremos, con parasitaciones muy intensas, se

**FIGURA 24.2**

Ciclo biológico de *Ascaris*.

puede producir una obstrucción intestinal, en especial en niños.

El diagnóstico se realiza por visualización del helminto expulsado o bien por demostración microscópica de los huevos en las heces.

El tratamiento se lleva a cabo mediante antihelmínticos, con mebendazol como tratamiento de elección y pamoato de pirantel y piperacina como alternativas.

Las principales medidas preventivas consisten en: 1) tratar a las personas infestadas, y 2) observar hábitos higiénicos en el tratamiento de las excretas, como evitar la contaminación de zonas frecuentadas por niños y lavarse escrupulosamente las manos tras defecar, antes de comer y de manipular alimentos.

24.4 ANISAKIS Y PSEUDOTERRANOVA

Son gusanos nematodos incluidos en la superfamilia *Ascairodidea*, dentro de la familia *Anisakidae*, y son responsables de la anisakiasis o anisakidosis. El hombre es huésped accidental en el ciclo vital del parásito al ingerir larvas de

tercer estadio que se encuentran en las vísceras y el músculo de una amplia variedad de peces y cefalópodos, que son sus huéspedes intermedios. Los huéspedes definitivos, en donde el gusano alcanza la forma adulta, son mamíferos marinos y aves piscívoras. Siendo una enfermedad bien descrita en los países de Extremo Oriente, como Japón, en los últimos años se ha producido un incremento de la descripción de casos en todo el mundo, probablemente debido a un mejor conocimiento de la clínica y su diagnóstico, así como a causa del incremento del consumo de pescado y las costumbres culinarias de consumirlo crudo o semicrudo.

El gusano produce daño a dos niveles: 1) localmente en el tracto gastrointestinal, por su capacidad invasiva y, 2) de forma sistémica, como responsable de un cuadro de hipersensibilidad inmunitaria a veces grave. El daño local directo cuando es gástrico (*Pseudoterranova*) aparece a las 1-7 h de ingerido el alimento, mientras que en el intestino (*Anisakis*) se producen los síntomas (dolor intenso, náuseas y vómitos) más tarde (5-7 días). El diagnóstico se realiza mediante endoscopia y visualización del parásito. El daño inmunitario ocasiona una respuesta alérgica de hipersensibilidad que puede llegar a ocasionar cuadros de urticaria, angioedema y anafilaxis con broncoespasmo y shock. Se presenta en personas sin otras enfermedades alérgicas y es más frecuente en adultos (40-50 años). Los síntomas aparecen a las 1-2 h de consumido el alimento que contiene el alérgeno del parásito (más tardío que en otros cuadros de alergia alimentaria). Se han descrito también dermatitis de contacto en personas que manipulan pescados infestados. El diagnóstico se realiza por pruebas cutáneas y determinación de IgE específica en suero.

La prevención de la enfermedad se realiza mediante control alimentario y educación sanitaria. Existen normativas europeas que establecen la retirada del mercado del pescado con signos de infestación masiva y la obligación de congelarlo a -20°C durante al menos 24 h

antes de su consumo, cuando éste se produce de forma marinada, en salazón o sin alcanzar los 60 °C en la cocción.

24.5 TENIAS

La mayoría de los cestodos requieren la participación de uno o más **huéspedes intermedios** para completar su ciclo vital. Habitualmente los huevos son eliminados con los excrementos del **huésped primario** y se depositan en el suelo. Cuando los huevos son ingeridos por el huésped intermedio, las larvas salen, penetran en los tejidos y forman quistes (cisticercos). Se completa el ciclo cuando el huésped definitivo ingiere los quistes con la carne del huésped intermedio, desarrollando el parásito adulto en su intestino (fig. 24.3).

Cuando el **huésped primario es un humano**, el parásito adulto se limita al intestino. Cuando el **humano es huésped intermedio** se presenta una invasión de larvas en los tejidos y en general se desarrolla una enfermedad grave.

- ***Taenia saginata***. Es un cestodo de distribución universal, cuyo huésped intermedio

es el ganado vacuno. Cuando éste ingiere los huevos de *T. saginata* desarrolla en sus tejidos quistes de unos 5×8 mm (**cisticerco**) que contienen la forma larvaria. Estos quistes constituyen la forma infecciosa para el hombre. Cuando una persona ingiere carne cruda o poco cocida de ganado vacuno que contiene cisticercos, desarrolla en su intestino delgado el gusano y éste inicia la producción de huevos en sus proglótides maduras; éstas se eliminan con las heces, contaminando el agua y los vegetales que ingiere el ganado. El gusano adulto puede alcanzar una longitud de 4-10 m y permanecer en el intestino hasta 25 años. Los humanos, junto con el ganado vacuno, son los responsables de perpetuar el ciclo biológico de *T. saginata*. La mayoría de las infestaciones son asintomáticas. *T. saginata*, a diferencia de *Taenia solium*, sólo produce esta forma de infestación en el hombre, pero no produce cisticercosis humana.

- ***Taenia solium***. Es un cestodo cuyo huésped intermedio es el cerdo. El hombre adquiere la infestación al consumir carne de cerdo poco cocida o cruda que contenga cisticercos. Este gusano llega a alcanzar una longitud de 5 m en el intestino humano. La mayoría de las infestaciones son asintomáticas.

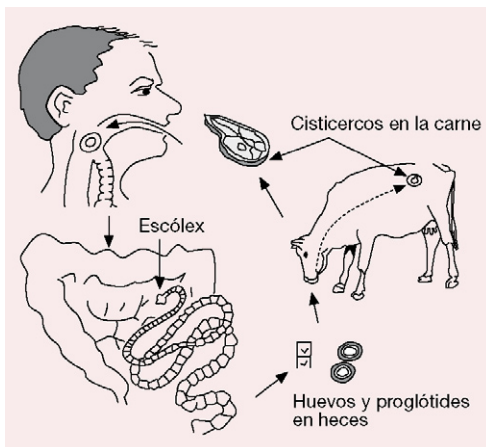


FIGURA 24.3

Ciclo biológico de tenia.

El diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las infestaciones intestinales de adultos de *T. saginata* y *T. solium* son análogos. El diagnóstico se realiza mediante observación en las heces: microscópica de huevos o proglótides, o macroscópica del gusano entero.

En cuanto al tratamiento, niclosamida es el fármaco de elección para la eliminación del gusano adulto. Asimismo, una alternativa eficaz es praziquantel. La prevención se lleva a cabo con la educación sanitaria:

1. Evitar el consumo de carne cruda o poco cocinada de cerdo o vacuno. La congelación de la carne a -20 °C durante 4 días destruye los cisticercos.

2. Tratamiento del enfermo y control de la eliminación de sus heces. En *T. solium*, a diferencia de *T. saginata*, el hombre puede actuar también como huésped intermediario. En este caso, cuando una persona ingiere agua o vegetales contaminados con huevos de *T. solium* procedentes de heces humanas, cuando los huevos son transportados con los dedos desde el área perianal a la boca, o cuando se produce la migración retrógrada de una proglótide madura (que contiene huevos) desde el intestino al estómago, desarrolla en sus tejidos quistes o cisticercos, ocasionando la **cisticercosis** que, dependiendo de la localización anatómica de los quistes (p. ej., el cerebro), puede originar un cuadro grave.

El diagnóstico de la cisticercosis se realiza demostrando la presencia de cisticercos en los tejidos mediante radiografía, tomografía o ecografía. También son útiles los estudios serológicos. El tratamiento de elección es praziquantel. Albendazol puede ser útil como tratamiento alternativo. En ocasiones es útil añadir corticoides y, dependiendo de la localización del quiste, puede ser necesario su abordaje quirúrgico. La prevención requiere el tratamiento del enfermo que alberga el gusano adulto en su intestino para evitar la eliminación de huevos y controlar la eliminación de sus heces.

24.6 TRICHINELLA SPIRALIS

Es un gusano nematodo tisular, agente causal de la **triquinosis**. Ésta es una enfermedad de declaración obligatoria que se produce por ingestión de carne de cerdo o jabalí (o más raramente de otros animales carnívoros u omnívoros) que contiene larvas infecciosas enquistadas y que no han sido inactivadas por los procedimientos de preparación del alimento. Las larvas se liberan en el intestino delgado, transformándose en gusanos adultos

(2 a 4 mm). Cada hembra produce unas 1.500 larvas (entre uno y 3 meses) que penetran a través de la pared intestinal en el torrente circulatorio y linfático y se enquistan en los músculos estriados (fig. 24.4), donde se convierten en quistes y terminan por calcificarse.

Los cerdos mantienen un ciclo de enfermedad cerdo-cerdo, pues se infectan al comer los despojos de la matanza de otro cerdo. También es posible que el cerdo se infecte al comer ratas parasitadas que se infectaron al comer despojos de cerdos parasitados. Las ratas mantienen el parasitismo por el canibalismo frecuente entre estos animales.

Las lesiones relacionadas con la triquinosis pueden atribuirse a la invasión del músculo estriado, corazón y sistema nervioso central por las larvas. Si el número de parásitos ingerido ha sido pequeño, la carga de larvas enquistadas por gramo de músculo es pequeña y la infestación puede ser subclínica. La presencia de 100 o más larvas por gramo de músculo supone la existencia de una enfermedad significativa. Las infestaciones intensas entre 1.000 y 5.000 parásitos por gramo de músculo pueden ser muy graves e incluso mortales.

Los síntomas aparecen 1-2 días después de ingerir carne contaminada: fiebre, dolor

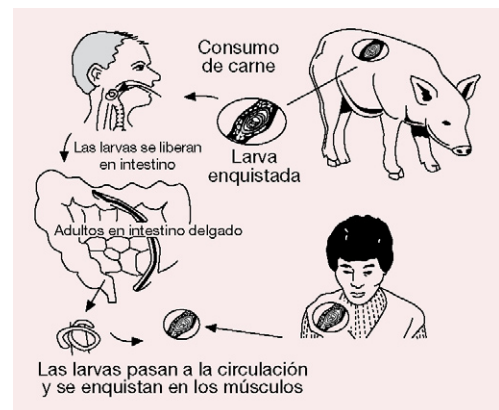


FIGURA 24.4

Ciclo biológico de la triquina.

abdominal, náuseas y diarreas. Tras una semana aproximadamente las larvas invaden los músculos con aparición de eosinofilia, edema de párpados, conjuntivitis, quemosis, mialgias intensas y debilidad muscular. En las infestaciones graves pueden aparecer trastornos neurológicos, meningoencefalitis y accidentes cerebrovasculares.

El diagnóstico suele realizarse por una combinación de pruebas de laboratorio y signos clínicos incluyendo el antecedente de **consumo de carne «sospechosa»**. Generalmente la enfermedad se produce en brotes, por consumo de embutidos de cerdo o jabalí fabricados de forma casera. Suele existir una intensa eosinofilia con proporción de eosinófilos del 15 al 20%. El diagnóstico serológico puede confirmar la sospecha clínica, aunque antes de la tercera semana de la enfermedad no se suelen encontrar títulos de anticuerpos significativos, los cuales pueden persistir durante años.

El tratamiento es difícil, pues no existe un fármaco eficaz contra las larvas. El mebendazol detiene la producción de nuevas larvas al ser activo frente a los gusanos adultos. Se asociarán corticoides en los casos graves.

La prevención de la enfermedad se basa en la educación sanitaria. Es obligado evitar el consumo de carne sin garantías sanitarias. El calentamiento adecuado, alcanzando al menos 77 °C en todas las partes del cerdo, o la congelación (-15 °C, 30 días o -25 °C, 10 días) elimina las larvas de triquina de la carne. Es también muy importante la búsqueda inmediata de la fuente de infestación, es decir, de los productos del cerdo restantes, que en general no han pasado la obligatoria inspección veterinaria. Un **examen microscópico sistemático** para buscar quistes de triquina en las carnes sospechosas (diafragma, lengua, intercostales) antes de ingerirlas puede ofrecer una falsa sensación de seguridad, puesto que sólo detectará a los animales intensamente parasitados.

24.7 ECHINOCOCCUS GRANULOSUS

Es un cestodo (tenia del perro) que cuando parasita al ser humano causa el denominado **quiste hidatídico** o **hidatidosis**. El hombre actúa como huésped intermediario ocasional, ya que los huéspedes intermediarios habituales son otros animales. El perro es el huésped definitivo, que aloja al gusano adulto y adquiere la infección al comer vísceras crudas de ovejas (u otros animales) contaminadas. Los gusanos adultos miden aproximadamente 1 cm y habitan en el intestino delgado del perro, produciendo huevos que son excretados en las heces.

El hombre se infecta de manera accidental al ingerir los huevos del gusano a partir de agua, alimentos contaminados con heces de perro o por contacto estrecho con un perro infectado, por ejemplo por lametones o por transmisión mano-boca (fig. 24.5).

Los huevos eclosionan y dan lugar a larvas en el intestino delgado de la persona. Las larvas migran a través de la vena porta al hígado y (con menor frecuencia) a los pulmones. En el hígado y en los pulmones (más raramente en el cerebro,

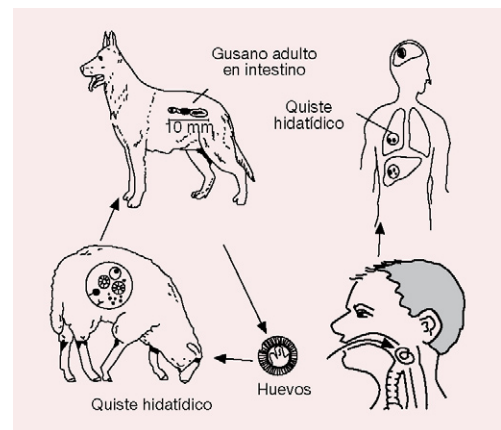


FIGURA 24.5

Ciclo biológico de *Echinococcus granulosus* (hidatidosis).

el hueso, el bazo o los riñones), las larvas se desarrollan dando lugar a quistes hidatídicos. Éstos crecen muy lentamente (pudiendo llegar a ser grandes con el tiempo) y están llenos de líquido que contiene **escólic**es o protoescólex (formas inmaduras de la cabeza del gusano).

La infestación asintomática es común, en especial las formas pulmonares. En el caso de hidatidosis hepática existen hepatomegalia y dolor abdominal. La rotura de los quistes, al liberar el líquido hidatídico, puede causar reacciones alérgicas graves que pueden llegar al shock anafiláctico.

El diagnóstico suele ser multidisciplinario. La clínica no suele ser demasiado específica, pero los datos radiológicos (radiografía, TC, RM) suelen ser bastante orientativos. La confirmación del diagnóstico puede hacerse por serología, aunque las pruebas serológicas de las que se dispone no son totalmente sensibles ni específicas. Finalmente, la observación microscópica del líquido contenido en el quiste (líquido hidatídico), obtenido habitualmente de forma intraoperatoria, permite observar los protoexcólex o ganchos desprendidos de los mismos, permitiendo su diagnóstico definitivo.

El tratamiento es la resección quirúrgica del quiste. Cuando éste se encuentra en zonas quirúrgicamente inabordables, puede intentarse su esterilización mediante la administración de dosis altas de albendazol, mebendazol o praziquantel.

La lucha contra la hidatidosis se basa sobre todo en la prevención mediante la educación sanitaria, la higiene personal y el adecuado control de la infestación de los perros, evitando que coman despojos y desparasitándolos periódicamente.

24.8 OTROS HELMINTOS PARÁSITOS

Aparte de los indicados, existen otros muchos helmintos parásitos del hombre que producen otras enfermedades graves y de amplia

difusión, como son *Schistosoma*, *Fasciola*, *Trichuris*, *Strongyloides*, *Ancylostoma*, *Toxocara*, los productores de **filariasis**, etc. La mayoría de ellos son muy raros en nuestro entorno, pero algunos son muy frecuentes en zonas tropicales.

Fasciola hepatica es un helminto trematodo frecuente en las regiones húmedas de España. Su huésped natural es el ganado ovino y bovino. Su huésped intermedio es un caracol, que deposita los quistes (metacercarias) en los berros y otras plantas acuáticas similares. El hombre se infecta ocasionalmente al comer estas plantas crudas, desarrollándose el helminto adulto en las vías biliares y parénquima hepático y causando hepatomegalia, ictericia y cólicos biliares. La enfermedad se previene escaldando los berros en agua hirviendo antes de ser consumidos.

24.9 DIAGNÓSTICO DE LAS PARASITOSIS POR MICROSCOPIA

Normalmente los diagnósticos microbiológicos se llevan a cabo aislando el patógeno mediante cultivo del material clínico obtenido, pero en parasitología suele ser suficiente con la demostración morfológica, generalmente microscópica, de los parásitos en la muestra biológica. En algunas ocasiones, dependiendo del momento del ciclo evolutivo del parásito, pueden observarse los parásitos adultos de forma macroscópica.

24.9.1 Muestras de heces

Métodos sin concentración

- **Frotis de heces.** Se realiza un examen microscópico de las heces, haciendo preparaciones en fresco diluidas con suero fisiológico (**examen en fresco**) o diluidas con lugol (solución yodo yodurada). En el examen de estas preparaciones en fresco

pueden observarse formas vegetativas y quistes de protozoos, así como huevos y larvas de helmintos. Una infestación escasa o de mediana intensidad a menudo no es demostrable por examen en fresco. Para la observación de amebas vivas deben emplearse heces frescas conservadas a 37°C (no más de 10 min desde su emisión) y nunca refrigeradas.

- **Método de la tira adhesiva (técnica de Graham).** Se utiliza para la demostración de huevos de *Enterobius*. Se aplica a la piel perianal una tira adhesiva transparente de unos 4 cm de longitud y 1 cm de ancho, por la mañana antes de que el paciente se bañe o acuda al servicio, se desprende y se extiende sobre un portaobjetos para su examen microscópico, manteniéndolas a 4°C si se retrasa el transporte al laboratorio.

Métodos con concentración

- **Centrifugación. Método MIF** (mertiolato-yodo-formalina). La solución MIF se puede utilizar para examen directo o tras concentración por centrifugación de una suspensión filtrada de heces mezclada con éter.
- **Flotación.** Se basa en emulsionar las heces con una solución de alta densidad, por ejemplo, cloruro sódico a saturación, donde los huevos de los parásitos flotan. Después de dejar reposar la emulsión se realizan preparaciones en fresco de los elementos que «flotan».
- **Sedimentación.** Se basa en emulsionar las heces con una solución de baja densidad donde los parásitos se depositen en el fondo (agua, suero fisiológico). Luego se procede a centrifugar la suspensión y se realizan preparaciones para examen microscópico del sedimento. En este sedimento se encontrarán concentrados los huevos de parásitos y los quistes de protozoos.

24.9.2 Muestras de sangre

- **Frotis sanguíneo.** Son extensiones de sangre periférica o de médula ósea que se fijan con metanol y se tiñen con Giemsa. Son apropiados para la detección de *Leishmania*, *Plasmodium* y otros hemoparásitos.
- **Gota gruesa.** Se deja secar una gran gota de sangre sobre un portaobjetos, se aclara con agua para romper los hematíes y liberar los pigmentos que impedirían transparentar la preparación y luego se tiñe con Giemsa sin fijar previamente. Con este método el reconocimiento de los parásitos es más difícil que en el frotis sanguíneo fino (extensión), requiriendo mucha más experiencia para la identificación correcta de los hemoparásitos, pero se produce una cierta concentración que, en caso de parasitaciones muy bajas, puede facilitar la detección del parásito.

24.10 ALTERNATIVAS A LA MICROSCOPIA

Son técnicas que sirven para la identificación y detección de algunos parásitos en muestras clínicas de forma rápida y sensible. No todas ellas son de uso frecuente, pero su utilización aumenta de forma exponencial. Entre ellas contamos con la **detección de los antígenos** del parásito en suero, orina o heces. Los métodos son diversos pero suelen estar basados en técnicas de marcado enzimático mediante formatos convencionales en placas microtiter o bien dispositivos de membrana, y los estudios moleculares basados en la hibridación de ácidos nucleicos como las **sondas y técnicas de amplificación (PCR)**, en muestras como sangre, orina, heces y muestras de biopsia tisular obtenidas de los enfermos, también tienen un futuro muy prometedor gracias a su excelente sensibilidad y especificidad. Las pruebas

basadas en la **demonstración de anticuerpos** en suero pueden tener utilidad en situaciones concretas.

24.11 ARTRÓPODOS

Los artrópodos son un grupo de invertebrados que poseen apéndices articulados unidos a un cuerpo segmentado de simetría bilateral con un exoesqueleto quitinoso. Es característico su ciclo de vida, que incluye varios estados inmaduros o embrionarios, hasta llegar a adultos (metamorfosis).

Muchas especies de artrópodos, fundamentalmente insectos y arácnidos, pueden causar enfermedad en el hombre parasitando las superficies corporales, pero la mayoría de los artrópodos de interés en salud pública actúan en la transmisión de enfermedades.

24.11.1 Artrópodos parásitos en el ser humano

1. **Piojos.** Son insectos **ápteros** (sin alas). El **piojo de la cabeza** y el **piojo del cuerpo** (*Pediculus humanus capitis* y *corporis*) (fig. 24.6) son comunes en poblaciones con higiene pobre. El piojo de la cabeza deposita sus huevos en el pelo (**liendres**). La infestación se transmite de persona a persona por contacto directo o por ropa u objetos de aseo contaminados (fómites) como, por ejemplo, peines. El diagnóstico se hace por observación de los piojos adultos o de las liendres, tras un cuidadoso examen del pelo, piel y ropa. El tratamiento del piojo de la cabeza se hace con champús o lociones insecticidas, fundamentalmente con piretrinas. El piojo del cuerpo reside fundamentalmente en las costuras de la ropa, situándose sobre la piel sólo para alimentarse, por lo que para su eliminación es fundamental la descontaminación de las ropas con calor o insecticidas, y no

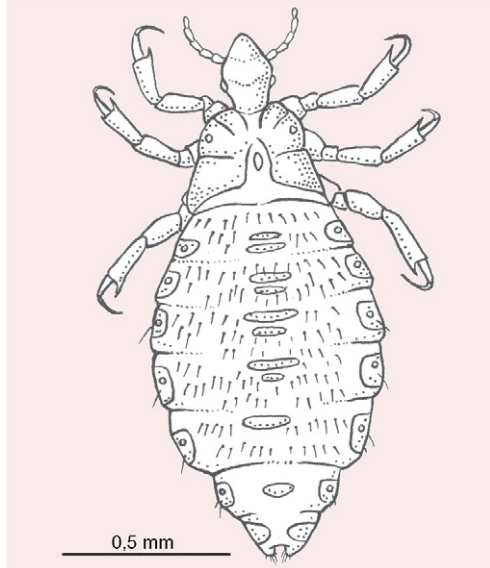


FIGURA 24.6

Piojo.

es necesario el tratamiento del paciente con insecticidas específicos. La detección y tratamiento rápido de las personas infestadas es importante, pues este parásito se disemina muy fácilmente entre las poblaciones humanas. El **piojo del pubis o ladilla** (*Phthirus pubis*) (fig. 24.7) coloniza fundamentalmente las áreas genitales y la hembra deposita sus huevos en el vello pubiano. La parasitación por *P. pubis* produce picazón intensa y puede dar lugar a lesiones de rascado que pueden infectarse. La transmisión se produce habitualmente por contacto sexual, y también por utensilios sanitarios o toallas. El tratamiento es igual que para el piojo de la cabeza.

2. **Ácaros.** Entre los ácaros parásitos responsables de enfermedades humanas se encuentra *Sarcoptes scabiei*, un **ectoparásito** causante de la **sarna o escabiosis**, que penetra en la piel del huésped preferentemente en los pliegues interdigitales, las muñecas y los pliegues inframamarios,

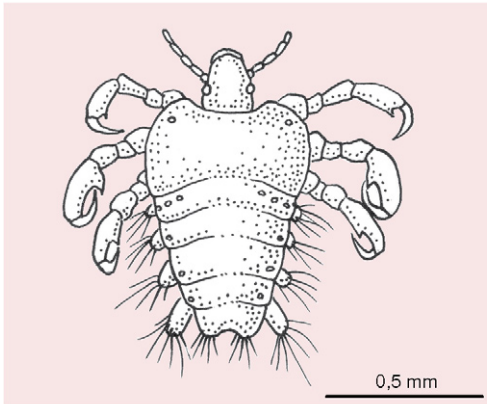


FIGURA 24.7

Ladilla.

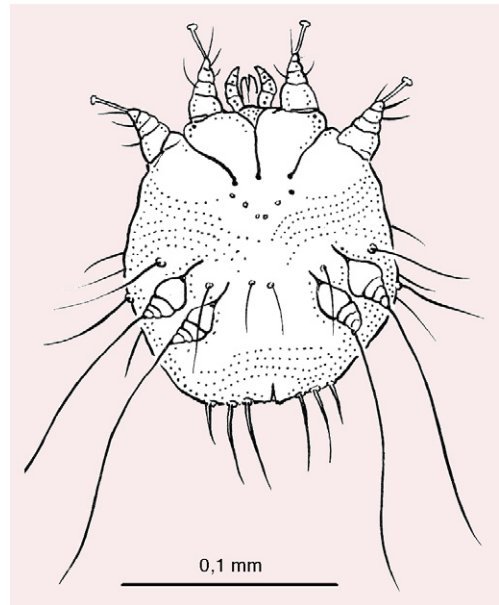


FIGURA 24.8

Pulga.

poplíteos e inguinales, excavando surcos, canales y trincheras en los que la hembra deposita sus huevos. Las larvas excavan nuevos surcos hasta madurar en adultos en pocos días. La infestación de la piel causa un fuerte picor que, a veces, provoca lesiones por rascado que pueden recubrirse de costras y sobreinfectarse con bacterias. La transmisión se produce por contacto directo, por contacto sexual y por contacto con objetos contaminados como ropa. El diagnóstico clínico de la sarna se basa en las lesiones características y su distribución. El diagnóstico definitivo se efectúa demostrando el ácaro mediante examen microscópico de raspados de piel donde pueden observarse los parásitos que miden 0,2- 0,4 mm de largo (fig. 24.8). El tratamiento se realiza con lociones o cremas insecticidas aplicadas a toda la superficie corporal, aunque los síntomas pueden continuar durante unos días. La prevención y control consiste en hábitos de higiene individual correctos, tratamiento de los pacientes y contactos y limpieza completa del medio ambiente (p. ej., hervir la ropa).

3. **Moscas.** Las **miasis** están producidas por el desarrollo en el organismo humano de las larvas de ciertas especies de moscas, cuyo número y diversidad de ciclos biológicos es enorme. Las larvas se desarrollan en cavidades naturales (conjuntiva, conducto auditivo, etc.). A veces las larvas se desarrollan en úlceras o heridas, pudiendo en raras ocasiones penetrar en tejidos profundos.

24.12 ARTRÓPODOS QUE TRANSMITEN ENFERMEDADES

Los artrópodos son con frecuencia agentes de transmisión de enfermedades. Algunos artrópodos actúan como **vectores** (artrópodos que albergan un microorganismo parásito y lo transmiten de un individuo a otro). Así, las **garrapatas** actúan como vectores de la fiebre recurrente, de la enfermedad de Lyme y de la fiebre botonosa mediterránea. Las **pulgas**

FERNANDEZ

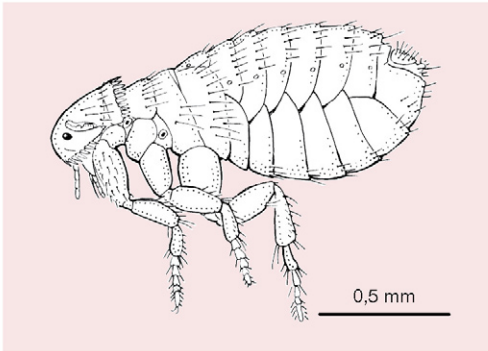


FIGURA 24.9

Ácaro causante de la sarna.

(fig. 24.9) son vectores de peste (*Yersinia pestis*) y de rickettsiosis como el tifus murino. Los **mosquitos** son vectores del paludismo (*Anopheles*) y enfermedades víricas importantes como fiebre amarilla, dengue (*Aedes*)

y diversas arbovirosis (*Culex*), el **flebótomo** (*Phlebotomus*) actúa como vector del kala-azar y de la leishmaniasis cutánea, así como de algunos virus (Toscana). **Chinches** como los triatomas transmiten la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana. La **mosca tsé-tsé** es transmisora de la enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana). Los **piojos** como el *Pediculus humanus corporis* transmiten rickettsiosis, tifus exantemático epidémico, fiebre de las trincheras o espiroquetas de la fiebre recurrente.

Otros artrópodos pueden actuar como agentes mecánicos de transmisión. Así, la mosca doméstica puede vehiculizar heces de gato conteniendo quistes de *Toxoplasma gondii*, o puede transportar *Salmonella enteritidis* contaminando posteriormente alimentos. En estos casos el artrópodo no actúa como vector sino sólo como medio mecánico de transporte del germen infeccioso.

Escenario clínicos 15

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Bacteriemia, endocarditis y meningitis

25

Emilio Bouza Santiago,
Carmen de la Rosa Ruiz,
Marina de Cueto López y
Manuel de la Rosa Fraile

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La significación y consecuencias de la presencia de bacterias en sangre.
- El origen más frecuente de la endocarditis bacteriana.
- La técnica correcta de obtención de hemocultivos.
- Los principales tipos de meningitis infecciosas y sus características.

25.1 BACTERIEMIA

Definición

La terminología utilizada para referirse a la presencia de bacterias en sangre y a los acontecimientos relacionados es algo confusa y con frecuencia se emplean como sinónimos términos de diferente significado.

Bacteriemia es la presencia de bacterias en la sangre demostrada por hemocultivo.

Se entiende por **bacteriemia significativa** aquella que representa un suceso real en la sangre de un paciente y no una contaminación en cualquier paso de extracción, transporte o cultivo de la sangre.

Sepsis se refiere a una situación en la cual los microorganismos o sus productos están causando daño al huésped, hay evidencia clínica de infección y respuesta sistémica a la infección manifestada por la presencia de dos o más de los siguientes signos: *a)* fiebre o hipotermia; *b)* taquicardia; *c)* taquipnea o pCO₂ baja, y *d)* leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda en la fórmula leucocitaria.

Sepsis grave se define como una sepsis a la que se añade una alteración en el suministro de sangre a algún órgano; esta alteración se puede manifestar por hipoxia, oliguria o alteraciones del estado mental.

Shock séptico es la complicación más grave. Ocurre cuando la sepsis progresa a hipotensión que no responde a la simple reposición de fluidos y hay déficit de oxigenación (anoxia) de los tejidos que puede llevar a un **fallo multiorgánico**. Si el shock es resistente a las medidas terapéuticas se habla de **shock séptico refractario**. La mortalidad en el shock séptico puede superar el 50% a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.

Cada uno de estos términos define un estadio, cada vez más grave, del proceso infeccioso (*cascada de la sepsis*) y cada uno de ellos refleja una mayor gravedad de la respuesta sistémica a la infección.

Mecanismos patogénicos

En la patogenia del shock séptico por bacterias gramnegativas, el elemento desencadenante más

importante es el **lipopolisacárido** o **endotoxina** de la membrana externa de estas bacterias, que actúa como mediador en numerosas reacciones sistémicas, entre otras, la activación del sistema del complemento y de algunos factores de la coagulación, y la liberación de sustancias vasoactivas y citocinas, que causan la inflamación y la fiebre (secciones 4.4, 4.6, 4.7 y 4.9).

Este papel preponderante del lipopolisacárido en la **sepsis por gramnegativos** hace que las manifestaciones clínicas de la sepsis desencadenada por todos ellos sean idénticas, sin importar la especie de bacteria gramnegativa que cause la infección.

La **sepsis por bacterias grampositivas** está desencadenada por otros productos bacterianos y suele progresar más lentamente, siendo la aparición de shock menos común que en la sepsis por gramnegativos. A pesar de esto, la presentación clínica no permite diferenciar entre las bacteriemias por grampositivos y por gramnegativos.

El microorganismo grampositivo que con más frecuencia causa bacteriemia significativa es *Staphylococcus aureus*. En individuos hospitalizados portadores de catéteres o de material protésico endovascular (marcapasos, válvulas, etc.) es frecuente la bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis*, que suele desaparecer al retirarlos.

Se denomina **puerta de entrada de una bacteriemia** al foco primario de infección desde donde se originó. Las puertas de entrada más comunes para una bacteriemia son el tracto genitourinario, el tracto respiratorio inferior, los abscesos y las heridas quirúrgicas.

25.1.1 Sepsis puerperal

El parto y el aborto son procesos que lesionan el útero y el canal del parto. En estos procesos, la microbiota propia del tracto genital u otros microorganismos introducidos mecánicamente (p. ej., abortos en condiciones precarias) pueden penetrar en el torrente circulatorio y causar infección.

Antes de la era antibiótica, la sepsis puerperal era frecuente; así, a principios del siglo XIX la incidencia de sepsis puerperal podía alcanzar cifras del 50% con una mortalidad del 5-15%, debida fundamentalmente a *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Hoy la incidencia de sepsis puerperal es en general muy baja en los partos y abortos correctamente atendidos.

25.1.2 Sepsis neonatal

Se suele distinguir entre **sepsis de comienzo precoz** (ocurre en la primera semana de vida) y **sepsis de comienzo tardío** (hasta un mes después del nacimiento). La sepsis neonatal precoz es más frecuente en recién nacidos que presentan algún factor predisponente para la infección, como prematuridad, bajo peso y los nacidos tras una rotura prolongada de membranas amnióticas.

La **sepsis precoz** suele producirse por contaminación del recién nacido a su paso por el canal del parto, a partir de microorganismos potencialmente patógenos que colonizan la vagina de la madre.

Hasta hace unos años, la causa más frecuente de sepsis neonatal precoz era *Streptococcus agalactiae* (**estreptococo del grupo B**); sin embargo, la aplicación sistemática de profilaxis intraparto a las gestantes colonizadas por este patógeno ha disminuido de forma drástica la incidencia de esta infección. Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados, las tasas de infección neonatal por *S. agalactiae* se han reducido desde un 3 por 1.000, antes de la instauración de medidas de prevención, hasta un 0,08 por 1.000 después de la generalización de estas medidas. Otros patógenos como enterobacterias y enterococos representan, ahora, la causa más frecuente de sepsis neonatal precoz.

25.1.3 Bacteriemia transitoria

Muchas maniobras diagnósticas o terapéuticas sobre superficies mucosas intensamente colonizadas como la mucosa oral, el tracto urogenital

o el tracto gastrointestinal originan el paso de un pequeño número de bacterias a la sangre.

Las extracciones dentarias, los sondajes vesicales y las endoscopias provocan con frecuencia bacteriemias que los sistemas defensivos del individuo normalmente eliminan en muy corto espacio de tiempo (15-30 min), sin producir infección (**bacteriemias transitorias**) (tabla 25.1). Los microorganismos que originan la bacteriemia son los existentes en la superficie lesionada, y el grado de bacteriemia es proporcional a la intensidad del traumatismo y a la cantidad de microorganismos presentes en la mucosa lesionada.

25.2 ENDOCARDITIS

La **endocarditis infecciosa** es una infección de la superficie del endocardio, habitualmente de una de sus válvulas, con presencia de

microorganismos en la lesión. Puede estar causada por bacterias, *Chlamydia*, *Rickettsia* u hongos. Las válvulas más frecuentemente afectadas son la mitral, la aórtica o ambas de forma simultánea.

Patogenia

La mayoría de los casos de endocarditis infecciosa son endocarditis bacterianas y se presentan en **pacientes con lesión cardíaca previa** (enfermedad reumática, defectos congénitos, etc.). Sobre la superficie previamente lesionada (habitualmente la superficie de una válvula cardíaca) se producen depósitos de plaquetas y fibrina que sirven de anidamiento bacteriano en el curso de bacteriemias posteriores. Una vez que los microorganismos han colonizado la lesión se multiplican en ella, y la endocarditis se presenta cuando se desarrollan colonias de bacterias envueltas en un trombo de fibrina y plaquetas (vegetaciones) sobre la lesión. Una de las consecuencias más importantes y graves de la endocarditis es la liberación continua de microorganismos a la sangre; esta diseminación hematógena puede ocasionar infecciones a distancia en otros órganos (riñón, bazo, cerebro etc.).

Las endocarditis pueden clasificarse en: 1) **endocarditis subagudas**, de comienzo insidioso y mal definido, que suelen ser causadas por microorganismos de baja virulencia como *Streptococcus viridans*, y 2) **endocarditis agudas**, de comienzo agudo, que suelen estar causadas por microorganismos más agresivos como *Staphylococcus aureus*. Hoy se tiende a clasificar las endocarditis según el microorganismo causante.

Sintomatología

Los síntomas clínicos incluyen, escalofríos, fiebre, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso. Si la enfermedad no es adecuadamente tratada hay un progresivo deterioro de las válvulas cardíacas que lleva a fallo cardíaco y muerte.

Tabla 25.1 Procedimientos y manipulaciones que pueden producir bacteriemia

Procedimiento	Frecuencia
Dental	
– Extracción	+++
– Cirugía periodontal	++++
– Cepillado dental	+
Vías respiratorias	
– Broncoscopia	++
– Amigdalectomía	+++
Gastrointestinal	
– Endoscopia gástrica	++
– Enema opaco	++
Urológico	
– Sondaje vesical	++
– Prostatectomía transuretral	++
Obstétrico	
– Parto vaginal normal	+

Prevención

En muchos casos de endocarditis infecciosa existe el **antecedente de un suceso que provocó un episodio de bacteriemia transitoria** (p. ej., extracción dentaria o instrumentación del tracto urogenital). Estas endocarditis, consecuencia de bacteriemias transitorias después de manipulaciones, pueden prevenirse realizando **profilaxis antibiótica** adecuada, es decir, administrando a los pacientes susceptibles (personas con lesión cardíaca previa) un antibiótico eficaz antes de efectuar un procedimiento que pueda originar una bacteriemia (p. ej., sondaje, extracción dentaria, endoscopia o cualquier otro procedimiento que pueda originar una disrupción de la barrera mucosa o cutánea).

La **endocarditis sobre prótesis valvular** es una complicación importante de la cirugía cardíaca que ocurre raramente después de la implantación de una prótesis (menos del 2% de los casos). Existe una forma de comienzo precoz (hasta un año tras la cirugía), frecuentemente causada por *Staphylococcus epidermidis* y otros microorganismos de la microbiota de la piel, que se produce generalmente por contaminación del dispositivo implantado durante la cirugía. La forma tardía se manifiesta tras un año desde la implantación valvular y suele estar causada por los mismos microorganismos responsables de endocarditis sobre válvula natural (*Streptococcus viridans*, etc.). Para prevenir la endocarditis sobre prótesis valvular, se administra profilaxis antibiótica antes y después de la cirugía cardíaca, siempre que el paciente vaya a ser sometido a una intervención.

La aparición de **endocarditis infecciosa en drogadictos con consumo parenteral de drogas** no es rara. El microorganismo que con mayor frecuencia causa estas endocarditis en drogadictos es *S. aureus*. Estas endocarditis a veces son de difícil diagnóstico y, en la mayoría de los casos, se desarrollan sin que exista una lesión cardíaca previa.

25.3 HEMOCULTIVO

El diagnóstico de la bacteriemia se hace por cultivo de sangre (hemocultivo), que permite aislar e identificar los microorganismos causantes de la bacteriemia y realizar estudios de sensibilidad del patógeno aislado para poder instaurar un tratamiento antibiótico adecuado. El conocimiento del agente causal también nos permite instaurar medidas de aislamiento y prevención en los casos que lo requieran (infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], infecciones por *Neisseria meningitidis*, etc.).

La obtención de sangre para hemocultivo debe realizarse antes de comenzar el tratamiento antibiótico, pues la presencia de antibióticos en sangre impide el crecimiento de las bacterias y da lugar a resultados falsos negativos. Es importante tener en cuenta que si la infección no cursa con presencia de microorganismos en sangre (p. ej., la mayoría de las micosis invasivas), o los microorganismos no crecen en el medio utilizado (bacterias exigentes, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, virus) los hemocultivos no permitirán diagnosticar la causa de la infección.

Normalmente se realizan dos o tres extracciones de sangre para hemocultivo. La mitad del volumen de cada extracción se inocula en un frasco aerobio y la otra mitad en un frasco anaerobio. El intervalo entre las extracciones es variable dependiendo de la situación del paciente y puede oscilar entre 5 y 60 min. El número y tipo de frascos puede adaptarse a las circunstancias individuales del paciente (p. ej., por la dificultad de obtención en recién nacidos pueden tomarse sólo dos tomas de frascos aerobios). Para una correcta toma de hemocultivos, véase la sección 25.4.

Cada grupo de hemocultivos (2 frascos) debe tomarse de una vena diferente (para disminuir la posibilidad de contaminación) y siempre tras una escrupulosa limpieza y desinfección de la piel. Si la piel no se desinfecta

cuidadosamente, los microorganismos de la microbiota residentes en la piel contaminarán los frascos causando **hemocultivos contaminados**, es decir, **hemocultivos falsamente positivos** (bacteriemia no significativa).

Cuando un hemocultivo es falsamente positivo (habitualmente por crecimiento de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* u otros microorganismos de la piel) y el cuadro clínico es compatible con una infección por estas bacterias puede ser muy difícil realizar un diagnóstico correcto. Estos errores diagnósticos pueden originar retrasos en el tratamiento e incluso lesiones irreversibles o muerte del enfermo, y por este motivo, es de la mayor importancia extremar las precauciones de asepsia al tomar hemocultivos, evitando falsos positivos por contaminación con microbiota epitelial.

Actualmente la lectura de los frascos de hemocultivos se efectúa con sistemas automáticos que estudian el crecimiento de bacterias en los frascos en tiempo real, con lo que se acorta de manera importante el tiempo de detección de los hemocultivos positivos, que actualmente es de 1 o 2 días en la mayoría de los casos. Estos sistemas automáticos de lectura se basan en la detección rápida de metabolitos resultante del crecimiento de las bacterias en los frascos.

25.4 PROCEDIMIENTO DE TOMA DE HEMOCULTIVO VENOSO

Toma de muestra de sangre seriada para estudio microbiológico.

Precauciones

- Realizar la primera toma a ser posible coincidiendo con pico febril y antes de instaurar tratamiento antibiótico.
- Se realizarán dos o tres extracciones de sangre con intervalos de 5 a 30 min.
- En caso de antibioterapia se harán las extracciones antes de la siguiente dosis.

Es preferible, de ser posible, suspender el tratamiento 24-48 h antes de realizar la extracción. En este caso se recomienda utilizar frascos especiales con resinas o compuestos que neutralicen la actividad de los antibióticos.

- No extraer la sangre de catéteres colocados anteriormente. Utilizar, a ser posible, distintos sitios de punción en cada extracción.
- No dejar en contacto con el aire los tapones de los frascos de cultivo.
- La técnica de punción e introducción en los frascos se realizará con estricta asepsia (falsos resultados o contaminación accidental).
- Debe evitarse la desinfección de la piel en recién nacidos y en los primeros días de vida con antisépticos que contengan yodo por peligro de interferencia con el desarrollo de la función tiroidea.

Material

- Paño y guantes estériles.
- Dos frascos de cultivo por extracción (un frasco con medio de cultivo para aerobios y otro para anaerobios).
- Sistema vacutainer de extracción o jeringa de 20 ml y agujas.
- Torniquete.
- Alcohol 70°.
- Antiséptico yodado (p. ej., Betadine® o clorhexidina).
- Gasas estériles.
- Apósitos (tiritas, esparadrapo).

Técnica

- Información al paciente, explicación del procedimiento.
- Lavado de manos.
- Limpiar la zona de punción con alcohol en sentido circular de dentro afuera.
- Desinfectar la zona de punción con una gasa estéril impregnada en solución antiséptica en sentido circular de dentro afuera (dejar secar).

- Retirar el antiséptico con una aplicación de alcohol.
- Calzarse los guantes y colocar paño.
- Realizar la hemopunción y extraer 20 ml de sangre en adultos. En niños extraer el volumen correspondiente según edad y peso.
- Limpiar con antiséptico los diafragmas que cierran los frascos para cultivo.
- Inyectar 10 ml en cada frasco para adultos. (El volumen de sangre que se inyecta en cada frasco puede variar en algunos sistemas de hemocultivos, pues debe ser proporcional al volumen de caldo que contiene el frasco.)
- Extremar las precauciones para evitar pinchazos accidentales con la aguja de punción.
- Identificar los frascos con el nombre del paciente o código de extracción. Anotar si se trata de la primera, la segunda o la tercera extracción.
- En la hoja de solicitud deberán anotarse: diagnóstico presuntivo, antibioterapia actual o reciente, si el paciente está inmunodeprimido, cateterizado de larga duración o con nutrición parenteral.
- Enviar al laboratorio inmediatamente.
- Registrar el procedimiento.

25.5 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO O DE LARGA EVOLUCIÓN

La **fiebre de origen desconocido** básicamente se define por fiebre (más de 38 °C) que persiste durante más de 3 semanas sin que haya una causa identificable tras una investigación habitual.

En la actualidad se distinguen cuatro grandes grupos de pacientes con fiebre de larga evolución: 1) fiebre de larga evolución de adquisición comunitaria; 2) fiebre de larga evolución de adquisición nosocomial; 3) fiebre de larga evolución en el paciente neutropénico, y 4) fiebre de larga evolución en el paciente VIH positivo.

El diagnóstico puede ser muy difícil; en algunos casos, no se consigue nunca y el paciente se recupera espontáneamente.

Las principales causas de fiebre de origen desconocido se señalan en la tabla 25.2.

25.6 MENINGITIS INFECCIOSA

La **meningitis** es una infección localizada en el espacio subaracnoideo o en las membranas meníngeas. Los microorganismos causantes

Tabla 25.2 Principales causas de fiebre de origen desconocido

Infecciones	Abscesos y otras infecciones bacterianas (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) Viriasis, fiebre Q, infección por <i>Chlamydia</i> Infecciones por protozoos Infecciones importadas
Neoplasias	Linfomas, leucemia y otros tumores
Conectivopatías	Lupus eritematoso, poliartritis nudosa
Otras	Enfermedades granulomatosas (p. ej., enfermedad de Crohn, sarcoidosis)
Fiebre medicamentosa	
Fiebre simulada (fiebre facticia)	

FERNANDO

de la infección pueden acceder al sistema nervioso central por contigüidad o por diseminación hematológica:

1. Infección por contigüidad: la invasión directa del tejido o del espacio subaracnoideo puede originarse, por ejemplo, por traumatismos que provocan rotura de las meninges o en infecciones óticas (otitis) por paso de microorganismos desde el oído medio.
2. Diseminación hematológica: los microorganismos alcanzan el sistema nervioso central por vía hematológica a partir de un foco distante de infección.

Etiología

Las meningitis agudas pueden ser producidas por bacterias, generalmente capsuladas, por virus o por hongos. La meningitis bacteriana (**meningitis piogénica** o con polinucleares) es una enfermedad en general más grave que la meningitis viral (**meningitis aséptica** o linfocitaria).

En condiciones normales, el líquido cefalorraquídeo (LCR) es transparente y no contiene más de 5 células por mm^3 . Como respuesta a la infección, en la mayoría de las meningitis, aparece **pleocitosis** (aumento del número de leucocitos en LCR).

En las meningitis bacterianas típicas, el LCR es turbio, con gran cantidad de leucocitos polinucleares (hasta varios miles por mm^3); además, en el LCR la cifra de proteínas está aumentada y la glucosa está disminuida. En algunas meningitis bacterianas, como la meningitis tuberculosa, el LCR contiene abundantes leucocitos mononucleares.

En las meningitis víricas, en general el LCR es transparente con pocos leucocitos, predominan los linfocitos y las cifras de glucosa y proteínas son normales (**meningitis linfocitarias**).

Sintomatología

Las meningitis se caracterizan clínicamente por cefalea intensa, vómitos, fiebre de instauración

frecuentemente súbita y fotofobia. Suelen aparecer signos de irritación meníngea como rigidez de nuca y dolor y resistencia a extender la rodilla estando el muslo flexionado (**signo de Kernig**).

En la **meningitis neonatal**, los signos y síntomas típicos de la meningitis están ausentes (rigidez de nuca y otros signos meníngeos), aunque existe una sensación importante de gravedad. En la **meningitis en el anciano** los signos típicos de meningitis también pueden estar ausentes; en muchos casos, el síntoma principal es un estado de confusión mental.

Se llama **meningismo** a la presencia de signos aparentes de irritación meníngea sin que exista meningitis. Puede presentarse en el curso de algunas enfermedades sistémicas como la fiebre tifoidea.

Diagnóstico

El diagnóstico de meningitis se hace por estudio del LCR:

1. Se determina el número de leucocitos existentes por recuento en **cámara de recuento** (límite normal 5 leucocitos/ mm^3).
2. Se determina el tipo de leucocitos presentes, polinucleares o mononucleares (tinción de Giemsa).
3. Se centrifuga el LCR y se efectúan preparaciones microscópicas que se tiñen con Gram (u otras tinciones especiales de acuerdo con el microorganismo sospechado; p. ej., tinción de Ziehl).
4. Se efectúan cultivos en medios enriquecidos (sección 2.2). Por ejemplo, agar sangre, agar chocolate, caldo-infusión de cerebro, etc.

En el procesamiento de los cultivos de LCR es muy importante que las muestras sean trasladadas inmediatamente al laboratorio. Algunos de los microorganismos causantes de meningitis son muy lábiles y mueren rápidamente después de extraído el LCR (p. ej., meningococo).

En caso de necesidad, las muestras de LCR para estudio microbiológico deben conservarse a 36-37°C (estufa de cultivo) y nunca en frigorífico ni congelarse.

En determinadas circunstancias, cuando no es posible un procesamiento inmediato, puede recurrirse a la inoculación del LCR (al menos 1 ml) en un frasco de hemocultivo para bacterias aerobias; de esta forma, pueden preservarse los posibles patógenos presentes en la muestra.

Actualmente se dispone de técnicas rápidas que detectan la presencia de antígenos bacterianos en muestras de LCR y teóricamente permiten realizar el diagnóstico etiológico de las meningitis bacterianas de forma precoz.

Sin embargo, de momento, sólo la técnica de detección de antígeno de neumococo resulta fiable por su sensibilidad y especificidad. La detección de antígenos de otros patógenos (*E. coli*, meningococo, *H. influenzae*, estreptococo grupo B) causantes de meningitis resulta poco fiable por presentar baja sensibilidad y especificidad. En pacientes inmunodeprimidos, la detección de antígeno de criptococo también permite establecer de forma rápida y fiable el diagnóstico de meningitis. Las técnicas moleculares (PCR) también han supuesto un avance muy importante en el diagnóstico de las meningitis de etiología viral (herpesvirus, enterovirus, etc.).

Escenarios clínicos 3 y 16

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

FERNANDO

Infección respiratoria

26

Emilio Bouza Santiago,
José Barberán López y
Javier Garau Alemany

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La importancia de la infección respiratoria.
- La diferente significación de la infección respiratoria según su localización anatómica.
- La clasificación, etiología y manifestaciones clínicas de las principales infecciones del tracto respiratorio.
- Los métodos más habituales de diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias.
- Los tratamientos de las diferentes infecciones respiratorias.

26.1 INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio está formado por una serie de conductos llamados bronquios, por los que circula el aire, y los alvéolos, donde se realiza el intercambio gaseoso entre la sangre capilar y el aire. En él se distinguen dos grandes territorios: 1) **tracto respiratorio superior** compuesto por las fosas nasales, la trompa de Eustaquio, la faringe y la laringe, y 2) **tracto respiratorio inferior** que comprende la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos (figs. 26.1 y 26.2).

Las infecciones del tracto respiratorio son las más frecuentes de la comunidad y el primer motivo de consulta médica, incidiendo más en los meses fríos. Tienen una gran repercusión social por el absentismo laboral y escolar que crean, y son la principal causa de consumo de antibióticos.

Las infecciones respiratorias comprenden numerosos cuadros clínicos que, por su

localización, se clasifican en dos grandes grupos: **infecciones del tracto respiratorio superior** e **infecciones del tracto respiratorio inferior**. Los agentes causales son múltiples y varían de una entidad a otra; entre las bacterias, hay tres grandes protagonistas: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En los últimos años se ha observado el desarrollo de resistencias en estos patógenos que han puesto en entredicho los tratamientos habituales.

26.2 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

26.2.1 Resfriado común

El término resfriado común engloba un grupo de infecciones del tracto respiratorio superior provocadas por distintos agentes etiológicos, casi todos virus, pertenecientes a varias familias, con más de 100 tipos distintos, dominando

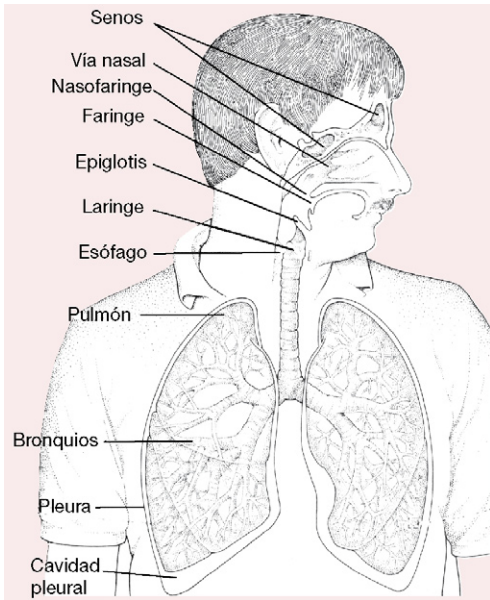


Figura 26.1

Anatomía del aparato respiratorio.

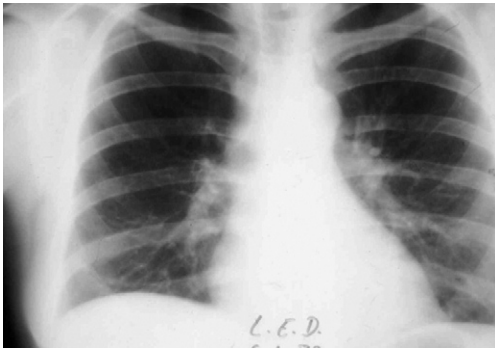


Figura 26.2

Imagen radiográfica de pulmón normal.

en los adultos los rinovirus, que causan alrededor del 40% de los casos.

El **diagnóstico** es clínico. Es un cuadro autolimitado de unos 7 días, con obstrucción y secreción nasal, tos y malestar generalmente sin fiebre. No hay escalofríos, dolor de garganta severo ni adenopatías cervicales. Puede complicarse con la aparición de otitis media y/o sinusitis, sobre todo en niños.

El **tratamiento** es sintomático (vasoconstrictores o descongestionantes nasales y analgésicos), no estando indicada la administración de antibióticos salvo que se sospeche una sobreinfección bacteriana.

26.2.2 Faringitis aguda y amigdalitis

La faringitis aguda es un proceso inflamatorio caracterizado por dolor faríngeo, en ocasiones al tragar (disfagia), y enrojecimiento y/o presencia de exudado en las paredes de la faringe y amígdalas, que puede cursar con fiebre y quebrantamiento general.

La etiología es diversa, tanto vírica como bacteriana, siendo *Mycoplasma pneumoniae* y *S. pyogenes* (estreptococo grupo A) las bacterias más comunes.

Los síntomas clínicos no permiten distinguir la etiología. Las formas purulentas y no purulentas pueden estar producidas tanto por bacterias como por virus. En nuestro medio, *S. pyogenes* y el virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, sección 20.5) son causas frecuentes de faringoamigdalitis purulentas en jóvenes y adultos. El **diagnóstico** etiológico para confirmar o excluir la infección por estreptococo del grupo A (sección 11.2.1) se hace a partir del exudado faríngeo por medio del cultivo o pruebas de detección rápida del antígeno estreptocócico. Su aislamiento justifica la administración de tratamiento antimicrobiano para acortar la duración del cuadro clínico y evitar las secuelas como la fiebre reumática.

La muestra para cultivo se toma frotando la faringe y amígdalas con un escobillón procurando no contaminarlo con saliva. El escobillón se introducirá en un tubo con medio de transporte y se enviará rápidamente al laboratorio.

El **tratamiento** de elección de la faringitis estreptocócica sigue siendo la penicilina. Los macrólidos son la alternativa en caso de alergia a la penicilina.

26.2.3 Otitis media

La otitis media es una infección del oído medio que se produce por llegada de microorganismos a través de la trompa de Eustaquio. Es una de las infecciones más frecuentes en niños entre los 6 meses y los 3 años de edad.

La otitis media puede ser causada por bacterias y virus en solitario o en combinación. Entre las bacterias, las más frecuentes son *S. pneumoniae* (neumococo), *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

La **otitis media aguda** se define por la presencia de secreciones en el oído medio, cuyo síntoma predominante es la otalgia. El tímpano está edematoso y puede abombarse hasta romperse, con lo que se producirá la salida por el oído externo del material purulento y la mejoría o desaparición del dolor.

El **diagnóstico** clínico se confirma mediante la otoscopia al observar el tímpano edematoso y un nivel hidroaéreo.

Dada la dificultad para la toma de muestras, el **tratamiento** suele iniciarse sin conocer el diagnóstico etiológico, utilizando antibióticos activos frente a las bacterias indicadas (como amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de tercera generación parenterales). La administración de analgésicos también está indicada e incluso la miringotomía para permitir la salida de la supuración y aliviar el dolor.

26.2.4 Sinusitis aguda

La sinusitis aguda es una infección de uno o más de los senos paranasales y suele producirse como una complicación de un resfriado común u otra infección vírica.

Está presente en el 90% de los resfriados comunes, pero en muy pocos casos es de origen bacteriano. La tos y los estornudos crean diferencias de presión entre los espacios aéreos y las zonas contiguas, haciendo que las bacterias que colonizan la nasofaringe penetren en los senos, donde se multiplican rápidamente.

El malestar en la zona de los senos frontales o maxilares es un síntoma frecuente en el resfriado común, pero es la aparición de dolor facial, fiebre y rinorrea purulenta lo que sugiere la presencia de sinusitis aguda.

Los agentes etiológicos son análogos a los de la otitis media aguda: *S. pneumoniae* (neumococo), *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

El **diagnóstico** clínico se confirma con una radiografía de senos paranasales, observando su ocupación y un nivel hidroaéreo. El diagnóstico etiológico exacto no es fácil, por la dificultad de tomar muestras adecuadas para cultivo, sin que se contamine la muestra durante la toma a su paso por la nariz.

El **tratamiento** antimicrobiano es similar al de la otitis media aguda.

26.2.5 Otitis externa

La otitis externa es una infección superficial del conducto auditivo externo que puede extenderse al pabellón auricular.

Suele estar producida por los microorganismos que forman la microbiota habitual (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*). En los nadadores, favorecida por la humedad, es frecuente la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (oído del nadador).

Una forma grave que amenaza la vida es la otitis externa maligna, causada en la mayoría de las ocasiones por *P. aeruginosa*. Aparece en pacientes con enfermedades de base, diabéticos, inmunodeprimidos y ancianos. El microorganismo penetra en los tejidos subyacentes (partes blandas, vasos sanguíneos, cartílago y hueso) donde produce una infección necrosante con intenso dolor, inflamación del oído y de la apófisis mastoides, y la salida de pus por el conducto auditivo externo. La infección se puede extender al interior del cráneo por el hueso temporal alcanzando el seno sigmoideo, las meninges y el cerebro. Es frecuente la parálisis facial permanente y también lo es la afectación de los pares craneales 9, 10 y 12.

El **diagnóstico** es clínico. El microbiológico se realiza mediante el aislamiento del microorganismo en el cultivo de las muestras.

El **tratamiento** requiere antibióticos tópicos en las formas leves y por vía intravenosa en la otitis externa maligna con antimicrobianos con actividad antipseudomónica como ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos (imipenem o meropenem).

26.2.6 Epiglotitis

La epiglotitis aguda es una rápida y progresiva inflamación de la epiglotis y las estructuras adyacentes que puede causar una interrupción brusca del flujo de aire a los pulmones y conducir a la muerte.

Suele darse en niños de 2 a 4 años tras un corto período de horas en que presentan fiebre, irritabilidad, disfonía y disfagia.

En agente productor más frecuente es *H. influenzae* (sección 14.1).

El **diagnóstico** en principio es fundamentalmente de sospecha clínica y debe evitarse la observación de la epiglotis y la toma de muestras del área afectada sin supervisión médica y en ausencia de condiciones para efectuar una intubación si se presenta obstrucción súbita de la vía aérea.

La sospecha de epiglotitis debe ser considerada una urgencia y por ello requiere el inmediato traslado del enfermo a una unidad de vigilancia intensiva.

El **tratamiento** consiste en asegurar el flujo de aire a los pulmones y en la utilización de antibióticos activos frente a *H. influenzae* como amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda o tercera generación.

26.3 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR

26.3.1 Gripe

La gripe es una infección vírica aguda de las vías respiratorias superiores y/o inferiores.

Está producida por tres virus (A, B y C) (sección 21.1) pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*.

El **diagnóstico** es clínico y se basa en la observación de las manifestaciones habituales de tipo respiratorio (tos y dolor faríngeo) y generales (cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general), junto con la aparición de casos en brotes de extensión y gravedad variables. Produce una morbilidad considerable en la población general y una mortalidad de tipo respiratorio elevada en la población de alto riesgo. El diagnóstico definitivo se alcanza mediante RT-PCR, el aislamiento del virus en cultivos celulares de muestras respiratorias (frotis faríngeos o esputos) y la detección del antígeno del virus por medio de tests rápidos (inmuno-cromatografía) o inmunofluorescencia.

Las principales complicaciones afectan al aparato respiratorio: la neumonía viral primaria, la bacteriana secundaria por microorganismos que colonizan la faringe (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*), la exacerbación de la bronquitis crónica y el asma, y el crup en los niños. El síndrome de Reye es una complicación rara pero frecuentemente mortal que puede aparecer, sobre todo en niños, al cabo de varios días de una gripe, sobre todo por el virus B. Hay afectación del sistema nervioso central con letargia y lesión hepática. No existe tratamiento conocido. Su aparición se ha asociado con el uso de aspirina u otros derivados del ácido salicílico. Otras complicaciones no respiratorias posibles son miocarditis, pericarditis, etc.

El **tratamiento** de los casos no complicados consiste en el reposo y la eliminación de los síntomas, evitando usar aspirina en los niños por la posible aparición del síndrome de Reye. La administración precoz de antivíricos (amantadina y rimantadina para el virus A, y los inhibidores de la neuraminidasa para los virus A y B) reducen los síntomas y su duración.

La **prevención** de la gripe se efectúa con vacunas inactivadas de una composición antigénica adecuada. Está indicada en pacientes mayores de 65 años, en afectados por enfermedades

crónicas, en particular de tipo respiratorio y cardíaco, y en el personal sanitario, que puede diseminar la infección a grupos de riesgo.

En España (como en el resto del mundo), la gripe es una enfermedad sometida a vigilancia especial mediante una red de médicos centinela y laboratorios de referencia (sección 21.1).

26.3.2 Bronquitis aguda

La bronquitis aguda es un proceso inflamatorio del árbol traqueobronquial que habitualmente se asocia con una infección del tracto respiratorio superior. Se caracteriza clínicamente por aparición de tos seca y más adelante productiva, dolor retroesternal de tipo urente, con o sin fiebre y sin evidencia de neumonía.

La etiología es principalmente vírica (adenovirus, virus influenza, etc). La participación bacteriana es rara y ocurre, sobre todo, en adultos y ancianos (*Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*). La sobreinfección por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* sigue siendo un tema de discusión.

El tratamiento es, en la mayoría de los casos, de tipo sintomático. La administración de antimicrobianos es controvertida y se basa en datos clínicos: persistencia de la tos y aparición de disnea o esputo purulento.

26.3.3 Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

La bronquitis crónica es una enfermedad de etiología no infecciosa, definida por la presencia de tos y expectoración, la mayor parte de los días, durante al menos 3 meses al año en un período de dos o más años consecutivos, sin otra causa que lo justifique. El proceso puede ser leve, moderado o grave.

Las agudizaciones o exacerbaciones de la bronquitis crónica, que se caracterizan por un incremento de las manifestaciones clínicas habituales, son la principal causa de muerte; se considera que aproximadamente más del 50% son de origen infeccioso, dos tercios,

bacterianas (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y, en menor medida, por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*) y el resto virales. *P. aeruginosa* y las enterobacterias son frecuentes en los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, tratados habitualmente con corticoides y que previamente han recibido antibióticos. En las exacerbaciones de la bronquitis crónica existen factores que empeoran el pronóstico, como edad mayor de 65 años, diabetes mellitus, cardiopatías, etc.

El empleo de antibióticos en la exacerbación aguda no está totalmente aclarado, aunque se suele aplicar cuando aparece aumento de la disnea y del volumen y la purulencia del esputo. La administración correcta de antimicrobianos puede acortar la duración de las manifestaciones clínicas.

La antibioterapia es inicialmente empírica y la elección se basa en el conocimiento previo de los microorganismos causales y la frecuencia de resistencias. Los más utilizados por vía oral son amoxicilina-ácido clavulánico y levofloxacino. Por vía intravenosa, además de los anteriores, se emplean cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona y cefotaxima.

26.3.4 Neumonía

La neumonía o infección del parénquima pulmonar es la infección respiratoria más grave y de mayor mortalidad. En la actualidad constituye la causa más frecuente de muerte infecciosa en nuestro país.

Los microorganismos productores suelen alcanzar el pulmón a través del árbol traqueobronquial y, en menos ocasiones, es de origen bacteriémico. En los alvéolos crean un proceso inflamatorio con acumulación de líquido y células, denominado consolidación, que dificulta o impide el intercambio gaseoso.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, escalofríos, malestar, disnea, tos, expectoración y, a veces, dolor pleural.

Las neumonías pueden clasificarse de formas muy variadas, pero la más habitual es según su

lugar de adquisición (comunitaria y nosocomial), que permite acotar las posibilidades etiológicas y hacer un tratamiento más específico y dirigido.

Neumonía comunitaria

La neumonía comunitaria es la neumonía que se contrae fuera del hospital. Su origen puede ser tanto vírico como bacteriano; no obstante, *S. pneumoniae* es, en general, el agente causal más importante, aunque también pueden producirla otros microorganismos.

Las neumonías comunitarias según su etiología y expresividad clínico-radiográfica se dividen en típicas y atípicas, aunque en la actualidad existe un gran solapamiento entre ellas (tabla 26.1).

La **neumonía típica** está ocasionada por bacterias extracelulares (fundamentalmente *S. pneumoniae*, sección 11.2.3) y se manifiesta de forma aguda por fiebre alta, escalofríos, disnea, tos, expectoración y dolor torácico de características pleuríticas. En la radiografía de tórax es característica una condensación pulmonar segmentaria, lobar o multilobar (fig. 26.3).

La **neumonía atípica** se debe a patógenos intracelulares (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* y virus) y, a diferencia de la anterior, se suele presentar de forma subaguda con fiebre no muy alta, tos no productiva, cefalea, malestar general y mialgias.



Figura 26.3

Imagen radiográfica de una neumonía neumocócica.

La neumonía por *L. pneumophila*, o enfermedad de los legionarios, es llamada así por haber provocado una célebre epidemia en una reunión de la Legión Americana, episodio que dio lugar en 1977 al descubrimiento de esta bacteria. ***L. pneumophila* tiene la característica peculiar e importantísima de no teñirse con las tinciones habituales, como la de Gram, y por ello es «invisible» cuando se utilizan estas tinciones. Esta «invisibilidad» provocó que fuera un microorganismo no identificado y estudiado hasta 1977.**

En general se presenta como brotes asociados a transmisión por aerosoles, fundamentalmente a partir de las torres de refrigeración de sistemas de aire acondicionado. La neumonía se puede expresar de forma típica y atípica, y puede llegar a alcanzar gran gravedad, sobre todo en ancianos y pacientes debilitados. **El diagnóstico debe hacerse por demostración de la bacteria en muestras de esputo (u otras muestras respiratorias) por medio de inmunofluorescencia, aislamiento e identificación del germen por cultivo y actualmente por detección de antígenos en orina (de gran sensibilidad y especificidad) o por técnicas de amplificación genómica (PCR).**

Tabla 26.1 Manifestaciones clínicas de las neumonías

Neumonía típica	Neumonía atípica
Inicio brusco	Inicio subagudo
Fiebre > 39°C	Fiebre < 39°C
Escalofríos	Manifestaciones extrapulmonares
Disnea	Pocas manifestaciones pulmonares
Tos productiva	Tos seca
Dolor pleurítico	
Leucocitosis	

La posibilidad de infección por *Mycobacterium tuberculosis* debe tenerse siempre presente ante cualquier infección respiratoria prolongada.

Neumonía hospitalaria

La neumonía hospitalaria es la que se adquiere a partir de las 72 h de la hospitalización e incluso se considera como tal la que aparece en los primeros 10 días tras el alta. Es muy frecuente en el paciente intubado. Su etiología es diferente debido al cambio que se produce en la microbiota que coloniza la faringe, siendo los bacilos gramnegativos, en particular *P. aeruginosa* y *S. aureus*, los agentes más habituales.

En pacientes inmunodeprimidos pueden producirse neumonías graves por bacterias comunes que afectan a la población normal o por microorganismos oportunistas como citomegalovirus, *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp. y algún helminto (*Strongyloides*).

Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración es una forma especial de neumonía, tanto comunitaria como hospitalaria, producida por la aspiración de contenido gastroesofágico, frecuente en pacientes con alteraciones de conciencia o en la deglución. La etiología varía según el paciente esté o no tomando fármacos que elevan el pH gástrico que favorece la colonización bacteriana del estómago. También es distinta en pacientes hospitalizados que tienen la faringe colonizada por bacilos gramnegativos en vez de por cocos grampositivos. En cualquier caso, el tratamiento antimicrobiano siempre debe dar cobertura a anaerobios de la boca, *Streptococcus pneumoniae* y a bacilos gramnegativos si el paciente está hospitalizado.

Diagnóstico de la neumonía

El diagnóstico de la neumonía se basa en la presencia de un cuadro clínico compatible (disnea, tos, expectoración) y una condensación en la radiografía de tórax.

El diagnóstico microbiológico es más difícil y no se alcanza en más de la mitad de los casos. El estudio del esputo es controvertido, ya que puede contaminarse con la microbiota faríngea y bucal, y por ello se aconseja enjuagarse la boca antes de obtenerlo. En muchas ocasiones no es espontáneo y habrá que inducirlo con aerosoles de suero fisiológico. En el laboratorio de microbiología sólo deben procesarse los de calidad (ricos en polimorfonucleares y pobres en células epiteliales), pero el hallazgo de abundantes microorganismos de las mismas características en la tinción de Gram puede darnos el diagnóstico microbiológico.

La obtención de muestras respiratorias mediante métodos invasivos (cepillado bronquial mediante catéter telescópico, lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial mediante fibrobroncoscopia, la aspiración transtraqueal o la punción-aspiración o la biopsia por toracotomía) sólo están indicadas en caso de neumonía nosocomial grave.

Los hemocultivos siempre se deben hacer en caso de fiebre, aunque su rentabilidad no supera el 30%.

La serología es de utilidad para el diagnóstico de los agentes causales de la neumonía atípica, aunque carecen de utilidad para el tratamiento de la fase aguda a no ser que en la primera determinación el título sea significativo.

En los últimos años se han desarrollado algunas técnicas de determinación rápida (inmunoquímica) con alta sensibilidad y especificidad, como la determinación de la antigenuria para *Legionella* y *S. pneumoniae* (sección 9.4).

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano de la neumonía es inicialmente empírico. La elección se hace teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos y las características clínico-radiográficas de la neumonía.

En las neumonías comunitarias típicas es necesario administrar antibióticos activos frente a *S. pneumoniae* como penicilinas a

dosis elevadas (amoxicilina), cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) o fluorquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino). En las neumonías comunitarias atípicas las fluorquinolonas y los macrólidos (azitromicina) son los fármacos de elección. En caso de duda, el tratamiento consiste en la combinación de un betalactámico más un macrólido o una fluorquinolona en monoterapia.

El tratamiento de la neumonía por aspiración dependerá de si el paciente está tomando fármacos que reducen la secreción gástrica y de si está hospitalizado, y habrá que administrar antibióticos activos frente a los microorganismos anaerobios de la boca como amoxicilina-ácido clavulánico o ertapenem.

El tratamiento de la neumonía nosocomial es más complicado y se obtienen peores resultados. Se deben usar antibióticos activos frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* (cloxacilina o linezolid más imipenem, meropenem o piperazilina-tazobactam).

26.4 MUESTRAS PARA DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA

El aislamiento e identificación del microorganismo patógeno causante de la neumonía de un paciente es el fundamento del diagnóstico y permite establecer el tratamiento correcto.

Se deben, pues, realizar todos los esfuerzos para conseguir muestras adecuadas antes de iniciar el tratamiento antibiótico, que puede inutilizar el estudio.

Se deben obtener siempre hemocultivos, una buena muestra de esputo y líquido pleural si hay derrame.

- **Hemocultivos.** El rendimiento es bajo (muchas veces son negativos), pero deben realizarse siempre: en caso de ser positivos, son el mejor medio de diagnóstico (secciones 25.3 y 25.4).

- **Esputo.** En la boca, en la saliva y sobre todo en el sarro, existe una compleja y abundante flora normal (del orden de 10^8 a 10^9 bacterias/ml) que contiene en ocasiones microorganismos potencialmente causantes de neumonía (*S. aureus*, *Streptococcus* spp., etc.). En ocasiones, en esputos que parecen bien obtenidos hay abundante flora de la boca y el mero aislamiento de una de estas bacterias no indica con certeza que sea la causante de la infección respiratoria.

Cuando una muestra de esputo llega al laboratorio debe observarse macroscópicamente, descartándola por inadecuada si está contaminada con saliva. Además, se efectúa una tinción y un examen microscópico, rechazando la muestra si contiene células epiteliales o no se observan leucocitos.

Para evitar estos inconvenientes, es necesario explicarle cuidadosamente al paciente que debe producir un esputo profundo no contaminado con saliva. Debe enjuagarse la boca antes de expectorar para eliminar la saliva y debe supervisarse la producción de la muestra.

Si el paciente no produce esputo debe inducirse mediante fisioterapia respiratoria (aerosoles con glicerina al 10% en solución salina al 15%).

No deben utilizarse muestras formadas por reunión de los esputos de diversas expectoraciones, pues estas muestras no son las mejores ni tan siquiera para el estudio de micobacterias.

- **Broncoscopia.** Es una técnica relativamente inocua que permite obtener secreciones respiratorias directamente del drenaje bronquial del sitio de la infección. Para evitar la contaminación de la microflora oral y faríngea debe utilizarse un catéter telescópico protegido.
- **Lavado broncoalveolar.** Se realiza introduciendo y aspirando a través del broncoscopio, situado en el área de la lesión, de 100 a 250ml de solución salina. Es una

muestra muy útil para el diagnóstico de infecciones causadas por *Mycobacterium*, *Legionella* y *Pneumocystis*, y aunque puede haber alguna contaminación con flora orofaríngea, el estudio cuantitativo del cultivo permite hacer el diagnóstico en las neumonías bacterianas.

- **Aspiración transtraqueal.** Se realiza mediante un catéter que se introduce en la tráquea por punción de la membrana cricotiroides. Es una técnica que permite obtener buenas muestras, representativas

de la infección pulmonar, pero a veces presenta complicaciones. Por ello se requiere personal experto para realizarla y actualmente no es muy utilizada.

- **Punción pulmonar aspirativa y biopsia por toracotomía.** Son procedimientos invasivos que, aunque permiten obtener muestras sin contaminación, pueden dar lugar a complicaciones graves, por lo que suelen reservarse para el diagnóstico de neumonías muy graves, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

Infección del tracto urinario

27

Emilio Bouza Santiago,
Marina de Cueto López y
Carmen de la Rosa Ruiz

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El mecanismo más frecuente de producción de la infección urinaria.
- Los conceptos de bacteriuria significativa y de piuria, y su relación con la infección urinaria.
- La obtención y transporte de muestras para el diagnóstico de infección urinaria.
- La importancia del cateterismo vesical en relación con la infección urinaria.
- El interés del diagnóstico y el tratamiento de la infección urinaria en la embarazada.

27.1 INFECCIÓN URINARIA. DESCRIPCIÓN GENERAL

La **infección del tracto urinario (ITU)** se define como la presencia y multiplicación de bacterias en el tracto urinario con invasión de tejidos y suele manifestarse por la presencia de un gran número de bacterias en la orina.

Se llama **bacteriuria** a la presencia de bacterias en orina, independientemente de su origen. Pueden encontrarse bacterias en orina sin que exista ITU por **contaminación** de la orina con microorganismos de la microbiota de la uretra distal, por defectos de la técnica de recogida de las muestras o por conservación excesiva de la orina antes de cultivarla.

Se llama **bacteriuria significativa** a la presencia en orina, correctamente obtenida y conservada, de un número de bacterias que indique infección urinaria y no contaminación.

La presencia de bacteriuria significativa se determina mediante cultivo de orina.

En 1956, **E.H. Kass** estableció que el número de bacterias en orina indicativas de ITU, que representan una bacteriuria significativa, era de 100.000 bacterias/ml. Aunque esta cifra sigue siendo globalmente válida, hoy día se considera que el número de bacterias en orina que indica ITU es variable y depende de la edad y del sexo del paciente, de la técnica de recogida de la muestra y del agente causal; así, recuentos muy inferiores a 100.000 (100-1.000 bacterias/ml) pueden indicar una bacteriuria significativa indicativa de ITU cuando existen síntomas específicos y piuria.

Piuria es la presencia de leucocitos en orina, indica una respuesta inflamatoria del tracto urinario y habitualmente es un indicador fiable de ITU. El límite normal de leucocitos en orina es de 10 células/mm³ y en la mayoría de las ITU la cantidad es mucho mayor.

27.1.1 Clasificación de las ITU

Las ITU se pueden clasificar atendiendo a varios criterios:

Según su localización

- **ITU bajas:** se limitan a la vejiga (cistitis), uretra (uretritis) o próstata (prostatitis).
- **ITU altas:** afectan al tejido renal (pielonefritis).

Según la existencia o no de alteraciones de la vía urinaria

- **ITU complicadas:** se presentan en pacientes con alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario (litiasis, tumores, reflujo) incluyendo la presencia de catéteres urinarios, o en asociación con enfermedades sistémicas como diabetes o inmunodepresión.
- **ITU no complicadas:** se presentan en pacientes con tracto urinario normal, sin anomalías que interfieran el flujo normal de la orina o los mecanismos de vaciado.

Actualmente, la clasificación de las ITU como complicadas o no complicadas es la más aceptada y correcta, puesto que lo que determina el pronóstico es que se trate de infecciones complicadas o no complicadas y no su localización. Las ITU en varones, salvo en la primera infancia, se consideran siempre ITU complicadas, al igual que las ITU en el embarazo y las infecciones altas.

Según la existencia o no de sintomatología clínica

- **ITU sintomática.**
- **ITU asintomática:** se presenta bacteriuria significativa en ausencia de síntomas de ITU. Se denomina bacteriuria asintomática a la presencia de 100.000 o más bacterias/ml de orina en dos cultivos consecutivos en ausencia de síntomas de infección; aunque las infecciones asintomáticas son

muy frecuentes, sólo tienen importancia cuando se presentan en ciertos grupos de población.

Muchas ITU se presentan de forma recurrente con múltiples episodios sintomáticos, seguidos por intervalos libres de síntomas. Estas recurrencias pueden deberse a:

- **Reinfecciones:** la mayoría de las ITU recurrentes se deben a reinfección por nuevos microorganismos, es decir, nuevas infecciones.
- **Recaídas:** son infecciones repetidas causadas por el mismo microorganismo debidas a su persistencia en el tracto urinario.

27.1.2 Patogenia

La mayoría de las infecciones urinarias se producen por **vía ascendente**. Las bacterias productoras de ITU no complicadas en mujeres jóvenes (la ITU más frecuente) proceden del tubo digestivo, desde donde colonizan la vagina y el introito uretral. La colonización vaginal se ve favorecida por alteraciones de la microbiota vaginal (p. ej., por uso de agentes espermicidas, deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, etc.). A partir de la colonización vaginal y uretral, por vía ascendente, las bacterias alcanzan la vejiga, donde se adhieren al epitelio vesical. La introducción de bacterias en la vejiga se ve también facilitada por el sondaje vesical, cistoscopias y cualquier instrumentación del tracto urinario. Una vez que las bacterias alcanzan la vejiga pueden ascender por el uréter hasta el riñón, desencadenando una pielonefritis (infección del tejido renal).

El ascenso de bacterias a través de la uretra es mucho más frecuente en la mujer que en el hombre. En la mujer, la uretra es mucho más corta y el orificio uretral está más cerca del área perineal, lo que facilita la colonización (fig. 27.1). Los factores mecánicos favorecen la migración de bacterias hasta la vejiga, sobre todo el masaje uretral que se produce durante

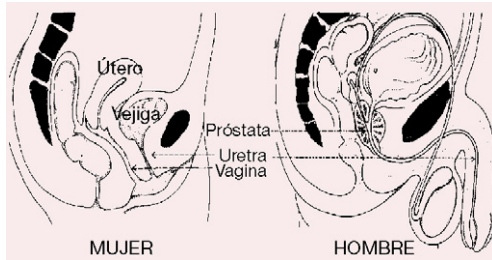


FIGURA 27.1

Uretra masculina y femenina. La menor longitud de la uretra femenina justifica la mayor frecuencia de infección urinaria en la mujer.

la relación sexual; por ello, las ITU son más frecuentes en mujeres jóvenes sexualmente activas.

27.1.3 Etiología

Dado que la mayoría de las infecciones urinarias se producen por el paso de bacterias a la vejiga a través de la uretra, los microorganismos responsables de las infecciones urinarias son los que colonizan con mayor frecuencia el introito uretral, en especial las enterobacterias y sobre todo *Escherichia coli*, que es la causa de la mayoría de las infecciones urinarias no complicadas.

Otros bacilos gramnegativos como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*, aunque pueden causar también ITU no complicadas, se encuentran con mayor frecuencia en ITU complicadas, sobre todo en pacientes sometidos a instrumentación, catéter, anomalías del tracto urinario y en pacientes hospitalizados en los que también son frecuentes infecciones por *Candida* spp.

E. coli es responsable de menos del 50% de las ITU nosocomiales en contraste con las de la comunidad, en las que causa más del 90% de los episodios.

Entre las bacterias grampositivas, *Staphylococcus saprophyticus* causa un 5-10% de las ITU en mujeres jóvenes sexualmente activas.

S. epidermidis y *Enterococcus* spp. son causa de ITU en pacientes hospitalizados sometidos a instrumentación y fundamentalmente asociadas con el uso de catéter. *Streptococcus agalactiae* es causa de ITU en pacientes con patología de base y en gestantes.

Los virus, en general, no son agentes causales de ITU.

En la mayoría de las ITU se recupera un único microorganismo en orina y el aislamiento de más de un patógeno en general representa una contaminación; sin embargo, pueden presentarse infecciones polimicrobianas en ITU complicadas: litiasis, abscesos, sondaje prolongado.

27.1.4 Epidemiología

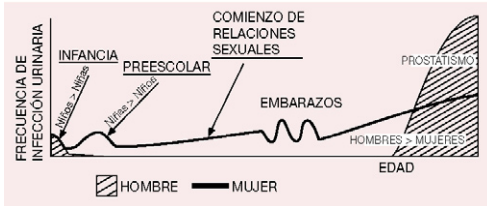
Las ITU son, junto con las infecciones respiratorias, los procesos infecciosos de mayor frecuencia en patología humana. En general, se presentan en adultos sanos y suelen tratarse de forma ambulatoria.

En el primer año de vida las ITU son más comunes en varones, después de la pubertad la frecuencia es mucho mayor en mujeres (del orden de 20 a 1) y a partir de los 65 años se igualan las frecuencias (fig. 27.2). Durante el embarazo, entre un 2 y un 8% de mujeres presentan bacteriuria asintomática; esta bacteriuria del embarazo evoluciona frecuentemente a pielonefritis si no se realiza tratamiento.

27.1.5 Sintomatología

La **sintomatología de la cistitis** consiste en disuria (dolor al orinar), tenesmo (necesidad imperiosa de orinar), polaquiuria (orinar muchas veces) y, en ocasiones, dolor suprapúbico. La orina suele ser turbia y muchas veces existe hematuria.

En la **pielonefritis (infección del tejido renal)** suele haber dolor lumbar y fiebre, en la orina hay piuria abundante y pueden observarse cilindros leucocitarios (túbulos renales

**FIGURA 27.2**

Incidencia de infección urinaria según edad y sexo.

rellenos de leucocitos). La cifra de leucocitos polinucleares en sangre está aumentada. En muchos casos en que sólo hay síntomas de cistitis (sin fiebre ni dolor lumbar) el tejido renal puede estar afectado por la infección (**pielonefritis subclínica**).

La pielonefritis es una infección grave que requiere tratamiento urgente por el peligro de diseminación a partir del parénquima renal, que puede ocasionar bacteriemia y sepsis.

Las **ITU asociadas al uso de sondas** pueden cursar de forma asintomática o presentarse con síntomas urinarios y fiebre.

En **niños**, la sintomatología de las ITU es inespecífica; las manifestaciones clínicas pueden ser dolor abdominal, pérdida de apetito o vómitos.

27.2 DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

27.2.1 Métodos diagnósticos: urocultivo. Examen microscópico de orina

El diagnóstico de ITU se establece demostrando la presencia de **bacteriuria significativa** por cultivo en una orina correctamente obtenida y conservada.

Para determinar el número de bacterias presentes por mililitro de orina se realiza un **cultivo cuantitativo de orina (urocultivo)**,

que permite diferenciar entre contaminación e infección.

El número de bacterias presentes en orina suele expresarse como **unidades formadoras de colonias (UFC)** por mililitro (en general, una UFC representa una bacteria viable, es decir, viva).

Como se ha indicado, la cifra de bacterias en orina (UFC/ml) para considerar una bacteriuria significativa varía según el sexo, el tipo de infección, la localización de la infección, el tipo de muestra, etc. La mayoría de las veces se considera bacteriuria significativa la **presencia de 100.000 o más bacterias/ml** de orina: es el denominado **número de Kass**, visto anteriormente.

El cultivo de orina se realiza sembrando una cantidad conocida de orina (habitualmente 0,01 ml) en la superficie de un medio de cultivo adecuado. Los medios de cultivo para orina deben permitir el crecimiento de la mayoría de las bacterias uropatógenas y entre los más usados se encuentra el **agar CLED** (cistina lactosa electrolitos deficiente) y los denominados **medios cromogénicos**, que permiten la identificación directa de la mayoría de las bacterias uropatógenas sin necesidad de realizar pruebas bioquímicas de identificación adicionales.

Aunque el **diagnóstico de ITU** se establece demostrando por cultivo la presencia de **bacteriuria significativa**, por cuidadosa que sea la técnica de recogida de orina para urocultivo (salvo aspiración suprapúbica) es imposible excluir la contaminación de la orina con bacterias del tramo distal de la uretra. La **piuria** es un buen indicador de infección y su determinación ayuda a establecer el diagnóstico de ITU. Por ello, en todas las muestras de orina para diagnóstico de infección urinaria es necesario realizar un **examen microscópico** para determinar la presencia de leucocitos.

Una técnica muy empleada para la detección de piuria es el **examen del sedimento urinario** (examen microscópico del sedimento de la orina centrifugada). El estudio del sedimento tiene muchos errores y el recuento de leucocitos

por ml de orina resulta mucho más fiable; con esta técnica se considera como límite normal la presencia de 10 leucocitos/ml de orina.

Se denomina **piuria estéril** a la presencia de leucocitos en orina sin que se detecten microorganismos en el urocultivo y puede deberse a diversas causas infecciosas y no infecciosas.

27.2.2 Técnicas indirectas de diagnóstico de ITU

Existen pruebas de diagnóstico rápido que permiten detectar bacteriuria y piuria. Estas pruebas permiten realizar un diagnóstico presuntivo de ITU e instaurar un tratamiento precoz. Entre estas pruebas, la más utilizada es el examen de la orina con **tiras reactivas** que permiten detectar la **presencia de nitritos** (producidos por las *Enterobacteriaceae* por reducción de nitratos) y **esterasa leucocitaria** (que es una enzima característica de leucocitos). De todas formas, estas pruebas rápidas deben interpretarse con precaución, pues tienen falsos negativos si la ITU está producida por una bacteria no reductora de nitratos (p. ej., grampositivos) o si no existe piuria (p. ej., como es frecuente en la bacteriuria asintomática del embarazo).

27.2.3 Obtención de muestras de orina para diagnóstico microbiológico de ITU

1. Micción limpia. La orina de **micción limpia** es la muestra de orina más habitual para cultivo y, aunque su obtención correcta es fácil, exige una recogida cuidadosa, sobre todo en la mujer. Para obtener una muestra adecuada de micción limpia en la mujer, se obtiene la muestra después del lavado de los genitales externos, evitando el contacto de la orina con la piel, separando los labios mayores (fig. 27.3). En el hombre, la contaminación es menos frecuente y basta, en general, con retraer la piel del prepucio.

La primera parte de la micción casi siempre está contaminada con microbiota uretral o vaginal y debe desecharse. Debe obtenerse sólo la parte media de la micción, que se recoge en un contenedor estéril. Para la realización del urocultivo es preferible la primera orina de la mañana, pues en esta orina se encuentran mayor número de bacterias, debido a la multiplicación en el aparato urinario durante las horas de la noche.

En todos los casos, después de instruir al paciente sobre la técnica correcta de recogida de orina, el profesional sanitario debe comprobar, preguntando, que el paciente ha comprendido correctamente las instrucciones de toma de muestra. En caso necesario (pacientes ancianos o con problemas de comprensión o movilidad) se debe supervisar la recogida.

2. Sondaje vesical. La orina para cultivo puede también obtenerse de forma directa de la vejiga por **sondaje vesical**. Esto evita la contaminación con la microbiota uretral y de genitales externos. Con el sondaje es posible que se introduzcan microorganismos

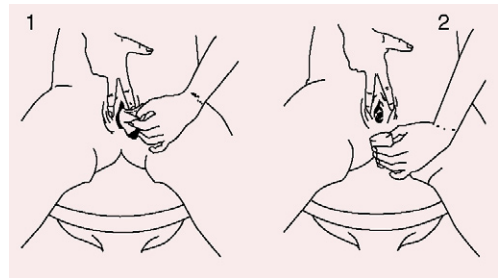


FIGURA 27.3

Obtención de una muestra de orina para urocultivo por micción limpia en la mujer.

1. Manteniendo los labios separados, se lavan los genitales externos con un paño o gasa estéril impregnado en jabón, «de delante hacia atrás». Se desprecia la primera parte de la micción y se recogerán entre 20 y 50 ml en un recipiente estéril. 2. El recipiente de recogida se sostendrá sin que toque los genitales externos.

en la vejiga y que se produzca una ITU iatrogénica, y por ello debe realizarse siempre en las mayores condiciones de asepsia. El sondaje para obtener orina para urocultivo sólo está indicado cuando no es posible obtener orina por micción limpia (pacientes obesos, inmovilizados, con alteraciones neurológicas, etc.).

En pacientes **con catéter urinario permanente**, la recogida de orina para cultivo se realiza a través del dispositivo de obtención de orina y nunca debe obtenerse la muestra de la bolsa colectora. Si la sonda no dispone de dispositivo de obtención de muestras, la orina se obtendrá después de pinzar la sonda, puncionando de forma directa el catéter en una zona previamente desinfectada con un antiséptico. Debe indicarse que los catéteres en sí o la punta de los catéteres que se han retirado no son muestras adecuadas para el diagnóstico de ITU y, por tanto, no deben cultivarse.

3. **Aspiración suprapúbica.** La orina se obtiene de manera directa de la vejiga por punción y aspiración a través de la pared vesical, y puede usarse en pacientes en que no es posible obtener orina libre de contaminantes. La aspiración suprapúbica no es una técnica compleja, pero debe realizarse siempre bajo supervisión médica por personal entrenado y con control ecográfico. Resulta especialmente útil y fácil de realizar en niños pequeños, en los que la vejiga se palpa fácilmente.
4. **Bolsas colectoras.** En niños pequeños sin control de esfínteres pueden usarse **bolsas colectoras** que se colocan con un adhesivo después del lavado cuidadoso del área perineal y genital. Cuando se usan bolsas colectoras, la contaminación de las muestras es frecuente; si no se produce micción en 1-2h debe sustituirse la bolsa por una nueva.
5. **Para el cultivo de la orina para aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*** se requieren tres muestras de la primera orina de la mañana recogidas en 3 días consecutivos.

27.2.4 Transporte de muestras para urocultivo

Las muestras para cultivo de orina deben llegar al laboratorio en el plazo más breve posible, ya que si transcurren más de 2h a temperatura ambiente la multiplicación de bacterias en la orina (que es un buen medio de cultivo para las bacterias uropatógenas) puede dar lugar a resultados erróneos.

Si el transporte o el procesamiento de la muestra de orina no puede ser inmediato, es necesario refrigerarla a unos 4°C, y puede conservarse 24-48h.

Otra alternativa para evitar sobrecrecimiento bacteriano en las orinas que han de ser conservadas varias horas es añadir un antiséptico débil como el ácido bórico, aunque su empleo puede inhibir algunos microorganismos. Actualmente son de uso muy frecuente sistemas comerciales para conservación de orina, que ya vienen preparados con el antiséptico para la correcta conservación de la orina.

27.2.5 Interpretación del urocultivo

Como se indicó anteriormente, se denomina **bacteriuria significativa** a la presencia en orina de un número de bacterias que indique infección urinaria y no contaminación.

La interpretación de los cultivos de orina debe realizarse siempre de acuerdo con las condiciones y la clínica del paciente; no puede aplicarse un criterio numérico rígido a todas las muestras por igual. Es decir, que el número de bacterias en orina necesario para diagnosticar con certeza una infección urinaria es diferente según el tipo de ITU, el paciente y la técnica de recogida.

El hecho de considerar bacteriuria significativa sólo recuentos superiores a 100.000 UFC/ml de orina (**número de Kass**) sólo es aplicable, en mujeres, a las ITU causadas por *Enterobacteriaceae* y otras bacterias gramnegativas de crecimiento rápido (fig. 27.4), que son las ITU más frecuentes.

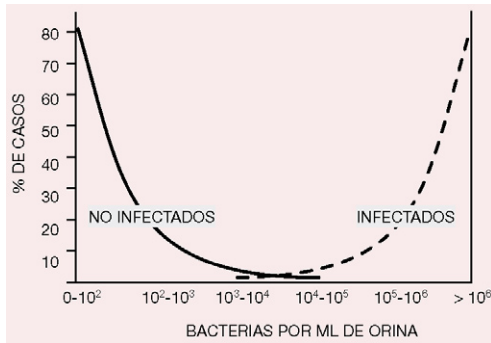


FIGURA 27.4

Resultado de los recuentos de colonias (cultivo cuantitativo) en mujeres con infección del tracto urinario y orinas no infectadas.

En infecciones por bacterias grampositivas, hongos y bacterias de crecimiento lento, bacteriurias de 10.000 UFC/ml pueden considerarse significativas.

En el varón, en quien la contaminación es menos probable, recuentos de bacterias superiores a 1.000 UFC/ml son significativos y sugieren ITU.

Punción suprapúbica: cualquier número de bacterias en orina obtenida por punción suprapúbica (u orina obtenida de nefrostomía) debe considerarse bacteriuria significativa e indica infección urinaria.

Cateterismo vesical: 100 UFC/ml en orina obtenida por cateterismo es también bacteriuria significativa, e indicativa de infección del tracto urinario.

27.3 SÍNDROME URETRAL

Aproximadamente el 30% de mujeres jóvenes sexualmente activas con síntomas de ITU (polaquiquiria, tenesmo, disuria) presentan cultivos negativos o con recuentos inferiores a 100.000 UFC/ml y la mayoría tienen piuria. La etiología de este cuadro denominado **síndrome uretral agudo** se ha aclarado en los últimos años.

Hoy día se admite que muchos de los síndromes uretrales agudos deben considerarse verdaderas infecciones urinarias. La mayoría de los síndromes uretrales se deben a infección por *E. coli*, aunque cursan al principio con un recuento muy bajo de bacterias en orina, no detectable en el urocultivo convencional. Si el cuadro se deja evolucionar, al cabo de unos días se encuentran recuentos elevados de bacterias en orina (> 100.000 bacterias/ml).

En otros casos, la sintomatología no se debe a una ITU, sino a infecciones por agentes de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y virus herpes simple, y serían el equivalente de las uretritis en el varón.

27.4 TRATAMIENTO DE LAS ITU

En la cistitis no complicada en la mujer joven se recomiendan 3 o 5 días de tratamiento antibiótico, según el que se utilice. También puede realizarse el tratamiento con una sola dosis de un antibiótico (**monodosis**) con buena eliminación urinaria (p. ej., fosfomicina).

La pielonefritis es un proceso que puede ser grave, recomendándose tratamiento antibiótico durante 2 semanas y, en caso necesario, hospitalización y tratamiento parenteral.

Las ITU complicadas requieren un estudio cuidadoso y suelen requerir tratamiento quirúrgico y/o un tratamiento adecuado de la enfermedad subyacente.

En el embarazo, los cuadros de cistitis aguda requieren un régimen terapéutico de 7 días con antibióticos de la menor toxicidad posible (p. ej., amoxicilina o cefalosporinas por vía oral).

En todos los casos, después del tratamiento de una ITU debe comprobarse la curación realizando un urocultivo de control al cabo de una semana de concluido el tratamiento.

27.5 INFECCIÓN URINARIA Y CATETERISMO VESICAL

Es una observación antigua que el cateterismo vesical, aunque sea único, puede producir una ITU y que, casi inevitablemente, un sondaje vesical permanente causa una ITU.

Las ITU asociadas con cateterismo reciente suelen remitir de manera espontánea después de la retirada del catéter.

Las ITU asociadas con **catéter permanente** presentan otra situación; los pacientes con sondaje permanente desarrollan inevitablemente bacteriuria muchas veces polimicrobiana y la mayoría de las veces asintomática. La bacteriuria asintomática del paciente con sondaje permanente no requiere tratamiento antibiótico, debiendo reservarse el tratamiento para situaciones en que aparezcan síntomas. Actualmente no se recomienda el cambio de catéter en los pacientes sometidos a cateterismo permanente, salvo que exista obstrucción, infección o algún problema mecánico.

La única medida que se ha mostrado verdaderamente eficaz para retrasar el establecimiento de bacteriuria en pacientes sondados es la utilización de **sistemas cerrados de sondaje**, que sólo deben ser abiertos por el extremo distal de la bolsa colectora para el vaciado de la orina acumulada.

27.6 INFECCIÓN URINARIA EN EL EMBARAZO

La **bacteriuria asintomática** es frecuente en el embarazo (2-8% de las embarazadas) y constituye un riesgo importante para la madre

y el feto. Aproximadamente un tercio de las embarazadas con bacteriuria asintomática que no han sido tratadas de manera adecuada desarrollan pielonefritis en el tercer trimestre; la pielonefritis del embarazo puede causar parto pretérmino y bajo peso al nacer.

En la bacteriuria asintomática, muchas veces no existe piuria (leucocitos en orina). Esta ausencia de piuria y el peligro que supone la bacteriuria asintomática para la madre y el feto hacen obligado realizar urocultivos a todas las embarazadas en el primer trimestre de gestación, administrando tratamiento antibiótico específico, durante 7 días, en todas aquellas en las que se detecte bacteriuria.

En la orina de embarazadas es frecuente el aislamiento de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B [EGB]) en el urocultivo. En la mayoría de los casos la presencia de EGB en orina no supone una verdadera ITU, sino que traduce una intensa colonización vaginal por este microorganismo; por ello, en todos estos casos se requiere efectuar quimioprofilaxis en el momento del parto para prevenir la infección neonatal por EGB (sección 11.2.2).

27.7 BACTERIURIA EN EL ANCIANO

El hallazgo de bacteriuria en el anciano (hombres y mujeres) sin síntomas específicos de ITU (bacteriuria asintomática) es frecuente; sin embargo, la bacteriuria asintomática en estos grupos de edad no se asocia con ningún efecto adverso y por ello, en general, no se recomienda el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática en el anciano.

Escenario clínico 17

Acceda en www.studentconsult.es
al escenario clínico de este capítulo

Infecciones de transmisión sexual

28

**Emilio Bouza Santiago,
José Barberán López e
Isabel Sánchez Romero**

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de enfermedad de transmisión sexual y los principales microorganismos implicados.
- Los cuadros clínicos, agentes etiológicos y técnicas de diagnóstico microbiológico de la uretritis, vulvovaginitis, sífilis, chancro blando, chancroide y herpes genital.

28.1 INTRODUCCIÓN

Las **infecciones de transmisión sexual (ITS)** son enfermedades infecciosas transmitidas principal o casi exclusivamente por contacto sexual. La expresión «ITS» es mucho menos restrictiva que «enfermedades venéreas», pues engloba, además de las infecciones cuya vía preferente de transmisión es la sexual, otras infecciones que se pueden adquirir de forma distinta, como la infección por el VIH y el virus de la hepatitis B (tabla 28.1).

La mayoría de los microorganismos que causan ITS son muy lábiles y no son capaces de sobrevivir fuera del huésped; por ello su transmisión requiere el contacto íntimo de mucosas. Las ITS afectan tanto a homosexuales como a heterosexuales y dependiendo de variaciones en el comportamiento sexual pueden producir lesiones en genitales, en ano-recto, en faringe y en otras localizaciones.

El grupo de población con más alto riesgo de infección son las parejas de los pacientes infectados. Las ITS son enfermedades relacionadas en muchas ocasiones con un estilo de vida y son tanto más frecuentes cuantas más

Tabla 28.1 Principales enfermedades de transmisión sexual y sus agentes transmisores

Enfermedad	Causa
Uretritis gonocócica (gonococia)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)
Uretritis no gonocócica	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Tricomoniasis	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Candidiasis	<i>Candida albicans</i>
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>
Vaginosis	<i>Gardnerella vaginalis</i> , anaerobios
Sida	Virus VIH
Herpes genital	Virus herpes simple tipo 2
Verrugas genitales	Papilomavirus
Hepatitis B	Virus de la hepatitis B
Granuloma inguinal	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Ladillas	<i>Phthirus pubis</i>
Sarna	<i>Sarcoptes scabiei</i>

parejas sexuales tiene una persona; además, la asociación de varias ITS en el mismo paciente es frecuente.

28.2 URETRITIS

Desde el punto de vista etiológico se distinguen dos grandes grupos: *a) uretritis gonocócica, gonococia o gonorrea* producida por *Neisseria gonorrhoeae* (**gonococo**), y *b) uretritis no gonocócicas*, cuyo principal agente causal es *Chlamydia trachomatis*, aunque algunos casos pueden deberse a *Ureaplasma urealyticum* y más raramente a otros microorganismos. En muchas ocasiones se producen infecciones simultáneas (**co infecciones**) por ambos microorganismos.

Las **manifestaciones clínicas** son mucho más evidentes en el sexo masculino que en el femenino. En el hombre el síntoma fundamental de la uretritis es la secreción uretral, que es más abundante y francamente purulenta en la uretritis gonocócica (fig. 28.1). En la uretritis no gonocócica la secreción suele ser más



FIGURA 28.1

Exudado purulento de la uretritis gonocócica.

fluida y a veces está ausente. La disuria y la irritación en el meato urinario son síntomas muy comunes de la uretritis. Otra diferencia entre la uretritis gonocócica y no gonocócica es el período de incubación, que suele ser menor de 5 días en las gonocócicas y más largo en la no gonocócica.

En la mujer las manifestaciones son más variables. La afectación del cuello uterino es muy frecuente (cervicitis). En ocasiones, la secreción uretral purulenta puede pasar inadvertida y la uretritis cursa de forma asintomática. Otras veces puede presentarse sólo con disuria y polaquiuria como si fuera una infección urinaria (cistitis). Por último, puede manifestarse por abundante secreción vaginal (leucorrea).

Las complicaciones son frecuentes en la mujer por la ascensión de la infección, provocando salpingitis y posteriormente enfermedad inflamatoria pélvica e incluso esterilidad. Además, puede contagiar al recién nacido a su paso por el canal del parto, pudiendo desarrollar éste una conjuntivitis neonatal u oftalmía *neonatorum*. Para prevenirla, como profilaxis, se administra a todos los recién nacidos un colirio o pomada ocular con un antiséptico (nitrato de plata) o antibióticos.

El **diagnóstico** se hace por tinción de Gram del exudado uretral. En la uretritis gonocócica suelen observarse abundantes polimorfonucleares con abundantes diplococos gramnegativos intracelulares y extracelulares en forma de grano de café (fig. 11.4), hecho que falta en la uretritis no gonocócica. En la mujer, la presencia de abundante microbiota vaginal hace difícil efectuar el diagnóstico exacto por un simple examen microscópico tras tinción de Gram y requiere el aislamiento del gonococo por cultivo de exudado vaginal, uretral o de cuello uterino fundamentalmente. De todas ellas, la mejor muestra para el diagnóstico de la infección es el exudado endocervical, por lo que siempre debe obtenerse esta muestra después de colocar un espéculo, dejando embeber

el escobillón de secreciones del interior del orificio del cuello del útero.

En cualquier caso, el diagnóstico siempre debe confirmarse cultivando el exudado. Para ello se toman muestras en escobillones con medios de transporte, que deben ser enviadas de inmediato al laboratorio de microbiología, ya que el gonococo muere rápidamente si la muestra se conserva a temperatura ambiente o en frigorífico. El cultivo de *Chlamydia trachomatis* es más complicado, ya que requiere técnicas especiales de cultivo celular que no se realizan en todos los laboratorios, por lo que, en general, el diagnóstico se establece mediante técnicas de detección de antígeno de este microorganismo y también es posible su detección por técnicas de genética molecular (PCR), que dan buenos resultados.

El **tratamiento** de la gonorrea se realizaba clásicamente con penicilina, pero hoy son muy frecuentes las cepas de gonococo resistentes por producción de betalactamasas y se usan otros antibióticos como cefalosporinas (ceftriaxona, cefixima), fluorquinolonas (ciprofloxacino u levofloxacino) o azitromicina.

El tratamiento de la uretritis no gonocócica se efectúa con antibióticos activos frente a *Chlamydia* como las tetraciclinas (doxiciclina durante 7 días) o fluorquinolonas.

En muchos casos existe una coinfección por gonococo y *Chlamydia*, siendo necesario completar el tratamiento de la gonococia con un antibiótico activo frente a *Chlamydia*.

A veces, cuando coexiste infección por gonococo y *Chlamydia*, después de tratar y curar la infección gonocócica, que tiene un período más corto de incubación, se manifiesta la infección por *Chlamydia* en forma de **uretritis posgonocócica**.

Al tratar una uretritis se debe considerar la posible coexistencia de sífilis, que puede quedar silenciada pero no curada (la dosis de antibióticos necesaria para tratar una sífilis es muy superior a la utilizada para tratar la gonococia). Este fenómeno se denomina **sífilis**

decapitada y, para evitarlo, al cabo de unos meses del tratamiento de una uretritis debe efectuarse una prueba serológica de diagnóstico de la sífilis.

El tratamiento de las uretritis debe realizarse en ambos miembros de la pareja para evitar reinfecciones (**uretritis «en pimpón»**) o diseminación a otras parejas.

28.3 VULVOVAGINITIS

La vulvovaginitis es un síndrome clínico muy frecuente que afecta a una alta proporción de mujeres que consultan en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual.

En condiciones fisiológicas, las secreciones vaginales junto con células de descamación y bacterias constituyen el **flujo vaginal** normal, que puede aumentar durante el embarazo o por la toma de anticonceptivos. Cuando este flujo vaginal aumenta se denomina **leucorrea**, que en ocasiones tiene olor desagradable y que junto con el prurito es el síntoma fundamental de este cuadro.

La vaginitis/vaginosis es un síndrome clínico que engloba principalmente tres entidades: vaginitis por *Trichomonas vaginalis*, vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana.

28.3.1 Tricomoniasis

La tricomoniasis es una vulvovaginitis causada por *Trichomonas vaginalis* (sección 23.5); es una de las ITS más frecuente en mujeres, y se adquiere por contacto sexual con una pareja infectada.

La **sintomatología** consiste en una abundante secreción vaginal amarillo-verdosa de olor desagradable con prurito y escozor vulvovaginal. En el hombre los síntomas pueden ser de uretritis, aunque la mayoría de las veces es asintomática.

El **diagnóstico** se efectúa por observación microscópica del protozoo infectante, bien

directamente en la secreción vaginal o bien tras cultivo en un medio adecuado.

El **tratamiento** se realiza fundamentalmente con metronidazol por vía oral debiendo hacerlo ambos miembros de la pareja para evitar reinfecciones. Debe recordarse que durante el tratamiento con metronidazol no pueden consumirse bebidas alcohólicas por el efecto antabús de este antibiótico.

28.3.2 Candidiasis

La presencia de levaduras en pequeña cantidad en la microbiota vaginal y sin producir síntomas se considera normal. Pero si las condiciones en la vagina cambian puede ocurrir un sobrecrecimiento de *Candida albicans* (sección 18.6) que da lugar a una vulvovaginitis.

El desarrollo de levaduras en la vagina puede ser debido a altas concentraciones de estrógenos, al embarazo y muy frecuentemente a la administración de antibióticos, que al eliminar la microbiota bacteriana provocan un sobrecrecimiento de levaduras.

El agente causal más frecuente de la vulvovaginitis candidiásica es *Candida albicans*. Se manifiesta por escozor e irritación en vulva y vagina, y a veces hay presencia de leucorrea.

El **diagnóstico** se hace por observación microscópica de las levaduras directamente en la secreción vaginal o por aislamiento en cultivo (medio Sabouraud).

El **tratamiento** se realiza fundamentalmente con antifúngicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol) por vía sistémica o tópica. En las candidiasis recurrentes se recomiendan, además, preparados comerciales con glucógeno y ácido láctico para repoblar la flora vaginal normal.

28.3.3 Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana es un cuadro de vulvovaginitis caracterizado por aparición de secreción vaginal de olor desagradable con

pH alcalino. El olor característico y desagradable («olor a pescado») del flujo vaginal en la vaginosis bacteriana se debe a la presencia de aminas y puede incrementarse poniendo en contacto una gota de secreción vaginal con una gota de un álcali (disolución de hidróxido sódico o potásico): es la llamada prueba de las aminas.

Gardnerella vaginalis es un bacilo anaerobio facultativo, exigente en sus requerimientos nutricionales y con un comportamiento variable a la tinción de Gram, aunque generalmente aparece como gramnegativo y pleomórfico, que se encuentra en el tracto genital femenino como microbiota normal. Durante años se pensó que era el agente causal de la vaginosis bacteriana, pero actualmente se sabe que es una infección sinérgica, producida por la acción conjunta de diferentes microorganismos anaerobios entre los que se encuentra *G. vaginalis*, pero por sí sola no produce vaginosis.

El **diagnóstico** se efectúa por la prueba de las aminas o por la presencia en tinción de Gram, del exudado vaginal, de las llamadas «células pista» o «células guía» (*clue cells*), que son células epiteliales tapizadas con numerosos pequeños bacilos gramnegativos o gramvariables. Además, se observa una disminución o desaparición de los bacilos largos grampositivos (*Lactobacillus*) habitualmente presentes en la microbiota vaginal. Estos *Lactobacillus* (bacilos de Döderlein) (sección 12.5) son responsables en gran parte del mantenimiento del pH ácido de la vagina, que en condiciones fisiológicas protege al epitelio vaginal de ser colonizado por microorganismos distintos a los de su microbiota normal (probióticos) (sección 4.3.2).

El **tratamiento** se realiza fundamentalmente con metronidazol por vía oral no siendo en general necesario tratar al otro miembro de la pareja si no presenta síntomas. En la mujer embarazada se recomienda tratar siempre esta infección, ya que se ha relacionado con el desencadenamiento de un parto prematuro.

28.4 SÍFILIS

La sífilis es una infección de transmisión sexual y de declaración obligatoria, cuyo agente causal es una espiroqueta no cultivable *in vitro*, *Treponema pallidum*.

Salvo en el caso de la sífilis congénita, la transmisión ocurre casi siempre por contacto directo con lesiones activas, fundamentalmente sexual (sífilis venérea).

Las **manifestaciones clínicas** (sección 15.2) aparecen tras un período de incubación de unas 3 semanas después del contacto sexual infectante. Si no se trata, la enfermedad se desarrolla en varios estadios clínicos.

La *sífilis primaria* se presenta con el chancro de inoculación en la zona genital, generalmente único, que es una úlcera indolora, indurada y base limpia, acompañado de adenopatías regionales. El chancro se cura espontáneamente en varias semanas dejando una cicatriz (fig. 28.2).

La *sífilis secundaria* comienza 4-8 semanas después de la desaparición del chancro. Se caracteriza por linfadenopatías generalizadas

y lesiones cutáneas o en las uniones cutáneo-mucosas de formas variables, diseminadas y distribución simétrica.

A este período le sigue la *sífilis latente*, que por definición es una etapa sin signos clínicos y líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Puede ser temporal o durar toda la vida.

La *sífilis tardía* o *terciaria* es el último estadio y no es infecciosa. Suele avanzar con lentitud y puede afectar a cualquier órgano. Se distinguen tres tipos: *a*) benigna o gomatoso; *b*) cardiovascular (insuficiencia aórtica y aneurismas aórticos, normalmente en la porción ascendente), y *c*) neurosífilis (asintomática [cuando hay anomalías en el LCR], tabes dorsal, parálisis general meningovascular y atrofia óptica).

T. pallidum es capaz de atravesar la barrera placentaria e infectar al feto dando lugar a sífilis congénita (sección 15.2).

El **diagnóstico** de la sífilis puede efectuarse por visualización directa de *Treponema*, en exudado del chancro o de las lesiones de la sífilis secundaria, por medio de microscopía de campo oscuro (v. fig. 15.2) o tinciones especiales (tinciones de plata). Cuando existe chancro, la toma de muestras para diagnóstico de *Treponema* se efectúa rascando suavemente la lesión para provocar un exudado sin sangre que se examina rápidamente al microscopio (en campo oscuro) para observar los *Treponema* en movimiento.

Sin embargo, el diagnóstico de la sífilis es fundamentalmente serológico. Existen dos tipos de pruebas:

- 1. Pruebas no treponémicas** (reaginas): determinan la presencia de anticuerpos formados frente a los tejidos alterados por la infección. Fundamentalmente se utilizan las pruebas VDRL (*Venereal Disease Reference Laboratory*) y el RPR (*Rapid Plasma Reagin*), que emplean como antígeno mezclas sintéticas de cardiolipina, lecitina y colesterol (sección 10.4). Estas pruebas son muy sensibles, aunque dan



FIGURA 28.2

Chancro sífilítico.

falsos positivos en otras enfermedades (incluso en el embarazo). Van negativizándose lentamente cuando se utiliza un tratamiento eficaz y por ello sirven para controlar su efectividad.

- Pruebas treponémicas:** determinan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum*, empleando directamente la bacteria como antígeno. Las pruebas treponémicas son muy específicas y no dan prácticamente falsos positivos. Una vez que se han hecho positivas no se negativizan aunque la enfermedad se cure, y pueden permanecer positivas toda la vida del enfermo (fig. 28.3) Las pruebas treponémicas más utilizadas son el TPHA (*T. pallidum Hemagglutination Test*) y el FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*).

El tratamiento de la sífilis (sección 15.2) se basa en la penicilina, cuya dosis varía según el estadio (tabla 28.2).

28.5 HERPES GENITAL

El herpes genital es, en la actualidad, la causa más frecuente de úlcera genital en los países occidentales, aunque no tanto en España. Está

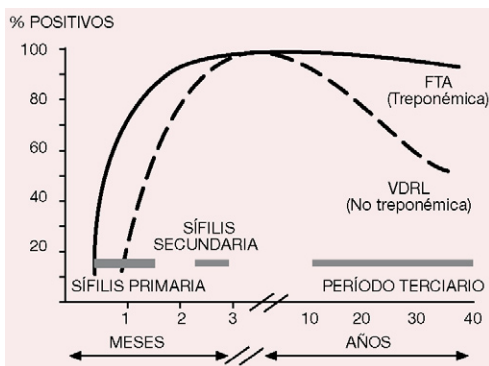


FIGURA 28.3

Serología de sífilis. Evolución de los niveles de anticuerpos detectados por pruebas treponémicas y no treponémicas en un enfermo de sífilis no tratado.

causado por los virus herpes simple tipo 1 y 2 (sección 20.1).

El herpes genital primario se presenta con fiebre, cefalea, malestar y mialgias, acompañados de molestias locales: dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y adenopatías inguinales dolorosas. Las lesiones características se encuentran en distintas etapas evolutivas (vesículas, pústulas y úlceras dolorosas con eritema circundante). Se localizan en los genitales externos, distribuidas bilateralmente y muy separadas entre ellas. En las recidivas sólo hay manifestaciones locales

El **diagnóstico** clínico se basa en la presencia de múltiples lesiones vesiculosas en la piel o mucosas. El diagnóstico de confirmación se hace a partir de muestras obtenidas por raspado de la base de las lesiones mediante: *a*) tinciones (inmunofluorescencia, Giemsa, etc.) que muestran células gigantes o inclusiones intranucleares características; *b*) aislamiento del virus en cultivo, y *c*) detección por PCR.

El **tratamiento** se hace con antivirales específicos (aciclovir, valaciclovir o famciclovir).

28.6 OTRAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El **chancro blando (chancroide)** es una infección rara en nuestro medio producida por *Haemophilus ducreyi* (sección 14.5). Se presenta por un chancro único doloroso en la zona genital con un exudado necrótico grisáceo y adenopatías inguinales en la mitad de los casos. El diagnóstico es clínico, por cultivo o por técnicas de genética molecular (PCR). El tratamiento de elección es la ceftriaxona o azitromicina en dosis única.

El **granuloma inguinal (donovanosis)**, también muy raro en nuestro medio, está causado por *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis*, que se encuentra en el interior de los

Tabla 28.2 Tratamiento de la sífilis

Tipo de sífilis	Tratamiento
Sífilis primaria	Penicilina G benzatina
Sífilis secundaria	2,4 × 10 ⁶ U en 2 inyecciones i.m.
Sífilis latente (< 1 año)	
Sífilis latente tardía (> 1 año)	Penicilina G benzatina
Sífilis tardía benigna	3 dosis de 2,4 × 10 ⁶ U i.m. a intervalos de 7 días
Sífilis cardiovascular	
Neurosífilis	Penicilina G 2-4 × 10 ⁶ U/4 h i.v. x 10 días

histiocitos y otras células mononucleares. Es una enfermedad ulcerosa progresiva que afecta a las zonas genital, inguinal y anal. Inicialmente aparece un nódulo subcutáneo no doloroso que se erosiona en su superficie. La infección

bacteriana secundaria puede dar lugar a una úlcera dolorosa necrótica, a veces de progresión muy rápida. El diagnóstico se basa en tinciones específicas. Doxiciclina y cotrimoxazol son el tratamiento de elección.

Infecciones gastrointestinales

29

Emilio Bouza Santiago,
María Luisa Gómez-Lus Centelles y
Antonio Cándido Gómez García

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los mecanismos por los cuales los patógenos gastrointestinales causan diarrea.
- Las infecciones gastrointestinales causadas por bacterias del género *Salmonella*.
- Los agentes más comunes de las diarreas infecciosas en nuestro medio.

29.1 DIARREAS INFECCIOSAS

29.1.1 Etiopatogenia

La diarrea es un síntoma de muchas enfermedades gastrointestinales y se caracteriza por la aparición de deposiciones frecuentes y líquidas; la mayor parte de las veces es de causa infecciosa (tabla 29.1), pero también puede ser provocada por cambios en la dieta, toxinas o factores psicógenos. La diarrea causada por agentes infecciosos (protozoos, bacterias y virus) o sus toxinas (enterotoxinas, citotoxinas o neurotoxinas) es una causa muy importante de enfermedad y mortalidad en países en vías de desarrollo.

Con una ingesta diaria aproximada de 1,5 l, la secreción salival, gástrica y pancreática contribuye hasta un total de unos 8,5 l de fluidos que penetran en el intestino cada día. Por otra parte, la excreción por heces es de unos 150 ml, indicando una absorción neta de unos 8 l de líquido en el intestino. Casi el 90% de esta absorción ocurre en el intestino delgado, donde hay un flujo bidireccional masivo de líquidos de unos 50 l al día, de tal manera que

incluso alteraciones pequeñas en la capacidad de reabsorción del intestino delgado son capaces de sobrepasar la capacidad de reabsorción del colon, que es de unos 2-3 l, y provocar una pérdida de líquido.

Las infecciones que afectan al intestino delgado suelen producir una diarrea intensa y acuosa debido a la alteración del balance iónico en el epitelio intestinal.

En algunas infecciones gastrointestinales no se observa respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal, pues el microorganismo no actúa directamente, sino que produce una **enterotoxina** que induce una intensa secreción de líquido a la luz intestinal. En estas diarreas no se observan leucocitos en heces y no suele haber fiebre; son las llamadas **diarreas enterotoxigénicas**; por ejemplo, cólera (*Vibrio cholerae*).

En otras infecciones, la mucosa intestinal es dañada directamente por el microorganismo, produciéndose inflamación y a veces invasión de la mucosa del yeyuno y el colon.

Las infecciones del intestino grueso provocan generalmente erosión de la mucosa intestinal y dolor abdominal de tipo cólico producido por contracciones espasmódicas

Tabla 29.1 Principales agentes responsables de infecciones e intoxicaciones gastrointestinales

Microorganismo	Síndrome	Mecanismo patogénico
Infecciones y toxiinfecciones		
<i>E. coli</i> enterotoxigénico (ECET)	Disentería	Enterotoxina(s)
<i>E. coli</i> enteroinvasivo (ECEI)	Disentería	Invasión de la mucosa
<i>E. coli</i> enteropatógeno (ECEP)	Diarrea acuosa	Adherencia
<i>E. coli</i> enterohemorrágico (ECEH)	Colitis hemorrágica	Adherencia, verotoxina
<i>S. typhi</i>	Fiebre tifoidea	Penetración y diseminación
Otras <i>Salmonella</i>	Disentería	Invasión de la mucosa
<i>Shigella</i>	Disentería	Invasión de la mucosa, citotoxina
<i>V. cholerae</i>	Diarrea acuosa	Enterotoxina
<i>Campylobacter</i>	Disentería	Desconocido
<i>C. difficile</i>	Disentería y colitis pseudomembranosa	Enterotoxina, citotoxina
Rotavirus	Diarrea acuosa	Destrucción de la mucosa
<i>Giardia</i>	Diarrea acuosa	Irritación de la mucosa
<i>Cryptosporidium</i>	Diarrea acuosa	Irritación de la mucosa, ¿toxina?
Intoxicaciones		
<i>S. aureus</i>	Diarrea, vómitos	Enterotoxina(s)
<i>B. cereus</i>	Diarrea, vómitos	Enterotoxina

del intestino. En estas **diarreas inflamatorias y/o invasivas** suele haber fiebre y se produce un exudado inflamatorio con presencia de leucocitos polimorfonucleares en heces (**disentería**); por ejemplo, **salmonelosis** (*Salmonella enteritidis*), infecciones por *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli* enteroinvasivo.

En otras ocasiones los microorganismos penetran a través de la mucosa, generalmente del intestino delgado distal, multiplicándose en los ganglios linfáticos o en el sistema reticuloendotelial, provocando una enfermedad febril con o sin diarrea, donde puede haber leucocitos mononucleares en las heces; por ejemplo, **fiebre tifoidea** (*Salmonella typhi*).

Cuando se ingieren, la mayoría de los microorganismos patógenos no llegan a alcanzar el intestino, pues son destruidos por la acidez del estómago. Esto provoca que, de algunos microorganismos de baja virulencia o muy

sensibles a la acción del jugo gástrico (como *Vibrio cholerae*), se requieran dosis infectantes muy elevadas (tabla 29.2).

Por este motivo, cuando la barrera gástrica es neutralizada con antiácidos la infección por microorganismos enteropatógenos resulta más

Tabla 29.2 Dosis infectante de algunos microorganismos enteropatógenos

Microorganismo	Dosis infectante
<i>Shigella</i>	10 ¹ -10 ²
<i>Campylobacter jejuni</i>	10 ² -10 ⁶
<i>Salmonella</i>	10 ⁵
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁸
<i>Vibrio cholerae</i>	10 ⁸
<i>Giardia lamblia</i>	10 ¹ -10 ² quistes
<i>Entamoeba histolytica</i>	10 ¹ -10 ² quistes

FERNANDEZ

fácil. Una situación análoga ocurre cuando se consumen antibióticos que alteran la microbiota intestinal.

29.2 FIEBRE TIFOIDEA

La fiebre tifoidea es una infección gastrointestinal aguda y grave causada por *Salmonella typhi*. Es una enfermedad de declaración obligatoria.

S. typhi (sección 13.1.1) penetra en el intestino humano por medio de alimentos o agua contaminados, atraviesa la mucosa intestinal, se multiplica intracelularmente en las células del tejido linfático del intestino y se disemina a la sangre a través de los vasos linfáticos causando una bacteriemia y llegando al hígado, el bazo y la médula ósea.

Clínicamente la fiebre tifoidea se caracteriza por fiebre alta, cefalea, diarrea, dolor abdominal y leucopenia. El período de incubación es de unas 2 semanas, comenzando como un proceso gripal. Las complicaciones más frecuentes son la recaída, la ulceración, la perforación intestinal y la hemorragia digestiva. La mortalidad, si no se trata, alcanza un 15-25%.

Las llamadas **fiebres paratíficas (A y B y C)** son otras infecciones diseminadas parecidas a la fiebre tifoidea. Son causadas por *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella schottmuelleri* (anteriormente *Salmonella paratyphi B*) y *Salmonella hirschfeldi* (anteriormente *Salmonella paratyphi C*). En la actualidad, estas infecciones son muy raras en nuestro país.

El **diagnóstico** se efectúa mediante aislamiento de *S. typhi* por cultivo de heces (**coprocultivo**) en medios especiales o por hemocultivo. En otro tiempo, el **diagnóstico serológico** fue ampliamente utilizado, demostrando títulos altos de anticuerpos o seroconversión, mediante una reacción de **aglutinación** conocida como **TABM**, iniciales de fiebre tifoidea, paratífica **A**, paratífica **B** y *Brucella melitensis*. Actualmente, el diagnóstico serológico de la

fiebre tifoidea ha quedado relegado por su baja sensibilidad y especificidad.

La inespecificidad de los síntomas (sobre todo al principio) hace que la fiebre tifoidea se asemeje a una gripe o cualquier otra enfermedad infecciosa y puede hacer difícil el diagnóstico, salvo que se aísle *S. typhi* en el hemocultivo o en el coprocultivo. La intensa cefalea, un cierto estado de apatía y la obnubilación del paciente (estado «tífoso») o una leucopenia relativa con desviación izquierda (predominio de formas inmaduras de leucocitos polimorfonucleares o granulocitos) son en ocasiones las únicas pistas diagnósticas. Es por ello necesario tomar muestras para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico (que puede hacer negativos los cultivos sin curar la enfermedad).

29.2.1 Prevención

La fiebre tifoidea se transmite por vía fecal-oral. Los portadores crónicos (frecuentemente en la vesícula biliar) son la fuente más común de diseminación, pudiendo contaminar con sus heces alimentos y agua.

La prevención de la fiebre tifoidea requiere el control de portadores, disponer de agua potable adecuada (en general por cloración suficiente), evitar riegos con aguas fecales no tratadas y una adecuada higiene en la manipulación de alimentos, evitando consumir verduras y hortalizas frescas no lavadas con agua clorada.

Los enfermos de fiebre tifoidea eliminan gran cantidad de *S. typhi* en heces y en orina y son contagiosos. En el cuidado de estos enfermos (sobre todo en los primeros días de la enfermedad) se deben tomar precauciones para impedir la diseminación de *S. typhi*. Los enfermos de fiebre tifoidea han de ser sometidos a **medidas de aislamiento** (precauciones frente a un enfermo infectado para impedir la diseminación de la infección). En el caso de la fiebre tifoidea, estas medidas (aislamiento entérico, sección 36.4.4) son la desinfección

(p. ej., con lejía) de heces y orina, el cuidadoso lavado de manos del enfermo después de defecar, el lavado de manos del personal sanitario después de manejar al enfermo, sus ropas u objetos personales, desinfección de platos y cubiertos o uso de material desechable.

En España existe una vacuna con el polisacárido capsular Vi purificado (administración parenteral) y una vacuna celular atenuada (administración oral), que se recomienda para personas que viajan a áreas endémicas o que van a vivir en condiciones de higiene deficiente.

29.2.2 Tratamiento

El tratamiento de la fiebre tifoidea hoy día es muy eficaz, siendo muy raros, cuando el tratamiento es correcto, las complicaciones o el fracaso terapéutico. Actualmente, los antibióticos más usados son las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino), la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico o la ceftriaxona (una cefalosporina de tercera generación). El cloranfenicol, que ha sido durante muchos años el tratamiento de elección en la infección por *S. typhi*, se usa mucho menos por la posibilidad de efectos secundarios tóxicos.

29.3 CÓLERA

Se conoce como **cólera** al cuadro clínico de diarrea severa causado por *Vibrio cholerae* 01 y con menor frecuencia por *V. cholerae* 0139 (sección 13.2). En 1961 comenzó la **séptima pandemia de cólera**, que desde entonces persiste extendiéndose a todo el mundo.

29.3.1 Patogenia

La infección por *V. cholerae* se manifiesta, después de un período de incubación que va de pocas horas a 5 días, por un cuadro agudo de diarrea, habitualmente sin dolor abdominal ni fiebre. La diarrea en el cólera puede ser

intensísima, llegando a la continua emisión de heces muy líquidas, **heces como agua de arroz**. La continua pérdida de líquidos, agua y electrolitos (cloruro, sodio, potasio, bicarbonato) origina deshidratación, acidosis y shock hipovolémico, que en casos extremos pueden matar al paciente en menos de 6 h. Otras veces, la enfermedad reviste formas mucho menos graves con diarrea ligera, existiendo infecciones subclínicas y asintomáticas.

La toxina producida por *V. cholerae* es el ejemplo típico de enterotoxina que afecta a la permeabilidad y al intercambio de fluidos en el intestino delgado.

En condiciones normales, el agua fluye desde la luz intestinal hacia el torrente circulatorio junto con los iones sodio. La **toxina del cólera** se adhiere a las células del epitelio intestinal y estimula la enzima **adenilciclasa**, que convierte el **ATP (adenosín trifosfato)** en **cAMP (adenosín monofosfato cíclico)**, bloqueando la absorción de sodio y produciendo una secreción activa de cloro y agua a la luz intestinal.

Por acción de la toxina del cólera, la mucosa intestinal no pierde su vitalidad; sólo se altera su funcionamiento, persistiendo su capacidad de absorber agua y electrolitos si se le suministra una fuente de energía externa (p. ej., glucosa).

29.3.2 Diagnóstico

Se efectúa por aislamiento e identificación del microorganismo en cultivo de heces. El cultivo se realiza en medios selectivos y diferenciales con pH alcalino especiales, sembrando la muestra directamente en estos medios y después de un cultivo previo en medios de enriquecimiento.

29.3.3 Tratamiento

El tratamiento del cólera (y de otras diarreas causadas por enterotoxinas análogas) es fácil:

sólo consiste en reemplazar el agua y los electrolitos que se pierden en la misma cantidad y concentración.

Esta reposición puede conseguirse en la mayoría de los casos por medio de **rehidratación oral**. La rehidratación oral debe realizarse lo más precozmente posible utilizando una fórmula estándar como la de la OMS o soluciones rehidratantes preparadas en casa (tabla 29.3).

El tratamiento antibiótico (doxiciclina o azitromicina) puede reducir el número de días de diarrea, pero el factor más importante del tratamiento es la reposición de agua y electrolitos.

29.3.4 Prevención

El reservorio de la infección es el tubo digestivo humano y la vía de diseminación es oral-fecal, por las aguas de bebida o por ingestión de alimentos contaminados (verduras, pescado, mariscos, etc.).

La prevención se basa fundamentalmente en el suministro adecuado de agua potable, es decir, agua libre de contaminación fecal y con niveles adecuados de cloro en la red. En caso de no disponer de agua potable adecuada debe hervirse o clorarse individualmente. Son necesarias también medidas de control de alimentos y de higiene personal (lavado de

manos después de la defecación). Por desgracia, estas simples medidas no son practicables en muchos países, sobre todo en áreas en vías de desarrollo, en los que las condiciones de salubridad pueden ser muy deficientes.

Aunque existen vacunas inactivadas y vacunas atenuadas, su efectividad es limitada.

En la actualidad, salvo algún caso esporádico, fundamentalmente importado, no existe cólera en España. Tampoco dadas las (en general) buenas condiciones de los suministros de agua es previsible la aparición de una situación de epidemia.

Por el contrario, sí pueden producirse casos esporádicos o incluso pequeños brotes a partir de casos importados. Por ello, es indispensable tener presente la posibilidad de esta enfermedad ante todo enfermo diarreico con sintomatología sugerente, sobre todo si ha viajado recientemente a algún país donde existan casos de la enfermedad.

El cólera es una enfermedad de declaración obligatoria nacional e internacional, es el número 001 de la clasificación internacional y una de las enfermedades cuarentanables de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional que fija su período de incubación en 5 días.

Tabla 29.3 Soluciones rehidratantes para reponer el equilibrio hidroelectrolítico

	Gramos por litro de agua
Solución de la OMS	
NaCl	3,5
NaHCO ₃	2,5
KCl	1,5
Glucosa	20
Solución casera	
NaCl	5
Glucosa	20

29.4 SÍNDROMES DIARREICOS COMUNES

29.4.1 Gastroenteritis víricas

Son muy comunes, pueden estar ocasionadas por múltiples virus como rotavirus (sección 21.8), norovirus, adenovirus (sección 20.7), etc., y normalmente el diagnóstico se realiza por exclusión, ya que las técnicas de diagnóstico virológico no están disponibles en la mayoría de los laboratorios. No suelen encontrarse leucocitos en heces y los cultivos normales son negativos para bacterias; asimismo, los exámenes parasitológicos son negativos. El tratamiento es sintomático. Existe una vacuna atenuada oral para administrar dentro

FERNANDEZ

de los primeros 6 meses y evitar la infección por rotavirus.

29.4.2 Campylobacteriosis

Es una infección gastrointestinal de origen alimentario (pollo principalmente), producida por *Campylobacter jejuni* (sección 13.3) que afecta al yeyuno, el íleon y el colon.

La campylobacteriosis es una zoonosis. *Campylobacter* se encuentra en el intestino de numerosos animales domésticos y de granja (p. ej., pollos, perros y gatos). Habitualmente, el hombre adquiere la infección por consumo de alimentos contaminados.

C. jejuni es un germen invasivo que, como otros muchos patógenos intestinales, puede causar desde infección subclínica hasta enfermedad grave.

El período de incubación es de 3 a 10 días y puede presentarse como una diarrea grave (hasta 20 deposiciones diarias), con heces que contienen sangre y moco, acompañada de dolor abdominal y fiebre. La enfermedad dura varios días y las recaídas son habituales.

El diagnóstico se establece demostrando la presencia de *C. jejuni* en heces mediante cultivo. El aislamiento de *C. jejuni* a partir de heces requiere el empleo de medios de cultivo especiales con incubación en atmósfera microaerófila (5% de O₂).

El cuadro es autolimitado. El tratamiento de los casos graves puede requerir rehidratación oral e incluso parenteral y administración de un antibiótico activo como la eritromicina o la azitromicina.

29.4.3 Salmonelosis

Salmonella enteritidis (sección 13.1.1) llega al intestino casi invariablemente por medio de alimentos contaminados, siendo en general necesaria una dosis infectantes alta, del orden de 100.000 bacterias, para producir infección (v. tabla 29.2).

S. enteritidis contamina con gran facilidad muchos alimentos, sobre todo huevos y los elaborados con carne procedente de animales contaminados (pollos, cerdos, etc.) y se desarrolla con gran facilidad en alimentos inadecuadamente cocinados y conservados a temperatura ambiente. La aparición de brotes de salmonelosis, que pueden afectar a cientos de personas, es frecuente cuando se consumen alimentos preparados en gran cantidad (bodas, banquetes, etc.) y puede ocasionar graves problemas cuando estas toxiinfecciones masivas ocurren en hospitales.

La gastroenteritis por *Salmonella* tiene un período de incubación superior a 12 h. Se caracteriza por una diarrea de comienzo brusco con presencia de leucocitos en heces, dolor de cabeza, dolor abdominal y fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se cura espontáneamente en 2 a 5 días.

Los síntomas de la infección son debidos a la invasión por *S. enteritidis* de las células de la mucosa del intestino delgado, sin producción de toxinas. Al contrario que *Salmonella typhi*, *S. enteritidis* no suele invadir el torrente circulatorio, salvo en pacientes en edades extremas de la vida y en casos de inmunodepresión.

El diagnóstico se efectúa por detección mediante cultivo de la bacteria infectante en las heces de los enfermos y/o en el alimento contaminado.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático e incluye rehidratación si es necesario. No está, en general, indicada la administración de antibióticos, que pueden prolongar el estado de portador.

Prevención

El control de las infecciones por *Salmonella* es difícil y se basa en:

1. Control e higiene cuidadosa de los mataderos y piensos para animales.
2. Escrupulosa higiene en las cocinas con separación física entre la zona de almácén de alimentos crudos, la zona de

condimentación y la zona de conservación de alimentos preparados.

3. Refrigeración rápida y adecuada de los alimentos cocinados, evitando congelar y descongelar.
4. Higiene cuidadosa y control de los manipuladores de alimentos.
5. Exclusión de portadores sanos (infectados por *Salmonella* pero asintomáticos) como manipuladores de alimentos.

29.4.4 Sigelosis

La sigelosis es la denominada **disentería bacilar**, cuyos agentes causantes son *Shigella sonnei*, *Shigella boydii* y *Shigella flexneri* (sección 13.1.2), siendo en nuestro país muy rara las infecciones por *Shigella dysenteriae*. El cuadro es similar al originado por *Escherichia coli* enteroinvasivo (sección 13.1.3). La dosis infectante de *Shigella* es muy, baja siendo a veces suficiente la ingesta de 10 bacterias para provocar la infección (tabla 29.2).

Las *Shigella* invaden inicialmente las células M de las placas de Peyer y posteriormente las células epiteliales del colon y los macrófagos. Es una gastroenteritis con un período de incubación de 1 a 9 días que suele cursar con diarrea sanguinolenta, moco y pus en heces, y tenesmo.

El reservorio de la infección es el hombre, y la transmisión de la infección es fecal-oral a través de alimentos y aguas contaminadas. Es frecuente la aparición de brotes diarreicos que afectan a grupos numerosos de personas de forma análoga a los cuadros por *Salmonella*.

El tratamiento de los casos graves se realiza con fluoroquinolonas o cotrimoxazol. El control de la enfermedad se basa en un suministro adecuado de agua potable y en la observación de medidas higiénicas tanto personales como en la preparación y conservación de alimentos.

Tabla 29.4 Principales microorganismos responsables de gastroenteritis infantil

Bacterias invasivas

Escherichia coli

Campylobacter

Shigella

Salmonella

Otras bacterias

E. coli enteropatógeno

E. coli enterotoxigénico

Virus

Rotavirus

Norovirus

Adenovirus

Protozoos

Giardia

Cryptosporidium

29.4.5 Gastroenteritis infantil

La gastroenteritis infantil puede ser producida por muchos microorganismos (tabla 29.4). La gastroenteritis causada por *Escherichia coli* aparece fundamentalmente en niños menores de 2 años. Las diarreas por *E. coli* enteropatógenos son más frecuentes en guarderías y hospitales infantiles. La diarrea es el síntoma habitual, mientras que los vómitos, fiebre o dolor abdominal no están siempre presentes. Debe prestarse especial atención a la posible deshidratación.

29.4.6 Diarrea del viajero o del turista

Es un proceso caracterizado por la aparición de un síndrome diarreico agudo con diarrea acuosa, que es frecuente en personas que se desplazan a otro país y que suele curarse espontáneamente en unos días.

El agente causal más frecuente es *Escherichia coli*, en especial cepas que producen enterotoxinas (*E. coli* enterotoxigénico), algunas de las cuales son muy semejantes a la toxina de

Vibrio cholerae, y también *E. coli* enteroinvasivo. Otros agentes etiológicos son *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavirus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, etc. Pero, aun utilizando las mejores técnicas diagnósticas, en muchos casos no es posible encontrar un microorganismo responsable. La profilaxis consiste en evitar las posibles fuentes de infección: beber agua del grifo (si no hay garantía de potabilidad) o el consumo de verduras frescas, mariscos crudos, etc. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos.

29.4.7 *Staphylococcus aureus*

El síndrome diarreico causado por *Staphylococcus aureus* (sección 11.1.1) es el ejemplo más clásico de intoxicación alimentaria. Se debe a la ingestión de alimentos contaminados con la enterotoxina de *S. aureus* (natillas, pasteles, ensaladas, fiambres de carne, mayonesa, etc.). La enterotoxina A es la que con más frecuencia se asocia a este proceso.

La enterotoxina de *S. aureus* es termoestable, por lo cual la enfermedad puede ser causada incluso por alimentos cocinados inmediatamente antes de ser consumidos (si ya existía en ellos la toxina producida por desarrollo previo de la bacteria).

La fuente de infección suele ser una lesión, infectada por *S. aureus*, en las manos de un manipulador de alimentos.

Una vez consumido el alimento contaminado, el comienzo de los síntomas es rápido (de 1 a 7h, la mayoría en 2-4h), ya que la toxina está ya en el alimento y no es necesaria la multiplicación del microorganismo en el tubo digestivo.

La presentación es aguda, con aparición de náuseas y vómitos seguidos a veces de diarrea fluida, a veces con fiebre.

La enfermedad no es habitualmente grave y es autolimitada, cediendo ordinariamente en 24h sin necesidad de tratamiento (a veces se requieren rehidratación y reposición de electrolitos).

Además de refrigeración de los alimentos para evitar la formación de la toxina, la prevención se efectúa con medidas de higiene cuidadosa en la preparación de alimentos y en la exclusión de la manipulación de alimentos de las personas con lesiones infectadas.

29.4.8 Diarrea asociada con el uso de antibióticos

La aparición de diarrea tras la administración de antibióticos es un efecto frecuente e indeseable del tratamiento antibiótico, fundamentalmente por vía oral.

La mayoría de las veces esta diarrea postantibiótica se debe a una alteración de la microbiota intestinal provocada por la acción antibacteriana del antibiótico que produce cambios en el metabolismo intestinal o facilita el sobrecrecimiento de *Candida*, aunque en muchos casos no se encuentra la causa de este tipo de diarrea que, en general, es poco grave y cede espontáneamente o al suspender el tratamiento (sección 6.8).

En otros casos, tras la administración de antibióticos, principalmente clindamicina o cefalosporinas, ocurre una proliferación de la bacteria anaerobia esporulada *Clostridium difficile* (sección 12.4.4), que segrega una enterotoxina (toxina A) y una citotoxina (toxina B) muy activa. Este microorganismo puede ser parte de la microbiota normal o adquirirse como infección hospitalaria desde otros pacientes colonizados o infectados.

La infección por *C. difficile* puede provocar desde una diarrea poco importante (colitis o diarrea asociada a antibióticos), que suele ser nosocomial, a una enfermedad muy grave e incluso mortal. Solamente las cepas toxigénicas son virulentas. Pueden aparecer lesiones ulcerativas en el colon, y en su forma más grave se producen lesiones en forma de **seudomembranas (colitis pseudomembranosa)**; la diarrea intensa es el síntoma más aparente (hasta

más de 20 deposiciones por día), acompañada de dolor abdominal y a veces de fiebre.

El diagnóstico se efectúa por aislamiento de cepas toxigénicas de *C. difficile* en un cultivo de las heces o por detección directa de la toxina en heces. El método de referencia para la detección de toxina es la citotoxicidad en cultivos celulares, pero también son útiles las técnicas inmunoenzimáticas (ELISA).

El tratamiento requiere la interrupción del tratamiento antibiótico causante del sobrecrecimiento de *C. difficile* y la administración de antibióticos activos frente a *C. difficile*, fundamentalmente metronidazol o vancomicina. En algunas ocasiones, y debido a la esporulación de *C. difficile*, pueden aparecer recaídas tras el tratamiento y deben volver a tratarse.

29.4.9 Otros microorganismos causantes de diarrea

Existen otras muchas bacterias, virus y parásitos capaces de ocasionar síndromes diarreicos, bien por producción de toxinas o por otros mecanismos; por ejemplo, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, rotavirus, adenovirus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, etc.

29.5 *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (sección 13.3) es una bacteria curvada gramnegativa microaerófila, de forma bacilar con flagelos unipolares y que se caracteriza por producir ureasa. Las cepas productoras de citosina producen mayor inflamación de la mucosa gástrica.

Hoy se considera que esta bacteria desempeña un importante papel en la etiología de la gastritis crónica activa, la úlcera gástrica y duodenal y probablemente del cáncer gástrico.

El diagnóstico se puede realizar por métodos directos, cultivo, tinción histológica, técnicas moleculares y detección de antígeno en heces. Existen métodos indirectos como el test del aliento, que mide la actividad ureasa del *Helicobacter*. Para ello se administra al paciente una comida que contiene urea marcada con un isótopo (carbono 13 o 14) y posteriormente el aliento es examinado para ver si contiene anhídrido carbónico marcado. También es posible el diagnóstico serológico demostrando la presencia de anticuerpos IgG.

Actualmente se considera necesario asociar la administración de antibióticos activos frente a *H. pylori* (amoxicilina, claritromicina, metronidazol o tetraciclinas) al tratamiento de estas enfermedades con antiulcerosos como ranitidina u omeprazol.

Escenarios clínicos 1, 8 y 18

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

30

Javier Blanco Palenciano,
José Barberán López y
José Luis Lázaro Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de infección de la piel y partes blandas.
- La etiología y patogenia.
- La clasificación más habitual.
- El diagnóstico clínico y microbiano.
- El tratamiento.

30.1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos son un amplio grupo de cuadros clínicos que afectan a la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, fascia profunda y músculo (fig. 30.1). La mayor parte son leves o moderadas, pero en ocasiones adquieren tal gravedad que comprometen la vida de los pacientes (tabla 30.1).

En su etiología se encuentran virus, bacterias, hongos y parásitos. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes en nuestro medio. Los microorganismos predominantes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y los anaerobios de la flora intestinal que en muchas ocasiones se asocian dando lugar a infecciones mixtas. Existen otros patógenos relacionados con situaciones específicas, como *Pasteurella multocida* con las mordeduras.

Las soluciones de continuidad que aparecen en la piel y las hendiduras naturales,

como los folículos pilosos, son la vía que utilizan los microorganismos para alcanzar la profundidad en la mayoría de las ocasiones. La sangre es otra ruta por la que las bacterias llegan a la piel y los tejidos blandos desde lugares lejanos.

En el desarrollo de la infección influyen el tamaño del inóculo, la sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios y determinadas situaciones del paciente (reducción del flujo arterial, estasis venosa o linfática, inflamaciones locales, cuerpos extraños, diabetes, inmunodepresión, etc.).

En la piel también se manifiestan infecciones de otras localizaciones por medio de toxinas, reacciones inmunoalérgicas o anomalías en la coagulación.

30.2 PIODERMAS

Los piodermas son infecciones de la piel de carácter leve o moderado.

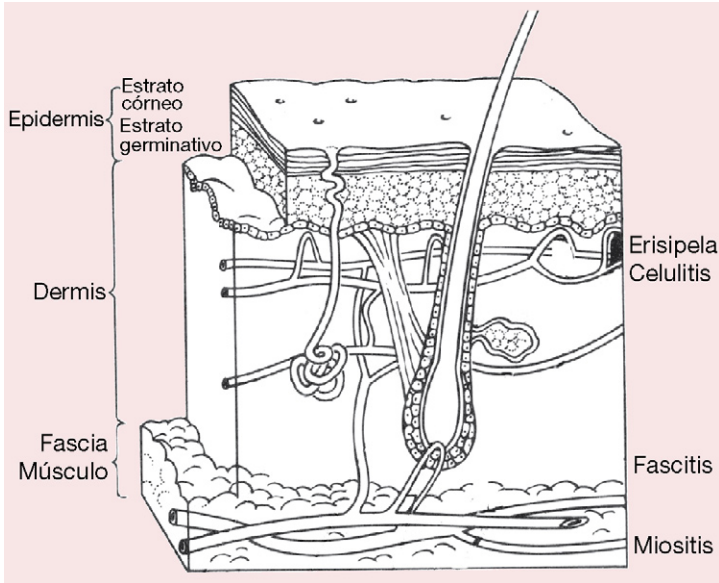


FIGURA 30.1

Localización de las infecciones de la piel y partes blandas.

30.2.1 Impétigo

Es una infección superficial de la piel que afecta con mayor frecuencia a la población infantil, caracterizada por la aparición de lesiones vesiculosas, que después se rompen y forman unas costras de aspecto acaramelado. Suelen ser pruriginosas, lo que facilita su diseminación mediante la autoinoculación por rascado, y se acompañan de adenopatías. Habitualmente se localizan en la cara, los brazos y la parte distal de las piernas. *S. pyogenes* es el principal agente causal. *S. aureus* se aísla cada vez con más frecuencia, si bien se considera una invasión secundaria.

30.2.2 Foliculitis

Son pequeñas pápulo-pústulas rodeadas por un eritema y centradas en un folículo piloso. Normalmente están causadas por *S. aureus*.

30.2.3 Forúnculo

Es un nódulo profundo y doloroso de color rojizo constituido por un esfacelo o clavo, que a

menudo se desarrolla a partir de una foliculitis. Se localiza fundamentalmente en zonas con abundantes folículos pilosos, fricción repetida y gran perspiración como la cara, el cuello, las axilas y los glúteos. La obesidad, la edad avanzada, la corticoterapia, las alteraciones de los fagocitos y la diabetes favorecen su aparición. *S. aureus* es el microorganismo productor. La coalescencia de varios forúnculos contiguos ocasiona una tumefacción extensa y profunda con abundantes orificios por los que se drena la supuración, denominada **ántrax**.

30.2.4 Celulitis

Es una infección de la dermis caracterizada por una extensa lesión eritematosa, edematizada, de bordes poco precisos, caliente y dolorosa, que se acompaña de una adenopatía regional satélite, fiebre y malestar general. Los agentes etiológicos más frecuentes son *S. aureus* y *S. pyogenes*. Los traumatismos y la existencia previa de úlceras o forúnculos favorecen su aparición. La bacteriemia y tromboflebitis son complicaciones relativamente habituales.

Tabla 30.1 Infecciones de la piel y tejidos blandos. Microorganismos causales más frecuentes y tratamiento empírico de elección

Infección	Microorganismos más frecuentes	Tratamiento empírico de elección
Piodermas		
Impétigo	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacilina Mupirocina tópica
Foliculitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	Mupirocina tópica
Forúnculo	<i>Staphylococcus aureus</i>	Mupirocina tópica
Celulitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Cloxacilina
Erisipela	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Cloxacilina
Necrosantes		
Fascitis necrosantes	Flora mixta aerobia-anaerobia	Piperacilina-tazobactam
Gangrena gaseosa	<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina
Miositis no clostridianas	<i>Streptococcus</i> spp. Flora mixta aerobia-anaerobia	Cloxacilina Amoxicilina-ácido clavulánico
Por mordeduras		
De animales	<i>Pasteurella multocida</i> (gato) <i>Actinobacillus muris</i> (rata)	Amoxicilina-ácido clavulánico + aminoglicósido
Humanas	Flora mixta aerobia-anaerobia <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Eikenella corrodens</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico
Herida quirúrgica	<i>Staphylococcus</i> spp. Enterobacterias <i>Enterococcus</i> spp. Anaerobios	Amoxicilina-ácido clavulánico
Úlceras por presión	Flora mixta aerobia-anaerobia	Amoxicilina-ácido clavulánico
Pie diabético	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios	Amoxicilina-ácido clavulánico Piperacilina-tazobactam ± glucopéptidos Imipenem

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

30.2.5 Erisipela

Es una lesión más superficial que la celulitis causada sobre todo por *S. pyogenes* (sección 11.2.1.). Se presenta con una placa indurada, de bordes

ligeramente sobreelevados, de color rojo brillante, con el aspecto típico de «piel de naranja», dolorosa y caliente. La fiebre y los escalofríos son muy comunes y preceden a la lesión local.

FERNANDEZ

30.3 INFECCIONES NECROSANTES

Son un grupo de infecciones caracterizadas por una progresiva inflamación y necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia profunda e incluso músculo.

30.3.1 Fascitis necrosantes

Son infecciones de los tejidos blandos asociados a necrosis, en los que no hay afectación de la fascia profunda ni del músculo. Inicialmente están localizadas en la fascia superficial o el tejido celular subcutáneo, por el que se extienden ampliamente, diseminándose después hacia el exterior. Por esta razón, las manifestaciones cutáneas pueden estar ausentes o ser poco intensas al principio. Posteriormente el área lesionada se vuelve eritematosa, brillante, tumefacta, de consistencia leñosa, caliente y dolorosa, si bien con la destrucción de la inervación aparece anestesia. Más adelante la piel toma un color oscuro y surgen ampollas. La toxicidad sistémica es importante y la fiebre, elevada. Se localiza primordialmente en las extremidades inferiores, abdomen y periné. Su etiología es polimicrobiana, con participación de bacilos gramnegativos y cocos grampositivos aerobios y anaerobios.

Distintas entidades descritas a lo largo de la historia de la medicina se consideran hoy fascitis necrosantes (p. ej., la **gangrena de Fournier**, que afecta a la zona genital, escroto y periné).

30.3.2 Gangrena gaseosa o mionecrosis clostridiana

La gangrena gaseosa está causada en el 80-90% de las ocasiones por *Clostridium perfringens* y, en menor medida, por otras especies de *Clostridium* (v. fig. 12.1). Es una infección muscular tóxica y fulminante que suele tener su origen en heridas profundas,

con gran destrucción tisular, sucias y contaminadas con tierra o cuerpos extraños con esporas de clostridios. Se inicia con un dolor local intenso y progresivo. Aparece un exudado serosanguinolento de olor nauseabundo de marcado carácter dulzón, que a la tinción de Gram muestra abundantes bacilos grampositivos (habitualmente sin esporas) y escasos polimorfonucleares. Los músculos están pálidos, carecen de elasticidad y contractilidad y no sangran al corte. En la vecindad de la herida, la piel se torna amarillenta, aparecen flictenas de contenido sanioso y es posible palpar la crepitación. Las manifestaciones sistémicas causadas por las toxinas llevan al shock y al fracaso cardíaco, respiratorio y renal con una mortalidad muy elevada (sección 12.4.1).

30.3.3 Miositis y mionecrosis no clostridiana

- **Mionecrosis estreptocócica anaerobia.** Es un cuadro clínico parecido a la gangrena gaseosa, pero de curso menos agudo, producido por estreptococos anaerobios; pueden asociarse otros estreptococos como los del grupo A o *S. aureus*.
- **Gangrena vascular infectada.** Se trata de territorios isquémicos infectados por distintos microorganismos (cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios). Es frecuente encontrarla en las extremidades inferiores de los diabéticos.

30.4 INFECCIONES SECUNDARIAS A LESIONES PREVIAS

30.4.1 Infecciones por mordeduras

Las mordeduras de animales suelen afectar a las extremidades, causando una celulitis con linfangitis, que por contigüidad puede

extenderse a los tejidos vecinos (artritis, osteomielitis, etc.) y por vía sanguínea ocasionar una bacteriemia e infecciones de localizaciones distantes (endocarditis, meningitis, etc.). En ellas encontramos flora bucal del animal, aerobia y anaerobia. En las mordeduras de gato es muy frecuente encontrar *P. multocida* (sección 14.5) (no confundir con *Pasteurella pestis*) y en las de rata *Clostridium tetani* (sección 12.4.3), *Leptospira* (sección 15.4), *Francisella tularensis* (sección 14.5) y otras bacterias exigentes causantes de la **fiebre por mordedura de rata**. Las infecciones tras mordeduras humanas están producidas por la flora bucal humana aerobia y anaerobia (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Bacteroides*, etc.) y son en general de mayor gravedad que las mordeduras animales (pueden llegar a ser muy graves) si no son rápidamente tratadas con antibióticos capaces de cubrir aerobios y anaerobios.

30.4.2 Infecciones de la herida quirúrgica

La infección de la herida quirúrgica es una de las principales complicaciones de la cirugía y una de las infecciones nosocomiales más prevalentes (sección 35.4.2). Su desarrollo está en relación directa con el grado de contaminación microbiana que se produce durante la intervención. Los microorganismos causales proceden de la flora del paciente con las variaciones esperadas según la región anatómica implicada o del exterior: personal sanitario, material e instrumental empleado o del medio ambiente. Los microorganismos hallados con mayor frecuencia son los de la piel (*S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) y los intestinales (enterobacterias, *Enterococcus faecalis* y anaerobios, junto con *P. aeruginosa* y *Streptococcus* spp.). La exploración minuciosa de la herida es fundamental en el diagnóstico clínico de la infección, pero se puede confundir con el dolor y los demás signos inflamatorios locales del traumatismo quirúrgico y la fiebre no infecciosa

por la reabsorción de hematomas, reacciones a medicamentos, embolismo pulmonar, etc.

Las manifestaciones del proceso séptico suelen comenzar 48-72h después de la intervención e incluso semanas más tarde cuando se ha colocado material protésico, con la excepción de las infecciones por bacterias productoras de toxinas como *S. pyogenes* o *Clostridium*, que aparecen en los primeros 2 días con toxicidad sistémica. Es muy conveniente establecer la profundidad del proceso. En las infecciones superficiales, el dolor, la tumefacción de los bordes y la secreción purulenta son los signos más evidentes. En la infección profunda la dehiscencia de la sutura con la aparición de esta clase de secreción suele ser muy sugestivo. Las manifestaciones generales como fiebre, malestar general, etc., pueden estar presentes en cualquier tipo de infección, aunque son más frecuentes en las profundas o cuando un órgano o una cavidad están afectados.

30.4.3 Infecciones asociadas a úlceras por presión e infecciones del pie diabético

Por su especial relevancia, y la importancia que tienen en su control los cuidados de enfermería, serán tratadas en mayor extensión en un capítulo aparte (v. cap. 31).

Las **úlceras por presión** son consecuencia de las necrosis de los tejidos blandos que se producen por la compresión prolongada de los vasos sanguíneos y linfáticos entre una prominencia ósea y una superficie externa. Aparecen en ancianos y en pacientes inmovilizados y se localizan, sobre todo, en el área sacrococcígea, talones y codos, y constituyen unas de las complicaciones más temidas en estos pacientes por su morbilidad y la posibilidad de sepsis. Se caracterizan por ser muy susceptibles a la contaminación bacteriana y posterior infección, que en la zona sacra y en los talones suele ser polimicrobiana con participación de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos

aerobios y anaerobios, probablemente procedentes de la flora fecal.

Las infecciones en el pie del diabético son una de las complicaciones más frecuentes en los diabéticos y constituyen el primer motivo de hospitalización con estancias muy prolongadas y la principal causa de amputación no traumática. Existen muchos factores predisponentes, entre los que destacan la neuropatía y la vasculopatía. Como en las úlceras por presión, son infecciones mixtas producidas por cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios. En las superficiales predominan los grampositivos (*S. aureus* y *Streptococcus*), mientras que en las más profundas que amenazan la supervivencia del miembro se añaden bacilos gramnegativos (enterobacterias y *P. aeruginosa*) y anaerobios.

30.5 DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico clínico, lo más interesante desde el punto de vista práctico y pronóstico es determinar con precocidad la extensión de la lesión, las estructuras afectadas y el grado de afectación general. Se basa en las características clínicas de las lesiones y en los datos que aportan la exploración quirúrgica y las técnicas de imagen: radiografía simple, ecografía, gammagrafía ósea, tomografía computarizada y resonancia magnética. La biopsia de la lesión puede permitir el diagnóstico rápido de una fascitis necrosante.

Para hacer el diagnóstico microbiológico es conveniente tomar las muestras de las lesiones antes de administrar el antibiótico y, siempre que sea posible, se prefiere la aspiración

a la toma con torunda. El material obtenido por punción aspirativa de abscesos no abiertos tiene un gran rendimiento diagnóstico. Los hemocultivos se realizarán si existe fiebre. El transporte rápido y correcto de las muestras (medios de transporte o jeringa taponada) es de gran importancia en la recuperación de microorganismos, sobre todo los anaerobios.

30.6 TRATAMIENTO

El **tratamiento antimicrobiano** es en su inicio empírico, considerando los microorganismos que normalmente producen cada tipo de infección o habitan el área afectada. En las infecciones adquiridas en la comunidad, amoxicilina-ácido clavulánico es una buena alternativa. En las nosocomiales y polimicrobianas se aconsejan antibióticos de mayor espectro y actividad frente a anaerobios. En las infecciones por microorganismos productores de toxinas (*S. pyogenes* y *Clostridium* spp.) se ha aconsejado usar clindamicina por su capacidad de inhibir la síntesis de proteínas tóxicas.

La **cirugía** es fundamental en el tratamiento de muchas de las infecciones de partes blandas. Está siempre indicada de forma inmediata cuando existen lesiones necróticas. La realización de amplios desbridamientos en estos casos mejora significativamente el pronóstico.

El **oxígeno hiperbárico** constituye una alternativa terapéutica que se ha mostrado eficaz en la mionecrosis clostridiana, faltando aún datos rigurosos sobre su utilidad en otras entidades necrosantes.

Úlceras crónicas y pie diabético

31

José Luis Lázaro Martínez y
Francisco Javier Aragón Sánchez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El concepto de úlcera crónica.
- La etiología y patogenia de las úlceras de pie diabético.
- La clasificación de las infecciones del pie diabético.
- El diagnóstico clínico y microbiológico.
- El tratamiento.

31.1 INTRODUCCIÓN

Una **úlcera** es una lesión caracterizada por una pérdida de tejidos, espontánea o accidental, cuya etiología puede referirse a un proceso patológico local o sistémico, con poca tendencia a la cicatrización. Las úlceras tienen distintos grados de **afectación tisular** que pueden abarcar desde la epidermis y dermis hasta el hueso.

Las úlceras crónicas representan un grave problema de salud por su alta prevalencia y los elevados costes sociales y sanitarios que suponen. Actualmente, su prevalencia en España oscila entre el 0,10 y 0,30% de la población general, pero estos porcentajes se elevan hasta el 15-20% en el caso de personas mayores de 65 años o con enfermedades vasculares de la extremidad inferior y especialmente en personas con diabetes mellitus.

Desde el punto de vista etiológico, las úlceras crónicas se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Úlceras por presión o decúbito.
- Úlceras vasculares.
 - Venosas.
 - Arteriales o isquémicas.
 - Mixtas.
- Úlceras de pie diabético.
- Otras etiologías.
 - Traumáticas.
 - Quemaduras.
 - Neoplásicas.
 - Por incontinencia.
 - Etc.

31.2 CONCEPTO DE INFECCIÓN EN ÚLCERA CRÓNICA

La **infección** es la complicación más frecuente de las úlceras crónicas. *A priori* se entiende que la pérdida de la integridad cutánea supone una puerta de entrada para microorganismos que van a provocar una colonización de los

tejidos expuestos. Es por ello que se asume que todas las úlceras están colonizadas y que, por tanto, poseen una **carga bacteriana** que va a evolucionar de manera diferente dependiendo del tipo de microorganismos implicado en esta colonización y del sistema inmunitario del huésped.

En este sentido, como consecuencia de esta interacción se pueden obtener tres resultados (tabla 31.1):

1. Contaminación.
2. Colonización.
3. Infección.

Las diferencias entre los conceptos de colonización e infección se basan en criterios

clínicos. El término **colonización crítica** establece una concentración bacteriana en la úlcera, generalmente $\geq 10^5$ UFC/g de tejido, a partir de la cual influye en el curso clínico de ésta, sin la presencia de signos inflamatorios locales. La colonización crítica favorece la creación de biofilms bacterianos en la úlcera que son como comunidades microbianas adheridas a la superficie de la lesión, y cuya estructura protege frente a la fagocitosis y a la acción de los antimicrobianos.

Asimismo, se considera que una úlcera está infectada cuando están presentes dos o más signos inflamatorios y/o supuración.

Tabla 31.1 Resultado de las interacciones huésped-patógeno en las heridas crónicas	
Contaminación	Presencia de microorganismo en los tejidos afectados por la úlcera. Dependiendo de la virulencia del germen y de las condiciones del huésped, su presencia será sólo transitoria y no afectará a la evolución clínica de la lesión
Colonización	Crecimiento y multiplicación de las especies patógenas que contaminan la úlcera, sin desencadenar una infección
Infección	Crecimiento y multiplicación de los microorganismos que colonizan la úlcera, provocando reacciones celulares e inmunitarias que afectan al curso clínico de la lesión, interrumpiendo la cicatrización y desarrollando una respuesta inflamatoria local o sistémica

31.2.1 Diagnóstico de la infección de la úlcera crónica

El diagnóstico de la infección de la úlcera crónica se realiza atendiendo a criterios microbiológicos y clínicos.

De forma habitual se realizan cultivos cualitativos para la determinación de los microorganismos causales. Existen tres métodos para la obtención de una muestra para cultivo: el **frotis por hisopo**, la **aspiración percutánea** y la **biopsia**.

El frotis por hisopo ofrece la menor especificidad de las técnicas descritas, siendo las recomendables la aspiración o la biopsia de tejido. El **raspado del fondo de la úlcera**, tras su limpieza, también es una buena opción.

Los **criterios clínicos de infección de la úlcera crónica** se han definido en función de la presencia de dos o más signos inflamatorios sumados a otras variables que difieren dependiendo de la etiología de la úlcera. Se han asumido como variables comunes para el diagnóstico de la infección la presencia de celulitis, el mal olor, el dolor, el retraso de la cicatrización o su empeoramiento y la dehiscencia de la herida.

Cuando la úlcera presente supuración franca, se asume la infección.

31.2.2 Clasificación de la infección en úlceras crónicas

La infección de las úlceras crónicas se puede clasificar en tres estadios dependiendo de las características morfológicas de la lesión y del nivel de afectación sistémica:

1. **Infección leve:** úlceras que afectan a la piel (epidermis y dermis), en situación clínica estable, que previamente no ha estado infectada y en ausencia de signos generales de infección.
2. **Infección moderada:** úlceras que afectan al tejido celular subcutáneo, fascia y músculo, sin infección previa y sin signos generales de infección.
3. **Infección grave:** úlceras que afectan a planos profundos, incluyendo el hueso, y con presencia de signos sistémicos de infección (fiebre, leucocitosis, confusión, etc.).

31.2.3 Tratamiento de la infección en úlceras crónicas

El tratamiento de la infección en úlceras crónicas comprende un abordaje general y otro local.

El **tratamiento sistémico** se basa en la utilización de antibioterapia sistémica pautada según los criterios diagnósticos previamente definidos.

En el caso de infecciones leves se recomienda el uso de **antibióticos orales** que cubran fundamentalmente bacterias grampositivas. Los antibióticos recomendados en estos casos son la amoxicilina-ácido clavulánico, cloxacilina, una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino), clindamicina o cotrimoxazol.

En infecciones moderadas y graves es recomendable siempre pautar la antibioterapia intravenosa en función del resultado del cultivo y de la sensibilidad de las bacterias obtenidas. En estos casos, los antibióticos más utilizados son las cefalosporinas de tercera o cuarta generación (cefotaxima, ceftriaxona

o cefepima), piperacilina/tazobactam o carbapenémicos (ertapenem, imipenem o meropenem) asociados o no a vancomicina, daptomicina o linezolid.

El **abordaje local** de la infección se basa en la **limpieza y desbridamiento de la herida**. El desbridamiento consiste en la eliminación del tejido no viable, tanto necrótico como esfacelado. A veces se precisa **cirugía**, para lo cual es necesario que las condiciones del paciente lo permitan.

La limpieza y descontaminación de la herida consiste en la utilización de **antisépticos o apósitos antimicrobianos**. Este aspecto ha despertado una gran controversia, ya que el empleo de ciertos antisépticos se ha definido como perjudicial para la cicatrización de la herida. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado apósitos denominados bactericidas, que contienen **plata** y cuyo mecanismo de acción consiste en la precipitación del metal en el lecho de la úlcera para disminuir la carga bacteriana.

31.3 INFECCIÓN EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

El desarrollo de la **úlcera de pie diabético** comprende una tríada etiológica multifactorial: neuropática, vascular e infecciosa, que por intervención de un traumatismo externo o interno desarrollan una lesión en el pie. La principal causa de la úlcera es la **polineuropatía diabética**, debido al riesgo que supone la pérdida de sensibilidad frente a diversos traumatismos. Además, se han descrito otros factores relacionados con la neuropatía que aumentan el riesgo de padecer úlceras en el pie, como son las deformidades ortopédicas y las alteraciones biomecánicas causadas por la afectación motora.

Las úlceras de pie diabético representan la primera causa de **amputación no traumática**

de la extremidad inferior, lo que supone un 70% en el ámbito hospitalario.

La amputación asociada a las úlceras de pie diabético se puede clasificar como **amputación menor** si se realiza por debajo de los maléolos, y **amputación mayor** si es infragénicula o supragénicula.

La amputación en el pie diabético se produce por complicación vascular o infecciosa. La infección es la primera causa de amputación en el pie diabético, por delante de la enfermedad vascular periférica. Cuando a la infección se suma el componente isquémico, el riesgo de amputación se incrementa notablemente.

La infección en el pie diabético se puede clasificar dependiendo de la afectación de los planos tisulares y de la presencia de necrosis (tabla 31.2).

Las infecciones más graves en el pie diabético son las necrosantes, ya que están asociadas a un alto riesgo de amputación e incluso a la muerte. Generalmente están causadas por una flora mixta de bacterias aerobias (grampositivas y gramnegativas) y anaerobias.

La **osteomielitis** contigua a la úlcera es una infección frecuente en el pie diabético.

Tabla 31.2 Clasificación de las infecciones de pie diabético

Infecciones de partes blandas

- Abscesos
- Celulitis
- Infecciones necrosantes
 - Superficiales
 - Celulitis necrosantes
 - Profundas
 - Fascitis necrosantes
 - Mionecrosis

Infecciones óseas

- Osteítis
- Osteomielitis

31.3.1 Gravedad de la infección en úlceras de pie diabético

La clasificación de la gravedad de la infección de las úlceras de pie diabético se ha venido desarrollando a lo largo de los últimos 15 años, con la aparición de diferentes clasificaciones que intentan aportar un valor pronóstico al curso clínico de la lesión.

La más aceptada actualmente es la **clasificación PEDIS**, del Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF), y que consta de cuatro grados (tabla 31.3).

Sin embargo, esta clasificación no deja de estar condicionada por el microorganismo causal de la infección y el estado inmunitario del huésped. Se conoce que la diabetes mellitus afecta al sistema inmunitario del individuo, con una disminución de la respuesta de tipo inespecífica, que se manifiesta con defectos en la respuesta leucocitaria (quimiotaxis, fagocitosis y muerte intracelular de la bacteria).

Se conoce que el control metabólico de la diabetes afecta a la respuesta del individuo frente a la infección, habiéndose demostrado que los pacientes mal controlados desarrollan infecciones más graves y más virulentas.

Las infecciones necrosantes son las más graves del pie diabético. El riesgo de pérdida de la extremidad en el caso de fascitis necrosante se multiplica por 20, y por 53 en el caso de la mionecrosis. La mortalidad en estos casos está asociada a pacientes mayores de 75 años y a la coexistencia de una insuficiencia renal.

31.3.2 Osteomielitis en úlceras de pie diabético

Las **infecciones óseas** subyacentes a las úlceras de pie diabético son frecuentes. Están presentes entre el 50-60% de las úlceras infectadas y se asocian a la amputación en hasta un 30% de los casos.

La frecuencia de este tipo de infecciones se justifica por la presencia de **neuropatía**,

Tabla 31.3 Clasificación PEDIS para la determinación del grado de gravedad de las infecciones de pie diabético

Grado PEDIS	Grado de gravedad de la infección	Manifestaciones clínicas
1	No infectado	Úlcera o herida sin signos de infección
2	Leve	Presencia de al menos dos signos de infección (pus, signos de inflamación, induración); celulitis inferior a 2 cm alrededor de la úlcera; afecta a la piel y al tejido subcutáneo superficial
3	Moderado	Igual que en grado 2, pero además, uno de los siguiente síntomas: celulitis de más de 2 cm del borde de la úlcera, linfangitis, afectación de la musculatura/fascia; absceso profundo, gangrena; implicación de tendones, articulaciones y hueso
4	Grave	Igual que grado 3 y toxicidad sistémica

lo que impide al paciente ser consciente de la profundidad de la lesión, y si la úlcera no se trata adecuadamente, el paciente sigue caminando sobre una zona de prominencia ósea que facilita su exposición.

La **osteomielitis** en el pie diabético se produce por la invasión de microorganismos por contigüidad de los tejidos blandos afectados. El desarrollo está sujeto a la exposición ósea y, si se mantiene durante cierto tiempo, la osteomielitis es casi segura.

Si la afectación ósea sólo afecta a la cortical se denomina osteítis; cuando la infección afecta al hueso esponjoso, se considera osteomielitis.

La localización más frecuente es la parte anterior del pie, coincidiendo con las prominencias de las articulaciones interfalángicas y las cabezas metatarsales.

El diagnóstico de la osteomielitis es difícil y se basa en datos clínicos y de imagen. La palpación ósea translúcida consiste en la introducción de un instrumento metálico, estéril

y romo a través de la lesión en busca de la palpación del hueso. Cuando el hueso es accesible a través de la úlcera se considera que la osteomielitis es segura con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 70%.

La **radiología convencional** del pie permite evaluar los cambios óseos producidos por la infección. El principal problema es que, en ocasiones, los cambios óseos pueden tardar hasta 3 semanas en aparecer y son indistinguibles de los de la neuroartropatía de Charcot, lo que reduce sustancialmente la sensibilidad y especificidad de la prueba. En los casos en los que el diagnóstico sea incierto se puede recurrir a la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear. La gammagrafía ósea tampoco distingue la infección de las fracturas patológicas ni de la neuroartropatía de Charcot.

En ciertas ocasiones, la confirmación diagnóstica sólo se puede realizar mediante el análisis histopatológico del hueso, pero esta prueba sólo está al alcance de ciertos niveles

de asistencia y requiere la intervención quirúrgica previa para la toma del fragmento óseo que se pretende analizar.

La etiología de la osteomielitis suele ser la misma que la de la úlcera, aunque en ocasiones puede haber discordancia entre los cultivos de ambas, en relación con el aislamiento de flora contaminante en la úlcera.

El tratamiento de la osteomielitis del pie diabético es eminentemente quirúrgico. La antibioterapia como único abordaje ha demostrado ser insuficiente en el tratamiento de este tipo de infecciones, sobre todo por la dificultad que tienen los antibióticos en el foco infeccioso óseo, en particular en caso de isquemia. El desbridamiento quirúrgico permite eliminar el foco séptico de forma radical, facilita la realización de cultivos óseos y reduce el riesgo de

recidivas infecciosas. Por otro lado, el desarrollo en los últimos años de técnicas de cirugía conservadora permite reducir el riesgo de amputación mayor y minimizar el impacto de la afectación ósea que suponía antiguamente la amputación irremediable de la zona afectada.

31.3.3 Diagnóstico de la infección en úlceras de pie diabético

El diagnóstico clínico de la infección en úlceras de pie diabético es similar al descrito previamente.

Localmente se debe evaluar la presencia de secreción purulenta, la aparición de eritema, tumefacción, aumento de temperatura y la aparición del dolor, sobre todo si el paciente presenta neuropatía. Otros signos que se deben tener en

Tabla 31.4 Consenso de tratamiento antibiótico empírico en pie diabético de de la Asociación Española de Cirujanos (AEC)/Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard (SEACV)/Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)/Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

Infeccción	Primera elección	Alternativa
Leve	Amoxicilina-ácido clavulánico oral	Levofloxacino o moxifloxacino oral Clindamicina oral Cotrimoxazol oral
Moderada/Grave	Ertapenem i.v. y/o linezolid i.v./oral o glucopéptido	Piperacilina-tazobactam i.v. o amoxicilina-ácido clavulánico i.v. o cefalosporina de tercera generación i.v. o fluorquinola i.v./oral + metronidazol i.v./oral o clindamicina i.v./oral y/o linezolid i.v./oral o glucopéptido i.v.
Muy grave	Imipenem o meropenem i.v. o piperacilina-tazobactam i.v. + linezolid i.v. o glucopéptido i.v.	Tigeciclina i.v. y/o fluorquinola i.v. o amikacina i.v.

FERNANDO

cuenta son la linfangitis, el olor fétido, la crepitación, la decoloración de la piel o la aparición de bullas hemorrágicas.

En el caso de infecciones necrosantes se hace evidente la aparición de parches violáceos o la gangrena dérmica.

Cuando el paciente presenta signos o síntomas de toxicidad sistémica, la infección debe tratarse principalmente en el ámbito hospitalario por el riesgo de amputación mayor o de shock séptico. Los síntomas generales son el mal estado general, el descontrol metabólico, la fiebre, la presencia de escalofríos, la taquicardia, cambios en el estado mental, la leucocitosis y la elevación de la velocidad de sedimentación globular.

En ocasiones, las infecciones graves en el pie diabético, como puede ser la osteomielitis, no presentan ningún signo general y la manifestación local suele ser anodina. Esta circunstancia es la responsable del retraso diagnóstico de las infecciones óseas, que a menudo se detectan en estados muy avanzados, cuando la amputación ya es irreversible. En el pie diabético todas las lesiones son susceptibles de presentar una infección ósea, independientemente de sus dimensiones y aparente superficialidad.

El cultivo de la úlcera debe realizarse con los mismos principios que los descritos en el apartado del cultivo de las úlceras crónicas.

31.3.4 Tratamiento de las infecciones de pie diabético

El tratamiento de la infección del pie diabético se basa en tres principios básicos:

1. Desbridamiento quirúrgico agresivo y urgente (primeras 24-48 h).
2. Antibioterapia guiada por cultivos.
3. Descontaminación local (apósitos con plata).

La antibioterapia recomendada varía en función de la gravedad de la infección (tabla 31.4).

La utilización de apósitos con plata se ha estandarizado como un tratamiento efectivo en el manejo de la infección local de las úlceras de pie diabético. Se trata de un apósito que en su estructura de hidrofibra de hidrocoloide, espuma de poliuretano o malla contiene plata, que normalmente precipita en la úlcera, reduciendo de esta forma la carga bacteriana y actuando como coadyuvante del tratamiento antibiótico.

El hecho de que la úlcera del pie diabético se aloje en puntos de presión obliga a la descarga de la lesión para evitar el apoyo del paciente sobre la zona dañada. Esta descarga se realiza con dispositivos de descarga temporal, que normalmente son botas removibles, medios-zapatos y *padding* de fieltros.

Osteomielitis e infecciones osteoarticulares

32

Consuelo Miranda Casas,
María Dolores Rojo Martín y
Manuel de la Rosa Fraile

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los conceptos de osteomielitis y artritis.
- Las diferentes clasificaciones de osteomielitis y artritis
- La patogenia y los microorganismos más frecuentemente implicados en estas infecciones.
- Los síntomas clínicos más comunes.
- Las muestras clínicas adecuadas para el diagnóstico microbiológico.
- Los puntos clave del tratamiento.

32.1 OSTEOMIELITIS

32.1.1 Clasificación y etiopatogenia

La osteomielitis es una infección del hueso que puede afectar a la parte cortical, a la médula o a ambas estructuras.

Existen muchas clasificaciones de las osteomielitis atendiendo a diversos criterios: según la edad del paciente (niños, adultos), según el hueso afectado (tibia, cadera, columna vertebral, etc.), o según la etiología (estafilocócica, seudomónica, polimicrobiana, tuberculosa, etc.); sin embargo, las más utilizadas suelen ser:

- La que se basa en su duración o evolución: **aguda** y **crónica** (más de un mes).
- La que se basa en la patogenia: **hematógena**, cuando la infección en el hueso se produce por un microorganismo que llega

a él desde la sangre, y **por contigüidad**, cuando la infección en el hueso se produce por microorganismos de un foco infeccioso contiguo o que se inoculan directamente por un traumatismo o cirugía. Tanto la osteomielitis hematógena como la osteomielitis por contigüidad pueden evolucionar a una forma crónica. Esta última suele diagnosticarse en esta fase (tabla 32.1).

La osteomielitis hematógena ocurre principalmente en niños. Suele afectar a los huesos largos, sobre todo fémur y tibia. En el adulto es menos frecuente; cuando se produce afecta principalmente a enfermos inmunodeprimidos y a las vértebras lumbares y dorsales. En pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), la infección puede localizarse en cualquier hueso, incluyendo las clavículas y el pubis.

Tabla 32.1 Etiología de la osteomielitis

Situación clínica	Paciente	Microorganismos frecuentes
Osteomielitis hematógena	Niño < 1 año	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo del grupo B <i>Escherichia coli</i>
	Niño ≥ 1 año	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo del grupo A <i>Haemophilus influenzae</i>
	Adultos	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacilos gramnegativos
Osteomielitis por extensión de un foco séptico contiguo o por inoculación directa		Infección a menudo polimicrobiana <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Estafilococo coagulasa negativo Bacilos gramnegativos Bacterias anaerobias

La osteomielitis por contigüidad se produce habitualmente después de un traumatismo, después de un acto quirúrgico o por una herida. En pacientes con insuficiencia vascular o neuropatía periférica puede ser secundaria a una úlcera por presión. La forma más habitual de osteomielitis asociada a insuficiencia vascular es la de pie diabético.

La adherencia al hueso y la posterior producción de un biofilm de exopolisacáridos complejos característicos de algunos microorganismos, principalmente especies del género *Staphylococcus*, es un elemento clave en la patogenia de la osteomielitis porque este biofilm protege a las bacterias de las defensas naturales del huésped y de la acción de los antimicrobianos (sección 11.1.2).

La osteomielitis hematógena está producida en la gran mayoría de los casos por un único microorganismo. El más frecuente es *Staphylococcus aureus*. También son habituales otros, dependiendo de la edad del paciente: en niños de menos de 1 año, *Streptococcus agalactiae* (betahemolítico grupo B) y enterobacterias, sobre

todo *Escherichia coli*; en niños mayores, *Streptococcus pyogenes* (betahemolítico del grupo A) y *Haemophilus influenzae*. En adultos, bacilos gramnegativos y *Pseudomonas aeruginosa*.

La osteomielitis por foco contiguo de infección es frecuentemente polimicrobiana. El microorganismo más común es, al igual que en la hematógena, *S. aureus*, pero también pueden ser habituales *P. aeruginosa*, bacilos gramnegativos y anaerobios. Especies de estafilococo coagulasa negativos, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, son frecuentes en osteomielitis asociada a implantes osteoarticulares.

32.1.2 Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos pueden variar dependiendo del tipo de osteomielitis. En general, en los niños es característica la aparición de síntomas sistémicos (como fiebre y letargo) y locales (como hinchazón y dolor). La osteomielitis hematógena en los adultos suele manifestarse de manera aguda o insidiosa, con dolor y fiebre. La osteomielitis por contigüidad suele

manifestarse con dolor en el hueso y eritema, inflamación y supuración en el área adyacente del traumatismo, cirugía o herida. En la osteomielitis crónica, la presentación habitual es el dolor y la presencia de una fístula que supura. La fiebre, si se presenta, es de bajo grado.

32.1.3 Diagnóstico

Se basa en las manifestaciones clínicas y en la realización de diversos estudios y técnicas diagnósticas.

La leucocitosis y el aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva son pruebas inespecíficas pero útiles para sospechar la infección y para seguir su evolución.

Las diferentes técnicas de imagen presentan ventajas e inconvenientes dependiendo del tipo de osteomielitis. La radiografía convencional es poco sensible en los primeros días de evolución, pero es siempre conveniente por su fácil realización, bajo coste y su utilidad en el seguimiento de la infección. La gammagrafía ósea (muy sensible pero poco específica) y las pruebas más complejas como la tomografía computarizada y la resonancia magnética suelen estar indicadas para confirmar diagnósticos ambiguos.

El estudio histopatológico de biopsia ósea puede ser necesario si no se ha llegado al diagnóstico definitivo con las técnicas de imagen.

El estudio microbiológico es decisivo para el diagnóstico etiológico y para la elección del tratamiento antimicrobiano correcto.

Las muestras adecuadas para el **diagnóstico microbiológico** de osteomielitis son:

- **Hemocultivos**, son positivos en casi el 50% de las osteomielitis hematógenas.
- Material extraído por punción de abscesos cerrados.
- **Líquido articular**, si existe derrame articular, puede ser positivo en las osteomielitis hematógenas.
- **Tejido óseo**, obtenido por cirugía o biopsia percutánea.

Los escobillones de las heridas y fístulas deben evitarse porque frecuentemente están contaminadas con flora de la piel.

Si es posible, las muestras para cultivo deben tomarse antes de instaurar el tratamiento antibiótico y enviarse rápidamente al laboratorio por la posible presencia de microorganismos lábiles.

32.1.4 Tratamiento

La osteomielitis suele requerir tratamiento combinado médico-quirúrgico. Los antibióticos deben elegirse en función de los microorganismos que la producen y administrarse durante períodos largos (no menos de 4-6 semanas). Deben elegirse antibióticos que penetren y se difundan perfectamente en el tejido óseo.

Dependiendo de la gravedad del cuadro y del tipo de osteomielitis, una vez recogidas las muestras para el estudio microbiológico puede instaurarse tratamiento antimicrobiano empírico mientras se conoce el agente causal.

32.2 ARTRITIS SÉPTICA

Es una reacción inflamatoria aguda debida a la invasión por microorganismos piógenos de las articulaciones nativas; se trata de una urgencia médica, ya que si no existe un tratamiento rápido y adecuado se puede llegar a la destrucción del cartílago articular. Es una enfermedad que aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años, o con factores predisponentes como inmunodepresión, artritis reumatoide o drogadicción.

32.2.1 Patogenia y etiología

Se puede producir por diseminación hematógena de las bacterias a partir de un foco infeccioso o por inoculación directa tras traumatismos, procedimientos diagnósticos, intervención quirúrgica, etc. Algunos microorganismos tienen

Tabla 32.2 Etiología de la artritis séptica

Situación clínica	Microorganismos frecuentes	Menos frecuentes
Paciente menor 5 años	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococos (grupo A, B, C o G, <i>Streptococcus pneumoniae</i>) <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella</i> spp. BGN (<i>Kingella kingae</i> en menores 2 años)
Paciente adulto no inmunodeprimido	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococos (grupo A, B, C o G, <i>Streptococcus pneumoniae</i>) <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Otros*
Paciente mayor de 60 años, ADVP, inmunodeprimido o con herida penetrante	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Estreptococos</i> (grupo A, B, C o G, <i>Streptococcus pneumoniae</i>) BGN (Enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Anaerobios	<i>Nocardia</i> spp. <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Candida</i> spp. Otros hongos

ADVP, adictos a drogas por vía parenteral.
**Brucella* spp., *Pasteurella multocida*, *Borrelia burgdorferi*.

especial facilidad para adherirse al tejido sinovial (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*), lo cual favorece la aparición de la infección, que da lugar a una respuesta celular inflamatoria aguda.

El microorganismo aislado depende de la edad y de las características del paciente, así como del origen de la infección. En la tabla 32.2 aparece la etiología más frecuente según grupos de edad y patología asociada. El microorganismo más frecuentemente aislado es *S. aureus*, seguido de otras especies de los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*, y bacilos gramnegativos. En la actualidad, la artritis por *N. gonorrhoeae* es poco frecuente (menos del 1%). En niños menores de 5 años era frecuente la artritis por *H. influenzae* hasta la introducción de la vacuna frente al tipo b, por lo que actualmente se ha convertido en una entidad clínica rara; *Kingella kingae* (sección 14.5) debe tenerse en cuenta como causa probable de artritis en niños menores de 2 años.

Las artritis por *Brucella* spp., micobacterias y algunos hongos suelen ser de evolución

crónica y las manifestaciones clínicas que producen son distintas de las observadas en artritis agudas producidas por bacterias piógenas.

32.2.2 Manifestaciones clínicas

La localización más frecuente es la rodilla (50%), seguida de la cadera (20%), el hombro (8%), el tobillo (7%) y la muñeca (7%), aunque puede afectar a cualquier articulación. La artritis séptica suele ser monoarticular, aunque en pacientes inmunodeprimidos, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) o con artritis reumatoide se pueden ver afectadas varias articulaciones, siendo en estos casos *S. aureus* el principal agente etiológico. Los pacientes suelen tener fiebre y presentar tumefacción, dolor, signos inflamatorios e impotencia funcional en la articulación afectada. Las secuelas funcionales permanentes se observan en el 40% de los casos y la mortalidad varía entre el 5 y el 20%, siendo más alta en los pacientes mayores de 65 años y cuando existe afectación poliarticular.

32.2.3 Diagnóstico

En estas infecciones es fundamental conocer el agente etiológico con la mayor rapidez posible para poder instaurar una terapia antibiótica adecuada, ya que las consecuencias de un tratamiento inadecuado pueden ser devastadoras para la articulación implicada, con una rápida destrucción articular que iría acompañada de una pérdida irreversible de funcionalidad.

El diagnóstico, además del cuadro clínico y otras pruebas complementarias, se basa en el análisis del líquido sinovial tomado por medio de artrocentesis de la articulación afectada, realizando los siguientes estudios:

- Observación del aspecto macroscópico y recuento celular: un líquido turbio con un recuento $> 50-150$ leucocitos $\times 10^9/l$ y predominio polimorfonuclear ($> 75\%$) sugiere una artritis séptica.
- Determinación de algunos parámetros bioquímicos: la glucosa suele estar baja y las proteínas, ácido láctico y LDH, altos, aunque esto no descarta otras causas de artritis inflamatorias.
- Presencia de microcristales para descartar gota.
- Tinción de Gram, que suele ser positiva en el 45% de los casos.
- Cultivo microbiológico en medios de cultivo para bacterias aerobias y anaerobias (sensibilidad aproximada del 80% en pacientes no tratados).
- Los hemocultivos son también de gran valor diagnóstico, y son positivos en el 50-70% de los casos.
- Los métodos moleculares (como la reacción en cadena de la polimerasa) pueden resultar útiles para detectar infecciones producidas por microorganismos de difícil crecimiento (p. ej., *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi* y algunos anaerobios).

En algunos pacientes, como los ADVP, pueden afectar a las articulaciones axiales

(esternoclavicular, condrocostal, sacroilíacas y sínfisis pubiana), acumulándose muy poca cantidad de líquido sinovial; en estos casos, el diagnóstico se basa en las pruebas radiológicas, gammagrafía ósea, resultados de los hemocultivos y en el cultivo de muestra obtenida por punción o biopsia.

32.2.4 Tratamiento

Consiste en el drenaje de la articulación junto con el tratamiento antimicrobiano adecuado, además de otras medidas como inmovilización de la articulación afectada y posterior rehabilitación.

El drenaje puede realizarse por medio de artrocentesis, artroscopia o, en casos en los que no se consiga controlar la infección, por medio de drenaje quirúrgico abierto o artrotomía. Además de su utilidad diagnóstica, tiene efecto terapéutico al disminuir el inóculo bacteriano, la presión intraarticular y la presencia de productos de la cascada antiinflamatoria.

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse de manera inmediata una vez realizado el drenaje articular e ir dirigido al germen sospechado según los resultados de la tinción de Gram y características del paciente (edad, posibles enfermedades de base, situación clínica, etc.). Una vez confirmada la etiología, el tratamiento debe reajustarse, siempre teniendo en cuenta la evolución clínica, según los datos obtenidos en el antibiograma.

32.3 INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Es la complicación más frecuente de la cirugía ortopédica de implantación de prótesis articular o artroplastia. Actualmente, la prevalencia de la infección asociada con prótesis articular (IPA) es del 1% en la cadera, del 2,5% en la rodilla y en las infecciones asociadas con material de osteosíntesis, aproximadamente del 5%. La

mortalidad relacionada no es elevada (del 2-7% en pacientes mayores de 80 años), pero afecta de manera significativa a la calidad de vida de los pacientes, que suelen ser personas de edad avanzada, y conlleva un elevado coste económico.

32.3.1 Patogenia y etiología

La infección se produce en la mayoría de los casos durante el acto quirúrgico para la implantación de la prótesis (60%), generalmente a partir de la flora epitelial del paciente y más raramente del personal sanitario o del ambiente del quirófano. La infección también puede ocurrir después de la cirugía, a partir de infecciones superficiales, por diseminación hematógena a partir de un foco distante o contiguo de infección o por procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

La presencia del biomaterial protésico predispone a la infección, principalmente porque estos materiales se recubren de proteínas del tipo adhesinas que facilitan la adherencia de las bacterias, sobre todo del género *Staphylococcus*. Estos microorganismos además, como se ha comentado anteriormente, elaboran una sustancia de carácter polisacárido denominada glicocálix, lo cual facilita la formación de una biopelícula o biofilm en la que quedan englobados los microorganismos.

Los microorganismos más frecuentemente aislados son los cocos grampositivos, sobre todo el género *Staphylococcus*. En la tabla 32.3 se resume la etiología más frecuente.

32.3.2 Clasificación

Se basa en el momento de aparición tras la colocación de la prótesis y en el origen de la infección:

- Infección posquirúrgica precoz (tipo 1): aparece durante el primer mes tras la cirugía, se origina en el acto quirúrgico y suele estar producida por microorganismos altamente patógenos (*S. aureus*, enterobacterias, etc.).

Tabla 32.3 Etiología de la artritis asociada a prótesis articulares

Microorganismo	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	33-56
<i>Staphylococcus aureus</i>	9-33
Bacilos gramnegativos	6-20
<i>Streptococcus</i> spp.	9-14
<i>Enterococcus</i> spp.	3-9
Anaerobios (<i>Propionibacterium</i> spp.)	2-12
Flora mixta	10-11

- Infección tardía crónica (tipo 2): se presenta a partir del segundo mes, se origina también durante la cirugía y es producida por microorganismos poco patógenos (*Staphylococcus coagulasa* negativo, *Propionibacterium* spp.) o en bajo inóculo.
- Infección hematógena aguda (tipo 3): menos frecuente, se produce por diseminación hematógena a partir de un foco de infección y es de aparición aguda. Puede aparecer de manera precoz o tardía.
- Cultivos intraoperatorios positivos (tipo 4): realmente son infecciones crónicas tardías. No existe sospecha de infección, y ésta se detecta tras intervención para recambio de prótesis por su «aflojamiento aséptico», tras la obtención de varios cultivos positivos con el mismo microorganismo y presencia de pus en la articulación.

32.3.3 Manifestaciones clínicas

En las IPA de aparición precoz suele haber signos sistémicos, como fiebre, acompañado de dolor, eritema, calor, tumefacción en la articulación y, a veces, supuración de la herida quirúrgica. En las de aparición tardía la fiebre suele estar ausente y el dolor surge sobre todo con el movimiento y la carga de peso, siendo la presencia de fístula, a veces, el único signo.

32.3.4 Diagnóstico

En las infecciones precoces y en las de origen hematógeno, la rapidez del diagnóstico es fundamental para intentar salvar la prótesis; en las infecciones tardías el objetivo es diferenciar entre infección protésica o su aflojamiento aséptico.

El diagnóstico microbiológico se basa en el estudio de:

- Líquido articular obtenido por aspiración de la articulación o en acto quirúrgico. El punto de corte para considerar que puede haber infección se ha establecido en más de $1,7$ leucocitos $\times 10^9/l$ o predominio del 65% de polimorfonucleares. En estas infecciones la positividad de la tinción de Gram suele ser inferior al 25% y la del cultivo está entre el 45-86%.
- Muestras articulares quirúrgicas obtenidas en distintas localizaciones alrededor de la prótesis: tejido periprotésico, membrana sinovial, biopsia ósea periarticular, secreciones de la interfase cemento-hueso, etc.

Estas muestras deben cultivarse en medios para bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo medios líquidos enriquecidos, durante 7 días. El cultivo de muestras quirúrgicas, con una sensibilidad del 70%, es el procedimiento diagnóstico de referencia, aunque a veces es difícil de interpretar, ya que los microorganismos aislados suelen ser contaminantes habituales (*Staphylococcus coagulasa* negativo, *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, etc.). Se recomienda enviar 3-6 muestras para valorar si el microorganismo aislado es contaminante o productor de la infección; a medida que aumenta el número de muestras positivas con el mismo microorganismo, la probabilidad de infección es mayor.

No son muestras recomendables el exudado de herida quirúrgica o de la fístula, que pueden estar contaminados con flora superficial de la piel y aportar datos erróneos.

Los hemocultivos tienen un papel fundamental cuando la infección es de origen hematógeno.

En cuanto al empleo de métodos moleculares para el diagnóstico de estas infecciones, su utilidad está aún por demostrar.

Otras pruebas complementarias, como la radiología o la gammagrafía ósea son de utilidad limitada; sin embargo, como sucede en osteomielitis, parámetros inespecíficos como la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva suelen estar elevados en la IPA y ayudan al diagnóstico, sobre todo de la infección tardía.

32.3.5 Tratamiento

Es necesario instaurar un tratamiento antibiótico adecuado de forma precoz y elegir el abordaje quirúrgico más conveniente en cada caso, para mejorar el pronóstico y minimizar las complicaciones.

El objetivo primario de la antibioterapia es curar la infección conservando la prótesis. Para ello deben emplearse antibióticos activos frente al agente etiológico, que alcancen buenas concentraciones y que sean estables en el hueso y en el interior del biofilm, que no sean inductores de resistencias y con poca toxicidad en tratamientos prolongados. En infecciones estafilocócicas, la rifampicina en combinación con otros agentes antiestafilocócicos (quinolonas, clindamicina, linezolid, cotrimoxazol) es el tratamiento de elección.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, en las infecciones precoces y en las de origen hematógeno se puede abordar como un desbridamiento inicial para intentar salvar la prótesis (tasa de curación del 50-70%).

En las infecciones crónicas tardías normalmente es necesario retirar la prótesis, seguida de recambio en un tiempo (retirada de la prótesis y colocación de una nueva en el mismo acto quirúrgico) o en dos tiempos (retirada de la prótesis, antibioterapia sistémica y local durante 6 semanas y colocación de nueva prótesis).

Infecciones generales de la boca

María Luisa Gómez-Lus Centelles,
José Luis Valle Rodríguez y
María del Carmen Ramos Tejera

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conceptos generales: eubiosis, disbiosis, nicho ecológico.
- Sistemas defensivos de la cavidad oral. Microbiota.
- Biofilm.
- Infecciones no odontogénicas de la boca.
- Modificaciones de la cavidad oral en relación con enfermedades sistémicas.

33.1 INTRODUCCIÓN

La cavidad oral se compone de un conjunto de tejidos asociados a numerosos microorganismos que constituyen ecosistemas, en modificación constante. Según la composición de la microbiota y los tejidos, se dividen en saliva, superficie epitelial del surco crevicular, superficie dental del surco crevicular, dorso de la lengua y epitelio bucal. Cuando este sistema ecológico está en equilibrio se denomina **eubiosis**, y cuando se altera se conoce como **disbiosis**, correspondiendo a una boca enferma a partir de la cual pueden iniciarse procesos que desencadenen la destrucción del diente y/o sus tejidos de soporte.

habitual unas 20 especies, entre las que predomina la microbiota grampositiva, principalmente los estreptococos del grupo *viridans* (sección 11.2.5), que componen el 90% de la microbiota oral. El resto de microorganismos presentes se distribuyen entre cocos gramnegativos como *Neisseria*; bacilos grampositivos como *Actinomyces* (bacilos grampositivos anaerobios ramificados), *Lactobacillus* (sección 12.5) y *Bifidobacterium*; bacilos gramnegativos anaerobios (sección 13.6) como *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, etc. Aunque en menor proporción, también podemos encontrar en la cavidad oral normal espiroquetas comensales y hongos como *Candida albicans*.

33.2 MICROORGANISMOS

En la cavidad oral se pueden aislar más de 200 especies de diferentes microorganismos; la mayoría corresponde a la microbiota transitoria o de paso, quedando como microbiota residente o

33.3 MECANISMOS DE DEFENSA

Al ser la boca una cavidad abierta, está continuamente expuesta a múltiples agresiones que atentan contra este ecosistema en equilibrio. Por ello posee diversos mecanismos defensivos

Tabla 33.1 Mecanismos defensivos de la cavidad bucal

- Integridad de la mucosa oral
- Masticación y deglución
- Sistema linfoide
- Saliva
- Líquido gingival
- Microbiota normal de la cavidad bucal

y antiinfecciosos, que evitan la colonización, crecimiento y penetración de microorganismos, tanto de origen exógeno como endógeno (tabla 33.1). Entre ellos se encuentran la propia integridad de la mucosa oral, que actúa como barrera protectora por acción de leucocitos, linfocitos o anticuerpos, componentes de sus diferentes capas, o del moco, secretado con acción antiadherente de bacterias a dicha mucosa. Otros mecanismos como la masticación y la deglución actúan arrastrando a los microorganismos al tracto digestivo, donde la mayoría serán destruidos. El sistema linfoide, tanto extrabucal como intrabucal, será otro elemento protector por medio de los linfocitos T y B, que actúan directamente o mediante la secreción de IgA secretora. Por último, se encuentran la saliva y el líquido gingival: la primera realiza un importante papel por su acción de arrastre y mantenimiento del pH bucal; además, posee entre sus componentes sustancias como la lisozima, la lactoferrina o la lactoperoxidasa con potente acción antibacteriana, y las glucoproteínas que originan un revestimiento acelular (sin células) libre de bacterias sobre la superficie dental denominada película adquirida. Algo parecido ocurre con el líquido gingival, que es rico en inmunoglobulinas, complemento y células, principalmente neutrófilos y linfocitos. Aparte de estos sistema puramente anatómofisiológicos, los propios microorganismos (sección 4.3) también colaboran en esta acción defensiva, actuando directamente como una barrera que evita la colonización de patógenos

en la propia cavidad oral, o liberando sustancias como las bacteriocinas, con acción tóxica sobre microorganismos como *Streptococcus pyogenes*, lo que evita su colonización en la mucosa oral.

33.4 FORMACIÓN DE LA PLACA

Cuando se altera el equilibrio entre los mecanismos defensivos y los elementos agresores se instaura el proceso infeccioso en la cavidad oral, asociado con la formación de la **placa dental**. Si no hay higiene dental, la película adquirida que recubre el diente es colonizada y reemplazada por la placa bacteriana, placa dental constituida por la acumulación de bacterias y productos extracelulares, incluidos en un glicocálix, factor casi siempre responsable del origen del proceso infeccioso. Muchas bacterias forman complejos de comunidades bacterianas (**sésiles**) adheridas a la superficie llamadas biofilms (fig. 33.1). Las bacterias que se encuentran dentro de biofilms tienen características diferentes de las planctónicas de la misma especie, incluyendo una tolerancia incrementada significativa a los tratamientos antimicrobianos y a la respuesta inmune. La formación del biofilm es un ejemplo de conducta de las comunidades microbianas. Las bacterias grampositivas y gramnegativas se coordinan a través de la comunicación célula a célula mediada por señales pequeñas y difusibles. Este fenómeno se llama quórum *sensing*, densidad o masa crítica de la población bacteriana en el entorno próximo a cada célula, prevalente entre bacterias simbióticas o patogénicas asociadas con plantas y animales. Muchos de los fenotipos regulados por la comunicación célula-célula están implicados en la colonización y la virulencia bacteriana.

La placa dental es un ejemplo de biofilm. En su desarrollo destacan la capacidad de adhesión de las células suspendidas a las células adheridas (cohesión); algunas células

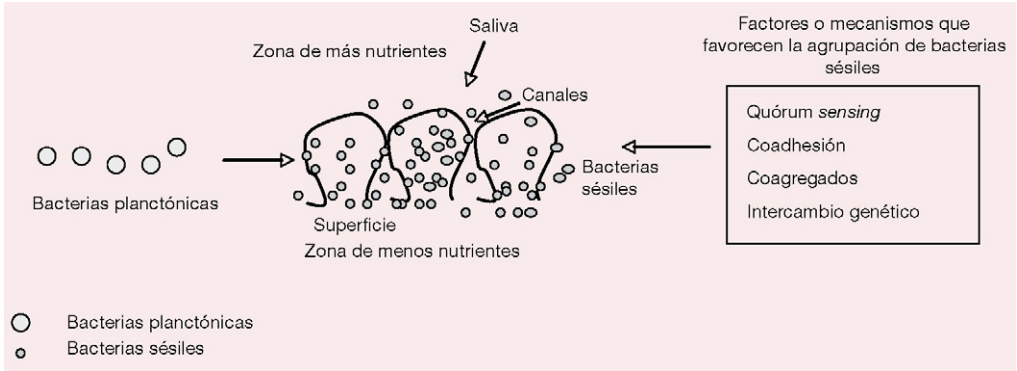


FIGURA 33.1

Estructura de la biocapa.

suspendidas están, además, coagregadas y se adhieren a las células adheridas como coagregados, definiéndose la congregación como el reconocimiento específico célula-célula y la adherencia de tipos celulares genéticamente distintos. Las congregaciones pueden ser intragenéricas (*Streptococcus oralis* congrega con *Streptococcus gordonii*), intergenérica (*Streptococcus oralis*-*Streptococcus gordonii* congrega con *Actinomyces oris*) o multigenérica (todos los anteriores con *Fusobacterium nucleatum*) (fig. 33.2).

Podemos clasificar las infecciones orales en dos grandes grupos:

1. Infecciones **odontógenas**, relacionadas con el diente y sus tejidos de soporte. Por su

especial trascendencia se tratan específicamente en otro capítulo.

2. Infecciones no odontógenas, como las que afectan a mucosa oral, la lengua o las glándulas salivales.

33.5 INFECCIONES DE LA BOCA NO ODONTÓGENAS

En ocasiones, la cavidad oral es el lugar en el que se manifiestan determinadas infecciones sistémicas, de etiología bacteriana, viral o micótica. Las más frecuentes son las lesiones blanquecinas pegajosas y de gran fijación a la mucosa asociadas con *Candida albicans*.

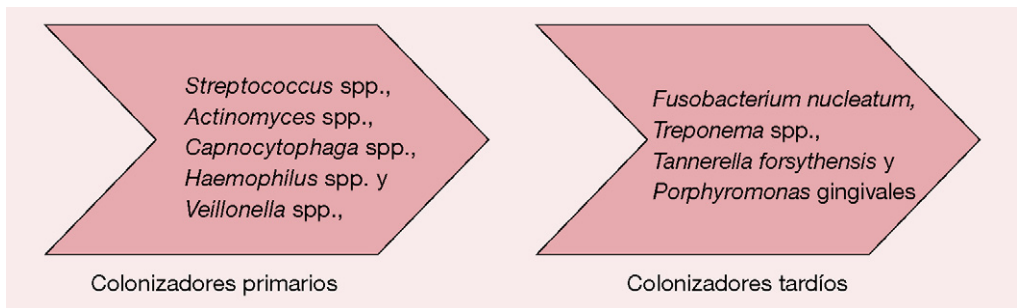


FIGURA 33.2

Desarrollo de biofilm en boca.

FERNANDO

Más raramente pueden encontrarse lesiones ulcerosas como las originadas por *Treponema pallidum* en la sífilis; lesiones exudativas eritematosas por *Neisseria gonorrhoeae* en la gonococia; lesiones exantemáticas con o sin componente edematoso por estreptococo beta hemolítico del grupo A en el caso de la escarlatina y erisipela; lesiones vesiculosas en piel o mucosas asociadas a herpes simple o las lesiones típicas asociadas a rubéola o sarampión entre otras.

El paciente con VIH puede presentar lesiones orales asociadas a su propia enfermedad o por micosis asociadas a la inmunodepresión.

La gingivitis necrosante, o angina de Vincent, es una infección grave de la mucosa oral causada fundamentalmente por una asociación de microorganismos anaerobios, incluyendo bacilos gramnegativos y espiroquetas.

33.6 IMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS EN LA CAVIDAD ORAL

Una de las zonas menos exploradas en el estudio sistemático del paciente ante cualquier patología que no sea la específicamente de vías aéreas superiores o puramente odontológica es la cavidad oral, lugar donde no sólo se asentarán procesos infecciosos responsables, a distancia de diferentes patologías tanto locales como sistémicas, sino que, además, dicha mucosa oral será uno de los lugares donde serán observables, en ocasiones precozmente, diferentes manifestaciones de enfermedades sistémicas de diversas etiologías.

Por lo tanto, a la hora de evaluar cualquier lesión en cavidad oral, tendremos que descartar, en la primera impresión, si la etiología es infecciosa, ya por gérmenes locales o diseminados de otros focos, o es el resultado de la acción de una determinada enfermedad extraoral, tanto localizada como sistémica, o

efecto secundario de sus tratamientos correspondientes.

Los microorganismos localizados en la cavidad oral, asociados con diferentes factores (vías de diseminación, poder patogénico del propio germen o por la respuesta inmune del huésped), serán responsables de diferentes procesos sobre la propia mucosa oral o a distancia por acción sistémica. En relación con los mecanismos de diseminación, tendremos que considerar por contigüidad, deglución, aspiración, vía

Tabla 33.2 Enfermedades sistémicas con lesión en la cavidad oral

1. Autoinmunes

- Pénfigo oral
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso diseminado
- Esclerodermia

2. Endocrinas

- Hipofunción hipofisaria
- Hiperparatiroidismo o síndrome de Recklinghausen
- Hipoparatiroidismo

3. Hematológicas

- Anemias ferropénicas o megaloblásticas
- Coagulopatías: hemofilia, púrpura
- Poliglobulia
- Hemocromatosis
- Leucemia mieloide crónica
- Linfomas no hodgkinianos

4. Digestivo

- Enteropatías
- Síndrome de malabsorción
- Enfermedad de Crohn

5. Etiología no conocida

- Estomatitis aftosa
- Liquen plano
- Acanthosis *nigricans* maligna

6. Origen farmacológico

- Fenilhidantoínas
- Sales de oro
- Antimitóticos, antibióticos

sanguínea y linfática. En relación con el poder patogénico de los microorganismos causantes de la agresión, estará relacionado tanto por la acción directa del propio germen como por la acción indirecta o toxigénica. Por último, otro factor patogénico importante que se debe tener en cuenta es la respuesta inmune del huésped, tanto celular como humoral, allí donde se localice la agresión, provocando lesión tanto por una respuesta exagerada del sistema defensivo u opuestamente por ausencia de respuesta, como sería el caso de pacientes inmunodeprimidos por enfermedades de base congénita o adquirida.

Seguidamente se pretende, de un modo esquemático, facilitar el enfoque diagnóstico de las lesiones observables en la cavidad oral asociadas con enfermedades sistémicas no infecciosas (tabla 33.2).

Como se observa en la tabla 33.2, las enfermedades sistémicas que se pueden representar en la boca son muy variadas y algunas de ellas tienen una etiología poco conocida en la que se sospechan causas hereditarias, ambientales, paraneoplásicas, infecciosas o la asociación de diversos factores. En relación con las más frecuentes y de etiología conocida, podemos citar las asociadas con nefropatía crónica, patologías digestivas (síndrome de malabsorción, hepatopatías por virus C), trastornos hematológicos (leucemias, trombopenias y anemias), de base autoinmune (lupus eritematoso disseminado, síndrome de Sjögren) y cada vez más las asociadas con problemas carenciales.

Tras la sospecha clínica, el diagnóstico definitivo se obtendrá de los estudios complementarios llevados a cabo por el especialista correspondiente.

Infecciones odontógenas

34

Juan Ramón Maestre Vera,
Carmen Rodríguez Avial y
Antonio Bascones Martínez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Etiología de la infección odontológica y mecanismos patogénicos.
- Caries: concepto, clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención.
- Enfermedad periodontal (gingivitis-periodontitis): concepto y clínica.
- Diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones odontógenas.

Las infecciones odontógenas son las relacionadas con el diente y sus tejidos de soporte; incluyen la caries dental y la periodontitis, que describimos en este capítulo, así como los abscesos periodontales y apicales, la pulpitis o la pericoronaritis, entre otras.

34.1 CARIES

34.1.1 Introducción

La caries es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico y de etiología multifactorial que origina la destrucción del diente. En su aparición intervienen factores del huésped, de naturaleza estructural y funcional (diente, flujo de saliva, etc.), factores derivados de la dieta y factores relacionados con las bacterias cariogénicas (fig. 34.1). La caries dental conduce a la pérdida de las condiciones generales de salud del paciente; a la pérdida de piezas dentales que lleva a un deterioro estético y funcional (masticación) del paciente y a la pérdida de recursos económicos y de horas

de trabajo; de no ser tratada, puede conducir a graves complicaciones infecciosas locales y sistémicas. La caries dental es una de las enfermedades de mayor prevalencia en la población general, desde la infancia (erupción de los dientes caducos) hasta la edad senil. La probabilidad de que la enfermedad ocurra en un período de tiempo depende de una serie de **factores de riesgo** socioeconómicos y biológicos (tabla 34.1).

34.1.2 Etiopatogenia

La caries dental es un proceso de desintegración del diente que puede no limitarse a las partes inertes (esmalte y dentina) y afectar a la pulpa y los nervios (fig. 34.2).

Junto con los factores mencionados anteriormente, entre los que destacan la producción de saliva, la dieta, una higiene bucal correcta y el propio diente, diversos microorganismos son responsables de la patología infecciosa, pudiendo actuar en solitario, como *Streptococcus mutans* (sección 11.2.5) o generalmente en

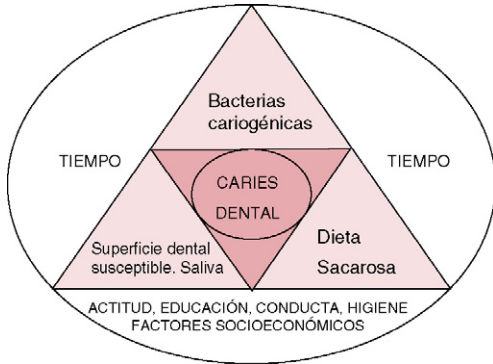


FIGURA 34.1

Factores etiológicos de la caries dental. Esquema de Paul Keyes (1969) modificado.

acción sinérgica con otras especies, como *Actinomyces viscosus* y *Lactobacillus* spp. (tabla 34.2). Los mecanismos de agresión bacteriana (patogénicos) son diversos, fundamentados en la capacidad de producir ácidos, la capacidad proteolítica y la capacidad de adherencia a las

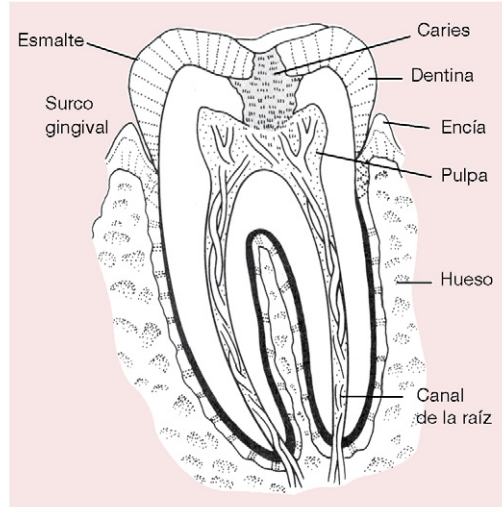


FIGURA 34.2

Estructura del diente y aparición de caries.

superficies lisas dentales. Las bacterias cariogénicas sintetizan enzimas como dextranasas y fructanasas, y producen abundantes ácidos orgánicos que reducen el pH y conducen a la desmineralización del esmalte dental (fig. 34.3).

Tabla 34.1 Factores de riesgo^a de la caries dental

Factores de riesgo socioeconómicos

- Recursos
- Actitudes
- Educación
- Costumbres
- Higiene oral

Factores de riesgo biológicos

- Genéticos
- Anatómicos (p. ej., fractura dental, maloclusión)
- Nutrición (mineralización)
- Edad (maduración eruptiva, retracción gingival)
- Composición y flujo salival
- Enfermedades sistémicas, tratamientos (radioterapia, quimioterapia)
- Estrés, bruxismo, otros

^aSe define como factor de riesgo la probabilidad de que ocurra un evento en un período de tiempo específico.

Tabla 34.2 Infecciones odontógenas y principales microorganismos asociados

Caries dental

- *Streptococcus mutans*
- *Lactobacillus* spp.
- *Actinomyces viscosus*
- *Capnocytophaga* spp.

Enfermedad periodontal

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Prevotella intermedia*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Tannerella forsythia*
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- *Treponema denticola*
- *Eikenella corrodens*
- *Parvimonas micra*
- *Selenomonas* spp.

FERNANDEZ

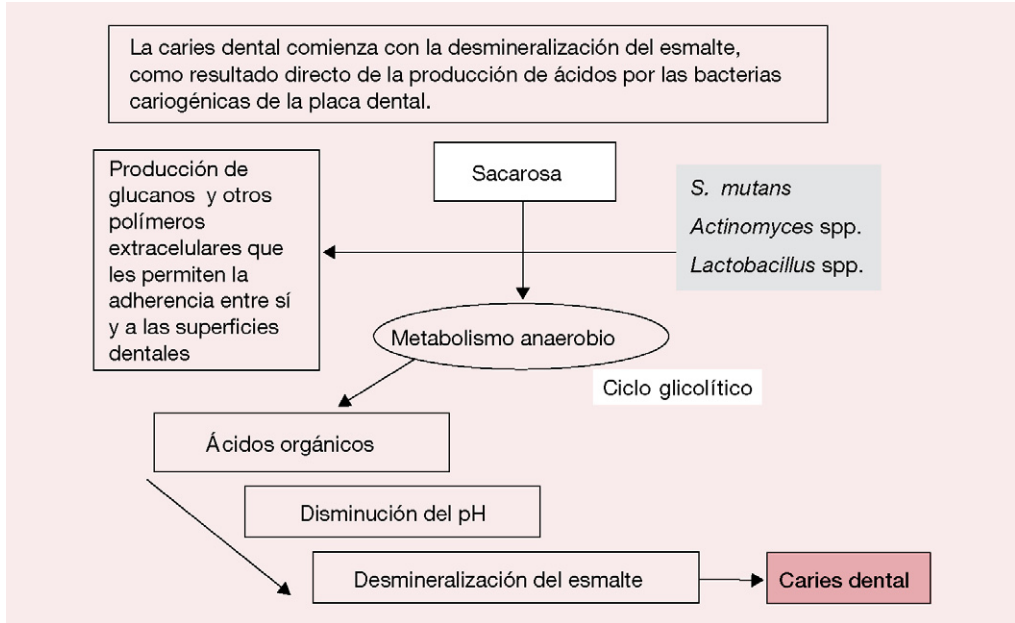


FIGURA 34.3

Bacterias cariogénicas, producción de ácidos y desmineralización del esmalte.

Algunas bacterias, como los estreptococos del grupo *mutans* y los *Lactobacillus*, se caracterizan por su capacidad acidógena (productora de ácido) y acidúrica (capacidad de crecer en pH ácidos); también poseen la capacidad de producir glucanos insolubles de la sacarosa, importantes elementos asociados con la formación de glicocáliz (sección 2.5.4) y, por tanto, con la fijación y colonización de estructuras dentarias.

En la caries, los ácidos orgánicos, secundarios al metabolismo bacteriano de los hidratos de carbono de la dieta, originan en un primer momento la desmineralización del esmalte, que será continuado por medios mecánicos y enzimáticos. La formación de ácido es paralela a la ingestión de azúcar; cuando la velocidad de desmineralización supera a la remineralización se producirá la corrosión del esmalte y la formación de cavidades en el diente, con posterior afectación de la dentina y de la pulpa (pulpitis).

La caries más frecuente es la que se origina en la corona dentaria, rodeada totalmente por esmalte, sobre todo en las zonas de mayor retención y difícil limpieza como las fosas o fisuras, y en las áreas interproximales de los dientes. La clínica de la caries comienza por la observación de cambios de color y brillo del esmalte, y por la aparición de manchas blancas (como tiza), con pérdida de consistencia por la desmineralización de los tejidos afectados. A medida que avanza el proceso patológico, se reblandecen y destruyen los tejidos (esmalte y dentina), y se forman cavidades. Conforme va evolucionando la enfermedad, aumenta la destrucción de los tejidos, aparece dolor, se produce afectación de la pulpa dental y puede conducir a la patología periapical con formación de abscesos y signos locales de inflamación (flemón).

Con menor frecuencia, la caries puede comenzar en el cemento radicular. Este hecho es especialmente frecuente en ancianos que sufren

procesos de retracción de la encía, con exposición de la raíz del diente y en pacientes con procesos inflamatorios que afectan al periodonto.

34.1.3 Diagnóstico

Se realiza con la exploración meticulosa de la cavidad oral, los exámenes radiológicos (para identificación de lesiones ocultas, abscesos apicales, etc.), y mediante el cultivo y recuento en saliva de bacterias cariogénicas como *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* spp. Los recuentos elevados de colonias en el cultivo ($\geq 10^5$ UFC/ml de *Lactobacillus* y $> 10^6$ UFC/ml de *Streptococcus mutans*) van a ser indicadores de la caries. Actualmente, existen sistemas de laminocultivos, fáciles de utilizar, que permiten hacer un control de los programas preventivos y un seguimiento en la evolución del paciente.

34.1.4 Tratamiento

Se realiza mediante la eliminación mecánica de los tejidos dañados y posterior restauración dental con materiales de obturación, junto con medidas de higiene oral, eliminación mecánica de placas dentales, aplicación de antisépticos como clorhexidina y de flúor en forma de colutorios o barnices.

En algunas ocasiones se requiere el empleo de antimicrobianos sistémicos, como son los casos de pulpitis (endodontitis) y de abscesos periapicales. El tratamiento antimicrobiano tiene como objetivos evitar la extensión local de la infección, reducir la carga bacteriana en el foco infeccioso y prevenir las complicaciones sistémicas. En los casos anteriores, se debe completar el tratamiento con desbridamiento quirúrgico, drenaje de abscesos y tratamiento del conducto (canal radicular). El antimicrobiano seleccionado debe ser activo frente a las bacterias implicadas en el proceso infeccioso, destacando por su mayor eficacia amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina y metronidazol.

34.1.5 Prevención

Se lleva a cabo con medidas que incidan en el control de los factores de riesgo y tiendan a evitar la aparición de la enfermedad. Entre ellas destacamos: la educación sanitaria; la información y motivación del paciente; el control de la dieta, con disminución del consumo de azúcar y alimentos pegajosos; la mejora de los hábitos higiénicos bucodentales (cepillado, hilo dental, cepillo interproximal); el sellado de fisuras; la aplicación de flúor, tanto en barnices como en colutorios, que aumenta la resistencia del esmalte a la desmineralización por los ácidos; el uso de antisépticos tópicos, que pueden reducir la placa, como clorhexidina, y la eliminación mecánica periódica de la placa dental como aspecto fundamental.

34.2 ENFERMEDAD PERIODONTAL: GINGIVITIS Y PERIODONTITIS

34.2.1 Introducción

El periodonto es el sistema de fijación del diente y se compone de encía (mucosa que recubre las apófisis óseas y rodea la porción cervical del diente), ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar. El periodonto cumple dos funciones fundamentales: da soporte a la pieza dentaria y la defiende del medio externo.

34.2.2 Etiopatogenia y clasificación

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio y degenerativo crónico de los tejidos de anclaje y soporte del diente. Se trata de un proceso patológico de tipo infeccioso en el que interviene una microbiota mixta con predominio de especies periodonto-patógenas anaerobias como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Tannerella forsythia* (tabla 34.2). La enfermedad periodontal es una de las enfermedades inflamatorias

crónicas de mayor prevalencia en la población adulta y de no tratarse correctamente conduce a la pérdida de piezas dentarias.

La enfermedad se asocia sobre todo con el desarrollo de placas dentales, con la pérdida del equilibrio entre los microorganismos que colonizan la encía y el sistema defensor del surco gingival (fig. 34.4). En el caso de la enfermedad periodontal la dieta no parece influir en la patogenia, siendo sin embargo la microbiota periodontal subgingival (con mayor proporción de bacterias periodonto-patógenas gramnegativas anaerobias) la responsable de penetrar en el epitelio y provocar una respuesta inflamatoria con destrucción del periodonto (fig. 34.5).

La placa dental se suele iniciar en la zona supragingival como un proceso de sucesión microbiana con varias fases: sobre la película adquirida se produce la colonización primaria, bacterias procedentes de la saliva se adhieren a la capa mucosa anterior, siendo los estreptococos orales (*S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguis*) los primeros colonizadores, seguidos de *Actynomices viscosus* y otros estreptococos. Más tarde continúa la agregación y coagregación bacteriana, originando la colonización secundaria, con la adherencia de microorganismos a la película inicial en menor cantidad. Las bacterias comienzan a aumentar en número, consumiendo oxígeno por su propio metabolismo, y las bacterias aerobias son sustituidas por anaerobias como *Fusobacterium* spp. La

placa madura, que es la siguiente en formarse durante la evolución de la placa dental, es más estable y está formada por cocos grampositivos (50%), bacilos grampositivos anaerobios, bacilos gramnegativos anaerobios y *Treponema*. Pasado el tiempo, la placa madura mineraliza formando los cálculos o sarro dental.

La enfermedad periodontal se clasifica según sus características de presentación clínica (tabla 34.3), y destacan la gingivitis y la periodontitis crónica.

Tabla 34.3 Clasificación de la enfermedad periodontal

I. Enfermedad gingival (gingivitis)

- Inducida por placa dental
- No inducida por placa

II. Periodontitis crónica

- Localizada
- Generalizada
- Refractaria

III. Periodontitis agresiva

- Localizada
- Generalizada
- Refractaria

IV. Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica

- Asociada con alteraciones hematológicas
- Asociada con alteraciones genéticas

V. Enfermedad periodontal necrosante

- Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)
- Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)

VI. Abscesos del periodonto

- Absceso gingival
- Absceso periodontal
- Absceso pericoronar

VII. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas

VIII. Periodontitis relacionada con deformaciones

- Trauma oclusal
- Deformaciones mucogingivales
- Otras

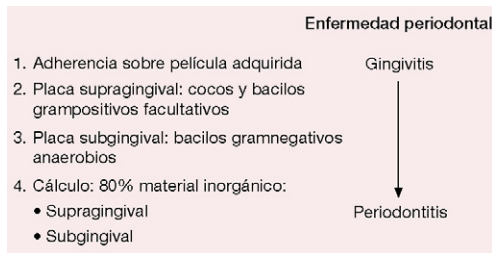


FIGURA 34.4

Formación de la placa dental y relación con la enfermedad periodontal.

FERNANDEZ

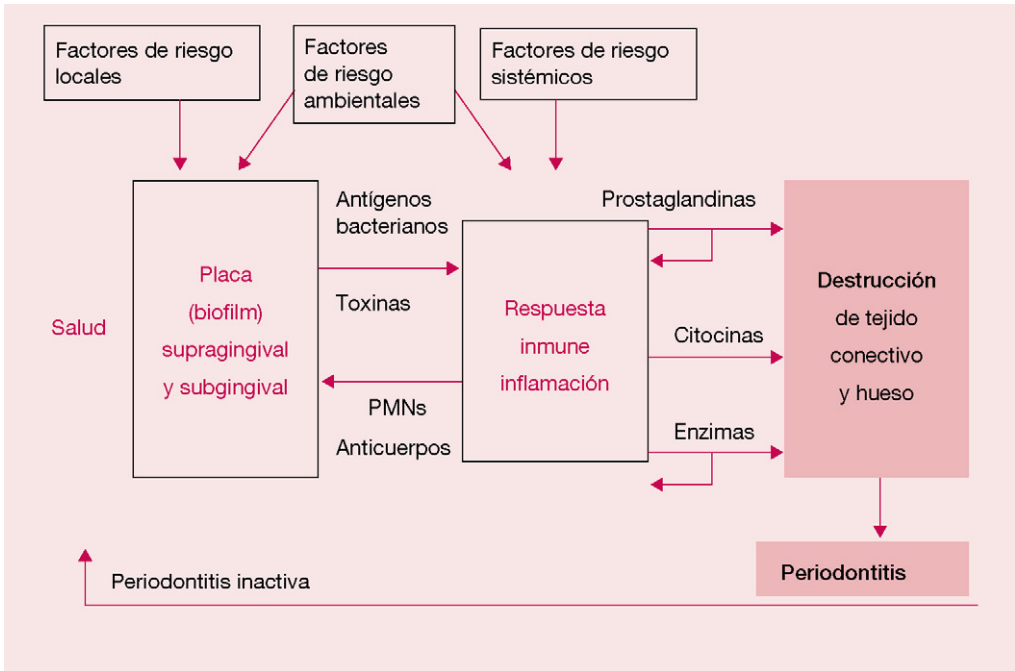


FIGURA 34.5

Enfermedad periodontal en proceso.

Gingivitis

La **gingivitis** es un proceso inflamatorio reversible que afecta a los tejidos blandos que rodean el diente. La encía es la única estructura afectada y no se ven dañados otros tejidos periodontales. La enfermedad suele evolucionar por brotes, y se asocia, en la mayor parte de los casos, a un control inadecuado de la placa supragingival. Se calcula que la enfermedad gingival presenta una prevalencia del 50% en la población adulta. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por cambios de coloración de la encía (de rosa pálido a rojo intenso), eritema marginal, modificación o pérdida del contorno normal de la encía, edema, pérdida de consistencia o ablandamiento del tejido, incremento del tamaño de la encía (que a veces puede cubrir parte de la corona dental), sangrado espontáneo o ante pequeños estímulos (p. ej., con el cepillado de dientes) y ausencia de bolsas periodontales al realizar el sondaje.

La gingivitis puede persistir durante un período prolongado de tiempo sin progresión significativa, o puede ser la precursora de la periodontitis. No toda gingivitis progresa a periodontitis. La progresión depende de los factores de riesgo del huésped (tabaquismo, mala higiene oral, déficit de la respuesta inmune, otros), y de factores microbianos (placa dental). En la gingivitis inducida por placa se producen un incremento de masa y grosor de la placa supragingival, y un sobrecrecimiento de bacterias en la encía.

La gingivitis puede verse modificada por factores favorecedores sistémicos como las gingivitis asociadas con cambios hormonales, las asociadas con discrasias sanguíneas (leucemia) y con la toma de fármacos (fenitoína, ciclosporina, nifedipino, etc.). Las gingivitis no inducidas por placa son menos frecuentes en la población general, están producidas por

un microorganismo o agente específico y suelen presentarse como formas extensas (gingivoestomatitis); entre ellas, las originadas por virus como el herpes simple I y el virus de la varicela, las causadas por hongos del género *Candida*, o las producidas por bacterias como *Treponema pallidum* (sífilis).

Periodontitis

La **periodontitis** se caracteriza por un proceso inflamatorio, irreversible, con cambios progresivamente destructivos que afectan a la estructura del periodonto, y por producir pérdida ósea. Por tanto, la periodontitis implica la destrucción de todos los tejidos de soporte (incluido el ligamento periodontal y el hueso alveolar), y amenaza la permanencia de la pieza dentaria. Se calcula que la periodontitis tiene una prevalencia del 30% en la población adulta.

El proceso patológico se inicia con la acumulación de placa dental subgingival y la maduración de una compleja estructura tipo biofilm, donde predominan las bacterias periodonto-patógenas anaerobias gramnegativas. La placa subgingival induce una respuesta del huésped caracterizada por la activación de respuestas inmunes e inflamatorias. La persistencia de la inflamación, con la producción excesiva de citocinas, de metabolitos del ácido araquidónico y de enzimas degradantes, conduce a la destrucción de los tejidos de soporte del diente (fig. 34.5).

Desde el punto de vista clínico, en la periodontitis destacan los siguientes signos: inflamación gingival, formación de bolsas periodontales (que pueden dar lugar a retracción gingival) y pérdida del hueso alveolar, que aparece episódicamente con fases de destrucción activa que alternan con fases de inactividad (fig. 34.5). Otros signos menos constantes son la movilidad dentaria y la supuración.

La **periodontitis crónica** es la forma clínica más frecuente. Se da más en adultos fumadores de ambos sexos, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Tiene una progresión lenta con

períodos de inactividad. Habitualmente es indolora. Suele presentarse con signos inflamatorios gingivales, abundante placa dental subgingival, bolsas periodontales profundas ≥ 4 mm, pérdida de soporte óseo y recesión de la encía. En fase avanzada aparece movilidad dentaria.

34.2.3 Diagnóstico

Se debe realizar bajo tres vertientes: *a)* **clínica**, que consiste en la exploración sistemática de la cavidad oral y el sondaje para medir la profundidad de las bolsas periodontales; *b)* el estudio **radiológico** para valorar la pérdida ósea, y *c)* el estudio **microbiológico**.

La composición de la microbiota periodonto-patógena puede ser un importante determinante en la elección del tratamiento; para ello se necesita recoger la muestra en la bolsa periodontal. Lo recomendado es insertar puntas de papel estéril en el interior de las bolsas que, una vez impregnadas, se introducen en tubos de transporte apropiados para su envío al laboratorio. Las técnicas de que se dispone para el estudio son: el análisis microscópico directo, método ideal para el recuento total de espiroquetas; el cultivo bacteriológico cualitativo y cuantitativo, necesario para identificar microorganismos poco habituales, para valorar proporciones de las especies periodonto-patógenas, y conocer los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos, y los métodos de biología molecular (PCR, hibridación con ácidos nucleicos) que logran la identificación rápida de los microorganismos periodonto-patógenos y permiten distinguir entre aquellos de alto o bajo potencial patogénico dentro de una especie.

34.2.4 Tratamiento

La primera medida para controlar la enfermedad periodontal es evitar la aparición de la placa dental, y cuando se instaura el proceso infeccioso, aplicar antisépticos locales, como

la clorhexidina, que reducen la formación de placa dental y la gingivitis.

Al ser la enfermedad periodontal una enfermedad infecciosa (en cuya etiopatogenia destaca la acumulación de bacterias en placas supra y subgingivales) el objetivo primordial será reducir la carga bacteriana y sus efectos lesivos sobre los tejidos periodontales, de forma que la reacción inflamatoria, la invasión tisular y la pérdida de soporte óseo características de esta enfermedad remitan. La clave del tratamiento consiste en la eliminación mecánica de la placa dental por raspado y alisado radicular (con cureta o por ultrasonidos). Dependiendo de las características del proceso y del paciente, el tratamiento óptimo de una determinada infección podría requerir el uso de antimicrobianos sistémicos o locales, tratamiento odontológico con desbridamiento de tejidos o cirugía, o bien la combinación de varios de ellos. Existe consenso en tratar con antibióticos sistémicos algunas formas clínicas de enfermedad periodontal como la periodontitis agresiva, la enfermedad periodontal necrosante (GUN y PUN), la pericoronaritis y el absceso periodontal (opcional según casos).

Tras establecer la necesidad de instaurar un tratamiento antibiótico, éste debe seleccionarse en función de su espectro de acción, estabilidad, difusión al foco de infección y menor toxicidad, y siempre que sea posible valorar el microorganismo causante y su sensibilidad en pruebas *in vitro* (antibiograma). Entre los antibióticos que pueden utilizarse se encuentran los betaláctamicos (como amoxicilina),

porque alcanzan concentraciones altas en líquido gingival y se difunden muy bien a través de tejidos con componente mucoide y purulento. No obstante, la presencia de betalactamasas, producidas por aproximadamente el 50% de las bacterias gramnegativas periodonto-patógenas de bolsas periodontales en pacientes con periodontitis, hace recomendable la asociación con un inhibidor de bet alactamasas (amoxicilina más ácido clavulánico) en las infecciones odontógenas; la clindamicina por su espectro de actividad sobre bacterias periodonto-patógenas aerobias y anaerobias; los macrólidos (espiramicina, azitromicina, claritromicina) por alcanzar altos niveles en tejidos orales y hueso alveolar, y las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) se han empleado en el tratamiento de las infecciones bucodentales como periodontitis. Otro antibiótico con buena actividad frente a bacterias anaerobias es el metronidazol, utilizado con éxito en gingivitis ulcerativa necrosante.

34.2.5 Prevención

Deben evitarse y controlarse los factores de riesgo (como el tabaquismo y la diabetes mellitus), mejorar los hábitos higiénicos bucodentales (cepillado, hilo dental, cepillo interproximal) y controlar el desarrollo de la placa dental.

Como aspecto fundamental destaca la eliminación periódica de la placa dental por medios mecánicos y la utilización de procedimientos químicos (como colutorios antisépticos) que inhiban el desarrollo de las placas dentales.

Infección asociada a la asistencia sanitaria

35

María Amelia Fernández Sierra,
María Elena Jiménez Romano,
María Carmen Ubago Linares y
Manuela Skodova

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Concepto de infección asociada a la asistencia sanitaria (IAAS).
- Trascendencia de la IAAS.
- Presentación y tipos más frecuentes de IAAS. *Bundles* de cada una de ellas.
- Control y prevención de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.
- Vigilancia epidemiológica de la IAAS y brotes nosocomiales.
- Medidas de prevención de la IAAS.

35.1 INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La infección hospitalaria, nosocomial o la expresión más reciente, y que utilizaremos en este capítulo, la **infección asociada a la asistencia sanitaria (IAAS)**, se define como una condición sistémica o localizada, consecuencia de una reacción adversa a la presencia de un/os agente/s infeccioso/s o de su/s toxina/s. No debe haber pruebas de que la infección estuviera presente o incubándose en el momento de la admisión del enfermo en el hospital, ya que en caso contrario sería una infección comunitaria o extrahospitalaria.

No se consideran IAAS aquellas infecciones asociadas a complicaciones o diseminación de las infecciones ya presentes en la admisión, si no es porque un cambio en el agente patógeno o en los síntomas sugiera de forma importante la adquisición de una nueva infección.

Tampoco las infecciones en los lactantes que han sido adquiridas por vía transplacentaria (p. ej., herpes simple, toxoplasmosis, rubéola, sífilis o citomegalovirus) y que se hacen evidentes en las primeras 48h después del parto, ni la reactivación de una infección latente, por ejemplo, herpes zóster, herpes simple, sífilis o tuberculosis.

No se considera infección la *colonización*, que significa la presencia de microorganismos en la piel, en mucosas, en heridas abiertas, o en las secreciones o excreciones, pero que no son perjudiciales, ni originan signos ni síntomas clínicos, aunque sí han de tenerse en cuenta como posibles fuentes de infección. Tampoco es infección la inflamación que resulta de la respuesta de los tejidos a lesiones/agresiones o estimulación por agentes no infecciosos, como los productos químicos.

Las infecciones en niños que resultan del paso por el canal del parto se consideran IAAS.

Los diferentes estudios realizados sobre la frecuencia de IAAS reflejan que un 5-10% de los pacientes hospitalizados pueden sufrir una infección cuyo origen esté en la atención que se les presta en el hospital. Esta cifra varía dependiendo del tipo de hospital, servicio asistencial, procedimientos realizados, factores de riesgo intrínsecos y enfermedad de base que originó el ingreso; por tanto, hay que destacar que no todos los enfermos tienen igual riesgo de contraer una IAAS: hay pacientes especialmente vulnerables o susceptibles en los que la posibilidad de contraer una infección es mayor.

Además, hay que tener en cuenta que a veces las IAAS aparecen tras el alta y son consideradas hospitalarias, pues el germen se adquirió en el centro sanitario. Ejemplos de ellas son las infecciones quirúrgicas que pueden aparecer hasta un mes e incluso un año después de la cirugía, las postransfusionales, las relacionadas con catéteres intravasculares de larga duración, etc.

Las IAAS son causadas por agentes infecciosos cuyo reservorio puede ser de fuentes endógenas (lugares del cuerpo del paciente: piel, nariz, boca, tracto gastrointestinal o vagina, que normalmente están habitadas por microorganismos) o exógenas, que son las fuentes externas al paciente, como el personal que les presta asistencia, visitantes, equipos y dispositivos para su atención, o el medio ambiente que rodea al cuidado de la salud.

Los cuatro tipos más frecuente de IAAS son las del tracto urinario, las que afectan al sitio quirúrgico, las neumonías y las bacteriemias relacionadas con catéteres intravasculares, pero luego hay otros muchos que no deben menospreciarse.

La evidencia clínica para el diagnóstico de IAAS puede derivarse de la observación directa de la infección del sitio (p. ej., una herida) o de la revisión de la información en la historia clínica del paciente u otros registros clínicos.

Para determinados tipos de infección, un diagnóstico de infección establecido por un médico o cirujano, resultado de la observación

directa durante una operación quirúrgica, examen endoscópico u otros estudios de diagnóstico o de juicio clínico es un criterio aceptable de IAAS, a menos que haya pruebas en contra. Sin embargo, a menos que se declare explícitamente, el diagnóstico médico por sí solo no es un criterio aceptable para cualquier tipo específico de IAAS.

35.2 IMPORTANCIA DE LA VIGILANCIA Y CONTROL DE LA IAAS

En la década de 1960, los hospitales americanos comenzaron a desarrollar los Comités para el Control de las Infecciones. En un principio, los expertos de los Centers for Disease Control (CDC), en colaboración con determinados hospitales, crearon las líneas básicas de este control, pero realmente fue a partir de 1970 cuando las prácticas para el control de las infecciones experimentaron una revisión crítica y los CDC y otros organismos comenzaron a publicar recomendaciones para su prevención.

La trascendencia de la IAAS es enorme y puede contemplarse desde cuatro vertientes: sanitaria, social-humana, económica y legal.

35.2.1 Trascendencia sanitaria

Las IAAS agravan la discapacidad funcional (morbilidad) y la tensión emocional del paciente. Es muy difícil estimar la influencia que las IAAS pueden tener en la morbilidad y mortalidad de quienes las padecen. Como tantas enfermedades que pueden afectar a las personas, suelen asociarse con otros factores determinantes, y así, por ejemplo, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos muy agresivos son factores favorecedores de la aparición de la infección, pero también lo son del aumento de la mortalidad y lo mismo ocurre con los procesos clínicos subyacentes muy graves.

A pesar de lo dicho anteriormente, la mortalidad directamente atribuible a las IAAS es muy elevada y se estudia en los proyectos SENIC y NNIS (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control y National Nosocomial Infections Surveillance System) en EE.UU.

35.2.2 Trascendencia social-humana

Las consecuencias sociales y humanas de la IAAS no son mensurables: el dolor, la pérdida de calidad de vida y las molestias pueden ser innumerables y en algunas ocasiones pueden llegar a ser permanentes.

35.2.3 Trascendencia económica

La trascendencia económica de la IAAS no se debe menospreciar. El coste de las pruebas complementarias (estudios de laboratorio, nuevas pruebas diagnósticas), el de los antibióticos y otros tratamientos necesarios para su control, la necesidad de aislamiento, así como la prolongación de la estancia hospitalaria, pueden llegar a ser muy altos. A estos costes económicos directos hay que sumar los indirectos (días de trabajo perdidos).

35.2.4 Trascendencia legal

Existe un número de infecciones asociadas con la asistencia sanitaria que, a pesar de aplicar todas las medidas de prevención y control conocidas, es imposible eliminar, pero otra gran parte de ellas son evitables y, por tanto, en su presentación podría existir una responsabilidad de la organización sanitaria.

Esta trascendencia y sus distintas dimensiones implican que en todos los hospitales se deba incluir, de forma prácticamente obligatoria, un programa frente a las IAAS que contemple, entre otras, la vigilancia, la aplicación y el seguimiento de las normas más recomendables

basadas en la mejor evidencia científica, para evitarlas, o al menos minimizarlas a niveles inevitables. En Andalucía, existe un programa de mínimos común para todos los centros denominado Plan de Vigilancia y Control de la IAAS en los Hospitales del Servicio Andaluz de Salud.

35.3 PRESENTACIÓN DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Las IAAS se suelen presentar de forma más frecuente como **casos aislados de infección**, pero a veces se originan *clusters* o brotes epidémicos conocidos como **brotes nosocomiales**.

Estos brotes pueden ser muy complejos, y requieren abundancia de recursos y coordinación entre distintos profesionales (clínicos, microbiólogos, farmacéuticos, especialistas en prevención, profesionales de enfermería, dirección del centro, etc.). Los programas de vigilancia de la IAAS deben permitir la detección temprana del brote para realizar una investigación que permita la toma rápida de medidas de prevención y control para su abordaje, reducir la alarma de profesionales y usuarios, y aumentar la transparencia del sistema, incrementando la seguridad y la calidad de la asistencia sanitaria.

Tanto en casos aislados como en brotes de infección, las precauciones estándar y según transmisión (contacto, gotas y aérea) son fundamentales y tienen como medida esencial la **higiene de manos** (sección 35.5.2.), bien mediante lavado con agua y jabón, bien mediante fricción con soluciones alcohólicas.

Debido a distintos factores, los gérmenes pueden adquirir resistencia a los antibióticos; cuando es a varios, a los que habitualmente son sensibles, se denomina multiresistencia. Esta característica puede llegar a ser un gran problema en determinadas unidades (UCI, neonatología, unidades de inmunodeprimidos, etc.),

ya que pueden hacerse endémicos y originar brotes de gran trascendencia, clínica, social y económica. Los microorganismos multirresistentes de mayor relevancia en el medio hospitalario son: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter*, *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o *Klebsiella* sp., entre otros (sección 6.5).

35.4 TIPOS DE INFECCIÓN ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA

El CDC establece en el año 2008 los nuevos criterios de vigilancia y definición de las IAAS. En ellos, el tipo de infección debe determinarse en función de una serie de criterios agrupados en 13 categorías, entre las que las más frecuentes son las infecciones del tracto urinario, la infección de herida quirúrgica, la infección del torrente sanguíneo y las neumonías. El resto de localizaciones (infecciones osteoarticulares, del sistema nervioso central, sistema cardiovascular, infección ocular, del oído, nariz, y faringe, infección genital, de la piel o partes blandas, y la infección sistémica) tienen menor incidencia y no serán estudiadas de forma pormenorizada en este capítulo.

35.4.1 Infección del tracto urinario

La infección del tracto urinario (ITU) incluye la infección sintomática de las vías urinarias, la bacteriuria asintomática y otras infecciones de las vías urinarias. Para la definición de cada una de ellas, deberán cumplirse una serie de criterios (sección 27.1.1).

Las ITU revisten una gran importancia por su frecuencia. Se estima que un 20-30% de las IAAS son ITU. Su incidencia, aunque variable, se sitúa en un 1-4% de todos los ingresos.

Las enterobacterias (sección 13.1) son los gérmenes más frecuentemente implicados en su etiología y, entre ellas, *Escherichia coli* representa más del 25%. Cabe destacar el incremento relativo en los últimos años de las infecciones por *Candida*, aproximadamente el 8% del total.

El reservorio y fuente de infección de los microorganismos en las ITU puede ser endógeno, exógeno o mixto. El origen endógeno o mixto es el más frecuente, especialmente en las mujeres; procede de la flora intestinal, y de ahí el predominio de las enterobacterias. La infección exógena procede de las manos del personal, fómites, etc., contaminados con microorganismos. El 80% de las infecciones urinarias se asocian con el sondaje urinario, siendo éste, por tanto, el principal factor de riesgo extrínseco. El mecanismo de transmisión más importante son las manos del personal sanitario. El sondaje vesical se realiza en un gran número de pacientes ingresados, un 10-15% de los adultos y el 1-2% de los niños, y de ahí la importancia de la adopción de las medidas preventivas para evitar este tipo de infección.

Los *bundles* (conjunto de intervenciones de eficacia probada para la prevención y el control de la IAAS) en la ITU asociada con el sondaje vesical son:

1. Inserción aséptica de la sonda: higiene de manos (lavado o soluciones alcohólicas), colocación de guantes, antisepsia de la zona con clorhexidina, adherir la sonda a la pierna y vigilar que no presione la uretra.
2. Bolsa colectora de orina por debajo del nivel hidrostático de la vejiga y mantener el «sistema cerrado».
3. Valoración diaria de la necesidad o no de continuar con la sonda.
4. Revisión (> tres veces/día) para comprobar si la orina está clara.

35.4.2 Infección de herida quirúrgica

El CDC establece los criterios para el diagnóstico de dicha infección dividiéndola en dos

tipos: incisional y de órgano o espacio. A su vez, las incisionales se subdividen en superficiales y profundas. Los criterios descritos por el CDC se pueden generalizar en que serán infecciones quirúrgicas las que aparecen durante los 30 días posteriores al procedimiento quirúrgico si no se ha realizado implante o dentro del primer año si se ha dejado dicho objeto o material.

Las infecciones de localización quirúrgica se encuentran entre las más comunes de las IAAS (la más frecuente del acto quirúrgico) (sección 30.4.2) y ocupan el segundo/tercer lugar del total de las infecciones en los pacientes ingresados, con una frecuencia del 15-17% del total de las IAAS, porcentaje que llega, en los estudios de prevalencia, hasta el 23%.

Para comparar las cifras de localización quirúrgica se han establecido diversos sistemas de estratificación como tipo de cirugía (urgente o programada), grado de contaminación (limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia) y el más utilizado, el índice NNIS, que engloba tres parámetros: grado de contaminación de la herida, riesgo anestésico (ASA) y duración de la intervención, ya que originan incidencias de infección quirúrgica muy diferentes.

En cuanto a su etiología, los patógenos más frecuentemente aislados son los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* 18-23%, estafilococos coagulasa negativos 14-17% y enterococos 11-13%) con aproximadamente el 50% de las infecciones, seguidos de los gramnegativos como *E. coli* (8-10%), *P. aeruginosa* (8-9%), *Proteus* y otras enterobacterias. Los microorganismos más resistentes, como SARM o *Candida*, entre otros, están incrementando su frecuencia como resultado de la selección antibiótica.

Los *bundles* para la prevención y el control de la infección de localización quirúrgica son:

1. Uso apropiado de profilaxis antibiótica quirúrgica.

2. Adecuada eliminación del vello (corte en lugar de rasurado).
3. Control de la glucosa postoperatoria.
4. Normotermia durante la intervención.

35.4.3 Neumonía

El CDC define la neumonía independientemente del resto de las infecciones de vías respiratorias bajas (sección 26.3.4.2). Para su diagnóstico establece tres algoritmos:

1. PNEU₁: neumonía definida por la clínica.
2. PNEU₂: neumonía por bacterias comunes u hongos filamentosos y hallazgos específicos del laboratorio.
3. PNEU₃: neumonía por virus, *Legionella*, *Chlamydia*, micoplasma y otros patógenos poco frecuentes y hallazgos específicos del laboratorio.

Este tipo de infección suele ser la tercera/segunda IAAS, con una frecuencia del 22-24%. Su importancia es alta no sólo por su frecuencia, sino también porque es la principal causa de muerte en las IAAS. Además, supone una prolongación de la estancia hospitalaria entre 4 y 10 días.

La neumonía predomina en enfermos posquirúrgicos y en los sometidos a ventilación mecánica (VM). El CDC establece que la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) se debe considerar específicamente como tal, y ser considerada separada del resto de las neumonías. En EE.UU., la tasa de infección en estos pacientes se sitúa en un 2,7-12,3 por cada 1.000 enfermos con VM/días. La mortalidad de los pacientes que desarrollaron NAV fue del 46% comparada con el 32% de los pacientes que no desarrollaron NAV.

La neumonía puede clasificarse, por su inicio, en temprana o tardía. La temprana ocurre durante los primeros 4 días de hospitalización y con frecuencia está causada por *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Los agentes causales de la neumonía tardía son con frecuencia bacilos gramnegativos (*Pseudomonas*,

Acinetobacter y enterobacterias) o *Staphylococcus aureus*, incluyendo SARM. Los virus pueden causar neumonía temprana o tardía, mientras que los hongos y *Legionella* son generalmente patógenos de inicio tardío.

El mecanismo de transmisión más frecuente en su cadena epidemiológica es la aspiración del contenido gástrico o faríngeo, de mayor incidencia en enfermos con disminución del nivel de conciencia, en sometidos a ventilación mecánica o en sometidos a cirugía.

Los *bundles* para la prevención y control de la NAV son:

1. Elevación de la cabecera de la cama entre 30 y 45°.
2. Despertar diario: «vacaciones de la sedación».
3. Valoración diaria de la prontitud para la retirada de la ventilación.
4. Profilaxis de trombosis venosa profunda (excepto contraindicación).
5. Profilaxis de úlceras de sangrado de estrés.

35.4.4 Infección del torrente sanguíneo

Uno de los cambios introducidos en los criterios diagnósticos del CDC de 2008 ha consistido en el cambio de denominación de la bacteriemia primaria por la infección del torrente sanguíneo confirmada por el laboratorio. En ella, el microorganismo aislado en sangre no está relacionado con una infección en ningún otro lugar o foco infeccioso.

En orden de frecuencia suele ser la cuarta de las IAAS, originando una prolongación de la estancia entre 7-10 días. Su frecuencia es máxima en las unidades de cuidados intensivos y generalmente se asocia con el uso de catéteres. Aproximadamente el 90% de las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres lo son por los venosos centrales o centrales de inserción periférica, al romper éstos la integridad de la piel y posibilitar infecciones por diversos patógenos. La tasa de letalidad (número de fallecidos por

una enfermedad/número de enfermos de dicha enfermedad) para infecciones sanguíneas relacionadas con los catéteres es aproximadamente del 20%. El Ministerio de Sanidad y Política Social, a instancias de la Organización Mundial de la Salud, ha puesto en marcha un proyecto denominado «*Bacteriemia Zero*» para la prevención de las bacteriemias relacionadas con los catéteres venosos centrales. El objetivo principal de dicho proyecto es reducir la media estatal a menos de 4 episodios por 1.000 días de catéteres.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son los estafilococos coagulasa negativos (> 30%); les siguen *S. aureus* (15-18%) y enterococos (10%). Los hongos suponen el 4-5% del total.

El conjunto de medidas de eficacia probada para la prevención de la infección del torrente sanguíneo o *bundle* son:

1. Higiene de manos (lavado o soluciones alcohólicas).
2. Precauciones de barrera máximas (mascarillas, gorro, guantes estériles y bata adicional).
3. Antisepsia de la piel con clorhexidina (clorhexidina al 2% en alcohol isopropílico al 70%).
4. Selección óptima del lugar de inserción del catéter (subclavia o yugular), evitando en lo posible usar la vena femoral para el acceso venoso central en pacientes adultos.
5. Revisión diaria de las vías, eliminándolas rápidamente cuando no sean necesarias.

35.4.5 Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en otras localizaciones

Entre otras localizaciones se incluyen las infecciones osteoarticulares (sección 32.3), del sistema nervioso central, sistema cardiovascular, infección ocular, del oído, nariz, y faringe, infección genital, de la piel o partes blandas, y la infección sistémica. Éstas suponen del 7,5 al 30% de las IAAS.

La prevalencia de estas infecciones menos frecuentes varía según el servicio; así, en el área de pediatría, las infecciones cutáneas y oculares pueden representar hasta el 45%.

Las precauciones estándar, y especialmente la higiene de manos, son las medidas más eficaces para la prevención y el control de cualquier IAAS.

Se debe destacar que no todos los enfermos tienen igual riesgo de contraer una IAAS; existen pacientes especialmente vulnerables o susceptibles, en los que la posibilidad de contraer una infección es mayor, siendo los factores más importantes que influyen en esta posibilidad:

- Edad, sexo, estado nutricional y gravedad de la enfermedad subyacente.
- Modificación de la susceptibilidad del paciente por los tratamientos que recibe, procedimientos invasivos e implantes de cuerpos extraños.
- Exposición a un entorno hospitalario próximo a otros pacientes infectados o al personal asistencial con mayor posibilidad de contacto con microorganismos virulentos y resistentes.

Esto ocurre en los hospitales y sobre todo en unidades de elevado riesgo (cuidados intensivos, prematuros, quemados, cirugía con prótesis e implantes, unidades de trasplantes, de enfermos inmunodeprimidos, etc.).

En la tabla 35.1 se presenta la prevalencia de cada una de estas infecciones según el Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial Español (EPINE).

35.5 CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

La prevención y el control de las IAAS son responsabilidad de todos los implicados en la atención a la salud del paciente. Los programas de control de las IAAS serán eficaces siempre

Tabla 35.1 Prevalencia por localización de la infección. EPINE, 2008

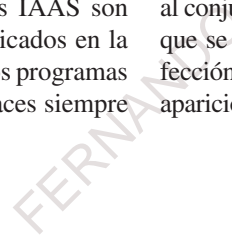
Localización	Porcentaje (%) de infección nosocomial
Infección del tracto urinario	21,14
Infección de vías respiratorias bajas	14,17
Neumonía	8,31
Quirúrgica superficial	8,15
Quirúrgica profunda	7,15
Bacteriemia primaria	6,26
Bacteriemia asociada a dispositivo	5,37
Quirúrgica órgano o espacio	5,25
Bacteriemia secundaria	3,79
Otras localizaciones	20,41

y cuando sean integrales y comprendan actividades de vigilancia y prevención, así como capacitación personal. Debe existir apoyo eficaz de ámbito nacional, comunitario y local.

Los servicios de medicina preventiva y salud pública son los encargados de elaborar y desarrollar, con el apoyo de la comisión de infecciones del hospital, las líneas estratégicas, que se basan en la aplicación de un amplio conjunto de medidas cuyo objetivo es el mantenimiento y la mejora continuada de la higiene en el centro y la seguridad en todos los actos asistenciales con el fin de evitar las IAAS.

Estas medidas comprenden programas de prevención y acciones de control. Las primeras engloban la elaboración y difusión de protocolos y previsión frente a las infecciones. Las segundas consisten en la puesta en marcha y mantenimiento de las medidas de precaución.

Se define, pues, como **control de la IAAS** al conjunto de medidas individuales y colectivas que se aplican donde y cuando surge dicha infección, y que están encaminadas a prevenir su aparición o evitar su propagación en el hospital.



35.5.1 Vigilancia epidemiológica de la IAAS

Uno de los pilares más importantes es el establecimiento de un programa de vigilancia epidemiológica (VE) de la IAAS, definido como «el conjunto de técnicas que tienen por objeto la detección del número de casos de IAAS, estudio de su distribución en el hospital, así como de las circunstancias y factores que influyen positiva o negativamente en su producción»; la finalidad de la VE es establecer mecanismos de control que permitan reducir la frecuencia de la infección. Todo programa de VE de la IAAS debe tener unos objetivos, como son:

1. Reducir el riesgo (o probabilidad de aparición) de IAAS.
2. Establecer medidas de frecuencia (prevalencia, incidencia) que permitan conocer la magnitud del problema y hacer comparaciones intrahospitalarias e interhospitalarias.
3. Identificar factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos de las IAAS para, si es posible, modificarlos.
4. Fijar las zonas hospitalarias de riesgo (UCI, quirófanos, etc.).
5. Evaluar las medidas de control.
6. Conocer las resistencias de los microorganismos hospitalarios a los antibióticos y el mapa microbiológico hospitalario general.

Las características deseables de un sistema de VE en IAAS son su oportunidad, simplicidad y flexibilidad, que sea aceptado por los profesionales y que se realice a un coste razonable.

En el diseño y organización de un sistema de VE se deben describir una serie de parámetros y variables; así, se debe definir la población a la que se aplicará la vigilancia: tipo de pacientes y de infecciones, patología, procedimientos y unidades/servicios asistenciales objeto de vigilancia, frecuencia y duración de la VE, recursos necesarios, métodos y fuentes de recogida de datos y análisis de éstos, retroalimentación y divulgación, confidencialidad y anonimato y evaluación del sistema de VE.

35.5.2 Medidas de prevención de la infección asociada a la asistencia sanitaria

Política de información

La prevención de la IAAS requiere una adecuada política de información, de manera que «todo» el personal del hospital tenga conocimiento de la importancia del problema. Se debe difundir información acerca de la mortalidad, morbilidad, padecimientos innecesarios y costes económicos sobreañadidos que suponen las IAAS. Esta concienciación requiere de una formación continuada mediante cursos, sesiones, etc., que sirvan de refuerzo e instrumento para la consecución de los objetivos.

Puesta en marcha de programas y evaluación de su cumplimiento

El hospital debe disponer de programas de higiene específicos para minimizar las IAAS, y como más importantes destacamos:

1. **Medidas de precaución estándar:** son aquellas que se aplican en el cuidado de todos los pacientes, independientemente de su diagnóstico o presunto estado de infección, del tipo de servicio de ingreso, de la edad, del sexo, etc. Se realizarán cuando se vayan a manipular: sangre, cualquier fluido corporal, secreciones y excreciones (excepto el sudor), independientemente de si contienen o no sangre visible, piel no intacta y membranas mucosas (tabla 35.2). La **higiene de manos** es la medida de precaución estándar más importante y uno de los pilares básicos de los programas de prevención y control de las IAAS; se apoya en los siguientes fundamentos: disminuye la contaminación de las manos, evita la propagación de patógenos y es un método sencillo, económico y de probada eficacia. Es un procedimiento que debe practicar todo el personal del hospital sin excepción. Existen tres tipos de higiene de manos: el lavado de rutina higiénico (en el

Tabla 35.2 Resumen de las precauciones estándar

Procedimiento	Ejemplos	Higiene de manos	Guantes	Bata adicional ^a	Mascarilla
No contacto	Hablar con el paciente	No	No	No	No
Contacto con piel intacta o ropa no manchada	Exploración física, toma de constantes	Antes y después	No	No	No
Contacto (o posibilidad) con piel no intacta, mucosa, fluidos, secreciones, etc.	Extracciones, curas, manipulación catéteres, sondas y drenajes	Antes y después	Sí ^b	No (salvo cura de heridas)	No (salvo cura de heridas)
Secreciones respiratorias	Aspiración, terapia respiratoria. Cura de traqueotomía	Antes y después	Sí ^b	Sí	Sí

^aSe refiere a una bata de algodón o desechable de uso específico en procedimientos y no al uniforme.
^bCambiarlos entre pacientes y entre distintas zonas contaminadas y no contaminadas del paciente.

que se usa agua y jabón), el lavado anti-séptico (con agua y jabón antiséptico) y el lavado quirúrgico (que se realiza también con jabón antiséptico pero durante más tiempo de exposición). Cualquiera de ellos puede ser sustituido por las soluciones hidroalcohólicas siempre que las manos no estén visiblemente sucias. En la tabla 35.3 se presentan las características de los anti-sépticos utilizados en dichas soluciones, y en la figura 35.1, el método de aplicación. La realización de la higiene de manos está indicada en todas estas situaciones:

- a. Después de tocar sangre, fluidos corporales, secreciones y materiales contaminados, se lleven o no puestos guantes.
- b. Inmediatamente después de quitarse los guantes.
- c. En el contacto entre pacientes y cuando se quiera evitar transferir microorganismos de otros pacientes o del entorno.

- d. Puede ser necesario entre tareas y procedimientos en el mismo paciente para prevenir la contaminación cruzada entre diferentes localizaciones corporales.

Las razones más importantes para realizar la higiene de manos son:

- a. Las manos pueden ser la fuente primaria de la infección.
 - b. Las manos son el vehículo más importante en la transmisión de las infecciones.
 - c. Es la medida aislada más eficaz en la prevención de la IAAS.
 - d. Disminuyen, por tanto, la morbilidad, la mortalidad y el coste de las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios.
2. **Higiene exhaustiva**, en quirófanos, zonas de especial riesgo como son las UCI, zonas de inmunodeprimidos y otras dependencias.
 3. **Cirugía correcta**, con aplicación de buenas técnicas quirúrgicas y protocolos de asepsia adecuados.

FERNANDEZ

Tabla 35.3 Antisépticos utilizados en las soluciones alcohólicas para la higiene de manos: actividad, rapidez de acción y efecto residual

Antiséptico	Gram ⁺	Gram ⁻	Micobacterias	Hongos	Virus	Rapidez de acción	Acción residual
Alcohol	E	E	B	B	B	Muy rápida	Ninguna
Clorhexidina	E	B	M	A	B	Intermedia	E
Povidona	E	B	B	B	B	Intermedia	Mínima
Triclosán	B	B	B	M	D	Intermedia	E

A, aceptable; B, buena; D, desconocida; E, excelente; M, mala. El triclosán como antiséptico único no está comercializado en España.



FIGURA 35.1

Higiene de manos con solución alcohólica.

4. Técnicas y cuidados de enfermería de calidad. El papel del profesional de enfermería en la prevención de la IAAS es trascendental, ya que la causa más importante de infección hospitalaria es la rotura de las barreras de las defensas naturales al aplicar técnicas invasivas (sondajes, catéteres centrales, etc.). Incidencias, urgencia en

la atención, hacinamiento, reducción del personal y la falta de aplicación de protocolos pueden favorecer la aparición de infecciones. Se pueden evitar con medidas de fácil aplicación, como técnicas menos agresivas y realización de procedimientos que aseguren las mejores condiciones de higiene, asepsia y desinfección.

FERNANDEZ

Para prevenir la IAAS es fundamental un cambio de actitud y la adopción de pautas de conducta que lleven a los profesionales de enfermería a registrar los planes de cuidados y sus resultados. Estos profesionales deben implantar procedimientos consensuados, estableciendo unas medidas de control y seguimiento para su correcta aplicación.

Esterilización y desinfección

No debemos olvidar que el control y erradicación de las infecciones hospitalarias se inicia con la limpieza, desinfección y esterilización del instrumental quirúrgico y equipos de atención al paciente. Son medidas muy eficaces en la lucha contra las IAAS, ya que la rotura de cualquiera de estos procesos constituye un factor de riesgo extrínseco para el paciente. Una esterilización correcta, el empleo de desinfectantes y antisépticos adecuados y bien conservados, un buen uso del material desechable y la eliminación correcta de sus residuos son clave en todo programa de prevención de la IAAS (v. cap. 7).

Comisión de infecciones, profilaxis y política antibiótica

Es el organismo técnico consultor y asesor del programa de control de la infección en el hospital. Depende de forma directa de la dirección del hospital. Su objetivo fundamental es la disminución de las tasas de IAAS, y sus funciones

incluyen todo lo referente a la prevención y control de las infecciones que pueden transmitirse en el hospital a los pacientes, al personal que trabaja en él y a los visitantes. Debe estar formada por un equipo multidisciplinario, que incluya personal facultativo y de enfermería, y crear una buena dinámica de grupo de trabajo.

La política antibiótica (sección 6.6) es el conjunto de normas que regulan la utilización de los antibióticos en el hospital. Su objetivo principal es garantizar una terapéutica antibiótica lo más adecuada y segura posible, contribuyendo a contener el gasto hospitalario y al control de las resistencias antimicrobianas.

Política de aislamiento

(sección 36.4.4)

Se materializa en la instauración de precauciones basadas en el mecanismo de transmisión, que se añaden a las precauciones estándar en la atención de pacientes en quienes se sospecha o está documentada la infección o colonización por microorganismos transmisibles.

Se pueden distinguir tres tipos de precauciones que se aplican de manera aislada o combinada dependiendo de la enfermedad transmisible: precauciones de transmisión aérea, por gotas y por contacto. Las medidas principales en cada una de ellas se presentan en la tabla 35.4.

Tabla 35.4 Características generales de las precauciones según transmisión

Categoría	Habitación individual	Bata adicional	Guantes	Mascarilla	Traslado
Aérea	Sí ^a	Sí ^c	No	Sí ^b	Mascarilla
Gotas	Sí	No	No	No ^d	Mascarilla
Contacto	Sí	Sí ^e	Sí	No	No

^aPresión negativa, 6-12 renovaciones de aire/h, ventilación exterior, puerta cerrada.

^bSi se sospecha tuberculosis activa o si el personal no está inmunizado frente a rubéola/varicela.

^cSi se prevé contaminación grosera de ropa en casos de tuberculosis.

^dSólo si se trabaja a distancia menor de 1 m del paciente.

^eSi se prevé contaminación.

FERNAND

En la política de aislamientos hay que señalar también el **aislamiento protector**, cuya finalidad es prevenir que enfermos vulnerables con alteraciones importantes de su sistema inmunitario sean infectados por agentes exógenos durante su estancia hospitalaria.

No hay que olvidar que las precauciones basadas en los mecanismos de transmisión se

deben añadir siempre a las precauciones estándar.

Vigilancia continuada de la infección asociada a la asistencia sanitaria y actuación ante brotes de origen nosocomial

Se describe en la sección 35.5.1.

Escenarios clínicos 7 y 10

Acceda en www.studentconsult.es
a los escenarios clínicos de este capítulo

FERNANDEZ

La infección y los profesionales de enfermería

36

Isabel Sánchez Romero,
Purificación Martínez Muñoz y
David Martínez Hernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los eslabones de la cadena de infección.
- Cómo influir en la cadena de la infección para impedir que se inicie el proceso de infección.

36.1 CADENA DE LA INFECCIÓN

Los profesionales de enfermería están obligados por nuestra profesión a contribuir a crear un ambiente lo más biológicamente inocuo posible, basado sobre todo en la prestación de cuidados con técnicas depuradas y que se rijan por criterios contrastados por la ciencia y la experiencia práctica.

Para poner en marcha medidas eficaces, además de tener en cuenta la gravedad del proceso que desencadenan los diferentes microorganismos y su potencial de contagio (conocimiento de agente etiológico) debemos manejar con inteligencia la **cadena de transmisión**.

36.1.1 Microorganismo o agente etiológico

El potencial de un microorganismo para desencadenar un proceso infeccioso va a depender de: *a*) el número de organismos presentes; *b*) su virulencia; *c*) su capacidad para traspasar la puerta de entrada; *d*) la susceptibilidad del

huésped, y *e*) su capacidad para sobrevivir en el huésped (sección 4.1).

Algunos microorganismos poseen la facultad de infectar a casi todas las personas, en contraste con otros que sólo infectan a los huéspedes especialmente susceptibles. Es importante conocer el concepto de **portador sano asintomático** y con capacidad de transmitir a otros los microorganismos y producir en ellos la enfermedad (sección 4.2.1).

36.1.2 Reservorio o lugar de residencia natural del microorganismo

Son numerosos los reservorios o fuentes de microorganismos en la naturaleza; suelen encontrarse en el ambiente o bien ser saprofitos del organismo: del propio paciente (fuente endógena), de otros pacientes hospitalizados (fuente exógena o infección cruzada), del personal que les presta los cuidados o incluso de familiares y visitantes. Entre estos últimos, en algunos casos se encuentran portadores asintomáticos (actúan como reservorio del microorganismo,

pero no presentan síntomas clínicos de la enfermedad), por lo que puede resultar muy difícil sospechar e identificar la fuente.

Con menor frecuencia, el medio ambiente puede actuar como reservorio y fuente de infección. Éste es el caso de los fómites, el aire, suelos y paredes, alimentos, insectos, roedores, aves, animales domésticos y plantas. Los microorganismos gramnegativos suelen emplear los fómites como reservorio.

En muchos casos, mientras el paciente mantiene su capacidad de defensa, puede estar colonizado por microorganismos, sin presentar clínica de infección. Cuando la enfermedad de base del paciente rompe su capacidad defensiva, se produce la infección. Esto ocurre con numerosos hongos presentes en casi todos los lugares; cuando un paciente sufre graves lesiones o pierde la inmunocompetencia, se produce la infección.

El reservorio debe poseer ciertas características que favorezcan la proliferación de los microorganismos: que haya alimento, agua, oxígeno (para algunos ausencia de éste), temperatura y pH adecuados, y mínima luz. La función primordial de los reservorios es facilitar la persistencia de los microorganismos patógenos aunque no haya personas infectadas.

36.1.3 Puerta de salida

Para que una infección se pueda establecer en un nuevo huésped, los microorganismos tienen que abandonar el reservorio. Si éste procede del ser humano, tienen numerosas puertas de salida, según donde esté ubicado el reservorio. En la tabla 36.1 se reseñan las principales.

36.1.4 Modo de transmisión

Permite a los microorganismos abandonar la fuente de infección y alcanzar al huésped susceptible a través de la puerta de entrada.

Entre los mecanismos más frecuentes se incluyen el contacto, el aire, las gotas y los

aerosoles, los vectores y la transmisión por vehículo común. El principal de ellos es el contacto, que puede clasificarse en **contacto directo** (cuando existe contacto físico directo entre la fuente de infección y el huésped) e **indirecto** (cuando la transmisión se realiza a través de fómites portadores de microorganismos patógenos o de sus esporas).

Un fómite es un objeto inanimado y contaminado con microorganismos viables que pueda contactar con el paciente y actuar como vehículo indirecto de infección. El procesado y uso correcto del material constituye la mejor garantía para que los fómites pierdan su capacidad de transmitir infecciones. Pueden actuar como fómites todo tipo de material de cuidados, los alimentos y las infusiones enterales y parenterales, entre otros.

Las manos, tanto del personal asistencial como del propio paciente, son el principal vehículo en la transmisión de infecciones, bien del personal que presta los cuidados a los pacientes, o en las infecciones cruzadas de unos pacientes a otros. A veces, las manos pueden actuar como reservorio, como en el caso de la flora cutánea.

Las gotitas de más de $5\ \mu\text{m}$ de diámetro que el paciente emite cuando habla, tose o estornuda son otro ejemplo de transmisión por contacto directo, pues no son capaces de desplazarse en el aire a distancias mayores de un metro tras su salida de la fuente, y es difícil que sobrevivan en fómites. Este tipo de transmisión es el empleado por microorganismos que tienen su reservorio en las vías aéreas. El uso de mascarillas por parte del paciente bacilífero puede ser útil para disminuir la diseminación de microorganismos, como en el caso de la tuberculosis.

Los microorganismos pueden vehicularse por el aire en forma de aerosoles. Según el tamaño de las partículas se clasifican en núcleos de Well ($1\text{-}10\ \mu\text{m}$) y gotitas de Pflüge (de unos $100\ \mu\text{m}$). El tiempo en suspensión y la distancia recorrida desde la fuente varía en función de su tamaño.

Tabla 36.1 Reservorios humanos, puertas de salida y vehículos de transmisión

Reservorio	Puerta de salida	Vehículo de transmisión
Vías respiratorias	Nariz, boca, traqueostoma	Estornudo, tos, secreciones, tubos endotraqueales
Tracto digestivo	Boca, ano, otros orificios	Saliva, vómito, heces, tubos de drenaje nasogástricos
Vía urinaria	Meato, otros orificios	Orina, sondas vesicales
Aparato reproductor	Vagina, pene	Orina, flujo vaginal, semen
Sangre	Heridas abiertas. Punciones. Interrupciones de la integridad cutánea o de las membranas mucosas	Todo objeto o persona que haya estado en contacto

En las partículas húmedas de los aerosoles y en el polvo se pueden aislar microorganismos viables, resistentes a medios adversos, tras un largo período de tiempo. Otras fuentes de gotas son las salpicaduras de los grifos, duchas, aspersores de riego, humidificadores, sistemas de ventilación mecánica, aire acondicionado, aerosoles terapéuticos, etc.

Las corrientes de aire levantan el polvo de las zonas más bajas donde se depositan. Se producen por el movimiento de las personas, las labores de limpieza y arreglo de la habitación, aperturas de puertas y armarios, etc.

36.1.5 Puerta de entrada

Para que una infección pueda establecerse en un huésped, los microorganismos tienen que penetrar en él por una puerta de entrada. Pueden ser entradas naturales como la boca o la nariz, o las que producen alguna solución de continuidad en la piel, como las heridas.

A menudo los microorganismos emplean la misma puerta de entrada que la que utilizaron para abandonar el reservorio (p. ej., transmisión de enfermedades por gotículas producidas al toser que una persona susceptible puede aspirar cuando respira).

Por tanto, si queremos establecer medidas de barrera para impedir que se establezca una

infección, será obligatorio proteger las posibles puertas de entrada (p. ej., evitar roturas en la piel, sondajes, heridas, catéteres, etc.).

36.1.6 Huésped susceptible

Los huéspedes comprometidos o «con alto riesgo» son individuos que por uno o varios factores son más propensos a adquirir la infección; por tanto, el personal de enfermería deberá valorar y extremar los cuidados a los individuos susceptibles teniendo en cuenta:

- 1. Edad.** Los recién nacidos y los ancianos poseen pocas defensas contra la infección; los recién nacidos tienen sistemas inmunológicos inmaduros, fundamentalmente sólo están protegidos por las inmunoglobulinas que reciben de forma pasiva de la madre. Con el avance de la edad (ancianos), las respuestas inmunitarias (inmunidad celular) se reducen.
- 2. Herencia.** Las inmunodeficiencias hereditarias disminuyen los mecanismos de defensa.
- 3. Estrés físico o emocional.** Eleva la cortisona sanguínea; si se prolonga, disminuyen las respuestas antiinflamatorias y las reservas de energía, lo que puede llevar al agotamiento, lo que disminuye la resistencia a la infección.

FERNANDO

4. Estado nutricional.

5. Terapias médicas:

- a. Radioterapia:** no sólo destruye las células malignas, sino también las sanas. Se destruyen fundamentalmente las células más radiosensibles, entre las que se encuentran las células de la médula ósea precursoras de las células del sistema inmunitario.
- b. Los fármacos** antineoplásicos (contra el cáncer) deprimen la función de la médula ósea, lo que reduce la producción de células del sistema defensivo.
- c. Antiinflamatorios,** los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria, esencial contra la infección.
- d. Los antibióticos** pueden tener efectos adversos al eliminar la flora residente, lo que permite la proliferación de clones de bacterias que no lo harían bajo condiciones normales (**disbacteriosis**). Pueden inducir resistencias en algunas cepas o seleccionar cepas resistentes (sección 6.5).
- e. Procedimientos invasivos,** en especial cuando se daña la piel o cuando se invaden, durante el proceso, cavidades estériles del cuerpo (intervenciones quirúrgicas, endoscopias, punciones, etc.).
- f. Enfermedad.** Cualquier proceso patológico que reduzca las defensas coloca al sujeto bajo riesgo; las situaciones más frecuentes son:
 - **Enfermedad pulmonar crónica** por deterioro de la acción ciliar y debilitamiento de la barrera mucosa.
 - **Enfermedad vascular periférica** por inhibición del flujo sanguíneo.
 - **Quemaduras** debido al deterioro de la integridad de la piel.
 - **Diabetes:** el incremento de glucosa sérica y la afectación del estado vascular periférico por este proceso

aumenta la susceptibilidad de forma importante.

Se han descrito diferentes escalas que pretenden valorar el estado previo del paciente según su gravedad, como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, más conocido como APACHE, el Patient Reporting, Investigation and Surveillance Manager cuyo acrónimo es PRISM, o el sistema de clasificación del estado físico del paciente de la American Society of Anesthesiologists conocido como ASA, entre otros muchos.

36.2 INTERRUPCIÓN DE LA CADENA DE INFECCIÓN

Mediante acciones de eficacia contrastada podemos romper la cadena de infección e interrumpir los procesos infecciosos. El primer eslabón en la cadena, el agente etiológico, se interrumpe mediante la práctica correcta de la limpieza, antisepsia y desinfección; además, la enfermería debe realizar acciones para romper otros eslabones en la cadena.

A continuación exponemos algunos criterios de utilidad como guía que puede servir en la práctica cotidiana.

Por **limpieza aplicada al hospital** se entiende el conjunto de sistemas y métodos de limpieza adecuados al ambiente hospitalario en relación con las necesidades de las distintas áreas de éste.

Los microorganismos que encontramos en el interior del hospital proceden básicamente de dos fuentes: *a)* el hombre (pacientes, personal sanitario y visitantes), y *b)* el medio ambiente que lo rodea.

El principal reservorio es el hombre. Los microorganismos son un contaminante normal de suelos, paredes y otras superficies, pero raramente se asocian con la transmisión de infecciones. Por ello, en general no están indicados procedimientos extraordinarios de desinfección o esterilización para

FERNANDEZ

suelos, paredes y muebles. Sin embargo, se recomienda la reducción de los niveles de contaminación de suelos y superficies horizontales por medio de técnicas correctas de limpieza. Debe existir material de uso exclusivo para zonas de alto riesgo de infección (áreas quirúrgicas, UCI, paritorios, prematuros, hemodiálisis, banco de sangre, hemodinámica, infecciosos, habitaciones de aislamiento).

36.3 CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN Y USO DE ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

Deben cumplir idealmente los siguientes criterios:

- Bactericidas.
- Amplio espectro de actividad antimicrobiana.
- Acción rápida.
- Que no pierdan actividad por residuos orgánicos.
- Que no sean tóxicos ni corrosivos.
- Que sean económicos.

Se deben usar envases de volumen reducido para atenuar las consecuencias de una posible contaminación. No se debe modificar la concentración de los antisépticos ya preparados. El producto será vertido directamente, sin contactar el envase con algodón, gasa o superficie. No rellenar nunca los envases. Tapar los envases, que permanecerán abiertos el menor tiempo posible. Consultar las normas específicas sobre procedimientos de uso e indicaciones concretas de cada uno de los productos que deberán haber sido facilitadas por el fabricante o por los servicios de medicina preventiva. En las tablas 36.2 y 36.3 se expone la utilización de los principales antisépticos y desinfectantes.

36.4 INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA FRENTE A LA CADENA DE INFECCIÓN

36.4.1 Agente etiológico

Asegurarse de que todos los artículos que vayan a ponerse en contacto con el enfermo o con material estéril se limpien, desinfecten o esterilicen de forma correcta antes de su uso.

- **Limpieza del material.** Limpiar inmediatamente después de su uso. Comenzar por el material menos sucio. Enjuagar con agua fría para evitar la coagulación de las proteínas. Utilizar productos desincrustantes y cepillar las zonas menos accesibles. Secado estricto con paños limpios. Es necesario comprender, conocer y dominar los conceptos, técnicas y medios utilizados.
- **Asepsia.** Conjunto de técnicas y medios que aseguran el aislamiento o destrucción de los microorganismos capaces de producir o de transmitir infecciones.
- **Desinfectante** (sección 7.4). Elimina microorganismos patógenos (se aplican sobre objetos inanimados).
- **Antiséptico.** Frena el crecimiento y actividad de los microorganismos, no los destruye necesariamente (se aplican sobre heridas, piel).
- **Esterilización** (sección 7.6). Destrucción de toda clase de microorganismos patógenos y no patógenos por calor o sustancias químicas. Al utilizar los paquetes estériles deberemos comprobar la fecha de caducidad y que no se encuentren deteriorados ni húmedos; en cualquiera de los tres supuestos anteriores deberán desecharse.
- **Asepsia médica.** Conjunto de técnicas empleadas para evitar la transmisión de microorganismos de persona a persona bien por contacto directo o bien por material.
- **Asepsia quirúrgica.** Conjunto de técnicas empleadas para mantener libres de todo tipo de microorganismos tanto los objetos

Tabla 36.2 Uso de los principales antisépticos

	Alcohol 70°	Jabón líquido	Povidona yodada alcohólica	Povidona yodada o clorhexidina acuosa	Povidona yodada jabonosa o clorhexidina jabonosa
Lavado de manos		*			
Lavado de manos quirúrgico					*
Heridas**				*	
Fístulas, úlceras				*	
Antisepsia vaginal				*	
Campo quirúrgico			*		
Catéter intravenoso			*		
Cordón umbilical	*				
Inyección s.c. o i.m.	*				

*Si hay sospecha de anaerobios. Agua oxigenada.
 **Mordedura animal: derivado del amonio cuaternario.

Tabla 36.3 Uso de los principales desinfectantes

	Lejía 1/10	Glutaraldehído Fenolato 1/16	Alcohol 70°
Termómetros			*
Superficies metálicas			*
Superficies no metálicas	*		
Cuñas y botellas	*		
Desinfección urgente de instrumental		*	
Instrumentos articulados con lentes (fibrogastroscopio)		*	
Ambulancias	*		

Los asteriscos indican qué producto se debe usar (columnas).

FERNANDO

como las zonas determinadas de un paciente que va a someterse a una operación o procedimiento invasivo.

36.4.2 Reservorio

Ayudar, suplir y enseñar en la higiene al paciente constituye una de los pilares básicos en la eliminación de reservorios y, por tanto, en la prevención de la infección. Además, la limpieza previa de la piel es imprescindible para que los antisépticos sean eficaces. Secar muy bien la piel después del baño, aplicar loción en áreas ásperas o reseca. Cambiar ropas y apósitos cuando estén sucios. La ropa sucia y húmeda se colocará directamente en bolsas impermeables.

Manejar de forma correcta la orina y las heces. Todos los recipientes que contienen líquidos en las mesillas de los enfermos deberán permanecer tapados. Descartar las soluciones intravenosas y de irrigación después de 24h. Vaciar las bolsas de aspiración, drenaje, orina, etc., al final de cada turno.

36.4.3 Puerta de salida

Evitar hablar, toser, estornudar sobre heridas y campos estériles, cubrirse la boca y la nariz (usar mascarilla si es necesario). Enseñar estas medidas a los pacientes.

36.4.4 Medios de transmisión

Las directrices para las precauciones de aislamiento de los CDC (Centers for Disease Control And Prevention) señalan dos líneas de precauciones (sección 8.2.2):

1. Precauciones estándar. Se emplean en todas las personas hospitalizadas, con independencia de su diagnóstico o posible situación infecciosa. Las precauciones estándar combinan las características principales de las precauciones universales (PU) y las de aislamiento de las sustancias corporales (ASC).

2. Precauciones basadas en la forma de transmisión:

a. Transmisión aérea. Para microorganismos cuya transmisión se produce por partículas procedentes de gotas evaporadas, con un diámetro menor o igual a 5 μm , y que se caracterizan por permanecer en suspensión en el aire durante largos períodos de tiempo; o por partículas de polvo que sean portadoras del microorganismo patógeno. Deben utilizarse las precauciones estándar más las siguientes:

- Poner al paciente en una habitación privada que tenga presión de aire negativa y salida de aire al exterior o sistema de filtración. Si no se dispone de habitación, poner al paciente con otro que esté infectado por el mismo microorganismo.
- La mascarilla N95 (fig. 8.2) es el medio de protección recomendado para este tipo de enfermedades transmisibles. El usuario debe comprobar que el ajuste de la mascarilla es correcto, de manera que garantice que no se inhala aire contaminado por los laterales. Está recomendada para la protección contra *M. tuberculosis*, el síndrome respiratorio agudo severo y la gripe aviar, entre otros, y en procedimientos en los que se generen aerosoles (intubación, broncoscopia, aspiración de secreciones, etc.), así como en el acceso a habitaciones diseñadas para el aislamiento de pacientes con enfermedades transmitidas por vía aérea.
- Las personas susceptibles no deben entrar en la habitación de los pacientes que tengan sarampión o varicela; en caso de que deban hacerlo deberán emplear protección respiratoria.

- Limitar la salida del paciente de su habitación a familiares imprescindibles, en cuyo caso deben usar mascarilla quirúrgica.
 - Cuando se traslade al paciente para exploraciones, se le colocará una mascarilla y se informará al servicio receptor. Las personas que realicen el traslado no requieren mascarilla. Las muestras de esputo se trasladarán en doble envase. Al resto de muestras se les aplicarán sólo las medidas estándar.
- b. Transmisión por gotitas.** Se trata de microorganismos que pueden transmitirse por gotas con suspensiones de microorganismos, cuyo diámetro es mayor de $5\ \mu\text{m}$, y que por su tamaño se depositan en las mucosas de la vía aérea o de la conjuntiva. Se producen por la tos, los estornudos y en maniobras como la aspiración de secreciones, la broncoscopia o la autopsia. Su alcance es escaso, habitualmente inferior a 1 m. En estos casos, se emplean las precauciones estándar más las siguientes:
- Colocar al paciente en una habitación individual; si no es posible, ponerlo con otro que esté infectado por el mismo microorganismo.
 - Ponerse mascarilla siempre que se aproxime al paciente a menos de 1 m.
 - El paciente sólo saldrá de la habitación en caso necesario, y deberá colocarse una mascarilla quirúrgica.
- c. Transmisión por contacto.** Pretenden evitar el contagio de infecciones por contacto directo o indirecto, con secreciones o exudados.
- Estos pacientes no requieren habitación individual, pero se debe evitar que el paciente con el que comparte la habitación tenga heridas, sondas y/o tubos traqueales. Sólo está indicada la habitación individual si el paciente está infectado por *S. aureus* o *Streptococcus A*.
 - Ponerse guantes según precauciones universales; cambiarse de guantes después del contacto con material infeccioso; quitarse los guantes antes de salir de la habitación; lavarse las manos con un producto antimicrobiano inmediatamente después de quitarse los guantes; después de lavarse las manos, no tocar objetos o superficies de la habitación que puedan estar contaminadas.
 - Ponerse bata al entrar en la habitación si hay posibilidad de contactar con objetos, superficies, etc., infectados, o si el paciente es incontinente, tiene diarrea, colostomía, drenajes o heridas no protegidas. Quitarse la bata antes de salir de la habitación. Asegurarse de que la ropa propia no contacta con objetos o superficies contaminadas.
 - Limitar la salida del paciente de la habitación.
 - Dedicar los equipos que no sean de cuidados intensivos a un solo paciente.
- d. Transmisión por punción accidental.** Las heridas y punciones accidentales con material contaminado pueden transmitir hepatitis B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros tipos de microorganismos que producen infecciones locales en las heridas y sistémicas. Cualquier dispositivo incisorcortante utilizado durante los cuidados a los pacientes deberá ser considerado como si estuviese contaminado.
- Nunca se deberán reencapuchar las agujas ni introducir en las envolturas originales las hojas de bisturí. Siempre se arrojarán a un contenedor específico (fig. 8.1).

FERNANDO

- No se abandonarán agujas de sutura u otro tipo de instrumental quirúrgico que pueda lesionar al personal de lavandería y limpieza, entre la ropa utilizada para la cura y el cuidado de los pacientes.

36.4.5 Puerta de entrada

Riguroso seguimiento de la técnica estéril para procedimientos invasivos (inyecciones, cateterizaciones) o cuidado de heridas. Manejar con precaución agujas, jeringas y, en general, todo el material utilizado para las diferentes técnicas empleadas.

36.4.6 Huésped susceptible

Dotar a cada paciente con sus propios objetos (toallas, peine, cepillo de dientes, etc.) e instruirlo en el manejo y conservación.

Asegurarse de que recibe una dieta equilibrada que le proporcione las proteínas esenciales y las vitaminas para restituir o mantener los tejidos corporales.

Conservar la integridad de la piel y membranas le protegerá de la invasión microbiana. Valorar la necesidad de inmunización preventiva (p. ej., vacunación de hepatitis, vacuna antigripal, vacuna antineumocócica etc.).

Índice alfabético

A

- Absceso, 39, 118
 - periodontal, 314
- Absidia*, 179
- Acanthamoeba* sp., 216
- Ácaros, 232
- Aciclovir, 191
- Ácido(s)
 - alcohol resistencia, 161
 - bórico, 258
 - desoxirribonucleico (ADN), 21-22
 - fólico, 58
 - N-acetilmurámico, 13
 - nucleicos, 21, 100
 - peracético, 70
 - ribonucleico, 21-22
- Acinetobacter*, 145
- Acridina, 68
- Actinomices*, 137
- Actinomicosis, 137
- Activación del complemento, 40
- Adenina, 21
- Adenovirus, 194
- Adherencia, 33
- Adición, 62
- ADN, 21-23, 100
 - complementario (ADNc), 102
 - polimerasas, 25
 - recombinante, 28
- Adsorción, 182
- Adyuvantes, 88
- Aedes*, 233
- Aerobiosis, 15
- Aerotolerantes, 15
- Agar, 11
 - CLED, 256
 - chocolate, 11
 - Sabouraud, 174
 - sangre, 11
- Agente delta, 209
- AgHBe, 206, 207
- AgHBs, 207
- Aglutinación, 100, 108, 150
- Aglutininas, 108, 169
- Aislado (o aislamiento), 5, 80
- Alastrim, 194
- Albendazol, 228, 230
- Alcoholes, 68
- Aldehídos, 68
- Alergia, 51
- Alfahemólisis, 121
- Alfahemolítica, bacteria, 18
- Alopurinol, 219
- Alquilación, 71
- Amantadina, 246
- Amebas, 215
 - intestinales, 215
- Amies, 12
- Amigdalitis, 122, 244
- Amikacina, 58
- Aminoácidos, 25
- Aminoglucósidos, 58
- Amoxicilina, 125
- Anaerobiosis, 15
- Anatoxina, 132
- Ancylostoma*, 230
- Anfotericina, 219
 - B, 59, 178
- Angina de Vincent, 158, 304
- Anhídrido carbónico, 16
- Anisakiasis (o anisakidosis), 226
- Anisakidae*, 226
- Anisakis*, 226
- Anopheles*, 233
- Antabús, efecto, 63, 264
- Antagonismo, 62
- Antibiograma, 56
- Antibióticos, 55
 - política de, 61
- Anticodón, 23
- Anticuerpos, 19, 45, 47, 105
 - heterófilos, 114, 193
 - monoclonales, 19, 49, 100
- Antifúngicos, 173
- Antígeno, 44, 100, 105
 - Australia, 206
 - de superficie (Australia) (AgHBs), 206
 - e (AgHBe), 206-207
- Anti-HBc, 207
- Anti-HBe, 208
- Anti-HBs, 207
- Antiinfecciosos, 55
- Antimicrobianos, 55
- Antimoniales, 219
- Antipalúdicos, 221
- Antirretrovirales, 100
- Antisépticos, 55, 68, 331
- Antisuero, 52, 100

338 Índice alfabético

- Antitoxina, 132
- Antivirales, 186
- Ántrax, 133, 280
 - cutáneo, 133
- Antropozoonosis, 34
- APACHE, 330
- Apoptosis, 50
- Ápteros, 232
- Arbovirus, 212
- ARN, 21-23, 100
 - de transferencia, 23
 - mensajero, 23
 - polimerasas, 25
 - ribosómico, 23
- Artritis, 119
 - séptica, 295
- Artrópodos, 232
- ASA, 330
- Asa de platino o de siembra, 17
- Ascaridoidea*, 226
- Ascaris lumbricoides*, 225
- Asepsia, 331
 - médica, 331
 - quirúrgica, 331
- Aspergilosis, 175, 178
- Aspergillus fumigatus*, 178
- Aspiración
 - suprapúbica, 258
 - transtraqueal, 251
- Auramina, 164
- Autoanticuerpos, 51
- Autoantígenos, 51
- Autoclaves, 75
- Autoinmunidad, 51
- Avirulentos, microorganismos, 32
- Azoles, 178
- B**
- Bacilíferos, 165
- Bacilos, 12, 131
 - de Calmette-Guérin (BCG), 165
 - de Döderlein, 264
 - de Hansen, 166
 - de Koch, 162
- Bacillus*, 133
 - cereus*, 134
 - stearothermophilus*, 134
 - subtilis*, 134
- Bacterias, 4, 39
 - acidógenas, 309
 - acidúricas, 309
 - aerobias, 15
 - estrictas, 15, 18
 - aerotolerantes, 15
 - alfahemolíticas, 18
 - anaerobias, 15
 - estrictas, 15
 - betahemolíticas, 18
 - cariogénicas, 307-308
 - comunidades sésiles de, 302
 - entéricas, 139
 - exigentes, 15, 18
 - facultativas, 15
 - fermentadoras, 18
 - gramnegativas, 10, 13
 - grampositivas, 10, 13
 - hemolíticas, 18
 - identificación, 18
 - mesófilas, 16
 - multirresistentes, 60
 - oxidativas, 18
 - psicrófilas, 16
 - termófilas, 16
- Bactericidas, 56
- Bacteriemia, 235
 - significativa, 235
 - transitoria, 237
 - Zero, 320
- Bacteriocinas, 38
- Bacteriófago, 28
- Bacteriostáticos, 56
- Bacteriuria, 253
 - asintomática, 260
 - significativa, 253
- Bacteroides fragilis*, 145
- Barreras
 - físicas, 36
 - químicas, 36
- Bases
 - pirimidínicas, 21
 - púricas, 21
- Batas, 83
- BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 165
- Beta-1,3-d-glucano, 178
- Betahemólisis, 121
- Betahemolíticas, bacterias, 18
- Betalactamasas, 60
- Betapropiolactona, 68
- Bioterrorismo, 133, 194
- Biotipo, 143-144
 - Clásico, 144
 - El Thor, 144
- Blastomyces*, 177
- Bolsas colectoras, 258
- Bordetella*, 152
 - bronchiseptica*, 152
 - parapertussis*, 152
 - pertussis*, 152

- Borrelia*, 158
burgdorferi, 158
hispanica, 158
recurrentis, 158
- Botón de Oriente, 219
- Botulismo, 135
 infantil, 135
- Broncoscopia, 250
- Bronquiolitis, 200
- Bronquitis
 aguda, 247
 crónica, 247
- Brotos nosocomiales, 317
- Brucella melitensis*, 149
- Bubones, 143
- Bundles*, 318
- C**
- Cadena(s)
 epidemiológica, 81
 ligeras, 47
 pesadas, 47
- Calcoflúor, 175
- Calendario vacunal, 85, 89
- Calor, 74
 húmedo, 75
 seco, 74
- Cambio antigénico (*shift*), 197
- Campo oscuro, 9
- Campylobacter jejuni*, 144
- Campylobacteriosis, 144, 274
- Candida albicans*, 174
- Candidemia, 178
- Candidiasis, 264
 de la piel, 177
 esofágica, 177
 invasoras, 178
 vaginal, 177
- Cápside, 182
- Capsómeros, 182
- Cápsula, 14
- Carbapenemes, 58
- Carbunco, 133
- Cardiobacterium*, 153
- Carga viral, 211
- Caries dental, 126, 307
- Caseum*, 163
- Catalasa, 15, 18, 117
- Categoría clínica, 56
- Catéter, 121
- Cateterismo vesical, 259
- Cavernas, 163
- Cavidad oral, 301
- Cebador, 23, 101
- Cefalosporinas, 58, 125
- Ceftazidima, 59
- Ceftriaxona, 129
- Células
 de memoria, 47
 dendríticas, 45-46
 guía, 264
 inflamatorias, 39
 pista, 264
 plasmáticas, 47
 presentadoras de antígenos, 45-46
- Celulitis, 280
- Cemento radicular, 310
- Centro termorregulador, 41
- Cepa, 5
 Nichols, 155
- Cervicitis, 127, 262
- Cestodos, 223
- Chancro, 156
 blando (chancroide), 266
 de inoculación, 265
- Chinches, 234
- Chlamydia*, 170
pneumoniae, 171
psittaci, 171
trachomatis, 171
- Ciclo
flash, 77
 lisogénico, 28
 lítico, 28
- Cilindros leucocitarios, 255
- Ciprofloxacino, 58
- Cisticercos, 227
- Cisticercosis, 228
- Cistitis, 255, 262
- Citocinas, 41
- Citomegalovirus, 189, 192
- Citosina, 21
- Citotoxina (toxina B), 276
- Clases, 5
- Clasificación PEDIS, 288
- CLIA, 111
- Clon, 5, 17, 46
- Clonar, 28
- Clorhexidina, 68
- Cloroplastos, 25
- Cloroquina, 221
- Cloruros, 68
- Clostridium*, 134
botulinum, 135
difficile, 136
perfringens, 134
tetani, 136
- Clue cells*, 264

340 Índice alfabético

- Coadyuvantes, 53
- Coagregados, 303
- Coagulación, 40
 - intravascular diseminada, 128
- Coagulasa, 117
- Coccidioides*, 177
- Cocobacilos, 12
- Cocos, 121
- Código genético, 23
- Cólera, 143, 272
- Colimetría, 142
- Colitis
 - postantibiótica, 136
 - seudomembranosa, 276
- Colonia, 18
- Colonización, 31, 33
 - crítica, 286
- Colorante, 10
- Complejo
 - avium-intracellulare, 161
 - de iniciación, 26
 - mayor de histocompatibilidad, 44, 46
 - relacionado con el sida (CRS), 209
- Complemento, 38, 40
 - activación del, 40
- Concentración mínima
 - bactericida (CMB), 56
 - inhibitoria (CMI), 56
- Condensador, 9
- Condilomas acuminados, 195
- Conjugación, 14, 27
- Conjuntivitis neonatal, 171, 262
- Consolidación, 247
- Contenedores, 96
- Core, 206
- Corea o mal de San Vito, 123
- Corpúsculos de Negri, 202
- Corynebacterium*, 131
 - difteriae*, 131
 - jeikeium*, 131-132
 - urealyticum*, 131-132
- Coxiella burnetii*, 172
- Coxsackie A y B, 200
- Crepitación, 134
- Cribado, 115
- Criptococosis, 178
- Cromomicosis, 177
- Cromosomas, 21, 24
- Cryptococcus*, 174
 - gattii*, 178
 - neoformans*, 178
- Cryptosporidium hominis*, 217
- Cuarentena, 143
- Cubierta, 182
- Cuerpo
 - elemental, 171
 - inicial o reticular, 171
- Culex, 234
- Cultivos, 11
 - puros, 17
- D**
- Dapsona, 166
- Daptomicina, 120
- Decapsidación, 182
- Decolorante, 10
- Deriva antigénica (*drift*), 197
- Dermatófitos, 176
- Dermatofitosis, 176
- Dermatomicosis, 175
- Desbridamiento, 287
- Desinfección, 68
- Desinfectantes, 68, 331
- Desoxirribosa, 21
- Desoxirribovirus, 182
- Despistaje, 115
- Detergentes, 68
- Determinantes antigénicos, 43
- Diana, 101
- Diapédesis, 39
- Diarrea
 - del viajero o del turista, 142, 275
 - enterotoxigénica, 269
 - infecciosa, 269
 - inflamatoria, 270
 - invasiva, 270
 - postantibiótica, 63, 276
- Difteria, 131
 - cutánea, 132
- Difteroides, 13, 131
- Dímeros, 48
- Dimorfismo, 174
- Diplococos, 12, 126, 128
- Disbiosis, 301
- Disentería, 270
 - amebiana, 215
 - bacilar, 141, 275
- Disuria, 127, 255
- Donovanosis, 266
- Dosis
 - infecciosa, 50, 32
 - letal, 50, 32
- Duelas, 223
- E**
- Ectotrix, 176
- Echinococcus granulosus*, 229
- ECHO, 200

- Edema, 39
- Efecto antibiótico, 63, 264
- EIA, 108, 110
- Eikenella*, 153
- Electroforesis, 102
- ELISA, 110
- Elongación, 25, 102
- Enantema de Koplik, 199
- Encefalitis
 - espongiforme, 213
 - herpética, 191
- Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), 213
- Encía, 310
- Endocarditis, 119, 126
 - aguda, 237
 - infecciosa, 237
 - subaguda, 237
- Endodontitis, 310
- Endonucleasas de restricción, 28
- Endoscopios, 70
- Endotoxinas, 13, 33, 42, 236
- Endotrix, 176
- Enfermedad, 31
 - cuarentenable, 194
 - de Creutzfeldt-Jakob, 213
 - de Chagas, 221
 - de los legionarios, 150, 248
 - de Lyme, 158
 - de transmisión sexual, 127
 - del sueño, 221
 - del suero, 52
 - infecciosa, 31-32
 - pélvica inflamatoria, 171, 262
 - periodontal necrosante, 314
 - venérea, 261
- Enfermos inmunocomprometidos, 52
- Ensamblaje, 185
- Entamoeba*
 - coli*, 215
 - histolytica*, 215
 - variedad *dispar*, 216
- Enterobacteriaceae*, 139
- Enterobacterias, 139
- Enterococcus*, 117, 125
 - faecalis*, 125
 - faecium*, 125
- Enterococos, 125
- Enterotoxinas, 119, 269
 - A (toxina A), 276
- Enterovirus, 200
- Enzimas, 60
 - ADN polimerasas, 25
 - ARN polimerasas, 25
- Enzimoinmunoensayo (EIA o ELISA), 110
- Epidermophyton*, 176
- Epiglottitis, 246, 248
 - aguda, 246
- Episoma, 24
- Epítomos, 43-44
- Equinocandinas, 178
- Ergosterol, 173
- Erisipela, 122, 280
- Eritema
 - infeccioso de la infancia, 194
 - migratorio crónico, 158
- Escabiosis, 232
- Escalofríos, 42
- Escarlatina, 123
- Escólex/escólices, 223, 230
- Escotocromógenas, micobacterias, 162
- Escherichia coli*, 141
 - enterohemorrágica, 142
 - enteroinvasivas, 142
 - O157, 142
- Especie, 5
- Especificidad, 115
- Espectro, 55
 - amplio, 55
 - corto, 55
- Espiroquetas, 12, 155
- Esporas, 14
- Esporotricosis, 177
- Espujo, 100, 125
- Esquizogonia, 217
- Estafilococos, 12, 117
 - coagulasa negativos, 118, 120
- Esterasa leucocitaria, 257
- Esterilización, 71, 331
- Estreptococos, 12
 - alfahemolíticos, 121
 - betahemolíticos, 121
 - del grupo *viridans*, 126
 - grupo A, 121
 - hemolíticos grupo B, 124
- Estróbilos, 223
- E-test, 56
- Eubiosis, 301
- Eucariotas, 14
- Examen en fresco, 10
- Exantema, 123
- Exotoxinas, 33, 119

F

- Facies leonina, 166
- Factor(es)
 - de inactivación, 73
 - de virulencia, 31

342 Índice alfabético

Factor(es) (*cont.*)

- F, 27
- R, 28
- V (NAD), 147
- X, 147

Fagocitosis, 39

Falso

- negativo, 114
- positivo, 114

Fallo multiorgánico, 235

Famciclovir, 192-193

Familias, 5

Faringitis, 122

- aguda, 244

Fasciola hepatica, 230

Fascitis necrosante, 281

Fase

- de declive, 17
- de eclipse, 182
- estacionaria, 17
- exponencial, 17
- lag, 17
- líquida, 101
- sólida, 101

Fenoles, 68

Fenotipo, 27

Fermentación, 15

Fermentadoras, bacterias, 18

Fibrinólisis, 40

Fiebre, 41

- botonosa mediterránea, 172
- cuartana, 220
- de Malta, 149
- de origen desconocido, 240
- parafítica (A, B, C), 271
- por mordedura de rata, 282
- Q, 172

- recurrente, 158
- reumática, 123
- terciana, 220
- tifoidea, 270-271

Fijación, 10

Filoviridae, 212

Filtración, 76

Fimbrias, 14, 33

Flagelo(s), 14

- polar, 14

Flavivirus, 208

Flebótomo, 234

Flemón, 309

Flotación, 231

Fluconazol, 178

Flujo vaginal, 263

Foliculitis, 118, 280

Fómite, 34

Formaldehído, 76

Formol, 97

Forúnculos, 118, 280

Foscarnet, 193

Fosfato, 21

Fotocromógenas, micobacterias, 162

Fotosíntesis, 15

Francisella tularensis, 153

Frotis sanguíneo, 231

Fructanasas, 308

FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*), 266

Fucsina, 10

Fusobacterium, 145

G

Gafas, 83

Galactomanano, 95, 179

Gametogonia, 217

Gammaglobulinas, 47, 52

Ganciclovir, 193

Ganglios linfáticos, 46

Gangrena, 134

- de Fournier, 282
- gaseosa, 134, 282
- vascular infectada, 282

Garrapatas, 233

Gas-plasma, 76

Gastroenteritis

- infantil, 275
- vírica, 273

Gemación, 173

Géneros, 5

Genes, 24

- estructurales, 24
- extracromosómicos, 24
- reguladores, 24

Genoma (ADN), 19

Gentamicina, 58

Giardia intestinalis, 216

Giardiasis, 216

Gingivitis, 312

- necrosante, 304

Gingivoestomatitis, 191, 313

Glicocálix, 17, 33, 120

Globi, 166

Glomerulonefritis, 123

Glucanos, 173

Glutaraldehído, 70

Gonococia, 127, 262

Gonococos, 126

Gonorrea, 127, 262

Gota gruesa, 220, 231

Gotitas de Flügge, 34, 328

Gramnegativas, bacterias, 10, 13
 Grampositivas, bacterias, 10, 13
 Granuloma, 163
 inguinal, 266
 Gripe, 197, 246
 Griseofulvina, 176
 Grupo HACEK, 153
 Guanina, 21
 Guantes, 82

H

HACEK, grupo, 153
Haemophilus
 ducreyi, 153
 influenzae, 147
 Hantavirus, 212
 Haptenos, 44
Helicobacter pylori, 144
 Helmintos, 223
 Hemaglutinina (HA), 197
 Hematuria, 123
 Hemina, 147
 Hemocultivo, 125, 238
 Hemólisis, 121
 Hemolíticas, bacterias, 18
Hepadnaviridae, 205
 Hepatavírus, 200
 Hepatitis, 205
 A, 201
 B, 205
 C, 208
 D, 209
 E, 205
 no A no B, 208
 Heridas, 118
 Herpes
 diseminado, 191-192
 genital, 191, 266
 labial, 191
 zóster, 192
 Herpesvirus, 189
 Heterólogos, sueros, 91
 Hibridación, 22, 101
 Hidatidosis, 229
 Hidrofobia, 202
 Hifas, 173
 Hipersensibilidad, 50-51
 Hipoclorito sódico, 68
 Hipotálamo, 42
Histoplasma, 177
 Hongos, 4
 filamentosos, 173
 levaduriformes, 173
 Hueso alveolar, 310
 Huésped, 81
Hydrops fetalis, 195

I

Identificación, 6, 18
 IgA, 48, 105
 IgD, 48
 IgE, 48
 IgG, 48, 105
 IgM, 48, 105
 Impétigo, 118, 122, 280
 Inclusiones
 intracelulares, 171
 intranucleares, 189
 Infección, 31, 32
 cadena de transmisión, 327
 comunitaria (o extrahospitalaria), 35, 315
 de herida quirúrgica, 283, 318
 de órgano o espacio, 319
 incisional, 319
 de transmisión sexual (ITS), 261
 del tracto urinario (ITU), 253, 318
 alta, 254
 asintomática, 254
 asociada con catéter permanente, 260
 baja, 254
 complicada, 254
 no complicada, 254
 recaídas, 254
 reinfecciones, 254
 sintomática, 254
 endógena, 35
 hospitalaria (o nosocomial o asociada a la asistencia sanitaria [IAAS]), 35, 315
 control, 321
 vigilancia epidemiológica, 322
 medidas de precaución estándar, 322
 aislamiento protector, 326
 desinfección, 325
 esterilización, 325
 higiene de manos, 322
 lavado antiséptico, 323
 lavado de rutina higiénico, 322
 lavado quirúrgico, 323
 política antibiótica, 325
 política de aislamiento, 325
 precauciones de transmisión
 aérea, 325
 por gotas, 325
 por contacto, 325
 no odontógena, 303
 odontógena, 307
 oportunistas, 35
 piogénica, 32

344 Índice alfabético

Infestaciones, 223
Inflamación, 38
Inhibidores de la neuraminidasa, 246
Iniciación, 25
Iniciador, 23
Inmunidad, 43
 activa
 artificial, 44
 natural, 44
 adquirida o adaptativa, 43
 celular, 36, 45, 50
 específica, 43
 humoral, 36, 45
 inespecífica o innata, 43
 innata o natural, 43
 pasiva, 44, 47
Inmunización
 activa, 53, 186
 pasiva, 186
Inmunoblot, 112
Inmunocompetentes, personas, 31
Inmunocomplejo, 47
Inmunocomprometidas,
 personas, 32
Inmunocromatografía, 100, 108, 125, 151
Inmunodeficiencias, 51
 primarias o congénitas, 51
 secundarias o adquiridas, 52
Inmunoenzimáticas, técnicas, 100
Inmunofluorescencia, 100, 109
Inmunoglobulinas, 47, 90, 105
 hiperinmunes, 91
 polivalentes, 91
Inmunología, 43
Inmunomoduladores, 186
Inmunoprevención, 52
Inmunoprofilaxis, 85
Inmunoterapia, 52
 activa, 52
 pasiva, 52
Inoculación, 34
Integrasa, 209
Interferón, 41, 186, 207-208
 alfa, 186
 beta, 186
 gamma, 186
Interleucina, 46
 1, 42
 2, 47, 50
Intoxicación, 32
 alimentaria, 276
Intradermorreacción de Mantoux, 164
ITS. V. *Infección de transmisión sexual*.
ITU. V. *Infección del tracto urinario*.

J

Jenner, Edward, 44

K

Kala-azar (leishmaniasis visceral), 218
Kass, E.H., 253
Kingella, 153
Klebsiella, 140
Koch, Robert, 2
 postulados o criterios, 6
Kuru, 213

L

Lactobacillus, 136, 264
Lactoferrina, 302
Lactoperoxidasa, 302
Lamivudina, 207
Lámpara de Wood, 177
Lancefield, Rebeca, 121
Latencia, 189
Lavado
 broncoalveolar, 250
 de manos, 81
LCR, 100, 125
Leeuwenhoek, Anton van, 2
Legionelosis, 150
Legionella pneumophila, 150
Leishmania infantum, 218
Leishmaniasis
 cutánea, 29
 visceral, 218
Lentivirus, 209
Lepra, 165
 lepromatosa, 166
 tuberculoide, 166
Lepromina, 166
Leptospira, 158
Leptospirosis, 158
Leucocitos, 43, 100
 polimorfonucleares, 39
Leucoencefalitis multifocal progresiva, 195
Leucorrea, 262-263
LIA, 112
Ligamento periodontal, 310
Ligasas, 28
Limpieza, 66, 70
Linezolid, 120
Linfocitos, 45
 B, 45
 T, 45
 citotóxicos, 50
 cooperadores, 46, 50
Linfogranuloma venéreo, 171

Linfoma de Burkitt, 193
 Linneo, Carl, 5
 Lipopolisacáridos, 13, 42, 140, 236
 Líquido gingival, 302
 Lisozima, 36, 302
 Lister, Joseph, 2-3, 79
Listeria monocytogenes, 132
 Listeriosis, 132
 Lombrices, 224
 Lúes. V. *Sífilis*

M

Macrófagos, 39, 45
 fijos, 39
 libres, 39
 Macrólidos, 123
 Mal de San Vito (corea), 123
 Malaria, 220
Malassezia furfur, 176
 Mascarillas, 83
 Mebendazol, 225-226, 229-230
 Mecanismos de defensa, 32
 Mediadores de la inflamación, 39
 Medios, cromogénicos, 256
 Medios
 de Bordet-Gengou, 152
 de cultivo, 11
 de enriquecimiento, 11
 de transporte, 12, 96
 Amies, 12
 Stuart o Amies, 12, 96
 definidos, 11
 diferenciables, 12
 enriquecidos, 11
 Granada, 124
 selectivos, 11
 Médula ósea, 43
 Membrana citoplasmática, 14
 Meningismo, 241
 Meningitis, 124-125, 240
 aséptica, 241
 linfocitaria, 241
 meningocócica, 128
 piogénica, 241
 tuberculosa, 163
 Meningococemia, 128
 Meningococos, 126
 Mesófilas, bacterias, 16
 Mesosomas, 24
 Metacercarias, 230
 Meticilina, 59, 119
 Metronidazol, 59, 217-218
 Miasis, 233
 Micción limpia, 257
 Micelio, 173
 Micetomas, 176-177
 Micobacterias
 atípicas, 167
 escotocromógenas, 162
 fotocromógenas, 162
 Micobacteriosis, 161, 167
 Micosis, 174
 oportunistas, 174
 profundas, 174
 subcutáneas, 174
 superficiales, 174
 Microaerófilos, 144
 Microbiología, 1
 Microbiota
 comensal, 37
 nativa, 37
 normal, 37
 Microscopios, 9
 compuestos, 9
 electrónicos, 9
Microsporium, 176
 MIF (mertiolato-yodo-formalina), 231
 Mionecrosis
 clostridiana, 282
 estreptocócica anaerobia, 282
 Mitocondrias, 25
 Mohos, 173
 Monocitos, 39
 Monómeros, 48
 Mononucleosis infecciosa, 192
 Mordiente, 10
 Moscas, 233
 tsé-tsé, 221, 234
 Mosquitos, 233
 MRSA, 119
Mucor, 179
 Mucorales, 179
 Mucormicosis, 175, 179
 rinocerebral, 179
 Muestras, 95
 toma de, 95
 transporte de, 95
 Muguet, 177
 Multirresistencia, 317
 Multirresistentes, bacterias, 60
 Mutaciones, 26
Mycobacterium, 161
 bovis, 162
 leprae, 167
 lepromatosis, 167
 tuberculosis, 162
 ulcerans, 167
Mycoplasma pneumoniae, 169

346 Índice alfabético

N

N-acetilglucosamina, 13
Necrosis tisular, 123
Nefrotoxicidad, 63
Neisseria, 126
 gonorrhoeae, 126
 meningitidis, 126
Nematelmintos, 223
Nematodos, 223
Neumonía, 124-125, 247, 319
 atípica, 151, 248
 primaria, 169
 comunitaria, 248
 extrahospitalaria o comunitaria, 125
 hospitalaria, 249
 por aspiración, 249
 típica, 248
Neuraminidasa (NA), 197
Niclosamida, 227
Nicotinamida adenin dinucleótido (NAD), 147
Nichos ecológicos, 61
Nitratos, 19
Nitritos, 257
Nivel
 SAL, 71
 de contención, 99
Nomenclatura, 4
Núcleo
 cápside, 182
 de Wells, 34, 328
Nucleótidos, 21, 102
 desnaturalizados, 22
 hibridados, 22
Número de Kass, 256, 258

O

Objetivo, 9
Ocular, 9
Oftalmía *neonatorum*, 127, 262
Oído del nadador, 245
Oligonucleótido, 22, 101
Oncogénico, poder, 193
Onicomycosis, 176
Operador, 26
Operón, 26
Opistótonos, 136
Opsoninas, 49
Opsonización, 39-41
Órdenes, 5
Orina, 100
Ortoftaldehído, 70
Osteítis, 289
Osteomielitis, 119, 289, 293
 aguda, 293

 crónica, 293
 hematógena, 293
 por contigüidad, 293
Otitis, 122, 125
 externa, 246
 maligna, 245
 media, 245
Ototoxicidad, 63
Oxfloxacino, 58
Oxidación, 15, 71
Oxidasa, 19
Oxidativa, 18
Óxido de etileno, 68, 76
Oxígeno hiperbárico, 284
Oxiuros, 224

P

Paludismo, 220
Pamoato de pirantel, 225-226
Paperas, 199
Papilomavirus, 195
Papovavirus, 195
Paracoccidioides, 177
Parálisis flácida, 201
Parásitos, 4
 extracelulares, 33
 intracelulares
 facultativos, 33
 obligados, 33
Paratopo, 45
Pared bacteriana, 12-13
Parotiditis, 199
Partícula Dane, 206
Parvovirus, 194
 B19, 194
PAS, 175
Pasteur, Louis, 2-3, 65, 79
Pasteurella multocida, 153
Patogenicidad, 31
Patógenos, 31
 oportunistas, 32, 35
 primarios, 32
PCR (*polymerase chain reaction*), 22, 101
 en tiempo real, 102
Pediculus humanus capitis, 232
 corporis, 232
Película adquirida, 302
Penetración, 33
Penicilinas, 58, 123
Pentámeros, 48
Pentamidina, 219
Pentosa, 21

- Peptidoglucano, 13
 Pericoronaritis, 314
 Período ventana, 207, 210
 Periodontitis, 313
 agresiva, 314
 crónica, 313
 Periodonto, 310
 Peste bubónica, 142
Phlebotomus, 218
 Pian, 158
 Picornavirus, 200
 Pie de atleta, 176
 Pielonefritis, 255
 subclínica, 256
Pili, 14, 33
 conjugativos, 27
 Piodermas, 279
 Piojo, 232
 de la cabeza, 232
 del cuerpo, 232
 Piperacina, 226
 Pirógenos, 42
 endógenos, 42
 Pitiriasis versicolor, 176
 Piuria, 253
 estéril, 257
 Placa(s)
 de Petri, 11
 de Peyer, 46
 dental, 302, 311
 madura, 311
 Plasma, 107
 Plásmidos, 14, 24
 crípticos, 25
 F, 27
 integrativos, 24
 inv, 24
 R, 25
 sexuales, 24
 Plasmocitos, 47
Plasmodium, 220
 Plata metenamina, 175
 Platelminfos, 223
 Pleocitosis, 199, 241
 Pleomorfismo, 12
 Polaquiuria, 255
 Polímera, 23, 102
 Polinucleótidos, 21
 Polioencefalitis, 201
 Poliomavirus, 195
 Poliomieltitis, 200
 bulbar, 201
 espinal, 201
 Poliovirus, 200
 Polisacáridos capsulares, 125
 Vi, 272
 Política de antibióticos, 61
Porphyromonas, 145
 Portadores, 35
 persistentes, 35
 sanos, 35
 transitorios, 35
 Portaobjetos, 10
 Postulados o criterios de Koch, 6
 PPD (*purified protein derivative*), 164
 Praziquantel, 227-228, 230
 Precauciones. V. también *Infección hospitalaria (IAAS)*.
 basadas en la forma de transmisión, 333
 estándar, 333
 Precipitinas, 108
 Preparaciones, 9
 Prevalencia, 115
Prevotella, 145
 Primaquina, 221
Primers, 101
 Primoinfección, 105, 163
 Priones, 77, 212
 PRISM, 330
 Probióticos, 38
 Procariotas, 24
 Profilaxis
 intraparto, 124
 postexposición, 100
 Proglótides, 223
 Proteasa, 209
 Protección
 por contacto, 84
 respiratoria, 84
 Proteína(s)
 C reactiva, 42
 M, 197
 NP, 197
 represoras, 26
 Proteinuria, 123
 Prótesis, 120
 articular, 297
Proteus, 140
 Protoescólex, 230
 Protozoos, 215
 Provirus, 189, 209
 Prueba(s)
 de las aminas, 264
 de Lee-Davidsohn, 193
 de Paul-Bunnell, 193
 no treponémicas, 265
 treponémicas, 266
 Pseudomonas aeruginosa, 144
 Pseudoterranova, 226

348 Índice alfabético

Psicrófilas, 16
Pulgas, 233
Pulпитis, 309
Punción suprapúbica, 259
Pus, 39
Pústula maligna, 133

Q

Queratoconjuntivitis, 171
Quimioluminiscencia (CLIA), 111
Quimioprofilaxis, 62, 84, 129
Quimiotaxis, 39
Quimioterapia, 55
Quinina, 221
Quiste, 215
 hidatídico, 229
Quitina, 173
Quórum *sensing*, 302

R

Rabdovirus, 202
Rabia, 202
Radiación, 71
 electromagnética, 71
 ionizante, 71
Reacción
 anafiláctica, 51
 de fijación de complemento, 109
 de Weil-Felix, 172
 en cadena de la polimerasa (V. PCR), 101
Reaginas, 265
Receptores, 46
Recuento de bacterias, 18
Red de Vigilancia Epidemiológica y Control de
 Enfermedades Transmisibles, 80
Redi, Francesco, 2
Reglamento Sanitario Internacional, 80
Rehidratación oral, 273
Reinfección, 106
Reino, 5
Replicación, 25, 182
Resfriado común, 243
Residuos, 99
Resistencia, 60
 adquirida, 60
 natural, 36, 60
 transmisible, 60
Respuesta inmune
 específica o adaptativa, 36
 no específica, 36
Retroviridae, 209
Revacunación, 53
Rhizomucor, 179
Rhizopus, 179

RIBA, 112
Ribavirina, 200, 208
Ribosa, 21
Ribosomas, 23
Ribovirus, 182
Rickettsia conorii, 172
Rifampicina, 129
Rimantadina, 246
Rinosporidiosis, 177
Rinovirus, 200
Risa sardónica, 136
Robovirus, 212
Rosa de Bengala, 108, 150
Rotavirus, 204
RPR (*Rapid Plasma Reagin*), 265
RT-PCR, 102
Rubéola, 203
Ruta, fecal-oral, 35

S

Saliva, 302
Salmonelosis, 270, 274
Salmonella, 141
 bongori, 141
 enterica, 141
 enteritidis, 141
 typhi, 141
 typhimurium, 141
Salpingitis, 262
Sarampión, 199
Sarcoptes scabiei, 232
Sarna, 232
Sarro dental, 310
Satelitismo, 147
Scrapie, 213
Screening, 115
Schistosoma, 230
Sedimentación, 231
Sedimento urinario, 256
Selección clonal, 46
Simmelweis, Ignaz, 2, 79
Sensibilidad, 114
Sepsis, 119, 235
 grave, 235
 neonatal, 133, 236
 precoz, 124
 puerperal, 236
Seroconversión, 107
Serogrupos, 53
Seroincremento, 107
Serología, 95, 106
Seroprevalencia, 106
Serotipia, 53
Serotipo, 6

- Serratia*, 140
 Seudohifas, 174
 Seudomembranas, 276
 difétrica, 131
 Seudomicelio, 174
Shigella, 141
 Shock
 anafiláctico, 88
 séptico, 235
 Siembra, 11
 Sífilis (o lúes), 155
 congénita, 156, 265
 decapitada, 263
 latente, 156, 265
 primaria, 156, 265
 secundaria, 265
 tardía (o terciaria), 156, 265
 benigna o gomata, 265
 cardiovascular, 265
 neurosífilis, 265
 venérea, 265
 Sigelosis, 275
 Signo de Kernig, 241
 Síndrome
 de inmunodeficiencia adquirida (sida), 210
 de la piel escaldada, 119
 de Reye, 246
 del shock tóxico, 50, 119
 hemolítico-urémico, 141-142
 uretral, 259
 agudo, 259
 Sinergia, 62
 Sinusitis, 122, 125
 aguda, 245
 Sistema
 Europeo de Alerta Temprana, 80
 inmune, 43
 mononuclear-fagocítico, 40
 reticular, 40
 Sobrecrecimiento, 18
 Sobreinfección, 61
 Sobreletalidad, 73
 Sonda, 19, 101
 Sondaje vesical, 257
 Spallanzani, Lazzaro, 2
 Spaulding, Earl, 66
Spirochaetales, 155
Sporothrix schenckii, 177
Staphylococcus
 aureus, 117-119
 meticilina resistentes (MRSA), 119
 epidermidis, 120
 lugdunensis, 121
 saprophyticus, 121
 Streptococcus, 117
 agalactiae, 124
 mutans, 126
 pyogenes, 121
 Strongyloides, 230
 Stuart, 12
 Sueros, 106
 heterólogos, 91
 Sulfamidas, 58
 Superantígenos, 50, 123
 Surco crevicular, 301
 Svedberg, Theodor, 23
- T**
 TABM (fiebre tifoidea, parafítica A,
 Brucella melitensis), 271
Taenia
 saginata, 227
 solium, 227
 TARGA, 211
 Tasa de letalidad, 320
 Taxonomía, 4
 Técnica(s)
 de Graham, 225, 231
 inmunoenzimáticas, 100
 Teicoplanina, 120
 Tenesmo, 255
 Tenias, 223, 227
 del perro, 229
 Terbinafina, 176
 Terminación, 25
 Termófilas, 16
 Termostato corporal, 41
 Test. V. también *Pruebas*.
 de Coombs, 150
 de Tzank, 191
 del aliento, 277
 Tétanos, 136
 Tiempo de reducción decimal, 73
 Timina, 21
 Timo, 43
 Timocitos, 45
 Timodependientes, 47
 TimoIndependientes, 47
 Tinción, 10
 ácido-alcohol resistente o de Ziehl, 10
 de Giemsa, 11
 de Gram, 10, 13
 Tiña, 175-176
 corporal (*tinea corporis*), 176
 crural (*tinea cruris*), 176
 de la cabeza (*tinea capitis*), 176
 del pie (*tinea pedis*), 176
 versicolor, 176

350 Índice alfabético

- Tipado, 6
 - Tipos, 5
 - Tiras reactivas, 257
 - Título, 106
 - Tobramicina, 58
 - Togaviridae*, 212
 - Tolerancia, 51
 - Tos ferina, 152
 - Toxicidad, 62
 - Toxiinfecciones alimentarias, 119, 141
 - Toxinas, 32-33
 - botulínica, 135
 - del cólera, 272
 - del síndrome del shock tóxico estafilocócico (SST1), 50
 - eritrogénica, 123
 - tetánica, 136
 - Toxocara*, 230
 - Toxoide, 132
 - tetánico, 136
 - Toxoplasma gondii*, 219
 - TPHA (*T. pallidum Hemagglutination Test*), 266
 - Tracoma, 171
 - Tracto respiratorio
 - inferior, 243
 - superior, 243
 - Traducción, 23, 25
 - Transcripción, 23, 25
 - Transcriptasa inversa, 209
 - Transducción, 27
 - Transformación, 27
 - Transmisión
 - aérea, 333
 - cadena de, 327
 - hídrica, 35
 - por contacto, 333
 - por punción accidental, 333
 - vertical, 34
 - Transporte, 96
 - Trematodos, 23
 - Treponema pallidum*, 153
 - Tricomoniasis, 263
 - Trichinella spiralis*, 228
 - Trichomonas vaginalis*, 218
 - Trichophyton*, 176
 - Trichuris*, 230
 - Trimetoprima, 58
 - Triplete, 23
 - Triquinosis, 228
 - Trismus, 136
 - Trofozoito, 215
 - Tropismo, 174
 - Trypanosoma*, 221
 - brucei*, 221
 - cruzi*, 221
 - Tuberculina, 114, 163
 - Tuberculosis, 161
 - diseminada, 163
 - extrapulmonar, 163
 - pulmonar, 163
 - Tularemia, 153
- ### U
- Úlceras, 285
 - crónicas, 285
 - de Buruli, 167
 - de pie diabético, 287
 - por presión, 283
 - Unidad(es)
 - de letalidad, 73
 - formadoras de colonias (UFC), 18, 256
 - Uracilo, 21
 - Uretritis, 127
 - en pimpón, 263
 - gonocócica, 262
 - no gonocócica, 127, 262
 - posgonocócica, 263
 - Urocultivo, 256
- ### V
- Vacunas, 44, 53, 85
 - atenuadas, 87
 - fraccionadas, 87
 - inactivadas, 86
 - recombinantes, 87
 - Sabin, 201
 - Salk, 201
 - triple (DTP), 132
 - trivalente DTP, 152
 - Vaginitis, 263
 - Vaginosis bacteriana, 263-264
 - Valor
 - D, 73
 - F, 73
 - predictivo de un resultado negativo, 115
 - predictivo de un resultado positivo, 115
 - Z, 73
 - Vancomicina, 120
 - Variaciones
 - fenotípicas, 26
 - genotípicas, 26
 - Varicela, 192
 - VDRL (*Venereal Disease Reference Laboratory*), 265
 - Vectores, 34, 233
 - Velocidad de sedimentación globular, 42
 - Verdadero
 - negativo, 114
 - positivo, 114
 - Verrugas cutáneas, 195

- VHC, 208
 - VHD, 209
 - Vía
 - digestiva, 35
 - inhalatoria, 34
 - transplacentaria, 34
 - Vibrio cholerae*, 143
 - serotipo O1, 143
 - biotipo Clásico, 144
 - biotipo El Thor, 144
 - serotipo O139 (Bengala), 144
 - VIH, 209
 - Viriones, 182
 - inactivados, 186
 - Viruela, 194
 - maior, 194
 - minor, 194
 - Virulencia, 31
 - Virus, 4, 181
 - BK, 195
 - Chikungunya, 212
 - D, 209
 - de Epstein-Barr, 189, 193
 - de la gripe (influenza) A, B, C, 197
 - de la hepatitis A, 200-201
 - de la hepatitis B, 205
 - de la hepatitis C (VHC), 208
 - de la hepatitis D (VHD), 209
 - de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, 209
 - de la parotiditis, 199
 - de la rabia, 202
 - de varicela zóster, 189
 - defectivo, 209
 - del dengue, 212
 - del herpes simple 1 y 2, 189-190
 - del sarampión, 199
 - desnudos, 182
 - Ébola, 212
 - envueltos, 182
 - JC, 195
 - respiratorio sincitial, 200
 - Toscana, 212
 - vaccinia, 194
 - vacuna, 194
 - varicela zóster, 192
 - vivos atenuados, 186
 - West-Nile, 212
 - VISA, 120
 - Voriconazol, 178
 - VRSA, 120
 - Vulvovaginitis, 263
- W**
- Western-blot, 108, 112
- Y**
- Yersinia*, 142
 - enterocolitica*, 142
 - pestis*, 142
 - Yoduros, 68
- Z**
- Ziehl-Neelsen, 162
 - Zoonosis, 34, 149
 - Zóster diseminado, 192