

# *Microbiología*

## *Uda 5 Patología*



Illustration: Don Smith

# Índice

## Temas de disertación:

<u>Cocos Gram positivos</u>	
Streptococos	3
Staphylococos	10
Laboratorio	15
<u>Bacilos Gram Positivos</u>	
Actinomyces, Corynebacterium	18
<u>Infecciones por Herpesviridae</u>	
Herpes simples 1 y 2, virus de Varicela, Citomegalovirus, Epstein Barr	25
<u>Microbiología de la infección periodontal</u>	29
<b><u>Otros:</u></b>	
<u>Cocos Gram negativos</u>	
G. Neisseria meningitidis, G. Neisseria gonorrhoeae	40
<u>Bacilos Gram positivos esporulados</u>	
G. Bacillus, G. Clostridium	46
<u>Bacilos Ácido – Alcohol Resistentes</u>	
G. Mycobacterium Tuberculoso, G. Mycobacterium Lepae	54
<u>Bacilos Gram negativos aerobios</u>	
G. Pseudomonas, G. Bordetella, G. Brucella	59
<u>Bacilos Gram negativos facultativos</u>	
G. Haemophilus	66
Enterobacterias,	68
Laboratorio	76
<u>Espiroquetas</u>	
G. Treponema, G. Leptospiras, G. Borrelia	80
<u>Clamidas, Micoplasmas, Rickettsias y Coxiella</u>	86
<u>Antimicrobianos y Test de sensibilidad frente a antibióticos</u>	89
<u>Virus</u>	
Clasificación	96
Varias familias de Virus	112
Virus ADN de doble cadena sin membrana de envoltura	121
Virus de HIV	126
Virus de la influenza	134
Virus de Hepatitis	140
<u>Infecciones fúngicas</u>	150
<u>Protozoarios</u>	155

# Streptococos

La clase anterior hablamos de estafilococos, hoy vamos a hablar de estreptococos, y su relación con diferentes patologías.

Nuestros estudios van a ser a partir de frotis y tinciones, de muestras.

Vemos una foto de gram positivos que se tiñen con el violeta. Esto se debe a una característica de la pared de los mismos.

**Los estreptococos son cocos en cadena**, y hoy vamos a ver los gram positivos.

Los estreptococos son un grupo muy heterogéneo, ya que es un grupo muy amplio con muchas especies.

**Dentro de estos tenemos** los que forman parte de flora normal, o **comensales**, en nuestro organismo. No provocan daño, pero tampoco se favorecen.

**Otros** heterogéneos son los **transitorios, o residentes**, que están sólo por un tiempo en ese lugar, y pueden formar parte de la flora normal, o no.

**Patógenos definidos:** generan una **patología determinada**, y por eso no forman parte de una flora normal.

Oportunistas: forman parte de la flora normal, y por determinadas características del huésped, pasan a provocar daño, porque se les da la oportunidad, pero no son patógenos específicos.

Características metabólicas: son **anaerobios facultativos**, y su diferencia con los estafilococos es que son **catalasa negativos**. Esto quiere decir que en su metabolismo, los estreptococos no poseen la enzima para desdoblar la catalasa. El **metabolismo es fermentativo**, es decir que son fermentadores, si les hacemos las pruebas del OF, es decir de oxidación fermentación. Son exigentes en cuanto al medio de cultivo, esta es una exigencia nutricional que nos pide el **agar sangre**, para el cultivo.

Características estructurales: los estreptococos en su pared, presentan diferencias unos con otros, **algunos presentan elementos de cubierta, y otros no**.

Esta podría ser la **cápsula**, y los estreptococos que la tienen son más **resistentes a la fagocitosis**, por ejemplo.

Los **carbohidratos o proteínas parietales marcan diferencias** de los estreptococos, de clasificación.

Lancefield los clasifica de acuerdo al grupo de carbohidratos de pared, y por **serotipos que pueden ser : A , B , C o D**, como principales grupos. **A esos sectores de la pared se los hace reaccionar con determinados anticuerpos, y así se los clasifica en determinados serotipos**.

Lo importante de la clasificación, es saber que esta se debe a diferencias estructurales.

Estos son carbohidratos parietales, proteínas, fimbrias, y ácidos lipoteicoicos que son elementos estructurales, que sirven para la adhesión, y es una ventaja de los que los tienen sobre los que no los tienen y también la clasificación se debe a esto.

La clasificación se hace por grupo, género y especie.

## P A T O G E N I C I D A D

Es la característica de los estreptococos de provocar enfermedad.

**TOXINAS:** los **gram positivos forman exotoxinas** que pueden ser: **pirógenas tipo a ,b y c**, o toxinas eritrogénicas que provocan gran destrucción, y estas actúan **sobre el hipotálamo provocando fiebre**, o **al actuar sobre los eritrocitos provoca un exantema puntilloso** que le va a dar características a la lesión. Estas provocan destrucción de la zona donde invaden.

Las **hemolisinas** destruyen los glóbulos rojos, actuando a distancia, y el daño puede ser mayor, que en el lugar donde provocan la lesión.

Hay un grupo de estreptococos que se agrupan, según posean **estreptolisina** o no, que es una **hemolisina** que produce la destrucción total del hematíe.

Los estreptococos también se agrupan según posean **hemólisis parcial, total , o no hemólisis**, y así se agrupan en Beta hemolíticos, Alfa hemolíticos, y no hemolíticos.

**ENZIMAS:** producen daño, y estas pueden ser:

**Hialuronidasa:** actúa en la lesión rompiendo al ácido hialurónico, permitiendo que se abran más caminos para la invasión de microorganismos.

**Estreptoquinasa:** produce plasminas para favorecer la diseminación de microorganismos alrededor de la lesión.

**Nucleasas :** continúan dañando el sitio de la lesión.

**FACTORES DE ADHERENCIA:** son **proteínas, adhesinas, ó fimbrias**, que favorecen la adhesión a determinadas zonas o células, formando los biofilms, facilitando la invasión local de microorganismos. Esta es una capacidad del estreptococo mutans de adherirse a la película adquirida del esmalte, y no los barremos así no más.

**CÁPSULA:** los microorganismos que la poseen evitan ser fagocitados, y son más patogénicos. Puede ser **polisacárida ó de ácido hialurónico**. Esta evita que el microorganismo sea reconocido por las defensas del huésped, por los polimorfonucleares, que forman la primera barrera de defensa.

## CRITERIOS FENOTÍPICOS

Para la agrupación de estreptococos se siguen **criterios de características fenotípicas**, como la **reacción hemolítica en el agar sangre**, observando si esos estreptococos producen hemólisis destruyendo los glóbulos rojos del cultivo de agar sangre.

Estas agrupaciones se pueden observar con una lupa en el agar .

De ahí que se agrupan cuando tienen hemólisis total en Beta hemolíticos, con hemólisis parcial en Alfa hemolíticos, y Gamma hemolíticos cuando no la presentan.

Grupos serológicos de Lancefield: se hace reaccionar los carbohidratos de la pared con anticuerpos específicos, y así se los clasifica en los grupos A, B, C y D, y viridans, y sus combinaciones de acuerdo a diferentes criterios. Los del grupo A son Beta hemolíticos ;grupo B son Alfa hemolíticos o no hemolíticos, etc.

## CRITERIOS MORFOLÓGICOS

Según si tienen **forma, color, pigmentos, bordes, y el estudio macroscópico de la colonia**.

## CRITERIOS METABÓLICOS

Se clasifican según su reacción a la sal, como **sal tolerantes**; frente a un azúcar, como el **sorbitol según si lo degradan o no**, al igual que con la bilis esculina. Estos son criterios según reacciones bioquímicas y los valores, se tabulan para el diagnóstico en laboratorio. Por ejemplo si se usa la catalasa, se clasifican según den positivos o negativos frente a esta.

## CRITERIOS GENOTÍPICOS (kawamura)

**Según técnicas moleculares, se analizan las bases de ADN**, estudiadas por kawamura, tales como un sector o fracción, es decir de la fracción 16s del ARNm, y así también se los agrupa o clasifica.

Así se los observa en **grupos taxonómicos diferentes**.

Clasificar a los estreptococos es muy difícil porque es un grupo muy amplio.

Los grupos **pyogenes, anginosus, mitis, salivarius y mutans** son los que se manejan. Todos son estreptococos y dentro de cada grupo están las especies y género.

Dentro del grupo pyogenes tenemos al pyogenes ppd, y al agalactiae. Estos están muy relacionados con patología, como el anginosus y el demoniae.

Los mitis, sanguis, bordonis, oralis y salivarius estan muy relacionados con patología oral, al igual que el mutans y sobrinus.

La edición nueva del Liébana esta muy enfocado a microbiología oral.

Hay vamos a hablar del pyogenes, del agalactiae , y algo del anginosus.

## INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS PYOGENES

Estos van a dar dos tipos de procesos infecciosos : **estreptocóccicos** y **post estreptocóccicos** .

El proceso estreptocóccico es a punto de partida en la lesión, y provoca:

**FARINGOAMIGDALITIS**

**ESCARLATINA**

**ERISPELA**

**IMPETIGO**

**SEPTICEMIA**

**SÍNDROME DE SHOCK TOXICO.**

Estos procesos estreptocóccicos son **provocados por los estreptococos o sus toxinas.**

El proceso post estreptocóccico es por haber tenido una secuela de infección anterior.

Procesos postestreptocóccicos son : **FIEBRE REUMÁTICA.**  
**GLOMERULONEFRITIS AGUDA.**

Estos dos procesos tambien son denominados supurados, o no supurados.

### Faringoamigdalitis

Procesos estreptocóccicos: **FARINGOAMIGDALITIS.**

Es una **infección invasora local de la faringe** y los tejidos adyacentes ,con la formación de **microabscesos, adenitis** , e **inflamación de los ganglios cervicales, fiebre alta, cefaleas** , **dolor al tragar y otitis.**

Se transmite desde enfermos , o portadores asintomáticos.

Es importante diagnosticarla correctamente , para evitar un mal tratamiento , e infección postestreptocóccica. El estudio se hace a partir de la **presencia de un exudado** ,confirmando la **presencia de un estreptococo pyogenes**, o del grupo A , **Beta hemolítico.**

**Tratamiento: penicilina.**

La lesión se presenta **muy inflamada a nivel de amígdalas**, muy enrojecidas, fiebre dolor al tragar, cefalea, fiebre, malestar. Es común de los 5 a 15 años, tambien hay un **puntillero en paladar y velo**, y la **lengua se nota inflamada a nivel posterior.**

En la placa de agar sangre **se cultiva con un exudado faringeo, y obtenemos un cultivo puro con colonias de hemolisis total, con un halo de destrucción de glóbulos rojos total.**

**Esto nos hace pensar en un estreptococo B hemolítico del grupo A.**

Este pyogenes es sometido a pruebas bioquímicas para llegar al correcto diagnóstico.

A veces el cuadro remite a lo normal ,el paciente queda como portador asintomático, y puede contagiar cursando la enfermedad o saliendo de este proceso.

Si no se hace un correcto tratamiento , no se sabe si puede remitir la enfermedad , ya que hay varios tipos serológicos de estos microorganismos, ademas del pyogenes que pueden producir la enfermedad, y aparecen pyogenes con otros serotipos, y nuestras defensas para estos, pueden no estar preparadas. Asi es que generamos anticuerpos en nuestras células de defensa.

Asi , la faringoamigdalitis mal tratada puede recidivar y los microorganismos que nos defienden, nos pueden generar una agresión.

### Escarlatina

Estreptococo: **Pyogenes, grupo A , Beta hemolítico.**

Tiene las **toxinas eritrogénicas pirógenas A , B y C.**

Característica del proceso: se da **cuando el huésped no tiene la inmunidad frente a esa exotoxina.**

Diagnóstico: **fino puntilleo rojo, piel áspera, como lija, con las características de la faringoamigdalitis.**

Localización: en mejillas, tronco y extremidades, eritematoso.

Etiología: se debe a la toxina del microorganismo, que se disemina a partir de este, que se encuentra **en amígdalas**, por ejemplo.

**La toxina es la que genera la enfermedad.**

El huésped no tiene las antitoxinas, ya que nunca estuvo en contacto con la toxina y así se genera el cuadro.

### Erisipela

Característica del proceso: es la invasión del estreptococo **pyogenes.**

Localización: **piel de extremidades y cara.**

Diagnostico: **ardor , dolor, piel roja ,tirante y lisa.**

### Impétigo

Es otro cuadro de infección local **por el estreptococo pyogenes , y no tanto por la toxina.**

Este se instala localmente.

Localización: **orificio perioral , a nivel de la dermis.**

Características: **ampolla que luego se rompe ,** y forma una **úlcer**a que se cubre con una **costra** , grande y de **color miel.**

Diagnóstico: **diferencial con herpes.** Es una lesión característica de mayor tamaño.

El pyogenes es un patógeno definido, y hay que cuidar la bioseguridad.

El odontólogo lo puede diseminar con la aguja, etc., y producir una lesión muy seria al paciente.

Al igual que el herpes es una contraindicación para la exodoncia, ya que se genera el impétigo por un pirógeno, y podría ser diseminado al torrente sanguíneo, en casos de cirugías.

Tratamiento: las lesiones responden bien al **tratamiento con penicilina.** El tratamiento del cuadro clínico es médico.

### Septicemia

Es otro cuadro del **estreptococo pyogenes.**

Es una infección generalizada **a punto de partida de una herida, infección, traumatismo, o cirugía, que puede diseminarse por el torrente sanguíneo.**

Puede ser **a partir de una infección persistente en partes blandas , tales como mucosas viscerales o respiratorias, pasar al torrente sanguíneo** y provocar una septicemia.

A partir de ella se pueden **generar focos a distancia** y comprometer la vida, y **el paciente muere por sepsis.**

En un determinado momento de la septicemia se puede hacer un hemocultivo , y encontrar el microorganismo.

### Síndrome de shock toxico

Es la **producción de toxinas en el foco de multiplicación**, con o sin pasaje de microorganismos, y acá **las toxinas se diseminan al torrente sanguíneo**, y de ahí **a todos los tejidos, provocando diferentes daños.**

Estas toxinas producen fallas como **fiebre, erupciones mucocutáneas**, hasta que hay **fallas en los órganos** , multiorgánicas. No todos los pacientes sufren el shock toxico . Es un **cuadro muy rápido** , que avanza en pocas horas, y **puede ser letal.**

El cuadro es muy rápido, muy agresivo, y las fallas orgánicas pueden llegar a comprometer la vida.

Signos: fiebre, erupciones mucocutáneas y fallas multiorgánicas.

(Hasta ahora estas enfermedades están relacionadas con el **estreptococos pyogenes.**)

### Fiebre reumática

Acá el paciente **siempre tuvo que haber cursado previamente una faringoamigdalitis**, siendo una enfermedad postinfección a un **estreptococo pyogenes**. Así que la condición es que hayan habido uno o varios episodios de faringoamigdalitis previos, **no bien diagnosticada y tratada.**

Patogenia: **es una respuesta inmune específica a los antígenos de él mismo o una reacción inmune cruzada.** Por eso se dice que es una infección secundaria a una faringoamigdalitis, inflamatoria y multisistémica.

Frente a la infección, bien o mal curada, **siempre van a quedar cierto número de anticuerpos en el organismo.** Si no fue tratada de forma correcta, ese número de microorganismos es mayor, y **después de unas siete u ocho semanas, van a reaccionar de forma cruzada con las células de nuestro cuerpo.** Esto quiere decir que es una **reacción autoinmune, cruzada**, en una reacción generalmente con el **corazón** y las **articulaciones.**

Esto quiere decir que nuestros propios anticuerpos nos van a provocar el daño.

El cuadro que se genera es **inflamatorio**, con **dolor en las articulaciones** y **afectación cardíaca** con fallas de diferente grado que se resuelven con un correcto tratamiento.

Después del tratamiento, a las articulaciones no le quedan rastros, pero al corazón le quedan cicatrices, y por eso se dice que lamen las articulaciones, y muerden el corazón. Entonces **esas válvulas con esas cicatrices son factor de riesgo para desarrollar una posterior endocarditis.** Esa es la importancia de conocer los antecedentes de fiebre reumática.

Es muy común desarrollar la fiebre reumática en niños.

TRATAMIENTO: es con **antibióticos y/o antiinflamatorios por mucho tiempo, tales como prednisona.** También se usa aspirina para aliviar el dolor en las articulaciones.

### Bacteriemia

Es el **paso ocasional y transitorio de bacterias a la sangre que desaparece a los 15 o 30 minutos, de su comienzo.** Esto puede ser al comer, al lavarse los dientes, etc., pero si estamos bien defendidos, esa bacteriemia se resuelve, y no pasa nada.

El que se produzca o no infección depende de la virulencia del microorganismo, y del huésped, es decir si ya tuvo patologías previas y si hay secuelas tales como las rugosidades en el corazón, que son las cicatrices de la fiebre reumática, acá esta facilitada la infección.

### Endocarditis infecciosa

Es la **infección de la superficie endotelial del corazón**, con un terreno predispuesto, ya que **las válvulas tienen que tener una lesión valvular previa**, que puede ser **por fiebre reumática**, **malformaciones congénitas**, o **prótesis valvulares.**

Se clasifica en **aguda ó subaguda**, según como se da en el tiempo y los microorganismos en una y otra van a ser diferentes.

**SÍNTOMAS ASOCIADOS A ENDOCARDITIS:** **daño intracardíaco, bacteriemia continua,** por infecciones en sitios alejados. También pueden haber émbolos periféricos que son **embolias en diferentes lugares.**



Siempre debemos hacer **prevención** de los pacientes en riesgo , **con antibioterapia** , al hacer detartaje ,etc., para ello el diagnóstico debe ser correcto para hacer un buen plan de tratamiento.

### Infecciones de estreptococos agalactiae

Habita en la **parte baja del tracto gastrointestinal femenino**, y **tracto genital**, y es **parte de la flora normal** no produciendo daño. Aunque en el séptimo u octavo mes de embarazo se estudia este exudado porque la presencia de esos estreptococos en el canal de parto contamina al bebé. Pueden así aparecer **enfermedades neonatales tales como neumonía o meningitis que se previenen con antibioterapia** , a partir del estudio del exudado. Esto se hace en el embarazo a término, en el momento del parto. También esta sepsis puede **provocar infección en la mujer** , y provocar **aborto**. Infecciones del tracto urinario: se da por ejemplo en pacientes añosas y con diabetes. Abscesos: se da por la infección local del invasor.

### Infecciones por estreptococos pneumoniae

**Neumococo** : es un estreptococo que actúa **rapidísimo produciendo neumonía**, más que nada en niños que en cuestión de horas se puede agravar el cuadro.

Este neumococo **tiene cápsula** , no se reconoce y burla toda la primer defensa de antiparasitosis haciendo un destrozo imponente.

Puede estar en **vías respiratorias altas** , como **flora normal** , y puede ser **agente de infecciones** respiratorias altas , como **sinusitis, otitis**, o bajas como **neumonías agudas** , **bronquitis, bacteriemias** y **sepsis** , **meningitis** y tiene la capacidad de **multiplicarse en los tejidos** , al tener cápsula y evitar ser fagocitado.

**TRATAMIENTO**: se cura con una **fuerte dosis de antibiótico**.

Generalmente se presentan en **diplococos, de a dos**.

**TEST DE QUELLUNG**: sirve para diagnosticar rápidamente, y **ver la cápsula del st. Pneumoniae** , **alrededor del diplo**.

Este neumococo es A hemolítico por tener hemolisis parcial.

### Infecciones severas por estreptococos viridans

**Viridans** quiere decir verde , y viene de **las colonias color verde que se forman**. Dentro de los viridans vamos a ver luego los de importancia oral.

Pueden causar **infecciones severas en pacientes neutropénicos** , pacientes **transplantados**, pacientes **con mucositis** o inflamación en las mucosas.

También se da **en pacientes con citostáticos** , y que hacen **uso de antibióticos**.

Así aparece fiebre , estomatitis , faringitis , y hasta shock , y todo esto causado por los viridans.

### **Diagnóstico bacteriológico**

Es a partir de una toma de una muestra según donde este localizado el foco. Se hace un **examen directo** , un **frotis** y una **coloración de gram** , y se observa al microscopio la morfología micro , para luego hacer el informe.

**CULTIVO** : al microorganismo se lo recupera en un cultivo , o hemocultivo como el agar sangre , del paciente , por las bacteriemias que ocurren, por ejemplo cuando se da una bacteriemia y hay fiebre, (acá se observa la morfología macro ).

**PRUEBAS BIOQUÍMICAS** : son muchas y se hacen para reconocer por ejemplo estreptococos pyogenes. Sirven para la identificación de microorganismos. Se reconoce si da positivo o negativo, y se tabula . También hay pruebas moleculares .

**ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS** : para ver ese M.O. , a que antibiótico es sensible .



Las llaves bioquímicas nos van a dar pautas para el diagnóstico ,por ejemplo , para el st. pyogenes observamos la hemólisis ,y vemos que es una Beta hemólisis.

**BACITRACINA** : se hace con unos discos de bacitracina y que nos va a dar positivo.

**PYR** : se hace para ver si desdobla una sustancia .

**PRUEBA DE CAMPS** : no dijo nada.

**HIDROLICE AUTORILIDATO.**

**MODO DE CONTRAPRUEBA.**

**OPTOQUINA.**

**HEMÓLISIS .**

**BILIS ESCULINA .**

**SAL TOLERANCIA.**

Asi que las pruebas bioquímicas nos hacen llegar a un correcto diagnóstico.

### Enterococcus

**Fueron parte del grupo D de los estreptococos** , pero se los separa de este grupo ,porque **se vio que tienen características muy diferentes** , asi es que se los reclasificó , y **se los toma como un grupo aparte que son los ENTEROCOCOS .**

Son del serogrupo D de Lancefield ,de los estreptococos.

Especies mas importantes :**E. Faecalis y E. Faecium.**

**HABITAT:** normalmente estan en la **flora intestinal** , pero pueden encontrarse en la **flora oral , en las mucosas y en la placa.**

**QUE PUEDEN PRODUCIR** : infecciones **urinarias** , de **heridas** y **endocarditis.**

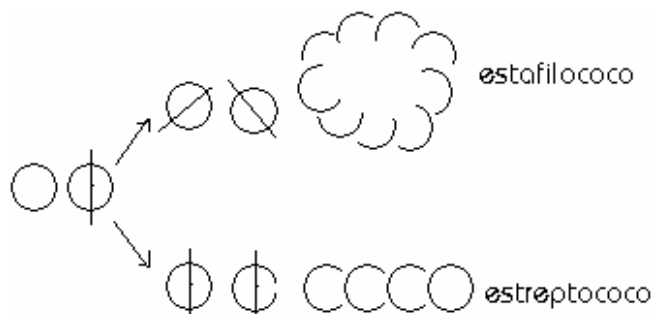
En cavidad bucal : **infecciones pulpares y periapicales** , de **procesos recurrentes que no ceden** con nada , **como en casos de endodoncias.**

Son **muy resistentes a los antibióticos** , y más que nada las cepas hospitalarias , teniendo que hacer una combinación de antibióticos para poderlos eliminar.

## Cocos gram (+) – Estafilococos

Con la tinción de gram toman el colorante principal y por eso se ven violeta. Forma redondeada. Para diagnosticar el género de un MO algunas pruebas que se hacen son las siguientes: La prueba de óxido-fermentación es un mecanismo que nos permite determinar si es un MO oxidativo o es fermentativo. El género *Micrococcus* es oxidativo. **Si es fermentativo pueden ser de género estreptococo ó estafilococo.** Se agrega otra prueba: la catalasa es una enzima que está presente en algunos géneros bacterianos (estafilococo) que desdobla al peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Al producirse un burbujeo cuando le ponemos el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se dice que el MO es catalasa (+). Así que si es fermentativo y es catalasa (+) no es estreptococo, sino estafilococo, en forma simplificada. Es una prueba para diagnosticar el género.

En el género estreptococo la división celular se hace a nivel de 1 plano, se da la *fisión binaria*, la célula hija es producto de la división de una célula madre y quedan agrupados en forma de cadena.



Mientras que en el género estafilococo, quedan agrupados en forma de racimos, por esa división en 2 planos. También en grupos de a 4, pero no se tiene la certeza de que sean estafilococos sólo por observar racimos, se necesitan las pruebas bioquímicas de al principio.

Para estafilos usamos un medio de **agar sangre**, algunas colonias son pigmentadas y otras no.

### **Características del género estafilococo:**

- à forma parte de la familia Micrococcaceae
- à coco gram (+)
- à Agrupación: racimos. Aparecen así cuando hacemos el frotis desde un medio sólido. Desde uno líquido pueden darse en cadena y confundirnos.
- à **Anaerobios facultativos**
- à **Inmóviles.** No tienen flagelo ni filamento axial, nada que les permita moverse.
- à **No esporulados.** No pueden esperar un tiempo de latencia frente a condiciones desfavorables.
- à Catalasa (+)
- à Fermentativo
- à Producción de pigmentos
- à **Poco exigentes** en nutrientes. Pueden crecer en un **agar simple** y proliferar en el cuerpo.
- à **Resistentes a agentes externos** (deseccación y ciertos desinfectantes). Importancia médica.
- à está en la flora normal de piel y mucosas pero puede llegar a ser patógeno, interviniendo en:
  - à **infecciones supuradas**
  - à **intoxicaciones alimentarias**
  - à **síndrome de shock tóxico**

### **Características en cultivos:**

En medios líquidos à producen una turbidez homogénea  
En medios sólidos à dan colonias redondas, convexas, opacas, de superficie y bordes lisos, consistencia butírica (mantecosa), la que determinamos tomándolos con un asa.  
En un medio de **agar sangre** producen hemólisis. Es una **beta hemólisis** producida por enzimas hemolisinas de estos estafilos, una destrucción de los eritrocitos. Se ve la colonia con un halo transparente alrededor, lo rojo del agar es eliminado allí. **Beta hemólisis quiere decir una hemólisis total**, alrededor de la colonia y **en un medio de cultivo sólido.**

Especies que vamos a ver:

→ **Aureus.** La colonia produce un pigmento amarillo característico.

- Epidermidis
- Saprophyticus

Las últimas 2 pueden producir patologías pero como oportunistas.

Diferenciación de las especies de estafilococos:

Aureus	Saprophyticus y Epidermidis
à Coagulasa (+)	(-)
à Manitol (+) lo fermentan	(-)
à Toxinas à Productor cambiándolo de color	No producen toxinas
à Pigmento amarillo (no difusible)	Variable

Pigmento no difusible quiere decir que quedó en la colonia, si fuera difusible se teñiría todo el medio de cultivo que la rodea.

Los coagulasa (-) vistos pueden ser comensales de piel, o vivir libres en el medio ambiente y eventualmente ser oportunistas cuando hay una baja de defensas o la rotura del equilibrio que hay entre el MO y el huésped como ser en pac hospitalizados que tienen catéteres, o el que toma ATB.

### ESTAFILOCOCO AUREUS

Cocos gram (+) en racimos, no móviles, no esporulados, anaerobios facultativos, fermentativos, catalasa (+), y:

- à Coagulasa (+)
- à Forman colonias amarillas en agar
- à Parte de la flora normal y frecuentemente en la flora nasal. Piel y mucosas.
- à Patógeno en humanos cuando pasa la barrera muco-cutánea y causa infecciones supuradas, intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico.

#### Factores de virulencia:

- à Presentan **proteínas de superficie**, que promueven adhesiones a coágulos y otros tejidos.
- à Producen **toxinas**, tanto producen la intox alimentaria como el síndrome de shock tóxico.
- à Producen **enzimas**, como la catalasa y la coagulasa que los hacen más patógenos.
- à **Otros** elementos estructurales

#### Proteínas de superficie:

Promueven la adhesión a proteínas del huésped. Algunas se unen a la Fibronectina. La que se llama Clumping factor promueve la unión a Fibrina y Fibrinógeno, o sea afinidad por los coágulos. Otras se unen al colágeno dando varios cuadros, ej: la osteomielitis

#### Toxinas

- à **Hemolisinas.**
- à **Leucocidinas.** (destruye leucocitos)
- à **Toxina exfoliatina.** Produce la *piel escaldada*.
- à **Superantígenos.** Son toxinas en realidad, simulan antígenos y producen respuestas exageradas.

Las exotoxinas o toxinas se clasifican en 3 grupos: 1 grupo es el de los superantígenos, en los otros grupos nombró a la de la difteria (toxina de tipo AB), y después hay otro grupo que produce poros en las membranas. Pero no importa now.

Dentro de los superantígenos los que produce son:

Enterotoxina. Explica el cuadro de intoxicación alimentaria y enterocolitis (diarrea), pero es benigno.

Toxina 1: Produce el síndrome de shock tóxico, (TSST-1) à abreviatura de la toxina.

#### Hemolisinas:

- à **Toxina alfa:**

à tiene afinidad por unirse a plaquetas y monocitos.

à se produce liberación de citoquinas

à **responsable de la beta hemólisis en los cultivos**

à **Toxina beta**: fue estudiada en animales. Es una esfingomielinasa, encontrada en membranas ricas en lípidos.

à **Toxina épsilon**: Escasa y poco estudiada, mecanismos de acción descamativa.

à **Toxina gamma**: No dijo nada.

#### **Leucocidinas:**

à Acción sobre los PMN y macrófagos, lesionan sus membranas y alteran su permeabilidad.

#### **Toxina exfoliativa:**

Hay 2 tipos de exfoliativa: la A y la B (ETA, ETB).

à Rompen los desmosomas del estrato granuloso + superficial de la piel. Produce así el síndrome estafilocócico de la piel escaldada en recién nacidos y adultos inmunocomprometidos.

Se ven ampollas y afectación de la epidermis.

#### **Superantígenos**

Tenemos a la célula T e imaginamos que existe una cél que presenta a un antígeno. Se da el reconocimiento normal del antígeno desencadenando una respuesta inmunitaria como consecuencia de eso; se liberan citoquinas y se activan diferentes células.

Pero el superantígeno emula lo que es un antígeno, no se da una presentación normal sino por otra vía, dándose una relación dispareja, tipo de 1 a 100, lo que determina que esa unión desencadene una respuesta inmunitaria exagerada.

Demasiada respuesta afecta al huésped produciendo patologías, incluso cualquiera que fuera exagerada aunque no hubiera superantígenos.

#### **Enzimas:**

à **Catalasa**: Además de para diagnosticar el MO, a este le sirve el desdoblamiento del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para defenderse de la fagocitosis.

à **Coagulasa**: Produce coágulos para formar una barrera para que no lleguen sustancias al MO. En el lab se utiliza un plasma citratado (con un anticoagulante) en presencia de este MO y se producen grumos (coagulasa +) ó no grumos (coagulasa -).

à **Penicilinasas o betalactamasas**: Rompe el anillo betalactámico que es parte de algunos ATB, inactivándolos. La penicilina ya no sirve para los estafilococos aureus.

à **Fibrinolisininas o Estafiloquininas**: Contrariamente a la coagulasa, estas destruyen los coágulos de fibrina como otro factor de patogenicidad.

à **Hialuronidasa**: Afecta al ácido hialurónico de los conjuntivos, permitiendo la invasión.

à **Lipasa**: Afectan a los lípidos

à **Desoxirribonucleasa**: Es una ADNasa termoestable, en cuadros supurados con restos celulares, etc produce el desdoblamiento del ADN de las células muertas. También sirve esto en el lab para llegar al diagnóstico de esta especie.

Las 4 últimas enzimas están relacionadas con el proceso de invasión.

#### **Otros elementos estructurales:**

à Evasión de la respuesta inmune por la presencia de una **cápsula polisacáridica**, como un disfraz inmunológico por no presentar los antígenos afuera, característicos.

à Presencia de **Proteína A**: Está en la pared y puede liberarse. La proteína A puede unirse a los anticuerpos IgG por su región Fc, fragmento cristalizante, el sitio anormal de unión, bloqueando así la fagocitosis, porque ese fragmento era la unión para los receptores de los fagocitos.

#### **Factores de virulencia de S. Aureus**, resumen:

→ Para colonizar **tienen las proteínas de superficie**

→ Para invadir **tienen las enzimas fibrinolisinina, hialuronidasa, lipasa, desoxirribonucleasa.**

→ Para inhibir la fagocitosis **tienen la cápsula y la proteína A.**

→ Para sobrevivir dentro de los fagocitos **usan la catalasa.**

- Para evadir la respuesta inmune, además de la proteína A, está la coagulasa.
- Para dañar membranas tienen las hemolisinas y leucotoxinas.
- Para dañar los tejidos usan las exotoxinas
- Para resistir a los agentes antimicrobianos tienen la penicilinasasa

**Factores del huésped que favorecen la infección por este MO:**

- à Quemaduras
- à Drogadicción intravenosa
- à Catéteres

**CUADROS PATOLÓGICOS: Infecciones superficiales y profundas**

**Superficiales:**

- Cutáneas à foliculitis. Afectación de los folículos pilosos.
  - à forúnculos. Glándulas sebáceas
  - à impétigo . A veces puede ser una infección compartida con estreptococo
- Mucosales à Conjuntivitis, otitis, sinusitis
- Subcutáneas à Hidrosadenitis, es en las glándulas sudoríparas tipo axilas o ingle.

**Profundos:**

- Tenosinovitis, infección de tendones y vainas sinoviales
- Abscesos viscerales
- Osteomielitis: También profunda- Puede haber un foco primario y una infección a distancia en huesos
  - à Infección a nivel de los huesos largos por microembolias sépticas desde un foco primario, aparente o no.
  - à Predomina en lactantes, tb se ve en niños, menos en adultos
  - à La infección aguda puede pasar a cronicidad

**Endocarditis:**

Puede ser producida por varios agentes microbianos, pero el Estafilococo aureus es **agente de la endocarditis aguda** en particular. **Puede o no haber una patología previa cuando se trata del estafilo aureus.** Y por eso puede afectar:

- à Válvulas sanas
- à Cualquier alteración valvular preexistente (predisposición)

**Neumonía:**

No es producida exclusivamente por este MO, y puede darse:

- à Por vía aérea a punto de partida de una colonización o infección del tracto respiratorio superior o cavidad bucal (por aspiración). Es un mecanismo metastásico porque la infección ya estaba en otro lugar.

**Enfermedades por toxinas:**

- à Síndrome de Ritter o piel escaldada
- à Toxiinfecciones alimentarias, con diarrea y vómitos.
- à Síndrome de Shock Tóxico

**SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO**

- à Causado por la exotoxina de shock tóxico TSST-1, que produce hipotensión, falla circulatoria periférica, aumento de la permeabilidad capilar y puede ser letal.
- à La toxina pasa a la sangre a partir de un foco (muchas veces inaparente)

**SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA O ENF DE RITTER**

- à Causado por la toxina exfoliativa ETA o ETB, que cliva los desmosomas de las capas granulosas de la epidermis en recién nacidos, lactantes y adultos inmunocomprometidos.
- à Su forma clínica es la **dermatitis exfoliativa generalizada**
- à Buen pronóstico: curación alta y mortalidad baja

### Infecciones nosocomiales:

Se producen cuando el paciente está internado o hasta 1 semana después de que el mismo fue dado de alta.

à **Shock séptico**: es el cuadro más grave que puede provocar con activación del complemento y coagulación, liberación de quininas, hipotensión, aumento de permeabilidad de los vasos, todo esto a partir del ÁCIDO TEICOICO de la pared celular, que jugaría un rol similar al LPS de los gram (-).

à En alto porcentaje son por **cepas resistentes** a la metilina (SAMR), "*staphylococcus aureus metilino-resistente*". Se hace un cultivo para ver si desarrolla este MO y un antibiograma (test de sensibilidad), un estudio de qué ATB puede matarlo y cuáles no. Se utiliza la Vancomicina, y a veces la clindamicina.

Son mutantes que han logrado establecerse como flora en algunos ambientes hospitalarios, favorecidos por la alta presión selectiva creada por el uso intensivo de ATB y por la frecuente transmisión cruzada a huéspedes susceptibles.

### CUADROS ODONTOLÓGICOS POR ESTAFILOCOCOS AUREUS

à Cuadros **pulpaes**

à Luego **abscesos periapicales**

à **Osteomielitis** maxilares

Vías de entrada: nasal, por la piel en heridas, drogas intravenosas. Puede el aureus producir tb carbunco, pero diferente al producido por el *bacillus anthraxis* (piel). Recordar todos los cuadros vistos.

### ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS

à Coagulasa y ADNasa (-) y novobiocina sensible (esto lo distingue del Saprophyticus)

à Produce una hemolisina diferente a la del aureus

à Habitante normal de la flora basal de piel y mucosas, ingresa tb por una rotura en la barrera.

#### **Patogenia:**

Tiene facilidad para producir biofilms en la superficie de dispositivos protésicos o catéteres. El biofilm es una matriz producida por sustancias secretadas por el MO, lo que le permite extenderse y colonizar pegado al biofilm.

Es oportunista, puede tb producir

à endocarditis subaguda en válvulas protésicas con biofilm incluido.

à Infecciones urinarias en portadores de sondas

à Infecciones post-operatorias en heridas, catéteres y cánulas.

### ESTAFILOCOCO SAPROPHYTICUS

à Coagulasa (-)

à Novobiocina resistente

à Capacidad patógena inferior a los anteriores

à Es el principal MO en infecciones urinarias en mujeres jóvenes

Bibliografía: Liébana, Pumarola.

## Laboratorio de Micro: Estafilos y Estreptos

### Caso 1::

Paciente de sexo F de 5 años. Presenta una lesión costrosa en la narina derecha. Otras lesiones similares en antebrazos, manos y piernas. El diagnóstico primario clínico dice que es una lesión superficial donde se sospecha una etiología bacteriana. Se hace una toma desde las lesiones de la piel, y luego se hace el “examen directo”, que es el estudio de la tinción, en este caso de gram, y se ve que son cocos gram (+), y que además están agrupados en racimos.

Se puede hacer un estudio microhigroscópico, que es cuando se hace una tinción y se mira al microscopio y se ven si son cocos, bacilos, redondos, alargados, el tipo de agrupación, etc. Este es el examen DIRECTO.

Después tenemos el examen que se estudia a nivel de cultivos, en medios líquidos, sólidos, o en ambos. Se ven las colonias, si forman pigmentos, etc. También hay muchas pruebas que se hacen en tubos, con medios de cultivo líquidos ó sólidos. El sólido lo ponemos inclinado al tubo para ver la superficie. Si es líquido es un caldo sin agar y ahí lo que se puede ver es si se sedimenta en el fondo, si tienen un velo, ese tipo de cosas.

Pero **las colonias bacterianas se estudian en los medios de cultivo sólidos**. Se pueden estudiar en las **placas de Petri**, también se puede en tubos cuando es **agar inclinado** pero acá se ve mucho menos porque es menor la superficie, se deja reservado esto para otras pruebas como las bioquímicas.

En el caso 1 se hace un cultivo en agar sangre, lo que permite con esa sangre es ver si esos MO son hemolíticos por ej., y lo de ver la formación de pigmentos no es exclusivo de los medios de sangre.

Se ven colonias que tienen un pigmento amarillo no difusible. Ya sospechamos de un Estafilococo Aureus. Se hace un **test de catalasa y da (+)**. Se hace una **prueba de óxido-fermentación**: partimos de tubos que son de color verde, uno que tiene vaselina y otro no, para estudiar qué pasa en presencia de O<sub>2</sub>. **Cambia de color del verde al amarillo** en el tubo tapado o en el fondo del tubo abierto cuando el MO es fermentativo, porque reacciona sin necesidad de O<sub>2</sub>, hubo azúcares y demás que se fermentaron. Si cambia al mismo color donde llega O<sub>2</sub>, es oxidativo. Hay MO que cambian de color en los 2, ese es oxidativo y fermentativo.

Después se estudia **la fermentación al Manitol** y da (+). Es un medio que tiene ese azúcar y un colorante indicador que lo que hace es cambiar de color por una disminución de pH causada por la fermentación del Manitol a partir de el MO. De **púrpura al amarillo**, cuando es (+).

Luego vamos al test de **coagulasa y da (+)**, es un mecanismo de acción patógena en el organismo, lo vemos con formación de grumos en un tubo. Llegamos al diagnóstico del Aureus.

La prueba de catalasa no se hace en agar sangre porque falsea el resultado. Se hace en un medio de agar simple. Se tiran gotitas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sobre esa colonia. Puede ser un tubo inclinado o en una laminita

Y si nos da un burbujeo inmediato es catalasa (+).

En el de coagulasa se utiliza plasma citratado, es un anticoagulante, y si ese MO produce coágulos, estamos en presencia de un coagulasa (+).

### Caso 2:

Paciente de sexo M de 25 años hospitalizado hoy. Relata que hace unos 20 días se le realizó la avulsión de un tercer molar. Como antecedente patológico el haber tenido a los 7 años Fiebre Reumática. Diagnóstico clínico: posible endocarditis bacteriana subaguda.

Se le hicieron tomas para hemocultivo. Se le extrajo sangre en varias veces, seriado, para tratar de recuperar de esa sangre el MO para poder estudiarlo. En esa enfermedad, hay una bacteriemia, además de la infección en las lesiones del corazón.

Hacemos varias tomas porque en alguna de ellas puede no haber suficiente cantidad de MO, y **esas tomas se hacen cuando el pac tiene picos de fiebre, que es cuando se está produciendo el pasaje de los MO a la sangre.**

El hemocultivo son unos frasquitos preparados con una “tapa de metal sellada y tienen un tapón de goma”, y es un medio rico, y se lleva a incubar. En el caso hay crecimiento, y se ve como miguitas de pan. Luego se le hizo un gram a ese hemocultivo; se abre y se toma de ahí para hacérselo, y dio cocos gram (+), algunos en diplos y otros en cadenas.



Se hacen otros cultivos: en **agar sangre**, que como es un medio rico va a permitir que crezcan los MO más exigentes y podremos ver los distintos tipos de hemólisis. En el caso se vieron colonias alfa hemolíticas. (**ALFA= HEMÓLISIS PARCIAL**) esta hemólisis deja un halo verdoso no totalmente transparente alrededor de las colonias.

Los MO que pueden estar involucrados por lo de la extracción son los de la cavidad bucal, estreptococos varios tipo mutans, sanguis, y no uno en particular.

Utilizamos otro medio más, el **agar Mitis Salivarius**, en donde crecen los MO mitis y salivarius, los de cavidad oral. Luego de la incubación se vieron colonias formadoras de polímeros.

Otro medio que se usó fue el **medio de Gold**, que es un medio selectivo para S. Mutans. En su composición se resalta el ATB Bacitracina, que impide el desarrollo de otros estreptococos, y tiene más cantidad de sacarosa (20%) frente al 5% del mitis salivarius, para que los mutans formen polímeros extracelulares. En Gold se ven esas colonias rodeadas por ese polímero, la colonia en el medio de un charco.

**Dio catalasa (-)**. Al gram veíamos cadenas, y con la catalasa (-) ya parecen **estreptococos**.

Otra prueba es la de la **Optoquina**, que consiste en sembrar ese MO, y se lo enfrenta con un disco de Optoquina para ver si esta inhibe o no el desarrollo de este MO. En este caso es Optoquina (-). Se ve la placa de agar con el disco de Optoquina y todo crecido alrededor. (Negativo).

Luego se hicieron pruebas de fermentación de carbohidratos varios, se hizo la del Manitol y dio (+), por la presencia de Mutans. Cada carbohidrato tiene su prueba en un tubito particular del test de **API**, estos son inicialmente rojo y si el MO lo ataca en gral vira al amarillo. Hay **kits API** prontos para estrepto, y para otros MO, son hueveritas con celditas; traen otras pruebas además de carbohidratos. Inoculamos c/u de esas celditas, vemos cómo viraron y cada prueba trae un número. Viene con un manual para relacionar el número con el tipo de MO para saber cuál es.

#### **Caso 3:**

Paciente de sexo F de 20 años con dolor a la deglución. Fue al médico, obvio. Fiebre de 39°C y en la orofaringe presenta placas blancas. El diagnóstico clínico primario presuntivo es angina de origen bacteriano. Se hace un exudado faríngeo y se proceden a las mismas pruebas de siempre.

En el examen directo se ven cocos gram (+) y agrupados en cadenas. En agar sangre dan **beta hemólisis (total)**. **Es total cuando deja un halo bien transparente en la placa de petri**. Pruebas bioquímicas: **catalasa (-)** → pueden ser estreptos.

Ahora la prueba de **bilis esculina**: dentro de los estreptos algunos son (+) y otros (-). Es un medio de cultivo inicialmente amarillo que se usa en tubo de ensayo. Tratamos de saber si el MO tolera la bilis y si hidroliza la esculina. **Cuando es (+) el amarillo se pone negro**. Esto es por la hidrólisis de la esculina. Este dio (-).

**La prueba de la Bacitracina dio (+)**. Es un estreptococo beta hemolítico del grupo A (pyógenos). Es de lo más común en estos tipos de cuadros con angina en la faringe.

#### **Caso 4:**

Paciente de 60 años con cuadro febril. Relata dolor y ardor intenso al orinar. Se hace un cultivo de orina y en ese cultivo se aislan más de 100000 UFC. Esas colonias se re-aislan y se va a hacer el diagnóstico microbiológico. Al examen directo con gram y microscopio se observan cocos gram (+) aislados y en cadenas cortas. En agar sangre se ven colonias NO hemolíticas. Catalasa (-): descartamos a los estafilococos, se podría tratar de estreptos; pero la prueba de la bilis esculina da (+). Vamos definiéndonos hacia un Enterococo. Hoy recién se los considera como un grupo aparte de los estreptococos. **La prueba de la bilis esculina es la diferencial para ambos grupos**. Quedó el medio negro. **Otra prueba que distingue a los enterococos es la de la SAL Tolerancia**. Toleran gran cantidad de NaCl. Son sal tolerantes porque crecen en un medio con alta [Na]. Positivo amarillo, a partir de un medio de color púrpura inicial, con otras pruebas se vio que era un Enterococcus Faecalis.

#### **Caso 5:**

Paciente de sexo M de 70 años, con fiebre, confusión mental y rigidez en la nuca. Se sospecha un cuadro de meningitis, la cual puede ser producida por muchos MO. Se hace una punción lumbar y se espera que el líquido sea límpido pero es turbio, lo que es peor. En el directo se ven cocos gram (-) en diplos.

Dentro de los cocos gram (-) se estudian con facilidad **2 grandes géneros que son: Neisseria (aerobios) y Veillonella (anaerobios)**. Hay Veillonella en oral; uno patógeno de la Neisseria es el Neisseria Meningitidis que produce meningitis y otros cuadros. Es el de este caso. No se ve hemólisis en

agar sangre. Positivo a la Oxidasa. Produce ácido a partir de diferentes azúcares: (+) frente a glucosa y maltosa. Lactosa (-).

Al micro los diplos se ven como granitos de café. No tenemos pruebas para mostrarles de esto, muchachos.

**RESUMEN:**

	<u>S. Aureus</u>	<u>S. Mutans</u>	<u>S. Pyógenes</u>	<u>Enterococo</u>	<u>Neiss. Meningitidis</u>
<b>Cocos gram (+) en racimos</b>	<b>SI</b>				
<b>Cocos gram (+) diplos y cadenas</b>		<b>SI</b>			
<b>Cocos gram (+) en cadenas</b>			<b>SI</b>		
<b>Cocos gram (+) solos y cad cortas</b>				<b>SI</b>	
<b>Form. De pigmento no difusible</b>	<b>SI</b>				
<b>Catalasa</b>	<b>(+)</b>	<b>(-)</b>	<b>(-)</b>	<b>(-)</b>	
<b>Öxido-fermentación</b>	<b>F</b>				<b>O</b>
<b>Ferm de Manitol</b>	<b>(+)</b>	<b>(+)</b>			
<b>Coagulasa</b>	<b>(+)</b>				
<b>Alfa hemólisis</b>		<b>SI</b>		<b>NO</b>	<b>NO</b>
<b>Beta hemólisis</b>			<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>
<b>Formación de polímeros</b>		<b>SI</b>			
<b>Optoquina</b>		<b>(-)</b>			
<b>Bilis Esculina</b>			<b>(-)</b>	<b>→</b>	<b>(+)</b>
<b>Bacitracina</b>			<b>(+)</b>		
<b>Sal tolerancia</b>			<b>(-)</b>	<b>→</b>	<b>(+)</b>

# BACILOS GRAM +

## Genero Corynebacterium

\_Bacilos gram + ,pleomorficos (porque tienen diversas formas )  
Tienen una agrupación tipo corine o en letras chinas ,que no es exclusiva del genero corinebacterium.

\_Inmoviles ,no esporulados.

Especie patógena : corynebacterium diftheriae.

Corinebacterium diftheriae **no tiene capsula** , **no esporula** ,con la tincion de **gram** se observa la agupacion en **letras chinas** .

Si bien son **gram positivos** tienen una tincion muy irregular ,y esto se da cuando el medio de tincion es rico en fosfato.esto quiere decir que la tincion no es uniforme en todo el soma bacteriano. Se forman granulos metacromaticos de BARENS ERN, o algo asi .

Existe la vacuna ,en uruguay ,y la infección esta controlada.

Otras especies : pueden dar complicaciones en inmunocomprometidos.

Bacteriemias ( en válvulas, meningitis ,infecciones urinarias )

## CORYNEBACTERIUM DIPHTERIAE

No encapsulado.

Aerobio y anaerobio facultativo.

Agrupación caract. : letras chinas .

**Es comun su tincion irregular cuando provienen de medios ricos en fosfato.**

## EPIDEMIOLOGIA

Infección: se controla con la vacuna ,pero aun persiste en algunos lugares , donde la infección es endémica , por el costo de la vacunación . (vacuna DPT, o triple bacteriana , que tambien nos protege contra la tos convulsa , y el tetanos . En el adulto se llama doble bacteriana porque solo tiene doble accion .

No es una enfermedad erradicada , por lo que no se deben descuidar las medidas de control .

Reservorio: solo el hombre.

**TRANSMISIÓN** : \_Vía aerea :es un aerobio , o anaerobio facultativo (tos o spray )

\_Objetos contaminados con secreciones respiratorias.

\_Contacto con lesiones cutáneas.

## FACTORES DE VIRULENCIA

\_Colonización de garganta .

La bacteria no entra en el torrente sanguíneo desde este sitio. Produce la toxina que llega al torrente sanguíneo.

No se conocen en detalle los elementos de patogenicidad que producen , pero si se sabe que la exotoxina produce , por ej. , el cuadro difteria cuando ya esta involucrado el corazon , por ejemplo .

## COLONIZACIÓN

Puede darse colonización por este microorganismo en personas inmunizadas.

## TOXINA DIFTERICA.

Es una **exotoxina** .Toxina compuesta por **porciones A y B** , **unidas por puente disulfido**.

Hay 3 tipos de toxinas : la toxina tipo AB ,las que producen disgregación en las membranas ,y los superantigenos que ya los mencionamos en estafilococos , y son los responsables del shock toxico .

La toxina AB tiene 2 porciones . Una porcion toxica , la A , o activa ,y una porcion B que es la responsable de la especificidad , es decir de la union al blanco de accion . Ambas estan unidas entre si por un puente disulfido.

La porcion B es la que produce la translocacion .

Este mecanismo de union y toxicidad ,afecta la síntesis proteica ,produciendo la ADP ribosilacion , es decir la transferencia del ADP, a un factor de inudacion , inactivando la misma y bloqueando la síntesis proteica .

Esta parada de la misma , puede producir en el corazon , una falla , por déficit proteico .

En definitiva :

Cataliza la ADP- ribosilacion de las celulas **.(afecta la síntesis proteica).**

### CADENA B

El dominio R **se fija a la superficie de la celula huésped** ., y el dominio T que media la translocacion de la porcion enzimatica en el citoplasma de la celula .

### CADENA A

**Cataliza la ADP-ribosilacion ( dominio C )**

### PASOS

UNION : dominio R de la region B.

Ingreso : a traves de **endocitosis en el interior de la vesícula endocitica** . , y baja el PH . (PH: 5)

Posibilita el proceso de translocacion , que es la liberación de la porcion A , en el interior del citoplasma, y se produce la toxicidad .

Traslocacion de la toxina y unión a la membrana de la vesícula .

**Se produce una reducción del puente de disulfido, liberando la cadena A en el citoplasma.**

### ROL DE LA TOXINA

Cataliza la transferencia del ADP ribosa del NAD , al factor 2 de elongacion (EF-2) , inactivándolo.

El EF-2 participa en el proceso de síntesis proteica .

**Las células nerviosas y del corazon , tienen gran cantidad de receptores A , para la toxina , y son las directamente involucradas , y afectadas .**

Entonces , la colonización se da a nivel de garganta , pero la accion patógena se da por la diseminación y accion a distancia específicamente de la toxina .

### REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE TOXINA

**El gen toxico pertenece a un bacteriofago temperado** . Es decir que a partir de un virus que tiene un gen , que transmite material genetico , a una celula , que queda en un estado lisogenico (con el ADN incorporado), y se pueden producir manifestaciones.

Solo las cepas lizogenizadas por el fago producen la toxina .El fago lo hace cuando esta integrado al ADN bacteriano. ( estos son conceptos de genetica bacteriana ).

La vacuna ataca directamente a la toxina , es decir que el paciente puede tener el MO , pero controlada la producción de toxina ,y asi no tener el cuadro difteria .

### PATOGENIA

Incubación : entre 1-10 dias, comúnmente de 2-5dias.

Colonización de la garganta por corinebacterium diphteriae.

Adquirida por inhalación .(persona infectada, ya con la patología , o portador asintomático)

### LOCALIZACIONES

**Difteria nasal anterior** : similar a un resfrio pero de características mas severas.

**Difteria faringea y tonsilar** ( a nivel de amigdalas ): manifestación mas comun comienza con sintomatología poco especifica.

Malestar ,dolor de garganta, perdida de apetito, fiebre baja, con el proceso de la infeccion, a los 2 o 3 dias ,, se instala una **membrana grisacea** en amigdalas , pudiendo cubrir el paladar : es una **seudomembrana**. Puede producirse obstrucción respiratoria de las vias por la pseudomembrana , que imposibilita la llegada de oxigeno , y la muerte..(se produjo suficiente toxina ). El paciente puede fallecer a los 6-10 dias ( de miocarditis y neuritis , o falla respiratoria .)

Otras localizaciones

**Difteria laringea** : puede ser una extensión de la localización faringea , o el unico sitio involucrado.

Síntomas : fiebre, ronquera y tos . La membrana puede causar obstrucción aerea coma y muerte .

**Difteria cutánea** : es mas comun en areas tropicales y en areas donde la infección es endémica. Son lesiones ulcerosas con formación de membranas (tambien **seudomembrana** , porque no es una membrana verdadera ), **sobre heridas** , siendo una forma menos grave , que en otras localizaciones .

### COMPLICACIONES

Pueden producir la **muerte** , a instancias de la producción de la **exotoxina**.

Las mas comunes : **miocarditis toxica y neuritis** .Los mas afectados son los **nervios motores** . y gralmente **hay recuperación** .

Tambien hay **insuficiencia respiratoria por obstrucción** .

La **miocarditis** es la forma mas grave que causa la **muerte** .

### COMPOSICIÓN DE LA SEUDOMEMBRANA

\_Fibrina .

\_Bacterias.

\_Celulas inflamatorias.

\_Restos celulares .

Adherencia al tejido subyacente (de la seudomembrana ) .

Se produce sangrado cuando intenta removerse.

Este es un elemento util en el diagnostico.

### Medios de cultivo

Medio de Loeffler ( suero coagulado )

**Agar sangre con telurito de potasio**: inhibe flora alojada de faringe .

Colonias negro -gris por reducción del telurito , y precipitación en la celula .

In vitro : se pone la tira de antitoxina , y se la enfrente con la cepa problema , que se ven como estrias . Las estrias son la forma de crecimiento microbiano .

A esto se le denomina test de ELEK.

In vivo : se inoculan en cobayos antitoxina 1 o 2 horas antes de inocular la cepa problema , y se lo compara con otro inoculado solo con la cepa problema . En el cobayo control no ocurre nada , y en el otro se observa una zona de necrosis , y muerte del cobayo .

**Morfologías: gravis , intermedius y mitis** .

Detección de producción de toxina ,por difusion de gel.

“ “ “ “ “ inoculación animal.

### Prevencion y tratamiento

**Toxoide** : vacuna , o antitoxina , o **toxina atenuada** que todavía conserva las características antigenicas o promotora de una respuesta inmune ,pero con su parte o mecanismos toxicos inactivados .

El toxoide es la vacuna tratada con formaldehido.

ATB para eliminar *corinebacterium difteriae* de faringe : **penicilina y eritromicina** .

Seroterapia: inmunización pasiva : **anticuerpos preformados** o antitoxina heterologa que neutraliza la toxina circulante .No la fijada a celulas .

**Vacuna : inmunización activa** , es la que determina formación de anticuerpos por parte de nosotros .

**MSP : recomienda el siguiente esquema de vacunación : a los 2 , 4, 6, y 12 meses.**

A los 5 años de edad ( D P T ).

**Triple bacteriana a los 12 años y 1 refuerzo cada 10 años .**

#### BIBLIOGRAFÍA

Basualdo.

Palmieri.

Pumarola.(la mas completa )

Todar (están los esquemas )

### Género Actinomyces

Bacilos gram + pleomorficos .

Inmoviles .

No esporulados .

#### MICROSCOPIA

In vivo : producen granos de azufre ( es el MO rodeado de una matriz polisacarida )

In vitro: no se forman los granos de azufre.

Muchas especies forman parte de la flora oral de hombres y mujeres .

Algunas especies forman parte de la placa dental .

A . israelií , A . gerencseriae ( antes israelí , serotipo 2 ) , y propionibacterium propionicus , producen actinomycosis en el hombre.

#### ESPECIES DE ACTINOMYCES

A . Giorgiae.

A . Gerencseriae.

A . Israelii.

A . Meyeri .

A . Naeslundii.

A . Odontolyticus .

A . Viscosus .

A . Pyogenes .

- todas estas especies provienen habitualmente del hombre.

#### METABOLISMO

A . israelí , meyeri y bovis ,requieren condiciones anaeróbicas.

A .viscosus , naeslundii ,y odontoliticus , son anaerobios facultativos .

A .bovis , israelí , naeslundii ,y viscosus , se desarrollan mejor con ácido? Carbonico en anaerobiosis.

ACTINOMYCES , obtiene energía de la fermentación de carbohidratos , produciendo ac. Acético, Succínico , láctico , y fórmico.

\_se obtienen colonias luego de 7-14 días de incubación.

\_son variables en su morfología .

\_color : gris blanquecino ,crema , y rojas .

\_consistencia : quebradizas , adherentes o lisas , y mucoides .

\_forma : circulares , o irregulares.( a veces recuerdan forma de molar )

#### MEDIOS

Agar sangre , tioglicolato ,agar cerebro corazón .

## DIFERENCIACIÓN

Se hacen pruebas bioquímicas .(rafinosa , etc).

### Actinomicosis

Proceso endogeno .

Cuadro inflamatorio de evolucion crónica caracterizado por la producción de **abscesos o granulomas supurados que fistulizan** .

Estas lesiones liberan pus conteniendo a los microorganismos .

Los organismos pueden encontrarse en granulos amarillentos , conocidos como “**granos de azufre**” .

**La actinomicosis , resulta del ingreso a los tejidos de las bacterias , residentes en cavidad oral** .

Puede haber otras bacterias orales implícitas , aunque su rol no esta claro .

PROPIONIBACTERIUM PROPIONICUS .

ACTINOBACILUS ACTINOMYCETEMCOMITANS .

PEPTOCOCCUS SPP .

( Estas tres especies son coinfectantes )

**La inflamación reduce la tasa de penetración de los antibióticos**, y puede proteger físicamente otras bacterias asociadas .

Ademas otros MO asociados , productores de Beta- lactamasas pueden complicar el tratamiento .

### CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Según localización :

\_Cervicofacial (mucosa oral o faringea )

\_Toracica .(pulmon u otros organos no tan frecuentes)

\_Abdominal .

### ACTINOMYCOSIS CERVICOFACIAL

Comun para el odontólogo , en la clinica .

Los microorganismos entran **mediante traumatismo en la mucosa oral o faringea** .(aca se pueden formar abscesos o granulomas que pueden fistulizarse )

Factores predisponentes : pacientes **inmunocomprometidos** , **caries** , otros procesos infecciosos concomitantes , que reducen el potencial de oxido -reducción .

Factores desencadenantes : posterior a traumatismos , como **extracciones dentarias** .

### SIGNOS

Puede haber cambio de color en la piel de la zona afectada .

La hinchazon , se vuelve firme , y luego se reblandecen convirtiéndose en **abscesos y luego en granulomas** ; que pueden fistulizarse .

Hay afectación linfática regional ,poco frecuente .

Puede fistulizar , y sale con material purulento , con granulos de azufre .

### SÍNTOMAS

Dolor mínimo.

Puede desarrollarse trismo que dificulta la masticación .

Con el tiempo puede afectarse el hueso , produciéndose osteomielitis .

### TRATAMIENTO

Debridacion quirúrgica , y ATB .



### Actinomycosis toracica.

Puede resultar de la extensión de una forma cervicofacial , abdominal con perforación del diafragma , o infección primaria por aspiración del MO , desde la cavidad oral .  
Generalmente se ubican en el **area pulmonar basal** .

### SÍNTOMAS

Al inicio es como una infección pulmonar subaguda , con **fiebre moderada , tos esputo purulento ,y hemoptisis**.

Luego se desarrollan abscesos pulmonares y esputo con trazas de sangre .Esto es una similitud con la tuberculosis , aunque **este MO es anaerobio** .

Posteriormente , se disemina y llega a la pleura, y pared toracica , llegando a fistulizar .

Hay un estado general con dolor , anemia ,perdida de peso y sudoraciones nocturnas .

### Actinomycosis abdominal .

\_ llegan por perforación de la pared intestinal , por objetos , o por cirugía .

Los síntomas , estan relacionados con el organo afectado .

Puede haber expansion a la columna vertebral .

Puede haber formación de fistulas .

### OTRAS LOCALIZACIONES

La actinomycosis podria afectar cualquier organo , por ej infecciones pélvicas y afecciones renales.  
Raramente puede afectar al cerebro .

### AFECCIONES ORALES

Facilitan la colonización de otros microorganismos por coagregacion.

Son formadores de placa dental , **son filamentosos , y tienen fimbrias** .

A . Odontolyticus , se aísla de placa dental, y se encuentra junto con naeslundii y viscosus en el surco gingival , con características de coagregacion , con bacilos gram - , y cocos gram + .

**A . viscosus , esta asociado a placa , caries radicular , y periodontitis .**

### ACCION PATÓGENA

Mecanismos involucrados :

La formación de **filamentos dificulta la fagocitosis** , al igual que los **granos de azufre** , y la llegada de ATB a la lesion .

FIMBRIAS : facilitan la adhesión a la superficie del huésped , fundamentalmente **a superficies duras favoreciendo la coagregacion** .

**A . viscosus y naeslundii poseen fimbrias tipo 1, (involucradas en la adhesión a superficies duras) ; y tipo 2 involucradas en coagregación con otras bacterias .**

Participan en formación de **placa dental , por adhesión a la superficie dental , y coagregacion** .

Hay interaccion con la respuesta inmune del huésped , por estimulación de liberación de enzimas lisosomales de los LPMN , y los macrofagos .

\_Hay **lesion periodontal por activacion del complemento** , por fructanos , producidos por actinomyces .

\_Hay producción de **acidos fermentables** .

### DIAGNOSTICO

Macroscopico : se hace un **cultivo en aerobiosis** , vamos a tener un **desarrollo en 7- 14 dias** y luego hay que hacer **pruebas bioquímicas** .

Por **microscopia** : a traves de una muestra clinica por puncion , o si ya fistulizo , a traves del **pus** .

Dilución del exudado : se agita , y los granos se depositan en el fondo .

Se aplastan los granos entre 2 portaobjetos .

Coloración : **gram** .

Clavas gram - , con filamentos gram + en el interior .

## TRATAMIENTO

Procedimiento quirúrgico : incisión y drenaje .

ATB : **Penicilina , tetraciclina , eritromicina , y clindamicina , en terapias de hasta 1 mes .**

## BIBLIOGRAFÍA :

Liébana .

Negroni .

Pumarola .

## Herpes virus

### **ADN doble cadena.**

Simetría **cúbica** (icosaédrica, 162 capsómeros).

**Membrana** de envoltura.

Sin otro **reservorio** animal excepto el **hombre**.

Tres especies conocidas infectan al hombre.

Infecciones con etapa de latencia; luego del primer contacto con el huésped, el virus permanece de por vida. Permanecen latentes en núcleos de células nerviosas o células satélites a las neuronas en ganglios sensitivos.

Bajo determinados estímulos se reactivan, comienzan replicación y producen una nueva infección igual o diferente de la primoinfección, denominada infección recurrente.

Las manifestaciones clínicas de la infección dependen de si se trata de una primoinfección o de una recurrencia.

Transmisión: depende del tipo de herpes.

Tipo 1: saliva y secreciones de las lesiones.

### **Familia herpesviridae**

Sub familia: alfa herpesviridae, o herpes simple tipo 1 y 2 y varicela Zóster.

beta herpesviridae: citomegalovirus, herpes virus 6 y 7.

gamma herpesviridae: Epstein Barr, herpes virus humano 8

Todos estos tienen igual estructura, mismo ciclo, pero presentan diferentes manifestaciones clínicas y producen diferentes patologías.

El sitio replicativo es igual en alfa, beta y gamma.

Son parásitos animales (de células eucariotas). Otros parasitan plantas, o bacterias (bacteriófagos).

Los virus son parásitos intracelulares estrictos. Requieren para replicarse una célula huésped. En el núcleo de la célula huésped se produce la replicación del genoma viral y la síntesis por separado de los diferentes componentes estructurales.

En la parte final del ciclo se produce el ensamblaje de todos los componentes.

Lo primero que tiene que ocurrir en el sitio es que el virus parasite a la célula huésped. Para ello debe haber contacto íntimo entre membrana viral y membrana huésped (que tiene proteínas receptoras que el virus reconoce).

Luego se produce la fusión de membranas (la membrana viral es diferente a la membrana plasmática de las células eucariotas).

El virus entra. Esa entrada se caracteriza por la pérdida de la membrana del virus y queda sola la Nucleocápside (genoma y cápsula).

Finalmente el ácido nucleico viral penetra en el núcleo de la célula huésped, liberándose de la cápside proteica (descapsidación).

Cuando el ADN viral entra al núcleo de la célula huésped, la cápside se pierde y se forma un poro: por allí penetra el ADN viral. Enzimas proteolíticas degradan la cápside.

Ese genoma viral comienza a comandar toda la maquinaria metabólica de la célula huésped, que comienza a sintetizar componentes del virus.

Se produce una **fase eclipse**: el genoma dentro del núcleo celular no se detecta pero está comandando la maquinaria metabólica y se están produciendo 2 procesos :

El de transcripción (se forma el ARN mensajero).

El de transducción (se forman proteínas virales).

A partir de enzimas y ARN de transferencia de la célula huésped y del genoma del virus se forman 3 clases de proteínas:

a) **Precoces:** sale del núcleo el ARN mensajero precoz y llega al citoplasma y a nivel de ribosomas se sintetizan estas proteínas denominadas alfa y beta. Están **relacionadas con la síntesis y replicación del ADN viral**.

Son por ejemplo, la **ADN polimerasa**. Se sintetizan en el citoplasma y luego pasan el núcleo. Son proteínas no estructurales.

b) **Tempranas:** idem. También son proteínas no estructurales.

c) **Tardías:** son proteínas estructurales del virus, son para formar capsómeros, o sea, la cápside.

Formado el virus, sale de la célula huésped por un mecanismo de exocitosis; con lisis o no de la célula huésped.

La membrana de envoltura del virus la adquiere de la membrana nuclear de la célula huésped. Por ello es una doble capa de fosfolípidos.

Al proceso de unión del genoma con la procápside se le denomina encapsidación.

**Primoinfección herpética:** se da de los 3 a los 5 años de edad. Es asintomática ó con manifestaciones mucocutáneas, o en mucosa ocular y bucal. Encefalitis.

**Replicación:** en células cutáneas y mucosas. De allí a terminaciones nerviosas de nervios sensitivos. Migración centrípeta hacia ganglios sensitivos donde se alojan en nichos neuronales: período de latencia.

**Latencia:** en neuronas de ganglios nerviosos regionales (por lo general sensitivos).

**Reactivación:** el virus comienza una migración centrífuga (inversa) hacia las terminaciones nerviosas periféricas donde da manifestaciones cutáneomucosas en el dermatoma correspondiente a ese nervio sensitivo.

Si la primoinfección es oral la latencia se produce en el ganglio trigémino (sensitivo).

Si es genital la infección queda latente en ganglios de la región sacro lumbar.

### **Etapas de infección por herpes simple tipo 1 y 2:**

à infección **primaria**

à infección **inicial** (puede coincidir o no con la primoinfección). Es el episodio clínicamente evidenciable inicial.

à Infección **latente**

à **reactivación:** infección recurrente.

à Reinfeción **endógena** (se da más frecuentemente)

à Reinfeción **exógena** (proviene el virus del exterior). Ej: Panadizo herpético: por contacto directo con la lesión a nivel de los dedos. Enfermedad que se da en personal sanitario por el no uso de guantes. Si no hay inmunocompromiso se resuelve con la inmunidad celular.

La inmunidad humoral sólo es efectiva en medio extracelular. Si hay inmunocompromiso y alteración de la respuesta celular, sólo la respuesta humoral es insuficiente.

Transmisión: por contacto directo con mucosas o con abrasiones o heridas cutáneas.

Transmisión horizontal: contacto directo (oral tipo 1; genital tipo 2)

Transmisión vertical: neonatal ( el tipo 2 se da más, pero los 2).

Afinidad por células ectodérmicas de la piel y sistema nervioso.

### **Herpes simple tipo 1:**

**Primoinfección.** à oral: lesiones ulcerosas en toda la boca

à ocular: queratoconjuntivitis

Lesiones en cavidad bucal, vesiculosos, localizadas en lengua, paladar duro y blando, mucosa yugal, encías rojas sangrantes. Puede progresar hacia orofaringe. Es la gingivoestomatitis herpética. Se acompaña de fiebre y adenopatías regionales.

**Incubación:** de 2 a 12 días.

Manifestaciones sistémicas: **fiebre, mialgias, adenopatías.**

En el niño pequeño: anorexia, difícil alimentación por edema en mucosas y dolor que pueden llevar a la deshidratación.

Manifestaciones **clínicas: por 2 a 3 semanas (cuadro autolimitante)**  
manifestaciones oculares, encefalitis.

Lesiones por **recurrencia:** lesiones oculares tipo conjuntivitis. Recurrencias por reactivación de la infección.

Se da en un 40% en los 2 años siguientes.

Cuadros más severos: queratitis o queratoconjuntivitis → afecta córnea que puede llevar a la formación de úlceras y ceguera.

Lesiones cutáneas: por extensión de lesiones mucosas.

Eczema herpéticum (eczema previo que se contamina con herpes simple 1). Ya tenía que haber un eczema.

**Encefalitis:** en general **por reactivación o por infección perinatal.** Son poco frecuentes y de mayor gravedad. Afectan lóbulo temporal y región orbital del lóbulo frontal.

**Diagnóstico directo:** detección de antígenos por inmunofluorescencia o enzimoimmunoanálisis o cultivos celulares.

En pacientes **inmunocomprometidos o cuadros atípicos se hace diagnóstico indirecto:** detección de anticuerpos contra antígenos específicos, pero no es muy útil.

Con este diagnóstico en primoinfección no se diferencia herpes simple 1 de 2. En recurrencia no tiene valor diagnóstico.

**Transmisión:** saliva, secreciones respiratorias (no es lo más común) y lesiones de mucosa y piel (por contacto directo con exudado de vesículas).

**Herpes labial:** reactivación de herpes simple tipo 1. A veces afecta **mucosa oral** pero no es tan grave como la gingivoestomatitis herpética.

**Eczema herpético:** lesión tipo eczema previo que se contamina con virus del herpes simple tipo 1 de forma endógena o exógena.

En etapa de úlcera contagia, y en etapa de costra prácticamente no hay contagio.

**Herpes tipo 2:** → primoinfección: es más tardía y hay 2 tipos de infección: herpes genital con lesiones vesiculares

herpes ano-rectal y perinatal

Infección perinatal: por pasaje por el canal de parto:

→ erupción cutáneomucosa

→ encefalitis

→ cuadro diseminado (por lo general mortal)

→ recurrencia: en general en mucosa genital

## **Varicela Zóster**

Primoinfección es la varicela y se da en niños generalmente. En adulto: manifestaciones respiratorias: neumonía.

Latencia en ganglios nerviosos.

El virus da 2 entidades clínicas diferentes, siendo el mismo microorganismo.  
La reactivación se da en pacientes de más de 60 años.

El virus entra por las vías respiratorias y allí se replica, luego pasa a la sangre, a la piel, y allí se forma una vesícula de varicela.

El virus viaja por las terminaciones nerviosas, por los nervios sensitivos y llega a los ganglios dorsales tóxicos, y craneales nerviosos sensitivos.

Allí comienza el período de latencia.

La latencia no es en neuronas, sino en fibroblastos satélites a neuronas.

#### Reactivación:

virus con trayecto centrífugo; con erupciones vesiculosas en dermatoma correspondiente. Es unilateral (culebrilla), es el Herpes Zóster. Dolor intenso, generalmente se da en el tronco, cara y cuello; aparece febrícula y erupción vesiculosa unilateral.

La primoinfección no siempre conduce a la varicela.

#### **Virus Varicela Zóster:**

cápside con simetría cúbica, membrana de envoltura (doble capa lipídica con glicoproteínas).

Transmisión de Varicela: por contacto directo en las lesiones cutáneomucosas y por vía respiratoria.

Evolución benigna en niños sin otras patologías.

Cuadro severo en inmunodeprimidos y en la Varicela perinatal.

Incubación de **10 a 21** días.

Ya hay contagio 1 o 2 días previos a la erupción.

#### **Evolución del patrón eruptivo:**

1- máculo-pápulas

2- vesículas

3- úlceras

4- si hay sobreinfección: pústulas.

Coexisten lesiones en diferentes estados evolutivos. A esto se le denomina "**signo de ciclo estrellado**", que es característico de la Varicela.

La Varicela primero se manifiesta en la cara, cabeza y cuello, también en la mucosa oral y genital y extremidades. Finalmente hay diseminación en el abdomen. Esto a diferencia de la viruela, que se da más a nivel de cara y cuello y extremidades, y menos en el abdomen.

Los Herpesvirus presentan un efecto citopático en células de medio de cultivo: inclusiones intranucleares

multinucleadas.

células gigantes

#### **Diagnóstico:**

Diagnóstico directo: inmunofluorescencia  
cultivos celulares.

Mediante estos 2 métodos vemos el desarrollo del virus.

Prevención: **vacuna con cepa atenuada**  
**nunca se da en embarazadas.**

Tratamiento antiviral: inhibe la ADN polimerasa. Funciona en la etapa inicial.

Si el paciente es inmunocompetente el proceso se autolimita.

Cuadros severos: lesiones hemorrágicas

Pumarola

Negroni

## Microbiología de la enfermedad periodontal

Tejidos del periodonto: encía (marginal e insertada)  
ligamento periodontal  
cemento radicular  
hueso alveolar

Encía marginal: integrada por la papila, el cuello y el puente.  
Está separada de la encía insertada por la línea muco-gingival.

Encía insertada: es de coloración más rojiza que la marginal.

Los tejidos periodontales profundos están formados por ligamento, el cemento y el hueso alveolar.

**En el surco gingival es donde empieza la patología**, y tiene aproximadamente la profundidad de 1,5 mm a 2,0 mm.

El surco gingival está limitado hacia afuera por el epitelio de la encía y por dentro por la superficie dentaria y el suelo del surco está formado por la porción más coronaria del epitelio de unión, que está unido a la superficie dentaria por una lámina basal externa y hemidesmosomas.

Cuando se instala en este surco gingival una patología periodontal ese epitelio de unión se desinserta de la superficie dentaria y migra hacia apical y se forma una bolsa periodontal, que es un signo patognomónico de la periodontitis.

Este epitelio de unión es altamente permeable en ambos sentidos, permite el pasaje de las sustancias microbianas desde el surco gingival hacia la encía y permite el pasaje de las sustancias defensivas del huésped desde el tejido conectivo en dirección al surco (leucocitos y anticuerpos).

### Formas de enfermedades periodontales:

- 1) **Gingivitis**: es la inflamación de la encía, sin pérdida ósea.
- 2) **Periodontitis**: la inflamación ha progresado hacia los tejidos profundos y hay pérdida de hueso.

### Clasificación de las enfermedades periodontales según la Asociación Americana de Periodoncia en 1999:

Gingivitis

1) **inducida** por la placa microbiana o dental, que se divide en:

- a) gingivitis *asociada con la placa dental* solamente
- b) gingivitis *modificada por factores sistémicos*
- c) gingivitis *modificada por medicamentos*
- d) gingivitis *modificada por malnutrición*

2) **no inducida** por placa dental: son menos frecuentes y las vamos a ver en la clínica de parodontología.

La que más nos interesa hoy es la gingivitis asociada a la placa dental, todos los demás factores que tenemos abajo modifican la respuesta de los tejidos periodontales y gingivales a la agresión de las bacterias de la placa.

En la gingivitis hay cambio de coloración, hay tumefacción edematosa y por esto se pierde el graneado característico de "cáscara de naranja". Un signo característico de la gingivitis es la hemorragia gingival al sondaje, ya que la sonda o periodontómetro está tocando el tejido conectivo que está debajo del epitelio, está muy vascularizado y al estar inflamado tiene tendencia al sangrado, que es de mayor o menor intensidad según el grado de inflamación.

**Encía sana**: la porción más apical del epitelio de unión se inserta en el límite amelo-cementario (LAC).

**Gingivitis crónica**: la porción más coronal del epitelio de unión se ha desinsertado. Hay una bolsa gingival (pseudo bolsa).

No se trata de una bolsa verdadera periodontal, que implica pérdida de tejido conectivo y reabsorción ósea.

**En la gingivitis crónica aparece un nicho ecológico que favorece el crecimiento de bacterias anaerobias estrictas y facultativas, que se ven en la gingivitis, porque en la porción media y profunda hay un potencial de óxido reducción disminuido.** Pero no siempre que un paciente tiene un cuadro de gingivitis crónica va a evolucionar a un cuadro de periodontitis, depende de muchos factores de huésped. Pero ya esta pseudo bolsa predispone.

**La placa asociada a la gingivitis está formada principalmente por cocos gram positivos** y en la superficie externa de la placa supragingival, en una gingivitis crónica de larga data, **empiezan a aparecer formas filamentosas**, y muchos de estos cocos y bacilos empiezan a hacer **coagregaciones bacterianas que tienen el aspecto de mazorca de maíz**, ahí en la superficie externa de la placa supragingival madura, asociada a la gingivitis.



## Clasificación de las enfermedades periodontales según la Asociación Americana de Periodoncia en 1999:

- Periodontitis:**
- a) **crónica:** 1) localizada  
2) generalizada
  - b) **agresiva:** 1) localizada  
2) generalizada
  - c) **como manifestación de enfermedades sistémicas.**
  - d) **enfermedades periodontales necrotizantes:** 1) gingivitis necrotizante ulcerativa (**GUNA**)  
2) periodontitis necrotizante ulcerativa (**PUNA**).
  - e) otras.

a) **Periodontitis crónica:** habitualmente afecta a personas adultas, adultos jóvenes, o mayores.  
b) **Periodontitis agresiva:** afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Es un cuadro que tiene un patrón de reabsorción de hueso alveolar muy rápido, con tendencia familiar de la enfermedad, y está asociada a una microflora que es característica:  
integrada por algunos bacilos gram negativos, como el Actinobacillus Actinomycetemcomitans.

Dentro de esta **Periodontitis agresiva**, la forma:

- 1) localizada, se caracteriza por tener un establecimiento **circunpuberal** (se instala cerca de la pubertad), afecta a adolescentes jóvenes y es muy severa. Se detecta **en primeros molares superiores, o inferiores, e incisivos**.
- 2) generalizada: afecta a **más dientes**, que no son primeros molares e incisivos. Se puede llegar a ver en mayores de 30 años, diferencial con la localizada.

Mostró unos dibujos con diferentes tipos de reabsorciones (horizontal y vertical) y diferentes tipos de bolsas en relación al hueso. Mostró una reabsorción horizontal con una bolsa periodontal de tipo supraalveolar, y otro caso con una reabsorción vertical y bolsa periodontal de tipo infraósea.

La adherencia epitelial está sobre cemento, ha migrado. **La bolsa periodontal verdadera implica:**

- migración del epitelio de unión
- pérdida de inserción del conectivo
- reabsorción de hueso alveolar

También en esos 2 casos que mostró hay condiciones ecológicas para que proliferen una flora anaerobia estricta o facultativa propia de la periodontitis.

**GUNA:** ya sabemos las características clínicas

Está **asociada a espiroquetas y bacilos gram negativos** (asociación fuso-espiroquetal).

Si las defensas del huésped aumentan, o el paciente se hace enjuagues con clorhexidina puede pasar a una fase subaguda o crónica, donde el dolor disminuye.

Pero en general la enfermedad continúa progresando con empujes agudos y a medida que los empujes agudos se dan, lo que sucede es una alteración gingival: los pacientes pierden esa encía interdientaria y quedan cráteres que son lugares de reservorio para esa microflora asociada.

**Factores predisponentes locales:** - Mala higiene  
- Cuadro de gingivitis crónica de fondo.  
- Hábito de fumar.

**generales:** - tensiones psíquicas: estrés  
- inmunodepresión.

La *flora* asociada es *heterogénea*, pero predominan fundamentalmente espiroquetas y bacilos gram negativos fusiformes, que pertenecen a una especie del género Prevotella: la **Prevotella intermedia**.

**Las Prevotellas son anaerobios estrictos.**

El guna puede avanzar y provocar un puna. Cuando se dan los dos cuadros, hablamos de **gingivo-periodontitis úlcernecrotizante aguda**.

### Etiología de las enfermedades paradenciales:

bacterias de la placa: su **agresión** por un lado (la placa subgingival)  
la **resistencia** del huésped por otro lado.

Si bien las bacterias en el área subgingival son necesarias para que ocurra la enfermedad, no son suficientes. La enfermedad va a iniciarse y progresar por la interacción de estos 2 factores.

**Periodontitis:** es una enfermedad infecciosa, sin embargo tenemos rasgos únicos de la infección periodontal (si bien comparten una serie de eventos con otras enfermedades infecciosas, hay características únicas en ella). Una de estas características es que **una parte de la infección queda afuera del cuerpo, en contacto con las estructuras mineralizadas del cemento, y otra parte queda adentro del cuerpo en contacto con los tejidos blandos, atravesando los tejidos blandos periodontales.** La parte externa del diente ofrece una superficie, que a diferencia del resto de las superficies cutáneo-mucosas, no está descamándose continuamente, es una superficie estable y por lo tanto permite una colonización microbiana persistente y esto es un desafío para el huésped, porque esos microorganismos agreden continuamente a la encía. Y en general están en un verdadero equilibrio con los mecanismos defensivos locales.

Por otro lado, la parte externa del diente, al estar alejada de los demás tejidos periodontales, queda un poquito aislada de lo que son los mecanismos defensivos que actúan en el tejido gingival y fluido gingival.

Además, el diente ofrece resguardos denominados "**santuarios**", donde los microorganismos pueden quedar protegidos. Por ejemplo, **los túbulos dentinarios que quedan expuestos debajo del cemento radicular por áreas de desmineralización, que se produjeron durante la periodontitis, por defectos dentarios.**

Esas bacterias ahí, quedan aisladas de los mecanismos de defensa del huésped (celulares o humorales). Ni el raspado y alisado a veces las elimina y esto hace que luego de la terapia periodontal, ellas pueden resurgir y producir una recidiva. Por eso es importante que el raspado y alisado sea correcto y se alise la superficie dentaria para eliminar estos defectos. **Por lo tanto, aparte de la terapia periodontal mecánica, es necesario ATB.**

**Etiología microbiana de las enfermedades periodontales:** las investigaciones no se han puesto de acuerdo aún.

1) **Hipótesis de placa no específica:** hasta los años 60 se consideraba que la placa tenía una composición similar en todos los individuos y en todos los sitios afectados, y que si esa placa se dejaba acumular, conducía a una gingivitis. Si ésta superaba a los mecanismos de defensa del huésped, el cuadro evolucionaba a una periodontitis.

Cualquier placa → gingivitis → periodontitis.

2) **Hipótesis de placa específica:** luego de los años 70, con el desarrollo de medios de cultivo adecuados para el crecimiento de los patógenos periodontales, se vio que no era inespecífica, única. **Se vio que la placa asociada a salud era totalmente diferente de la asociada a enfermedad.**

Salud: flora relativamente escasa, integrada por especies de los géneros *Streptococcus* y *Actinomyces*.

Enfermedad: cuando se instalaba la enfermedad periodontal, había toda una secuencia microbiana llegando a un extremo de una composición totalmente diferente a la que había en salud. Observaron que la microflora de las **bolsas patológicas profundas** estaba **integrada fundamentalmente** por **bacterias gram negativas**, en su mayoría **anaerobios estrictos, facultativos** y **anaerobios aerotolerantes**; muchos de los cuales eran **fermentativos y proteolíticos**.

Otras investigaciones empezaron a ver que no solamente la placa asociada a salud y a patología periodontal eran diferentes, sino que en las diferentes formas de periodontitis, la flora microbiana subgingival variaba. Y vieron que los pacientes que tenían un **cuadro clínico de periodontitis crónica**, albergaban en su flora subgingival o periodontal **una flora diferente de los que tenían una periodontitis agresiva**, y a su vez en las formas **agresivas localizada y generalizada**, se veían **floras diferentes** en la bolsa periodontal.

Entonces empezaron a ver que si esa flora gram negativa era la asociada a la enfermedad paradencial, y cuáles eran las bacterias que podían asociarse a la enfermedad, y se llegó a que **los más importantes son un grupo reducido de gram negativos.**

Esto es bueno porque **al ser específica la flora, es más fácil controlarla**. Pero actualmente, todavía no hemos llegado con la investigación a poder considerar a la periodontitis como una infección netamente específica, (conocer realmente cuáles son los patógenos exactos) pero la hipótesis específica dice esto.

3) **Hipótesis de placa ecológica**: en 1995 Marx la introdujo. Para que se produzca una periodontitis **tienen que haber cambios en el área subgingival que predispongan a que en el sitio comienzan a disminuir los microorganismos que están asociados con salud y comience a aumentar los microorganismos que estaban en bajas proporciones en ese estado de salud, hasta llegar a niveles altos.**

Si hay **acumulación de placa** (en lugar de reducción), en contacto con la encía, se va a producir una **respuesta inflamatoria de los tejidos gingivales**. Esta da lugar a un **cambio ambiental del área subgingival** con formación de una **pseudo bolsa**. La **pseudo bolsa produce un aumento del tejido gingival**, hay **nutrientes aumentados, alcalinidad**, y por tanto hay una **variación ecológica de la flora** y predominan principalmente los **microorganismos gram negativos y anaerobios obligados**, que pueden predisponer al sitio a la enfermedad.

Cambios en el ambiente subgingival predisponen a un cambio de la flora que **pasa de ser gram positiva a gram negativa** y esa gram negativa puede estar asociada a gingivitis y eventualmente producir una periodontitis **en interacción con los factores del huésped**.

Esta teoría lo que dice es que **lo que sobrecrece es una flora periodontopatógena**, que en condiciones de salud estaba en baja proporción, inhibida competitivamente por la flora asociada a salud. Al cambiar el ambiente local (respuesta inflamatoria), se crean condiciones desfavorables para la placa de salud pero favorables para la asociada con enfermedad, que son microorganismos muy agresivos para el periodonto:

#### **Bacilos gram negativos anaerobios estrictos y facultativos.**

La etiología de la enfermedad no se puede explicar actualmente por una sola teoría, sino por las 3 teorías en conjunto. Por un lado todas las bacterias colaboran, pero por el otro no todas tienen igual importancia (los bacilos gram negativos anaerobios son los más importantes).

Actualmente, la gingivitis es inespecífica, cada vez que se acumula placa hay una respuesta inflamatoria (gingivitis).

#### **Tipos de infecciones periodontales:**

1) **verdaderas o exógenas**: por ejemplo, las producidas por Porphyromonas Gingivalis o Actinobacillus Actinomycetemcomitans, que son bacterias exógenas.

2) **infecciones por incremento de bacterias comensales o endógenas**:

la infección también puede ser combinada, cuando a los microorganismos comensales se les sobreagrega una infección por microorganismos exógenos.

Cuando la infección es **exógena**, como en las **periodontitis agresivas localizadas** con Actinobacillus Actinomycetemcomitans, generalmente **no se observa prácticamente el cuadro de gingivitis**, y se pasa **directamente a periodontitis**. La encía aparece clínicamente sana, pero sondeamos y vemos bolsas.

En cambio, **en periodontitis crónicas**, esta podría estar **asociada al aumento de patógenos comensales**, hay gingivitis antes, y luego periodontitis.

#### **Flora compatible con salud:**

Dentro de los anaerobios tenemos: *Fusobacterium nucleatum* (bacilo gram negativo)  
*Streptococcus spp* (coco gram positivo)  
*Peptostreptococcus spp* (coco gram positivo)  
*Eubacterium spp* (bacilo gram positivo)

Dentro de los anaerobios facultativos tenemos: *Actinomyces viscosus* y *Actinomyces naeslundii* (ambos bacilos gram positivos)

*Streptococcus sanguis* y *Streptococcus mitis* (ambos cocos gram positivos).

**La flora normal está integrada principalmente por cocos y bacilos gram positivos, anaerobios facultativos y anaerobios**, y un **pequeño porcentaje de bacilos gram negativos**.

Estas bacterias logran un equilibrio con el huésped, por eso hay salud. Si ese equilibrio se rompe, en general se restablece y no hay alteraciones clínicas. Cuando el desequilibrio es mayor, hay enfermedad.

### Composición de la microflora subgingival asociada a la gingivitis crónica:

Anaerobios bacilos gram negativos: Prevotella intermedia  
Prevotella denticola  
Porphyromonas Gingivalis  
Tannerella forsythia  
Fusobacterium nucleatum

Anaerobios cocos gram negativos: Veillonella spp

Anaerobios bacilos gram positivos: Actinomyces Israelii  
Actinomyces odontoliticus  
Eubacterium spp

Anaerobios cocos gram positivos: Streptococcus spp  
Peptostreptococcus spp

anaerobios facultativos bacilos gram positivos: Actinomyces viscosus  
Actinomyces naeslundii  
Corynebacterium matruchotti

anaerobios facultativos cocos gram positivos: Streptococcus sanguis  
Streptococcus mitis

anaerobios facultativos cocos gram negativos: Neisseria spp, muy poca cantidad.

anaerobios facultativos bacilos gram negativos: Eikenella corrodens  
Capnocytophaga spp  
Campylobacter spp

Hay un **aumento de anaerobios gram negativos que están relacionados con enfermedad periodontal**. Hay bajo porcentaje de otros bacilos y cocos gram negativos anaerobios, pero la flora está principalmente integrada por bacilos y cocos gram positivos anaerobios y facultativos; pero con porcentajes casi iguales de placa gram negativa (principalmente bacilos). Los más importantes son los subrayados.

### Composición de la microflora subgingival asociada con la periodontitis agresiva:

Anaerobios bacilos gram negativos: Prevotella intermedia  
Prevotella denticola  
Prevotella Loescheii  
Porphyromonas Gingivalis  
Fusobacterium nucleatum  
Tannerella forsythia

Anaerobios bacilos móviles gram negativos: Treponema denticola  
Treponema vincenti  
Treponema Socransky  
Selenomonas

Anaerobios cocos gram negativos: Veillonella

Anaerobios bacilos gram positivos: Actinomyces Israelii  
Actinomyces odontoliticus  
Eubacterium spp

anaerobios facultativos gram positivos: Actinomyces viscosus  
Actinomyces naeslundii  
Corynebacterium matruchotti

anaerobios facultativos  
bacilos gram negativos: Actinobacillus Actinomycetemcomitans  
Eikenella corrodens  
Capnocytophaga spp

anaerobios facultativos  
cocos gram positivos: Streptococcus sanguis  
Streptococcus mitis

**Predominan los bacilos gram negativos anaerobios**, hay pequeña proporción de gram positivos, (ya nos vamos al extremo opuesto a la flora de salud). Las especies más importantes se subrayan.

**Porphyromonas Gingivalis y Actinobacillus Actinomycetemcomitans** son los principales.

### Composición de la microflora subgingival asociada a la periodontitis crónica:

Anaerobios bacilos gram negativos: Porphyromonas Gingivalis  
Prevotella intermedia  
Prevotella denticola  
Prevotella Loescheii  
Tannerella forsythia

Anaerobios bacilos gram negativos móviles: Treponema denticola  
Treponema vincenti  
Treponema Socransky  
Selenomonas  
Campylobacter

Anaerobios bacilos gram positivos: Actinomyces Israelii  
Actinomyces odontoliticus  
Eubacterium spp

anaerobios facultativos gram positivos: Actinomyces viscosus  
Actinomyces naeslundii  
Corynebacterium matruchotti

anaerobios facultativos  
bacilos gram negativos: Actinobacillus Actinomycetemcomitans  
Eikenella corrodens  
Capnocytophaga spp

anaerobios facultativos  
cocos gram positivos: Streptococcus sanguis  
Streptococcus mitis  
Streptococcus salivarius

Lo que **predomina** es una flora gram negativa formada por bacilos gram negativos anaerobios y móviles y una **baja**

### proporción de flora gram positiva.

Bacterias móviles o inmóviles, anaerobios facultativos o anaerobios estrictos, o aerotolerantes, porque las condiciones de la bolsa periodontal lo predisponen.

En las bolsas patológicas hay más de 400 especies microbianas, saber quiénes son los verdaderos patógenos y cuales son oportunistas (que están sólo aprovechando las condiciones de ese lugar), es muy difícil; y además estos microorganismos:

- son **muy exigentes**
- **no crecen** todos en los medios bacteriológicos de laboratorio
- son **sensibles al oxígeno**, etc.

### Dificultades para definir a los patógenos periodontales posibles:

- inherentes a la microflora
- inherentes a la enfermedad.

No en toda la evolución de la enfermedad hay las mismas bacterias. **En las etapas iniciales hay más facultativos**, pero **a medida que la enfermedad progresa** y la bolsa es más profunda los que más van a estar implicados son los **anaerobios estrictos**.

### Para que un microorganismo sea considerado patógeno periodontal debe cumplir con estos criterios:

- criterio de asociación general a la enfermedad, es decir, debe detectarse en un **número elevado** y **con frecuencia alta en sitios enfermos**.
- **Asociación por eliminación**: si el periodoncista logra eliminar a ese o a esos grupos de microorganismos del área subgingival, va a haber una mejoría clínica. Si la bacteria no fue eliminada y la enfermedad se cura, o si fue eliminada y la enfermedad sigue progresando, es muy dudosa su relación con la enfermedad periodontal.
- **Respuesta del huésped**: si el microorganismo es patógeno, éste debe montar una respuesta inmunológica en forma de anticuerpos frente a los antígenos de ese microorganismo en particular.
- **Estudios en animales**: esos microorganismos **deben producir la enfermedad en animales** de experimentación.
- Además **tener** todos los **factores de virulencia asociados** que puedan ser responsables y **expliquen su patogenicidad**.

Aunque parezca mentira, a pesar de esas 400 especies, o más, son muy poquitas las que han cumplido estos 5 criterios para ser consideradas patógenos periodontales.

Se dice que hay solamente 2, y luego otras 3 que más o menos las cumplen, y el resto está en etapa de investigación:

### **Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivalis.**

Estos dos son periopatógenos **exógenos y transmisibles**.

Luego, Tannerella forsythia, ( ex Bacteroides forsythia), Prevotella intermedia y Treponema denticola, son periodontopatógenos **endógenos y oportunistas** (se ajustan al criterio de la teoría ecológica).

**Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Tannerella forsythia**: Periodontitis **agresiva localizada**  
**Porphyromonas Gingivalis**: Periodontitis **agresiva generalizada** y Periodontitis **crónica**.

### ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS:

- **bacilo gram negativo, anaerobio facultativo**
- **cuando el medio tiene suero**, da colonias características: muy pequeñas, de forma circular, translúcidas, bordes irregulares. En el centro presenta una **estructura en forma de estrella de 6 puntas**. En agar sangre esta estructura no se forma.
- Por eso lleva ese nombre: actino = estrella.
- En el medio con suero, se pueden colocar discos de antibióticos, Bacitracina y Vancomicina.

- Su hábitat primario es desconocido: no está en el suelo, agua, y no se encuentra mayormente en animales.
- Habita en cavidad bucal, prácticamente está ausente en el surco gingival sano, en la encía con gingivitis, pero si está **asociado principalmente con la forma localizada de periodontitis agresiva**.

- **Según el lipopolisacárido de su membrana, se ven 3 serotipos:**

- a) el **asociado a periodontitis crónicas**
- b) el **asociado a las periodontitis agresivas**, que tiene mayores factores de virulencia.
- c) el último tipo es el menos importante en cavidad bucal, porque es responsable de cuadros extraorales: endocarditis, osteomielitis, abscesos hepáticos, abscesos cerebrales, etc.

Cumple con los 5 criterios antes dichos (asociación con enfermedad periodontal):

- elevada presencia en las lesiones de **periodontitis agresiva localizada**
- menor presencia en sitios sanos y sitios con gingivitis
- elevado en lesiones activas de periodontitis agresiva localizada
- elevado **en algunas lesiones de periodontitis crónica**
- detectado en el área apical de las bolsas, o en los tejidos de lesiones de periodontitis agresiva localizada: tiene una **función importante en la progresión de la enfermedad.**

El huésped presenta una respuesta de anticuerpos locales y séricos elevados en pacientes con periodontitis agresiva localizada y periodontitis crónica.

Se ha logrado inducir periodontitis en ratas gnotobióticas. Producción de abscesos subcutáneos en ratones.

**La erradicación de la especie se relaciona con la mejoría clínica de la enfermedad.** Todos los tratamientos que han fracasado es porque no se ha logrado eliminar totalmente al *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, y esto pasa porque el bacilo es capaz de invadir los tejidos periodontales:

una terapia eficaz que es la **terapia mecánica de raspado y alisado, combinada con** una terapia sistémica de **antibióticos**, para erradicarlo de los santuarios anteriormente dichos.

*Actinobacillus Actinomycetemcomitans*: sensible a las **Tetraciclinas**  
se usa asociación de **Espiramicina - Metronidazol**, o  
**Amoxicilina - ácido clavulánico**, o  
**Amoxicilina - Metronidazol**

En general se ve al Metronidazol asociado con algún Macrólido.

### Factores de virulencia del *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*:

Factores **que promueven la colonización** y persistencia en el área subgingival:

- **fimbrias**
- **vesículas de membrana ("blebs")**
- **material amorfo extracelular**
- **bacteriocinas**
- **capacidad invasiva**

Factores **que perturban a las defensas** del huésped:

- **leucotoxina**
- **inhibidores de la quimiotaxis**
- **proteínas inmunosupresoras**
- **proteínas de unión a la región fragmento cristalizable (FC) de los anticuerpos.**

Factores **que destruyen a los tejidos** del huésped:

- **lipopolisacárido (LPS)**
- **citotoxinas**
- **colagenasas**
- **agentes de reabsorción ósea**
- **otros.**

Factores **que inhiben la reparación de los tejidos** del huésped:

- **inhibidores de la proliferación de fibroblastos**
- **inhibidores de la formación de hueso.**



Este microorganismo tiene la particularidad de producir burbujas que son evaginaciones de la membrana externa, que son como ampollitas que tienen muchos factores de virulencia, sobre todo toxinas y se desprenden del cuerpo bacteriano y son factores de virulencia importantes. (Se llaman Blebs) pueden atravesar barreras tisulares que la célula bacteriana completa no lo hace.

Pueden atravesar el epitelio de unión (entre las células endoteliales) y estallan en el conjuntivo actuando esos factores de virulencia ahí: **leucotoxina**.

La leucotoxina tiene la capacidad de **matar a los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos** y por lo tanto alterar la defensa de los fagocitos en el área subgingival.

Tiene la **capacidad de invadir y multiplicarse en el interior de las células** del epitelio de la bolsa y del epitelio de unión: es **necesario ATB**.

Puede quedar ahí y luego colonizar el surco y provocar recidiva.

Su relación con el epitelio de la bolsa tiene que ver con un mecanismo ligado a la actina, y la propia actina hace que se produzca una protrusión en la membrana celular de las células que están interconectadas entre sí por esa protrusión, que sirve de puente para que la bacteria pase de una célula a otra y transmigre el epitelio de unión, o epitelio de la bolsa. (Por su capacidad de invasión de las células epiteliales).

Lo más importante de todos es la leucotoxina: es una exotoxina que **produce la muerte de los polimorfonucleares neutrófilos (PMNN), eritrocitos, plaquetas, monocitos, linfocitos T y B**.

A los polimorfonucleares los mata rápidamente al producir poros en su membranas celulares. (Efecto citotóxico).

Esto hace que la bacteria pueda proliferar aún en presencia de polimorfonucleares neutrófilos, que son fagocitos.

**El factor inmunosupresor lo que hace es estimular a los linfocitos T supresores**, que son los que suprimen a la respuesta inmunitaria.

Todos estos factores los hacen permanecer y proliferar dentro de la bolsa periodontal.

Su endotoxina, que es el lipopolisacárido de la membrana externa, es una potente endotoxina. Se trata del lípido A, el mismo de todas las bacterias gram negativas, siendo una endotoxina mucho más potente en el Actinobacillus Actinomycetemcomitans, que en la Porphyromonas Gingivalis.

Las **citotoxinas** destruyen células, como fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, células epiteliales.

Las **colagenasas** son enzimas que degradan al colágeno periodontal.

Hay agentes que estimulan a los osteoclastos para reabsorber el hueso.

Los Actinobacillus Actinomycetemcomitans pueden producir alteración en forma directa como lo hemos visto, pero también en forma indirecta, al estimular a las células del huésped para que produzcan sustancias que destruyan los tejidos (hoy se sabe que esto es más importante aún), ya que **una respuesta de los tejidos en forma persistente, en un tejido especializado como el periodonto, puede producir destrucción, más que reparación: destrucción del hueso y conectivo periodontal**.

Con los **inhibidores de la proliferación de fibroblastos** no se produce colágeno, que es fundamental para la reparación.

Con los **inhibidores de la formación de hueso**, no se forma hueso y altera de esta manera los procesos regenerativos del periodonto.

### **Periodontitis agresiva localizada:**

En general clínicamente la encía está sana (no sangra, no duele, color, configuración y consistencia no alteradas) y hay bolsas profundas.

Es importante controlar las encías en un paciente joven.

### **PORPHYROMONAS GINGIVALIS:**

Un patógeno periodontal importante.

- **Bacilo gram negativo, anaerobio estricto. Es un cocobacilo.**

- Cuando se siembra en **agar sangre** tiene una colonia **marrón oscura o negra** característica, que es por la producción de un pigmento no difusible a partir del hierro, que le da ese aspecto característico. El pigmento no tiene un nombre.

Como la Porphyromonas Gingivalis tiene necesidad de hierro cuando crece, por las dudas, como reserva, lo capta del medio externo para luego metabolizarlo cuando no haya y lo necesite.



Los medios de cultivo por lo tanto siempre deben tener vitamina K y sangre, y su dependencia de la sangre es porque ella le aporta el hierro (que está en la hemoglobina, y por lo tanto es mejor en medio de sangre, donde produce la lisis de los eritrocitos y quedan disponibles los nutrientes para la Porphyromonas Gingivalis.

- Es exigente.

- Es característico el color del cultivo porque da lugar a compuestos sulfurados volátiles: amoníaco, metilmercaptano, y cuando abrimos una placa con ese cultivo se siente muy fuerte su olor: **a esto se debe la halitosis de los pacientes con periodontitis asociada a Porphyromonas Gingivalis.**

- Ha cumplido con todos los criterios para ser considerado como un patógeno periodontal.

#### **Asociación de la Porphyromonas Gingivalis con la enfermedad periodontal:**

- elevado en las lesiones de periodontitis, **principalmente en la periodontitis crónica.**
- bajo en sitios sanos o sitios con gingivitis
- elevado en lesiones de progresión activa
- detectado en tejidos o células de las lesiones. Capacidad de invadir y multiplicarse en las células del epitelio.

#### **Eliminación por el tratamiento:**

- **la eliminación de la especie se relaciona con el éxito del tratamiento periodontal.**
- respuesta del huésped: **anticuerpos locales y séricos elevados** en pacientes con diversas formas de periodontitis
- estudios con animales: - infecciones subcutáneas experimentales, puras o mixtas.
  - periodontitis inducidas en ratas gnotobióticas
  - estudios en monos, ovejas y perros han producido periodontitis en esos animales.

#### **Elementos estructurales de superficie y que están asociados a su colonización en el área subgingival:**

- **cápsula**
- **membrana externa con: proteínas** → Relacionadas con la adherencia tisular y mecanismos de coagregación.
  - LPS.** Es la endotoxina.
  - vesículas de membrana** ("blebs")
  - fimbrias**

El lipopolisacárido de la Porphyromonas Gingivalis no es tan importante desde el punto de vista biológico como el del Actinobacillus Actinomycetemcomitans.

#### **Dentro de las enzimas que produce este bacilo tenemos:**

- **proteolíticas**
- **hidrolíticas**
- **lipolíticas**

Todas relacionadas con la destrucción de los tejidos periodontales.

- Las vesículas de membrana (blebs), tienen factores de virulencia, (**este germen no produce leucotoxinas**), que son endotoxinas, proteinasas o proteasas.
- Las fimbrias permiten que la Porphyromonas Gingivalis se conecte con otras bacterias (como el Fusobacterium nucleatum) y formen la coagregación en la placa microbiana subgingival.
- La película adquirida tiene receptores para los colonizadores iniciales, que son especies de estreptococos, que son fundamentales para que comience el mecanismo de adherencia y coagregación bacteriana. Estos otorgan una superficie para que otras bacterias gram negativas se adhieran a estos receptores, pero también a las bacterias previamente adheridas.

Un microorganismo que es clave para que Porphyromonas Gingivalis colonice en el área subgingival, siendo un bacilo gram negativo anaerobio estricto, es:

**El Fusobacterium nucleatum**, que tiene la capacidad de adherirse a los sectores de la película adquirida pero también a bacterias previamente adheridas en la placa subgingival, y es fundamental para que los Actinobacillus Actinomycetemcomitans, las Porphyromonas Gingivalis y otras especies periodontopáticas se adhieran y coagreguen en la placa subgingival.

**Si no está esta especie es difícil que puedan colonizar estas especies periodontopatógenas.**

Por eso es importante que estén determinadas bacterias con receptores para que esas fimbrias permitan la coagregación de bacterias patógenas.

- Tanto la *Porphyromonas Gingivalis* como el *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* son capaces de invadir las células epiteliales del epitelio de unión y del surco.

**Los factores de virulencia más importantes de la *Porphyromonas Gingivalis* son:**

las enzimas proteolíticas que produce:

- **proteasas tiolíticas:** Se llaman **Gingipaínas**. Tienen muchos efectos que pueden producir daño tisular o invadir las defensas del huésped.

**Gingipaínas:** colagenasa, gelatinasa, elastasa. Actúan sobre diferentes sustratos produciendo destrucción de los tejidos periodontales.

proteasas de inmunoglobulinas  
aminopeptidasas.

Otras enzimas, como la fosfolipasa A, fosfatasa alcalina, y fosfatasa ácida, que están relacionadas con la reabsorción de hueso alveolar, también son producidas por este microorganismo. Condroitin fosfatasa e Hialuronidasa.

**Productos metabólicos finales:** ácidos grasos de cadena corta

**metilmercaptano  
amoníaco.**

Esos compuestos sulfurados volátiles son citotoxinas que producen daños en las células del tejido periodontal y además son responsables de la halitosis que tienen los pacientes periodontales.

Produce **epitelio-toxinas**, las cuales producen la muerte de las células del epitelio.

Es una bacteria **asacarolítica**, porque **no fermenta hidratos de carbono**, ya que no tiene enzimas para metabolizarlo, no utiliza la glucosa ni por la vía glucolítica convencional, por lo tanto tiene sus nutrientes y sus fuentes de carbono a partir de los compuestos nitrogenados, las proteínas, y por lo tanto su actividad sobre estas produce estos compuestos volátiles y a su vez aumenta el pH en el área subgingival que pasa a ser ligeramente alcalino.

Ya se había dicho que las cepas de los patógenos periodontales muchas veces diferían en su virulencia. Puede suceder que una cepa no tenga todos los elementos genéticos que codifican determinados factores de virulencia y sea avirulenta. Pero lo pueden recibir de la misma, o de otras especies del ámbito subgingival que posea esos genes, entonces una bacteria virulenta que tiene todos los factores de virulencia se lo puede transmitir a través de la conjugación a otra bacteria avirulenta.

La conjugación es el pasaje de un plásmido que codifica la síntesis de determinados factores a través de un pilis sexual de una bacteria donadora a una receptora; esto sucede habitualmente en el área subgingival.

**Grado de relación entre patógenos periodontales y la enfermedad periodontal:**

**Relación muy fuerte:** - *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*  
- *Porphyromonas Gingivalis*

**Relación fuerte:** - *Tannerella forsythia*  
- *Prevotella intermedia*  
- *Treponema*

**Relación moderada:** - *Fusobacterium nucleatum*  
- *Campylobacter rectus*  
- *Eikenella corrodens*  
- *Peptostreptococcus micros*  
- *Capnocytophaga*  
- *Eubacterium*.

Todavía están en etapa de investigación, no son considerados principales patógenos periodontales, y su rol no está del todo claro, aunque han cumplido algunos criterios para ser considerados como patógenos periodontales. Hay otros que

podemos encontrar en los libros.

**Etapa reciente de investigación: Citomegalovirus, Epstein Barr, y otros Herpes virus:** se piensa que algunos virus podrían estar relacionados a la etiología de la periodontitis al permitir que las bacterias puedan producir más agresión. Por diferentes mecanismos los virus podrían (como son parásitos intracelulares) disminuir las defensas de los tejidos periodontales para permitir mayor agresión bacteriana, o agredir directamente o indirectamente a través de la respuesta indirecta del huésped.

**Rol de las infecciones mixtas:** actualmente se piensa que los patógenos periodontales no actúan solos, sino formando parte de complejos, grupos o mezclas.

La agresión bacteriana está regulada por factores de riesgo intrínsecos que son generalmente genéticos del huésped, o factores extrínsecos, ambientales o adquiridos, como estrés, tabaquismo, que pueden hacer que esa respuesta sea destructiva para los tejidos periodontales y se manifieste clínicamente como una periodontitis.

Quiere decir que si bien la agresión microbiana es importante para que la enfermedad se inicie y progrese, no es suficiente.

Por eso hay cuadros clínicos:

- en que no hay gingivitis y pasa rápidamente a periodontitis
- en que una gingivitis no pasa a periodontitis
- en que una gingivitis tarda mucho en llegar a periodontitis.

Existe una interacción entre la microflora, sus variaciones y los factores del huésped.

Liébana.

# **COCOS GRAM NEGATIVOS**

## **FAMILIA NEISSERIACEAE**

Recordar sobre la coloración de gram que los microorganismos gram+ son los que toman el colorante primario y se tiñen de violeta mientras que los gram- son los que toman el colorante secundario (lo que sería el de contraste), estas diferencias debido a las diferencias en la pared celular bacteriana.

La morfología de los cocos gram positivos y negativos es igual, pero hay diferencias en la forma de agruparse, los gram+ tienen agrupaciones mucho más ricas en cadenas, en racimos, en diplos, en tétradas, en sarcinas (de a ocho); en cambio **los cocos gram- o se encuentran aislados o se encuentran en parejas (no más de eso)**, en el laboratorio vimos un preparado de cocos gram- en un acúmulo que perfectamente pueden ser aislados de a uno o en diplos.

Uno de los criterios que se utilizan para dividir los cocos gram- son los requerimientos atmosféricos, los dividimos en aerobios y anaerobios, **familia Neisseriaceae** y **familia Veillonellaceae**. La segunda familia se ve con flora de cavidad bucal.

### **Aerobios: cocos y cocobacilos en parejas**

Géneros

- **Neisseria**
- Branhamella
- Moraxella

Puede haber algún género más en algunos libros de microbiología, por ej si leemos el Liebana.

### **Anaerobios**

Familia Veillonellaceae

## **GÉNERO NEISSERIA**

Al examen directo microscópico con Gram vemos **cocos en forma de granos de café en diplo. Producen catalasas y oxidasas**

Suelen producir ácidos a partir de azúcares lo que ayuda en la clasificación (diferenciar unas de otras), por ej N. meningitidis metaboliza glucosa, maltosa; la N. lactámica metaboliza la lactosa, etc.

De acuerdo a los requerimientos de desarrollo de las bacterias en el laboratorio podemos clasificarlas como exigentes y poco exigentes. Las exigentes NO se van a desarrollar en medios de cultivo simples, vamos a necesitar de factores extras para desarrollarlas.

### **Exigentes: Parásitos estrictos**

**N. meningitidis**

**N. gonorrhoeae**

**Poco exigentes:** Flora normal de vías respiratorias altas

Son oportunistas (producen patología cuando se altera el sistema inmune, inmunodepresión por ejemplo, pueden también volverse agresivas en casos de consumo de antibióticos mal hecho en donde se borra la flora indígena que evita que estas neisserias ataquen, ya sea manteniendo su número reducido al competir por sustratos energéticos o por el hecho de que las bacterias indígenas elaboren sustancias bactericidas que destruyan las neisserias, etc, aprovechan la situación que puedan favorecerlas):

**N. sicca**

**N. mucosa**

**N. subflava**

**N. flavescens**

**N. lactámica**

Algunas de estas neisserias pueden estar presentes en flora bucal, incluso en la placa dental.

## NEISSERIA MENINGITIDIS

### a) concepto

**Parásitos de las vías respiratorias superiores**, agrupación en **diplo**, oxidasa +, catalasa +, difícil cultivo, sensible a agentes externos.

**Produce ácido en glucosa y maltosa** (metabolización **aeróbica**)

Agente causal de la **meningitis cerebroespinal epidémica** (la meningitis recordar que es una inflamación de las meninges del sistema nervioso, puede ser producida por varios microorganismos, la forma cerebroespinal epidémica la produce este tipo de neisseria)

**b) estructura antigénica** (también se usa para clasificar microorganismos, criterios de taxonomía, clasificar por la estructura antigénica nos acerca a lo que podríamos llamar las huellas digitales de una especie (diferencias genéticas), se hacen identificaciones en base a antígenos de superficie o en base a antígenos que tengan internamente las bacterias)

**Antígeno capsular** (aumenta la resistencia a la fagocitosis): **Naturaleza polisacárida**

Clasifica en serogrupos (en la diapositiva decía serotipo pero lo correcto es decir serogrupo, serotipos están dentro de serogrupos): A, B, C, D (las formas clásicas)

X, Y, Z, 29E y W-135 (no clásicas)

**Antígeno de la pared**

- **proteínas tipos específicas (STA)**. Con estas proteínas los clasificamos en serogrupos. Ej serogrupo B tiene 18 serotipos. La ventaja de conocer los serogrupos y serotipos radica en que hay una combinación entre el serotipo de la bacteria y el serogrupo que integra que nos informa del nivel de patogenicidad, por ej del grupo B el serotipo 2 es el más patógeno. El tener un mapa genético de la cepa que estamos analizando serviría para determinar la forma de un tratamiento y el pronóstico de ese caso.
- **lipopolisacárido (LPS)**: relacionado a la **endotoxina** (recordar que el LPS está en la membrana externa de las bacterias gram- solamente).
- pili

**Las exotoxinas pueden presentarlas tanto gram negativos como positivos, mientras que las endotoxinas las presentan solo las bacterias gram negativas.**

Los bacilos gram+ que veremos en otra clase tienen exotoxinas y NO endotoxinas, las exotoxinas son liberadas al medio por estos microorganismos, tienen un sitio de acción específico y una reacción posterior específica.

En el caso de las endotoxinas las reacciones son generalmente generalizadas, se asocian a fiebre, malestar, vómitos; su acción NO es específica como el de las exotoxinas, a no ser el caso de las enterobacterias que tienen un sitio de acción específico digestivo.

Las endotoxinas además de provocar los síntomas comentados pueden también despertar el sistema del complemento por la vía alternativa, pueden ser inmunógenas.

**Las endotoxinas NO son tan inmunógenas, tan específicas como las exotoxinas, con una exotoxina podemos hacer una vacuna, con una endotoxina NO lo podemos hacer.**

El pili en es una estructura externa, en esta bacteria funciona en el mecanismo de adherencia, una bacteria que tenga cápsula y adherencia verá aumentada su patogenicidad.

### c) acción patógena

- antígenos responsables de la virulencia: capsular y proteico (**STA**)

- **pili y cápsula:** fijación el pili y acción antifagocítica la cápsula
- **Endotoxina:** produce toxicidad. Ella puede dar **lesiones petequiales** (lesiones de piel por rotura de vasos con la complicación de que en este caso puede haber hasta necrosis) y **purpúricas** (son formas mas graves de las lesiones petequiales). También pueden darse el **shock endotóxico y coagulación intravascular diseminada** (necrosis de tejidos por taponeamiento de vasos)

#### d) cuadros clínicos

Preferentemente se da en niños y adultos jóvenes

- **Rinofaringitis**, es uno de los primeros cuadros que puede dar (es una inflamación nasal y faríngea, puede parecerse a un resfriado, a una gripe, a una angina bacteriana, a una otra enfermedad viral, se debe hacer diagnóstico diferencial), es un cuadro muy **frecuente**, puede presentarse con escasos síntomas o inaparentes (esto dificulta el diagnóstico, el paciente es difícil que consulte por esto porque es un cuadro que **puede pasar desapercibido**), es **contagiosa** (la persona infectada en el tracto respiratorio puede contagiar, puede provocar brotes epidémicos, para nuestra actividad esto tenemos que tenerlo en cuenta, el uso de tapabocas es importante para proteger de todos los microorganismos que ingresan por vía aérea, ya sea micobacterium tuberculosis, virus, la bacteria que estamos viendo y otras). Puede **originar brotes epidémicos**.
- **Sepsis meningocócica:** produce fiebre alta, cefalalgia, artralgias, erupción petequial o purpúrica en muñecas y piernas en 24 horas (es un cuadro bastante rápido). Complicaciones shock y CID (coagulación intravascular diseminada). Existe también un cuadro fulminante en la que se dan hemorragias masivas de las suprarrenales con su claudicación (se combina la endotoxina con la acción séptica del microorganismo). (En una bacteriemia ingresan microorganismos a la sangre por un corto período de tiempo y son rápidamente destruidos por las defensas específicas o inespecíficas, la septicemia se da cuando los microorganismos ingresan a la sangre por un largo tiempo, de forma continua, pasan las barreras inmunitarias, sobreviven a ellas y se instalan en algún órgano, comienzan a desarrollarse allí y desprenderse émbolos de microorganismos que pueden instalarse en otros órganos)
- **Meningitis purulenta:** se presenta con fiebre, cefalalgia intensa, vómitos, rigidez de nuca. La presencia de petequias agravan el cuadro. Se puede llegar a un coma en horas en las formas mas graves.
- Otros en menor frecuencia son: otitis, artritis, conjuntivitis purulenta, neumonía.

**e) epidemiología** (estudia como se transmite un microorganismo y cual es la fuente (el reservorio) para atacarlo)

**Transmisión: directa vía aérea**, en nuestra profesión pasamos mucho tiempo con la nariz cerca de la boca de los pacientes, es fácil el contagio.

Fuente: Enfermos NO tratados (que tengan faringitis, la bacteria puede ser peligrosa porque los pacientes no consultan por esto y todavía le sumamos una automedicación por parte de ellos que puede provocar que las cepas se hagan mas virulentas y resistentes a los tratamientos antibióticos, automedicación con antibióticos incorrectos que NO destruyan correctamente la bacteria).

**Portadores** (pueden ser sintomáticos o asintomáticos): **va del 5 al 20% de adolescentes y jóvenes con la bacteria colonizándolos** (una persona puede tener una cepa que esté en equilibrio con él y su flora bacteriana y que no le cause daño, pero al contagiarlo a otra persona no se sabe que pueda pasar, puede que en la otra persona la cepa actúe de forma mas agresiva presentándose una florida enfermedad).

Las enfermedades por esta bacteria se dan mas en invierno y primavera, esto puede servir saberlo si uno va a programar una vacunación masiva, o una profilaxis, también nos informa cuando es mas posible encontrarnos con este tipo de cuadros.

#### f) inmunidad

**IgA** de mucosas impide la fijación del microorganismos a las células, baja la chance de que se produzca la enfermedad, siempre y cuando ella esté en cantidad suficiente y nuestro sistema inmune esté bien.

**IgG** – acción opsonica y fijación de complemento

Existen buenos antígenos que pueden despertar el sistema inmune, pueden usarse en la creación de vacunas, ellos son los **antígenos capsulares de los serogrupos A y C**, el del serogrupo B NO es tan inmunógeno.

#### g) diagnóstico microbiológico

- muestras, se busca el microorganismo: **LCR** (líquido cefalo raquideo por punción lumbar), **sangre** (hemocultivo), petequias, **exudado faringeo**. Este microorganismo es frágil por lo que hay que tener precaución en la forma de manejar la muestra, si no la procesamos en el momento de la toma, si no la cultivamos en ese mismo momento, deberemos tener algún buen medio de transporte con el cual la llevemos al laboratorio para ser analizada.
- Examen directo: Gram (búsqueda de microorganismos **gram- en diplos**). La siembra se hace en **agar sangre y chocolate enriquecidos** en donde aparecen **colonias lisas, 1-2 mm, NO hemolíticas, transparentes** (se debe tener cuidado en las concentraciones de oxígeno y CO2 en el medio para tener un mejor y mas rápido crecimiento, se deben combinar correctas concentraciones de oxígeno y CO2, por mas que sean bacterias aerobias)

En los cultivos en placas de petri, se leen muchas cosas de las colonias bacterianas como el tamaño, si tienen elevación, los bordes, el brillo o no que pueda tener, si es transparente u opaca, si tienen olor o no, si tienen pigmentos o no, acciones sobre el medio (hemólisis de eritrocitos o no), producción de ácidos, producción de polimeros extracelulares, etc, etc. El hecho de saber leer una colonia nos sirve para guiarnos en el diagnóstico.

Como dato general sobre bacterias en general las colonias que tienen superficie rugosa son mas virulentas que las que tienen superficie lisa (no tiene nada que ver con la bacteria que estamos hablando), esto se ha usado en la creación de ciertas vacunas, por ejemplo en el armado de PPD para el estudio indirecto de la tuberculosis se utilizan colonias que se van repicando, se van pasando colonias de un cultivo a otro hasta que se obtienen colonias de superficie mas lisa, entonces se obtienen cepas que pueden despertar al sistema inmune sin provocar patologias.

#### h) Tratamiento – **penicilina y ampicilina** (betalactámicos)

**i) prevención** – **vacunas: A+C y B+C**, los mejores antígenos son los capsulares de los serogrupos A+C y en menor medida los del B+C, hace unos años atrás en Uruguay hubo una discusión sobre la vacunación antimeningocócica, no se sabía si usar una cubana o una norteamericana, se empezó a vacunar con la A+C, pero luego se trajo la B+C y se empezó a decir que buena que es la segunda porque tiene antígenos B, pero como la población ya estaba vacunada con la A+C era inconveniente dar la segunda vacuna que tiene C de nuevo, si presentamos al sistema inmune dos veces el mismo antígeno podemos estar exacerbando, alterando, exagerando su respuesta. Si la segunda vacuna hubiese tenido solo el antígeno B no hubiese existido problemas y entonces habría sido utilizada en muchas mas personas.

Es fundamental el tratamiento de portadores en los casos clínicos diagnosticados, si se diagnostica en un niño rinofaringitis provocada por N. meningitidis las personas que estuvieron en contacto con ese niño pueden estar infectados por la bacteria o pueden portarla, por lo tanto es bueno hacer un estudio en estas personas y tratarlas si es necesario.

### NEISSERIA GONORRHOEAE

#### a) concepto

Diplococo, aerobio, difícil cultivo, sensible a agentes externos, produce ácido de glucosa.

Habitualmente produce infecciones en mucosas en especial **urogenital** (también en menor medida



puede aparecer en peritonitis u otros cuadros). La transmisión es directa, sexual , el cuadro mas frecuente es la **uretritis** (frecuente), pueden aparecer en otras mucosas incluso la faringe. La transmisión es **directa de mucosa a mucosa**, la conjuntiva o una lesión de la piel tal vez podría también hacer ingresar la bacteria.

### b) estructura antigénica

- pili: naturaleza proteica – fijación
- cápsula: acción antifagocítica
- pared celular tiene: **antígenos proteicos superficiales** tipos específicos (16 serotipos, al hablar de N. gonorrhoeae no estamos hablando siempre de la misma cepa), **LPS asociado a la endotoxina**
- adhesión: **factor AL** (adherencia a leucocitos), **proteína de adherencia con otros gonococos**, también tiene una **enzima que desdobra la IgA** lo que facilita la adhesión. Tiene de todo tipo de mecanismos que mejoran su virulencia, cápsula, pili, factor AL, proteína de adherencia a otros gonococos y enzima destructora de IgA, etc...etc...etc....

### c) factores de virulencia

4 tipos de colonias: 1 y 2 brillantes y oscuras, **con pili, virulentas**

3 y 4 son planas, incoloras, **sin pili, avirulentas**

Se han encontrado algunas cepas virulentas sin pili pero no es la regla general.

### d) patogenia y cuadros clínicos

**Coloniza mucosas:** uretra, cuello del útero, ano, **orofaringe y conjuntiva**.

Puerta de entrada en general por tracto urogenital, puede haber alguna otra puerta de entrada menos común.

**Penetran al organismo por fagocitosis realizadas por células del sistema inmune. Se multiplican y se lisan liberando endotoxina, afectan por la sola presencia y por la liberación de la endotoxina al ser destruidas.**

**Agudo: inflamación con supurado inicial** (hablando de genitales, es mas común la consulta en hombres por salida de pus por el pene, en la **mujer es difícil ver esto???????**, es difícil ver supurado vaginal en la mujer, puede que se vea si el supurado es muy abundante aunque a veces se puede igualmente confundir con un flujo vaginal aumentado u otra cosa normal y pasar desapercibido, esto resulta mas peligroso porque si la mujer no lo detecta puede terminar siendo una fuente de transmisión).

**Crónico: reacción serofibrinosa seguida de esclerosis y fibrosis**

Produce: uretritis, cervicitis, conjuntivitis gonorreica en recién nacidos (se contagia al niño durante el paso por el canal de parto)

**Los signos son + evidentes en el hombre que en la mujer.**

### e) diagnóstico microbiológico

Muestras: hombres de uretra y ano, en la mujer del cuello del útero y ano (podría pasar por contigüidad de un lado a otro.....)

Examen directo: frotis de pus: **Gram. Diplos en grano de café y gran número de leucocitos.**

**Cultivo: agar sangre y chocolate** (cultivo igual que N. meningitidis), se observan colonias de 1 mm, opacas, blanco-gisáceas, granulosas y brillantes.

El número de leucocitos y el tipo de colonias podrían diferenciarnos la N. meningitidis de la N. gonorrhoeae.



## f) tratamiento

### Betalactámicos, fluorquinolonas, tetraciclina

Antes se daba bencetacil, generalmente el tratamiento para la sífilis camina, generalmente si la sífilis está asociada con gonorrea dejaríamos liberado al gonococo destruyendo al treponema pallidum, por lo cual no es tan indicado.

## g) epidemiología

### Transmisión por contacto de mucosas infectadas o secreciones

Transmisión **sexual** o vertical en el canal de parto.

En niñas pequeñas se acepta la posibilidad de transmisión indirecta por fomites (podría ser sábanas, ropa de otros, toallas, o en condiciones de hacinamiento (muchas personas durmiendo todas juntas en un solo cuarto), falta de recursos.

Al ver una niña con gonorrea se debe analizar si el contagio fue por una violación o simplemente por la transmisión por fomites.

## h) profilaxis

Diagnóstico precoz, cuanto antes diagnostiquemos y antes tratemos mejor será el pronóstico.

En recién nacidos lo que se hace por ley es aplicar 1 gota de nitrato de plata al 1% o de ATB (en algunos países se usa una gota de antibióticos) en la conjuntiva (**método de Credé**)

En las niñas recién nacidas se acepta una gota de nitrato de plata en la vagina porque es una mucosa expuesta al pasar por el canal de parto, en el varón no es necesario porque tiene menos expuesta la mucosa del pene.

Los tests frente a azúcares muestran que la *N. gonorrhoeae* es maltosa negativa, glucosa positiva, mientras que *N. meningitidis* es maltosa y glucosa positivas, estas son pruebas definitivas.

Siempre se deben hacer algunas pruebas llaves para identificación definitiva de una u otra bacteria, al ver las diferencias en las colonias ya podemos ir teniendo alguna presunción de ante cual de ellas nos encontramos.

En una muestra de *N. gonorrhoeae* se pueden ver muchas veces células polimorfonucleares que tienen pegadas bacterias.

## BACILOS GRAMPOSITIVOS

Se empezó mostrando un preparado en el proyector, en el que se veían bacterias alargadas (bacilos) dispuestos en forma de racimos y teñidos con gram, se podía observar en el citoplasma celular una zona redondeada menos teñida que era los esporos.

En esta clase se hablará de bacilos gram positivos que **tienen** la capacidad de ser **esporulados**.

Los esporos eran formas de resistencia bacterianas ante la desecación, calor, falta de nutrientes, condiciones desfavorables varias, cuando hay cambios en el medio que no favorecen su condición vegetativa tiene la bacteria la capacidad de esporularse (proceso llamado **esporulación**), la reacción contraria sería pasar de espora a estado vegetativo (en este caso el proceso se llama de **germinación**).

### **DENTRO DE LOS BACILOS TENEMOS UN GÉNERO LLAMADO BACILLUS**

Tienen algunas características como:

- ser aerobios estrictos o algunos anaerobios facultativos
- bastoncillos rectos – gram positivos
- esporulados
- móviles (flagelos)
- la mayoría son saprófitos (se pueden encontrar en tierra, agua, aire, etc)

Especies patógenas para el hombre

*Bacillus anthracis*

*B. cereus*

Otras especies dentro del género:

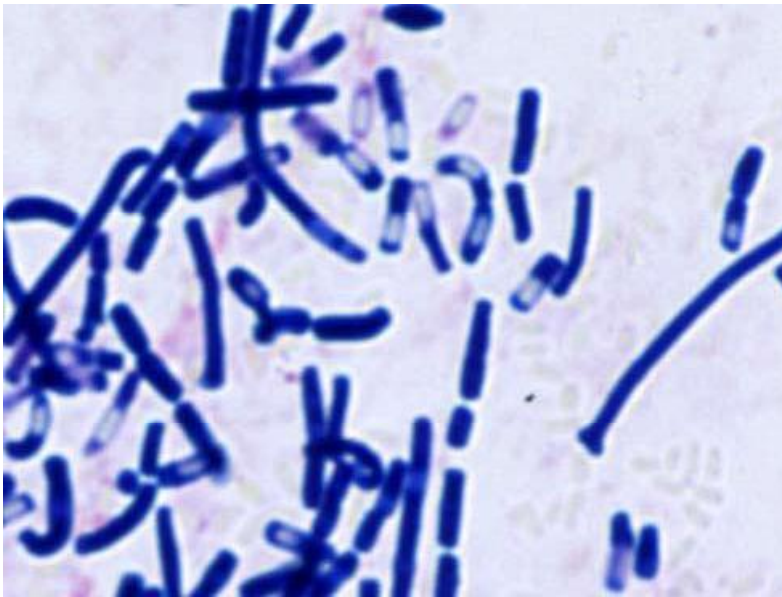
*B. subtilis*

*B. stearothermophilus*

Conocidos por estar presentes en los controles biológicos de esterilización, usados en control de esterilización por calor húmedo (autoclave) o calor seco (horno)

### **BACILLUS ANTHRACIS**

- es un bacilo recto con extremos cortados en ángulo recto (cadenas cortas o largas en caña de bambú)
- **espora** oval, central, NO deformante
- presenta **cápsula** (fuera del bacilo, cubierta, es facultativo, funciona ocultando sitios de reconocimiento de la bacteria que servirían para que ella fuera fagocitada)
- **aerobio estricto**, NO exigente, **NO hemolítico**
- agente etiológico de una **zoonosis** (el llamado **anthrax** o carbunco)(zoonosis son enfermedades que se dan en los animales que se pueden transmitir ocasionalmente al hombre)



Forma de infectividad de esta especie es por medio de las esporas.

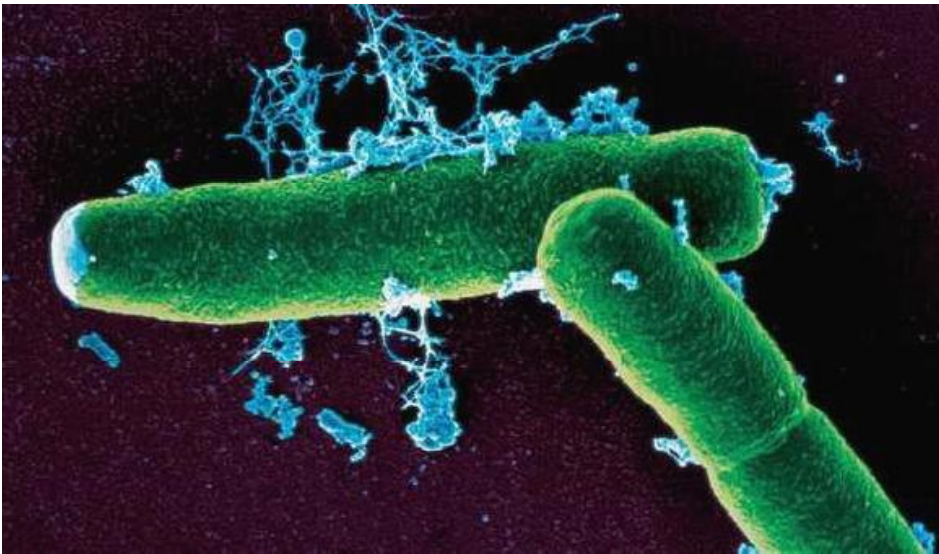
**Vías de transmisión** – **cutánea** (a través de la piel), **digestiva** (por ingestión de esporas), **inhalatoria**

**Reservorio:** animales enfermos (ovejas, cabras, vacas)

**Fuente de infección:** hierbas y vegetales (contaminados con heces, vómitos, agua contaminada)

**Patogenicidad:** cápsula (hialina-polipéptica), exotoxina proteica, factores edematógeno, protector y letal.

Se mostro imagen de la cápsula, realizadas con tinciones especiales, foto verde.



### Patogénesis

La forma de esporas utiliza a las células (macrófago) como vehículo, son englobadas por ellos pero **sin** destruirlos, luego ocurre la germinación para producir formas vegetativas que escapan y se multiplica extracelularmente, produciendo edema (gelatinoso) e infección local (congestión tisular), en la forma vegetativa es cuando produce la exotoxina provocando el daño.

En el menor de los casos pueden llegar desde la lesión de piel (anthrax cutáneo) a los ganglios linfáticos y de allí pasar a la sangre y desarrollar una septicemia.

**Toxina B anthrax** (exotoxina proteica, tiene tres factores de la toxina, para que la exotoxina produzca realmente la enfermedad deben estar presentes los tres factores combinados)

**PA** – molécula adherencia (factor protector, debe estar presente para que la toxina pueda adherirse a las células blanco, es necesario para reconocerla y así poder desarrollar la enfermedad, la medida en que los otros dos factores estén presentes determinará el tipo y la magnitud del daño que se produzca)

**EF** – factor productor de **edema** (edematógeno)

**LF** – factor letal (induce o provoca la secreción de **citoquinas** de los macrófagos y linfocitos)

ANTHRAX cutaneo = carbunco

Hay varias formas de presentación de la enfermedad, una es la producida en la piel, **el anthrax cutaneo o carbunco**, en ella se observa, se da a través de la piel por una punción, por un insecto, etc:

Primero se desarrolla una **pústula maligna**: flictena (lesión única, de tipo **ampollar**, se localiza en el mismo **punto de inoculación**, su frecuencia es mayor en la cara, cabeza y miembros superiores, se desarrolla una especie de ampolla con **inflamación en la piel alrededor** de ella, se va transformando en una vesícula que tiene zonas de necrosis en el centro quedando una **escara negra** en ese centro que es muy característico de la lesión por anthrax)

Aproximadamente a las 36 horas aparece una úlcera negra.



Al pasar mas tiempo, a los 3 o 4 días aparece el **edema** denominado **maligno** en toda la zona, necrosis alrededor de la zona de infección con presencia de abundante edema y posible pasaje a los ganglios y de allí a la sangre produciendo **septicemia**

Este tipo de lesión se da mucho en trabajadores rurales, frigoríficos (ganado contaminado), trabajadores de la lana.

Otra forma es el **antrax por inhalación**, se inhalan los esporos (recordar lo que pasó con los atentados en USA... había miedo de abrir cartas por el hecho de que contuvieran esporas del anthrax, una forma de terrorismo biológico)

Se manifiesta con **tos seca, tos hemorrágica, taquipnea, taquicardia**, puede llevar al shock.

Pronóstico severo, mas difícil de controlar, son formas mucho mas agresivas que la forma de anthrax cutaneo.

Hay también una forma de **anthrax digestivo**, se vio al consumir carne de animales contaminada, que no fue correctamente controlada y que fue ingerida sin una adecuada cocción previa.

#### Diagnóstico :

- clínica
- bacteriológico: examen directo, cultivo, pruebas bioquímicas



Anthracis

#### Tratamiento

##### penicilina

#### Prevención (profilaxis)

- control animales enfermos
- control en la manipulación de productos animales
- inmunización activa de animales: vacuna con cepa atenuada
- inmunización humana con factor PA (factor protector) de empleo restringido

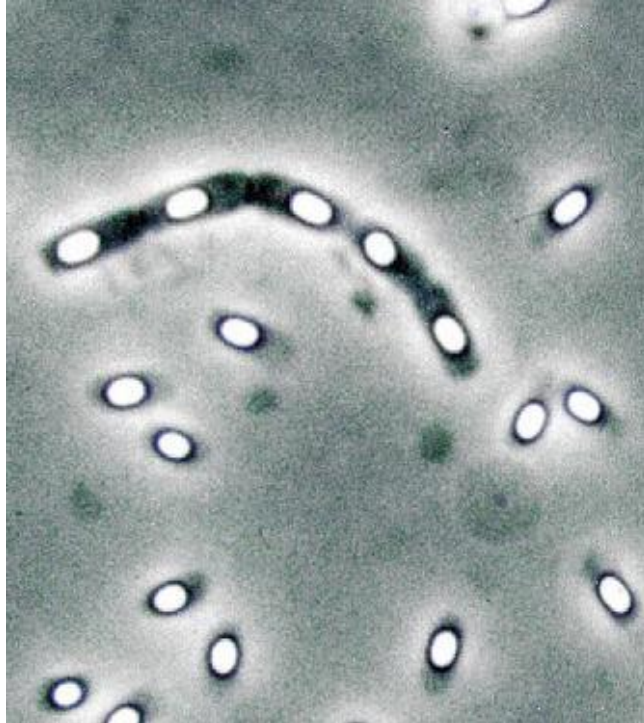
Las colonias de este tipo de microorganismo son de superficie bien lisa por la presencia de la cápsula

### BACILLUS CEREBUS

- **móviles**, en este caso son **NO encapsulados**, **hemólisis beta**, **espora ecuatorial**
- **aerobio**
- agente de intoxicación de alimentos **por toxina**
- **forma de infectividad** – **toxina (enterotoxina)**, la toxina tiene una parte que es termolabil que se inactiva con el calor y otra que es termoestable que no sería inactivada tan fácilmente que es la que más nos interesa, se lo relaciona mucho con intoxicación de arroz cocido expuesto por días al medio ambiente como ha sucedido en muchos restaurantes de comida china)
- **patogénesis**: toxina en células del intestino provocan náusea, vómitos.
- **Diagnóstico**: detectar el alimento contaminado con la toxina y también detección de la toxina en las heces



- **tratamiento:** es sintomático por ser una infección autolimitante (se tratan solo los síntomas), el cuadro va a terminar cuando se termine de eliminar del cuerpo la toxina ingerida con los alimentos
- **prevención:**  
preparación higiénica de los alimentos  
conservación en la heladera



**Cereus**

Luego se mostró una imagen de un preparado comparando el aspecto de las colonias del bacillus anthracis y del bacillus cereus, el cereus se va a ver como colonias chatas, rugosas, con hemólisis beta mientras **el anthracis son colonias sin hemólisis y bien lisas**. Las dos bacterias se diferencian también en múltiples pruebas bioquímicas para determinar ante cual estamos.

### **GENERO CLOSTRIDIUM**

Bacilos gram positivos, **esporulados** (con esporas que deforman el aspecto de la bacteria, en algunos aparecen en el extremo deformando la pared de la bacteria dando el aspecto de palillo de tambor como el tetani), son **móviles**, con cápsula o no.

A diferencia de los bacillus en este caso son **anaerobios estrictos** (algunos pueden ser aerotolerantes)

Especies **saprófitas, NO exigentes**

Especies mas patógenas y mas comunes para el hombre:

- clostridium perfringens
- clostridium septicum
- clostridium botulinum
- clostridium tetani
- clostridium difficile

### CLOSTRIDIUM BOTULINUM

- agente etiológico del **botulismo**
- **forma de infectividad:** para que se desarrolle la enfermedad **tiene que estar la exotoxina actuando**, si un alimento estuviese solo contaminado de esporas no pasa nada porque la espora es destruida por los jugos gástricos estomacales y las secreciones del intestino de la persona adulta que lo consumió (diferenciar con la ingesta de los esporos del clostridium)
- **anaerobio estricto** por lo que crece en comidas tipo conservas, que en su elaboración no se llega a destruir los esporos, por lo que germinan en los envases sellados produciendo la toxina
- **vías de transmisión: digestiva**
- **patogenicidad: toxina – neurotoxina** que bloquea la secreción de acetilcolina, afecta al sistema nervioso autónomo – vegetativo.
- **Patogenesis:** ingestión de toxina botulínica, absorción por el estómago luego pasaje a la sangre para llegar a las neuronas, a sus vesículas excretoras de acetilcolina en donde va a tener su blanco de acción produciendo una alteración en la liberación del neurotransmisor.

**NO se estimulan los músculos** produciéndose una **parálisis flácida generalizada**

Se ha utilizado la toxina con un fin terapéutico, medicinal o cosmético, el Botoux a nivel del ojo para embellecer, su uso debe estar muy estandarizado en cuanto a sus dosis, la toxina mal dosificada puede producir un daño importante. Se la usa también en algunas patologías neurológicas en donde hay alteraciones motoras.

- **síntomas:** vómitos, nauseas, dolor de cabeza, visión doble (diplopía), dificultad al hablar, parálisis afecta funciones respiratorias y digestivas (riesgo vital)
- otras formas de botulismo :

**botulismo infantil** (en niños menores de un año se ha visto patología por ingesta de miel (puresitos con miel o el chupete con miel), en estos niños tan pequeños la flora intestinal no está totalmente desarrollada (la flora normal ayuda a eliminar las esporas de esta bacteria), la miel puede venir contaminada con esporos, los poros son ingeridos, llegan al intestino del niño y allí encuentran un lugar propicio para germinar y transformarse en **formas vegetativas que producirán la toxina**. En el caso del **niño pequeño la contaminación SI es por esporas** que encuentran un sitio favorable en el intestino para vivir, a diferencia del adulto en donde las esporas eran destruidas en el tubo digestivo.

**botulismo por heridas**

- **diagnóstico**  
generalmente es con el cuadro clínico  
se busca demostrar la toxina en sangre del paciente y la toxina en el alimento
- **tratamiento:**  
depende de la cantidad de toxina ingerida y de la rapidez en que se inicia el tratamiento, cuanto mas precoz el tratamiento mejor pronóstico.



Inyección de antitoxina para neutralizar la toxina

la antitoxina neutralizará la toxina circulante pero no la que ya llegó a su sitio de acción, por eso es fundamental mantener funciones vitales del paciente (control de signos vitales, respirador, etc) porque **las parálisis pueden llegar a comprometer funciones vitales del individuo**

- **prevención**

control de preparación de conservas caseras e industriales

calentar el alimento en conserva 30 minutos antes de su consumo a baño de María (esto es útil porque esta exotoxina es termolabil inactivándose con el calor)

### CLOSTRIDIUM PERFRINGES

- bacilo **esporulado, con cápsula, inmóvil, anaerobio estricto** (algunos se describen también como aerotolerantes)
- agente etiológico de la **gangrena gaseosa**, contamina heridas por vía endógena o exógena, produce necrosis del tejido celular o necrosis muscular
- **forma de infectividad: esporas** (al haber una herida traumática, quirúrgica las esporas pueden ingresar al cuerpo, allí llegará a un lugar propicio en donde poder germinar y entonces en la forma vegetativa producir la exotoxina)
- **patogenicidad: alfa toxina, lecitinasa**  
(actúa sobre la membrana celular, produce lisis de ella, destrucción tisular importante hasta llegar a una necrosis, invasión, rotura de glóbulos rojos con la liberación de hemoglobina, la hemoglobina en niveles importantes puede llevar a la afectación renal)
- **síntomas: destrucción de tejidos, dolor, edema importante, exudados, se describen como característico de la lesión un importante burbujeo hemorrágico y crepitación por la formación de gas**
- **diagnóstico: clínico**  
bacteriológico (examen directo, cultivo, bioquímicos)
- **tratamiento: quirúrgico** (remover tejido necrótico para provocar oxigenación de la lesión lo que complica la supervivencia del microorganismo por ser anaerobio), **ATB (Penicilina)**, antitoxina, se puede usar la cámara hiperbárica para aumentar la oxigenación de la lesión

### CLOSTRIDIUM TETANI

- se ven como bacilos aislados o agrupados, **móviles, acapsulados, anaerobio**, con esporo terminal deformante (**palillo de tambor**)
- viven en medio ambiente (tierra, agua) o pueden entrar en la flora entérica
- agente etiológico del **TÉTANOS**
- **forma de infectividad:** infección NO invasiva donde hay producción de una potente toxina = neurotoxina
- **vías de transmisión:** por contaminación de heridas con esporas (luego germinan y generan la toxina)
- **patogenicidad neurotoxina = tetanospesina**

bloquea la liberación de un neurotransmisor inhibitorio de las sinápsis inhibitorias, provocando **espasmos musculares generalizados** – Sistema Nervioso motor – rigidez muscular

- **diagnóstico:**  
clínico  
bacteriológico (examen directo, cultivo, pruebas bioquímicas)

- **tratamiento:** neutralizar la toxina circulante (cuanto antes mejor), eliminar fuente de producción de la toxina (cirugía y ATB), mantener funciones vitales  
inmunización pasiva sería con la antitoxina
- **profilaxis:** prevención por inmunización activa, vacuna toxoide DPT (vacuna triple difteria-pertusis (tos convulsa)-tétanos)

# BACILOS ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES

## MYCOBACTERIUM

à Rectos ó ligeramente curvos

à Aerobios

à Inmóviles

à No esporulados

à **Ácido alcohol resistentes**- ácidos micólicos -No se colorean bien con la tinción de gram, para observarlos usamos la tinción de Ziehl Neelsen. Además de difíciles de colorear son difíciles de decolorar usando igualmente un alcohol y un ácido como lo hace la tinción de ZN. Son **ác alcohol resistentes debido a su pared rica en lípidos (ác micólicos)**, que están en una proporción importante (25% frente a 0,5 en las gram (+))

à **Resistencia a la desecación y algunos germicidas**- Esa ácido alcohol resistencia le brinda al MO resistencia a la desecación, lo que le permite sobrevivir en el aire (transmisión) y además **esa pared rica en lípidos va a dificultar la destrucción por parte de los macrófagos**.

Estos MO tienen la **capacidad de sobrevivir dentro de los macrófagos**.

à **Diferente velocidad de crecimiento**- Hay especies de crecimiento rápido y otras de crecimiento más lento

à Tienen diferentes requerimientos nutricionales

**Dentro del género Mycobacterium se dan varias especies que son:**

→ **Complejo tuberculoso**

→ **Mycobacterium Tuberculosis**

→ **Mycobacterium Bovis**

→ **Mycobacterium Africanum**

→ **Mycobacterium Leprae**

→ **Micobacterias oportunistas o atípicas**

→ **Mycobacterium Avium- Mycobacterium Intracellulare**

→ **Mycobacterium Kansaii**

→ **Mycobacterium Fortuitum**

**Estas últimas producen enfermedades sistémicas en pacientes inmunodeprimidos, VIH, etc.** Se está dando un aumento de estas infecciones y los MO los encontramos en el medio ambiente, agua, suelo, heces. El Avium y el Intracellulare constituyen un complejo, por eso aparecen juntas. El Fortuitum produce infecciones en heridas.

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Características:

à **Bacilos finos rectos o incurvados**

à **Aerobios estrictos**- El sitio de colonización son zonas con alta presencia de O<sub>2</sub> como el pulmón.

à **Pared rica en ácidos micólicos**: Ác alcohol resistencia (AAR). Esos ácidos micólicos están unidos covalentemente al peptidoglicano. Esa gran cantidad de lípidos hace que su permeabilidad se vea disminuída. Es necesario calentar el colorante primario de la técnica de Ziehl Neelsen para que penetre, y después la decoloración es bastante dificultosa incluso utilizando un ácido y un alcohol como en esa técnica.

à **Son de crecimiento lento**- Observarlo **crecer lleva hasta 8 semanas**

à **El Hombre es el único reservorio**- à Es el agente etiológico de la Tuberculosis- Otra vez ha tomado fuerza debido a la creciente cantidad de sujetos inmunodeprimidos. 3 millones mueren al año en el mundo por tuberculosis. Permiso...cof! , cof!

à **Transmisión directa**, debe existir un contacto entre las personas

à **Vía más frecuente de contagio es aérea por inhalación** (95%), por las gotitas de Pflugger al hablar, estornudar, toser, **sobreviven en el aire por ser resistentes a la desecación**. Sujetos enfermos que no estén tratados y tengan lesiones pulmonares abiertas con gran cantidad de bacilos van a eliminar esos MO al medio.

Por esta vía de contagio la **lesión primaria va a asentar en el pulmón**, y los **ganglios afectados son los linfáticos tráqueo-bronquiales**.

à **Vía digestiva ó cutánea- (5%) por ingerir leche no pasteurizada**. Entonces la lesión asienta en **mucosa bucal, amígdalas**. Los **ganglios afectados son los linfáticos cervicales**. En la forma **cutánea** se va a producir una **ulceración en el sitio de inoculación del MO**.

### **Factores que influyen en la transmisión:**

à **Número de bacilos**: a mayor eliminación de bacilos, mayor va a ser el riesgo de infección

à **Tiempo de contacto con el enfermo**

à **Aerosolización del bacilo**: la diseminación del mismo al ambiente

à **Condiciones sanitarias**: hacinamiento entre sujetos sanos y enfermos, poca ventilación

### **Patogenia**

à **No produce exotoxinas ni endotoxinas ni enzimas** que causen efectos adversos

à **Factores de virulencia**, elementos de su estructura:

à **Factor cuerda o "Cord Factor"**

à **Sulfolípidos**

Básicamente **inhiben la activación de los macrófagos** y por lo tanto facilitan la supervivencia dentro de estas células

à **Ácidos micólicos**

### **Mecanismo de acción patógena:**

à **Capacidad de sobrevivir dentro de los macrófagos**

à " de provocar en el huésped una **respuesta inmune de tipo celular**, que se va a traducir en una **respuesta inflamatoria progresiva con destrucción celular** debido a esa **reacción de hipersensibilidad que se va a producir en el huésped**. Los tejidos pueden ser dañados gravemente debido a la violencia de esa respuesta inmunitaria.

à **Capacidad de diseminarse e invadir otras zonas del organismo**

Esos bacilos están en suspensión en el aire, van a ser inhalados y van a llegar hasta los alvéolos pulmonares donde encuentran todas las condiciones para poder multiplicarse. Al llegar al pulmón las **células principales de defensa son los macrófagos alveolares**; estos fagocitan a esos bacilos como a cualquier partícula extraña. **Los bacilos comienzan a multiplicarse en su interior al inactivarse los mecanismos bactericidas**.

- **Al ser fagocitados por estas células pueden ser destruidos en su interior o multiplicarse al inactivar los mecanismos bactericidas (diapo).**

**Esos macrófagos, conjuntamente con los bacilos activan esa respuesta inmunitaria que ya nombramos.**

Es tanto una respuesta humoral (Ac) como **principalmente celular** à , la que **va a producir una respuesta inflamatoria no específica que va a estimular a los macrófagos**. Esos macrófagos activados por las linfoquinas de las células T **van a inhibir el crecimiento bacteriano**. ¿Por qué decimos que puede resolverse la infección a favor del huésped ó no?

Porque **depende de la capacidad del sujeto de montar una respuesta rápida y efectiva de esos macrófagos activos**; y según esto puede que no se produzca ninguna sintomatología, ó que se produzca una enfermedad con signos y síntomas.

Por ej. En un **adulto sano expuesto a un número relativamente bajo de MO**, esos **macrófagos activados aparecen rápido** para detener la infección antes de que se produzca un daño visible a nivel pulmonar. **Acá no se va a dar una tuberculosis con síntomas**. De todas maneras, estos individuos, si les hacemos una **prueba alérgica de Tuberculina**, como quedan **sensibilizados frente al bacilo, les da (+)**.

Pero si esa respuesta no es tan rápida y esos macrófagos activados no aparecen hasta una etapa un poco más avanzada de la enfermedad, como la bacteria tuvo chance de continuar creciendo dentro de los macrófagos, veremos que aparecen síntomas y signos por el avance gral.

**Esos bacilos que vimos van a ser destruidos por esos macrófagos activados**: el huésped va a tratar de reaccionar de alguna forma limitando la invasión. ¿Cómo lo hace?.- **Formando una estructura muy**

eficaz para la defensa, porque limita la infección e incluso van a destruirse los bacilos en la mayoría de los casos, y esa estructura es el **Granuloma o Tubérculo**; significa que esos macrófagos con los bacilos adentro van a ser rodeados por otros macrófagos activados que se disponen con una forma epitelial, por eso se les dice “**células epiteloides**” o **células gigantes** y se va cerrando esa estructura. **Hay afectación de ganglios linfáticos.**

Esa estructura, junto con el ganglio afectado correspondiente es lo que se denomina “**Complejo de Ghon**”.

- El tubérculo es una estructura defensiva eficaz para limitar la infección y destruir los bacilos en la mayoría de los casos.

En esa estructura, donde **hay linfocitos que se van disponiendo como una corona alrededor**, estos van liberando sus linfoquinas y así van atrayendo y activando más macrófagos y se limita de esa forma la invasión.

El material que está englobado en **ese granuloma se va a ir necrosando y toma una consistencia caseosa** donde hay restos necróticos de bacilos y pueden suceder 2 cosas:

- a) **el contenido se fibrosa ó se calcifica y allí se limita la infección, terminándose el proceso** (luego de que persiste por un tiempo más en el paciente la lesión con bacilos en estado latente). Por alguna inmunosupresión puede producirse la reactivación de estos bacilos y el sujeto tendría una “**Tuberculosis por reactivación.**”
- b) **Si la respuesta inmune se ve demorada ó frenada por factores supresores, el material de la zona necrótica se licúa y se abre el granuloma permitiendo que los bacilos escapen** de la lesión para ir por sangre diseminados a otras zonas. Quedan en los pulmones unas **oquedades o “cavernas”**, que estaban ocupadas por ese material. Además de diseminarse, a través de los conductos bronquiales serán eliminados **hacia el exterior en gran cantidad.**  
Contagio.

**La Tuberculosis se manifiesta de 2 formas:**

à Tuberculosis primaria- Primoinfección

à Tuberculosis secundaria. Se puede desarrollar meses o incluso años después de la primaria.

### **Tuberculosis Primaria**

La primaria es en gral. **Asintomática**, o si hay sintomatología es muy leve, incluso radiográficamente la lesión es ínfima de apreciar.

à **Es el 1er contacto que tiene una persona con el bacilo**, generalmente en la infancia pero puede darse en cualquier otro momento de la vida. Depende de la población que estemos estudiando.

à **Asintomática, ó leve**

à **Al seguir la evolución tiene signos y síntomas**

à **El huésped adquiere hipersensibilidad a una proteína del bacilo** (reacción de Tuberculina (+) al bacilo). Esto además de que se desencadena la respuesta inmune celular. La hipersensibilidad la adquiere aunque no haya sintomatología.

La primaria casi siempre va a curar aunque puedan quedar esos focos por meses o años con bacilos viables, que por alguna causa (inmunodepresión) se pueden reactivar.

### **Prueba de la Tuberculina**

**Es una prueba de sensibilidad que detecta si ese sujeto estuvo en contacto con el bacilo: NO ME INDICA ENFERMEDAD ACTUAL.**

à **Se utilizan extractos purificados de una proteína del bacilo tuberculoso** (derivado proteico purificado PPD)

à **Se la inyecta en la cara anterior del antebrazo** (técnica de Mantú) y se observa la reacción que produce a las 48-72 horas.

à **Se observa en el sitio de la inoculación un eritema indurado**

à **Se mide la induración y es (+) si mide más de 10 mm.** Se puede manejar un **límite de 5 mm en personas que tienen contacto estrecho con enfermos y en pacientes transplantados (inmunodeprimidos).** **En pacientes VIH(+)** cualquier grado de induración tiene valor (+) de diagnóstico.

**Falso (+) → Vacunación con BCG:** Esta vacuna nos protege contra la tuberculosis, entonces todos los sujetos que están vacunados dan (+).

## → Infecciones por *Micobacterias atípicas* (otras especies)

**Falso (-) → Anergia (incapacidad de respuesta inmunológica dada por enfermedades sistémicas)**

- à Infección tuberculosa muy reciente
- à Niño menor de 6 meses
- à Vacunación viral con cepas atenuadas
- à Tuberculosis en etapas muy avanzadas

**Cuando continúa y avanza la tuberculosis y se disemina por vía hematogena se constituye una “Tuberculosis Miliar”, dando focos en otros órganos (metastásicos), en gral los más afectados van a ser los más irrigados. El pronóstico puede ser desfavorable en cualquier ubicación; puede dar cuadros de **meningoencefalitis** que dejará secuelas muy graves.**

### **Tuberculosis Secundaria**

Meses o años después de la primaria con aparición de síntomas crónicos, necróticos y progresivos. Lo más frecuente es que se produzca por la reactivación de los bacilos latentes de la primoinfección, **el factor más importante es la inmunosupresión.**

Otra forma de adquirir una tuberculosis secundaria es por la llegada de una reinfección exógena, **por la llegada de nuevos bacilos a través de la vía aérea, siempre debió existir una primoinfección.**

### **Signos y Síntomas de la Tuberculosis**

**Síntomas Generales** → fiebre, sudoración, adelgazamiento progresivo

**Síntomas Locales** → tos débil sin expectoración cuando es lesión pequeña

→ tos intensa con expectoración purulenta, dolor pleural y disnea.

Signos → radiográficos: lesiones ó si avanzó se ven las cavernas

### **Diagnóstico**

Una cosa es el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, que se basa en demostrar la presencia del bacilo, y otra cosa es un diagnóstico de infección (tuberculina), que es detectar si el sujeto tuvo contacto o no con el bacilo.

→ Clínico: evaluando síntomas y signos

→ Radiográfico

→ Microbiológico: \* **Directo** → Para poner en evidencia a ese MO

- **Obtener muestra** (esputo, orina, líq cefalorraquíideo, según donde asiente la lesión). La enviamos al laboratorio y ahí se hace el **directo** (baciloscopía) y el **cultivo y aislamiento del germen** (medio selectivo), **identificación por pruebas bioquímicas** y un **estudio de sensibilidad**.
- El examen directo consiste en realizar el extendido (frotis) y colorearlo con la técnica de Ziehl Neelsen. Se calienta el colorante para que penetre en la bacteria, luego se decolora con alcohol+ácido, y luego el colorante de contraste. El fondo azul son los restos celulares y lo rosado o fuccia son los bacilos. Se hacen 3 baciloscopías seriadas porque a veces el bacilo no es eliminado en forma constante y así da mayor certeza. Ya da un diagnóstico presuntivo. Esa baciloscopía se observa al microscopio. Se recorren varios campos y vamos a ir contando por campo la cantidad de bacilos que podemos ver. Para informar de un examen negativo hay que leer hasta 200 campos. Si en cada campo vemos porej. más de 3 bacilos, leemos hasta 50 campos y se hace un promedio. Por debajo de 3 bacilos leemos 200.

Hay otra técnica de coloración con **“Auramina”** y se ve al micro con luz **ultravioleta** un fondo oscuro con los bacilos fluorescentes, más fácil para verlos pero es más fiel la de ZN, porque podemos observarle si la muestra fue buena, si el preparado fue bien hecho, bien extendido el frotis, bien coloreado.

Siempre que mandemos una muestra al laboratorio tiene que ir acompañado de datos del paciente (edad, sintomatología, diagnóstico presuntivo, qué se busca, de dónde se obtuvo la muestra, en qué



condiciones). El transporte debe ser el adecuado, si no sabemos le preguntamos al lab. Vale para cualquier caso.

**Cultivo:** esa muestra de esputo está contaminada con flora acompañante, y para depurarla de esa flora debemos tratarla con un proceso. **Como es un bacilo muy fuerte podemos matar la flora accesoria con soda.** Para el cultivo se utilizan medios ricos selectivos, como el de Lowenstein-Jensen, que tiene yema de huevo y papa. La yema le permite al MO sintetizar la pared, colorantes como el verde de malaquita que lo hace más selectivo. **Crece en 8 semanas** y no produce pigmentos, y son colonias rugosas con bordes irregulares, y luego se hacen diferentes pruebas bioquímicas para la identificación final.

\* **Indirecto** → Se busca alguna reacción que se produce en el huésped a partir de ese MO

-Pruebas serológicas (no se usan en la práctica clínica)

-Pruebas alérgicas: PPD Tuberculina, que sí se usa.

### Tratamiento antituberculoso:

- Terapia prolongada (mínimo de 6 meses), **hasta 1 año.**
- Combinada de **3 o 4 ATB diferentes**

### Prevención y Control

- Búsqueda y tratamiento de esos sujetos enfermos que diseminan los bacilos (acción sobre fuentes de infección)
- Acción sobre los mecanismos de transmisión. Uso de barreras.
- Acción sobre la población susceptible. Mejorar sanitaria, educación, condiciones socioeconómicas. Vacunación BCG.

**BCG:** vacuna atenuada que no previene la infección pero permite que el huésped reaccione rápido para limitar la diseminación del bacilo. Se da al nacimiento, a los 6 años y 12 años.

Quimioprofilaxis: Se aplica en aquellos individuos que estén en contacto muy estrecho con personas enfermas; imperativo en la infancia, en los que son tuberculina negativo, y en los que son tuberculina positivo que tengan un riesgo de que la enfermedad progrese.

### MYCOBACTERIUM LEPRAE

- BAAR. Tb se colorea con ZN. Casi la misma morfología
- **No se puede cultivar en medios comunes**, pero se puede inocular en ratones y armadillos en la planta de la pata.
- Se encuentra en **mucosa nasal o dermis**
- Afectación variable, puede afectar **piel, mucosas, SNP**. En algunas formas de lepra afecta vísceras como riñón, bazo.
- Transmisión directa, persona-persona, y la **principal vía de diseminación es la mucosa nasal**
- Son fagocitados por los macrófagos y **tb depende de las defensas del huésped que se desarrolle o no la enfermedad.**
- Hay diferentes biología de la infección: a) Si el individuo es capaz de desarrollar algún tipo de respuesta inmunitaria va a desarrollar una **“Lepra Tuberculoide”**

b) En los casos en que el tipo no puede desarrollar

esa respuesta de tipo celular se forma la **“Lepra Lepromatosa”**.

La lepra se caracteriza por **lesiones cutáneas ulceradas, trastornos sensoriales y motores, hay anestesia, parálisis, pérdida de sensibilidad al frío o al calor.** Se pierden falanges y dedos. Siga el dedo.

Diagnóstico:

Demostrar la presencia del bacilo. Se hace un raspado nasal.

Tratamiento:

Prolongado con múltiples fármacos.



## **BACILOS GRAM NEGATIVOS**

### **Repaso:**

Vamos hablar de bacterias Gram negativas, haciendo memoria cuando estudiamos estructura bacteriana, la pared es diferente en las Gram negativas y en las Gram positivas, **en las bacterias Gram negativas** encontramos algo particular en esa membrana externa que son las **Endotoxinas** recuerden que las bacterias tienen dentro de otros factores de virulencia la capacidad de producir toxinas, recuerden que las toxinas hay de dos tipos las Exotoxinas y las Endotoxinas, en este caso en particular las Endotoxinas son producidas por las bacterias Gram negativas ( por eso este pequeño repaso para saber que son las Endotoxinas y donde las encontramos, justamente en la pared de las bacterias Gram negativas ).

Las **Endotoxinas** son un componente de la membrana externa de las Gram negativas, constituyen los LPS ( lipopolisacáridos ) y de este LPS tenemos :

- 1 - porción lipídica llamado lípido A, ( es la porción tóxica ).
- 2 – porción polisacárida, es la zona mas externa, llamada Antígeno ó variable Antigénica.

Estas Endotoxinas como características, diferencia que tienen con las Exotoxinas, es que las **Endotoxinas son termoestables**, no se neutralizan por anticuerpos y como forman parte de la membrana, de la pared, van a ejercer su acción cuando la bacteria se rompe, se lisa, **la bacteria debe romperse, para liberar las Endotoxinas y que ejerzan su acción.**

Y dentro de algunas **acciones biológicas de las Endotoxinas**, tenemos : la activación del complemento, ( el complemento dirige el ataque de los fagocitos ), la estimulación de los macrófagos, de los linfocitos B, y todo esto produce un daño endotelial.

Muestra un esquema de Brock

“ Vemos de adentro hacia afuera de la bacteria, membrana citoplasmática, espacio pre plásmico donde se ubica el peptidoglicano ( mas finito en las Gram negativas que en las Gram positivas ) y hacia afuera está la membrana externa, que a su vez tiene dos partes, una interna que es similar a la estructura de la membrana y una parte externa, que es donde esta el lípido A, ( el responsable de la toxicidad ) y hacia afuera esta la variable antigénica.”

### **Género Pseudomonas:**

#### **\*\* Características :**

- son bacilos gram negativos **aerobios**
- **no exigentes**
- son **móviles**, se desplazan por presentar **flagelos polares** ( son polares xq se desplazan hacia un extremo del bacilo ).
- los encontramos habitando en el **Suelo y Aguas**
- tenemos **especies patógenas** : para animales, para vegetales y tb para el hombre, en el caso del **hombre** hablamos de **oportunistas**, infecciones del tipo oportunistas xej **son las infecciones hospitalarias, producidas por Pseudomonas Aeruginosa**
- existen diferentes especies, la que vamos a ver nosotros es la Pseudomona Aeruginosa, tb están las Pseudomonas Mallei, Pseudomona mallei cepecia y diminuta, actualmente pertenecen al género Burkholderia

#### **Pseudomona Aeruginosa :**

\* bacilo **gram negativo, aerobio, móvil**

\* produce un pigmento de color verde, es la” **piocianina** ”, este pigmento tiene la característica de ser un **pigmento difusible**, ( las bacterias pueden producir pigmentos, hay algunos pigmentos que no difunden solo van a colorear las colonias y otros que si difunden ) .

Este pigmento, es algo característico cuando hacemos el diagnóstico, ve un proceso purulento, vemos un **pus verdoso, y esto ya nos va a estar dando la idea de la presencia de Pseudomonas**

\* son **MO no exigentes, son flexibles a requerimientos nutricionales**, esto quiere decir que aceptan una amplia variedad de fuentes de carbono, de nitrógeno.

\* sobreviven en el medio ambiente, **en condiciones mínimas sobreviven** (esto es lo que explica lo de ser no exigente, con algo muy básico se desarrollan y bien)

\* se encuentran **contaminando aguas**, de hecho hay que tener cuidado con esas aguas, xq pueden ser un reservorio, a nivel odontológico ve el **agua de los tanques, de los equipos, en las válvulas de rotación de los equipos**, tb pueden estar contaminando todo lo que son **antisépticos, desinfectantes**, tenemos que tener cuidado cuando preparamos soluciones sépticas, acondicionarla correctamente, tb **pueden contaminar pomadas, colirios, sueros**, todo son susceptibles a ser colonizados por Pseudomonas Aeruginosa

En cuanto a la **transmisión** de las Pseudomonas Aeruginosa, la **portación es baja en los pacientes sanos**, es decir en estos pacientes no van a ser capaces de producir una enfermedad, pero si la tasa de portación es mayor, aumenta sensiblemente en pacientes hospitalizados, mas que la portación, podríamos hablar de la colonización, los **sujetos que estan hospitalizados van a ser mas susceptibles a ser colonizados por Pseudomonas Aeruginosas**

Las infecciones se van a producir básicamente, en **pacientes inmunocomprometidos** ó en pacientes **con patología predisponente** ve **en pacientes internados con quemaduras**, todo esto favorece la colonización.

Por eso hablamos de infección del tipo oportunista xq tienen un terreno fértil, un sujeto inmunocomprometido, o ve en quemados donde hay una puerta de entrada para estos MO.

**El contagio se va a dar por contacto directo e indirecto**, es indirecto cuando en el uso de esos vehículos ve pomadas que estén colonizados por Pseudomonas.

Las defensas inespecíficas del organismo alcanzan, como para prevenir, una infección por Pseudomonas Aeruginosas, pero carencias de esas defensas, si van a permitir que el germen invada el organismo y produzca este tipo de infecciones **oportunistas**.

### **Mecanismo de acción :**

Por un lado, el propio germen, **elabora unas sustancias que lo van a hacer virulento**, le va a dar esa capacidad de hacer daño, y por el otro lado los factores predisponentes.

#### **\*\*\* sustancias elaboradas :**

- **adhesinas** : son **proteínas que se encuentran en los pilis**, y que son muy importantes en lo que respecta al mecanismo de colonización, le van a dar a las Pseudomonas la **habilidad para adherirse** a las células del cuerpo. (no es en si una sust elaborada, es un factor de virulencia de Pseudomonas Aeruginosas)

- **neuraminidasas** : son producidas por Pseudo Aerug, **creando sitios de unión para esas adhesinas**, tb están relacionadas con el mec de adherencia, de colonización.

- **exoenzimas S** : **interfiere con** la función del **mecanismo de la fagocitosis**, favoreciendo a las Pseudomonas sobreviva en los órganos, en la sangre, en los lugares donde va a progresar y va a producir esa infección.

- **exotoxina A (exotoxina)** : tiene un rol directo con la virulencia, causa **daños en los tejidos, disminuye la actividad de los fagocitos**.

- **endotoxinas** : causan o **desencadenan el daño endotelial**

- **produce una serie de enzimas, elastasas, proteasas**, que básicamente van a destruir tejido

- **sintetizan enzimas llamadas bacteriocinas**, que lo que hacen es **matar otras bacterias**, ó matan otras especies dentro del mismo género, esto mas que nada les sirve para regular esa población bacteriana, sirve para destruir otros competidores y prevalecer la Pseudomona

- **síntesis de alginato** : es una sust viscosa, lo que hace la Pseudomona es sintetizarla y se rodea de ese gel, entonces al rodearse de ese alginato, **eso la protege** en los diferentes nichos ecológicos donde se ubique, **contra la fagocitosis**, le **facilita la adherencia** al estar rodeada de algo

gelatinoso, viscoso, eso favorece la adherencia (no solo hay alginato, hay diferentes tipos de material extracelular, según en el nicho donde se encuentren esa Pseudomona van a producir un tipo de material, pero en gral es un material extracelular, tipo gelatinoso, viscoso, que **rodea a la bacteria y la protege contra la fagocitosis y a su vez la ayuda con la adherencia**)

- **producción de pigmentos** : es la **piocianina** ( de color azul verdoso ), nos va a importar mas que nada en el diagnostico, nos va a orientar.

### \*\*\* factores predisponentes :

- capacidad de sobrevivir en el medio, con mínimo nutrientes
- **sujetos inmunocomprometidos** son un blanco perfecto para las Pseudomonas ( xej pac. **irradiados, diabéticos, prematuros**, etc)
- sujeto bajo **antibioterapia previa, larga e incorrecta**, ( cualquier antibioterapia larga e incorrecta genera cepas resistentes)
- sujetos **traumatizados, quemados, intubados**, que estén en un CTI, todo esto es una puerta de entrada para la Pseudomona Aeruginosa.

Pseudomona Aeruginosa es un patógeno particularmente peligroso por la resistencia natural que tiene a la mayoría de los antibióticos, hay unos antibióticos que si son efectivos y que se deben administrar por vía parenteral, **es un patógeno peligroso por la resistencia natural que tiene a la mayoría de los antibióticos.**

## Cuadros Clínicos

### \* infecciones oportunistas

\* **infecciones en cualquier parte del organismo** ( asociadas por lo general al tratamiento nosocomial, pero puede darse tb en otros sujetos que no lo esten, pero que tengan una baja de defensas )

\* pueden dar cuadros de : oídos = **otitis**; senos = **sinusitis**; x ej en las piscinas que no estén bien controladas puede haber Pseudomonas ( al ser el agua un reservorio ), a nivel ocular, **el uso de lentes de contacto**, estos se van a limpiar con sust antisépticas, y recordando que tb esas sust antiséptica pueden estar contaminadas, tb los colirios ( **gotas para los ojos** ), en sus prospectos dicen que una vez que están abiertas, no las pueden usar en otra oportunidad xej dentro de 3 meses, no se pueden usar hay que descartarlas xq son un reservorio, un caldo de cultivo para las Pseudomonas; y a nivel de Ap respiratorio = **fibrosis quística**, ésta es una enf genética, y aquellas persona que la padecen tienen un defecto en la producción de mucus, el mucus que ellos producen no es apto para barrer con las bacterias, es un mucus muy líquido, no es espeso, entonces no pueden barrer las bacterias, entonces su árbol respiratorio es muy susceptible de ser colonizado y lo típico de estos individuos que tiene fibrosis quísticas, van a desarrollar infecciones por Pseudomonas Aeruginosas, esas infec van a ser tratadas, van a remitir los síntomas pero no se elimina la bacteria, la infección se trata, y remergen y esto va produciendo un daño mayor en los pulmones; los pacientes que padecen de fibrosis quísticas son muy delicados y nosotros podemos estar contaminándolos con xej un reservorio de agua en los equipos, no están bien controlados y tenemos Pseudomonas, le vamos a estar transmitiendo las Ps , en un sujeto sano de pronto, no hay mayor complicación; pero tb ocurre al revés, éstos sujetos son un reservorio, en sus pulmones existe una infección por Ps Aerug, tb ellos nos pueden transmitir ese reservorio. Ellos pueden ser susceptibles a ser contaminados, pero tb pueden ser un reservorio.

En el Ap Circulatorio, pueden dar **endocarditis**, xej en sujetos que se hacen diálisis, que usan vías, infecciones urinarias, en pacientes que están internados y sondeados o que se les practicó alguna intervención quirúrgica.

En el SNC, pueden dar cuadros de **meningitis en neonatos**.

En piel, pueden dar **infecciones en quemaduras, heridas** ( hay una puerta abierta )

## Diagnostico

Primero necesitamos una muestra, esta va a variar según donde este asentada la lesión ( puede ser un exudado, orina, sangre, etc) es que vamos a tener un tipo de material.

Si es un material purulento, pus azul verdoso, con esto vamos a estar sospechando la presencia de Pseudomonas Aerug.

Hacemos un examen directo, vamos a colorear con la técnica de Gram, vamos a ver esos bacilos gram negativos, y se hace el cultivo, en este caso un medio simple (xq es MO no exigente), a las 24 horas vemos el crecimiento colonial, y lo típico es el pigmento difusible, en un medio simple de color amarillito y cuando las Pseudomonas crecen, todo el medio queda teñido de color verde, x el pigmento que difunde hacia el medio, y tb tiene un olor característico, que es dulzón ( el olor de fruta re madura, pasada )

Siempre terminamos con prueba bioquímicas, para identificar género y especies ( en el práctico vimos las pruebas de OF, las de la oxidasa, hay que detallarlas y agregarlas acá)

### **Tratamiento**

Se va a utilizar Antibióticos, en gral se puede asociar a un antibiótico, fundamentalmente el que se va a emplear, se administra por vía parenteral, son las quinolonas o las fluoquinolonas, recordar que es un patógeno, particularmente es peligroso por su resistencia natural a la mayoría de los antibióticos.

### **Prevención**

Existen métodos y pautas para la prevención, xej la asepsia en la clínica, evitar mal uso de los antibióticos, control de posibles reservorios

## **Género Bordetella :**

### **\*\* Características :**

- \* Son bacilos gram negativos, aerobios estrictos
- \* Tienen la característica de multiplicarse en ep ciliados del Ap Respiratorio
- \* Tienen varios factores de virulencia como son los antígenos de superficie y endotoxinas alojada en su pared.
- \* Dentro de las diferentes especies vamos a hablar de las : Bordetella Pertussis ( bacilo de Bordet-gengou, que es el agente biológico de la tos convulsa ó tos perina); hay otras especies que no nos interesan como ser las B.parapertussis; ó B bronchis que dan un cuadro bastante similar al de la tos convulsa, pero afecta a perros, roedores y ocasionalmente afecta al hombre.

Las Bordetella Pertussis :

\*\* características : son cocobacilos gram negativos; son aerobios; son inmóviles ; tienen un desarrollo lento, demoran entre 2 a 7 días en crecer, y lo hacen en un medio especial, llamado medio Bordet – Gengou; recuerden que son MO exigentes, por lo tanto utilizamos medios ricos para obtener un buen desarrollo.

En el medio de Bordet – Gengou las colonias las vemos como perlitas, como gotitas de mercurio con un halito de ..... alrededor.

Es el agente etiológico de la Tos convulsa.

### **Tos convulsa :**

Es una enfermedad infecciosa, muy contagiosa, que afecta las vías respiratorias altas, es de duración prolongada y deja una inmunidad duradera.

\*\* **Epidemiología** : afecta generalmente a niños de 6 meses a 5 años y es un cuadro muy grave en niños, en adultos no es tan grave, si es muy molesto y dura mucho tiempo.

\*\* **Transmisión** : es muy contagiosa y su vía de transmisión, fundamentalmente es la vía aérea a través de gotitas de saliva, aerosoles; y además el contacto directo favorece la transmisión de las Bordetella Pertussis.

Lo que sucede es que las bacterias penetran en las vías respiratorias y se adhieren a células ciliadas y se multiplican en el epitelio de la tráquea, de los bronquios y de los bronquiólos, y al adherirse va a interferir en la actividad ciliada, las cilias van a dejar de moverse, y la Bordetella al unirse a esas células las necrosa, entonces van a dejar de mover sus cilios y a través de su endotoxina produce la necrosis de las células ciliadas.

La lesión de esas células ciliadas se transmite en un aumento de la secreción de mucus, hay más cantidad de mucus y ese mucus queda como estancado y eso hace que se produzca una obstrucción de las vías respiratorias, que se va a manifestar con tos y con broncoconstricción; esto es lo que va a ir pasando en un cuadro de tos convulsa.

**\*\* Factores de virulencia :** tienen capacidad de adherirse a las células ciliadas del epitelio respiratorio a través de los pilos y las adhesinas.

Otra característica es que produce toxinas, esa toxina es la Pertussis, esta va a modificar por un lado el metabolismo de la célula, y esta relacionada con el aumento de la respuesta linfocitaria y el aumento de la secreción de mucus; produce también la adenilciclase ésta también altera la funcionalidad de esa célula epitelial, va a estar relacionada con los síntomas, la manifestación que a parecen en la enfermedad.

Una exotoxina que es la citotoxina traqueal, produce la cilostasis, hace que las cilias se detengan y ese mucus comienza a acumularse.

Fragmentos de lipopolisacáridos y tiene la capacidad de sobrevivir en los macrófagos que los fagocitan.

**\*\* Cuadros Clínicos :**

- transmisión : vía aérea
- incubación que va desde 7 a 14 días
- síntomas de tos convulsa :
  - \* periodo A catarral
  - \* periodo B de estado
  - \* periodo de convalecencia

A – *Periodo Catarral* : tiene una duración de 1 a 2 semanas, es un proceso catarral inespecífico de las vías aéreas superiores, los síntomas son parecidos a el de un resfrío, hay destornudo, tos ligera y seca, algo de fiebre, pero a medida que van transcurriendo los días esa tos va en aumento, y la transmisión se va a dar por las secreciones del contagio, el paciente tose y al toser disemina esos gérmenes.

B – *Periodo de Estado* : duración es de 2 a 4 semanas, tiene tos repentina y violenta llamada acceso de tos, de hecho el paciente puede quedar cianótico, esto es muy grave en niños pequeños, que pueden sufrir anoxias después de los ataques de tos y quedan extenuados, el paciente acá está muy debilitado xq no puede casi alimentarse, al tratar de ingerir alimentos, eso le genera nuevamente la tos y el paciente vomita, no se puede alimentar bien, está muy decaído por los ataques tan violentos y repentinos de tos.

Aparecen las inspiraciones sibilantes, cuando va a respirar tiene como un silbido.

Y pueden parecer complicaciones como ser las hemorragias subconjuntivales, hernias abdominal (complicaciones mecánicas producidas por esfuerzo al toser), otitis, bronquitis, convulsiones (complicaciones neuronales).

C – *Periodo de Declinación ó Convalecencia* : es cuando todos esos síntomas y signos van decayendo, hasta cuando el paciente se recupera totalmente, su recuperación total puede llegar a durar hasta 2 semanas, e incluso más, hasta estar totalmente recuperado.

Hoy en día con la vacunación, en nuestro medio, no es un problema, estamos todos vacunados, esta dentro de la vacunación obligatoria no hay bacilos de tos convulsa, pero antiguamente sí se veía y era más común.

**\*\* Diagnostico :**

Tenemos para hacer el diagnóstico Clínico, que generalmente se va a diagnosticar cuando estemos en la 2 da etapa, por que en la 1er etapa, como es parecido a un cuadro de resfrío no se diagnostica, entonces es en la 2 da etapa donde realmente se hace el Diagnóstico Clínico. El Diagnóstico Microbiológico, se obtiene una muestra en la etapa catarla, lo que se hace es con un hisopo hacemos una toma en la zona nasofaringea ó pernasal , y hacemos un examen directo con un Gram, vemos a los cocobacilos gram negativos y hacemos el cultivo, como es un germen exigente usamos un medio enriquecido, particularmente en este caso el medio de Bordet Gengou, se va a incubar hasta 7 días, a 37 °, es de desarrollo lento, igual a partir de las 48 horas se va observando este cultivo para ver su desarrollo colonial; ese medio además de ser un medio enriquecido, es un medio que contiene antibiótico como la penicilina para inhibir el resto de la flora respiratoria, xq de hecho voy a hacer una toma y no solamente voy a recuperar las Bordetella sino que tb voy a traer flora asociada a la flora respiratoria. Por último hacemos la identificación, a través de diferente pruebas bioquímicas ó a través de las técnicas de PCR, que detecta la secuencia específica del ácido nucleico, antiguamente se usaban pruebas de fluorescencia, pero actualmente no se usan.

### **\*\* Tratamiento :**

Básicamente se hace un tratamiento Asintomático, se va a indicar reposo, se indica antitusígenos y en algunos casos se puede dar antibióticos, pero básicamente los antibióticos no van a alterar el curso de la enfermedad, ésta va a seguir, lo que pueden es prevenir xej complicaciones o reducir complicaciones, infecciones sobre agregadas, pero no va a alterar el curso de la enfermedad. Lo importante es la Prevención, hoy en día podemos hacer Prevención contra la Tos convulsa, es la vacunación; ¿en que vacunas nos estamos inmunizando contra la tos convulsa? en la triple bacteriana que es la DPT (nos inmunizamos contra la distéria –pertussis – y tétanos), no es un problema sanitario en nuestro medio xq la población esta vacunada, según el país utilizan diferentes tipos de vacunas.

## **Género Brucella :**

### **\*\* Característica :**

- son pequeños bacilos Gram negativos
- son aerobios inmóviles
- son gérmenes sensibles a agentes externos y producen una enfermedad llamada Brucelosis que va a afectar a los animales y de hecho el hombre va a ser un huésped accidental, por eso hablamos de la Brucelosis como una zoonosis ( enfermedad que nos transmiten los animales), tb se llama a la Brucelosis como fiebre Ondulante o de Malta, es producida por los MO del género Brucella

### **\*\* Principales especies :**

Existen diferentes especies dentro del género Brucella, y vamos a ver, que cada una de estas especies tiene un reservorio definido, y es interesante cuando se hace la identificación, saber de que especie se trate, así nosotros podemos llegar a identificar la fuente de donde provienen xej para las cabras y ovejas hay un reservorio de la especie Brucella Melitensis; para los bovinos Brucella Abortus; para los cerdos B. Suis, para las ratas B. Neotomae; para los perros Brucella Canis; para las ovejas Brucella Ovis; cada uno de ellos son un reservorio de diferente especies de Brucella, y al identificar una Brucella, podemos estar identificando el origen de la fuente de infección. Son diferentes especies dentro del género Brucella.

**\*\* Fuente de infección** de la Brucella son los animales enfermos, estos le van a transmitir al hombre la Brucella (la Brucelosis la adquieren los animales y de estos ocasionalmente al hombre)

### **\*\* Transmisión :**

Una de las vías de transmisión es la ingestión de leche cruda, y derivados; agua y vegetales contaminados, xej con orina que contaminen esos vegetales, el hombre los consume sin lavarlos correctamente y se contagia



Otra vía puede ser la cutánea, a través de la piel, en sujetos que trabajan en el campo, en contacto con animales afectados y sufren alguna abrasión en la piel y demás, esa es una vía de entrada. La vía respiratoria, es por inhalación, fundamentalmente en individuos que trabajan en un matadero, faenando, en tambos, esquilando, la patología es mas común en individuos que estén trabajando en contacto con animales.

Otra forma de transmisión puede ser accidentalmente, xej un Veterinario que pueda pincharse o a nivel de laboratorio, cuando se esta manipulando un material puede pasar un accidente. Es una enfermedad ocupacional, van a estar infectados los individuos que esten en contacto con animales infectados.

#### **\*\* Patología :**

Las Brucellas ingresan al organismo por las vías que vimos recién, son fagocitadas por PMN (polimorfonucleares) donde sobreviven y se multiplican en su interior.

Una vez en esos PMN, en ese sitio de entrada, van a ser transportados desde los ganglios linfáticos locales a los ganglios regionales, y luego van a pasar a la circulación general, esa Brucellas se van a diseminar por todo el organismo, y se va a producir una bacteriemia.

La infección, al estar las Brucellas diseminadas en todo el organismo, va al torrente sanguíneo, y va a afectar a diferentes órganos y tejidos.

#### **\*\* Cuadros Clínicos :**

La enfermedad se llama Brucelosis y vamos a tener una Brucelosis Animal y eventualmente una Brucelosis Humana; en los animales, afecta según la especie de Brucella a diferentes animales, en el ganado produce el aborto de las hembras preñadas, la Brucella se localiza en la placenta, en las mamas, de hecho la leche va a estar contaminada por la Brucella (cuidado con ingerir leche y sus derivados crudos), la orina, las heces

En el hombre el periodo de incubación es variable, puede ir de 10 a 20 días, puede tener un comienzo abrupto o tb un comienzo solapado; en realidad como se va a manifestar, va a depender de la dosis infectante y de las características del sujeto;

Los Síntomas van a ser cansancio, fiebre, escalofríos, debilitamiento, dolor articular y muscular.

#### **\*\* Diagnostico :**

El Diagnostico Clínico en su estado temprano muchas veces no se puede diagnostica, xq muchas veces cursan asintomaticamente;

Microbiológicamente podemos hacer un Diagnostico directo, aislando el agente causal, como hoy dijimos se puede producir una Bacteriemia, entonces hacemos un hemocultivo para poder recuperar el germen, o sea al paciente cuando este con ese cuadro se le va hacer extracciones de sangre, para el hemocultivo se hacen extracciones seriadas de sangres, y se cultiva en un medio rico que es especifico para Brucella que es el Ruiz Castañera y posteriormente la identificación a través de distintas pruebas químicas para llegar a identificar que es una Brucella y que especie es dentro del género de las Brucella; tb se pueden hacer diagnósticos indirectos a través de pruebas serológicas, básicamente es detectar anticuerpos que genero ese paciente frente a esos antígenos de la Brucella; las pruebas serologicas van a tener un valor epidemiológicas xej para estudiar una población.

#### **\*\* Tratamiento :**

El tratamiento se va hacer en base a Antibióticos, se usan asociaciones de mas de un Antibiótico, es un tratamientos largos que dura varios meses.

En cuanto a la Profilaxis hay que recalcar, el control de los animales es decir que estén vacunados, la educación sanitaria para el manejo de los animales y consumo de sus productos, la implementación de normas de bioseguridad para los trabajadores rurales que trabajan con animales, xej los que trabajan en un matadero, en un tambo, el uso correcto de las barreras de las normas de bioseguridad y tb en el cuidado en la manipulación en el laboratorio.



# GÉNERO HAEMOPHILLUS

## Características

Bacilos gram negativos, **pequeños (cocobacilos)**

**Exigentes (cultivos), facultativos**

**Inmóviles**

Algunas especies tienen cápsula

Pueden ser o no patógenos para el hombre

Algunos integran la flora normal del tracto respiratorio

Algunos son patógenos definidos causando distintas enfermedades como: enfermedades respiratorias, meningitis, endocarditis.

Hay distintos serotipos, hay serotipos que están formando la flora normal, mientras que hay otros que son patógenos definidos, el serotipo "b" tienen que haberlo escuchado era un importante agente productor de cuadros de meningitis, pero actualmente dentro del plan nacional de vacunas es obligatoria la vacunación de los niños contra ese serotipo b, por lo tanto hoy por hoy NO se está viendo casos de meningitis por haemophilus, si siguen siendo importantes los cuadros a nivel respiratorios, más que nada de vías respiratorias altas.

Especies (distintos serotipos) que van estar formando parte del tracto respiratorio superior y cavidad bucal

**H influenzae** (infecciones respiratorias, meningitis (hoy no), bacteriemias)

**H haemoliticus**

**H aphrophilus**

**H paraphrophilus**

## H Influenzae

**Era** uno de los principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana. Se siguen encontrando serotipos responsables de enfermedades respiratorias altas.

## Características

**Capnófilo, exigente** (necesita factores de crecimiento (V y X, el microorganismo se puede recuperar por medio del medio de agar chocolate)

Cápsula polisacárida

Cuadro clínico más grave: meningitis (grupo b), fue controlada.

## Patogenia

Capacidad de colonización

Pilis (adhesión)

Polisacárido capsular (agrupación serotipos según la característica de la cápsula)

Presencia de LPS (lipopolisacáridos)

Presencia de endotoxina potente

Proteína de la membrana externa

## Cuadros clínicos

Puede producir infecciones localizadas en el tracto respiratorio o más invasivas donde puede llegar a hacer una meningitis.

Meningitis en niños

Infecciones locales respiratorias, laringitis, otitis media supurada, conjuntivitis

Puede producir osteomielitis

También neumonía

**Las que colonizan nasofaringe a partir de una infección respiratoria pueden invadir al torrente circulatorio y extenderse a otras localizaciones: meninges**

## Diagnóstico microbiológico

Toma de la muestra de acuerdo al cuadro clínico

Utilizaremos medios de transporte

Examen directo cuando obtenemos la muestra

## Cultivo

Medios enriquecidos

- agar chocolate más factores de crecimiento
- Agar sangre más infusión cerebro-corazón (BHI)

**Si se siembra con *S. aureus* hay satelitismo, estos *haemophilus* van a crecer alrededor de los *estaphilococos aureus*, esto es debido a que los *S. aureus* en su metabolismo producen los factores de crecimiento que necesitan los *haemophilus influenzae*, muchas veces a partir de una cultivo en el que sabemos que tenemos *S. aureus* hacemos una siembra de los *haemophilus*, así logramos hacer una identificación.**

## Tratamiento

ATB con estudio de sensibilidad (se ve que antibiótico responde mejor al tratamiento)

## Prevención

Vacuna para prevenir la meningitis por el serotipo b.

## BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

### ANAEROBIOS ESTRICTOS

Este grupo de microorganismos se verán mas detalladamente en otro teóricos de microorganismos presentes en enfermedad periodontal.

Pueden estar formando parte de la flora normal: tubo digestivo, cavidad bucal (más que nada relacionado con placa microbiana subgingival, involucrado en enfermedad periodontal), aparato genital femenino (también en algunas zonas de la piel)

Alteraciones de las mucosas produciendo patología

Condiciones particulares – enfermedad periodontal

Algunas especies son particularmente virulentas: factores de patogenicidad

Es un grupo muy amplio, con muchos nombres; **su estudio, recuperación e identificación es difícil y costosa** (se necesita instrumental más costoso para su manipulación y cultivo porque no toleran nada el oxígeno).

# **BACILOS GRAM NEGATIVOS**

## **ENTEROBACTERIAS (practico)**

Bacilos gram negativos

Facultativos (pueden crecer en ausencia o en presencia de oxígeno). NO exigentes (generalmente no necesitan medios de cultivo ricos para desarrollarse aunque hay algunas excepciones)

En lo referente a su metabolismo son fermentadores de hidratos de carbono (la mayoría son lactosa positivo es decir que la fermentan; podemos hacer estudios en los cultivos utilizando azúcares e indicadores de pH que viran de color si un determinado azúcar es fermentado)

Pueden ser móviles (flagelos) o inmóviles. La movilidad les permite tener mayor capacidad de colonización. Algunos de los que son móviles, por esa movilidad les da la característica de que cuando están en un medio de cultivo se ve el crecimiento a nivel macroscópico, se ve alrededor de la colonia como una napa, como un deslizamiento que se llama colchestr (o algo así), que es una característica de alguna de estas enterobacterias, como que se desparraman en ese medio de cultivo.

Algunas especies tienen cápsula (resistencia a la fagocitosis)

Algunas de ellas forman parte de la flora intestinal de humanos y animales, ellas en condiciones normales no estarían produciendo enfermedad sino que estarían ayudando o protegiendo al huésped de la invasión de otras bacterias que si podrían estar perjudicando su salud. Recuerden que el intestino es una zona con características especiales, es un órgano muy largo, es un órgano con una amplia superficie, a nivel del colon tenemos una zona muy rica, muy colonizada por bacterias, hay una flora normal muy abundante. Es por lo tanto un órgano que se debe tener presente frente a complicaciones como pueden ser perforaciones intestinales, un vertido del conducto intestinal en el peritoneo (provocando peritonitis), es una zona que ofrece gran importancia desde el punto de vista de sus complicaciones.

También se encuentran en suelo, superficie de plantas y agua. Hay varias patologías por contaminación del agua por contaminación, por materias fecales, por animales contaminados, etc.

### MORFOLOGÍA

Tienen forma bacilar (bastones), de color rosadito con la técnica de gram, tienen extremos redondeados

En cultivos la mayoría de las especies no producen pigmentos

Forman colonias lisas o rugosas, en algunos casos a nivel macroscópico se evidencia movilidad en forma de napa como se dijo antes, se ve el cultivo como distinto.

### RESISTENCIA

**NO esporulados**. Ninguna de esas enterobacterias presenta esporos.

Hay cepas que pueden resistir a la acción de los agentes químicos de bajo nivel

Frente a agentes químicos de mediano y alto nivel pueden ser destruidas, responden bien, frente al calor también.

Forman parte de la flora entérica normal

Hay algunos grupos de las enterobacterias que se definen como patógenos primarios o definidos, una vez que ingresan en el individuo van a estar causando patología, siempre que estén presentes producen patología; es diferente de lo que llamamos oportunistas, las oportunistas son muchas de las cepas que forman parte de la flora normal entérica que ante determinadas condiciones del huésped pueden estar causando cuadros de patologías diferentes.

### **Oportunistas**

Flora entérica normal: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus

### **Patógenos primarios**

Infecciones sistémicas – Yersinia pestis, Salmonella

### **Enteritis**

E. Coli

Salmonella

Shigella

### **Infecciones urinarias**

E Coli

Klebsiella

Proteus

### **Otras infecciones**

contaminación de heridas – E Coli, Klebsiella

contaminación de vías respiratorias – Klebsiella pneumoniae

### **Agentes frecuentes de infecciones nosocomiales (a nivel intrahospitalario)**

Enterobacter

Serratia

E. Coli

### **Diagnóstico microbiológico de las enterobacterias**

La forma de hacer el diagnóstico depende de que proceso patológico estén produciendo

**Procesos septicémicos:** se hace diagnóstico microbiológico a partir de **hemocultivo** (muestra de sangre), se trata de detectar el microorganismo.

**Enteritis: coprocultivo,** se trata de recuperar el microorganismo a partir de la materia fecal

Infecciones **urinarias: urocultivo,** se busca recuperar la enterobacteria a través de una muestra de orina

Infecciones, heridas, abscesos, etc: aislamiento primario (se obtiene la muestra de pus, etc), luego utilizamos medios de cultivo enriquecimiento para recuperar y hacer crecer la enterobacteria.

En las técnicas de **aislamiento usamos: medios selectivos y diferenciales**; esto porque a partir de la muestras pueden venir aparte de la bacteria de interés otras bacterias que pueden complicar el diagnóstico. Para las **enterobacterias** utilizamos el **medio de MAC CONKEY**, es un medio **SELECTIVO para que crezcan las enterobacterias**, tiene en su constitución elementos que nos están inhibiendo bacilos gram positivos, gram negativos negativos que no nos interesan. Ese medio también es a la vez **DIFERENCIAL** porque tenía en su constitución lactosa y un indicador de pH que era el rojo neutro, que diferenciaba si esas colonias utilizaban lactosa en su metabolismo provocando fermentación, como producto final la producción de ácido que producen que el medio quede rojito.

### **GENERO ESCHERICHIA (E. Coli)**

Varias especies responsables de distintos cuadros

Distintas cepas con distintos mecanismos de patogenicidad, algunas provocando diarreas, otras infecciones urinarias, etc.

La mayoría de las cepas de E. Coli NO son patógenas

Cuadros clínicos: intestinales con diarrea, infecciones urinarias (cepas uropatógenas, tienen acceso al aparato urinario a través de la uretra, es más común en las mujeres por el tipo de anatomía pero también se ve en el hombre), septicemia (recién nacidos), neumonía, meningitis.

Comentario aparte, a los probióticos no les agregan E. coli, sino que se les agrega lactobacilos (algunos yogures, etc), traen una cierta cantidad de microorganismos que debe ser controlada, el producto es consumible solo si tiene un nivel de microorganismos por debajo de lo permitido. Estos productos traen más cantidad de lactobacilos acidófilos y otros microorganismos como el borbach.

Algo muy grave es el cuadro de perforación intestinal en la que se puede dar el ingreso de microorganismos al peritoneo trayendo grandes complicaciones, el cuadro puede ser difícil de controlar.

El hecho de que algunas cepas bacterianas ataquen ciertas estructuras del cuerpo y no otras está determinada por las propiedades patógenas de la bacteria lo cual varía según el genoma de esa bacteria, según sus características genéticas.

Pueden haber diferentes cepas con diferente acción patógena:

**E coli enteropatógenos**, colonizan el intestino, se adhieren al enterocito, generan un estado inflamatorio por su presencia en ese sitio

**E coli enterotoxigénicos** colonizan y además producen diferentes toxinas, el daño no es tanto por su presencia sino por la producción de las toxinas (diarreas, vómitos, fiebre, etc).

**E coli invasores**, pueden estar provocando bacteriemias, los dos tipos anteriores eran invasores locales (quedaban en la mucosa intestinal), en cambio estos invasores tienen la capacidad estructural de colonizar y poder pasar a la sangre produciendo daño en sitios distantes

**E coli uropatógenos**, tienen a nivel de su genoma la capacidad de ascender por las vías urinaria y afectar el aparato urinario. Hay cepas que están presentes en la flora entérica, en la mujer una mala higiene puede llevar microorganismos del aparato digestivo al urinario y producir patología.

La producción de diarrea es un mecanismo de defensa del huésped para intentar barrer los microorganismos agresores del intestino.

Algunas cepas pueden tener efectos generalizados, sistémicos, dependiendo del grado de invasión (pensar en septicemias).

Poseen distintos mecanismos de patogenicidad: colonización, enterotoxinas, citotoxinas

acción local: diarrea

Efectos sistémicos (algunas cepas)

### **Diagnóstico**

Obtención de la muestra según el tipo de proceso:

Septicemia: hemocultivo

Enteritis: coprocultivo

Infecciones urinarias: urocultivo

### **Tratamiento**

Rehidratación por pérdida de líquidos en la diarrea

En algunos casos se dan ATB (antibióticos), por ejemplo en los recién nacidos en donde el cuadro puede ser más grave

Cuantificación, según la cantidad de coliformes en las aguas, se ve que grado de contaminación pueden presentar las aguas (época de playa)

Indicada – aguas potables por uso del hombre

Hay diferentes cepas de E. coli que producen diferentes tipos de daños, algunas producen toxinas que alteran la funcionalidad del epitelio intestinal produciéndose la pérdida de mucha agua, una diarrea acuosa, cataclismo a nivel del colon; algunas producen daño local dando diarrea con sangre, también pueden haber cuadros más graves de invasión del peritoneo (peritonitis) comentados antes.

Se han visto casos de contaminación de alimentos por E. Coli, se han visto casos en la venta de hamburguesas, carne contaminada por la bacteria. Si la cocción de la hamburguesa no es correcta, no llega a la parte central de la misma, queda la parte central roja, en esos casos la bacteria puede sobrevivir y producir enfermedad.

También se han visto casos de jugos de frutas contaminados, mal pasteurizados, en estos casos se han visto afectados niños teniendo cuadros de diarrea.

## **GENERO SALMONELLA**

Producen infecciones en hombre y animales (diferentes cepas).

Es conocida por cuadros tóxicos en el consumo de huevos y derivados como mayonesa, pollo mal cocido, aves de corral, etc.

Al hombre se transmiten por productos animales contaminados (zoonosis)

También puede haber transmisión interhumana, más que nada se da en niños.

Producen fundamentalmente 2 modelos de infección: generalizada por ej fiebre tifoidea (*S. typhi*) es una invasión sistémica, otro modelo es la localizada en el tubo digestivo (gastroenteritis producida por otras cepas de *Salmonella*)

Los distintos modelos es porque hay distintas cepas con distintas características patógenas.

### **Factores de virulencia**

Adherencia – fimbrias (para unirse a las células de la zona corporal que colonizan)

Englobamiento – producen en la célula que van a colonizar la emisión de pseudópodos, es introducida la bacteria en la célula dentro del fagosoma, en ese fagosoma la bacteria prolifera, se multiplica

Supervivencia en fagocitos, dentro de los fagocitos, quedan dentro de esas células, el vivir y reproducirse allí adentro les permite evadir las defensas del huésped (un factor de virulencia). Las bacterias se reproducen hasta que en cierto momento terminan provocando la lisis de la célula huésped, se produce daño directo de la célula y también liberación de toxinas de su estructura produciendo daño.

Resistencia a ser destruída por el complemento

LPS (lipopolisacáridos)

### **Diversas especies del género *Salmonella* producen gastroenteritis**

En estos casos de 6 a 24 horas del consumo de alimentos o agua contaminada, alimentos lavados con agua contaminada, aves de corral, huevos, leche no pasteurizada, contaminación cruzada (alimentos que contienen huevo, variedad grande).

La bacteria contamina al ave que pone los huevos que ya tienen dentro la bacteria, la gente piensa que el huevo si está íntegro NO va a producir enfermedad cuando en realidad la bacteria ya está adentro, a veces puede contaminarse también la cáscara del huevo. La bacteria se deposita en la yema del huevo y también en la cáscara.

La contaminación cruzada puede ser variada, por ej podemos estar haciendo milanesas, empanarlas con huevo, ese huevo estar contaminado, contaminamos la mesada donde cocinamos, luego picamos verduras sobre esa mesada contaminándolas, podemos en este caso estar contaminando gente por medio de verduras, hay sin fin de formas de contaminación cruzada.

Es importante tener en cuenta la contaminación cruzada al preparar alimentos.

Todo el problema de contaminación es con alimentos crudos, si se cocina todo nos libramos del problema.

Síntomas de la gastroenteritis: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, diarrea, generalmente los síntomas persisten 2 o 3 días y son autolimitantes, el cuadro se resuelve generalmente solo salvo algunos casos de niños o adultos mayores con alteración de las defensas inmunitarias.

Las bacterias se adhieren a las células intestinales, se multiplican e invaden la mucosa intestinal

Van a producir enterotoxina y citotoxina, liberación de toxinas secretadas o liberadas al ser destruídas las bacterias.

Se produce destrucción de células epiteliales de la mucosa intestinal.



El cuadro generalmente remite espontáneamente en un individuo sano o puede ser mortal como se comentó antes.

### **Tratamiento**

Reposición de líquidos. Generalmente son diarreas con mucha pérdida de líquido y electrolitos que se debe reponer.

ATB en niños e inmunodeprimidos, pacientes controlados que están internados.

### **Prevención**

Con correcta manipulación de alimentos (limpiar la cáscara del huevo NO nos garantiza que no contraigamos la enfermedad)

Refrigeración de alimentos

Cocción adecuada

### **S. typhi produce un cuadro diferente – la fiebre tifoidea (que es un cuadro sistémico)**

Cuadro febril prolongado

Hay infección de ganglios, bazo, hígado

Hay liberación de una endotoxina

Complicaciones: hemorragia intestinal y perforación intestinal

**Actualmente poco frecuente**

### **Patogenia**

Se adquiere a partir de la ingesta de alimentos o agua contaminada

Va a haber una incubación (10 a 14 días)

Hay una multiplicación en submucosa del intestino, pero también hay una diseminación, provocándose infección de ganglios, bazo, hígado

Hay liberación de endotoxina potente que puede provocar una endotoxemia comprometiendo de manera general al paciente.

Síntomas: dolor abdominal, perforación y hemorragia intestinal

La perforación es un cuadro muy grave porque está accediendo al peritoneo la salmonella y también la otra flora entérica.

### **Prevención**

Control de aguas

Control de alimentos

Control de sujetos enfermos y portadores porque siguen eliminando microorganismos

Vacuna atenuada (NO usada en nuestro medio)

## **GÉNERO SHIGELLA**

Algunas especies: S. flexneri, S. sunei, S. dysenteriae, S. boydii

Producen diarrea con sangre y mucus (disentería)

En general es un cuadro autolimitante, pero puede ser fatal en niños.

Producen alteraciones en la mucosa del **colon**, pero **NO pasan las bacterias al torrente sanguíneo (no invasión sistémica)**.

Se adquiere por aguas contaminadas, alimentos lavados con esas aguas contaminadas.

Uno de los vectores de esta patología pueden ser las moscas, esto se ve más que nada en condiciones de higiene muy pobres y en países donde la potabilidad del agua es muy relativa, también se veía en las letrinas del ejército en las guerras.

Es una patología poco común, nosotros no tenemos la patología por tener una correcta potabilización del agua de consumo.

### **Mecanismo de acción patógena**

Ingesta de bacterias, hay luego un período de incubación de 1 a 3 días

Las bacterias tienen una adherencia al epitelio del colon

Las bacterias son englobadas dentro del fagosoma de la célula del colon, luego las bacterias escapan de ese fagosoma pasando al citoplasma, luego también hay diseminación intercelular, es decir pasaje de las bacterias de la célula contaminada a las vecinas (**parásito intracelular** que se multiplica en las células del epitelio del colon)

Hay una muerte de células de la mucosa cuando la bacteria se multiplica

Liberación de toxina y producción de una extensa reacción inflamatoria

### **Cuadro clínico**

**Fiebre, diarrea con pus y sangre** (cura espontáneamente en 4 a 7 días)

**NO** invasión sistémica

### **Tratamiento**

Reposición de líquidos y en algunos casos podría necesitarse ATB

### **Prevención**

Mantener aguas limpias (potables)

## **GÉNERO YERSINIA**

Y. pestis – peste bubónica, es la más importante a destacar

### **Transmisión**

A través de pulgas parasitadas que pican a roedores

También se puede transmitir a través de la vía aérea (paciente con infección pulmonar)

Es un microorganismo invasor que puede producir un cuadro fatal

**NO hay en nuestro medio actualmente**

Este microorganismo es MUY contagioso e imposible de controlar, se puede transmitir por vía aérea, podría ser un posible candidato a ser usado como arma biológica, esta enfermedad fue denominada en la edad media como "la peste negra", si se sueltan microorganismos en una población sana en poco tiempo puede aparecer enferma mucha gente.

## GÉNERO VIBRIO

Bacilos gram negativos, ligeramente curvos, móviles (flagelos polares)

Se adquieren ingiriendo alimentos y agua contaminada

### **Vibrio cholerae – cólera**

#### **Acción patógena**

La bacteria penetra en el organismo por vía digestiva. Recordar que durante un tiempo se hizo una campaña de lavado de manos y de comestibles para prevenir la enfermedad.

Incubación en 24 a 72 horas

Tiene la capacidad de sobrepasa, sobrevivir la barrera gástrica llegando a adherirse y colonizar la mucosa del intestino delgado, son importantes los flagelos para poder colonizar la mucosa.

Producen una enterotoxina produciendo una alteración funcional de células del epitelio, estimula hipersecreción de agua e iones cloro y se Inhibe absorción de iones de sodio

Se da una pérdida de electrolitos: diarrea acuosa

Puede haber un colapso del sistema circulatorio por el desequilibrio de electrolitos y agua – muerte

#### **Virulencia:**

Flagelos (desplazamiento por la mucosa)

Adherencia (pilis)

Enterotoxina que está produciendo el desequilibrio electrolítico-acuoso

#### **Tratamiento**

Rehidratación

A veces uso de ATB

#### **Prevención**

Campañas de agua potable – sanitarias

Mejorar las condiciones sanitarias

## GÉNERO AEROMONAS

## GÉNERO PLESIOMONAS

Gérmenes del agua, se las puede encontrar en el agua

Pueden provocar infecciones en heridas

Cuadros de diarrea si se ingiere el agua contaminada.

## Laboratorio Micro Bacilos

Hoy veremos bacilos gram+ y bacilos ácido alcohol- resistentes.

### Caso1:

Paciente de 19 años con anorexia y decaimiento, tos seca con dolor en la base del tórax. Se hicieron los estudios clínicos y radiográficos y se diagnostica **Derrame Pleural**. Se le practica una punción de ese líquido para su estudio microbiológico. Se hizo un **examen directo y un cultivo**.

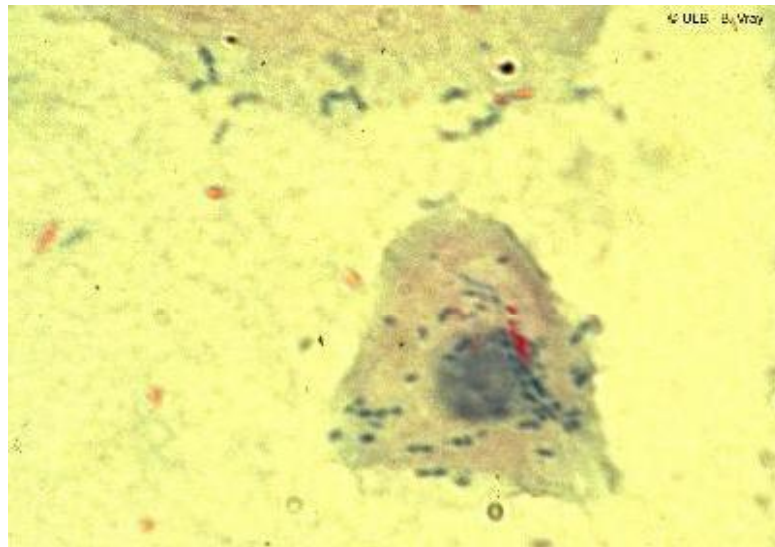
El directo es cuando hacemos una lámina a punto de partida de ese material y lo observamos en el microscopio. Se observó allí que se trata del ***Mycobacterium Tuberculosis***, y los llamamos bacilos ácido- alcohol resistentes.

Estos bacilos no los coloreamos con la técnica de gram, sino que **utilizamos la tinción de Ziehl Nielsen, especial para ácido- alcohol resistentes**. Son muy resistentes a la decoloración por un ácido porque en su pared hay un **alto contenido de ácidos micólicos** que los hace resistentes. Con la tinción de Ziehl Nielsen hacemos el examen directo o también llamado **“Baciloscopía”**. Consiste en **contar la cantidad de bacilos por campo** (campo=círculo donde miramos), recorriendo ese preparado siguiendo una línea, bajamos y volvemos repetidamente. A este paciente se le contaron más de 70 por campo.

Se hizo un **cultivo que debe ser selectivo y especial para Mycobacterium**

**Tuberculosis, “medio de Lowenstein-Jensen”**, que es un medio rico y especial para este germen. Lo vamos a cultivar en **AEROBIOSIS, a 37° C**, dado que el Mycobacterium Tuberculosis es aerobio, y por eso asienta en el pulmón, en la parte alta.

Es un **MO de crecimiento muy lento**, demorando muchos días, tipo 20, y vemos en ese medio unas **colonias rugosas**, como trozos de miga de pan, no muy chicas. Siempre se hacen las 2 cosas: la baciloscopía y el cultivo. No se espera a que el MO crezca, por su lento crecimiento, para empezar el tratamiento.



*Mycobacterium Tuberculosis* con la **técnica de Ziehl-Nielsen**.

### Caso 2:

Paciente de 30 años, con dolor en la zona del ángulo mandibular. Al estudio clínico se determina que tiene un **absceso que sería a punto de partida de alguna pieza dentaria**.

Este caso si tuviera mayor data podríamos hablar de una tumefacción en la zona con una fístula, pero no.

Se avulsiona ese absceso para estudiar el material, si fuera fístula la drenábamos.

Con la tinción de gram se ven bacilos gram +, que son filamentosos (alargados y finos), con ramificaciones. No está dicho, pero describe que pueden tener agrupación en forma de empalizada (letras chinas).

En el cultivo de **agar sangre** crecen colonias irregulares que **NO hemolisan la sangre**. Cuando se hizo este cultivo fue realizado en anaerobiosis, si bien se puede estudiar en ambas situaciones de O<sub>2</sub>.

Se hacen varios estudios bioquímicos más. Se trata de un Actinomyces, y la patología una Actinomicosis, la cual involucra particularmente al **Actinomyces Israelii**, entre otros menos importantes. No todas las especies de ese género producen Actinomicosis, pudiendo esta formando parte de placa de caries radicular.

La Actinomicosis se ve en consultorio porque los Actinomyces están presentes en la flora oral, y bajo determinadas circunstancias, como una fractura, un trauma por una extracción complicada que dejó zonas de **anaerobiosis**, puede determinar que se desarrolle un proceso de tipo endógeno en donde este MO crezca.

**Es una patología que puede ser de larga data, es crónico dando fístula.**

Son **Anaerobios Estrictos**, aunque hay algunos Actinomyces que son facultativos. Los del caso son estrictos y en particular son *Israelii* y *Meyeri*.

Se puede usar la prueba de Rafinosa en donde el *Israelii* da (+) y el *Meyeri* da (-). No es necesario recordarlo.

Algunos Actinomyces crecen en altas [CO<sub>2</sub>], como el **Odontolyticus**, dando en este caso colonias de color rojo que permite el diagnóstico diferencial.

Se nombran 3 especies más que veremos en el teórico, que son el **Georgiae**, **Gerencseriae**, y **Naeslundii**, que sí tiene importancia este último para patología oral.

### **Caso 3:**

Es un control de esterilización para un esterilizador de calor seco; se cultivaron luego esos esporos para ver si hubo crecimiento o no. Algunas especies forman esporos, por ejemplo: bacilos, y dentro de estos el género **Bacillus**, y **Clostridium**.

En este caso se trata de un **Bacillus Subtilis**. El del control microbiológico de esterilización.

De lo que creció se hizo un examen directo y se vieron abundante cantidad de bacilos gram (+) esporulados. Se tiñe todo el bacilo de color violeta y el esporo queda incoloro, una zona clara dentro del bacilo.

En un **caldo TSB** se ve el desarrollo que se produjo a las 48 horas de incubación a 37° C **en aerobiosis**. El crecimiento de los esporulados se da en la parte superior del tubo por ser aerobios y se forma un anillo allí. Se hace una toma in situ y se tiñe con gram para ver esos bacilos esporulados.

### **Caso 4:**

**Lactobacillus**. Colonizadores secundarios que se pueden aislar cuando hay lesiones cariosas activas. Se sembraron estos Lactobacilos en el medio de Rogosa, específico y selectivo para Lactobacilos, como lo era el de Gold para Mutans.

Sólo crecen los Lactobacilos.

Son acidógenos, acidúricos y acidófilos: producen ácido, crecen y se reproducen en medio ácido y tienen afinidad por este medio. Por estas razones actúan en caries empeorándola.

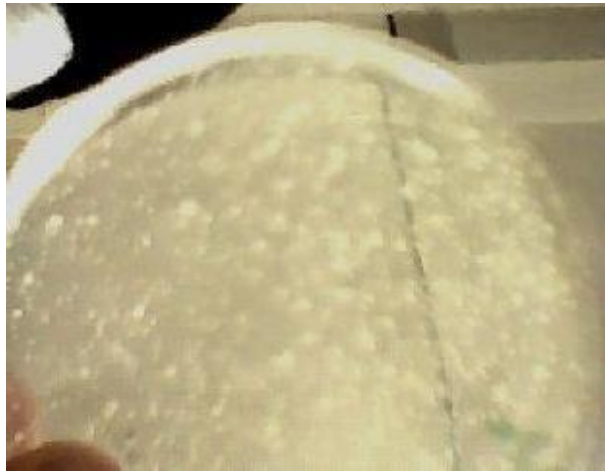
El medio de Rogosa tiene pH ácido.

Tienen diferentes formas las distintas especies de Lactobacillus, incluso la morfología colonial es variada, como botones lisos, otras con un mamelón en el centro.

Son fermentadores, algunos llamados Homofermentadores porque producen básicamente ácido láctico. Otros, los Heterofermentadores, además de láctico producen otras sustancias.

Homofermentadores: **Acidófilus**, **Salivarius**.

Heterofermentadores: **Caseii**, **Fermentum**.



Medio de Rogosa con colonias de Lactobacilos.

### Caso 5:

No es una patología que se presente en nuestro país.

Son bacilos gram (+) que no presentan esporos. Forma irregular y agrupados en letras chinas, o "tipo coryne", también llamada.

Es el género ***Corynebacterium***, pero la agrupación tipo coryne no es exclusiva de este grupo.

Se puede dar en *Actinomyces*.

Si este MO C. Parte de medios que son ricos en fosfato, si bien la coloración es violeta, por ser gram (+), pueden tener una coloración irregular por la formación de gránulos metacromáticos de fosfato que da una agrupación no del todo homogénea.

Se cultivaron en un medio de agar sangre, dando **colonias que no hemolisan la sangre.**



Caso 5.

En particular, la especie estudiada es el *Corynebacterium Diphtheriae*, que produce la Difteria.

Otras especies que pueden colonizar la piel, que eventualmente pueden dar alguna patología oportunista, se les llama "difteroides" y son del mismo género.

En bacilos, es importante observar cómo se agrupan, si tienen esporos, y si el medio en donde crecen es aerobio o anaerobio. Si tienen lados paralelos, pensamos que son Lactobacilos y se hacen pruebas. Acá partimos muchas veces de la morfología para

darnos una orientación presuntiva y luego pruebas para darnos una confirmación para llegar al género y la especie. En cocos íbamos rápido a las pruebas.



# ESPIROQUETAS

Vamos a hacer hincapié en los tres generos que son TREPONEMA , BORRELIA Y LEPTOSPIRA .

Las patologías que vamos a ver mas frecuentemente van a estar mas relacionadas con el genero **TREPONEMA** .

Treponema y Borrelia pertenecen a la familia ,ESPIROQUETACIA.

El genero Leptóspira pertenece a la familia LEPTOSPIRACEA .

A su vez , ambas familias ESPIROQUETACIA , Y LEPTOSPIRACEA , pertenecen al orden ESPIROQUETALES .

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ESPIROQUETAS (treponemas , borrelias , y leptospiras )**

Tienen una **morfología que es ondulada o en espiral ,o helicoidal** .

El tamaño es variable .

Su estructura tiene por un lado una **membrana externa , muy similar a la de las gram negativas , con lípidos , polisacáridos , proteínas** .

La **pared celular** esta **compuesta por mureina** , y tiene la caract. de ser flexible .

Además de **membrana celular** y **cilindro protoplasmático** , tiene otros elementos como **microtubulos y fibrillas** , o **flagelos** , que le van a permitir desplazarse .

Son **muy móviles** , y **tienen movimientos de rotación , flexión** , etc.

Hay **aerobias , anaerobias , y microaerofilas** .

El metabolismo puede ser **oxidativo o fermentativo** .( prueba de O-F )

A pesar de ser gram - , muchas de estas especies **no se colorean bien con la técnica de gram** , y cuesta verlas con el microscopio óptico .

En este caso , usaremos la técnica de **Impregnación Argéntica** , que utiliza plata , y esta precipitara alrededor de las espiroquetas , engrosándolas .

Algunas especies son de **vida libre** , otros **comenzales** y otros son **parásitos obligados** , y pueden producir enfermedades .

Asi tenemos **treponemas en cavidad bucal** , **que se van a comportar como comenzales** .

Las **leptospiras** ,pueden producir **zoonosis** , que es la infección de animales , y estos al eliminar las heces , pueden infectar al hombre . Tambien pueden infectarnos directamente , al consumir verduras y hortalizas infectadas , por ejemplo .

Las **borrelias** nos son **transmitidas por artrópodos** , y este es otro caso de zoonosis ( transmisión por animales )

Los **treponemas son espiroquetas anaerobias** , y **pueden ser comenzales o patógenos definidos**.(ejemplo : treponema pallidum que produce la sífilis ).

## **GENERO TREPONEMA**

Son de forma espiral , con **espiras bien regulares** ,a diferencia de las Borrellias y Leptospiras , que tienen las espiras irregulares ; son **muy móviles** , a diferencia de los comenzales ; son **anaerobios** , son muy **delgados** , y por eso **necesitamos una tinción especial para poder observarlos bien en el microscopio óptico de campo claro** .

En el microscopio de campo oscuro , se hace una toma , y se observa en fresco , y se puede ver su tipico movimiento , **desplazándose las especies mas patógenas en linea recta** , como si fuera un rayo . Así se desplazan las patógenas , como ser el **Treponema Pallidum** .

Esto nos sirve para saber si son patógenos o no los MO que tomemos como muestra , por ejemplo de cavidad bucal , sabiendo que los patógenos se desplazan de la forma ya citada . Pero este estudio debemos completarlo con otro tipo de estudios .

Todo esto es para la **técnica de observación en fresco en campo oscuro** , y sobre este fondo oscuro **se ven las espiroquetas desplazarse**.

**Al Treponema Pallidum (patógeno), no lo podemos cultivar en el laboratorio** , porque necesita ciertas características del huésped para poderlo cultivar . Sí, podemos cultivar treponemas comensales , pero **los treponemas patógenos , no los podemos cultivar en laboratorio** .

## SÍFILIS Y TREPONEMA PALLIDUM

La sífilis es una infección sistémica , que tiene una evolución crónica , y la enfermedad se divide en periodos .Estos son : primario , secundario y terciario . Entre estos , se intercalan periodos de latencia clínica .

Es una de las enfermedades de transmisión sexual , la fuente de infección es el hombre .

### PATOGENICIDAD

Tenemos factores propios del huésped ,y factores del MO , tales como la adherencia .

**Los treponemas patógenos tienen la capacidad de adherirse a células eucariotas , y no penetran en el interior de la célula , sino que se adhieren a través de sus extremos .**

Los treponemas comensales no tienen esa capacidad de adherirse .

**Los treponemas al adherirse generan una cápsula mucopolisacárida** , gracias a una enzima : una mucopolisacaridasa , que destruye la sustancia intercelular , para ir construyendo esa cápsula mucopolisacárida . **Esto los enmascara** , y el propio antígeno treponémico , no es reconocido por el sistema inmune del individuo .

### FACTORES DEL HUÉSPED

Se van a poner en marcha la inmunidad humoral , y la celular . **La inmunidad humoral , es lo que se estimula al comienzo de la infección y el huésped va a formar anticuerpos de dos tipos** que los vamos a detectar cuando hagamos las pruebas serológicas de diagnóstico .

Tenemos **anticuerpos inespecíficos que se llaman reaginas** que aparecen primero y luego inmunoglobulinas .

Las reaginas reaccionan frente a los lípidos de los tejidos que son destruidos frente a los treponemas .

Los anticuerpos que va a generar el sistema inmunitario son las **IgA , e IgM** .

Por otro lado tenemos la inmunidad celular , que está más bien deprimida , tanto en la primoinfección como en las infecciones secundarias , y que se recupera cuando se produce la curación de las lesiones .

Entonces lo primero que se forma es la inmunidad humoral , formándose dos tipos de anticuerpos ,. Específicos e inespecíficos .

Estos se identifican a través de pruebas serológicas .

### TRANSMISIÓN

Puede ser en forma horizontal o vertical .

Hay una transmisión directa , es decir que tiene que haber un contacto muy estrecho con el treponema .

La sífilis es una enfermedad venérea ,y también se lo puede catalogar como ocupacional. Esto quiere decir que por ejemplo podemos trabajar sin guantes , tener una lesión , tocar la lesión de sífilis , y contagiarnos ese treponema . En casos más raros , el treponema tiene capacidad para atravesar la piel intacta .

En la transmisión en forma vertical , se va a dar la infección transplacentaria **a partir del tercer mes de gestación** , pudiendo llegar a provocar la muerte del bebé .

### CUADRO CLINICO

La sífilis es una enfermedad que cursa en diferentes periodos intercalados por tres periodos , intercalados por periodos de latencia clínica . Estos periodos son primario , secundario , y terciario . Además sabemos que es una enfermedad muy contagiosa .

Las lesiones pueden ser mucosas , cutáneas y viscerales en los periodos más avanzados .

Si la enfermedad es bien tratada , puede no desarrollar los tres periodos , pudiendo quedar en determinado periodo , y no llegar al periodo terciario , que casi siempre lleva a la muerte del paciente .

Con la medicación de hoy día se puede evitar llegar al periodo terciario . Si una persona llegara al mismo , es porque no ha recibido tratamiento adecuado .

## **VIAS DE TRANSMISIÓN**

Horizontal , y vertical .

## **PERIODO DE INCUBACIÓN**

Es promedialmente de **veinte días** , pero va a depender del tiempo y de la dosis infectante .

### ***LESION PRIMARIA O CHANCRO (período contagioso )***

Va a aparecer según **donde haya sido el sitio de inoculación** del MO .

Es una lesión **indurada , elevada** , con una **superficie erosionada** que se acompaña de **adenopatías regionales** , **no es dolorosa** , y muchas veces en esta etapa el paciente no consulta , por no verlo , pasando **desapercibido** por ello ,ej ; lesion intravaginal en la mujer .

Es una lesion **altamente contagiosa** , porque en la lesión , los treponemas estan vivos , y multiplicándose activamente .

Esta lesion desde que aparece va a **durar entre cuatro y seis semanas** , dependiendo del inoculo m, y de las características del huésped , de la inmunidad que tenga el individuo .

**Desaparece con o sin tratamiento** .

El **diagnostico** en esta etapa se va a hacer evidenciando los treponemas que estan en la lesión , a traves de una **toma de ese chancro** , o lesion primaria .

El **diagnostico se hace con fondo oscuro , en fresco , y en general no vamos a hacer una impregnación en plata** . No podemos hacer cultivo porque el Treponema Pallidum **no es cultivable** . Vemos una lesion de chancro , que es indurada , ulcerada , erosionada , y si es en el labio , el paciente lo va a ver aunque no le duela .

### ***LESION SECUNDARIA (período contagioso)***

Luego que el chancro cura , desaparece , después de pasar de **tres a seis semanas** , **que es el periodo de latencia** en que no vemos ninguna sintomatología clinica , puede aparecer la sífilis secundaria .

Esta es la **consecuencia de una diseminación hematógena** , y estas lesiones aparecen como manchas , **maculas** , o a veces son un poco mas elevadas , **tipo papular** y pueden aparecer **tanto en la piel como en las mucosas** . Estas lesiones son **indoloras , y muy contagiosas** , ya que de ellas podemos aislar los treponemas , que estan vivos , y aca ya **las adenopatias son generalizadas con un cuadro de fiebre , de dolor de cabeza** . Este período tambien es contagioso .

En este periodo , el paciente ya tiene el titulo o **cantidad mas alta de anticuerpos** .(titulo muy grande )

Si no se hace tratamiento correcto la infección secundaria recidiva , a diferencia de que si es correcto , la sífilis cura .

Aca el paciente siempre consulta , ya que las lesiones le llaman mucho la atención .

Aparecen lesiones en las **manos , en la espalda** , **las pápulas se transforman en lesiones pustulosas , con areas necroticas en el centro** .

Con un correcto tratamiento puede quedar como una sífilis latente , y no desarrollarse nunca mas una sífilis terciaria .

### ***SÍFILIS TERCARIA***

Puede aparecer muchos años después de la infección y acá las lesiones llamadas gomas , son muy destructivas .

Esto es en pacientes que nunca han recibido tratamiento , aprox. en el treinta por ciento de los que nunca han sido tratados .

Puede aparecer muchos **años después de aparecer la lesión** , y son **lesiones muy destructivas** .

En cavidad bucal esas lesiones pueden aparecer a nivel del **paladar , y perforar , destruir** , necrosar toda esa zona , pudiendo llegar a verse los **cornetes de la nariz** . Son lesiones totalmente destructivas , y pueden verse, en la sífilis terciaria , **afectadas las vísceras** .

Tambien puede haber afectación del **SNC** , como puede ser el **TABES** , en que **se produce una alteración de la sensibilidad profunda** , y se ven ulceraciones a nivel de la planta del pie, hay problemas para caminar , **no tiene sensibilidad en los pies** , se le forman ulceraciones , el paciente sigue caminando , y la destrucción cada vez es peor .

Esta es una **neurosífilis** , que se llama **TABES DORSAL** .

En la transmisión vertical , de la madre al hijo , puede producirse el **aborto , por la muerte fetal** , y si ese bebe nace podrá presentar diferentes lesiones , como **queratitis , o lesiones a través de la cornea ,que lo podra llevar a una ceguera** .

Las lesiones cutáneas como las que veíamos en la **sífilis secundaria** , se ven en las **plantas de los pies de los bebes** , puede haber lesiones oseas , como **periostitis , lesiones viscerales , y mas tardiamente podria aparecer la triada de Hutchinson** ( incisivos centrales en forma de barril , molares aframbuesados , y nariz en silla de montar ). Esa es una manifestación tardía de esa sífilis congénita .

## TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la **penicilina** . Tambien se hace profilaxis para evitar el contagio , y dependiendo de cual sea la vía tendremos diferentes barreras .

## RESUMEN

En cavidad bucal , podemos encontrarnos con esa lesión primaria , que es el chancro , lesión ulcerada , que puede estar recubierta con una membrana blanquecina . Puede sobreagregarse una infección y, es altamente contagioso .

En el periodo secundario , en mucosa tambien vamos a ver lesiones tipo manchas , que pueden afectar la lengua , la encia , tienen una forma ovalada , y son altamente contagiosas .

En el periodo terciario es raro ver esas lesiones , pero podemos ver lo que es un goma bucal , que puede afectar la lengua , o el paladar , y son lesiones como masas nodulares que incluso con el mismo roce se van a ir erosionando . En este periodo se observa la **“glositis sífilítica”** , ó **“glositis atrofica”** , ó **“lengua de vidrio”** , en que la lengua esta totalmente depapilada , lisa , brillante , pierde las papilas , tiene un aspecto como de vidrio .

Sabemos que a estas lesiones es raro verlas , ya que es raro ver el periodo terciario . Esto se debe a que hay buenos medicamentos , y buenos tratamientos .

## DIAGNOSTICO

Puede ser clínico o de laboratorio .

**El diagnostico de laboratorio puede ser directo , o indirecto .**

### DIAGNOSTICO DIRECTO

El diagnostico directo es poner en evidencia al microorganismo . Eso lo vamos a poder hacer , **aislandolo de las lesiones del periodo primario , y del periodo secundario** .

Se va a hacer **una toma** , y se va a hacer una **observación** . La observación se hace con **un fondo oscuro** , en el que se ven los treponemas brillar , y **hay que ver el desplazamiento** . Recordemos que lo hacen **en línea recta** , y como un rayo cuando hay tormenta . Esto los diferencia de los treponemas comenzales de cavidad oral .

No realizamos cultivo , porque **el treponema pallidum no se puede cultivar** , y no vamos a hacer en general **ninguna tinción** . **La tinción de plata no la hacemos** . Se sustituye por **inmunofluorescencia** , pero no usamos en forma habitual la tinción de plata . Se hace la tinción en fresco , y ya vemos espiroquetas moverse .

### DIAGNOSTICO INDIRECTO

Se hace a través de **pruebas serologicas con antígenos no treponemicos** o inespecíficos , o **antígenos especificos o treponemicos** .

**Las pruebas con antígenos no treponemicos o inespecíficos** , ponen de manifiesto las **reaginas** .

Tenemos dos pruebas : el **VDRL** , o el **RPR** , que es un poco mas sensible ; aunque de rutina se hace el VDRL .

Estas son pruebas de precipitación en que se pone en contacto los treponemas , y estos anticuerpos van a reaccionar con la cardiolipina .

El **VDRL** es un test de gran sensibilidad , pero no es lo mismo que decir de gran especificidad .

Muchas veces pueden darnos **falsos positivos** , por ejemplo **si hay alguna infección viral** o si el paciente tiene **alguna enfermedad autoinmune** , puede dar un falso positivo . Si el diagnostico diera positivo se confirma con una prueba mas especifica , que utilice antígenos treponemicos .

El **VDRL** en el 75% de los pacientes que tienen sífilis primaria , y sífilis latente ( que no hay manifestaciones clinicas , pero que quedan anticuerpos ) , va a dar positivo .

En los pacientes que tienen sífilis secundaria , da positiva esta prueba en el 100% de los casos . Esto es porque en ese periodo es cuando esta el **titulo máximo de anticuerpos** .

Una vez que el paciente se cura , no se negativiza en seguida , y se le hace un seguimiento con estas pruebas , para comprobar que muy lentamente se va a ir negativizando .

Tambien **hay pruebas muy específicas que se hacen con el suero del paciente** , con **antígenos específicos o treponémicos para detectar anticuerpos específicos frente al treponema pallidum ( IgG e IgM )** , y no sobre sustancias liberadas con la destrucción de los mismos .

Vienen en unas láminas prontas con los treponemas ya fijados ( antígenos ) , y se los enfrenta con el suero del paciente . **Son pruebas de inmunofluorescencia indirecta , para detectar esas inmunoglobulinas en el suero del paciente ( IgM , e IgG )** .

**Son pruebas confirmatorias , y es muy raro acá que nos de un falso positivo , ya que son pruebas confirmatorias** .

Tambien se hacen pruebas en el recién nacido , para ver si ese niño esta infectado o no , si hay una sífilis congénita o no . **Si aparecen IgG , son de la mamá , y si aparecen IgM , el bebé ya esta infectado , y tiene una sífilis congénita** .

Estas son pruebas mucho mas específicas , aunque no tan sensibles .

Entonces tenemos pruebas mas específicas , y pruebas mas sensibles .

### ¿ DONDE LOS ENCONTRAMOS ?

En la placa dental , en las zonas mas profundas ; principalmente en la **placa subgingival** ó en el **surco gingival** , en el que las **condiciones anaerobias , favorecen su desarrollo** .

Estos MO producen enfermedades periodontales como **GINGIVITIS y GUNA** (asociación fuso-espiroquetal )

Su **crecimiento es favorecido por el aumento de la profundidad de las bolsas** , y los elementos nutritivos que provienen de la enfermedad gingival .

Se asocian con bacterias produciendo asociaciones fuso-espiroquetales , como sucede en el GUNA

Las especies de cavidad bucal son : **TREPONEMA DENTICOLA , MACRODENTIUM , VINCENTI SOCRANSKY** , etc .

En el **GUNA , el treponema vincenti** , se asocia con una fusobacteria y lo produce.

Hay destrucción de las papilas , quedando truncadas , hay dolor , halitosis , se producen infecciones sobregregadas , una superficie blanquecina recubre las papilas , que al retirarla queda una superficie cruenta , sangrante , y hay mucho dolor .

### **LEPTOSPIRAS Y BORRELLIAS**

En el hombre van a producir **zoonosis** , y no estan muy vinculados a la actividad del odontólogo . Las leptospiras tienen espiras mucho mas apretaditas , y en los extremos forman como unos ganchos .

Son **aerobios estrictos** , y se desplazan con movimientos de rotación y traslación .

Se los puede encontrar por ejemplo en las aguas .

Tenemos las especies de **leptospiras BIFLEXA , e INTERROGANS** (agente causal de la leptospirosis ) .

Se trata de una zoonosis , es decir que el hombre en forma accidental va a contraer esas leptospiras , siendo un eslabón mas de esa cadena .

### **GENERO LEPTOSPIRAS**

#### **RESERVORIO DE LEPTOSPIRAS**

Ratas , ratones , perros , gatos .

Esas leptospiras se van a multiplicar **en los túbulos renales de estos animales** , y van a ser eliminadas en la orina . Esa orina va a contaminar el agua , y el hombre al ingerirla , la puede adquirir , siendo el eslabón final de la cadena .

#### **PUERTA DE ENTRADA**

**Lesiones a nivel de la piel o mucosas , pasando al torrente sanguíneo , incluso al líquido cefalorraquídeo** .

El cuadro es **inespecífico** , hay **ictericia** , el paciente está amarillo , y en los casos en que ya se afecto el **liquido cefalorraquídeo** , puede dar un cuadro de **MENINGITIS** . (cuadro similar al de hepatitis )

### **DIAGNOSTICO**

Se hace primeramente evaluando la relación que pueda tener el huésped con animales infectados , viendo los signos clinicos , hallazgos de laboratorio , **recuperación de esas leptospiras en medios especiales y evidenciar anticuerpos contra las leptospiras** .

### **TRATAMIENTO**

Antibióticos . Para la prevención se potabiliza el agua , se eliminan las ratas .

### **GENERO BORRELIAS**

Son tambien **helicoidales** , tienen las espiras mas amplias y mas escasas , son **microaerofilas y muy móviles** .

Son transmitidas al hombre por la picadura de distintos arthropodos , por ejemplo : los piojos , y las garrapatas . ( tambien se transmiten a traves de zoonosis )

### **BORRELIA BURDORFERI**

Es transmitida por la **picadura de las garrapatas infectadas por este MO** . En la zona de la picadura se va a producir un **eritema** , **los síntomas no son especificos** , **son parecidos a los de una gripe** .

Al comienzo no se pueden detectar anticuerpos especificos .

Se diseminan por vía sanguínea a diferente zonas del organismo . Hay afecciones articulares : comúnmente a nivel de las rodillas , y el paciente tiene un cuadro gripal con dolor en las articulaciones y **en cuadros mas avanzados pueden producir alteraciones neurológicas e incluso cardíacas** .

### **DIAGNOSTICO**

Vamos a recuperar las borrelias en medios especiales , aunque es muy difícil .

### **SEROLOGIA**

Se hace para confirmar la infección , **pero al comienzo no son muy evidentes los anticuerpos** .

### **TRATAMIENTO**

Antibióticos .

Se previene , desparasitando a los animales que conviven con él .

### **BIBLIOGRAFÍA**

Microbiología oral de :

LIÉBANA .

PUMAROLA .

SHAWERSI .



## Clamidias, Mycoplasmas ,Ricketsias y Coccielas

**Clamidias:** Aparecen como cocos con pared similar a las bacterias gram (-).

Son parásitos intracelulares estrictos de los vertebrados, por eso les decía que estas series entran dentro de lo que son los virus.

Los cuadros que producen son **inaparentes y tienden a la cronicidad**. Inaparente porque el microorganismo está infectando al organismo y esa infección no tiene síntomas. Los signos si los buscamos, aparecen, pero el paciente no delata nada, o pueden quedar enmascarados, o son similares a los que se muestran en otras enfermedades infecciosas.

En la clasificación, en un cuadro aparecen saliendo de los virus ó saliendo de las bacterias gram (+), y son del orden de las “clamidiobacterias” y el género es “Clamidia”.

Son **inmóviles** y en su evolución pasan por 2 formas celulares:

Una es la llamada “**corpúsculo elemental**” y la otra “**corpúsculo reticulado**”. El elemental es la forma extracelular que toma la clamidia: es una forma inactiva, incapaz de replicarse; mientras que el corpúsculo reticulado es una formación más sensible, más frágil y es capaz de replicarse dentro de la célula. O sea que para poder tener su ciclo dentro de la célula y poder salir al exterior debe pasar por esos 2 estadios.

El corpúsculo elemental se adhiere y penetra en la célula huésped en una vacuola (fagosoma). Allí se transforma en reticulado y tiene un cambio de tamaño. Luego es liberado.

Hay 3 especies encontradas y son: C. Psittaci, C. Trachomatis, y C. Pneumoniae.

C. Psittaci puede afectar al H pero su reservorio está en aves, mamíferos y reptiles.

Mientras que **Trachomatis y Pneumoniae son parásitos del H**.

Los MO que vimos hasta ahora se clasifican en serotipos para poder dividir la especie.

En el caso de Trachomatis tenemos que es responsable de varias enfermedades:

Una de estas es el TRACOMA, que se da en la conjuntiva ocular, **puede llevar a la ceguera**, y la causante es esa clamidia. Una cantidad de MO producen conjuntivitis, incluso **purulenta**, de ahí la importancia del diagnóstico diferencial para saber el tratamiento que será diferente según el MO involucrado; puede ser un virus, un gonococo, una clamidia, un estafilococo, etc.

El Tracoma puede ser causado por 4 de los serotipos de la Clamidia Trachomatis.

Luego hay 3 serotipos que producen el **LINFOGRANULOMA VENÉREO, que es una enf de transmisión directa por vía sexual, donde la clamidia se aloja en los ganglios con adenomegalia- adenopatía; puede fistulizar y demorar en remitir**. Incluso las infecciones de gonorrea pueden estar combinadas con infecciones por clamidia. Como en el caso de los gonococos puede dar una infección con fibrosis pudiendo llevar a la esterilidad, la diferencia está en que **la fístula es inguinal y toma los ganglios**.

Luego hay otros serotipos capaces de provocar conjuntivitis algo más leve que el tracoma, e infecciones tb de tipo genital.

En el caso de Psittaci la enfermedad es producida en loros (psitacosis), palomas (ornitosis se llama en aves que no son loros), y se transmite al H. Es una infección respiratoria en el ser humano también.

El problema es cuando se nos enferma la cotorra.

En ese esquema podemos ver el ciclo de lo que es el corpúsculo elemental, el reticulado y algún dato más sobre estas enfermedades.

**Mykoplasmas-** Son **procariotas pequeños sin pared, lo que sí tienen es membrana**.

Capaces de vida libre, pero si están parasitando tienen afinidad por las membranas (**parásito de la membrana**) cuando ingresan al organismo.

La mayoría de las especies que producen enfermedades en el H son o pueden ser **flora comensal del aparato tanto respiratorio como urogenital**.

Dentro de la clasificación lo ponemos dentro de los MOLICUTES. Hasta ahora habíamos visto FIRMICUTES (los gram (+) por tener pared más rígida; también vimos los TENDERICUTES (gram (-) por tener pared más suave).

CUTES viene de cobertura.



Dentro de los géneros de mollicutes tenemos a los mycoplasmas y ureoplasmas.

La forma básica es ocoide o esférica, con un diámetro de unos 300 nanómetros (mycoplasmas). Además de su forma básica los podemos encontrar como filamentosos, como estrellados.

Tienen una membrana citoplasmática con esteroides y poca cantidad de bases guanina-citosina, por eso necesitan parasitar otras membranas para complementar esas deficiencias que tiene en su exterior. Al no tener pared es sensible a la lisis osmótica y los ATB que actúan sobre la pared, como los betalactámicos (cefalosporinas y penicilinas) no van a tener efecto porque no tienen pared. **Habría que utilizar un ATB capaz de destruir la membrana**; esta en sus componentes es bastante similar a la de las células somáticas.

Como cualquier MO oportunista una baja de defensas o una toma excesiva de ATB que borre la flora asociada podría dar enfermedades.

En el caso del aparato respiratorio puede dar una **NEUMONÍA ATÍPICA**, llamada así porque **sus signos no coinciden con los de las infecciones que son dadas por bacterias**. Se le suma a los signos de cualquier respiratoria afección que son extrapulmonares, pudiendo marcar las **articulaciones**, hay una **otitis que puede ser media o externa, anemias hemolíticas**, síntomas y signos que no se corresponden con infecciones respiratorias producidas por bacterias.

En el caso de Ureoplasmas pueden llegar a encontrarse en infecciones genitales pero casi siempre asociados a otras infecciones de origen bacteriano como la gonorrea. Pero en las infecciones que no son gonocócicas en el 50% podemos encontrar clamidias y en un 10% ureoplasmas.

**Las infecciones respiratorias eran sólo de mycoplasmas**, las de ureoplasmas están dentro de la clasificación de infecciones genitales no gonocócicas, como pasa con las espiroquetas.

El diagnóstico en general no es de tipo directo, es decir, no se busca el MO en la lesión. Lo que se hace para diagnóstico indirecto es **buscar las Ig G e Ig M** y se las enfrenta a anticuerpos específicos para los mycoplasmas. Tal cual.

**Rickettsias**- Son parásitos procariotas intracelulares estrictos con pared de gram (-), como las clamidias.

Afectan al H **a través de vectores animados como pulgas, piojos, garrapatas, ácaros**.

La clasificación de rickettsias es por varios criterios. Nosotros las clasificamos según la patología que producen.

Tenemos **2 grupos: "tifus" y "fiebres manchadas"**: es una fiebre donde aparecen manchas en la piel. El grupo tifus no existe en nuestro medio.

Dentro de las del tipo de fiebres manchadas hay una que podemos ver en nuestro medio: la **Rickettsia Conorii, que es transmitida por garrapatas**.

La puerta de entrada de las rickettsias es por la picadura de alguno de estos bichos; la diseminación ocurre luego dentro del organismo con una **afinidad especial por el epitelio de los capilares**. Una vez que se instala allí se produce una **hiperplasia del endotelio con el consecuente cierre de la luz y extravasación de eritrocitos**, posible necrosis de la zona que ese capilar está alimentando, y los capilares afectados son los de la piel, los del miocardio y los del cerebro.

Hay un grupo "**Coccielas**", que antes se las consideraba dentro de las rickettsias, pero ahora se consideran un grupo aparte. Las Coccielas son el agente causal de la **FIEBRE Q**, que fue diagnosticada acá en obreros rurales.

La especie causal de la fiebre Q es la **Cocciela Burnetti**, mucho gusto.

La Burnetti es un cocobacilo que puede presentar varias formas, es **intracelular** e infecta a diversos artrópodos y al ganado, como así tb animales selváticos. Monitos y loros de la feria secuestrados de otros países.

**En la fiebre Q tenemos 2 formas celulares**: la más pequeña, que es la que resiste a los cambios medioambientales extracelulares. Es la importante. La otra es intracelular.

Esta fiebre presenta formas aguda y crónica. **La crónica puede producir endocarditis, y la aguda fiebre, neumonía y hepatitis.**

El principal reservorio para la infección humana de *Coccidia Burnetti* es el ganado. Se vió en tambos incluso, manejando al animal vivo en el rodeo y luego también en operarios que lo carneaban. El contagio entre humanos es poco frecuente.

Se hace un diagnóstico **directo** se toma sangre o tejidos y se los cultiva en “cultivos celulares” o “huevos embrionados”. El indirecto es por búsqueda de anticuerpos, siempre el indirecto es la búsqueda de la respuesta inmunológica y el directo de cualquier infecciosa es la búsqueda del MO causal en la lesión.

## Antimicrobianos

Vamos a hablar de los mecanismos de acción de los diferentes antimicrobianos, y de los mecanismos de resistencia, y de distintas pruebas de laboratorio, para determinar que antibiótico vamos a utilizar en cada caso.

Vemos un esquema en donde están expuestos, por un lado el antibiótico, y por otro lado el paciente, la infección que tiene, y los MO involucrados.

En microbiología, vamos a hacer hincapié en los dos aspectos que relacionan la ..... azul, es decir el antibiótico con los MO involucrados.

Vamos a ver características de esos antibióticos y que relación tienen con esos MO involucrados en el tipo de infección.

Los antimicrobianos son sustancias que pueden tener diferentes orígenes, que puede ser natural, esto quiere decir que son sintetizados por alguna bacteria, o por algún hongo.

También los antimicrobianos se pueden clasificar según el origen, que puede ser **sintético** o **semisintético**, es decir los que tienen una base natural que se le insertan radicales u otro elemento que le mejore propiedades, como la farmacodinamia y la farmacocinética. Estas sustancias antimicrobianas que pueden tener diferentes orígenes van a actuar sobre los MO, teniendo una acción bacteriostática o bactericida.

También cumplen con ciertas **condiciones de especificidad**. La especificidad tiene que ver con un **espectro de acción**, que marca sobre cuáles MO van a actuar.

**Cada uno de los distintos antimicrobianos van a actuar en determinados sitios de acción.**

Tienen también una **elevada potencia biológica**, y esto es que son activos a la menor concentración posible.

Nosotros en el laboratorio vamos a determinar a qué concentraciones van a ser efectivos.

Así tendremos **concentraciones inhibitorias**, **concentraciones bactericidas**, y cuando hablamos de potencia biológica, es que sean activos a la menor concentración posible.

Otra característica deseable es que tengan **toxicidad selectiva**, es decir que sean tóxicos para la célula bacteriana, pero no para la célula del huésped.

Algunos antimicrobianos por el blanco de acción en el que actúan son muy **tóxicos para el huésped**. Por ejemplo los **que actúan en la membrana de la bacteria procarionta, que es igual a la membrana de la célula eucariota**, entonces si esos van a ser tóxicos.

**La acción bacteriostática es en cuanto a inhibición en el desarrollo**, y bactericida, en cuanto a que matan a la bacteria.

**El espectro de acción es el grupo de MO, que abarca ese antibiótico.**

El origen natural es que es producido por algunas bacterias como ser del género **Bacillus polymixa**, que sintetiza la polimixina, o un hongo, el **penicilium notatum** que produce la penicilina.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN**

Para esto deben fijarse a la estructura de la bacteria, y así tenemos **los que se van a fijar a nivel de la pared bacteriana**, sobre su **síntesis proteica (sobre los ribosomas)**, otros **sobre la membrana citoplasmática**, otros que van a actuar **sobre los ácidos nucleicos**.

Algunos van a **inhibir la síntesis de precursores de las bases purínicas y pirimidínicas**, para la formación de los ácidos nucleicos.

Otros van a **interferir con la replicación del ADN**.

### **Antimicrobianos que actúan sobre la pared.**

Recuerden la pared bacteriana que estaba formada por estos dos aminoazúcares, el **N-ACETILGLUCOSAMINA**, y el **N-ACETILMURAMICO**, dispuestos en forma lineal unidos a su vez por cadenas de 4 péptidos, que se entrelazaban entre sí para conformar esa estructura. Recuerden que para la bacteria, la pared es una estructura básica y fundamental para la vida, aunque hay excepciones en que no la tienen, o la han perdido, y estas excepciones confirman la regla.

Las células procariontas son las que tienen esa pared bacteriana, y esta es vital para la supervivencia de la bacteria. Entonces la síntesis de peptidoglicanos se va dando en etapas, primero a nivel del

citoplasma se van sintetizando precursores ,que se van uniendo de a poco las cadenas de 4 aminoácidos ( glucosamina , y acetilmurámico ) .

Esto se da a nivel del citoplasma , y luego a través de la membrana , hasta que quedan hacia fuera de la membrana ,y toman la estructura final , bien unida , bien de bloque ,que conforma el peptidoglicano .

Entonces van a haber distintos antibióticos que van a actuar a nivel de la síntesis de la pared en las distintas etapas Por ejemplo los **betalactámicos como penicilinas , cefalosporinas , carbapenemes** .

Los **betalactámicos** actúan en la última etapa de **transpeptidación** que le da la estructura sólida a la pared, en que se producen los enlaces finales . Reciben ese nombre porque tienen un anillo betalactámico . Las bacterias que los inactivan , le rompen el anillo betalactámico.

Los **glucopéptidos** tienen un mecanismo diferente a los betalactámicos ; se unen al aminoácido **D-ALANINA** , que está unido al murámico , e impiden que continúe la formación de la pared .

La **BACITRACINA** impide el transporte de las subunidades hacia la parte externa de la membrana para llegar a formar parte de la pared .

La síntesis de la pared se da en diferentes etapas en el citoplasma , y en la última porción de la membrana que es por fuera de esta .

O sea que los antibióticos van a actuar en diferentes momentos , en diferentes sitios de la formación de la pared . Así es que la bacteria muere .

#### **Otros mecanismos de acción : antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas .**

Recuerden que los ribosomas de la célula procariota son más pequeños que los de la célula eucariota , tienen dos fracciones : una fracción o subunidad **30s** , y otra **50s** .

Lo que hacen los antibióticos básicamente es **unirse a las subunidades** .

Entonces lo que va a pasar es que se interrumpe la síntesis de proteínas , o se sintetizan proteínas , pero son proteínas anómalas , que están modificadas , que no son proteínas normales .o sea que se bloquea la síntesis , o se sintetizan proteínas anómalas .

Otro blanco de acción para los antimicrobianos es la **membrana citoplasmática** , y aquí tenemos a las polimixinas , que básicamente **los que actúan sobre la pared van a ser bactericidas , y no van a ser tóxicos para las células del huésped** , porque las células eucariotas no tienen pared . A nivel del ribosoma , tampoco , van a atacar a la célula procariota , pero en el caso de **los fármacos que actúan sobre la membrana citoplasmática de los procariotas , también van a tener efectos tóxicos sobre la célula del huésped , ya que la membrana citoplasmática del huésped , es muy similar a la de los procariotas .**

**Básicamente lo que hacen es crear canales en la membrana** , y como la membrana actúa como barrera osmótica regulando el pasaje de iones del exterior al interior , y viceversa ,se pierden sustancias elementales , y la bacteria muere . Esto quiere decir que actúan como desorganizando la membrana citoplasmática .

#### **Fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos**

Fármacos que **inhiben lo que es la duplicación del ADN** ( Rifampicina , Quinolonas y Sulfas )

La Rifampicina por ejemplo , las quinolonas ,las sulfas que son sintéticos , y lo que van a hacer ,es inhibir ciertos precursores que dan las bases puricas y pirimidínicas , que son los precursores de esos ácidos nucleicos .

#### **MECANISMOS DE DEFENSA BACTERIANA FRENTE A LOS DISTINTOS ANTI MICROBIANOS .**

Con el tiempo aparece lo que es la resistencia a los antibióticos .

Estos se descubren en forma accidental en un cultivo de estafilococos aureus , en el que una de las placas se había contaminado con un hongo , y alrededor de él se había producido un halo de inhibición .Ahi se vio que el hongo estaba produciendo alguna sustancia que producía inhibición .

Ahora lo que está pasando es que hay antibióticos que ya no sirven para bacterias que inicialmente servían . Esto significa que las bacterias van adquiriendo resistencia por diferentes mecanismos .

Además puede pasar que se adquiera resistencia a un antibiótico , en una determinada población , pero puede pasar que por turismo , etc , se transmita esa resistencia a otra población .

## MECANISMOS DE ADQUISICIÓN DE RESISTENCIA

### 1) Inactivación del antibiótico (por producción de b-lactamasa :estafilococos)

Aca se inactiva el anillo b-lactámico , y para que esto no suceda , se le agrega a este anillo , ácido clavulánico. Así, la enzima no lo puede atacar .

El mecanismo bacteriano para adquirir más resistencia es la producción de más b-lactamasa .

### 2) Inhibición de los blancos o sitios de acción .

Aca se modifica el blanco de acción del antibiótico , de forma tal que el ATB encuentre un sitio modificado , y no pueda actuar .

### 3) Impedimento de entrada al sitio de acción .

### 4) Influjo del ATB

El ATB así como entra a la célula , sale , y no puede actuar .

### 5) Modificación de la vía metabólica (por ejemplo con producción de una sustancia fundamental para la vida celular )

Teniendo en cuenta que el antibiótico inhibe esa vía metabólica . La bacteria encuentra una **vía metabólica alternativa** , para compensar la inactivada por el antibiótico , y así encuentra otro mecanismo de defensa .

### 6) Mutación ( mecanismo genético )

A través de las vías de transferencia , en que la bacteria , adquiere material genético.

Estas son conjugación , en la que tenemos dos células , una fértil , que le transfiere material genético a la otra a nivel del **plasmido** , en los que están codificados los mecanismos de resistencia bacteriana .

Este tipo de transmisión es horizontal , pero a su vez , la célula que adquirió resistencia puede transmitir resistencia verticalmente a su descendencia .

Por transformación es cuando se obtiene material genético de una célula lisada , por competencia .

Transducción : interviene un virus que afecta bacterias , un bacteriófago , donde puede haber infectado una célula , y haber adquirido material genético de esa célula que infectó , lo que es un virus falso , y cuando va a infectar otra célula bacteriana , le transmite ese material genético . Todo esto es como se puede adquirir en forma genética , la resistencia .

Entonces tenemos los determinantes genéticos **cromosómicos** , por un lado , y los **plasmídicos** . Recuerden que el cromosoma es el material genético principal de la célula

Y los plásmidos son el material genético accesorio , que no codificaba elementos vitales para la célula , aunque por ejemplo la resistencia a los antibióticos , muchas veces está en los plásmidos.

Como consecuencia de esto podemos tener transferencia vertical , en la que una célula que adquirió material genético que le permitió tener resistencia a los antibióticos , lo transmite a su descendencia , ya que las bacterias se multiplican por fisión binaria , y por esto , una célula hija es igual a la célula madre , adquiriendo esa resistencia .

Tiene mucha importancia en los últimos tiempos la adquisición de resistencia por parte de los MO, ya que vamos a tener que modificar los antibióticos , o no los vamos a poder combatir .

Un ejemplo es la vancomicina , que se utiliza para los estafilococos , debido a que estos adquirieron resistencia a la penicilina , y ya se han empezado a encontrar cepas , resistentes a la vancomicina . El uso indiscriminado de antibióticos en los últimos tiempos , fue lo que provocó esto .

Los antibióticos usados en una afección viral no producen nada , y no solamente no producen nada , sino que además va a producir que la flora microbiana que se encuentra , la indígena , va a cambiar , los MO que forman parte de la flora normal capaz que serán destruidos y todavía podríamos sobreagregar una infección por un MO oportunista .

Entonces no hay que recetar ATB en forma indiscriminada , y recomendar no automedicarse .  
La clase que viene vamos a ver que ATB , y que dosis sirven para los diferentes MO.  
Tambien hablaremos de ANTIBIOGRAMA , que son para determinar que ATB sirven , para cada MO  
, que dosis , etc.

## TESTS DE SENSIBILIDAD FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS

(mar 28/06/05)

Lo que nosotros queremos testear es frente a un determinado antibiótico como se comporta un determinado microorganismo , que es la cepa problema .Esto es , si es inhibido o no , y tambien vamos a ver con que dosis de antibiótico vamos a trabajar .

Esto lo vamos a ver con las técnicas de difusión .

Hay tres tipos de pruebas , o tests :

- 1) difusión en agar (PLACA DE PETRI )
- 2) dilución. (TUBODILUCION )
- 3) difusión y dilución. (E- TEST)

### 1) Técnica o test de tubodilución

Tenemos por un lado una serie de tubos , de medios de cultivo , que lo que tienen es básicamente caldo de cultivo sin microorganismos , y lo que se quiere hacer es una dilución del antibiótico en presencia del microorganismo .

El primer tubo contiene 9,9 ml de caldo de cultivo , y se le agrega 0,1 ml de ATB .

Lo que se hace es transferir al segundo tubo , 5 ml del primer tubo que contiene caldo de cultivo con antibiótico . Aca se logra una primer dilución con un total de 10 ml .

Luego hacemos una segunda dilución , y ponemos 5 ml del segundo tubo , que ya estaba diluido , en el tercer tubo , y obtenemos una segunda dilución de , tambien 10 ml.

Asi sucesivamente hago lo mismo con los tubos restantes , y **cada vez voy a tener menor concentracion de ATB** , en los distintos tubos con medio de cultivo .

En este caso tenemos 8 tubos , pero eso depende de que dilución quieres lograr .

O sea que en el primer tubo tengo la máxima concentración de ATB , y en el ultimo , la minima .

Lo que tienen los diferentes tubos no es caldo de cultivo , es **medio de cultivo** , es decir que no tiene microorganismos . Entonces lo que voy obteniendo es una dilución en el medio de cultivo .

Eso es la primer parte del test , y hay que hacer un control , para ver que no falle la técnica.

Tenemos también 2 medios de control , lo que tienen en un primer momento , es , el primer tubo , medio de cultivo con MO , y el segundo , simplemente , medio de cultivo .

Lo importante aca es que estamos testeando solo un antibiótico , con la cepa problema .

### SEGUNDA ETAPA : AGREGAMOS EL MICROORGANISMO .

Agregamos una cantidad especifica de MO , medida por el patron de Mc Farland , que me va a servir para medir cuanta concentracon de MO tengo .

Sabemos que para saber cuanta concentración de MO hay en un medio de cultivo liquido , es complicado , ya que lo que vemos es turbidez , un velo , etc .

**Entonces el patron de Mc Farland es una determinada turbidez** , en un medio liquido , que ni siquiera contiene microorganismos , es una sust. Química , que sirve para compararlo con la turbidez de ese cultivo que voy a hacer . Entonces cuando tengo turbidesees similares , ya se cuantos MO tengo en mi tubo prueba , para testear .

A cada uno de los tubos prueba , se le agrega 0,1 ml de microorganismos , al medio de cultivo .

En los tubos control vamos a tener en ambos medio de cultivo , y **a uno le vamos a agregar 0,1 ml de MO** .

### TERCERA ETAPA

**Llevamos a incubar al MO de 18-24hs** , y voy a leer luego , para ver como reaccionó frente a este ATB .

Vamos a ver que es lo que paso con los tubos .

Los primeros 4 tubos , no tuvieron ningun tipo de turbidez , y a partir del quinto tubo en adelante empiezo a tener cada vez mayor turbidez .

**Este aumento en la turbidez , se debe a que cada vez tengo menor concentración de ATB** .



Después tengo que ver , que paso con los controles . Lo que se tiene que ver es que en el medio control que tengo al MO , tengo que tener crecimiento . Si no hubiera tenido crecimiento , quiere decir que el MO no estaba viable .y en el tubo que solo tenia medio de cultivo , si hubo crecimiento , quiere decir que hubo contaminación .

Entonces los controles sirven para chequear falsos positivos o falsos negativos .

Aca vamos a evaluar la **minima concentración inhibitoria** que se observa en el cuarto tubo , que **es el que a simple vista , no nos muestra turbidez** , y tiene la minima concentración de ATB que inhibe a los MO.

Ahora lo que vamos a hacer , es ver si realmente no hay crecimiento , y lo que vamos a hacer es **sembrar el contenido del tubo en un medio de cultivo solido , en un agar** . Aca vamos a poder ver colonias , y no turbidez que no nos sirve para hacer un recuento .

**El procedimiento lo vamos a hacer con los cuatro tubos que no presentaron crecimiento** , a simple vista . es decir que vamos a sembrar 4 placas de petri .

Observamos que recién en el cuarto tubo hay crecimiento con formación de colonias y consideramos que la primer placa en donde no hay crecimiento , que es la tercera , es la que tiene la **“minima concentración bactericida”** .

Esto quiere decir que **aca se logra destruir al MO** , y que aun después de sembrado , no aparece . En un paciente hay que utilizar la minima concentración posible por la toxicidad .

Entonces esta técnica nos sirve para ver como se comporta el MO , frente a un determinado ATB , en determinada concentración , y además determinar la MINIMA CONCENTRACIÓN BACTERICIDA , E INHIBITORIA .

Si ya se que ATB utilizar , el experimento me sirve para ver que concentración utilizar .

## 2) Test de difusión (placa de petri)

### Los hacemos sobre un medio solido .

Vamos a empezar hablando de la técnica de KIRBY BAUER ,O ANTIBIOGRAMA .

Vamos a utilizar placas de petri , con un medio solido , **un agar llamado MÜLLER HINTON** .Es un medio específico para esta técnica que nos va a permitir el desarrollo de determinadas bacterias patógenas que nos interesa testear , y tiene un PH adecuado , con pocos inhibidores . Asi , nos permite el desarrollo de las principales patógenas que vamos a querer testear cuando estamos frente a una infección , y **ver que ATB vamos a utilizar** .

Vamos a necesitar medio de MÜLLER HINTON , solido en placas de petri ; discos de ATB que son de papel de filtro , y vienen en unos dispensadores que es un tubito finito .

Siempre tenemos que trabajar con técnica aséptica ,para no contaminar el medio .

Esos discos estan impregnados en un ATB diferente , cada uno y **la diferencia con la técnica de dilución es que podemos testear , frente a la bacteria problema , mas de un ATB a la vez** .

Entonces vamos a utilizar varios discos de ATB , cada uno con un ATB diferente .

Debemos preparar una suspensión con la bacteria problema , ajustándola a ese patron de turbidez .

La técnica debe hacerse de forma estandarizada, asi cuando se va a leer se pueden interpretar los resultados bien , y de la misma forma por cualquiera .

Asi que vamos a obtener ese caldo con ese patron de turbidez , ajustado a la turbidez del medio de Mc Farland .

Aca vamos a sembrar en forma uniforme toda la placa , a diferencia de otras siembras en otras placas anteriores que ya hicimos , se siembra con un hisopo , que se introduce en el tubo que tiene el caldo de la bacteria problema , se lo apreta en las paredes del tubo , para que no este tan empapado , y se pasa el hisopo en todas las direcciones de la placa , para lograr una siembra uniforme .

Luego vamos a sacar los disquitos de los dispensadores , y los vamos a colocar sobre el agar que ya esta sembrado , con técnica aseptica .una vez que ya apoyamos el disco sobre el agar , empieza a difundir el ATB , y ya no se puede correr el disco a otra posición .

Hay que colocar los discos bien separados entre si para que no se toquen los halos entre si , y tampoco hay que colocarlos muy hacia el borde , para que el halo no quede cortado con el borde . Luego llevamos a incubar , y vamos a observar si hay desarrollo alrededor de cada uno de los discos , o si se formaron esos halos de inhibición .

Esto se interpreta midiendo los halos de inhibición , con una regla , y el valor se lo compara con el de una tabla que nos indica , si es sensible , resistente , y puede pasar que alrededor del disco no se forme ningun halo , y a ese ATB , no lo vamos a utilizar porque no es efectivo, porque los MO crecieron alrededor de ese ATB .

Otra posibilidad es que dentro del halo de inhibición se formen algunas coloñitas , que tienen resistencia , y a ese ATB , tampoco lo vamos a utilizar .

Esta técnica es mas facil de hacer que la anterior , y podemos testear varios tipos de ATB a la vez .

La desventaja es que **solo evalua si es sensible o es resistente a tal o cual ATB** , y solo eso .

No podemos determinar concentraciones exactas como la CIM , o la CBM , como en el caso anterior, a menos que hagamos una tubodilucion . Siempre utilizamos un unico MO en un cultivo puro .

Si dentro del halo se ven colonias , eso quiere decir o que no es un cultivo puro , o que hay mutantes .

### 3) E – TEST ( técnica para cultivo en placa )

Es una combinación de pruebas de sensibilidad , que combina difusión en agar y tubodilución .

Se utiliza tambien medio solido , cultivo puro , medio de Mc Farland , vamos a sembrar la placa de igual forma , pero en vez de utilizar disquitos de papel de filtro , impregnados en ATB , utilizamos unas tiras de papel de filtro que van a tener como los disquitos las iniciales del ATB .

La concentración del ATB en la tira , va de mayor a menor concentración , a lo largo de la tira .

No es uniforme , a diferencia de los discos .

Entonces , llevamos la tira a la placa de petri , y lo llevamos a incubar .

Aca tambien se va a formar una inhibición porque el ATB difunde , y **hasta donde llega el halo , es la minima concentración inhibitoria** . una marquita después , ya es la minima bactericida .-

Entonces decimos que mezcla los conceptos , porque es una técnica de difusión , pero que nos da una idea mas acabada de una concentración de ATB .

Entonces , medimos el halo , y lo comparamos con el mapa que trae el fabricante .

Asi sabremos que para determinado MO , tal ATB es efectivo , si se forma un halo de determinadas características , de una medida comprendida entre tanto y tanto , y no tiene porque ser un halo enorme .

**Siempre hay que ir a una tabla que ya tiene estipulado el halo que tiene que formar el ATB , para determinado MO .**

O sea, que tal ATB , con tal halo para determinado MO , es el que nos sirve . Eso ya esta determinado .

## CLASIFICACIÓN DE VIRUS

Diferencia entre microorganismos

virus

rickettsias

clamidias

micoplasmas

bacterias

Ya hemos estudiado bacterias, algunas de estructuras complejas, algunas cumplen un ciclo de multiplicación intracelular como es el caso de las Clamidias y el caso de las Rickettsias. Las Clamidias tienen un ciclo de multiplicación diferente al que tienen otras bacterias. O sea que tenemos distintas bacterias según tengan o no parasitismo intracelular.

Los virus tienen una dependencia total de la célula que infectan, necesitan de la maquinaria de la propia célula para replicarse, son parásitos intracelulares estrictos, hay gran variedad de virus que pueden infectar células animales, vegetales, hongos e incluso bacterias.

Los virus que infectan las células bacterianas se llaman bacteriófagos.

Nosotros hablaremos de virus que infectan células del hombre y de los animales y entonces reciben el nombre de virus animales.

Los virus pueden tener la información genética que determinan la estructura de ese virus y su comportamiento como parásito en forma de ADN o en forma de ARN, hay virus ARN y virus ADN.

Los virus NO tienen la capacidad de tener metabolismo propio, NO tienen la capacidad para multiplicarse por sí solos sino que necesitan de la maquinaria metabólica de la célula que infectan.

Tienen tamaños muy pequeños.

### **VIRUS**

**estructura**

**ácido nucleico**

**simetría**

**membrana de envoltura**

**viroides**

**priones**

CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS ANIMALES (que infectan al hombre y a los animales)

Se clasifican según:

- **el tipo de estructura que tienen**
- **según el tipo de ácido nucleico que tienen**
- **tipo de simetría**
- **presencia o no de membrana de envoltura**

Además de los virus tenemos otro tipo de microorganismos entre comillas, que son los **viroides**, otros tipo de elementos patógenos que encontramos son los priones.

NO se conocen viroides que infecten al hombre, son estructuras constituidas exclusivamente de ácido ribonucleico (ARN) de bajo peso molecular capaz de infectar plantas, tienen un mecanismo de acción diferente al de los virus, pero actúan a nivel intracelular.

Los **priones** son estructuras proteicas de bajo peso molecular que NO tienen ácido nucleico, que tienen capacidad de AMPLIFICARSE (NO podemos decir de multiplicarse) y producir patología en animales y algunas veces en el hombre, encefalopatía espongiiforme, enfermedades lentas en el hombre y en los animales.

Los virus tienen un tamaño variable, pero son muy pequeños en relación con los otros microorganismos que ustedes conocen, tienen un tamaño 100 a 1000 veces más pequeño que el de las células infectadas.

Los virus tienen una **estructura básica** que es el **ácido nucleico** y una **cubierta o capa de proteínas**, una pared, que se llama **cápside**.

Al conjunto de **ácido nucleico + la cápside se le denomina nucleocápside o core**.

Además, en muchos virus aparece una tercera estructura, más externa, que envuelve a la nucleocápside y se llama **envoltura o peplos (membrana de envoltura dijo en el teórico)**. En algunos virus pueden observarse otros elementos (por ej cuerpos laterales en los poxvirus).

## CÁPSIDE

Del griego caps=caja tiene encomendadas funciones importantes tales como:

- **proteger** el genoma viral
- determinar la **antigenicidad** del virus
- **en los virus sin envoltura iniciar la infección** de una célula susceptible

La cápside está formada por **múltiples subunidades** que se repiten que son los **capsómeros**, ellas generalmente son visibles al microscopio electrónico.

Cada capsómero está formado por polipéptidos estructurales (protómeros) de uno o de varios tipos, que se disponen de forma simétrica, consecuentemente la nucleocápside adquirirá una **estructura simétrica que podrá ser helicoidal, icosaédrica o compleja**. (Liev)

Los capsómeros pueden ser todos iguales o pueden haber diferencias en algunos de ellos, pero podemos decir que son pequeñas subunidades repetitivas, los virus que presentan variantes en los capsómeros repiten esas variables. Con una pequeña dotación de material genético se logra una macroestructura que cubre el ácido nucleico. Esa cápside formada por los capsómeros puede adoptar diferente estructura y relaciones con el material genético dependiendo del virus en cuestión, algunas de las formas que puede adoptar es la **estructura cúbica (virus de simetría cúbica)** que en la mayoría de los casos adopta una configuración espacial que es la de **ICOSAEDRO, es un poliedro que tiene caras triangulares (forma típica de los virus con simetría cúbica)**.

Algunos de esos virus cúbicos icosaédricos pueden tener una membrana de envoltura, los que no la tienen se llaman **virus desnudos**.

Hay otros virus con **simetría helicoidal**, hay en **forma de bala**, etc.

La forma de disponerse el ácido nucleico dentro de los capsómeros varía y en algunos casos ese ácido nucleico puede tener relaciones químicas (coordinarse) con subunidades de la cápside, en otros casos puede que no tengan relación.

Antes al ácido nucleico viral se le llamaba nucleóide, ahora se prefiere el de **genoma viral**.

Formando parte de la cápside hay estructuras proteicas que presentan diferentes variantes entre diferentes virus que tienen importancia en la unión e infección de las células huésped por los virus.

#### CÁPSIDES DE SIMETRÍA:

- **HELICOIDAL** (los capsómeros se hallan directamente asociados al ácido nucleico, generalmente ARN monocatenario). La nucleocápside en forma de hélice puede ser rígida o flexible. En el último caso, suele presentarse enrollada sobre ella misma y rodeada de una envoltura (Orthomyxoviridae y Paramyxoviridae).
- **ICOSAÉDRICA** (en este caso, los capsómeros se disponen según el modelo de un icosaedro (3 ejes de simetría, 12 vértices, 20 caras triángulos equiláteros y 30 aristas). Cada una de las caras, a su vez está dividida en triángulos más pequeños. El triángulo más pequeño está ocupado por un capsómero, que está compuesto por unidades de estructura idéntica y formadas por polipéptidos. Los capsómeros situados en los vértices están constituidos por cinco unidades estructurales (pentámeros), y el resto por seis (hexámeros). El número de capsómeros es característico de cada familia viral. Cuanto mayor es el virión, más capsómeros posee).
- **COMPLEJA** (en este grupo se sitúan los virus sin simetría definida, y que requieren una descripción individualizada).

#### GENOMA VIRAL

**Una estructura constante que sirve para clasificar a los virus es su ácido nucleico**, constante y básica que determina la patogenicidad de los virus. Hay virus ADN y ARN.

Los virus contienen ADN o ARN como material genético pero NUNCA los dos a la vez.

Por lo tanto los podemos clasificar en ARN y ADN virus, en el hecho de que tengan o no membrana de envoltura.

El **ácido nucleico** además puede estar en forma de una sola cadena, cadena sencilla (**MONOCATENARIO**) o en doble cadena (**BICATENARIO**) (recuerden que en las bacterias era siempre una doble cadena de ADN), además los genomas pueden ser lineales o circulares.

La mayor parte de los virus animales y los que infectan al hombre son **ADN DE DOBLE CADENA**.

**Dentro de los virus ADN de doble cadena envueltos** tenemos los **herpesvirus**, herpesviridae se refiere a la familia (terminación **ae** se refiere a la familia, se usa tanto en virus como en bacterias), tienen también los hepadnaviridae (uno de los **virus de la hepatitis**), tenemos también a los **coxsivirus** que tienen una estructura muy compleja (virus de la viruela, enfermedad que no existe más, desde el punto de vista biológico y epidemiológico se ha vuelto a considerar porque es una potencial arma biológica).

**El virus de la hepatitis B tiene doble cadena pero ellas no son iguales una respecto a la otra.**

## Los virus ADN son en su mayoría bicatenarios

## Los virus ARN en su mayoría son monocatenarios

Algunos virus con ARN tienen el genoma dividido en varios fragmentos o segmentos (por ej orthomyxoviridae, reoviridae) o está constituido por dos copias exactas (retroviridae).

Los **reovirus** son los que afectan principalmente al hombre.

Algunos virus tienen la característica de tener su **genoma segmentado**, no tienen una única hebra sino más de una hebra.

El tamaño de las moléculas de ácido nucleico viral varía mucho; las moléculas más grandes suelen ser de ADN, mientras que las más pequeñas pueden ser de ARN o ADN, las moléculas de ARN oscilan de 3,5 kilobases a 27 kb, mientras que las de ADN lo hacen entre 3 y 275 kb. Algunos genomas virales, tanto ARN como ADN contienen proteínas unidas de forma covalente a los extremos de las cadenas, con funciones claves en el proceso de replicación.

## ENVOLTURA

La envoltura viral es una capa **lipoproteica** que el virus adquiere al pasar a través de la membrana nuclear o citoplasmática de la célula infectada. Los lípidos de la envoltura viral proceden de la célula infectada, pero las proteínas suelen ser proteínas virales que han desplazado a las proteínas celulares originales. La mayoría de los virus con envoltura poseen, además, unas espículas o proyecciones exteriores de naturaleza glucoproteica, que están adheridas a la envoltura. En estas espículas se encuentran las **proteínas de fijación**, que se unirán a los receptores específicos de la célula susceptible a la infección. (Liev)

## INFECCIÓN VIRAL

Infección viral a nivel celular

- adherencia o adsorción
- penetración
- descapsidación
- expresión genoma viral
- síntesis de ácido nucleico viral
- síntesis proteínas virales
- maduración o ensamblaje
- liberación

Los virus son patógenos intracelulares obligados o estrictos, con un ciclo intracelular muy particular, hay que analizar como se da la infección viral a nivel celular pero por otro lado tenemos que analizar lo que pasa a nivel del organismo en general, un organismo animal o humano que es muy complejo, tenemos que ver lo que sucede a nivel general en ese individuo.

La infección viral a nivel celular tiene las distintas etapas anotadas arriba, **una etapa de adherencia** en donde tiene que existir algún tipo de receptor a nivel molecular en la superficie celular que el virus reconoce y entonces se puede adherir, para establecer un contacto próximo, el virus tiene que tener estructuras en su superficie que le permitan captar o interactuar con ese receptor, el bloqueo de esta fase impide el inicio de la infección.

Luego se produce la **penetración** que puede ser por:

- **fusión de membranas** (sucede entre la envoltura del virus, con la membrana citoplasmática (fusión directa) o con la membrana del endosoma o vesícula plasmática formada por endocitosis. En ambos casos, se genera una abertura por la que la nucleocápside del virus se libera en el citoplasma de la célula). Virus con envoltura.
- o **por endocitosis** de la célula huésped (pinocitosis o VIROPEXIS, consiste en una invaginación de la membrana citoplasmática en el lugar donde se ha adherido el virus, de esta manera, **se forman vacuolas o vesículas plasmáticas que llevan dentro viriones**, este mecanismo de penetración es el que con mayor frecuencia utilizan los virus sin envoltura)
- o **por penetración directa** (se produce a través de la membrana por mecanismos no bien conocidos, que sólo permiten la entrada del genoma. Este tipo de penetración tiene lugar en algunos virus sin envoltura)

El virus se adhiere a la membrana citoplasmática de la célula susceptible y penetra, luego sufre un proceso de **descapsidación** en la que el virus se desprende de la cápside por medio de **enzimas proteicas celulares, que la degradan, y se libera el ácido nucleico**, al hacerlo hay una expresión de su genoma que sigue un ciclo ordenado, el virus modifica la célula huésped, expresa su genoma en la primera etapa, el objetivo en la primera etapa es el de multiplicación del ácido nucleico, lo esencial del virus es su genoma entonces **una vez que ha entrado en una célula lo que hace es amplificar su genoma y luego va a determinar la síntesis de estructuras proteicas** que forman parte de la cápside. Luego de amplificado el genoma y de formadas las estructuras de la cápside se produce el ensamblaje de esas estructuras proteicas de la cápside cubriendo el material genético.

El lugar de la síntesis de los componentes virales es distinto según se trate de virus con ARN o ADN. **La mayoría de los virus con ADN se multiplican en el núcleo de la célula, y dependen de ARN polimerasas celulares.** Los poxvirus (virus con ADN) son la excepción ya que, al llevar sus propias ARN polimerasas, se multiplican en el citoplasma. **En cambio, los virus ARN, con muy pocas excepciones, se multiplican en el citoplasma celular.**

Durante la biosíntesis se pueden distinguir dos períodos o fases:

- **fase temprana** -en la que se transcriben ARNm precoces, que llevan información para codificar proteínas precoces que realizan diversas funciones, tales como inhibir la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas de la célula infectada, constituir una matriz (en el núcleo o en el citoplasma) en el interior de la cual se replicará el ácido nucleico, y sintetizar el ADN o ARN viral. El ARN viral monocatenario con polaridad (+) actúa como ARNm precoz, mientras que el ARN viral de polaridad (-) tiene que transcribirse antes a (+) por medio de una ARN polimerasa dependiente de ARN viral llamada **transcriptasa**, que está situada en virión. En el caso de virus con ADN, la transcripción a ARNm suele realizarse por medio de ARN polimerasas celulares, a excepción de los poxvirus (son los virus más complejos), que utilizan sus propias polimerasas. Los retrovirus poseen ARN (+), y podrían servir como ARN mensajeros; sin embargo, su genoma es copiado por una transcriptasa inversa viral en ADN (-). El ARN del híbrido formado es degradado posteriormente, las cadenas de ADN (-) son convertidas en ADN bicatenario (actividad ARNasa y ADN polimerasa de la transcriptasa inversa). El producto resultante, ADN bicatenario, es transcrito finalmente por una ARN-polimerasa de la célula hospedadora, para formar ARN vírico.



- **Fase tardía** -en este período de tiempo se transcriben otros ARNm tardíos, que llevan información para sintetizar proteínas virales tardías, que son componentes estructurales del virión, y enzimas para realizar la morfogénesis o maduración del virus. En general, los virus de mayor tamaño y mayor complejidad (Poxvirus, Herpesvirus) tienen más independencia de las funciones celulares que los virus más pequeños.

Hay virus que cuando se liberan lisan la célula huésped, mientras que hay otros que modifican las estructuras de la superficie, se liberan por gemación sin destruir la célula.

La **maduración o ensamblaje** es el proceso por el que los diversos componentes (**ácido nucleico y proteínas**) virales se unen de forma espontánea, ordenada y escalonada **para formar la nucleocápside**. Es un proceso AUTOCATALÍTICO no muy bien conocido, **que tiene lugar en el citoplasma** (virus ARN excepto por ej Orthomyxoviridae) **o en el núcleo** (virus ADN excepto por ej Poxviridae). **En este último caso, las proteínas del cápside, una vez sintetizadas en los ribosomas del citoplasma emigran al núcleo para formar allí la nucleocápside.**

En la liberación o salida del virus de la célula infectada, hay que distinguir fundamentalmente dos mecanismos, según se trate de virus sin envoltura o con envoltura. En los primeros (sin envoltura o desnudos), no parecen existir mecanismos de salida específicos, sino que las células infectadas se lisan liberando las partículas virales almacenadas en el citoplasma. La salida al exterior de los virus con envoltura se efectúa mediante gemación o exocitosis, por una zona de la membrana citoplasmática (en la mayoría de los virus con ARN) o nuclear (en la mayoría de los virus con ADN) en la que glucoproteínas virales han desplazado a proteínas celulares. Algunos virus con ADN, que adquieren la envoltura a su paso por la membrana nuclear, pueden atravesar el citoplasma en el interior de vesículas, hasta que, por un fenómeno de fusión con la membrana celular, salen al exterior.

La maduración y liberación NO siempre es un proceso eficaz, ya que frecuentemente se observan, junto a los virus completos, cápsides vacías sin ácido nucleico dentro u otras partículas aberrantes que no son infectivas.

Las células afectadas en algunas ocasiones son incapaces de determinar la replicación viral (infección abortiva), en otros casos, los virus pueden ejercer un efecto letal, que se pone de manifiesto en los cultivos celulares por el denominado efecto citopático (se describe más abajo). A veces, los virus pueden persistir en las células durante largos períodos de tiempo, ya sea produciendo viriones, manteniéndose latentes o provocando un efecto de transformación celular.

Los detalles de la amplificación, del ciclo a nivel celular lo vamos a ver con más detalle cuando estudiemos cada uno de los virus particularmente, hay diferencias en el ciclo según el virus y hay diferencias que tienen implicancia en la patología y mecanismos de agresión del virus.

En la infección de la célula por el virus tenemos al principio un período llamado de eclipse durante el cual el virus se está amplificando, pero en donde NO observamos modificaciones en las características genotípicas de esa célula. En etapas posteriores, de tiempo muy variable entre diferentes virus, se comienza a liberar el virus, se puede detectar por técnicas moleculares dentro de la célula y fuera cuando se empieza a liberar de la célula.

Los cultivos para bacterias tienen medios con los nutrientes necesarios para ella, pero no tenían células vivas, eran inertes, para cultivar los virus debemos utilizar **cultivos celulares**, el desarrollo de los cultivos celulares permitió el desarrollo de la virología, antes la virología se basaba en la observación de los tejidos infectados y nada más, no había como amplificar eso.

La forma de estudiar la patología viral y detectar la presencia de virus en un principio era mediante la inoculación en animales de experimentación, eran etapas muy primitivas en el conocimiento de la biología viral. Posteriormente se pudieron obtener células de los distintos órganos y tejidos y cultivarlas in vitro, estos cultivos celulares sirven para que los virus se multipliquen, este ciclo se puede observar y detectar fácilmente en un cultivo celular, en el cual coloco las células en un caldo de cultivo con nutrientes, coloco el virus y veo que en esas células al principio no hay alteraciones, pero luego de un tiempo veo que empiezan a aparecer elementos que me indican que esa célula está modificada por el virus, es la etapa de virus asociada a célula y después se empieza a dar la liberación del virus. Algo similar sucede en nuestros tejidos cuando sucede la infección por ellos.

### **INFECCIÓN viral a nivel celular**

**Hay mecanismos de alteración directos e indirectos de la células, que son diversos según el virus infectante y la célula infectada**

**Mecanismos directos** – afectación de los procesos celulares de transcripción, transducción, replicación del ADN, de maduración (son los producidos por los propios virus)

- Inserción en el genoma celular de material genético viral
- Alteraciones de la membrana celular (composición molecular)
- Alteraciones del citoesqueleto
- Alteraciones de los mecanismos de regulación del ciclo celular

En la etapa final de la infección viral la célula se modifica en la zona por donde el virus va a salir, esa célula en esa zona ha adquirido moléculas características de la membrana viral, o sea que la célula infectada en su superficie expresa información genética del virus, digamos que la célula se viste con antígenos virales, entonces el organismo puede reconocer a esa célula como extraña porque está llena de antígenos del virus entonces reacciona contra esa célula como si fuera un elemento extraño (interviene el complejo mayor de histocompatibilidad para presentar los antígenos virales en la superficie de la célula, MHC o HLA).

Recordar que el daño a otras células por ataque del sistema inmune a las células alteradas se podía dar también en el caso de las bacterias, la fiebre reumática, la glomerulonefritis difusa aguda eran cuadros que tenían una base inmunopatológica, este tipo de reacciones también se ve en alteraciones de las membranas de algunas células por los virus.

### **Mecanismos indirectos**

**Originados en una respuesta inmunitaria**

### **INFECCIÓN VIRAL**

#### **VIAS DE PENETRACIÓN:**

- **MUCOSAS**
- orofaríngea – herpesvirus, papilomavirus
- intestinal – rotavirus, picornavirus, hepatovirus, calivirus
- genital – papilomavirus, retrovirus, haspenvirus, hepnavirus
- conjuntival – adenovirus, picornavirus, retrovirus, herpesvirus

- **PIEL** -microtraumatismos – herpesvirus, hepadnavirus, papilomavirus
- **RESPIRATORIA**
- **DIGESTIVA**
- **SEXUAL**
- **PARENTERAL**
- **CONGÉNITA**

El modo de transmisión depende del tropismo del virus por la célula huésped, receptores de la célula huésped para el virus.

Los virus CON envoltura son en general más frágiles, siendo muy sensibles a las condiciones ambientales, requieren tener su membrana intacta, por ello muchos de ellos necesitan contactos que eviten o reduzcan su exposición al exterior, como pasa por ej en las inoculaciones transcutáneas, picadura de artrópodo, mordedura (virus de la rabia, no hay en nuestro país) o inoculaciones directas de sangre (vih). Los virus sin envoltura suelen ser más resistentes a la acción de los agentes externos, del jugo gástrico y las sales biliares del tubo digestivo; por ello, muchos pueden transmitirse por vía fecal-oral, como es el caso de los enterovirus, entre los que se encuentra el virus de la poliomielitis.

Es necesario que el odontólogo utilice medidas de barrera porque están particularmente expuestos a los aerosoles que les llegarán a nivel conjuntival y orofaríngeo si no usan tapabocas y los lentes.

La acción patógena va a depender de diversos factores inherentes al microorganismo y al hospedador.

Generalmente las infecciones por virus son ASINTOMÁTICAS, cuando se producen cuadros clínicos la mayoría de las veces son AGUDOS AUTOLIMITADOS, y solamente unos pocos virus comprometen la vida de un individuo (p ej rabia y vih).

Según la extensión de la infección hablamos de:

- viriasis localizada -cuando el virus se multiplica y permanece en la puerta de entrada
- viriasis generalizada -puede infectar varios órganos

Algunos producen cuadros crónicos, agudos, infecciones latentes (recurrentes)

Algunos pueden producir neoplasias

### **INFECCIÓN VIRAL**

- multiplicación viral en la zona de penetración
- diseminación superficial sobre epitelios
- invasión sub-epitelial y linfática
- viremia, diferentes órganos
- invasión del SNC en el curso de una viremia, también invasión por la vía renal

Pasos que siguen en general los virus que penetran a nivel de piel

viremia = virus libres en el plasma o asociados estructuras celulares como linfocitos, monocitos, plaquetas, etc

## INFECCIÓN AGUDA E INFECCIÓN CRÓNICA

### INTERFERONES HUMANOS

	ALFA	BETA	GAMMA
Fuente	Todas las células	Todas las células	Linfocitos T
Agente inductor	Infección viral, ARN	Infección viral, ARN (sobre todo de doble cadena)	Antígenos
Actividad antiviral	+++	+++	+
Act. Inmuno regulatoria	+	+	+++

Los mecanismos de defensa contra los virus pueden derivar de las dos ramas del sistema inmune tanto de la rama específica como inespecífica, mirar teórico de hipersensibilidad.

Los interferones son glucoproteínas que tienen acción antiviral, que no es una acción antiviral específica para un virus sino que es activa contra cualquier virus que en ese momento esté presente, **ACCIÓN INESPECÍFICA**.

Acción específica contra los virus estaba dada por la respuesta inmune específica, dentro de ella los anticuerpos.

Los interferones producidos por células inmunes y por las propias células infectadas por los virus son liberados al medio y se unen a las células infectadas y a las no infectadas produciendo la síntesis de moléculas de acción antiviral, algunas de esas proteínas inducidas tienen función enzimática degradando el ácido nucleico viral,  **aumentando la producción de moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad para tener una mayor presentación de antígenos virales en la superficie de las células infectadas**, también se induce la **producción de proteínas que detienen la síntesis proteica de las células de modo que esas células ya no van a servir para que el virus se amplifique más** al no poder utilizar ese metabolismo de la célula huésped, también hay otras muchas funciones.

**El interferón gamma amplifica la respuesta inmunitaria, hace más activos a los macrófagos y a las células natural killer** que favorecerán el control de la infección.

Es decir que hay una respuesta a la infección viral que es INESPECÍFICA frente al virus inductor pero que es específica de ESPECIE, los interferones humanos son diferentes a los interferones animales, y que tiene como resultado que se liberen glicoproteínas que hacen que a las células que no están infectadas las protejan, previene que se infecten, mientras que a las células infectadas las hace más visible ante el sistema inmune y a su vez activan al sistema inmune para que tenga más eficacia.

El proceso de **infección viral** es muy variable al igual que lo que pasaba con las bacterias, puede darse un **cuadro agudo o un cuadro crónico**, algunas enfermedades virales dan cuadros muy específicos mientras que otras dan cuadros muy inespecíficos tipo gripales que se confunden con los producidos por otros virus u otras bacterias.

En lo referente al virus del VIH cuando se comenzó a estudiar se hablaba de una latencia viral, pero se vió que no era así porque en realidad al momento de la infección viral, en realidad hay una multiplicación viral a ritmo variable pero continuamente, NO es verdad que el virus quede dormido, latente.

En el caso del herpes el virus nunca termina de eliminarse del cuerpo sino que queda una cantidad mínima del virus que siempre puede volverse a reactivar produciendo manifestaciones clínicas, NO se termina de eliminar por completo, queda en un estado latente pero cuando el individuo se expone al sol o pasa por un estado de bajas defensas el virus se reactiva.

## DIAGNÓSTICO

Puede ser:

### DIRECTOS

- tinción histológica y microscopía óptica buscando cuerpos de inclusión
- técnicas inmunomicroscópicas, detección de antígenos virales
- microscopía electrónica
- técnicas moleculares (detección de genomas virales por métodos de hibridación de ácidos nucleicos y amplificación de genomas virales mediante reacción en cadena de la polimerasa)
- cultivos celulares
- inoculación en animales de experimentación, huevo embrionario
- diagnóstico virológico rápido

### INDIRECTOS

- fijación del complemento
- inhibición de la hemaglutinación (IH)
- hemaglutinación pasiva
- inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- enzimoimmunoanálisis (ELISA)
- radioimmunoanálisis (RIA)
- western-blot

### DIAGNÓSTICO DIRECTO

En los métodos directos se utilizan muestras (células o líquidos provenientes de un enfermo), que deberán obtenerse preferiblemente en los primeros días de la enfermedad.

## CULTIVOS CELULARES

La multiplicación viral se puede detectar por efecto citopático = cambios en la morfología de las células, formación de sincicios, desprendimientos de la monocapa, modificaciones de la superficie de las células infectadas (por ej hemadsorción).

Actualmente, para el aislamiento e identificación de un virus a partir de una muestra se utiliza fundamentalmente esta técnica. Es el método de referencia porque es sensible (si existe una partícula viral infecciosa, se multiplicará y formará gran cantidad de viriones) y permite aislarlo. Existen varios tipos: cultivos primarios; o cultivos de células procedentes de explantes de animales o embriones; cultivo de células diploides, células normales que permiten un número limitado de pases; y cultivo de líneas celulares continuas, que son inmortales, ya que permiten un número ilimitado de pases o subcultivos.

La alteración de las células en un cultivo celular tiene el nombre de efecto citopático, que es un cambio en la morfología de la células que a veces se desprenden o se unen con los sincicios dado por las modificaciones de la membrana, **cambian de forma, se redondean, cambian de refringencia y también pueden presentar antígenos distintos o características especiales de su superficie que yo las pueda reconocer**. Así que como en los medios de cultivo bacterianos miro la morfología de las colonias, el color, el tamaño, etc, en el caso de los virus lo que miro son las células, veo si se han alterado, esto mediante distintos tipos de técnicas. Esto digamos que era habitual en el diagnóstico de algunas virosis importantes del punto de vista epidemiológico y NO se utilizaban en las virosis de evolución aguda con clínica característica.

Para el cultivo celular se obtiene un órgano de un animal, se separan las células mediante enzimas (que destruyen las estructuras de unión intercelular), ellas son separadas y suspendidas en un medio de cultivo que tiene nutrientes para esas células. Esas células se adhieren al medio de cultivo y van a formar una monocapa. En algunas circunstancias luego de varios cultivos adquieren la posibilidad de tener una multiplicación indefinida que es lo que recibe el nombre de **línea celular**, o sea que hay cultivos primarios que son los cultivos que obtengo de las células de un órgano, se forma una alfombra de células que tapizan la pared del tubo o frasco donde están colocadas y servirán de soporte para que luego agregue los virus, en ese caso el cultivo celular tiene células sanas, lo miro con la microscopía óptica común y veo las características de las células, vemos las características estándares, propias de lo que es habitual para ese tipo de células. En ese cultivo primario se pueden hacer un número limitado de pasajes, de ese cultivo primario se pueden sacar algunas células y hacer otro pasaje, otro cultivo, un subcultivo, es decir una amplificación de ese cultivo primario, pero se pueden hacer un número limitado de pasajes, en algunos casos las células adquieren la capacidad de multiplicación ilimitada, a eso se le llaman líneas celulares (líneas continuas), después van a ver que cuando se habla de diagnóstico en un cultivo celular a veces se dice que es una línea continua o es un cultivo primario, esto es importante porque **para preparar una vacuna NO puedo utilizar una línea continua que tiene una potencialidad de desarrollo ilimitado porque eventualmente es una célula cancerígena**, entonces para determinado tipo de cosas tengo que utilizar un cultivo en donde las células no tengan esa modificación a nivel del núcleo.

Cuando inoculo el virus en un cultivo celular, voy a ver si las células se modifican, voy a ver si las células se alteran, de que manera se alteran y ver si de alguna manera pueda neutralizar esa alteración.

Presencia de antígenos virales

Técnicas moleculares

## Detección de secuencias

El diagnóstico de las infecciones virales es más complejo porque el recurso analítico que tenemos que utilizar para detectar la presencia de los virus son mucho más sofisticados, mucho más costosos, se han ido desarrollando y mejorando paso a paso a lo largo de muchos años, es difícil incorporarlos en cualquier laboratorio de manejo cotidiano.

Hay distintos recursos que utilizamos para hacer el diagnóstico directo, primero podemos hacer la **observación microscópica**, que dijimos que en las primeras etapas era un estudio histopatológico con técnicas de coloración, en las cuales el patólogo muy entrenado podía ver inclusiones en las células características de algunos virus como el rábico, el cox que son muy característicos, se conocían ya virus de este tipo en épocas anteriores al microscopio electrónico.

La utilización de hematoxilina y eosina permiten la detección de cuerpos de inclusión (acumulaciones de componentes virales en el citoplasma o núcleo de las células infectadas) y otros cambios histológicos.

Las técnicas de **microscopía electrónica** NO forman parte del recurso habitual del laboratorio analítico de diagnóstico clínico, de modo que habitualmente se manejan en el ámbito de investigación.

Con esta técnica se permite la observación rápida y directa de partículas virales a partir de una muestra. Tiene dos inconvenientes: se necesita un número mínimo de viriones (10 a las 5 partículas/mL) y no permite distinguir entre dos virus de una misma familia, ya que poseen la misma morfología. El último problema se puede eliminar utilizando inmunosueros específicos.

Para el ámbito clínico tenemos si el recurso de técnicas que se basan en la **detección de antígenos virales**, estas técnicas pueden ser inmunomicroscópicas o sea un antígeno observado al microscopio, antígenos que se han unido a las estructuras celulares que nosotros tenemos, puede ser una detección de antígenos procesando el material de alguna manera.

Los antígenos presentes en una muestra se pueden demostrar por técnicas inmunológicas, que utilizan fundamentalmente anticuerpos marcados con fluorescencia (inmunofluorescencia o IF), enzimas (enzimoinmunoanálisis, EIA o ELISA) e isótopos radioactivos (radioinmunoanálisis o RIA).

Pueden también usarse **técnicas moleculares** que han revolucionado las técnicas diagnósticas, las técnicas moleculares se refieren a la detección de ácidos nucleicos específicos de un genoma dado por técnicas de hibridación o por técnicas de amplificación como PCR (reacción en cadena de la polimerasa), han revolucionado el estudio de la biología celular y han significado un enorme avance en el estudio de las infecciones virales.

En el método de hibridación de ácidos nucleicos las moléculas de ácido nucleico en las muestras se pueden identificar utilizando secuencias conocidas de ácido nucleico marcadas con isótopos radiactivos, biotina, enzimas o fluorescencia (sondas genéticas). Si existe complementariedad (identidad) entre el genoma viral y la sonda utilizada, se unirán y podrá detectarse por medio del marcaje. Estas técnicas tienen una especificidad elevada.

La técnica de amplificación de genoma virales mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una técnica que permite aumentar el número de copias del



genoma viral en muestras patológicas por medio de una polimerasa termoestable. Una vez conseguido el número suficiente de copias, se pueden identificar por la técnica de hibridación. Este método es extraordinariamente sensible porque permite detectar un genoma en 100.000 células infectadas.

Lo que llamamos en realidad específicamente técnicas moleculares son aquellas que detectan secuencias del ácido nucleico viral ya sea por hibridación (cadena complementaria o una sonda de ácido nucleico) o amplificando mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También el diagnóstico de la respuesta inmune específica me puede ser útil en el diagnóstico de algunas virosis, y de hecho ha sido y sigue siendo el recurso diagnóstico más frecuente utilizado a nivel clínico.

Podemos investigar los virus a través de cultivos celulares y mediante **inoculación en animales de experimentación, también inoculación de la muestra en huevo embrionario.**

Con la técnica de inoculación de la muestra en animales de experimentación podemos conocer datos de la clínica que produce el virus, y además pueden obtenerse viriones en cantidad suficiente para estudiarlos más detalladamente. Fue la primera técnica que se utilizó, y actualmente se emplea poco.

La técnica de inoculación de la muestra en huevo embrionario ha sido muy utilizada, y en la actualidad se emplea en casos muy concretos por ej en el virus de la gripe.

**Diagnóstico virológico rápido** – Básicamente, se realiza combinando la centrifugación, de células y muestra, con el uso de anticuerpos monoclonales específicos, que permiten detectar componentes virales en la célula infectada.

## DIAGNÓSTICO INDIRECTO

Se pueden detectar un virus por la presencia de anticuerpos contra él mediante técnicas moleculares de **inmunofluorescencia o con técnicas enzimáticas.**

Como en otras infecciones, **los métodos indirectos o serológicos consisten en demostrar la presencia de anticuerpos específicos** en el suero del paciente. Para poder confirmar o descartar una infección, se requieren dos tomas de sangre: una precoz, en el momento en que aparecen los primeros síntomas, y otra realizada 10-15 días después, con objeto de detectar la conversión serológica (aumento en 4 veces del título de anticuerpos de la segunda muestra, o bien el paso de ausencia de anticuerpos en la primera a la presencia de ellos en la segunda). Otra posibilidad, más rápida, consiste en utilizar métodos que detecten IgM específicas en una única muestra. La detección de IgM indica infección aguda o actual, ya que estas inmunoglobulinas son las primeras que aparecen y desaparecen en el curso de una infección. Por otra parte, al no atravesar la placenta, su detección en el recién nacido demostrará una infección congénita.

**Fijación del complemento** – técnica muy utilizada, que tiende a un total desuso. La reacción antígeno- anticuerpo se demuestra por una fijación de complemento (RFC).

**Inhibición de la hemaglutinación (IH)** – se basa en la propiedad que tienen algunos virus (p ej rubéola) de aglutinar hematíes, propiedad que es inhibida por los anticuerpos séricos del paciente.

**Hemaglutinación pasiva** – el antígeno viral conocido se encuentra unido a hematíes, que podrán ser aglutinados por anticuerpos antiviricos presentes en el suero del enfermo.

**Inmunofluorescencia indirecta (IFI)** – es una técnica muy utilizada que permite observar, en un microscopio adecuado, cualquier anticuerpo mediante la fluorescencia emitida en una reacción antígeno-anticuerpo

**Enzimoimmunoanálisis (ELISA)** – se basa en una reacción de enzimoimmunoensayo en soporte de plástico, es un técnica muy utilizada

**Radioimmunoanálisis (RIA)** – si se ha producido una reacción antígeno-anticuerpo, se detecta por medio de las radiaciones emitidas por isótopos radiactivos.

**Western-Blot** – con esta técnica se pueden determinar anticuerpos y proteínas virales en el suero de los pacientes. Consiste en separar las proteínas (antígenos) virales según su peso molecular, mediante electroforesis. Seguidamente, son transferidas a un filtro de nitrocelulosa, que se incubará con el suero del paciente. Después de lavar, para eliminar elementos no reaccionantes, se añade antiinmunoglobulina humana marcada con una enzima. Tras una nueva incubación y posterior lavado, se añade el correspondiente sustrato; en los puntos en que haya unión Ag-Ac aparecerá una banda coloreada.

Para detectar IgM específicas frente a proteínas virales, se pueden utilizar IFI, ELISA o RIA, por ser técnicas que emplean gammaglobulinas anti IgM marcadas.

A nivel de las distintas virosis que analicemos vamos a ver específicamente cuales son los recursos, cuales son los mecanismos patogénicos a nivel celular y a nivel sistémico y cuales son los recursos diagnósticos específicos aplicados a cada virus y cual es el mecanismo de control de la transmisión de cada una de las enfermedades.

## **TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

Por el echo de que los virus son parásitos intracelulares estrictos y están estrechamente unidos a las células que infectan es difícil encontrar sustancias capaces de impedir la multiplicación viral sin que se afecten las células infectadas y sanas del hospedador. Realmente no existe ninguna sustancia totalmente inocua que tenga actividad antivírica. En la actualidad, sólo existen unos pocos productos que se pueden utilizar en clínica. La mayor parte de ellos son análogos estructurales de nucleósidos, que impiden la síntesis de ácidos nucleicos virales. De todos los análogos, sólo el aciclovir tiene verdaderamente acción selectiva; los demás son bastante tóxicos.

Dentro del apartado de la terapéutica antiviral, merece atención especial el interferón-alfa, que tiene utilidad en las infecciones generalizadas de herpes zóster. Asimismo, es eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por virus de los papilomas, hepatitis crónicas por virus de las hepatitis B y C, y también frente al VIH. Además, presenta sinergismo con la AZT, el foscarnet y otros quimioterápicos.

## **PROFILAXIS**

En general, las medidas profilácticas más eficaces frente a infecciones por virus son los antisueros o inmunoglobulinas específicas, que tienen efectos inmediatos, pero corta duración, y sobre todo las vacunas

Las vacunas antivirales son de tres tipos:

- vacunas inactivadas o muertas: se preparan inactivando suspensiones virales por métodos físicos o químicos. Ejemplos típicos de este tipo son las vacunas de la gripe y de la rabia.
- Vacunas atenuadas: se consiguen, generalmente, seleccionando mutantes atenuados estables que han perdido su virulencia, pero que tienen capacidad de transmitirse y multiplicarse. Las vacunas del sarampión, la parotiditis, la poliomielitis (Sabin), la rubéola y de la fiebre amarilla son de este tipo
- vacunas con subunidades víricas: están constituidas por proteínas víricas que dan lugar a la formación de anticuerpos protectores. En la actualidad ha adquirido mucha importancia este tipo de vacuna, ya que se pueden fabricar mediante la tecnología de ADN recombinante. Este es el caso de la vacuna frente al virus de la hepatitis B, que está constituida exclusivamente por proteína AgHBs (antígeno Australia).

En Lievana también hay un cuadro interesante de quimioterápicos antivirales más utilizados en clínica.

**CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS QUE INFECTAN AL HOMBRE Y A LOS ANIMALES (mc=monocatenario, bc=bicatenario)**

<b>FAMILIA</b>	<b>COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA GENOMA</b>	<b>SIMETRÍA, CÁPSIDE, ENVOLTURA</b>	<b>MIEMBROS MÁS REPRESENTATIVOS</b>
Parvoviridae	ADN monoc, lineal	Icosaédrica, sin envoltura	Virus satélites asociados a adenovirus
Hepadnaviridae	ADN bic, circular	Icosaédrica con envoltura	Virus de la hepatitis B
Papovaviridae	ADN bic, circular	Icosaédrica, sin envoltura	Virus de los papilomas
Adenoviridae	ADN bic, lineal	Icosaédrica, sin envoltura	Producen infecciones respiratorias
Herpesviridae	ADN bic, lineal	Icosaédrica, con envoltura	Herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus
Poxviridae	ADN bic, lineal	Compleja, con envoltura	Virus de la viruela (no hay más patología)
Picornaviridae	ARN monocat, lineal (+)	Icosaédrica, sin envoltura	Virus de la poliomielitis, virus de la hepatitis A

<b>FAMILIA</b>	<b>COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA GENOMA</b>	<b>SIMETRÍA, CÁPSIDE, ENVOLTURA</b>	<b>MIEMBROS MÁS REPRESENTATIVOS</b>
Caliciviridae	ARNmc, lineal (+)	Icosaédrica, sin envoltura	Virus de la hepatitis E
Filoviridae	ARNmc, lineal (+)	Helicoidal, con envoltura	Virus de Marburg y Ebola
Arenaviridae	ARNmc, lineal (-) segmentado	Helicoidal, con envoltura	Virus de Lassa
Rhabdoviridae	ARNmc, lineal (-)	Helicoidal, con envoltura	Virus de la rabia
Retroviridae	ARNmc, lineal (+), diploide	Icosaédrica, con envoltura	Virus de VIH
Flaviviridae	ARNmc, lineal (+)	Desconocida, con envoltura	Virus de la hepatitis C
Togaviridae	ARNmc, lineal (+)	Icosaédrica, con envoltura	Virus de la encefalitis equina de Venezuela
Orthomyxoviridae	ARNmc, lineal (-) segmentado	Helicoidal, con envoltura	Virus de la gripe
Coronaviridae	ARNmc, lineal (+)	Helicoidal, con envoltura	Producen infecciones respiratorias
Bunyaviridae	ARNmc, lineal, segmentado	Helicoidal, con envoltura	Cirus de la fiebre del Valle de Rift
Paramyxoviridae	ARNmc, lineal (-)	Helicoidal, con envoltura	Virus del sarampión, virus de las paperas
Reoviridae	ARNbc, lineal, segmentado	Icosaédrica, sin envoltura	Productores de infecciones intestinales y respiratorias

**BIBLIOGRAFÍA** (información importante de los libros)

- Lievana (pag 298)

## VARIAS FAMILIAS DE VIRUS

Se saco información del libro microbiología de Murray en donde están esquematizados en forma general los virus ARN de interés en patología humana. Está señalada con una flecha los paramixovirus, dentro de los llamados virus ARN con membrana de envoltura tenemos de cadena simple de ARN una serie de géneros y familias diferentes, pero hoy vamos a hablar en particular de la familia paramixoviridae y particularmente del género rububovirus.

### PARAMIXOVIRIDAE

#### RUBUBOVIRUS PAROTIDITIS

**ARN, polaridad negativa, simetría helicoidal, membrana de envoltura, ARN polimerasa, hemaglutinina, neuraminidasa**

Es un virus ARN **de cadena simple**, que tiene membrana de envoltura, es **de polaridad negativa** y NO es segmentado, simetría helicoidal, tiene una ARN polimerasa que codifica una ADN polimerasa, una hemaglutinina y una neuraminidasa (usadas para infectar las células blanco). El que nos interesa en este caso es el llamado virus **rububovirus parotiditis**, que es el agente de lo que comunmente llamamos paperas.

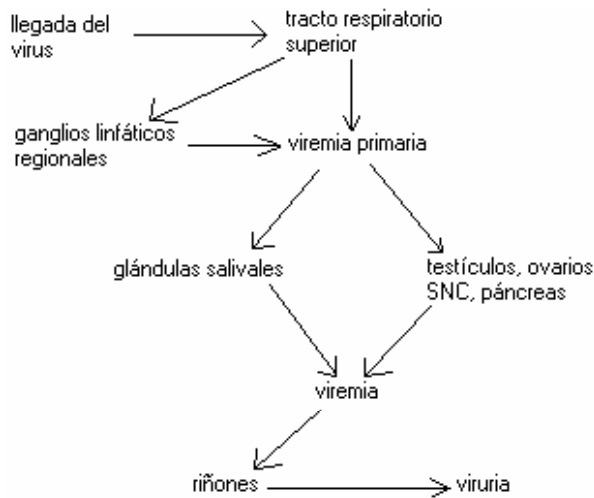
El cuadro patológico que produce es lo que conocemos clinicamente como paperas, que lo más característico para ustedes es la infección de las glándulas salivales. La causa más frecuente de infección, de patología infecciosa aguda en glándulas salivales hasta que se comenzó a hacer una prevención de la enfermedad.

#### PAPERAS

- incubación 16-18 días (14-25)
- cuadro toxiinfeccioso
- afectación parotídea **unilateral, con posterior afectación de la otra glándula**
- ocasionalmente se afecta las glándulas submaxilar y sublingual
- **tumefacción** progresiva de las glándulas afectadas **4-7 días**
- eliminación viral: 2 días (previos) a 7-8 días

Lo que llamamos clinicamente como paperas, corresponde a un cuadro de **infección sistémica** que tiene una manifestación particularmente frecuente a nivel de las parótidas, tiene un período de incubación largo de 16 a 18 días, hay manifestaciones de un **cuadro toxiinfeccioso y específico**, y posteriormente hay una afectación unilateral, en una glándula, que luego se extiende a la otra glándula. Hay un **aumento en el tamaño de la glándula y hay DOLOR**. Ocasionalmente puede haber afectación clínica, manifiesta de las glándulas submaxilares y sublinguales pero lo habitual o frecuente es que sea a nivel parotideo.

El paciente **está eliminando el virus, aun antes de empezar con las manifestaciones clínicas** de modo que a los efectos del contagio, si se quiere hacer un estudio de un brote, se considera 2 días antes de la manifestación parotidea, y varios días después **la eliminación es fundamentalmente por la saliva**.



Del punto de vista de los mecanismos patogénicos, vemos como se produce la patología en un individuo susceptible. Es una patología, como dijimos, con manifestación local, o regional, o multiorgánica, pero **siempre es una patología sistémica, aunque la única manifestación que presente el paciente sea parotidea**. La llegada del virus se produce por transmisión, generalmente por transmisión a través de la saliva, **por gotitas de Pflugger**, directa o indirecta por vía del aire, NO es a través de vectores, porque por la desecación el virus ..... (sería que se destruye), hay una transmisión de proximidad.

Hay una **multiplicación primaria en el tracto respiratorio superior, luego en los ganglios linfáticos regionales**, y a partir de esa multiplicación en la mucosa de el tracto respiratorio y en los ganglios linfáticos regionales se produce un **pasaje de virus a la sangre, es lo que se llama viremia**, se llama viremia primaria porque es la que se produce al principio, al inicio, cuando todavía no hay una manifestación clínica. A partir de la viremia primaria se produce la colonización a distancia donde lo más conspicuo del punto de vista clínico, lo más frecuente, es la manifestación a nivel de glándulas salivales, y además en otros parénquimas, esto es importante fundamentalmente en los adultos, puede haber afectación testicular, en los ovarios, en el sistema nervioso central y en otros. En los niños lo que habitualmente prima, lo que es característico es la afectación de las glándulas salivales, pero en los adultos **NO es infrecuente** la orquitis por **afectación testicular** que puede ser severa y puede llevar a una afectación del parénquima con anospermia y esterilidad, es raro que sea bilateral la afectación (los dos testículos), pero antes de la vacuna era una de las posibles causas de esterilidad en el hombre.

También se plantea que la **afectación pancreática** puede dejar secuelas funcionales, con alteración, por el proceso inflamatorio, pero **NO es un hecho frecuente**.

Lo que si es frecuente es la **afectación en grado variable del sistema nervioso central**, pero habitualmente con manifestaciones mínimas, en general se detectan **cambios en el LCR** en el caso de que al paciente se le haga una punción lumbar, aunque NO es la principal complicación en el curso del proceso, pero si se da frecuentemente. La multiplicación a nivel de los parénquimas da una viremia que sería secundaria, es la **viremia del período de estado**, cursa esa viremia y la eliminación del virus a nivel de la orina, es lo que se llama una viruria, esto NO es lo más importante en cuanto a la transmisión, **lo importante en la transmisión es la etapa primaria cuando hay eliminación del virus por las secreciones salivales y respiratorias**.

- **luego de la pubertad 20-30 por ciento de incidencia de orquitis**
- **alteraciones en el LCR 50 por ciento de los casos**
- **manifestaciones clínicas de meningitis 1-10 por ciento**
- **encefalitis poco frecuente**

Luego de la pubertad hay una 20-30 por ciento de incidencia de orquitis, pero en grado variable, NO siempre es un cuadro severísimo que lleve a la esterilidad, pero puede darse, no es bajo el porcentaje de afectación.

Las alteraciones del LCR indicando que hay un proceso inflamatorio, es muy frecuente, en el 50 por ciento de los casos, pero las manifestaciones clínicas de esa afectación meníngea son mucho menores, del 1-10 por ciento, lo cual no es poco tampoco.

Es poco frecuente la encefalitis, como secuela, se ve progresivamente en el curso de la enfermedad cuando ella ya ha evolucionado y va hacia la curación una **disminución de la agudeza auditiva**, a veces puede persistir mucho tiempo, fundamentalmente cuando la infección es en adultos, o sea que la infección en el niño generalmente es más benigna mientras en el adulto suele ser más severa y puede dejar más secuelas importantes.

## PREVENCIÓN

- inmunización
- vacuna: **cepa atenuada** – en nuestro país integra el plan de inmunización
- reacciones adversas: fiebre, parotiditis, con muy baja frecuencia meningitis
- uso adecuado de las medidas de barrera en la praxis odontológica

Respecto a la praxis odontológica es importante realizarse la inmunización si no han tenido la patología, porque están expuestos, más si hay circulación del virus, **todo lo que sea saliva puede potencialmente contener el virus**. Debemos hacer un adecuado uso de barreras, es fundamental, si se trabaja en las condiciones estrictamente recomendadas por más que no estén inmunizados y por más que el paciente esté eliminando el virus de la papera, las chances de transmitirse, de infectarse por el paciente son lejanas, pero como sabemos que no siempre se respetan o se tienen en cuenta pensamos que es buena la inmunización para el profesional, porque en algunos momentos por más buena voluntad que tengan en algunos casos puede que no puedan implementar todas las barreras. De modo que es posible que se reveen o se ajusten nuevos planes en cuanto a la inmunización de adultos y jóvenes, después de la edad pediátrica se establezca un plan para mantener la inmunidad.

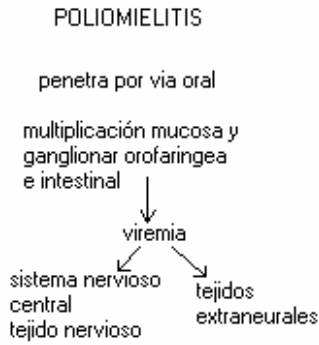
Dentro de la familia de paramixoviridae hay otras muchas especies que son patógenas para el hombre, pero nosotros no las vamos a ver porque estamos seleccionando aquellos que tienen relación con patología bucal.

## PICORNAVIRIDAE

Es otro grupo de virus **ARN**, es importante este grupo en cuando a lo que es patología humana, en cuanto a frecuencia y a diversidad de procesos que producen, son virus pequeños, **de simetría cúbica, de cadena simple, de polaridad positiva**, monocatenario, son virus desnudos es decir que **no tienen membrana de envoltura**.

Dentro de los picornaviridae como agentes de patología humana tenemos el grupo de los **enterovirus, hepatovirus y los rinovirus** (son los agentes de resfrío común, no los vamos a hablar ahora porque es un grupo que ya conocen, producen procesos respiratorios altos, a diferencia de otros virus que dan infecciones respiratorias, es una patología respiratoria aguda, en la cual no hay mayores consecuencias en general, para el paciente, más que la inhabilitación funcional de actividades, puede haber si alguna complicación a nivel del tracto respiratorio superior, o haber complicaciones bacterianas secundarias como puede ser una otitis o una sinusitis pero no vamos a





entrar en este tipo de patologías ahora, hay muchos serotipos diferentes del virus, entonces es muy frecuente que el proceso se repita, es muy frecuente que una persona tenga varias infecciones por rinovirus a lo largo de su vida, y lo más característico es su fácil transmisibilidad).

En lo referente a los **hepatovirus**, ustedes se acuerdan que cuando hablamos de la hepatitis A dijimos que pertenece a este grupo de virus, de picornaviridae.

En este teórico vamos a hablar sobre los enterovirus, que es un grupo complejo

## Enterovirus

- **resistencia a solventes de lípidos porque no tienen membrana de envoltura**
- **resistencia al pH ácido**

Dentro del grupo del picornavirus, los rinovirus NO son resistentes al pH ácido pero los enterovirus SI, esto hace que sean virus muy difíciles de destruir, son virus contra los que **NO hay drogas antivirales de uso clínico** y que son muy resistentes al medio ambiente.

Dentro de los enterovirus hay un número importante de diferentes virus, que se agrupan en especies diferentes que son los **poliovirus**, los **coxsackievirus**, los **echovirus** y los que quedaron separados y se siguen llamando solo enterovirus.

Poliovirus tipos 1,2 y 3

Coxsackievirus A 23 tipos, A1-A24 (el coxsackie 23 es conocido como Echovirus 9)

Coxsackievirus B tipos B1 y B6

De los poliovirus tenemos tres tipos antigénicos diferentes, a su vez hay múltiples genotipos dentro de este tipo antigénico.

El grupo de los coxsackievirus se separan en coxsackievirus A y coxsackievirus B, produciendo diferentes tipos de patologías, hay 23 tipos de coxsackie A y hay uno de ellos que antiguamente se clasificaba como echovirus; hay 6 tipos de virus coxsackie B.

## POLIOVIRUS

### Poliomielitis

### Meningitis

### Síndrome febril

Son agentes productores de un proceso clínico llamado poliomiélitis, pueden dar procesos de **meningitis viral**, aunque en la mayoría de las infecciones se manifiesta **simplemente como un cuadro toxiinfeccioso**, con manifestación febril.

La multiplicación fuera del sistema nervioso, es lo que explica que muchas veces hay mantenimiento de la viremia. **Cuando hay afectación del SNC puede haber la llamada manifestación paralítica, que es lo que conocemos con el nombre de poliomielitis**, la manifestación se produce por **agresión a nivel de las astas anteriores motoras de la médula**, puede haber afectación a nivel del bulbo, también a nivel cortical. Lo más común es la afectación a nivel de las astas motoras y las neuronas afectadas se alteran, y el proceso patológico lleva a una pérdida de la función, a una **parálisis flácida, los músculos inervados por esas neuronas motoras pierden la tonicidad, se atrofian**, de modo que el paciente queda con una secuela paralítica, cuando eso se produce en los primeros años de vida hay trastornos en el desarrollo de los miembros afectados, el niño puede quedar con una pierna pequeña y desarrollo normal de la otra pierna, porque la manifestación es localizada muchas veces, **si es una manifestación a nivel bulbar la evolución es hacia la muerte frecuentemente**, si hay **afectación de músculos respiratorios**, pueden haber dificultades para que el paciente haga una ventilación adecuada. Durante los años en que habían epidemias producidas por este virus se utilizaba un recurso que era poner al paciente en un sistema que hacía expandir el torax creando en ese aparato una presión negativa.

Mostró un esquema, visto también en la UDA 3.1, cuando hablamos de multiplicación de los virus, y de los virus de polaridad positiva, decíamos que los **poliovirus pertenecen a los virus de polaridad positiva**, en donde dice genes tienen bien esquematizada lo que es el genoma del virus, tiene por ejemplo genes estructurales, tiene enzimas como proteasa y polimerasa. **El genoma es ARN de polaridad positiva, esto quiere decir que puede actuar directamente como ARN mensajero, no necesita un complementario, es como si entrara un ARN mensajero en una célula** cuando decimos virus de polaridad positiva. Algo característico que se ve en este tipo de virus, es que producen un único transcripto, que luego es dividido, separado en distintos tipos de proteínas para tener distinta funcionalidad (varias proteínas a partir de un solo transcripto), alguna de esas proteínas son estructurales otras funcionales, etc. Hay una de esas proteínas que es una ARN polimerasa que copia el genoma para dar origen al genoma de los virus hijos. De modo que el virus se expresa por un lado sintetizando proteínas que van a formar parte de las estructuras de los virus hijos, y enzimas funcionales que van a funcionar dentro de la célula huésped, y a su vez tiene que multiplicar su ARN para que luego las partículas proteicas se ensamblen luego alrededor de esas nuevas hebras de ARN que se han formado.

En los cultivos celulares, se ve claramente el efecto citopatógeno de este poliovirus.

## PREVENCIÓN

- inmunización
- vacuna con **cepas atenuadas oral** (sabin)
- vacuna con **cepas inactivadas**

La prevención es mediante inmunización, la vacuna con cepas atenuadas y con la vacuna con cepas inactivadas. Es muy interesante la historia, la vacuna con cepas inactivadas fue la primera que se produjo, fue de suma importancia para detener múltiples focos que potencialmente se iban a desarrollar por la transmisión de este virus.

Posteriormente se desarrolla una cepa atenuada, que tiene la capacidad de producir infección con poca agresividad.

	<b>Vacunas atenuadas</b>	<b>G no viables (vacuna inactivada)</b>
--	--------------------------	---

	<b>Vacunas atenuadas</b>	<b>G no viables (vacuna inactivada)</b>
preparación	Atenuación	inactivación
administración	<b>Ruta natural, única dosis</b>	<b>inyectable</b>
adyuvante	No requiere	<b>Múltiples dosis</b>
seguridad	Puede revertir	requiere
labilidad	Cadena de frío	requiere
costo	<b>Bajo</b>	<b>alto</b>
duración inmunidad	<b>Larga</b>	<b>variable</b>
respuesta	IgG, IgA, celular	IgG

Esto corresponde a un esquema que vimos cuando hablamos de vacunas, fíjense que comparando una vacuna atenuada con una vacuna inactivada, es muy frecuente que de la vacuna atenuada se de una única dosis y eventualmente se da en algunos casos de refuerzo, es muy frecuente que haya que repetir igual, pero siempre son menos dosis para mantener la inmunidad de la población que si lo hacemos con las vacunas inactivadas. El tema es que las vacunas atenuadas se pueden alterar, son más lábiles, necesitan una cadena de frío porque son virus que están ´vivos´ y hay que mantenerlos ´vivos´. Cuando se hacen planes de inmunización y ellos fracasan, puede ser que en esos casos haya fracasado la inmunización, la vacuna. En general las vacunas atenuadas tienden a ser de costo más bajo, dan inmunidad más duradera y determinan una respuesta inmunitaria más completa, porque dan también inmunidad de las mucosas, como que reproducen la infección sistémica, real, la vacuna inactivada inyectable NO reproduce la infección.

**Entonces la vacuna SABIN tiene la característica de dar una buena inmunidad, reproducir la enfermedad, mientras la vacuna SALP (inactivada) da una inmunidad de tipo IgG.**

El tema es que en relación a lo que es la seguridad, hablando de vacunas atenuadas (y de hecho en poliovirus sucede) se ha demostrado que sus virus pueden revertir a cepas de mayor agresividad, o encontrarse con individuos con menores defensas y entonces ese individuo tener manifestaciones clínicas. Entonces la situación es que en los países en los cuales la tasa de infección por el virus de polio es muy baja han optado por utilizar la vacuna inactivada, porque no se puede hacer correr riesgo a nadie en la población por una patología que tiene pocas chances de producirse, en cambio en países de menos recursos donde las condiciones sanitarias no son buenas y donde es posible que los individuos que no se vacunan eficazmente contra la enfermedad puedan contraerla, está indicado y razonable usar vacunas atenuadas y correr ese pequeño riesgo que hay. **Por supuesto que en los individuos en los que se ha diagnosticado una inmunodeficiencia NO se va a utilizar.**

Esta es la situación en el ANO 2004 :), se mostró un mapa donde se señalaban las zonas donde todavía hay poliomielitis, ustedes ven que en América Latina por un mecanismo activo de inmunización constante NO se registran casos, se han registrado

si casos de virus vacunales (de la vacuna) y NO de virus salvajes, en algunos países como USA se ha detectado en algunos casos transmisión pero con manifestaciones atípicas, transmisión del virus atenuado, de hecho fue una de las ventajas que se planteó con la vacuna oral fue que vacunando a parte de la población como el virus se elimina viable se inmunizaba gran parte de la población porque el virus se transmitía por el mismo mecanismo que el virus natural, entonces gran parte de la población aun cuando se inmuniza activamente, que se le hubiera dado la vacuna, indirectamente a través de la eliminación del virus por los vacunados esa población va a quedar también inmunizada, es un efecto de amplificación de la inmunidad a nivel de la comunidad. Esto tiene sus riesgos porque esa amplificación NO es planificada, entonces los inmunodeprimidos pueden tener manifestación, pero no son habitualmente las infecciones severas que se ven con el virus natural, entonces por esto no se plantea que esas vacunas sean retiradas del mercado.

La patología está controlada por la inmunización constante.

Respecto a los otros virus, van a ver que los virus coxsackie, echovirus, enterovirus propiamente dicho, muchos de ellos dan cuadros comunes, frente al síndrome clínico muchas veces no se sabe cual es el agente. Pueden dar cuadros de meningitis aséptica, este término es clínico, pero es absurdo en realidad, se refiere a la época en que se puncionaba al paciente, se obtenía líquido -sería cefalorraquídeo- y se hacían cultivos para bacterias NO viéndose nada porque son virus y no bacterias, por lo tanto el término es erróneo pero sigue siendo utilizado y se lo ve en muchos textos.

La **herpangina** ya la han visto en otros teóricos, es una manifestación en las mucosas, en general **en la mucosa orofaríngea** cercana a los pilares posteriores, velo de paladar y en la úvula hay un **eritema**, luego formación de **vesículas** que tarda más o menos una semana, es molesta, dolorosa y se puede acompañar de manifestaciones sistémicas. En general es bien posterior, ahí tienen diagnóstico diferencial con lo que es la infección por herpes, que da también manifestaciones de tipo vesicular pero que afecta otras áreas de la cavidad bucal, aparece más extendida hacia sectores anteriores de la boca. La herpangina también puede dar manifestaciones febriles inespecíficas, el paciente está decaído, tiene un **cuadro febril**, si se hace serología se puede detectar una seroconversión, es decir un **aumento de anticuerpos para un virus del grupo de Coxsackie**. Puede haber lesiones a nivel conjuntival (ocular) con un cuadro de conjuntivitis y **síndrome de manos-pies-boca**, en esta patología ven la formación de vesículas que tienen una base indurada, lo más habitual es que se vea en los dedos en niños pequeños, en las caras laterales de los dedos, no es tan frecuente que se vea en las palmas, hay un cuadro febril de decaimiento, rechazo del alimento, aparecen lesiones vesiculares limitadas a las manos a los pies y a la boca. Mostró fotos de vesículas a nivel bucal, a nivel plantar (planta de pie). A nivel de manos la manifestación puede plantear diagnóstico diferencial con herpes, porque puede haber lesiones herpéticas, pero en general afectan una zona, la lesión herpética en piel cuando se da es localizada en una zona mientras que en esta otra enfermedad las localizaciones de las lesiones son en varias zonas, ya lo vemos en el nombre de la enfermedad. En el niño pequeño puede haber un rash sobre todo a nivel de las nalgas que acompañan el cuadro sistémico de fiebre. Vemos otra imagen de las lesiones, son vesículas que luego se ulceran, empieza con una lesión de tipo eritematoso.

### **Coxsackie A**

Meningitis aséptica

herpangina

síndrome febril

conjuntivitis

síndrome mano-pies-boca

## Coxsackie B

Meningitis aséptica  
síndrome neonatal grave  
miopericarditis  
encefalitis  
pleurodinia  
síndrome febril

Los virus del grupo coxsackie B también pueden dar la meningitis aséptica, pueden dar infecciones en el recién nacido, la madre adquiere el virus días previos al parto transmitiéndolo al niño, puede dar infecciones sistémicas graves en el niño con afectación cardíaca (miocarditis, miopericarditis, encefalitis, cuadro febril, pleurodinia es un cuadro doloroso de afectación a nivel torácico sumamente intenso que es bastante característico pero que NO deja secuelas generalmente, el paciente tiene dificultad para su función ventilatoria por el dolor.

Echovirus  
meningitis aséptica  
conjuntivitis

.....  
.....  
.....

En los echovirus ven que se repite el cuadro febril, la meningitis, la conjuntivitis, de modo que frente a un cuadro de estos es difícil saber si no se hace un estudio específico cual es el agente, si tenemos una herpangina o una enfermedad de manos-pies-boca nos orientaríamos a un coxsackie A, pero el resto de las manifestaciones pueden ser por cualquiera de los virus de este grupo. En el caso del síndrome de manos pies y boca se describe que también puede ser producido por los enterovirus pero lo más frecuente es que sea por coxsackie A.

Enterovirus 68-71  
meningitis

.....  
.....

## PREVENCIÓN

- control de transmisión
- medidas de higiene
- personal y ambiental

A diferencia de lo que planteábamos con virus polio, **NO hay medidas de prevención específicas**, ustedes ven que son diferentes agentes, con diferente composición antigénica y el peso de la patología que producen es muy variable en el humano, no se han desarrollado vacunas específicas para cada uno de ellos, deberían ser vacunas específicas para cada uno de los antígenos de las especies involucradas, no es viable desde el punto de vista funcional, además la agresividad de algunas cepas es muy

variable en la población, no se justifica hacer medidas de salud pública generales, lo que **si es importante es que son virus muy resistentes a las condiciones ambientales, son virus no envueltos por lo que aguantan condiciones bastante extremas, no son afectados por variaciones de pH, de modo que es fundamental controlar la transmisión mediante medidas de higiene personal y ambiental,** individuos que tengan sintomatología que pueda corresponder a un virus del grupo de los enterovirus siempre deberemos tener las medidas de **higiene personal del lavado de manos, correcto lavado de los alimentos, control sanitario de las aguas** de recreación, durante mucho tiempo uno de los puntos claves en la transmisión que es un enterovirus también, era la playa, por la alta contaminación de origen fecal, de modo que todo lo que sea control de transmisión directa o indirecta es lo que nos puede proteger de la transmisión por este tipo de gérmenes, no tenemos medidas específicas. En el caso de ustedes si diagnostican clínicamente, o plantean una herpangina o un síndrome de manos-pies-boca, tienen que tener particular cuidado, obviamente que siempre lo tienen que tener, pero ahí saben que ahí puede haber eliminación del virus para el cual ustedes no tienen desarrollada la inmunidad, tal vez, ustedes no lo saben.

## **VIRUS ADN DE DOBLE CADENA SIN MEMBRANA DE ENVOLTURA**

Hasta ahora hemos visto virus ADN, y dentro de ellos todo el grupo de herpes virus. Hoy vamos a hablar de virus ADN de doble cadena pero que no tienen membrana de envoltura. Recuerden que en el herpes virus se describía una simetría helicoidal con una membrana externa. Los virus que vamos a nombrar hoy tienen **doble cadena y simetría cúbica, pero son virus desnudos**. Los virus desnudos tienen mayor capacidad de supervivencia en el medio ambiente, tienen mayor resistencia a los agentes físicos y químicos. Son más difíciles de destruir. La próxima vez vamos a hablar de los virus de la hepatitis. El virus de la hepatitis B. está dentro del grupo de los Hepadnaviridae, que es un virus ADN.

### **PAPOVAVIRUS**

El grupo Papovavirus comprende 2 géneros diferentes que son:

Papilomavirus

Poliomavirus, no lo vamos a ver.

#### **Papilomavirus:**

Pueden producir diferentes tipos de patología en el hombre. **Se caracterizan por infectar y replicar en el epitelio escamoso**. Producen infecciones cutáneas y mucosas. Hay diferencias en las capacidades patógenas de las distintas especies del género y diferentes formas de presentación y pronóstico en relación a las mismas. Desde el punto de vista estructural son **virus de simetría cúbica**, con una **cápside icosaédrica formada fundamentalmente por 2 proteínas**:

una es la llamada **L1**, y otra menor llamada **L2**.

Desde el punto de vista de su **genoma** se reconocen **3 regiones**:

en una región se codifican proteínas de función **reguladora**,

en otra región se codifican proteínas vinculadas a la **replicación viral**,

y en la otra se codifican las proteínas estructurales que **forman la cápside**.

Según las diferencias en su genoma se clasifican en tipos, subtipos y variantes.

La diferencia en cuanto a la acción patógena se refiere a la **capacidad potencial de acción oncogénica en las células infectadas, y esto es variable según los diferentes tipos**.

La infección se produce por **penetración de las partículas virales en las células basales del epitelio, a partir de erosiones mínimas**. En la primera etapa a nivel basal hay una multiplicación no productiva, es decir, que el virus se mantiene a razón de 1 copia por célula promedialmente. No hay hasta ahora una amplia producción de virus.

**A medida que las células del epitelio se van diferenciando**, cuando se diferencian hasta queratinocitos, **el virus se expresa y se multiplica** y aumenta el número de copias del ADN viral, y se sintetizan también las proteínas de la cápside y hay una amplificación del virus.

La relación del virus con la célula no es igual en todas las zonas del epitelio, ni para todos los subtipos de virus; hay algunos que son más agresivos y producen distinto tipo de agresión en el epitelio. Mientras tanto, otros mantienen una infección crónica pero no tienen una evolución neoplásica ni una agresividad mayor.

Decíamos que en las células basales se mantenía una copia por célula, a medida que se va avanzando y se va diferenciando epitelio y en las capas suprabasales se observa una alteración en la célula cuando está infectada, y es por que hay una mayor expresión del genoma viral; **se observan las células modificadas, con núcleos hiper cromáticos de contorno irregular y una vacuola citoplasmática: éstos son los llamados Coilocitos**.

En esta etapa **son lesiones productivas en las que se detecta el antígeno viral**, asociado en un porcentaje alto de los casos a la replicación del virus.



Cuando el virus se expresa hay multiplicación activa de virus, existiendo muchos virus por célula, produciéndose cambios morfológicos que se ven con técnicas histológicas.

**En las lesiones malignas**, cuando éstas lesiones tienen una evolutividad diferente, de mayor agresividad tisular y regional, hay alteraciones nucleares celulares muy importantes, como la **alteración de las mitosis**, se altera la estructura tisular en forma mucho más marcada y aquí sucede algo diferente:

**no hay activa multiplicación de virus.**

Aquí el genoma viral se integra al de la célula huésped. Y lo modifica.

**En las benignas sí había mucha multiplicación de virus.**

Esta malignidad se asocia a determinados tipos de Papilomavirus, y no a todos. El genoma del virus se integra al genoma celular y **altera genes reguladores de la célula normal**; son genes que controlan a su vez la transcripción de otros genes. En el caso de la infección por Papilomavirus que producen malignización **se modifica la transcripción de 2 genes que controlan el ciclo celular:**

**son los genes L6 y L7.**

Así se produce una multiplicación desordenada y alterada de las células afectadas, no existiendo ningún tipo de control, **sin ningún mecanismo de apoptosis** por falta del control celular. El virus actúa en forma indirecta alterando mecanismos reguladores normales de las células.

**Las lesiones producidas por Papilomavirus cutáneas son las llamadas “lesiones verrucosas”;** son muy comunes y clínicamente se clasifican según la zona en donde se encuentran, y puede ser en las plantas de las manos o de los pies, **pueden ser vegetantes, o pueden ser planas.** Hay una forma asociada a una patología de origen genético en la cual hay múltiples lesiones verrucosas con distintas formas macroscópicas de presentación y con malignización potencial, sobre todo en las zonas expuestas al sol.

Hay manifestaciones diferentes de la infección por Papilomavirus en inmunodeprimidos; y en algunos casos ya hay presentaciones con un potencial neoplásico si bien limitado, localizado pero que puede evolucionar hacia la invasividad: son las características que se ven en la enfermedad de Bowen que después vamos a ver.

“ Estas son las formas, decíamos, de las lesiones que son, digamos, una multiplicación de células escamosas localizadas y sin penetración de la basal, pero que se manifiestan con un **potencial evolutivo hacia la malignidad eventualmente**, pero que son **de muy lenta evolución**. En su inicio se puede plantear diagnóstico diferencial con micosis o algún otro tipo de patología inmunoalérgica, pero con el estudio histopatológico se hace el diagnóstico”

**En las mucosas las lesiones más comunes son las verrugas** y son más frecuentes en los niños pequeños y en general tienen una evolución benigna y se tratan localmente; **se asocian a tipos productivos de infección (replicación viral)**. Éstas son las verrugas que según el teórico de patología se presentan en la zona anterior de la boca en algunos niños. No tienen pronóstico de malignización. La enfermedad de Bowen es una situación diferente porque potencialmente puede haber una extensión de la lesión hacia zonas profundas.

A nivel de mucosas puede haber infección genital, oral y respiratoria.

**En la mucosa genital las lesiones víricas reciben el nombre de Condiloma.**

El tipo de Papilomavirus infectante es un factor a considerar a la hora de pasar a la malignidad en estas lesiones, pero también intervienen otros factores, en el caso de las lesiones cutáneas importa la exposición al sol; las quemaduras actínicas favorecen el desarrollo de las neoplasias: la lesión por el agente viral sumado a la lesión actínica.

**En el caso de la mucosa bucal hay otros factores, como pueden ser el tabaquismo. Pero lo determinante es la presencia del virus.**

Las formas benignas (condiloma), son lesiones productivas y la más característica es el **Condiloma Acuminado**, que es una **enorme verruga** que puede extenderse en la región genital y que favorece la sobreinfección por otros patógenos. Tiene forma de coliflor. Hay otra forma más discreta en el crecimiento del proceso, que se llama Condiloma Plano. Las formas acuminadas son más características.

**El Condiloma Plano puede ser producido por la presencia del Treponema pallidum, en cambio las lesiones en forma de coliflor son por Papilomavirus.**

Las **Neoplasias intraepiteliales** son una patología bastante común en la mujer, ya que se dan en el **cuello del útero**; este cáncer de cuello se relaciona con la infección **por Papilomavirus**. **Es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo**: la forma de prevención es el control de las enfermedades de transmisión sexual, ya que las chances de desarrollar una infección en el cuello del útero por Papilomavirus en una mujer que tiene alguna enfermedad de transmisión sexual son mayores. La técnica de diagnóstico es el **Papanicolau**, que es un extendido hecho con las células de la mucosa luego de un raspado cervical. Debe ser un diagnóstico precoz, ya que las lesiones precoces se pueden tratar.

Entonces tenemos diferentes tipos de **Papilomavirus** asociados a diferentes tipos de lesiones:

**Condiloma Acuminado**

**Condiloma Plano**

**Neoplasias intraepiteliales**

otros tipos asociados a formas invasoras, con mayor potencial de entrada.

Hay un mayor número de tipos virales que producen lesiones exuberantes, exofíticas.

En la cavidad bucal a diferentes formas de presentación: hay tipos de "**Condiloma en doble lengua**", también otra forma de presentación es la llamada **Hiperplasia epitelial focal**, en la cual se ven las pápulas con una base sesil, son múltiples y localizadas en algunas regiones de la cavidad bucal, no todas, más que nada en la zona anterior y son lisas, brillantes, frecuente en niños.

**Transmisión:**

Cuando la madre tiene la infección a nivel genital, en el momento del parto el niño puede adquirir la infección en la mucosa respiratoria, pero las lesiones que más importan son a nivel laríngeo: **Papiloma Laríngeo**, que son de difícil manejo y tienden a recidivar y persiste como una patología por muchos años en la vida del individuo.

**La transmisión horizontal es directa por contacto con piel o mucosa infectada**, en la forma más común de contagio de Papilomavirus a nivel genital. Puede haber transmisión indirecta, que es menos frecuente, pero puede suceder porque el virus sobrevive en fomites.

La transmisión vertical es cuando la madre tiene una infección activa en el momento del parto y no se diagnosticó en el momento oportuno.

A veces se ve por cambios en los mecanismos inmunológicos en el embarazo, que las infecciones latentes se expresan más claramente y en la paciente aparecen lesiones de tipo productivo típicas de Papilomavirus, que luego remiten aún sin tratamiento luego de parto.

**Diagnóstico**

Se hace **clínico**, por las características de la lesión: Condilomas, lesiones proliferativas observando la mucosa.

La **confirmación** se hace **por técnicas de citología** (Papanicolau), **histopatología**, en las lesiones productivas **buscamos Coilocitos**.

Se pueden hacer **estudios virales específicos con técnicas moleculares para confirmar el tipo de virus**, son las **técnicas de amplificación** de ácidos nucleicos:

Se utiliza un ácido nucleico complementario de determinado sector del genoma viral y ese ácido nucleico complementario está marcado de una forma determinada que a nivel tisular se pueda detectar. Esto es lo que se llama la **técnica de hibridación**, es un ejemplo de una técnica molecular.

Otra es la técnica de **amplificación de la reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)**= *Polymerase chain reaction*.

Las técnicas que amplifican el ácido nucleico son más sensibles que las técnicas de hibridación.

Con la técnica de PCR se amplifica el genoma, entonces de una copia yo voy a hacer muchas, teniendo mayor sensibilidad para detectar la presencia del ADN específico.

Las lesiones bucales son de diagnóstico clínico y eventualmente se hace una biopsia según la situación y la evolutividad del proceso.

## ADENOVIRUS

Tienen una estructura de **ADN de doble cadena y no tienen membrana de envoltura**.

Tienen una cápside compleja formada por múltiples unidades, **la estructura es icosaédrica**, y las subunidades (capsómeros) algunas reciben el nombre de Exones. **En los vértices** de la estructura tienen una espícula. Por ahí **están los llamados Pentones**, y es en estas zonas donde el virus interactúa con los receptores de las células.

**Sobreviven en el medio ambiente**, lo cual explica también su transmisibilidad,  **pudiendo transmitirse en forma directa o indirecta porque sobreviven mucho tiempo fuera el organismo**.

Son agentes de procesos patológicos en el hombre y en animales, y las infecciones humanas son producidas por diferentes serotipos que se agrupan en subgéneros según sus determinadas características estructurales.

Adentro de la cápside está el genoma, y hay proteínas asociadas a este genoma que cumplen roles de estabilización y funcionalidad en el momento de la replicación.

Los virus tienen poca información, son genomas pequeños, entonces la forma más práctica de hacer una enorme macromolécula con una poca información genética es repetir, entonces todo los virus están formados por unidades repetitivas y hacen una enorme macromolécula con poca información genética.

**Los Exones son los capsómeros que forman las caras del icosaedro**, y en los 12 vértices del icosaedro están las estructuras de adherencia para poder adherirse a los receptores celulares en los cuales va a penetrar el virus (Pentones).

**La interacción entre virus y célula se da a nivel de los Pentones**, luego se produce una **penetración a nivel de una vacuola endocítica**, de la cual luego sale y **se libera el ADN viral que penetra en el núcleo de la célula infectada**.

En ese núcleo **se va a producir en una primera etapa la expresión del ADN viral, formando determinado tipo de ARN mensajero y se sintetizan las primeras proteínas en el citoplasma y van a penetrar igual que lo vimos en el herpes virus. Penetran en el núcleo y son proteínas necesarias para la replicación del ADN y de las estructuras virales**.

Se forman las subunidades que van a estructurar la cápside; las progenies se van a formar integrando los genomas ya duplicados en las cápsides vacías. **Se liberan entonces las cápsides ya con su genoma en su interior, es la etapa de liberación**.

El tipo de infección viral es variable según el tipo de interacción del ADN del virus con la célula.

En algunos casos hay una **multiplicación mínima y hay una persistencia del virus en el tejido**, esto se ve por ejemplo **en el tejido linfoide**: haciendo cultivos celulares de tejido linfoide se encontró un virus persistente en sus manifestaciones.

Puede haber una infección con una producción baja de las unidades de la progenie, **o puede haber una infección muy activa, con gran producción de miles de virus hijos, esta es una infección lítica activa**. De esta gran producción de miles de virus no todos son virus completos infectantes, o sea que no hay una alta eficiencia en la producción viral, pero si hay posibilidades de una infección persistente a bajo ruido a nivel tisular.

En algunos casos, como sucede con el Papilomavirus el virus se puede integrar al genoma celular y ahí puede transformar a la célula, pero **no hay patología importante neoplásica producida en el hombre por Adenovirus**; hay las **formas persistentes y las formas líticas que tienen distintas manifestaciones clínicas**. **Éstas son las más importantes desde el punto de vista clínico**.

Pueden producir un buen número de infecciones diversas a nivel de los distintos **epitelios, infecciones oculares, respiratorias, entéricas, urinarias**. Son muy frecuentes **en niños pequeños hasta los 2 años de edad**. Las **infecciones respiratorias son del tipo de las altas**, con síntomas propios del resfriado común, **faringitis, amigdalitis, otitis media y fiebre faringoconjuntival** (faringitis y conjuntivitis).

**También el Adenovirus puede dar infecciones respiratorias bajas, muy raramente dan neumonía**, por lo general dan infecciones canaliculares.

También dan cuadros similares a los producidos por la tos convulsa (**traqueobronquitis aguda**), una tos persistente con abscesos. No se escucha.

Diagnóstico:

En los cuadros habituales se hace **con los elementos clínicos**. Si nó, existen **técnicas que se pueden utilizar y que detectan los antígenos del Adenovirus**: se utilizan **a efectos de aislar al paciente**, en infecciones respiratorias para controlar la transmisibilidad. **La eliminación puede ser por la materia o por la vía aérea en gran cantidad. Gran transmisibilidad en guarderías y hospitales. El virus resiste en superficies ambientales.**

Las técnicas de **cultivos celulares y estudios serológicos** se hacen **sólo en casos de investigación clínica, y no en actos clínicos ni epidemiológicos**.

Liébana  
Pumarola  
Cincer.

## **VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

En Uruguay hay pocos datos sobre la enfermedad, se ha hecho en el 2005 un estudio de seroprevalencia -Doctora Riso Simany o algo así- es un estudio de seroprevalencia, no estudio de casos clínicos, cuando hablamos de seroprevalencia nos referimos a estudio de detección de anticuerpos en la población en general, lo que se sacó en conclusión es que se da lo que en muchos países, hay una población general que no tienen una conducta de riesgo en los cuales el porcentaje de seroprevalencia es muy bajo, inferior al 1%, pero es más alto en travestis y en usuarios de drogas intravenosas.

En nuestro medio la droga intravenosa que más se usa es la cocaína, en una sesión de uso de cocaína intravenosa como el tiempo de acción es breve se dan 6 o 7 inyecciones por sesión, en general son sesiones grupales, y es común que se reutilicen las agujas y se compartan, eso explica la alta seroprevalencia en estos individuos.

El agente causal de la enfermedad pertenece a los retrovirus. Mostró una imagen de la estructura global, compleja de los retrovirus. Son virus **ARN que tienen una membrana de envoltura, cápside, dos hebras de ARN -diríamos que son diploides-, tienen la presencia de la enzima transcriptasa inversa o retrotranscriptasa -tiene la capacidad de transcribir el ARN a ADN-**.

Del punto de vista estructural nos interesa el genoma, las enzimas, las proteínas de la cápside, la cubierta externa tapizada por proteínas asociadas a la membrana que son las proteínas **p17**, luego tienen la membrana que tiene la misma estructura que las células es decir una bicapa fosfolipídica, tiene **glucoproteínas** de estructura compleja, tiene la **glucoproteína de superficie gp120 -glicoproteína 120-, es la proteína que se relaciona con la adherencia primaria del virus con las células humanas.**

Entonces recuerden que tiene membrana de envoltura, glucoproteínas relacionadas con la adherencia, una proteína que tapiza internamente a la membrana de envoltura, la **cápside** que NO tiene la forma de icosaedro como tal vez puedan verlo en los libros antiguos, como si lo tienen los otros virus ARN en general, en realidad en el VIH **tiene una forma de cono truncado**, formada por múltiples capsómeros -proteicos- que se ensamblan, muchas unidades repetitivas, es la forma como con poco genoma se pueden producir grandes estructuras moleculares, el genoma y junto a él la transcriptasa.

El material genético, genoma viral está formado por **DOS cadenas de ARN de polaridad POSITIVA**, que codifica elementos estructurales, todos los elementos que vimos que conforman la estructura, a su vez la producción de las enzimas imprescindibles para la duplicación, replicación y liberación del virus, que son la **transcriptasa inversa o reversa**, una **integrasa** que permite que el genoma viral se inserte en el genoma de la célula blanco, y una **proteasa** que corta la poliproteína que se va sintetizando en el momento de la multiplicación. También hay genes que regulan la multiplicación del virus -no lo vamos a explicar porque es muy complejo- cuyo estudio está en pleno desarrollo, porque su control puede ser otro posible mecanismo a bloquear o manejar sobre la replicación viral. En los extremos hay secuencias repetitivas que se relacionan con la inserción del genoma viral cuando está copiado a ADN, dentro del genoma de la célula blanco.

**El genoma viral de ARN se retrotranscribe a un ADN llamado retroviral o proviral, que se integra en el genoma de la célula blanco.** A su vez cuando es integrado en el genoma, eso puede quedar latente, no expresarse, o si pasar a expresarse sintetizando la información de las proteínas estructurales, las proteínas reguladoras, se van a producir la multiplicación viral y esa célula va a liberar gran cantidad de virus, de progenie viral descendiente del virus inicial.

Todo este ciclo de multiplicación y liberación viral lleva una alteración de la célula donde se está produciendo y a la amplificación de la infección viral.

A su vez la célula en la cual se está sucediendo esa multiplicación, adquiere modificaciones en su superficie que la hacen blanco de los sistemas defensivos del macroorganismo.

Parte de lo dado es sacado del buenaso libro Abbas -hay uno en biblioteca, lean haraganotesss-.

**La proteína GP120 viral tiene afinidad por el receptor CD4 de las células blancas, esa interacción le permite a los virus ingresar a esas células, esto hace que esas células sean sensibles a la infección viral.** La molécula CD4 está fundamentalmente en los linfocitos T pero también hay otras células en las que el virus puede penetrar, hay otras estructuras de superficie llamadas correceptores que determinan la capacidad de infección del virus. Esos correceptores son naturalmente receptores de quimiocinas, son receptores que responden a proteínas reguladoras, muy importantes en el sistema inmune.

Se produce la unión y penetración del virus a la célula blanco, la **retrotranscripción a nivel del citoplasma** y la penetración a nivel del núcleo celular, **el ADN llamado provirico puede quedar latente o transcribirse en proteínas virales.** Las estructuras de cubierta del virus se expresan en la superficie -sería en la membrana plasmática de la célula blanco- de modo que al realizarse la GEMACIÓN para ser liberados virus de la célula blanco, el virus se lleva parte de la célula blanco -parte de la membrana plasmática- más las estructuras codificadas por el virus.

**La proteína GP120 tiene capacidad de modificar su configuración,** la modificación espacial de ella facilita, determina, la unión a los correceptores, los más conocidos son CCR5 y CXR4.

**Lo importante es recordar que hay una capacidad de GP120 de captar directamente algún correceptor y a través de esa proximidad física se permite la fusión de las membranas viral y celular.**

Se mostró otro esquema en el cual se muestra el ARN viral, como se transforma en ADN, mediante la retrotranscriptasa se produce la copia en ADN, luego se produce la segunda copia de la complementaria de ADN, se produce la inserción del virus y luego se produce expresión del virus, la expresión del virus supone dos cosas que el virus reproduce su ácido nucleico y que reproduce las estructuras que lo van a formar, o sea que hay dos tipos de materiales que se tienen que producir, ácido nucleico y proteínas, y después se ve gemación en la superficie, se ve como se modifica la superficie de la célula infectada en las zonas donde el virus va a emerger.

**La penetración del virus a la célula se da por receptores específicos, hay una decapsidación, transcripción del genoma del tipo de transcriptasa reversa, de ARN viral se pasa a un ADN complementario que es monocatenario, después se sintetiza la cadena de ADN complementaria de modo que queda el ADN de doble cadena que se inserta en el genoma de la célula.**

**Cuando se expresa el ADN viral -integrado-, va a sintetizar ARN mensajero que va a sintetizar proteínas virales, y ARN genómico que tiene una estructura similar que va a ser la progeñe viral hija de esa célula.**

En un inicio como habían cambios de lenta evolución en cuanto a la inmunodeficiencia, a las manifestaciones clínicas se pensaba que un porcentaje alto de individuos podían no hacer la infección y que en solamente un porcentaje de los casos no muy alto se iba a producir la manifestación de todo este ciclo de expresión del virus, como que había la posibilidad de que gran cantidad de infecciones eran latentes. Esto después se vio que NO es así, que en realidad **aunque la inmunodeficiencia se manifieste más tardamente ese ciclo viral se da continuamente, NO hay latencia biológica,** puede si haber latencia clínica, pero el virus NO es que no esté produciendo los ciclos de multiplicación -si se están dando-.

Hay distintos tipos de **células blanco**, los **linfocitos T que tienen receptor CD4** son los más característicos y es donde los ciclos han sido más estudiados, también **macrófagos, células dendríticas, células de la microglia y células de Langerhans.** Son células vinculadas a la respuesta inmune, a los mecanismos inmunes específicos e inespecíficos.

No todas las células que son infectadas tienen CD4, en algunos casos la infección se puede realizar por otros mecanismos, otros correceptores. Las células dendríticas pueden capturar en su superficie al linfocito, son transportadoras y mantenedoras de la infección, a su vez los macrófagos pueden mediante su mecanismo de fagocitosis inespecífica fagocitar partículas que contengan los virus. Los macrófagos tienen CD4 pero la infección en ellos no siempre es a través de CD4. Lo que se plantea es que a nivel de infección en mucosas, la vía más común que es la



sexual, se cree que hay **captación a través de las células de Langerhans**, a partir de esa captación inicial hay luego infección a las células T -linfocitos T-. **También los linfocitos T activados pueden ser blanco de una infección inicial.**

A través de esa captación inicial en el lugar de penetración del virus, se va a producir el **pasaje a los ganglios regionales via linfática**, allí **se amplifica la infección, la captación a nivel de macrófagos y la infección a nivel de los linfocitos CD4**. A partir de esa multiplicación a nivel ganglionar va a haber una diseminación en sangre que es lo que llamamos **viremia** y el desarrollo de una respuesta inmunitaria.

Del punto de vista de la evolución del proceso, una vez penetrado el virus y establecido en el sistema linfoide ese foco de multiplicación puede establecerse una situación de latencia clínica, en la cual los virus están presentes a nivel tisular pero con una escasa producción de virus, es lo que antes se pensaba que era latencia, una gran cantidad de individuos tienen esta evolución, se ha demostrado que NO es así, que en realidad hay persistencia de la multiplicación viral y que en determinado momento otros factores como otras infecciones, puede haber un aumento en la replicación viral dando manifestaciones clínicas de adenopatias, infecciones, indicadores de la producción de la enfermedad. **A medida que el proceso progresa se va produciendo una disminución significativa de los linfocitos T, disminución de los mecanismos defensivos, se sucede toda la patología asociada a la inmunodeficiencia.** Ellos fueron los primeros indicadores de esta patología que de por si misma tiene sus limitaciones, pero en esta etapa lo que predomina son las manifestaciones de las infecciones oportunistas, lo que lleva a la muerte son esas patologías oportunistas. En el momento actual se conoce mejor a los oportunistas que se vinculan más frecuentemente a este tipo de inmunodepresión entonces se hacen profilaxis específicas, por ejemplo para pneumocistis carinii, también conductas para evitar la infección por gérmenes oportunistas en la medida que sea posible, por ejemplo no tener contacto con determinadas sustancias o productos que tengan determinadas bacterias, es decir eliminar conductas que puedan llevar a la infección por esos oportunistas.

La infección va a producir a nivel de las células, como decíamos, ese **ciclo de multiplicación viral que modificaba la membrana, alteraciones de la membrana y de la funcionalidad celular, obviamente que la célula en el momento que el virus se está expresando va a dirigir toda su capacidad de síntesis de proteínas celulares a la síntesis de proteínas virales, esto va a generar a su vez una respuesta del sistema inmune del individuo porque los antígenos de superficie del virus se expresan en esa célula, ya no la reconoce como propia, hay una citotoxicidad mediada por anticuerpos,** la glicoproteína 120 (gp120) también se puede liberar y adherir a células no infectadas pero que hacen blanco a esas células de los mecanismos defensivos y a su vez la liberación de proteínas reguladoras del proceso inflamatorio, las citoquinas, puede ser en determinadas circunstancias generadoras de alteraciones tisulares. De modo que por la propia multiplicación viral, y por las modificaciones que introduce en las estructuras macromoleculares de la superficie infectada es que el virus genera daño en las células, a través de un mecanismo directo y a través de la respuesta de los mecanismos defensivos del propio individuo.

**Del punto de vista clínico el proceso sigue una primera etapa de infección aguda que es la etapa de multiplicación primaria, luego una etapa asintomática** en la cual se hablaba de latencia (**no hay una verdadera latencia biológica**), luego la **etapa de manifestación de linfadenopatias persistentes** con diferentes manifestaciones clínicas, variables de un individuo a otro en cuanto a la intensidad de las manifestaciones y al tiempo, en **etapa avanzada** la inmunodeficiencia que está determinada en gran parte por el tipo de patología que el individuo tenga por la inmunodeficiencia y no ya por la acción viral directa.

En la **primera etapa** hay un **cuadro bastante inespecífico**, habiendo **fiebre, adenopatias, manifestaciones generales, un cuadro toxoinfeccioso**, que no permite por si mismo, por los elementos clínicos hacer el diagnóstico, ustedes saben que las virosis son muy características, en esta etapa lo más posible es que no haya consulta por parte del paciente. En este momento agudo hay una inmunodepresión y puede haber una infección por oportunistas que puede producir una orientación diagnóstica pero no es lo más habitual en una primera instancia.

**En esta etapa se da un descenso en el número de los linfocitos CD4, hay detección de determinados antígenos**, concretamente lo que se estudia desde el punto de vista diagnóstico



es la proteína ¿? (no se entendió), si se estudia el material genético viral se estudia lo que se llama la carga viral, se veía que hay gran cantidad de virus, **hay activa producción de virus** y si en ese momento surge un estudio de **anticuerpos es posible que todavía no de positivo**, de modo que si el paciente tiene elementos epidemiológicos y tiene cuadro clínico que pueda hacer sospechar un vih, y si hacemos un estudio de anticuerpos y da negativo, sabemos que eso se debe repetir posteriormente si es que no es posible hacerle el otro tipo de estudio más complejo.

El cuadro **tiende a la recuperación clínica, con recuperación parcial de los linfocitos CD4, tardamente en dos semanas aparecen los anticuerpos**. Es decir que el sistema inmune responde en un inicio a la presencia del virus como un elemento extraño, lo reconoce como extraño y desarrolla anticuerpos y una respuesta frente al virus, **pero la respuesta inmune no es suficiente para eliminar la infección y en ese sentido se plantea como muy importante el diagnóstico rápido y el inicio rápido del tratamiento**, eso fue muy discutido en su momento, porque el tratamiento antirretroviral tiene muchos efectos secundarios, además del costo, las drogas que se usan actualmente no hace muchos años que se están manejando, de modo que hay una relativa experiencia en su uso, se planteaba que si estas drogas tenían tantos efectos colaterales no eran conveniente aplicarlas en las primeras etapas de la infección ya que en ese momento la calidad de vida era aceptable, pero en el momento actual se plantea que el diagnóstico y tratamiento precoz puede prevenir esa falla progresiva del sistema inmune por afectación de las células inmunes.

**En la etapa asintomática, hay actividad viral, etapa de “latencia” clínica, hay una acumulación del virus en múltiples células, de modo que hay una persistencia y una actividad y una progresiva afectación de las células específicas del sistema inmune.**

En esta etapa, de “latencia”, digamos que puede dar progresivamente manifestaciones, **hiperplasias con adenopatias**, desde el punto histopatológico hiperplasia folicular, **centros germinales con actividad mitótica** y puede haber lo que se llama el **síndrome de hiperplasia linfocitaria que se describe a nivel pulmonar, a nivel de las glándulas salivales, en el tubo digestivo**. Se mostró la imagen de un niño con ese síndrome, en el cual se observa afectación parotídea (parótida aumentada de tamaño).

**Pasada esta etapa se va a producir patología infecciosa sobreagregada que es la que frecuentemente lleva al paciente a la muerte**, al menos era lo predominante hasta hace poco tiempo, **patología tumoral, patología neurológica, trastornos endócrinos y trastornos renales. Es característico la patología infecciosa** que es la que determinó las manifestaciones iniciales de la enfermedad de inmunodeficiencia. A medida que vamos conociendo quienes son los oportunistas más frecuentes en estos pacientes, y se les hace la prevención, se va entonces manifestando otro tipo de patologías secundarias a la afectación del sistema inmune.

Como **signos y síntomas ya de evolución a sida**, es un **cuadro febril**, manifestaciones más claras de **afectación linfática**, manifestaciones **respiratorias, digestivas, adelgazamiento, manifestaciones cutáneas, y el síndrome general de afectación, con anorexia y cansancio**. Estas son las etapas ya evolucionadas y cuando hay afectación importante del sistema inmune, es difícil controlar las infecciones.

En la cavidad bucal se observan infecciones por **candida**, a nivel de lengua se observa la **leucoplasia vellosa** producida por el virus de **Epstein Barr**. La patología periodontal no es específica obviamente (se da en pacientes no enfermos), se ve frecuentemente asociada a estos pacientes, lesiones de la mucosa, las características lesiones del **sarcoma de Kaposi**, que se ven en cavidad bucal, también **lesiones por el HPV (papilomavirus)**. La inmunodepresión se relaciona no solamente con la infección clásica, tradicional (que se ve en una persona sana) sino que aparecen formas diferentes de infección (infecciones más graves y rebeldes al tratamiento, más resistentes), por patógenos ya conocidos.

Se mostró la forma clásica del sarcoma de Kaposi, lesiones múltiples, es una forma de presentación de la enfermedad, de evolución lenta, y localizada en general, asociada a determinado grupo de individuos. Es relativamente frecuente en pacientes con vih, puede manifestarse en cualquier lugar de la boca, ustedes ya vieron esto en pato. Es una lesión roja que puede asentar en cualquier lugar de la cavidad bucal, puede dar múltiples lesiones.

Tenemos también las **infecciones por citomegalovirus**, es un virus que lo podíamos considerar manso agente infeccioso del hombre, que habitualmente convive en bastante buena relación donde la infección es generalizada, con poca sintomatología, pero en pacientes inmunodeprimidos y trasplantados **se presenta otra forma más agresiva**. Cuando se pierde esa relación de equilibrio con el individuo, puede haber una manifestación a nivel hepático, con un cuadro febril, puede dar manifestaciones gastrointestinales, manifestaciones oculares por afectación retinal, manifestaciones respiratorias, no se sabe exactamente por que?, pero según sea la causa de la inmunodepresión predomina un tipo de afectación clínica, manifestación clínica. En los pacientes infectados por el VIH, se pueden producir cualquiera de estas manifestaciones de las señaladas, pero **es llamativa la afectación ocular**, más que en los otros grupos de inmunodeprimidos por otras causas.

Lo que se plantea es que a través de la infección por VIH, hay liberación de citoquinas que actúan sobre células B, células endoteliales, células epiteliales. Esa acción de citoquinas sobre células B, células endoteliales y epiteliales, produce modificaciones en ellas, que de alguna manera, no se sabe exactamente el mecanismo molecular, se ve facilitada la agresión. Por ejemplo las células B en presencia del virus de Epstein Barr producen linfomas.

**El herpesvirus humano VIII (ocho) más las células endoteliales agredidas por la presencia de las citoquinas se va a manifestar como el sarcoma de Kaposi.**

**Las células B, virus de Epstein Barr y también la infección por el herpesvirus VIII puede dar la presencia de linfomas.**

**La presencia de citoquinas por la infección del virus del VIH actuando sobre determinadas células epiteliales, más el papilomavirus humano pueden producir lesiones carcinomatosas a nivel epitelial.**

De modo que **estos agentes infecciosos ven facilitada su acción, por el cambio funcional del sistema inmunitario, la presencia de las citoquinas producidas por la infección por el virus del VIH**, por un lado permite la infección por oportunistas y por otro lado modifica el sistema inmune de tal manera que agentes que casi no producen patología, amplifican o manifiestan otra forma de patología en los pacientes enfermos. Uno de los ejemplos más claros son las manifestaciones del sarcoma de Kaposi en estos pacientes, pero también se ve con otros agentes, se ven diferencias en las frecuencias de estas patologías y la agresividad en este tipo de pacientes.

Este tipo de proceso que ya requiere una mayor evolución del paciente, se va a ver en los pacientes tratados, en los que hay una supervivencia más prolongada, en los cuales se van viendo diferentes formas de manifestación de la infección viral y diferentes formas de manifestación de la misma infección. Siempre hay oportunistas al alcance de la mano, controlamos a algunos pero no a otros, otros agentes comunes de infección oportunista en los pacientes VIH es la *Candida albicans*, y a nivel sistémico otra patología fúngica común es la infección por **criptococcus**. **El *criptococcus neoformans* es una levadura que da cuadros de meningitis muy severos**, que son difíciles de manejar, si bien hay tratamiento específico para los *criptococcus* es muy difícil que el paciente no tenga recaídas, pueden haber múltiples episodios de recaídas pudiendo llevar al paciente a la muerte.

Con el tratamiento logramos que el paciente mantenga controlada la infección viral, pero todo depende de la afectación del sistema inmune a la que se haya llegado en ese momento.

Como ya dijimos puede haber afectación de las glándulas salivales, decíamos que puede haber afectación linfóide, pueden haber procesos inflamatorios crónicos, presencia de elementos linfoides con liberación del virus en la saliva, de modo que no se descarta su presencia en saliva, pero no es la saliva una vía de transmisión.

Se forman quistes intraepiteliales en los que se detecta la presencia viral

En un estudio del año 2000, en el cual se estudiaron adultos seropositivos se vio que había ADN viral en 42% de los pacientes, y que esos títulos de ADN se correlacionaban con los títulos en

plasma, si el paciente tenía gran cantidad de virus en el plasma obviamente también había en saliva, pero también se asociaba a una patología periodontal. Si bien la saliva no es la forma de transmisión, debe conocerse porque el virus puede estar presente en ella.

En como se hace el **diagnóstico** no vamos a entrar en detalle, pero en principio hay distintas técnicas, por un lado tenemos la **detección de anticuerpos**, decíamos que el individuo en una primera instancia reacciona produciendo anticuerpos, **durante el episodio agudo** se pueden llegar a detectar anticuerpos, pero en el caso de que no se detecten se deberían buscar nuevamente anticuerpos un tiempo después -se supone que después del período ventana, no lo explicó bien-, también se puede **detectar ácido nucleico viral** mediante técnicas de biología molecular, lo que se llama la detección de la carga viral que nos mide cuantas copias del virus hay en el individuo, y también se pueden buscar **la presencia de antígenos específicos del virus**.

En un niño si se detectan anticuerpos contra el virus del vih tipo IgG NO podemos decir que él está infectado por el virus porque son en realidad anticuerpos que le pasó la madre a ese hijo, pero si en el niño se detecta la presencia de antígeno viral entonces si se puede hablar de su infección.

Si frente a un estudio de anticuerpos en una persona tenemos una respuesta positiva hay que estadificarla siempre, entonces en ese caso se ve la cantidad de virus, que se hace con la técnica molecular de carga viral, se ve entonces la situación del sistema inmune con un recuento de linfocitos CD4, es lo que nos va a permitir saber sobre la situación de ese paciente frente a la infección por vih, ver la evolución, y elegir las pautas de tratamiento de ese paciente.

Entonces si nosotros hacemos un análisis, en lo que es la evolución de una infección por vih, vemos que en una primera instancia, si graficamos y seguimos lo que es la carga viral y lo que es el número de células CD4, **en una primera etapa que llamamos de infección aguda, esa etapa de infección aguda, sintomática inespecífica, aumenta la carga viral por una activa multiplicación del virus, y en esa etapa también se ve un descenso del número de linfocitos T CD4**, esta etapa es de tiempo variable, generalmente corto, puede durar hasta **un mes**.

Luego el proceso entra en la latencia clínica, que no es una latencia viral -biológica- pero si clínica, en el cual se estabiliza los mecanismos, no hay descenso de los CD4, y hay una caída de la carga viral.

Luego en la etapa sintomática final se ve que hay un aumento de la carga viral con un progresivo descenso de los linfocitos T CD4. Esta es la evolución del proceso si no se actúa con una terapia específica antirretroviral. Hay distintas pautas para el manejo de los antirretrovirales, que va a estar dada en relación a la carga viral y el número de linfocitos CD4, han ido variando, se han planteado cuestionantes de cuando es mejor comenzar el tratamiento, si es mejor en forma precoz o cuando hay un descenso significativo de CD4, se plantea que si hay posibilidad de tratamiento específico, precoz, la chance de sobrevida del individuo más prolongada es razonable de esperar y además una calidad de vida mejor.

Todo el proceso de la enfermedad hasta la muerte es MUY VARIABLE, hay individuos que prácticamente no tienen progresión de la enfermedad, mientras en otros hay una progresión rapidísima, hay factores que se señalan como de mayor riesgo, por ejemplo individuos que se sobreinfectan con el virus, individuos que tienen chances de tener enfermedades venereas, alimentación, estado general del paciente, y muchas otras cosas más.

En el inicio de la pandemia, se veían cuadros agudos, porque se veían pacientes en etapas terminales, los pacientes llegaban con infecciones oportunistas, por ejemplo una meningitis por estreptococcus, una neumonía por pneumocistis, las condiciones de vida sana y evitar la reinfección, evitar todo tipo de infecciones que estimulen la actividad viral son factores que se consideran importantes, pero en el momento actual son también importantes los antirretrovirales, que sean utilizados correctamente, que tenga adherencia el paciente, porque el tema de los antiretrovirales es producen efectos colaterales, ahora se han modificado las formas de

presentación farmacéuticas, pero antiguamente los pacientes tenían que tomar un número de cápsulas elevadas por día, eso sumado a otros medicamentos para disminuir los efectos indeseados de esas drogas, al paciente no le alcanzaba el día para tomar toda la medicación, de modo que habían pocos individuos que tenían adherencia a mantener esa constancia de tratamiento, esto es un elemento fundamental.

**El virus tiene una polimerasa que comete errores, no hay un mecanismo de corrección, se generan cuasiespecies** (lo vimos en hepatitis C), el individuo empieza con un genoma viral, pero luego de miles de replicaciones hay muchos genomas, los pequeños cambios, estos cambios constantes del genoma pueden llevar a resistencia a los antiretrovirales, por ello se utilizan terapias antiretrovirales múltiples, en el momento actual se suelen utilizar **3 antiretrovirales simultáneamente**, si se suma que muchos de ellos necesitan más de una dosis por día esto dificulta que el paciente tenga la adherencia, hay que hacer la vigilancia por la aparición de resistencia, al haber resistencia se sustituyen unos por otros, el paciente que está tratado con antiretrovirales tiene que estar continuamente monitorizado un especialista en el tema.

La cantidad de años que vive un individuo infectado es muy variable de uno a otro, y con la terapia antiretroviral el tiempo de supervivencia también ha variado, en los libros dicen en general sin terapia 10 años, pero es todo muy variable.

La vía de transmisión es clásicamente por **transmisión sexual**, por vía parenteral por **inoculaciones con sangre contaminada** o fluidos contaminados, y la transmisión **perinatal**.

En el contacto sexual los factores de riesgo son la alta carga viral, bajo nivel de CD4 y otras enfermedades de transmisión sexual porque hay enfermedades de este tipo productoras de úlceras abiertas que favorecen la chance de transmisión del VIH, esto es importante a nivel de las trabajadoras sexuales en las cuales la exposición al riesgo puede ser amplificada por la presencia de esas lesiones que son frecuentes. En la transmisión parenteral tenemos a los hemofílicos por los hemoderivados, a través de la sangre, en el momento actual hay control de la sangre de modo que esto ha dejado de ser una vía porque se está invirtiendo en el control de este producto y sus derivados. Hay hemoderivados que en la producción, por determinado tipo de calentamiento, procesamiento, se inactiva el VIH, son técnicas que se han puesto a punto.

Tenemos también las inoculaciones con sangre contaminada, hay cifras más altas que las que se ve en otros países en donde predomina la droga intravenosa heroína, que exige menos punciones, por ello se plantea que la administración de cocaína que es también droga intravenosa -la más usada en nuestro medio- la cual requiere más punciones es de mayor riesgo de transmisión de patógenos por vía sanguínea, no solo hablamos de VIH sino de virus de hepatitis.

Como trabajadores de la salud tenemos que tener claro el tema de exposición a sangre, el riesgo es mayor cuando se produce con una aguja hueca porque lleva mayor cantidad de sangre, obviamente también hay que ver si hay una punción profunda, si el paciente tiene una alta carga viral y si la punción es sobre piel desnuda, los guantes retienen algo de material, de modo que siempre los guantes si bien parece que no ayudan en realidad pueden retener algo de material en su cubierta.

Que pasa si se produce exposición a sangre? Hay que determinar la situación de riesgo, el tipo de accidente, las condiciones del paciente y el tratamiento post-exposición. Hay que hacer estudio serológico de quien se expuso, y un seguimiento posterior.

Que hacen si tienen un accidente de exposición a sangre? Lo primero es dejar correr la sangre en donde se produjo la lesión y lavar con agua, el echo de presionar la zona de la herida es cuestionable porque algunos dicen que con la presión podemos aumentar el proceso inflamatorio trayendo células inmunes que podrían ser blanco del virus del VIH, por ello es cuestionable y no conveniente esa presión. Se analiza el riesgo de la situación de exposición, el tipo de accidente, y se decide si se hace el tratamiento o no, también se hace estudios al paciente para ver si posee el virus, puede que no se detecte esto en el paciente mediante estudios aunque en realidad lo

tenga. El tratamiento en el individuo expuesto es importante que se haga en el menor plazo de tiempo posible, lo ideal es que se empiece a realizar en menos de dos horas, si pasan más de dos igual se lo hace. En la clínica hace poco hubo un caso de exposición a sangre -se ve que grande- en la que se vio afectado un alumno, y él le informó al docente recién el día o días después, si hubiese sido necesario el tratamiento se debería de haber comenzado en menos de dos horas y no días después.

Ante la exposición hay que lavarse cuidadosamente, si es en los ojos hacer lavado con agua y se indica el lavado con suero fisiológico. Si hay punción permitir que sangre.

Si el paciente es positivo, se inicia el tratamiento en un plazo no mayor de dos horas, y esto es cambiante en el momento actual, en el año 1998 se planteaba utilizar un inhibidor de la retrotranscriptasa y si era de alto riesgo agregar un inhibidor de la proteasa, es decir hacer una terapia preventiva con dos antiretrovirales, esto son cosas que están fuera de nuestro alcance, son fármacos que no las vamos a manejar nosotros, las va a manejar el infectólogo de acuerdo a elementos de la situación en concreto, uno piensa por que no tratar con los tres antiretrovirales si el paciente tiene una alta carga viral, si fue una contaminación masiva no da esperar mucho, también depende de la monitorización que tiene el paciente que generó ese riesgo.

La transmisión vertical se puede dar antes del nacimiento a través de la placenta, en el momento del parto y después del nacimiento a través de la lactancia. En este tipo de transmisión es también importante la carga viral, el nivel de CD4, trabajo de parto prolongado, niño de bajo peso, prematuro, también la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual que puedan producir lesiones ulceradas abiertas en el canal de parto. Lo importante es el diagnóstico en la embarazada y el tratamiento precoz, porque el tratamiento específico antiretroviral en la embarazada previene la infección del niño a nivel placentario, y también es importante el manejo del parto o la cesaria para prevenir esa transmisión al recién nacido.

La lactancia ha sido un gran problema, sobre todo en muchos países de bajos recursos, durante muchos años los organismos sanitarios internacionales promovieron la lactancia, pero se vio luego que el niño se puede infectar por la leche materna que presenta el virus, si el niño presenta lesiones a nivel de mucosa se puede dar el contagio.

Las terapias no cura, lo que hacen es mantener al virus a raya, limitan la multiplicación viral, no hay vacunas, fármacos y técnicas de seguimiento y monitorización costosas, dificultad en el mantenimiento de la adherencia por parte de los pacientes, no es posible disponer en todo el mundo para toda la población infectada de los fármacos, por eso el problema por el momento está en vías de desarrollo e investigación para optimizar los antirretrovirales y usar políticas para ver los recursos que se pueden utilizar en la educación y en la obtención de una terapéutica adecuada.

# VIRUS DE LA INFLUENZA

ESTRUCTURA – Ortomyxovirus (pertenece a la familia Ortomyxoviridae).

Es un virus **ARN**. Es el agente causal de la gripe.

Existen tres tipos de virus – influenza **A, B, C**

Morfología **esférica o filamentosa**

La envoltura viral presenta las glucoproteínas HEMAGLUTININA (H) y NEURAMINIDASA (N), estas **glucoproteínas tienen gran importancia por un lado en la clasificación y por otro lado en la patología**. A la hemaglutinina se la abrevia con la letra H, en algunos libros también se la llama Ha. La neuraminidasa se la abrevia con la letra N, esto es importante porque dependiendo de la variabilidad genética hay variaciones en esas glicoproteínas

**Hemaglutinina – actúa en el reconocimiento y adhesión a células del huésped que se van a infectar.**

**Neuraminidasa – actúa en la liberación, en la salida de las partículas virales de las células infectadas**

El ADN del virus tiene la característica de estar **SEGMENTADO**, NO es una única estructura sino que está segmentado, 8 segmentos.

El virus tiene internamente el material genético segmentado (ARN), por fuera de él tiene una estructura proteica continua formada por la **proteína M o matriz (rodeando el material genético)**, y por fuera de esto tenemos una bicapa lipídica que es obtenida por el virus cuando infecta la célula huésped, se rodea de la membrana plasmática de la célula huésped, pero en realidad termina formando parte de la estructura viral, y esa bicapa lipídica termina siendo necesaria para la infectividad de la partícula viral (receptores, por lo tanto **TIENE MEMBRANA DE ENVOLTURA**)

Clasificación

Influenza A

- es la de mayor variabilidad genética
- **15 subtipos** de H y **9** de N, si combinamos tipos de H y N tendremos que la variabilidad es muy alta.

Influenza B

- más estable genéticamente y no se subdivide en subtipos. Las vacunas que se dan todos los años contra la influenza, si bien tienen para la influenza B lo más importante en realidad es monitorear cuáles son los subtipos que en ese año están circulando en la población (los de tipo A).
- tiene mucho menos variabilidad genética, en realidad los grandes problemas de influenza que hay en el momento tienen que ver con la variabilidad genética del tipo A y NO del B.

También existe la influenza de tipo C que NO estaba en la diapo, NO tiene gran variabilidad genética (como pasa con la B), la sintomatología que da es bastante leve, NO llega a dar cuadros como algunos tipos del A.

Un poco de Historia



Han habido tres grandes pandemias en el mundo (gran cantidad de personas afectadas en muchos areas geográficas a nivel mundial), por lo menos desde que se conoce, se sabe sobre el virus. La que ha dado mayor mortalidad fue la gripe Española, era un virus que tenía la combinación H1N1, estas siglas probablemente puedan verlo en los diarios cuando se habla de las gripes que están en el momento, las cifras de muertes varian según distintos libros (algunos colocan cifras mayores y otros menores), la mortalidad que produjo fue incluso mayor que la de muchas guerras.

1918 – 1919 – Gripe Española (H1N1) con 20.000.000 de muertes y 200.000.000 personas afectadas

1957 – 1958 – Gripe asiática (H2N2)

1968 – 1969 – Gripe de Hong Kong (H3N2)

También tenemos lo que se conocen como gripes AVIARES, las gripes aviares afectan a los animales y puede también verse afectado el hombre. En si lo que es la influenza A, normalmente está en lo que son las aves salvajes, en ellos NO le producen ningún tipo de patología, se piensa que es un mecanismo que tiene el virus para preservarse, para mantener su reservorio normal. Sin embargo en las aves domésticas, hablando de pollos, gallinas y demás si se contagian en ellos SI se produce patología, en realidad la forma de controlar la gripe aviar en los humanos es sacrificando a esos animales domésticos. Si bien los casos de gripe aviar tuvieron bastante publicidad, la cantidad de muertes NO llegó a los registros que se veian en las pandemias anteriormente citadas. Por ejemplo en el año 1997 apareció el H5N1 que dio 18 casos, de los cuales seis murieron, después en el año 1999 en Hong Kong hubieron 2 casos pero con recuperación. En el año 2003 hubo un caso en Hong Kong de nuevo (H9N2), en ese mismo año hubo en Holanda 89 casos con una muerte, luego se dio otro caso más en Hong Kong. En el 2004 hubieron 6 casos en Thailandia con 5 muertes (H5N1), también en Vietnam hubieron 19 casos de H5N1 con 14 muertes. Todos estos casos se reportaron en personas que de alguna manera estuvieron trabajando en relación con aves domésticas, muchos eran trabajadores rurales. Lo bueno es que se vio en estos casos contagio de animal a humano, pero NO de humano a humano, si se hubiera dado transmisión de humano a humano seguramente estaríamos hablando de pandemias.

Estos tipos aviares son estados gripales, los pacientes no tienen defensas, o los virus tienen subtipos que no son reconocidos, los niños y a las personas que tienen inmunodepresión son bastante propensos a que puedan morir.

### Los que circulan hoy en la población:

H3N2 – aparecido en 1968

H1N1 – reaparecida en 1977

Más recientemente nuevos tipos de origen aviar pudieron ser detectados en humanos, H5N1 (1997 y 2005), H9N2 (1999), H7N7; pero estos subtipos NO han continuado circulando en la población porque en realidad hubieron contagio de aves a humanos pero NO de humanos a humanos, como si ocurre en los dos casos anteriormente nombrados.

La que está circulando, que apareció este año es la H5N1, esta es la que se ve en las noticias actuales, la famosa gripe aviar vista en europa, este tipo de patología parece no ser tan grave, pero lo que puede llegar a pasar es que el virus mute y logre transmittirse de humano a humano, eso es lo grave.





## RESERVORIO DEL TIPO A

El reservorio natural son las aves acuáticas (**aves salvajes**), es importante la migración de muchos de estos animales salvajes, pueden migrar de un continente a otro acarreado el virus a diferentes regiones. Estos animales son un reservorio natural, en ellos el virus NO produce sintomatología, forman parte de los microorganismos a nivel intestinal, se eliminan por las heces, ellas pueden contaminar otros animales. El virus puede llegar a los animales domésticos, a los cerdos, al caballo (equinos), al hombre, incluso a las ballenas y a las focas. Es importante destacar lo que sucede entre el hombre y los cerdos (porcinos), hay posible contagio de humanos a cerdos y viceversa; también contagio de animales domésticos a humanos (NO se ha constatado que se pueda dar de hombre a animales domésticos). Las personas que viven con animales domésticos afectados pueden contagiarse, dándose una afección que puede llevarlos a la muerte, a diferencia de lo que sucede con las aves salvajes.

Podrían haber otros animales afectados, no ha sido constatado pero podría ser posible.

El **contagio se da mayormente por secreciones nasales (por vía aérea), podría llegarse a dar contagio por excremento** pero lo común es lo primero.

Transmisión de las gripes aviares:

- vía aérea: principal vía
- los virus aviares fecal-oral a través del agua
- mayormente restringida a los meses fríos del año
- la infección se produce por variantes antigénicas

La gripe por el virus de la influenza tiene mayor incidencia de casos en los meses fríos (invierno) y en condiciones ambientales cerradas, poco ventiladas (en condiciones de hacinamiento); pero también se ve en verano.

Se puede dar reinfección, tener una gripe por ejemplo en mayo y otra en julio, etc, lo que sucede es que se dan variaciones antigénicas, si bien me enfrenté con determinado virus al variar hay cosas que no serán reconocidas y por eso otra vez se da la infección.

Lo que pasa con las vacunas es que los subtipos que se eligen son los que se supone que van a afectar la población.

## Patología

Gripe – enfermedad aguda de las vías respiratorias producidas por los virus influenza. El nombre influenza es bastante viejo en realidad, viene de la creencia que se tenía de que las estrellas tenían influencia sobre los humanos para producir la patología. Nosotros generalmente no hablamos de influenza, hablamos más bien de gripe, en inglés se le llama influenza o flow.

## Patogénesis

- Ingresa por el tracto respiratorio, por vía aérea, en pocos días, entre uno a tres días más o menos ya tenemos sintomatología.
- Se une a **receptores de las células epiteliales** a través de los componentes de hemaglutinina e ingresa a las células por endocitosis
- la multiplicación se da **en el núcleo celular**, de la célula infectada.
- de 1 a 3 días después de las citoquinas liberadas de las células afectadas y de los leucocitos producen síntomas (dolor muscular, escalofríos, fiebre, malestar)
- puede darse **infecciones secundarias bacterianas**

Las mayores complicaciones se dan en pacientes mayores de 60 años, para ello las vacunas, también se dan las mayores complicaciones en mujeres embarazadas, en personas que tienen enfermedades cardio-respiratorias crónicas, en inmunodeprimidos. Si el paciente tiene buen sistema inmunitario la enfermedad en realidad se resuelve a la semana, a esa altura ya no queda sintomatología.

Vacunación – todos los años se dan vacunas, que están dirigidas a lo que se supone que va a estar circulando ese año, que puede al final ser o no lo que realmente circule, se hacen estudios epidemiológicos y se sospecha cual es el tipo que va a estar circulando. **Las vacunas son para las influencias tipo A y tipo B, el tipo C NO está incluido en las vacunas.**

**Replicación viral** – mediante **elementos receptores en la membrana lipídica del virus se da el reconocimiento de la célula huésped** a infectar, en la célula huésped luego se da el proceso de **endocitosis**, ingresa la partícula viral y luego se da la **liberación del material genético en el citoplasma** de la célula huésped. El material genético del virus va al núcleo de la célula huésped donde va a replicarse. El **ARN del virus es de polaridad negativa (-)**, el virus formará complementarias de polaridad positiva.

Se formarán ARN mensajeros y a partir de él las proteínas virales a nivel del citoplasma, mientras que el material genético replicado del virus viajará al núcleo también para ensamblarse con las proteínas virales formadas en el citoplasma.

La liberación del virus se da por un proceso inverso a la endocitosis, que es la gemación.

Variabilidad genética viral

Se pueden dar **por mutaciones o por recombinación** (dan adaptabilidad). Ambos procesos le permiten a la partícula viral lograr mayor supervivencia.

### **Mutaciones**

Son cambios en el material genético que llevan a cambios en las proteínas del virus, de cualquier parte de su estructura.

Las enzimas polimerasas que copian las moléculas de ADN (ADN polimerasas) tienen sistemas de corrección.

Las tasas de mutación son de aproximadamente 10 a la -7 a 10 a la -9

**Las polimerasas que copian las moléculas de ARN (ARN polimerasas) carecen de sistemas de corrección.** Gran variabilidad viral (en el caso de los virus ARN)

Los virus de influenza son ARN, que tienen mayores tasas de mutación.

### **Recombinación**

Implica que cuando yo tengo **una célula determinada** que está siendo infectada por un virus, convive o **coinfecta con dos partículas virales**. O sea que en vez de ser una sola partícula de virus, tenemos 2 partículas de virus y entonces cuando se produce la formación del virus descendiente o la partícula viral nueva que se está formando surgen por recombinación del material genético de las partículas virales coinfectantes. Puede ocurrir que se reordene material genético de una partícula viral, de un virus de un ser humano, y una partícula viral de por ejemplo un cerdo, entonces se produzca el nuevo virus que contiene material genético del humano y del cerdo. Hoy veíamos la posibilidad de transmisión de interespecies, esa transmisión puede determinar además que haya un fenómeno de este tipo y entonces que se produzca una partícula viral descendiente que tenga material genético de las dos especies.

- Co-infección de una célula por dos virus, puede producir virus descendiente con reordenamiento de los virus padres

- Reordenamiento de fragmentos de ARN entre virus humano y animal

#### Variaciones antigénicas en influenza A

Con respecto a la recombinación dividimos a los virus influencias en dos grandes grupos, uno de ellos se llama Antigenic Drift (llamado también variaciones menores, también variaciones antigénicas, etc) y el otro es el Antigenic Shift (también llamado de variaciones mayores).

1. Antigenic Drift o variaciones menores
2. Antigenic Shift o variaciones mayores

La profe dijo que ella va a mantener los nombres en inglés, muchos textos mantienen esos nombres en inglés. En castellano Drift y Shift significan movimiento, uno significa movimiento leve, tenue, mientras el Shift es un movimiento brusco, abrupto, en un caso estamos hablando de una variación antigénica como si fuera un vuelco antigénico. Estos dos tipos de variaciones antigénicas se pueden dar en los virus de tipo influenzae y explican las variaciones antigénicas que se producen en los mismos.

**Antigenic Drift - pequeñas mutaciones que ocurren continuamente en antígenos tanto H como en los N. Se da en todos los tipos de influenza (se puede dar en influencias tipo B, etc).** Cuando los cambios permiten que el virus pueda multiplicarse significativamente en individuos inmunes a los subtipos precedentes.

#### Antigenic Shift

- Se da **sólo en influenza A** y representa un **cambio más inmediato y extenso en los antígenos H y N, aca NO se dan pequeñas mutaciones sino grandes cambios, esto se da por el fenómeno de RECOMBINACIÓN en una misma célula.**
- Esto puede ocurrir cuando dos cepas de un patógeno se recombinan.
- Existen 15 tipos de H y 9 de N, la mayoría de ellos presentes en aves, hay diferentes combinaciones que pueden determinar afecciones en humanos, por suerte solo algunas combinaciones se ha visto que son posibles y que pueden producir patologías en el hombre, el hecho de que puedan infectar a otros animales, los cerdos por ejemplo, es muy importante porque muchas veces va a explicar fenómenos de recombinación antigénica.
- Sólo algunas recombinaciones son exitosas de producir infecciones en humanos
- pueden recombinarse segmentos completos de genomas virales de cepas humanas, suinos (cerdos) y de aves cuando ambos infectan un huésped único
- reordenamiento de fragmentos de material genético reemplazados con genes de otros subtipos de influenza

Mostró un dibujo, en la cual veíamos un ave doméstica determinada, otro dibujo con una familia humana (representa una población humana determinada) y un cerdo en el medio. Tenemos un virus influenza determinado que está afectando al ave, y otro virus distinto de influenza que está afectando a la población humana. Los dos virus distintos pasan al cerdo, infectan al cerdo, en ese cerdo se puede llegar a dar en una misma célula la infección por los dos tipos de virus, llegándose a dar una partícula viral con una recombinación genética que en donde podemos ver elementos del ave y de la población humana, viéndolo un cambio antigénico mayor por recombinación (una antigenic Shift, cambios en las proteínas de hemaglutinina o de la neuraminidasa, aunque las mutaciones pueden ocurrir en CUALQUIER proteína del virus, recordar que el virus tiene muchas otras proteínas como las de la matriz, otras proteínas asociadas al material genético, el problema es que si bien se dan mutaciones se detectan mucho menos frecuentemente, entonces lo que estamos en realidad detectando son cambios a nivel de antígenos de superficie.

El hombre transmite la infección al cerdo por vía aérea.

Tenemos las epidemias causadas por los virus de influenza, ocurren con más frecuencia en invierno, provocadas por determinados subtipos de influenza, que ya existen en la población, que pueden tener variaciones antigénicas, pero que de alguna manera ya son existentes en la población.

Por otro lado tenemos las pandemias, por ejemplo la Española vista hoy, ahí lo que tenemos son nuevos subtipos, que por un lado nunca habían circulado en la población, o hace mucho tiempo que no circulaba. Para que esto se de además tiene que poder haber transmisión de humano a humano, si esto no se produce NO habrá pandemia. Después de muchos años puede pasar a ser una epidemia.

Con respecto al tratamiento hay antivirales (vistos abajo), pero en realidad en los últimos tiempos al emplearse más han aparecido casos de resistencia a los antivirales. Estos antivirales son conocidos con el nombre de inhibidores de la neuraminidasa, o sea que en realidad lo que van a permitir es que si bien la partícula viral sigue siendo posible de replicarse en el interior de la célula, lo que no va a poder hacer es salir de las células infectadas.

Clorhidrato de amantadina

Clorhidrato rimantadina

Oseltamivir – tamiflu ®

Tanamivir

Bibliografía no está muy desarrollado en los libros, internet y solo algunos libros. Interesante el sitio de la CDC (control de infecciones de EEUU).

## VIRUS DE LAS HEPATITIS

Hablamos de un grupo acotado de virus cuya principal manifestación es en el parénquima hepático. Dentro de los virus ADN que tienen envoltura encontramos los Hepadnaviridae, dentro de los cuales encontramos el virus de la Hepatitis B, que afecta al hombre.

Hepatitis			membrana de envoltura
A	Hepatovirus	ARN	no
B	Hepadnavirus	ADN	si
C	Flavivirus	ARN	si
D	Deltavirus	ARN	si
E	Calicivirus	ARN	no

### Virus de la Hepatitis A

El virus pertenece a un grupo de pequeños virus llamados Picornaviridae, que son ARN y dentro del cual encontramos distintos patógenos como ser:

Enterovirus  
Rhinovirus  
Hepatovirus

Dentro de los Enterovirus encontramos virus definitivamente patógenos como son: el virus Polio, el virus Coxsackie.

Los Rhinovirus producen patologías respiratorias.

La ubicación del virus de la hepatitis A en este grupo taxonómico de los Hepatovirus es relativamente reciente.

Los serotipos de virus que infectan al hombre son similares entre sí, pero se pueden diferenciar 7 genotipos, de los cuales 4 infectan al hombre.

El virus es estable a pH 1, y resiste 30 minutos a 56 °C. **Todos los virus que no tienen membrana de envoltura son bastante resistentes**, y eso explica en parte su gran transmisibilidad. Sobreviven más en el medio ambiente, por eso pueden transmitirse por vía indirecta.

Proceso de la infección por el virus de la Hepatitis A:

La llegada del virus es habitualmente por vía indirecta ó fecal - oral, o de ambas maneras. Hay una penetración por ingestión en el tubo digestivo, absorbiéndose en el intestino, luego por la circulación porta llega al hígado, y allí se produce la multiplicación, en los hepatocitos. También se plantea que existe una multiplicación primaria en el intestino. Es posible que haya un ciclo enterohepático de multiplicación y amplificación a nivel de la mucosa, por lo cual el virus llegaría nuevamente al intestino.

La multiplicación del virus produce alteraciones celulares en las células blanco, y eso genera alteraciones funcionales y el proceso inflamatorio también puede ser amplificado por la respuesta inmune del individuo. A su vez ese proceso inflamatorio puede generar alteraciones **funcionales del punto de vista no sólo de la funcionalidad del hepatocito en relación al medio interno, sino también en cuanto a la eliminación de la bilis, lo cual puede generar distintos tipos de alteraciones.**

Concretamente, se manifiesta desde el punto de vista clínico con Ictericia.

#### **Cuadro clínico:**

**Incubación de 15 a 50 días, con un promedio de 30 días.**

**Inicialmente (agudo) el cuadro es totalmente inespecífico** con manifestaciones gastrointestinales, astenia (decaimiento muy marcado), esto es muy frecuente en los jóvenes y adultos, no así en los niños los cuales se ven asintomáticos. **Posteriormente ictericia.** Esto ocurre después, es un signo de localización de la afección hepatocítica, es una coloración amarilla en piel y mucosas, la ictericia es una alteración en la eliminación de la bilirrubina.

**Valores anormales en el enzimograma hepático.** Se estudian las enzimas hepáticas por la aparición de la ictericia. **Los valores anormales confirman el diagnóstico.**

El cuadro dura una media de 30 días.

**Las formas prolongadas (crónicas) son extremadamente raras,** pero en algunos casos sí pueden haber formas fulminantes, de extrema gravedad, con insuficiencia hepática aguda y por esto puede llegarse a plantear la posibilidad de un trasplante hepático.

**En niños pequeños: frecuente infección asintomática,** o con mínima sintomatología; rara vez se ven formas severas.

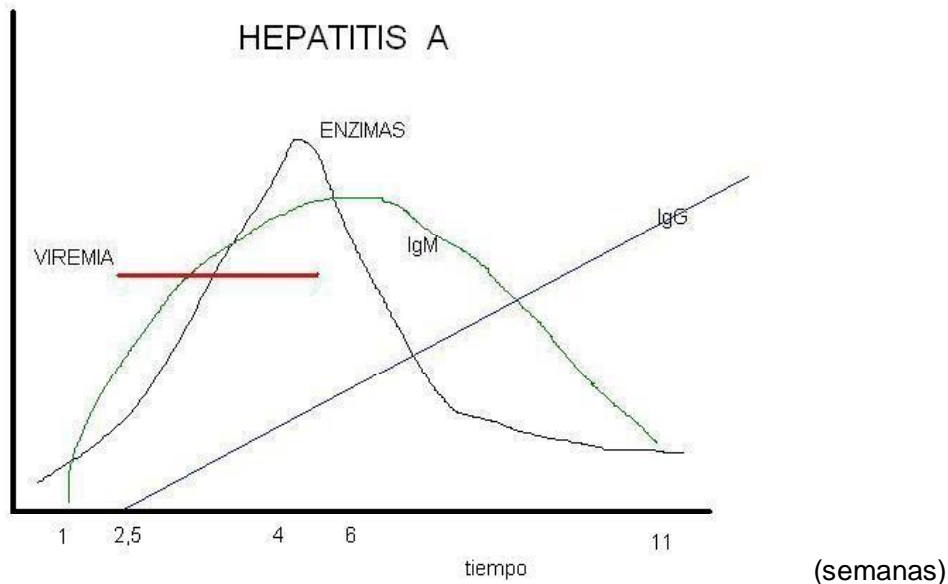
Es baja la presentación con ictericia en niños menores de 6 años.

Entre los 6 y los 14 años se presenta entre un 40 y un 50% de los casos.

Después de los 14 años es más frecuente, entre un 70 y un 80%. A medida que el individuo avanza en edad tiende a dar mayores manifestaciones clínicas de la infección aguda.

Son raras las complicaciones, y se dan en las formas más severas, por eso son raras; a veces hay formas en las que hay gran retención de los elementos biliares con una ictericia muy importante, que genera a su vez alteraciones con sintomatología muy molesta para el paciente, y a veces, pero muy rara vez, hay formas que aparentemente evolucionan bien pero que pueden reactivarse en un plazo no muy largo.

Habitualmente no hay secuelas, ya que no hay patología crónica casi nunca.



A medida que van cayendo las enzimas, aumenta la respuesta específica del huésped. El individuo es infectante, eliminando el germen incluso antes de tener manifestaciones clínicas.

### **Transmisión directa de la Hepatitis A:**

Fecal-oral:

De persona a persona (frecuente en niños, asintomática en general)

Eliminación del virus en materias fecales: la infectividad ocurre entre los 14 y los 21 días previos a la ictericia (a veces no hay ictericia) y entre 1 y 8 días posteriormente a la misma. No es común que los niños hagan ictericia, así que este indicador no debe ser tomado siempre en cuenta. También encontramos virus en el suero de la sangre, y puede haber en la saliva.

Los tests que indican la eliminación del virus se han ido afinando, y ahora con técnicas moleculares se supo que la eliminación puede darse en plazos mas prolongados. Es un test de detección de ARN viral.

### **Transmisión indirecta de la Hepatitis A:**

Por alimentos contaminados en origen: moluscos bivalvos cultivados en aguas contaminadas. Transmisión en restaurantes. Por contaminación de los alimentos en la preparación, así que las manos estaban... bueno.

Todo esto se puede dar porque el virus es muy resistente a las condiciones ambientales. Son mayores las características que pueden tener los brotes cuando hay una contaminación masiva del agua, porque entonces sí todo el suministro del agua potable de una pequeña ciudad o un sector de la misma puede comprometer la salud de la población si hay materias fecales en el agua de suministro, estos son los llamados "brotes explosivos".

### **Diagnóstico de la Hepatitis A:**

Por elementos clínicos.

Por diagnóstico serológico, o sea, detección de la presencia de **anticuerpos**. (Diagnóstico indirecto)

Si lo que encontramos son anticuerpos de tipo IgG, yo no sé si lo que el paciente tiene es una infección actual, o tuvo una Hepatitis A. Se utiliza el estudio serológico por ser mucho más barato que uno virológico.

Además se hace el estudio de la funcionalidad hepática, la evaluación general del paciente, etc. Lo que buscamos en verdad en el estudio serológico son los **anticuerpos IgM, por ser los más recientes, la primera respuesta inmunológica específica frente a la Hepatitis A.**

### **Prevención de hepatitis A:**

Controlar las condiciones higiénico sanitarias

Controlar fuente de agua y alimentos

Inmunización activa: actualmente existe una vacuna de **gérmenes inactivados**

Inmunización pasiva: por inmunoglobulinas purificadas, todavía se hace, y se hacía cuando no se disponía de la vacuna y había algunos individuos susceptibles expuestos.

La vacuna contra la hepatitis A ha demostrado ser un buen inmunógeno para proteger desde el punto de vista clínico a los individuos vacunados. No hay datos sobre la indicación de la vacuna en embarazadas.

La vacuna se produce a partir de cultivos de virus en fibroblastos humanos, luego se inactivan con formol. Luego hay un proceso de purificación del antígeno viral. Se deben separar los antígenos del virus de los antígenos de la célula en donde creció, por lo cual es más complejo en ese sentido la preparación de vacunas virales.

En Montevideo se observa una prevalencia de nivel intermedio de la hepatitis A, que entre los 2 y los 14 años es de un 26,7%; y entre los 18 y los 49 años la prevalencia es del 61,4%.

También hay una relación directa entre malas condiciones sanitarias y la seropositividad, o sea que en los barrios de menores condiciones socioeconómicas y menores condiciones sanitarias la tasa de seropositivos es mayor.

## **Virus de la Hepatitis B**

Es un virus ADN bicatenario con una membrana de envoltura. Tiene una estructura compleja. Hay formas largas,...(), pequeñas y grandes. La partícula viral completa mide unos 40 a 42 nanómetros de diámetro. Las otras formas esféricas más pequeñas de promedio tienen entre 17 y 25 nanómetros (22) y las formas elongadas, estas 2 no tienen todos los componentes del virus, son los elementos que se forman cuando se está sintetizando la proteína viral a nivel intracelular y se liberan y pueden encontrarse en la sangre del paciente afectado, pero no tienen la capacidad de multiplicarse si no tienen toda la ... del virus.

La partícula completa tiene la membrana externa con todos sus antígenos y (...) de adentro (...).

Este virus ADN tiene algunas características peculiares.

¿Ustedes se acuerdan en multiplicación viral, cuál es la característica de los retrovirus?



Gonzalo- replican el ARN, lo transforman en ADN, se introducen en el núcleo y se integran al ADN del huésped.

Tienen la enzima transcriptasa inversa que hace la transcripción de ARN en ADN.

En el virus de la hepatitis B. hay retrotranscriptasa y es una forma replicativa peculiar diferente de la de los retrovirus, porque es un virus ADN. Hace una forma intermediaria de cadena ARN, que a su vez va a ser retrotranscripta por una retrotranscriptasa viral.

Una de las cadenas ADN es transcripta en ARN, y esta cadena ARN da origen a otra ADN, es una forma compleja de multiplicación.

De las 2 cadenas de ADN que posee el virus de la Hepatitis B., 1 es completa y la otra incompleta. El material genético es ADN de doble cadena, pero tiene una cadena positiva y una cadena negativa. La cadena positiva es un poco más corta, no cierra el anillo; la cadena negativa es de mayor longitud y es la que codifica todas las proteínas virales.

A su vez, del ADN viral hay una copia que se llama " **ARN pregenómico**", a partir del cual hay una retrotranscripción a ADN. El ARN pregenómico es de polaridad positiva, se hace copiando a una cadena negativa del virus, luego ese ARN pregenómico da origen a una complementaria, que va a ser negativa, y esa complementaria a su vez sirve de molde para la positiva, la más pequeña.

Después se elimina el virus al exterior, habiendo ya un mayor número de viriones formados.

Se plantea que la célula infectada tiene acumulación de gran cantidad de material genético viral, porque no todos los genomas virales se encapsilan, sino que algunos pueden encontrarse en un ciclo intracelular dentro del núcleo, albergando la célula mayor cantidad de material genético viral que el que está eliminando.

La multiplicación de los Hepadnavirus, concretamente el de la hepatitis B., que es el que infecta al hombre, es particular y muy diferente de la de los otros virus que trabajan con transcriptasa inversa y que infectan al hombre, y muy diferente también a la de los otros virus de Hepatitis y desde el punto de vista biológico esto tiene connotaciones muy interesantes para investigación, para saber frenar la multiplicación viral.

Desde el punto de vista de la manifestación hepática, de la patología, también vemos que es diferente al cuadro de la Hepatitis A. Si bien el cuadro clínico se presenta similar, sobre todo en los adultos hay: astenia, fatiga, anorexia, trastornos digestivos, en algunos casos pueden ser asintomáticos.

Desde el punto de vista evolutivo hay: formas **agudas**; también hay formas **sobreagudas** (fulminantes), estas pueden llevar a una forma de insuficiencia hepática aguda importante que signifique un trasplante. Es la " **atrofia amarilla aguda**": el paciente está con ictericia y una insuficiencia hepatocítica que lo puede llevar a la muerte.

También hay formas **crónicas**.

Cuanto más precoz es la infección mas frecuentemente se dan las formas crónicas. Los niños que se infectan cuando nacen, a partir de su madre que tiene el virus el 90% hacen infección crónica, o más; y los niños que se infectan muy precozmente en su infancia también van a hacer la infección crónica en un porcentaje alto (30%). **En el adulto la infección persistente es mucho menor.**

Decimos portador al individuo que tiene el virus, pero que establece un equilibrio de salud con él, pero el infectado crónico de Hepatitis B es un individuo que tiene una infección persistente y que lo va a llevar a tener lesiones en su parénquima hepático. Si es crónico no es portador, es infectado, es un error de expresión.

El cuadro agudo da un bajo número de formas con fallo hepático agudo y muerte. En cambio las **formas crónicas tienen una evolutividad variable pudiendo causar cirrosis y Hepatocarcinoma.**

El sujeto que sufre una cirrosis por este motivo tiene alteraciones relativamente menores en su comienzo, pero progresivamente, a medida que pasan los años, el proceso de fibrosis altera la arquitectura hepática, alterándose la funcionalidad y la eliminación de la bilirrubina y también hay alteraciones en la circulación hepática y una **hipertensión del sistema venoso portal**, esto último es causa de muerte, pero antes puede generar várices viscerales, sobre todo várices en

el esófago y **sangrado masivo por la ruptura de las várices esofágicas**. Se ha desarrollado una cirugía del sistema venoso portal para prevenir este sangrado. Luego de la cirrosis puede venir el Hepatocarcinoma.

### **Transmisión de la Hepatitis B:**

Por sangre y hemoderivados.

Drogadicción.

Accidentes de exposición a sangre.

Perinatal.

Sexual.

Oral: la presencia del virus en saliva no es suficiente para una transmisión de persona a persona, salvo que la saliva tenga sangre. Por esto también es importante la desinfección de las impresiones para mandar al laboratorio.

Se ha detectado el virus en sangre, suero, saliva, semen.

El individuo que tiene una infección crónica puede tener títulos muy elevados de antígenos de virus de la Hepatitis B., activos y potencialmente circulantes. Todo accidente de exposición a sangre, o toda exposición a sangre debe considerarse potencialmente de riesgo para la transmisión de la Hepatitis B., más que el VIH, porque con la hepatitis B. se dan títulos de virus muy elevados, y persisten más tiempo en la sangre derramada.

### **Diagnóstico:**

- Por **detección de los antígenos virales**, es una técnica inmunológica pero acá detectamos antígeno. Con un anticuerpo busco antígeno. (HBs, Hbe)
- Por **detección de anticuerpos específicos**, respuesta específica. (anti HBs, HBc, Hbe)
- En algunas circunstancias puntuales se pueden utilizar **técnicas moleculares para detectar el genoma viral**.

Los primeros 2 métodos son los más utilizados.

El **antígeno E (Hbe)** está asociado a la cápside del virus y su presencia se asocia a una activa multiplicación viral. Se ve en las infecciones importantes al inicio y habla de gran contagiosidad. El paciente puede relatar que le dio el antígeno E positivo, con eso ya sabemos. También el paciente que relata ser "portador crónico", como no tiene capacidad de respuesta, también es un paciente de riesgo.

En una primera etapa de la infección aparece el virus con sus antígenos principales, dentro de los cuales se encuentra el antígeno E. Pasado un tiempo relativamente corto van a aparecer anticuerpos contra las proteínas o antígenos de la cápside, también aparecen anticuerpos contra el antígeno E y en una determinada etapa posterior aparecen anticuerpos contra el antígeno de superficie. Cuando aparece esto último se puede objetivar que el paciente evoluciona hacia la curación.

**Los individuos que tienen la forma crónica no desarrollan anticuerpos contra el antígeno de superficie.**

En los individuos que van evolucionando hacia la curación va desapareciendo el antígeno de superficie y **aparecen los anticuerpos anti antígeno de superficie. Esto me indica una buena evolución para el paciente.**

Si se sigue encontrando el antígeno de superficie y se sigue sin detectar el anticuerpo correspondiente, significa que el proceso evoluciona hacia la cronicidad, con un pronóstico más severo y con las alteraciones ya vistas.

**Si tenemos un paciente que tiene historia de posible infección por Hepatitis B, vamos a buscar:**

- Durante la infección aguda debemos encontrar el **antígeno de superficie**, siendo positivo al principio y después se negativiza (hacia la recuperación). **En la infección crónica va a persistir.**

- El **anticuerpo contra la cápside** va a estar en la forma aguda y va a persistir en la crónica. No me va a marcar nada relacionado a la evolutividad, sino que sólo me va a indicar la Hepatitis B.
- El **antígeno E** da positivo al principio de la infección aguda y luego se negativiza.
- En la infección crónica pueden dar positivo el **antígeno E** o el **anticuerpo contra el antígeno E**.
- En la recuperación se detecta el **anticuerpo contra el antígeno de superficie**, si es crónica no se detecta, no hay acá una buena respuesta contra ese antígeno de superficie.
- El **ADN viral** da positivo al principio de la infección aguda y luego se negativiza a medida que se avanza hacia la curación. Persiste positivo en la infección crónica, o sea, hay persistencia del virus.

<u>Marcador crónica</u>	<u>Infección aguda</u>	<u>Infección</u>
Ag sup	(+) à (-)	(+)
Anti HBc	(+)	(+)
Ag Be/ Anti Be	Ag (+) à (-)	(+) Ag ó Anti
Anti Ag sup	en la recuperación	(-)
ADN Hepatitis B	(+) à (-)	(+)

#### Prevención:

- Control de inyectables.
- Control en transfusiones por tests serológicos y trasplantes.
- Esterilización del instrumental quirúrgico, cualquier material invasivo.
- Control de enfermedades de transmisión sexual: el individuo que tiene hepatitis B debe saber que puede contagiar a su pareja; uso del preservativo.
- Control de la transmisión vertical: la madre infectada debe saber que tiene que proteger a su hijo en el momento del nacimiento para evitar una infección crónica.
- **Inmunización:** se utiliza una **vacuna recombinante (inmunización activa)**, el antígeno viral se expresa en una levadura; la primera vacuna que se preparó era un concentrado de antígenos incluidos en el plasma de individuos infectados y no tenía las condiciones de bioseguridad ideales, ya que se utilizaron las poblaciones de mayor riesgo, con lo cual no se aseguraba la ausencia de otros virus. Se trabajaba con sangre infectada y se podían elaborar pocas dosis.

En el momento actual se prepara una vacuna en donde el genoma determinante de ese **antígeno de superficie** se expresa en una levadura, de modo que no existe esa posibilidad; es un preparado concentrado. Se logró desarrollar una vacuna para la Hepatitis B preparando partículas de HBsAg (el antígeno de superficie) mediante tecnología recombinante. Este nuevo proceso garantiza la ausencia de contaminación de otras fuentes y permite la producción de grandes cantidades de la vacuna. No se usa más el plasma humano.

**La vacuna recombinante anti-VHB contiene partículas de antígeno de superficie (AgHBs) purificado obtenidas mediante técnicas de ADN recombinante haciendo así que se desarrollen en células de levadura.** Contiene hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante.

Las presentaciones pediátricas actuales no contienen tiomersal.

Se recomienda la vacunación en personal de salud, individuos potencialmente expuestos, trabajadoras sexuales, todos los sujetos expuestos.

Lo que le dijo a Roger no se escuchó nada.

Si hay un accidente de exposición y el individuo no está vacunado, se puede inyectar una inmunoglobulina (inmunización pasiva) y luego se hace un plan de inmunización completa.

En el caso de la madre portadora de virus de la Hepatitis B, si la madre no recibe ningún tratamiento, en un porcentaje alto de probabilidades su hijo va a ser portador crónico y va a evolucionar a la forma crónica, a la persistencia, al desarrollo de una Cirrosis, y algunos de ellos llegarán al Hepatocarcinoma.

En un porcentaje bajo los hijos nacen sanos (22%). [Si la madre es positiva, al momento del nacimiento se recomienda: darle al hijo la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B y una dosis de inmunoglobulinas anti hepatitis B. luego se da una segunda dosis en el plazo de 2 meses, y una dosis de refuerzo a los 6 meses.](#)

En la mayor parte de los casos esto funciona.

Algunos individuos infectados con el virus de la Hepatitis B pueden coinfectarse con el virus de la hepatitis D, o también pueden sobreinfectarse con el mismo.

## **Virus de la Hepatitis D (Deltavirus)**

El virus de la Hepatitis D también se transmite por sangre, la coinfección significa la infección de los virus B y D simultáneamente, en el mismo contagio.

El virus de la Hepatitis D es un virus dependiente (defectivo), ya que el antígeno de la membrana externa es el mismo que de la Hepatitis B. Se envuelve en la membrana externa del virus de la Hepatitis B. Necesita para su ciclo biológico la protección que le brinda esta membrana.

Tiene un antígeno específico, el antígeno delta, y tiene un genoma ARN, que codifica a ese antígeno. El **antígeno delta** se detecta en los pacientes infectados.

Dado el tema de la membrana externa, el individuo que tiene Hepatitis B puede albergar al virus de la Hepatitis D y darle curso a su multiplicación.

El virus de la Hepatitis D puede ser adquirido también luego, en un contagio posterior, lo que se denomina sobreinfección (no al mismo tiempo como en la coinfección).

**Cuando se produce la sobreinfección es el cuadro con pronóstico más severo.** Es en un paciente que tiene una Hepatitis B, que puede estar asintomática, o relativamente estable, y hace una recaída teniendo una manifestación clínica más notoria; se le hace una serología y se detecta que tiene el **antígeno delta**, con lo cual se concluye que se encuentra sobreinfectado.

Son dos virus diferentes, ya que los genomas son distintos: el Deltavirus es ARN, sólo la membrana de envoltura y su antígeno son el mismo que el del virus de la Hepatitis B. El Deltavirus tiene información para formar cápside, pero no membrana de envoltura, por lo tanto debe vestirse con la del otro virus.

Para evitar la sobreinfección, el paciente debe evitar las conductas de riesgo que le llevaron a contraer el primer virus. Transmisión parenteral.

## **Virus de la Hepatitis C**

Flaviviridae

Hepacivirus

Este virus es un problema desde el punto de vista sanitario. Todos los profesionales de la salud que realizan técnicas invasivas están expuestos a sangre eventualmente. Frente a la Hepatitis C la situación no es la misma que frente a la Hepatitis B en cuanto a inmunización. No hay formas de protección aún desarrolladas.

La transmisión sí es la misma, por sangre y hemoderivados, fundamentalmente.

No hay vacuna.

- **Es un virus ARN de polaridad positiva monocatenario.**
- Es un agente de infección hepática aguda y crónica, y un problema creciente en la actualidad.
- La infección crónica, al igual que la producida por la Hepatitis B, se asocia al desarrollo de alteraciones importantes del parénquima hepático, como Cirrosis y Hepatocarcinoma. (Oncogénesis viral).
- Se estiman 170 millones de personas infectadas en el mundo, una cifra elevada.

Las técnicas de diagnóstico y el conocimiento de el virus de la Hepatitis C se vieron más tardíamente.

El genoma es relativamente simple, y **codifica una única poliproteína** que da origen a distintas proteínas estructurales que se generan luego de procesamiento por proteasas celulares de ese ARN mensajero, y también se forman proteínas que tienen función en la replicación (replicativas y no estructurales) que son procesadas por proteasas del mismo virus (vírales y no celulares).

Hay diferentes genotipos y cada uno de ellos con distintos subtipos.

Como con muchos otros virus ARN, la población viral infectante en un individuo es heterogénea, es decir, que no existe una única especie del virus, sino que hay múltiples variantes en el genoma dentro de la misma persona, lo que se denominan "quasiespecies".

¿Por qué?

El virus se hace ARN, y la multiplicación de ese material genético la hace una ARN polimerasa. Esa ARN polimerasa comete errores en la copia y no tiene un sistema de corrección como tienen las ADN polimerasas, por lo tanto los genomas hijos que se forman tienen pequeñas sustituciones de bases en su secuencia. De hecho, en una progenie genómica van a haber varios tipos de secuencias, pequeños cambios, pero suficientes para generar una población heterogénea de genomas. Estos genomas no se denominan especies, sino quasiespecies; pasa lo mismo con el virus del HIV, la variabilidad del mismo es producida por el mismo fenómeno. Esto genera grandes dificultades en prever la respuesta frente a determinado antiviral, frente a cualquier tratamiento, además es un hecho dinámico ya que el paciente tiene diferente predominio de algunas quasiespecies hoy que las que tendrá mañana. Trasladar esto al manejo clínico es sumamente difícil.

Se utiliza el interferón para controlar el virus de la Hepatitis C, pero el virus tiene resistencia frente a este factor antiviral, relacionada con cofactores y enzimas que intervienen en la replicación. Se vio que **algunos genotipos tienen menor respuesta al interferón que otros**. Para aplicar interferón es necesario determinar primero el genotipo del virus, sino la decisión puede ser inadecuada.

### **Ciclo replicativo**

Es como el de cualquier virus ARN: hay una penetración del ARN viral al citoplasma, se sintetiza una poliproteína viral y se procesa; luego el ARN sirve de molde para el ARN negativo intermediario y a partir del ARN negativo intermediario se forma el ARN genómico positivo. Pero se forma con errores, o cambios.

### **Evolutividad**

La infección aguda es muy frecuentemente asintomática (75%), o con manifestaciones clínicas en el 25% restante.

En ambos casos, **entre el 80 y el 95% de los casos se va a dar la persistencia (infección crónica)**, esta forma crónica con el tiempo puede evolucionar a Cirrosis y a partir de esta a Carcinoma Hepatocelular.

Sólo entre un 5 y un 20% de todos los casos de infección, ya sea asintomática o no, evolucionarán hacia la curación.

Además, se trata si tiene sintomatología, no por qué no deba tratarse la otra, sino porque si no tiene síntomas seguramente se trata de un hallazgo casual, por ser donante en una transfusión. El estudio serológico para Hepatitis C es rutina cuando se manejan volúmenes de sangre, y durante muchos años se dijo "Hepatitis no A no B de origen transfusional", terminándose luego por conocer al virus de la Hepatitis C.

La multiplicación viral se da en el órgano blanco en forma activa en los hepatocitos, pero también en otras células: macrófagos, monocitos, linfocitos B, granulocitos, células de la médula ósea, del riñón, hay muchas zonas de multiplicación viral.

Se plantea que el mecanismo de agresión está asociado directamente con la respuesta del individuo frente a la manifestación del virus infectando sus células. Hay un mecanismo de

respuesta inmunopatológica subyacente a las alteraciones funcionales, anatómicas y a las manifestaciones clínicas.

Agresión viral-> respuesta inmunopatológica

La evolución de la enfermedad va a depender en parte del genotipo, ya que algunos no responden al interferón, pero tb depende de factores del huésped: edad avanzada, consumo de alcohol (la Cirrosis es relativamente frecuente). Se suma como un cofactor a la infección viral el hecho de la coinfección con HIV y también la coinfección con otros virus que agreden al hepatocito. (VHB,VHA).

#### **Un pronóstico más severo se relaciona con:**

Mayores de 40 años, sexo masculino, son factores en contra, aunque no todas las clasificaciones ponen el sexo como tal. Abuso de alcohol, coinfección con HIV, coinfección con virus de la Hepatitis B.

#### **Transmisión:**

- Sangre y hemoderivados- transfusión 10%
- Drogadicción referida a inyectables 60%
- Pearing entre individuos positivos, esto también para la Hepatitis B
- Accidentes de exposición a sangre (trabajadores de la salud)
- Sexual 15%
- Perinatal: no está demostrada la misma transmisión vertical que en Hepatitis B. No hay una situación bien definida, incluso algunos autores recomiendan la no lactancia.

Todos son porcentajes de Estados Unidos, la transmisión ocupacional es de un 4 %, por causas desconocidas 10%, otros 1%.

Las formas crónicas se asocian a múltiples manifestaciones extrahepáticas. Desde el punto de vista odontológico hay estudios epidemiológicos que muestran asociación entre manifestaciones del síndrome de Sjögren (alteración de la secreción salival) y serología positiva para virus de la Hepatitis C.

El ácido nucleico viral de la Hepatitis C ha sido detectado por una técnica molecular en la saliva y en las glándulas salivales. En esto se apoyan aquellos que dicen que la infección directa por el virus de la Hepatitis C es la que provoca la alteración a nivel de las glándulas salivales. Otro estudio afirma que la alteración en la secreción salival en presencia del virus de la Hepatitis C es por un proceso autoinmune desencadenado por la presencia del mismo, y no a consecuencia de la multiplicación viral.

Por lo tanto frente a un paciente con disminución en la secreción salival es razonable plantear un estudio serológico para Hepatitis C, para conocer la situación inmunológica de ese paciente.

#### **Diagnóstico de la Hepatitis C:**

**Serología** para la detección de anticuerpos. Se puede hacer para el diagnóstico individual, y para el control de todo tipo de volúmenes de sangre.

Hay técnicas más sensibles: detección del genoma viral, por una técnica de amplificación de polimerasas, que se utiliza cuando hay dudas, porque la técnica de detección de anticuerpos puede dar un falso positivo, pero a nivel de los bancos de sangre se utiliza el estudio serológico y no el molecular.

#### **Virus de la Hepatitis E:**

**Es un virus ARN monocatenario**, un Calicivirus. El período de incubación va de 15 a 60 días. Tiene capacidad de sobrevivir en el medio ambiente; produce un proceso que se parece al de la Hepatitis A, pero después puede presentar formas más severas, sobre todo si se trata de una paciente embarazada o una persona mayor. Ésto siempre en infección aguda. No se señala como un virus que pueda dar infecciones crónicas.

**Transmisión:**

fundamentalmente la indirecta a través de aguas contaminadas.

	A	B	C	D
<b>E</b>				
<b>Fuente del virus</b> fecal	fecal	sangre	sangre	sangre
<b>Ruta de transmisión</b> contacto fecal	fecal oral	percutáneo mucoso	sangre	sangre
<b>Infección crónica</b> no	no	si	si	si
<b>Prevención</b> control de aguas	inmunización  Higiene	inmunización	control de  sangre  y conductas de riesgo	inmunización  contra Hepatitis B



# Infecciones fúngicas

Microbiología ( Pasado el 10/10/05 )

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

### **FACTORES DE VIRULENCIA**

Son mecanismos de acción patógena , como la liberación de toxinas , enzimas , la cápsula , la morfología ( **dimorfismo** : con forma tanto de levadura , como de hongo ) , adherencia ( a través de proteínas , glucoproteínas , y carbohidratos ) , que hacen que estos sean mas virulentos , tal como el **fibrinógeno de la cándida albicans , que le permite adherirse .**

### CÁPSULA

Inhibe la fagocitosis , deprime la inflamación , y deprime la inmunidad .

**El dimorfismo les permite adherirse , y que se produzca la patología .**

### ENZIMAS

**La albicans produce proteasas , queratinasas , elastasas , etc .**

Los **dermatofitos** , por ej. , producen queratinasas , el **aspergillus** que sobreinfecta una infección previa de tuberculosis , etc .

Las micotoxinas producidas por aspergillus , pueden producir alteraciones a nivel intestinal , y tambien tumores hepáticos , al ser carcinogénicas , como tambien en los riñones .

### MECANISMO DE ACCIÓN PATÓGENA

**Va a interferir con las defensas del huésped , produciendo inhibición , mas que nada a nivel del complemento , tambien inmunosupresión , produciendo inducción de factores de necrosis tisular , y tambien la resistencia a los antibióticos .**

Tambien esta dependerá de la respuesta del huésped , de la respuesta celular y humoral , de la neutropenia , ó neutrófilos alterados ,del epitelio alterado , etc .

Cuando existen lesiones pulmonares anteriores , es que estos MO , pueden colonizar .

### DIAGNOSTICO GENERAL (medios)

\_\_\_ **MEDIO DE CULTIVO DE SABOURAUD** , que permite el desarrollo de MO acidúricos , y acidógenos .

\_\_\_ **MEDIOS CON INHIBIDORES SELECTIVOS** ( inhiben el desarrollo de otros MO )

\_\_\_ **MEDIOS CROMOGÉNICOS** ( para teñirlos )

### **DIAGNÓSTICO DE LEVADURAS y HONGOS Ó MOHOS**

Son colonias que en las placas aparecen como medias ovaladas y se reproducen por gemación ,es decir que se estira , y tiene hijitos , y los mohos aparecen como con un filamento , Y tienen como unos pelitos como el algodón . Ese es un micelio aéreo que es el que tiene las **esporas que son mecanismos de reproducción .**

**En las levaduras , se diagnostica mediante** si tienen o no **cápsula** , si tiene mas de tres ó cuatro **clamidioconidios** , y los **tubos germinales** , que están presente casi siempre en las **CÁNDIDA ALBICANS .**

Ese es un micelio aéreo , que es el que tienen las esporas , para la reproducción , y estas esporas , no son lo mismo que los esporos .

### **DIFERENCIA ENTRE ESPOROS DE BACTERIAS Y DE HONGOS**

En las bacterias , los esporos o esporas , son mecanismos de resistencia , y en los hongos , sirven para la reproducción .

**Entonces en los hongos , ese micelio aéreo es el que le permite la reproducción .**

### MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

VISIÓN DIRECTA

SEROLOGÍA

INTRADERMORREACCIONES (casos graves como histoplasmosis , etc .)

## ANTIFÚNGICOS

POLIENOS ( ANFOTERICINA "B" y NISTATINA )  
AZOLES ( KETOCONAZOL , MICONAZOL , FLUCONAZOL )

## LIPOPÉPTIDOS

## ALILAMINAS

Los mas conocidos son los polienos .

## TIPOS DE HONGOS

UNICELULARES (levaduras ) ; Y PLURICELULARES ( mohos u hongos )

## ENFERMEDADES CAUSADAS POR HONGOS

- 1) Alergias
- 2) Micotoxicosis
- 3) Micosis

## ALERGIAS

Son dadas por compuestos liberados por los hongos , llamados **alergenos** , que dan **hipersensibilidad** , y esta se manifiesta en el huésped por la **rinitis** ó **asma** , **tos** , alteraciones pulmonares como **alveolitis** , y **neumonitis** .

## MICOTOXICOSIS

Se producen al ser ingeridos los hongos , y la patología que se da con **malestar estomacal** , **etc** , se debe a las **toxinas** de estos , y no a ellos mismos .

Estas toxinas son la **amatoxina** , **falotoxina** , ó **aflatoxinas** , y existen tambien **micotoxinas** que pueden llegar a ser **carcinogénicas** , y producir alteraciones en el tubo digestivo .

## MICOSIS

Son enfermedades causadas por hongos , y dependerán mayoritariamente del estado inmunológico del huésped ( **inmunodeprimidos** , **etc.**), **vía de exposición** , **inóculo** , y **virulencia** .

Las patologías son similares , y son mas que nada a nivel de **piel** , **mucosas** y **pulmonar** .

Penetra por las mucosas ó por la piel .

El inóculo va a depender del tipo de patología que se de , y de la virulencia del MO , como toxinas , presencia de cápsula , etc .

## CLASIFICACION DE LAS MICOSIS

**SUPERFICIALES** : *parte superior de piel , cutáneas (cutáneomucosas y subcutáneas ) .*

### **AGENTES MAS FRECUENTES EN NUESTRO MEDIO**

**PROFUNDAS** : *Las profundas ya van a los órganos , como pueden ser pulmones , riñón , etc .*

## PATÓGENOS VERDADEROS Y OPORTUNISTAS

Son MO , que penetran en la lesión , y ya producen patología ; pero muchas veces existen otros , que necesitan que el huésped este inmunodeprimido , para que ocurra esa infección .

## PATÓGENOS VERDADEROS (en un huésped que no está deprimido )

Producen : HISTOPLASMOSIS

PARACOCCIDIOMICOSIS ( producida por el paracoccidioides brasiliensis )

BLASTOMICOSIS

COCCIDIOMICOSIS

**CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES** ( morfología , estructura , biología , desarrollo in vitro , mecanismos de patogenicidad ) .

### **HISTOPLASMOSIS** (producida por el HISTOPLASMA CAPSULATUM )

Son micosis que están en nuestro país y están presentes en cavidad oral .

Es una **INFECCIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA** , Y puede dar :

1- **HISTOPLASMOSIS PULMONAR AGUDA** .

2 - “ **PULMONAR CRÓNICA** .

3 - “ **SEVERA DISEMINADA (con lesiones bucales)**

\_ Este hongo está en el excremento de ave ó de murciélago .

\_ En la **histoplasmosis pulmonar aguda** , los individuos están **asintomáticos** , y sin darse cuenta de que se infectaron .

Si los síntomas aparecen , lo hacen 3 a 14 días después de la exposición , da fiebre , dolor de cabeza , mialgia , dolor abdominal , y puede producir disnea . También pueden haber adenopatías , compresión de la vena cava , dolor de cabeza , se alteran los sentidos , puede haber hemoptisis ( esputo con sangre ) cuando el paciente tose .

En la **histoplasmosis crónica pulmonar** hay esputo con sangre ( **hemoptisis** ) , **disnea y cavitaciones en los pulmones que la diferencian de la aguda** .

En la **histoplasmosis severa diseminada** puede producir diarrea y dolor abdominal , úlceras en la mucosa , y una enfermedad cardíaca valvular . Esto trae aparejado la disnea , tos , fiebre , pérdida de peso , dolor de cabeza y alteración de los sentidos como ya dijimos en la anterior , como en la pulmonar aguda .

### **DIAGNÓSTICO** (directo e indirecto )

\_ **DIRECTO** : es a través de la observación ; **INDIRECTO** (mediante las pruebas serológicas , y pruebas de hipersensibilidad ) .

### **BLASTOMICOSIS SUDAMERICANA**

\_ La **BLASTOMICOSIS SUDAMERICANA** es producida por el **PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS** , y en general da una **infección crónica granulomatosa , y la transmisión puede ser por la inhalación ó por el traumatismo** .

\_ Si es **TRANSMISIÓN POR INHALACIÓN** va a producir una infección respiratoria pulmonar , que es superficial , y que puede hacerse una micosis profunda , que puede diseminarse al **BAZO , HÍGADO , INTESTINO , HUESOS , SISTEMA NERVIOSO , MENINGES** y en el peor de los casos , al **CEREBRO** .

\_ La **TRANSMISIÓN POR TRAUMATISMO** da lesiones ulcerosas a nivel de mucosa nasal , encías , labios y adenopatías cervicales .

### **CUADRO CLÍNICO** ( manifestaciones bucales ) , **Y DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO**

La puerta de entrada en general es una **infección pulmonar primaria** . En general , se elimina en un 99% de los casos , a diferencia de los inmunodeprimidos , en los que ya es una enfermedad , y el individuo puede morir . La inmunidad es eficaz y específica , y en los oportunistas , puede haber una reinfección .

Los **patógenos verdaderos** , casi siempre aíslan la lesión formando un **GRANULOMA TUBERCULOIDE** , y los **oportunistas** en los inmunodeprimidos producen **necrosis** con gran **cantidad de pus** . Esto es una necrosis piógena ó granulomatosa , y que corresponde a una secuela , por la cual nos vamos a guiar .

**Acá vamos a ver en general problemas pulmonares , similares a la tuberculosis , fatiga , decaimiento , etc.**

### **PATÓGENOS OPORTUNISTAS** ( CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES : CUADROS CLÍNICOS , MANIFESTACIONES ORALES Y DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO )

Producen : **CANDIDIASIS**  
**ASPERGILOSIS**  
**CRUPTOCOSIS**

## ZIGOMICOSIS

### ASPERGILOSIS

El **aspergillus** produce la aspergilosis , y son comunes en pacientes con defensas disminuídas y que han tenido tuberculosis . El ASPERGILOMA se encuentra en cavidades tuberculosas preexistentes del lóbulo superior del pulmón . La especie mas común es el **FUMIGATUS** .

La aspergilosis puede ser localizada , ó diseminada , y en general tienen mucha capacidad de adherencia , y de invadir los capilares y los vasos sanguíneos , dando la aspergilosis .  
Crecen a 37 grados , y tienen conidios bien pequeñitos .  
Producen enzimas como la elastasa , la fumigatoxina , etc .

### CUADROS CLÍNICOS

El aspergiloma puede dar la **aspergilosis broncopulmonar alérgica** , ó dar la **aspergilosis grave invasiva y diseminada** , con posible muerte , afectando corazón , cerebro , pulmón y riñones .  
El aspergiloma asienta en lóbulo superior del pulmón , hay cavidades , astenia , fatiga , tos , hemoptisis , etc .

EL **ASPERGILOMA** crece lentamente , permanece estable por un largo tiempo , y **la resolución es espontánea** .

### CRIPTOCOCOSIS

El **criptococus** se diferencia de los otros porque tiene una cápsula .

\_ El uso de los corticoides hace que los criptococus aumente , se da también en las razas blancas , en las enfermedades del colágeno , en pacientes con trasplantes , y en embarazadas .

### DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO

Pueden tener la presencia de cápsula .  
La localización va a ser primaria pulmonar , y puede diseminarse al SNC .

### CUADROS CLÍNICOS

Producen lesiones ulcerativas y proliferativas .  
Hay **formas agudas** con sintomatología pulmonar con disnea , pérdida de peso , dificultad para respirar .  
En las **formas crónicas** pueden aparecer lesiones pulmonares con cavitaciones .

### CANDIDIASIS

Son infecciones producidas por hongos oportunistas .  
Las mas importantes para nosotros son la ALBICANS , la DUBLINIENSIS ; Y las TROPICALIS Y SEUDOTROPICALIS .  
**La diferencia entre la dubliniensis y la albicans es que la Albicans no crece a 45 ° , y no forma clamidiosporas dobles y triples y la dubliniensis si.**  
La albicans esta muy asociada a inmunodeprimidos , y HIV positivos .  
Esto de los 45° es a los efectos de hacer un diagnostico diferencial , y si crece quiere decir que no es la albicans .  
La albicans puede abarcar casi cualquier tipo de órgano .  
Es un patógeno **oportunist** , habita la cavidad **oral** , el tracto **digestivo** , forma parte de la **flora normal** , y forma parte del tracto genital y digestivo , y cavidad oral .  
Este MO libera una cantidad de **enzimas proteolíticas y queratolíticas** , y la **enzima fosfolipasa** .

### MANIFESTACIONES ORALES de CANDIDIASIS

La candidiasis se sobregrega frecuentemente en casos de **queilitis angular** , en pacientes **que se muerden** , **disminución de la DVO** , **disminución del flujo salival** , como en el **síndrome de sjögren** , pacientes que se realizan **quimio y radioterapia** , **inmunodeprimidos** (en general) y **disminuciones bruscas del PH** .  
También en problemas hormonales como **diabetes** , **hipertiroidismo** e **hipotiroidismo** , **estados nutricionales alterados** , **inmunosupresores** , y medicamentos como psicofármacos , antidepresivos , ansiolíticos , que disminuyen el flujo salival .

También las predisponen la **mala higiene** , el **tabaco** , y el **alcohol** .

**CLASIFICACIÓN** ( Hay múltiples clasificaciones , de acuerdo al autor ) .

CANDIDIASIS SEUDOMEMBRANOSA AGUDA Y CRÓNICA  
ATROFICA AGUDA Y CRÓNICA  
LEUCOPLASIA-CANDIDIASIS  
CRÓNICA HIPERPLÁSICA O NODULAR  
ASOCIADA A QUEILITIS ANGULAR

#### **DIAGNÓSTICO**

\_ Mediante la realización de la historia clínica del paciente , estudios microbiológicos (**biopsias y titulación de anticuerpos** ) , que se pueden hacer tanto **en suero como en saliva** .

Estudios microbiológicos: **Coloración** de gram (da positivo), Giemsa, azul de metileno.

**Formación de filamentos** en suero.

**Cultivos:** en medios **cromogénicos**, medio de **Sabouraud**, medio de **Biggy**, cultivo en **peptoglucosa**, en **harina de maíz** y **tween 80**.

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

\_ Con la leucoplasia en general , ya que al pasar una gasa , la candidiasis se desprende y la leucoplasia no .

#### **Tratamiento:**

**Ketoconazolà** 200 a 400 mg cada 24 horas por 2 a 3 semanas

**Itraconazolà** 100 mg cada 24 horas por 2 semanas

**Fluconazolà** 100 a 200 mg cada 24 horas por 1 a 2 semanas.

#### **Tratamiento inmunodeprimidos:**

**Ketoconazolà** 400 a 800 mg cada 24 horas por 2 a 3 semanas.

**Itraconazolà** 100 a 200 mg cada 24 horas por 2 semanas

**Fluconazolà** 300 a 400 mg cada 24 horas por 1 a 2 semanas

## PROTOZOARIOS

La palabra proto viene del griego que significa primero, zoo de animal.

La parasitología es la ciencia que estudia a los protozoarios.

Es un **protista unicelular eucariota**, generalmente **móvil**.

Pueden tener **uno o más núcleos**, es eucariota, recuerden que las bacterias son protistas procariontes. Aquí las células eucariotas son las células que tienen ya todos los organelos y demás como las células somáticas. **Su nutrición es quimioheterótrofa**, son propensos a la desecación. **Carecen de pared celular**, presentan membrana plasmática, generalmente son móviles siendo el mecanismo los **pseudópodos, las cilias o los flagelos**.

La nomenclatura es binominal, igual que lo visto en bacterias, se habla del género y la especie.

La relación del parásito con el huésped es similar a la de las bacterias, puede ser por ejemplo de parasitismo, de comensalismo, etc.

Hay una respuesta inmunitaria específica e inespecífica, o sea que hay formación de anticuerpos por medio del segundo contacto, y hay acción patógena, eliminación del microorganismo o equilibrio, quiere decir que el patógeno puede ser eliminado por el individuo o puede mantenerse en equilibrio con el individuo, ya sea provocar enfermedad cuando la situación sea favorable para el microorganismo.

La **reproducción** de estos microorganismos es **asexuada**, es **por fisión binaria**, o puede **tener un ciclo sexual (conjugación)**.

Cumplen un papel importante en la naturaleza, por ejemplo formando parte del plancton, allí sería una cadena biológica, el hábitat de ellos puede ser el agua, la tierra, las plantas, animales.

Con respecto a la estructura, la forma, tamaño y número de núcleos posee un valor diagnóstico y taxonómico. Para clasificarlos se puede usar el criterio del núcleo, se habla de un ejemplo que es el Galactidium que presenta dos núcleos, siempre que hay dos núcleos uno es de mayor tamaño que se llama **macronúcleo**, **allí se dan todas las funciones vitales del microorganismo**, mientras que el o **los micronúcleos tienen funciones reproductivas**, incluso el macronúcleo en una reproducción puede llegar a desaparecer, y después hay uno de los micronúcleos que se encarga de transformarse en macronúcleo.

Con respecto a la estructura en sí, tenemos una membrana plasmática similar a la de las células eucariotas en general, por dentro de ella está el citoplasma que podríamos dividirlo en dos partes, un **ectoplasma** que es la zona más cercana a la membrana plasmática que es más densa, le da rigidez y la forma al protozoo, y por dentro de ese ectoplasma estaría el **endoplasma** que sería mucho más laxo, en el cual estarían los organelos, estaría el núcleo, en algunas especies estarían las mitocondrias, estarían las vacuolas. **Las vacuolas se dividen en tres tipos**, una son **reguladoras de la presión osmótica**, en los protozoarios generalmente entra agua dulce, **otras vacuolas que son secretorias**, podrían secretar enzimas que producen el desenquistamiento del protozoo, y luego están **las vacuolas fagocíticas que van a intervenir en la nutrición** cuando el microorganismo lo hace por fagocitosis.

Con respecto a la multiplicación puede ser sexual o asexual, la asexual sería la fisión binaria, la sexual se llama conjugación y se compara a lo que ya habíamos visto en las bacterias, ya hay formación de un cigoto y demás, etc. **La relación sexual tiene lugar en el operador definitivo y allí se forma un cigoto**, un ejemplo cuando vemos las dos etapas es en el plasmodium, hay un ciclo sexual dentro del mosquito y un ciclo asexual en el interior de los eritrocitos, de la persona infectada.

**Hay una forma vegetativa, labil que es el trofozoito** que es **donde se dan todas las funciones vitales del protozoo**, y hay **algunos capaces de formar quistes**, también

llamados cistos o también oocistos, que equivaldría si lo comparamos con bacterias a lo que son los esporos, donde aquí aparece una estructura extra que es la **pared**, la pared es una estructura diferente, donde el protozoo tiene una menor actividad metabólica, resiste más las condiciones del medio ambiente. **Luego hay una etapa de desenquistamiento, esta vuelta a la forma viable se da cuando las condiciones del medio favorecen al microorganismo, aquí intervendrían las enzimas de las vacuolas secretorias que nombramos anteriormente.**

**Las actividades fisiológicas se efectúan en las formas vegetativas, en los trofozoitos. Otra de la característica de los quistes, aparte de la resistencia y demás, es que pueden reorganizar los núcleos tanto micro como macronúcleos, la información genética mientras están como quistes, esto es diferente a lo que pasaba en las bacterias que la forma de spora era quieta.**

Se alimentan ingiriendo otros organismos, eso se llama alimentación holozoica, y se hace por fagocitosis, o si no por la entrada de partículas orgánicas que ingresan al microorganismo por difusión, por transporte activo, por transporte pasivo, ese tipo de alimentación se llama sacrozoica. Las partículas ingeridas van a empezar a formar la vacuola fagocítica a través de enzimas lisosómicas, y luego los desechos se eliminan por fagocitosis inversa o también llamada exocitosis.

**Los ciclos de vida pueden ser intracelulares o extracelulares**, un ejemplo de intracelular es el paludismo en el que viviría el plasmodium dentro de los eritrocitos, las leishmanias que vivirían dentro de los macrófagos; y como extracelulares tendríamos las amebas que pueden vivir en el lumen o luz del intestino.

En cuanto a la vía de transmisión, también podemos tener una clasificación, según donde infecten, los que infectan sangre y los que infectan el tracto intestinal. Los que infectan sangre en general son intracelulares y NO toleran el medio ambiente externo, NO tienen estadios libres en el medio externo, por lo general se transmiten por la picadura de artrópodos, es decir que aparecen vectores, en este caso animados para la transmisión de estos protozoarios. Los intestinales, extracelulares, tienen transmisión en general de tipo fecal-oral, y presentan un trofozoito que es la forma activa como habíamos dicho, recuerden que la reproducción se hace a través del trofozoito también, y un cisto, un quiste que es la forma latente resistente a la desecación y a los ácidos gástricos, pasan por el estómago resistiendo la posible destrucción por los ácidos gástricos para luego seguir hacia el intestino.

Los reservorios dijimos que pueden ser el suelo, las plantas, el agua, los animales, en algunos casos los animales domésticos (perros, gatos, etc).

La transmisión puede ser directa, congénita, por el suelo contaminado, por el agua, alimentos, animales parasitados, artrópodos. En el caso de la transmisión directa tenemos la **tricomona vaginalis** que es una enfermedad venerea, de transmisión sexual directa; como congénita tenemos el **toxoplasma** que se ha encontrado en gatos, hay una transmisión a través de la placenta de la madre al bebé, puede traer complicaciones gravísimas, incluso produciendo deformaciones y muerte del feto. También tenemos la transmisión a través del suelo contaminado, por ejemplo las amebas pueden estar en las arenas de las playas, de agua y alimentos vamos a ver algunos ejemplos donde se transmite la enfermedad a través de agua contaminada por heces, animales parasitados como pueden ser gatos, cabras y otros animales, carne mal cocida, poco cocida en donde se pueden transmitir las formas quísticas, artrópodos.

Hay distintas vías de entrada, por ejemplo el tripanozoma cruzi entra por picadura, puede ser tanto cutánea como mucosa, incluso en Brasil se está hablando de que se encontró una vía de transmisión digestiva del tripanozoma cruzi, en los jugos de caña que se venden al costado de las rutas en Brasil. Dentro de las digestivas tenemos también la entamoeba histolítica, dentro de los respiratorios tenemos el pneumocystis carinii que tiene una taxonomía no muy clara pero se lo clasifica como protozoo. Otra forma de contagio de protozoarios podría ser mediante transfusiones sanguíneas. Los vectores animados de transmisión pueden ser moscas, mosquitos, ácaros, vinchuca para la enfermedad de



chagas, la mosca tse-tse para la enfermedad del sueño, la hembra del mosquito anófeles para el paludismo.

Los tipos de movimiento se pueden usar como criterio taxonómico, las amebas reciben ese nombre por el movimiento ameboide que producen por la emisión de pseudópodos, son flagelados, generalmente un flagelo similar al de las células eucariotas, NO al de bacterias con el que habían algunas diferencias en las fibras contráctiles para el movimiento, incluso en los flagelados en algunos casos se le atribuyen al flagelo propiedades de adhesión, pero está comprobado que es para la movilidad.

Tenemos también protozoarios ciliados que son pequeños apéndices saliendo del ectoplasma, y los esporozoos que no son móviles.

Muestra un cuadro donde están clasificados los protozoarios por el tipo de movimiento, flagelados, amebas ciliados y esporozoos, y van a encontrar la enfermedad que producen y la vía de transmisión. Fíjense que hay muchos que se transmiten por ingestión, contaminación fecal-oral, sexual o venerea que ya lo vimos, por picadura de la vichuca o la chinche en el caso de la enfermedad de chagas, moscas, ingestión de cistos, y ven que en el caso del toxoplasma que es el plasmodium está cuestionado si por inhalación no habría también vía de infección.

En conclusión para la clasificación según su movilidad tenemos una línea, sarcodina por pseudópodos tenemos las entamoebas; mastigoforas flagelados tenemos la leishmania, el tripanozoma, giardia y tricomonas; esporozoos recuerden que eran los que no se movían tenemos el plasmodium, toxoplasma, pneumocystis (recuerden que se clasifica acá, suponemos que después ya va a quedar clasificado como protozoario, quedando en el grupo de los esporozoos); izoosporas y criptosporidios; y de los ciliados el valantidis.

También los podemos dividir en los que producen infecciones intestinales, o los que producen infecciones hemáticas, tenemos transmitidos por ingestión de cistos o quistes, estos cuatro, con ciclos biológicos relativamente sencillos, donde hay un estado libre de trofozoito y un estado de ..... Los quistes pasan al medio externo donde sobreviven, contaminando alimentos y agua que luego son ingeridos ya sea por animales domésticos o por el hombre.

Acá tenemos el ciclo de la entamoeba histolítica, se acuerdan que era de pseudópodos, tiene una etapa de quiste maduro que es el que se va a ingerir, la etapa de desenquistamiento que termina en un metaquiste que luego va a evolucionar a ocho trofozoitos que pueden llevar tres caminos diferentes, uno de ellos es que pueden quedar en la luz del intestino, otros que pueden terminar en quistes y salir al exterior a través de las heces que es lo que dice en el cuadro como etapa NO patogénica, porque hasta acá digamos que no ha pasado nada, ingresó el quiste que pasó a etapa viable luego del desenquistamiento, se reprodujo, una quedó en la luz del intestino y otra salió al exterior; pero pueden seguir otra tercera vía que es la penetración e invasión de los tejidos y allí sí es donde van a producir la enfermedad, que es una amebiasis que se presenta como signos diarrea con sangre y mucus, a esto se le suman abscesos en el hígado, pulmones y cerebro. Si analizamos esto que dice diarrea con sangre y mucus también podríamos estar confundiendo ese cuadro por ejemplo con una Shigellosis, donde recuerden que había una diarrea similar (para diferenciar diarrea de salmonella colera respecto de la shigella era la presencia de ese mucus y sangre), para hacer diagnóstico diferencial habría que ver lo que son los abscesos en los órganos.

Acá tenemos un ejemplo de flagelado, que es la shiardiá lambda, es un protozoario que se transmite por agua contaminada por heces, tiene elementos adhesivos en su superficie ventral, también tiene flagelos para la movilidad y que también le sirven para la adhesión, afecta la parte superior del intestino, produciéndose mala absorción intestinal, y una diarrea difusa, recuerden que ingresa por agua contaminada.

Estos eran ejemplos de infecciones a nivel intestinal.

También hay infecciones a nivel de torrente sanguíneo, tenemos al plasmodium tipo vivax que es el que produce el paludismo o malaria, son móviles; luego tenemos el tripanozoma

gambiense y rodensí que producen tripanozomiasis africanas, el tripanozoma cruzi es el productor de tripanozomiasis americana o enfermedad de chagas.

El plasmodium vivax productor del paludismo o malaria es una hemoparasitosis, transmitido por la hembra del mosquito del género anópheles, produciendo fiebre, esplenomegalia y anemia. En el mosquito el ciclo de desarrollo es sexual o sporogónico, mientras que en el hombre la multiplicación es asexual o isogónica, y a su vez en el hombre tiene dos fases, una fuera del eritrocito y otra dentro de él. La que hace fuera del eritrocito la hace en el hepatocito. Aca lo que sucede es la penetración en el eritrocito, el desarrollo del microorganismo, el mosquito luego lo adquiere por picadura de esa sangre contaminada, el microorganismo llegaría al estómago del mosquito produciéndose el ciclo de gametogénesis (ciclo sexual), de ahí pasaría a la forma quística pudiendo quedar así, o romper el quiste, transformarse en la forma viable y pasar a las glándulas salivales de ese mosquito, y luego por picadura llegar al cuerpo del hombre huésped, llegar al hepatocito empezando su ciclo extraeritrocítico, continuando con su ciclo.

Mostró un mapa de lo que es la distribución de la malaria a nivel mundial, y más que nada a nivel a nivel de África, clima templado, hay una zona de África que posee todas las enfermedades habidas y por haber. Siempre predomina la enfermedad en las zonas cálidas, en la India también hay un alto porcentaje.

Con respecto al tripanozoma cruzi, también hay dos formas, cuando la vichuca pica también defeca estando el microorganismo en las heces de la chinche (al rascarse se contamina la herida con las heces y pa dentro vichito lindo.....). La vichuca al picar y absorber sangre de un individuo enfermo se contamina con el protozoario que tenía el individuo, dándose luego todo el ciclo dentro de la vichuca, luego el protozoario termina en las heces de la vichuca que contaminará la herida de otro humano sano, el ciclo esquemáticamente se puede hacer comenzando dentro de la vichuca o dentro del humano, es indiferente explicarlo de las dos maneras. La tripanozomiasis o enfermedad de chagas tiene una incubación de una a dos semanas, hay una fase aguda y una fase crónica, a veces la picadura inicial puede pasar inadvertida, en la fase crónica también puede que no se vean signos ni síntomas, se puede llegar a ver pápulas que se llaman chagoma, que se da dentro de la picadura y luego donde hay una inflamación ganglionar, fiebre, puede darse miocarditis, que dura de dos a tres meses siendo la mortalidad de 5 al 10%, en la fase crónica puede haber un equilibrio con el protozoario y aparecer años después ya sea por una baja de defensas, es decir cuando las condiciones lo ameritan, o le permitan hacerlo, aparece un deterioro cardíaco y la muerte entre 6 y 12 meses. Con respecto a la prevención de la enfermedad de chagas, se rebocan todos los lugares que tengan huecos en las casas, y luego se hace una blanqueada con cal, color blanco para poder observar a la chinche y poder eliminarla.

Con respecto a la toxoplasmosis, el toxoplasma gondii, se muestra un esquema en un animal doméstico, el gato, que es en el que más aparece, el gato puede ingerir los quistes que pueden tener un pasaje por animales que luego ese gato va a consumir, o pueden estar directamente en el suelo y adquirirlos directamente el gato, tienen un ciclo dentro del animal doméstico y luego la salida por las heces de los quistes. Esos quistes pueden ir a parar a otro tipo de animales, por ejemplo ganado, animales de los cuales nosotros consumimos su carne, al haber una mala o poca coxión de esa carne llega así a nosotros, también puede haber contaminación directa del humano por quistes en el ambiente. También se puede dar la transmisión vertical de la madre al hijo, madre-feto. A todas las embarazadas les hacen el estudio de presencia de anticuerpos contra el toxoplasma.

En el caso del **pneumocystis carinii**, es un microorganismo de POCA virulencia, la vía de entrada es por inhalación y se ha visto que es importante en las infecciones oportunistas, es un microorganismo que por lo que se sabe puede estar latente en equilibrio con el individuo, pero en un momento aparecer y producir la enfermedad. Tiene dos formas, la forma de trofozoito o libre y la de esporozoito, cuando el quiste se rompe allí se inician los ciclos, **liberándose por la tos**, o sea que su **hábitat va a ser pulmonar** y su liberación por la tos. Ingresa por inhalación, va hasta los alvéolos pulmonares, se adhiere a las células a nivel del pulmón, podría mantenerse dentro del macrófago, las formas extrapulmonares son RARAS. Fíjense que muchos de los macrófagos podrían estar en equilibrio con la

micobacteria tuberculosis, algunos de los microorganismos capsulados que han visto también podrían estar allí, algunos de los microorganismos sin pared que han visto como los mycoplasmas podrían estar también allí presentes, por lo tanto no solo podemos encontrar al carinii dentro de los macrófagos sino otra cantidad innumerable de bichitos gggggrrrrrrrrr..... Calculen lo que sucede cuando el individuo es un inmunodeprimido, lo que puede pasar cuando tienen las defensas bajas y sus macrófagos ceden a los virus, a los protozoarios, a las bacterias, etc, la inmunidad humoral es defectuosa, o sea que aca la linea de defensa es la inmunidad celular y no la humoral. Ustedes pueden integrar todo lo que han visto, y pensar lo importante que es mantener las defensas en alto, un individuo sano puede liberarse de todas esas enfermedades que está latentes allí, lo importante para nosotros en nuestra profesión es el uso de tapabocas para protección y no transmitir ciertos microorganismos, también es importante el cuidado del agua, ya sea para el equipo o el de consumo, lavado de manos.