

PRINCIPIOS DE ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA Y MECANISMOS DE PATOGENICIDAD MICROBIANA



TEMA 9

PRINCIPIOS DE ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA. Patogenicidad, virulencia, infección, enfermedad. Secuencia de la enfermedad. Establecimiento de una infección o una enfermedad. Transmisión de los agentes causantes de las enfermedades infecciosas. Infecciones nosocomiales. **MECANISMOS DE PATOGENICIDAD MICROBIANA.** Propiedades patógenas de las bacterias. Invasividad. Toxigenicidad. Enzimas extracelulares. Toxinas de origen microbiano. Medición y variación de la virulencia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar el tema el estudiante podrá:

1. Establecer las diferencias entre infección y enfermedad.
2. Describir los tipos de infecciones subclínicas.
3. Describir los factores que afectan la patogenicidad.
4. Describir la secuencia de eventos que se presentan en una enfermedad.
5. Explicar los mecanismos de la transmisión de los agentes causantes de las enfermedades infecciosas y los factores que los afectan.
6. Señalar el concepto de infecciones nosocomiales y los factores que la afectan.
7. Señalar el papel del farmacéutico en la prevención de las infecciones nosocomiales.
8. Explicar los mecanismos de la patogenicidad de los microorganismos.
9. Establecer diferencias entre endotoxinas y exotoxinas.
10. Describir un ensayo para determinar la virulencia de un microorganismo, señalando los factores que la afectan.

PRINCIPIOS DE ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que el sistema inmune permite controlar las enfermedades transmisibles en la mayoría de las personas, éstas pueden continuar siendo susceptibles a diversos microorganismos patógenos, de esta manera, para que se pueda mantener la condición de salud, las defensas del organismo deben ser capaces de controlar los mecanismos de patogenicidad de los microorganismos.

El término **PATOGENICIDAD** se refiere a la capacidad de un organismo parásito de causarle daño al huésped, mientras que **VIRULENCIA** es el grado de patogenicidad.

Con frecuencia se usan indistintamente los términos infección y enfermedad, sin embargo, es importante diferenciar sus significados, ya que éstos no son sinónimos.

La **INFECCIÓN** es la invasión o colonización del organismo por parte de microorganismos patógenos lo cual puede producir o no daño al huésped, mientras que la **ENFERMEDAD** se presenta cuando el huésped es dañado de alguna forma por la presencia del agente infeccioso. Es decir, una infección puede estar presente sin que existan síntomas de una enfermedad; por ejemplo, la infección por VIH.

Las infecciones bacterianas no aparentes (infecciones subclínicas) pueden ser de dos tipos:

Infecciones durmientes: en las que se puede aislar el microorganismo del paciente. Usualmente se usa el término de PORTADOR para designar a aquellas personas que continúan diseminando el microorganismo después de haberse recuperado de la enfermedad. Ejemplo: Infecciones por *Salmonellas*, *Streptococcus β hemolíticos*

Infecciones latentes: en las que no se puede aislar el microorganismo y sólo pueden ser reconocidos por métodos indirectos o cuando aparecen los síntomas de la enfermedad. Ejemplo: Infección por el *Micobacterium tuberculosis*

La probabilidad que la infección por un patógeno dé origen a una enfermedad va a depender de:

- a. La virulencia: Mientras mayor sea la virulencia mayor será la probabilidad de éste para causar enfermedad.
- b. El número de gérmenes patógenos que infecten el huésped.
- c. La resistencia del huésped: Mientras mayor sea la resistencia del huésped, menor será la probabilidad de éste de sufrir enfermedad, como consecuencia de la infección por el germen patógeno.

Las enfermedades pueden ser **AGUDAS** cuando se desarrollan con rapidez y sólo duran un tiempo corto, o **CRÓNICAS** cuando se desarrollan con mayor lentitud y la reacción del organismo puede ser menos grave pero es probable que continúe por períodos prolongados.

ESTABLECIMIENTO DE UNA INFECCIÓN O UNA ENFERMEDAD

Para que un agente etiológico llegue a producir una infección o una enfermedad, deben producirse una secuencia definida de eventos.

- Debe haber un reservorio como fuente de patógenos.
- El patógeno debe ser transmitido al huésped susceptible.
- Se debe producir un proceso de invasión en el que el microorganismo ingresa en el huésped y se multiplica.
- El microorganismo lesiona al huésped dependiendo de sus mecanismos de patogenicidad.

RESERVORIOS

Pueden ser cualquier persona, animal o planta donde normalmente vive y se reproduce un agente infeccioso que depende de él para su supervivencia. Este agente puede ser transmitido a un huésped susceptible.

TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS

La transmisión de los agentes causantes de enfermedades infecciosas depende de varios factores:

- La fuente del agente infectante.
- El número de microorganismos liberados.
- La resistencia del microorganismo para que se mantenga virulento durante el tránsito al nuevo huésped.
- La frecuencia de contactos efectivos entre individuos infectados e individuos susceptibles.
- Elevada proporción de individuos susceptibles.

La transmisión de microorganismos patógenos desde el reservorio de la infección hasta un huésped susceptible, puede producirse a través de diferentes vías.

TRANSMISIÓN POR CONTACTO

Directo

Muchos agentes son transmitidos de una persona a otra por contacto físico entre la fuente y el huésped susceptible, principalmente a través de las manos, la boca o durante las relaciones sexuales. En este tipo de transmisión no intervienen objetos intermediarios.

Indirecta

Se produce a través de:

- Objetos inanimados contaminados (fomites), entre los que destacan: ropas, toallas, pañuelos, utensilios para comer, monedas, ropa de cama, inyectoras, entre otros.
- Animales infectados.
- Aerosoles (gotas de saliva) que contienen microorganismos expelidos al toser, estornudar o hablar (menos de un metro de distancia).

TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE VEHÍCULOS

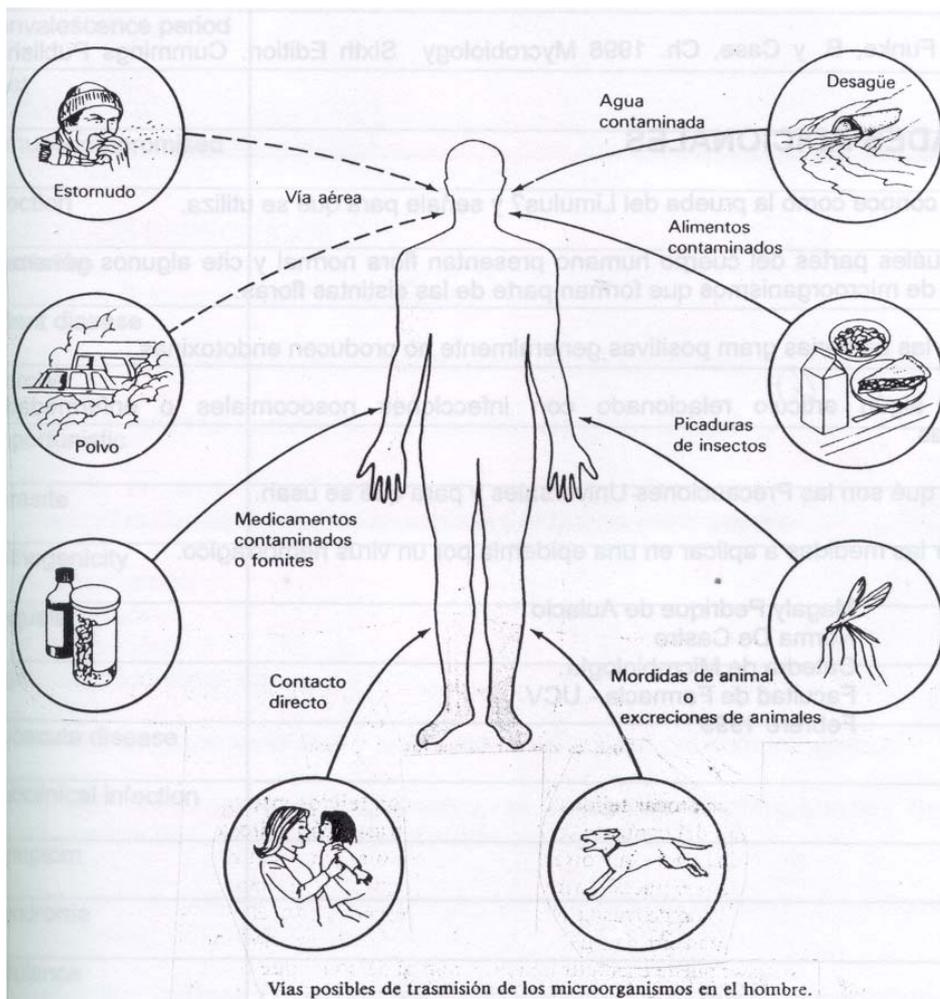
Cuando la transmisión se produce a través del aire, el agua, alimentos contaminados, la sangre y otros fluidos corporales contaminados.

TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE VECTORES

Los artrópodos constituyen el principal grupo de vectores que transportan agentes patógenos de un huésped a otro.

TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LA PLACENTA (Transplacentaria)

Algunas agentes causantes de enfermedades pueden ser transmitidos por vía placentaria de la madre al hijo. Como ejemplo de enfermedades bacterianas transmitidas a través de la placenta tenemos la sífilis y entre las virales la rubéola.



SECUENCIA DE LA ENFERMEDAD

Una vez que el microorganismo se desarrolla y sobrepasa las defensas del huésped, la enfermedad se desarrolla siguiendo una secuencia que tiende a ser similar independientemente que la enfermedad sea aguda o crónica.

Así que el curso de una enfermedad se puede dividir en varios períodos:

Período de incubación

Es el tiempo que transcurre desde la infección inicial y la aparición de cualquier signo o síntoma. En algunas enfermedades el período de incubación es siempre el mismo, en otros es absolutamente variable.

Ejemplos:

Microorganismos	Enfermedad	Período de Incubación
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	1-3 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	neumonía neumocócica	Variable
<i>Bordetella pertussis</i>	tosferina	12-20 días

La duración del período de incubación de una determinada enfermedad depende del agente patógeno involucrado, de su virulencia, del tamaño del inóculo, de la distancia entre el sitio de entrada y el foco de infección y la resistencia del huésped.

Período prodrómico

Es un tiempo relativamente corto que sigue al período de incubación en algunas enfermedades. Este período se caracteriza por los síntomas iniciales y moderados de la enfermedad, tales como dolor y malestar general.

Período de la enfermedad

Esta etapa puede ser subclínica o presentarse los signos y síntomas evidentes de la enfermedad tales como fiebre, escalofríos, dolores musculares, fotofobia, dolor de garganta (faringitis) ganglios linfáticos inflamados (linfadenopatía) y malestares gastrointestinales. Durante este período el número de glóbulos blancos puede aumentar o disminuir, dependiendo del tipo de enfermedad.

Generalmente la respuesta inmune del paciente, los mecanismos de defensa y el tratamiento actúan sobre el patógeno y el período de la enfermedad termina o puede hacerse latente, pero cuando estos mecanismos fallan o la enfermedad no es tratada exitosamente, el paciente puede morir.

En esta etapa las personas sirven como reservorio de la enfermedad y la enfermedad se transmite fácilmente.

Período de declinación

Este período puede durar desde menos de 24 horas hasta varios días; los signos y síntomas cesan, la fiebre disminuye y el malestar desaparece. En esta etapa el paciente es vulnerable a una infección secundaria.

Período de convalecencia

En este período el paciente se recupera y vuelve a la normalidad.

INFECCIONES NOSOCOMIALES

Son aquellas infecciones adquiridas en las instituciones de salud (clínicas, hospitales, dispensarios, etc.). Generalmente no se presentan en personas sanas, sino que son causadas por microorganismos oportunistas que sólo resultan patógenos para los pacientes cuyas defensas han sido debilitadas por una enfermedad o por un tratamiento. En algunos casos estas infecciones son producidas por cepas resistentes a algunos agentes antimicrobianos presentes en las instituciones de salud. En los últimos años estas infecciones han ido en aumento, convirtiéndose en un grave problema de salud pública.

Las infecciones nosocomiales son el resultado de varios factores, entre ellos tenemos:

- a) Aglomeración de pacientes
- b) Deficiencias de personal
- c) Uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos
- d) Procesos quirúrgicos complicados
- e) Pacientes debilitados o inmunosuprimidos
- f) Uso de equipos o dispositivos medios contaminados

El control de las infecciones nosocomiales puede hacerse a través del uso de técnicas que reduzcan la transmisión de microorganismos patógenos (asepsia médica), y prácticas de esterilización de áreas y objetos involucrados en procedimientos quirúrgicos (asepsia quirúrgica).

El farmacéutico es un profesional de la salud que puede contribuir en el control de las infecciones nosocomiales, suministrando información, al personal de la institución, sobre las principales medidas de prevención de estas infecciones que deben seguir cuando realizan sus funciones y a la vez ejecutando y supervisando procedimientos dirigidos al control de los microorganismos presentes en los equipos y en las diferentes áreas de estas instituciones.

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD MICROBIANA

PROPIEDADES PATÓGENAS DE LAS BACTERIAS

Una vez que las bacterias son transmitidas hasta un huésped susceptible, para que puedan causar una enfermedad, deben ingresar al huésped, adherirse a sus tejidos, penetrar o evadir sus defensas y causar daño tisular, para ello pueden emplear dos mecanismos básicos:

1. Invasión a los tejidos (INVASIVIDAD).
2. Producción de toxinas (TOXIGENICIDAD).

La invasión causa daños demostrables en el sitio donde se localiza el patógeno, mientras que las toxinas solubles como son transportadas por la linfa y la sangre pueden causar efectos citotóxicos en sitios lejanos a la lesión original. Algunas de las bacterias deben su patogenicidad a uno solo de los mecanismos citados, mientras que otras poseen ambos mecanismos. Por ejemplo el *Streptococcus pyogenes* posee capacidad invasora y toxigénica.

Parasitismo intracelular y extracelular

Los parásitos extracelulares son aquellos que son destruidos rápidamente luego de ser fagocitados, por lo tanto ellos dañan los tejidos el tiempo que permanecen fuera de los fagocitos. Usualmente producen enfermedades agudas de duración relativamente corta. Por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae* que produce la neumonía neumocócica.

Los parásitos intracelulares se pueden multiplicar dentro de las células fagocitarias y dan origen generalmente a enfermedades crónicas Ej. *Mycobacterium tuberculosis* que causa la tuberculosis.

Las bacterias parásitas extracelulares deben su virulencia a componentes antifagocitarios (cápsula) que tienen en su superficie. Ej. *Streptococcus pneumoniae*.

ENZIMAS EXTRACELULARES

Las propiedades invasoras de algunas bacterias son atribuidas a la elaboración de enzimas extracelulares que desempeñan un papel importante en los procesos infecciosos. Entre ellas podemos citar como ejemplos las siguientes:

Hialuronidasas

Enzimas que despolimerizan el ácido hialurónico (un constituyente de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo) favoreciendo la difusión de los microorganismos a través del tejido.

Son producidas por ciertas bacterias patógenas gram positivas (Por ejemplo *Clostridium*, *Staphylococcus* etc).

Coagulasa

Coagula el plasma por una acción parecida a la de la tromboquinasa (Por ejemplo *Staphylococcus*).

Estreptoquinasa y estafiloquinasa

Catalizan la lisis de fibrina (*Streptococcus hemolíticos* y *Staphylococcus*).

Colagenasa

Enzima proteolítica capaz de degradar el colágeno (sustancia albuminoidea que se encuentra en los músculos, huesos y cartílagos) promoviendo la diseminación de los microorganismos a través de los tejidos.

Leucocidinas

Sustancias que pueden matar a los leucocitos. Estas son producidas por especies patógenas de *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

TOXINAS DE ORIGEN MICROBIANO

Como se ha señalado anteriormente algunos microorganismos elaboran toxinas, las cuales son responsables de gran parte o todo el daño del huésped. Las toxinas microbianas pueden ser agrupadas como exotoxinas o endotoxinas.



PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LAS TOXINAS BACTERIANAS

CARACTERÍSTICAS	EXOTOXINAS	ENDOTOXINAS
Naturaleza química	Proteínas	Lipopolisacáridos
Bacterias productoras	Gram positivas principalmente	Gram negativas principalmente
Estructura a la que se asocian	Citoplasma	Pared celular
Excreción al medio	Pueden o no excretarse	No se excretan
Antigenicidad	Muy alta	Baja
Toxicidad	Elevada	Baja
Enfermedad que producen	Específicas	Síntomas generales
Acción de la temperatura	Termolábiles	Termoestables
Acción del formol	Las transforma en toxoides	No las modifica
Envejecimiento	Las inactiva	Resistente
Acción de enzimas proteolíticas	Sensibles	Resistentes
Inmunidad	Sólida y duradera	Débil

EXOTOXINAS PRODUCIDAS POR CIERTAS BACTERIAS PATÓGENAS PARA EL HOMBRE

ESPECIE	ENFERMEDAD	TOXINA	ACCIÓN
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulismo	Neurotoxina	Parálisis
<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos	Neurotoxina	Parálisis
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	Toxina diftérica	Inhibe síntesis de proteínas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecciones piógenas	L-toxina	Necrotizante y hemolítica
<i>Staphylococcus aureus</i>	Intoxicación alimentaria	Enterotoxina	Emética
<i>Escherichia coli</i> (ciertas cepas)	Gastroenteritis	Enterotoxina	Diarrea
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Infecciones piógenas y fiebre	Toxina eritrogénica	Causa la fiebre escarlata

Efectos biológicos de las endotoxinas

Son numerosos los efectos biológicos de las endotoxinas bacterianas. Cuando se inyectan a dosis altas, causan al cabo de una o dos horas, un estado de shock irreversible acompañado de diarrea severa. A dosis menores causan fiebre, leucopenia transitoria seguida de leucocitosis, hiperglicemia, aborto, trastornos circulatorios.

MEDICIÓN DE LA VIRULENCIA

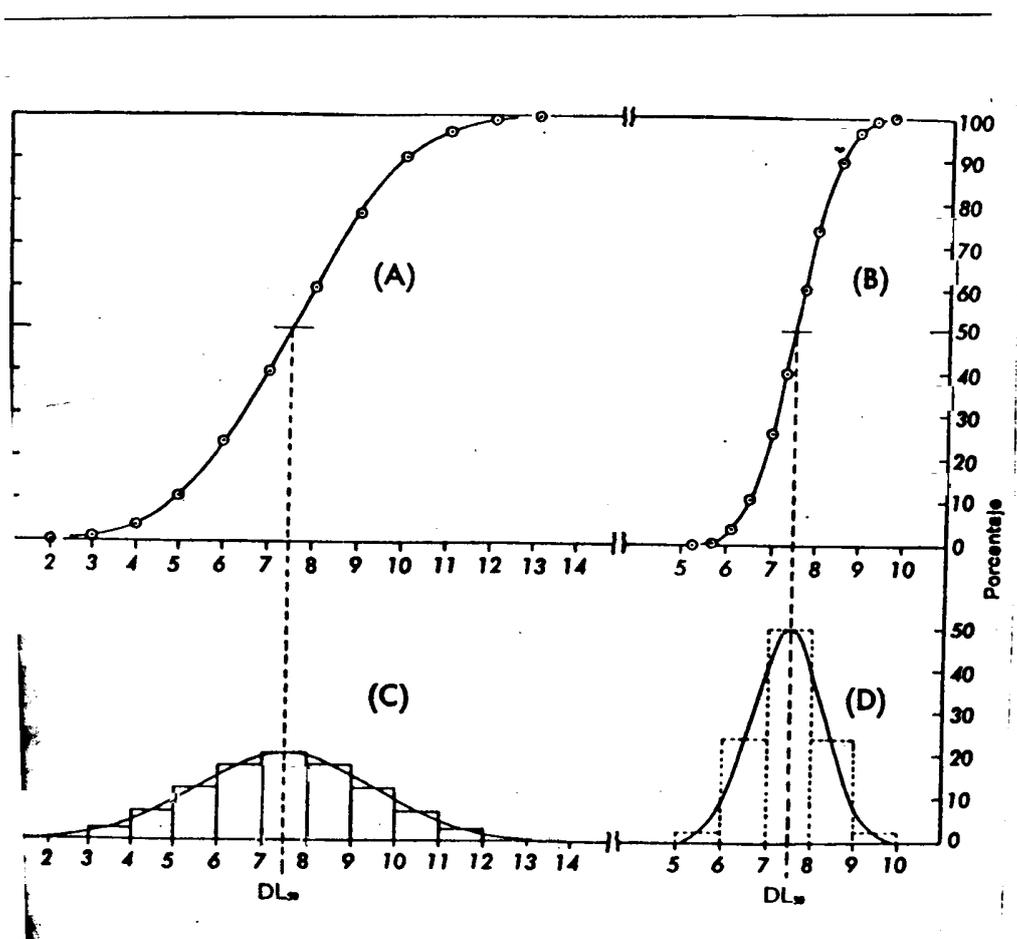
La virulencia de los microorganismos se expresa usualmente en Dosis Letales 50 (DL50), es decir la dosis que mata el 50% de los animales inoculados dentro de un tiempo dado.

La razón principal para medir DL50 en lugar de la dosis letal mínima (DLM) es decir, dosis mínima para matar la totalidad de los animales inyectados, resulta evidente al observar el aspecto característico de la curva dosis-respuesta.

En las gráficas A y B las dosis de bacterias inyectadas están expresadas en logaritmo de base 10 y representada en las abcisas, mientras que las ordenadas tenemos al % de mortalidad observado en los diferentes grupos de animales sometidos a las diferentes dosis.

Se observará que la variación en los % de la mortalidad (gráficos C y D) son grandes en la porción media de las curvas y pequeños en los extremos. Por ello, evidentemente, es posible determinar con mucho mayor exactitud la dosis que mataría el 50% de un número dado de animales, que lo que matará al 100%.

Además si la curva de dosis-respuesta es relativamente empinada como en B, la DL50 podrá ser medida con mucha más exactitud con un número dado de animales que cuando la curva es menos empinada como en A.



VARIACIÓN DE LA VIRULENCIA

Los cambios de la virulencia de una cepa bacteriana pueden resultar tanto de mutaciones como de variaciones en el medio ambiente del microorganismo.

Variaciones genotípicas

El ejemplo mejor estudiado de los cambios mutacionales que afectan la virulencia, es el que se relaciona con los neumococos capsulados que por mutación pierden la capacidad de producir cápsula y se hacen por lo tanto no virulentos.

Variaciones fenotípicas

Modificaciones en los factores ambientales pueden afectar la invasividad y/o toxigenicidad de las bacterias.

Por ejemplo, la producción de toxina diftérica por una cepa toxigénica de *Corynebacterium diphtheriae* es afectada por cambios en la concentración de hierro en el ambiente.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AGENTE ETIOLÓGICO: Agente que causa la enfermedad.

CUARENTENA: Restricción de las actividades de personas o animales sanos que han estado expuestos a un individuo con una enfermedad transmisible durante el período de incubación o contagio, a fin de evitar la transmisión del agente etiológico durante ese período.

ENDEMIAS: Enfermedad que está constantemente presente, pero que generalmente ataca a un número pequeño de personas. Ejemplos: lepra, tuberculosis y coccidiomicosis.

ENFERMEDADES EMERGENTES: Son aquellas que muestran un aumento en la incidencia en el pasado reciente, o la posibilidad de aumentar en un futuro cercano.

EPIDEMIA: Aparición inusual de una enfermedad que involucra grandes segmentos de una población, durante un período limitado. Ejemplos: Infecciones por virus del herpes simple, influenza, poliomielitis.

EPIDEMIOLOGÍA: Es el estudio de la distribución y causas de las enfermedades prevalentes en una población. Para entender estudios de tipo epidemiológico es necesario conocer el significado de una serie de términos que definiremos a continuación:

INCIDENCIA: Número de casos nuevos de una enfermedad que ocurren en una población durante un período determinado.

PANDEMIA: Epidemia que afecta a una serie de países o grandes porciones del mundo. Ejemplos: Influenza 1918-1919, SIDA.

PARÁSITO: Organismo que vive sobre o dentro de otro organismo vivo, llamado **HUÉSPED**, en donde logra obtener el medio y los nutrientes necesarios para su crecimiento y reproducción.

PREVALENCIA: Número de casos totales (nuevos y viejos) de una enfermedad en un área dada y en un tiempo dado.

TASA DE MORBILIDAD: Número de individuos por unidad poblacional, para un período dado, que sufren de una determinada enfermedad. Generalmente estos cálculos se realizan tomando 100.000 individuos como unidad poblacional.

TASA DE MORTALIDAD: Número de muertes por unidad de población durante un período dado, atribuidas a una determinada enfermedad. Generalmente la unidad de población que se usa es de 1.000 individuos.

VECTORES BIOLÓGICOS: Artrópodos que actúan como huéspedes y como reservorios de agentes patógenos, contribuyendo así a su transmisión.

ZOONOSIS: Enfermedades que afectan principalmente a los animales inferiores pero que pueden también ser transmitidos a los seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

Chin James (ed.). (2001) El control de las enfermedades transmisibles. Décimo séptima edición. Organización Panamericana de la Salud.

Davis, Dulbecco, Eisen and Ginsberg. 1990 Microbiology. Fourth Edition. J. B. Lippincott Company.

Gutiérrez, S., Magaly, P. (2006) Manual de Prevención de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Segunda impresión. Vicerrectorado Académico. Universidad Central de Venezuela.

Madigan M.T, Martingo J. M. y Jack Parker. 2004. Décima Edición. Brock Biología de los Microorganismos Prentice Hall

Weistreich and Lechtman. 1988 Microbiology. Fifth Edition. Macmillan Publishing Co.

Pelczar, Reid and Chan. 1977 Microbiology Fourth edition. Mcgraw-Hill.

Tortora G. J., B. R. Funke and Ch. L. Case 2007. Introducción a la Microbiología 9^{na} Edición. Editorial Médica Panamericana.

Magaly Pedrique de Aulacio
Norma De Castro
Sofía Gutiérrez de Gamboa
Cátedra de Microbiología
Facultad de Farmacia – UCV
Febrero 1999
Revisión 2008

ACTIVIDADES ADICIONALES

- 1) ¿Qué se conoce como la prueba del Limulus? Y señale para qué se utiliza.
- 2) Señale cuáles partes del cuerpo humano presentan flora normal y cite algunos géneros o especies de microorganismos que forman parte de las distintas floras.
- 3) ¿Por qué las bacterias gram positivas generalmente no producen endotoxinas?
- 4) Recorta algún artículo relacionado con infecciones nosocomiales o enfermedades infecciosas.
- 5) Investiga qué son las Precauciones Universales y para qué se usan.
- 6) Investiga las medidas a aplicar en una epidemia por un virus hemorrágico.

7) Busca en un diccionario de inglés técnico la traducción al español de las siguientes palabras:

Acute disease	
Chronic disease	
Communicable infectious disease	
Convalescence period	
Host	
Inmunocompromised	
Infection	
Infestation	
Latent disease	
Microbe	
Opportunistic	
Parasite	
Pathogenicity	
Sequela	
Sign	
Subacute disease	
Subclinical infection	
Symptom	
Syndrome	
Virulence	