

# MICROBIOLOGÍA

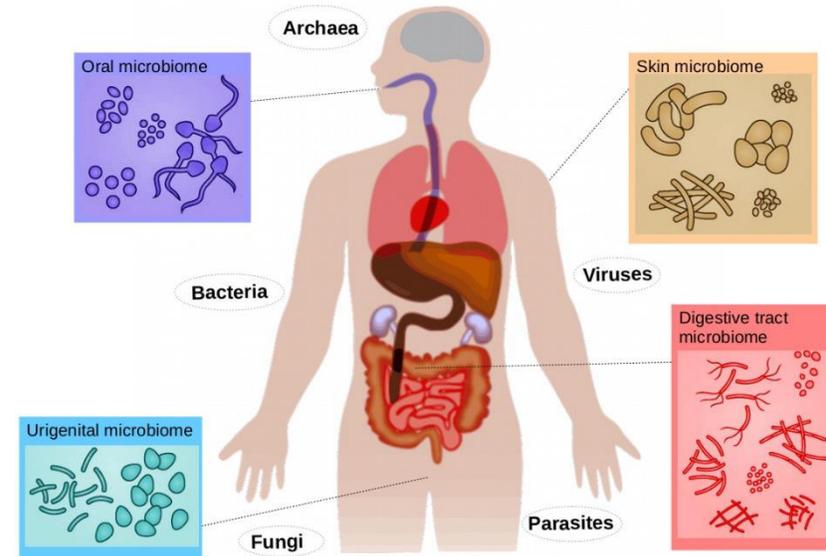
## UNIDAD X MICROBIOMA HUMANO. PATOGENICIDAD MICROBIANA Y ANTIBIÓTICOS

Microbiota normal de la piel, cavidad bucal, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, tracto urogenital. Relación hospedador - parásito. Microorganismos patógenos. Proceso de infección microbiana: entrada del patógeno, invasividad, colonización y crecimiento. Exotoxinas y endotoxinas. Virulencia. Factores de virulencia microbiana. Defensas específicas e inespecíficas frente a la infección. Tipos y patrones de enfermedad infecciosa. Inmunidad. Antígenos y anticuerpos. Inmunidad Natural. Inmunidad Artificial. Espectro antimicrobiano. Mecanismo de acción de los antibióticos beta-lactámicos. Sulfamidas. Mecanismos generales de acción. Antibióticos que interfieren la replicación del ADN. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Diseminación de la resistencia a los antibióticos. Prevención de resistencias. Búsqueda de nuevos productos antimicrobianos. Prueba de concentración mínima inhibitoria (MIC). Prueba difusión en agar.

# MICROBIOMA HUMANO, MICROBIOTA NORMAL O FLORA MICROBIANA NORMAL



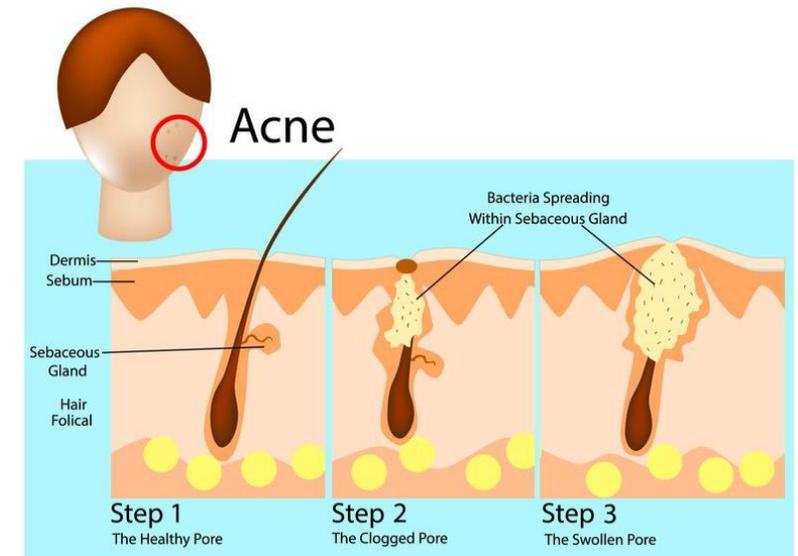
Conjunto de microorganismos que se localizan de manera NORMAL en distintos sitios del cuerpo de los seres vivos pluricelulares, tales como en el cuerpo humano.



- ❖ Se estima que cerca de la mitad del cuerpo humano está compuesto por células humanas, pero el resto es una mezcla de bacterias, arqueas, virus y hongos que componen el MICROBIOMA.
- ❖ Éste es tan peculiar de cada persona como su huella digital, e influye en una gran variedad de funciones que van desde la digestión al sistema inmunológico.
- ❖ Hay 46 millones de genes bacterianos, 24 en el microbioma de la boca y 22 en los intestinos.

# MICROBIOTA NORMAL DE LA PIEL

- ❖ La superficie cutánea (epidermis) no es un lugar favorable para el crecimiento microbiano, puesto que se halla sometida a una desecación periódica.
- ❖ La mayoría de los microorganismos de la piel se asocia directa o indirectamente con las glándulas apocrinas (sudoríparas).
- ❖ Son glándulas secretoras que se encuentran principalmente en la región axilar y genital, los pezones y el ombligo.
- ❖ Permanecen inactivas durante la infancia, y no comienzan a ser plenamente funcionales hasta la pubertad.
- ❖ Las poblaciones microbianas son relativamente elevadas en estas localizaciones calientes y húmedas de la superficie cutánea, a diferencia de lo que ocurre en la superficie cutánea lisa y seca.



- ❖ El olor axilar se desarrolla como resultado de la actividad microbiana sobre las **SECRECIONES APOCRINAS**.
- ❖ La secreción apocrina recogida de forma aséptica es **INODORA**, pero desarrolla dicho olor al ser inoculada con bacterias.
- ❖ Las secreciones de las glándulas de la piel son ricas en **NUTRIENTES** microbianos (urea, aminoácidos, sales, ácido láctico y lípidos).
- ❖ El pH de las secreciones humanas, que es casi siempre ácido (4 - 6).
- ❖ La microbiota normal de la piel está constituida por poblaciones residentes o transitorias de bacterias y hongos, principalmente levaduras



## BACTERIAS GRAM +

Microorganismos residentes más habituales y estables

*Streptococcus* spp.    *Staphylococcus* spp.

*Corynebacterium* spp.    *Propionibacterium acnes*

## BACTERIAS GRAM -

Constituyentes ocasionales de la microbiota normal de la piel

## HONGOS



La levadura lipofílica *Malassezia furfur* (antes *Pityrosporum ovalis*) es un hongo de la flora normal en la piel, en las zonas seboreicas del cuerpo de las personas.

Se encuentra de forma ocasional en el cuero cabelludo y es la causa de la caspa y de una enfermedad infecciosa de la piel llamada PITIRIASIS VERSICOLOR.

La ausencia de resistencia del hospedador (pacientes con SIDA) o la ausencia de microbiota normal bacteriana pueden provocar el crecimiento de levaduras como *Candida* y otros hongos, dando lugar a serias infecciones cutáneas



# FACTORES QUE HACEN VARIAR LA MICROBIOTA



## AMBIENTALES

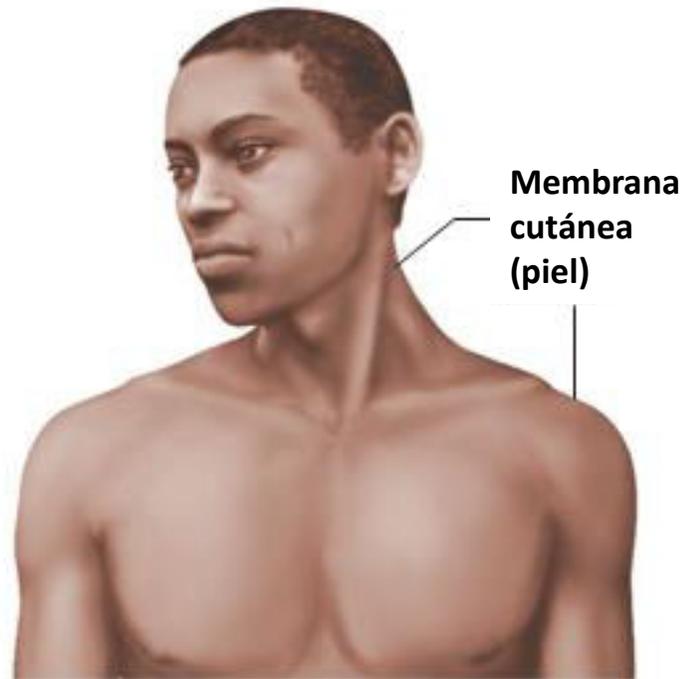
El clima puede originar un incremento de la temperatura y la humedad de la piel, causando un aumento de la densidad de microbiota cutánea.

## DEL HOSPEDADOR

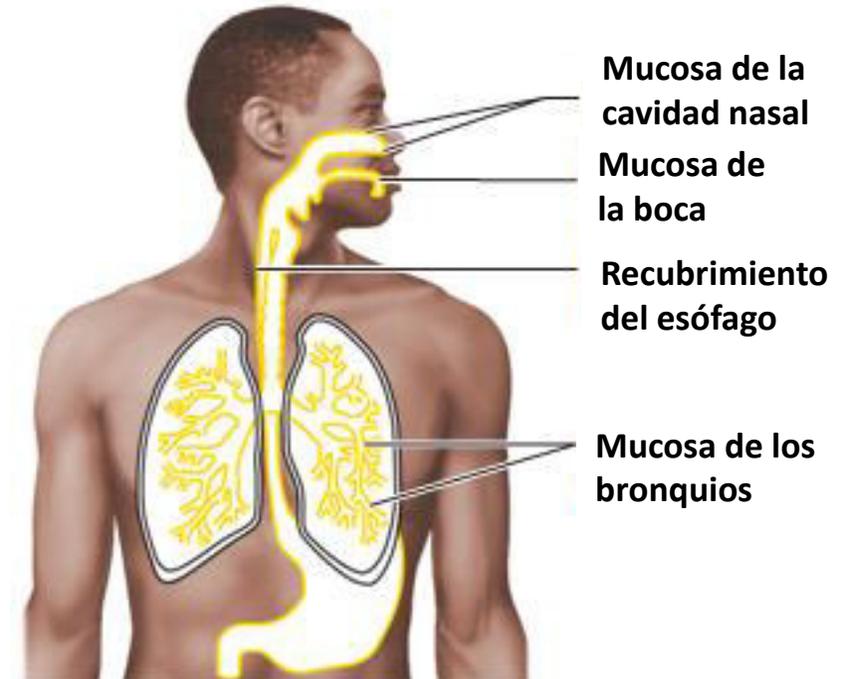
La edad del hospedador también influye, ya que los individuos jóvenes poseen una microbiota más variada y portan más bacterias Gram - potencialmente patógenas que los individuos adultos.

- ❖ La higiene personal influye en la microbiota residente, puesto que los individuos que no cuidan su higiene generalmente presentan en la piel densidades de población microbiana más altas.
- ❖ Los microorganismos que no pueden sobrevivir en la piel generalmente mueren, ya sea a consecuencia de la baja humedad o del bajo pH de la piel debido al contenido de ácidos orgánicos.

- ❖ Las membranas mucosas favorecen el crecimiento de un grupo especializado de microorganismos.
- ❖ Estos organismos forman parte del ambiente local normal y son característicos del tejido sano.
- ❖ En muchos casos, los microorganismos patógenos no pueden colonizar las membranas mucosas debido a que no pueden competir con la microbiota normal.



La membrana cutánea (piel) cubre la superficie corporal.



Las membranas mucosas recubren las cavidades corporales abiertas al exterior.

# MICROBIOTA NORMAL DE LA CAVIDAD BUCAL



- ❖ Es un hábitat microbiano complejo y heterogéneo.
- ❖ La saliva contiene nutrientes microbianos, pero no es un buen medio de cultivo, puesto que dichos nutrientes sólo se hallan en concentraciones bajas y, por otra parte, la saliva contiene sustancias antibacterianas.



## LISOZIMA

Escinde los enlaces glicosídicos del péptidoglicano de la pared celular bacteriana, produciendo el debilitamiento y la lisis celular.

## LACTOPEROXIDASA

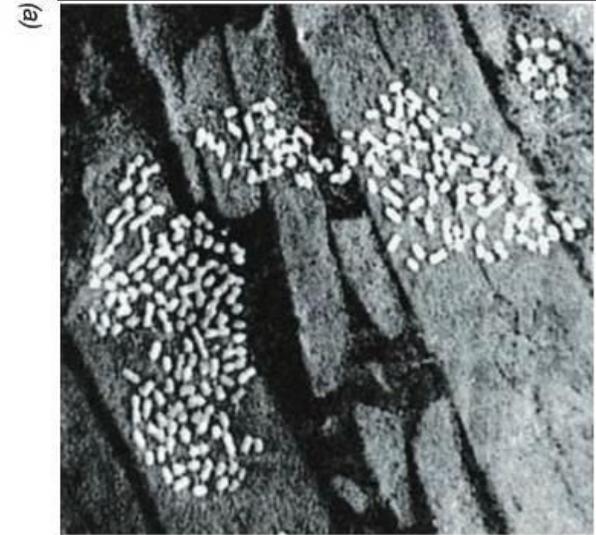
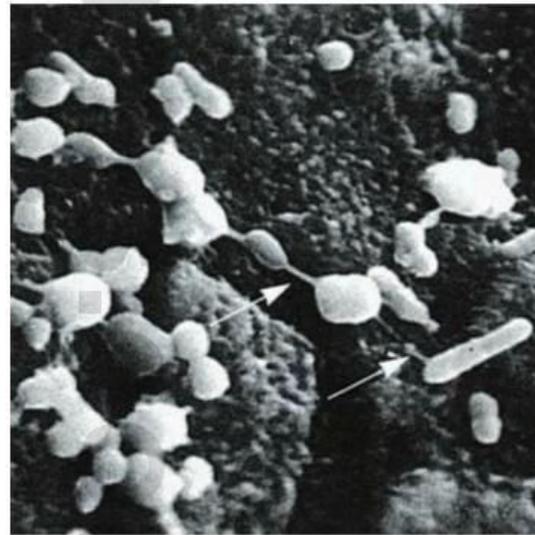
Enzima presente en la leche y la saliva que destruye las bacterias mediante una reacción en la que se genera oxígeno singlete.



Pese a la acción de estas sustancias antibacterianas, las partículas alimenticias y restos de células acumulados cerca de superficies como los dientes y las encías proporcionan altas concentraciones de nutrientes, creando condiciones favorables para el crecimiento microbiano, el daño tisular y las enfermedades.

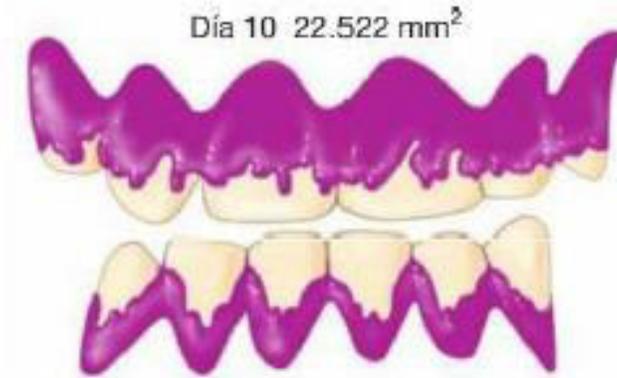
Durante el 1er año de vida (todavía no hay dientes), en la boca del bebé predominan las bacterias ANAERÓBICAS AEROTOLERANTES (estreptococos y lactobacilos).

- ❖ La colonización bacteriana de la superficie de los dientes comienza con la fijación de células bacterianas individuales.
- ❖ Incluso en una superficie dentaria recién limpiada, las glicoproteínas ácidas de la saliva forman una fina película orgánica de varios  $\mu\text{m}$  de espesor que proporciona un sitio de anclaje a las microcolonias de microorganismos
- ❖ A partir de este momento, los estreptococos (*Streptococcus sanguis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* y *S. mitis*) pueden colonizar la película glicoprotéica.
- ❖ Como consecuencia del crecimiento intensivo de estos microorganismos, se forma una gruesa capa bacteriana llamada PLACA DENTAL.



# PLACA DENTAL

- ❖ Si la placa continúa formándose, comienzan a desarrollarse ANAEROBIOS OBLIGADOS filamentosos como *Fusobacterium*.
- ❖ Las bacterias filamentosas se incrustan en la matriz formada por los estreptococos formando una capa bacteriana más gruesa.
- ❖ En asociación con las bacterias filamentosas se hallan espiroquetas como *Borrelia*, bacilos Gram + y cocos Gram -.
- ❖ En una placa gruesa pueden predominar anaerobios filamentosos como los *Actinomyces*.



**La placa dental es una BIOPELÍCULA formada por cultivos mixtos**



**Capa gruesa de bacterias de distintos géneros y de productos bacterianos acumulados**





# ¿ANAEROBIOS EN LA BOCA?



- ❖ La naturaleza anaeróbica de la microbiota bucal puede parecer sorprendente teniendo en cuenta la entrada de  $O_2$  en el cuerpo a través de la boca.
- ❖ No obstante, la anoxia se desarrolla como resultado de la acción metabólica de las bacterias facultativas que crecen en los materiales orgánicos de la superficie dentaria.
- ❖ La formación de placa produce una matriz densa que disminuye la difusión del  $O_2$  en la superficie del diente, formando así un microambiente ANÓXICO.

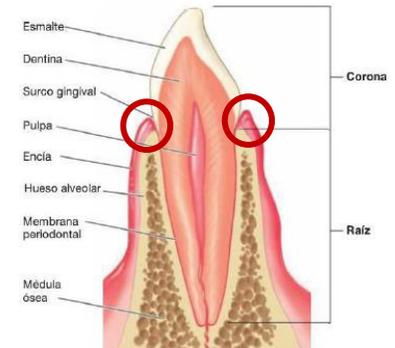


## LA CARIES DENTAL

A medida que se va acumulando la placa dental, la microbiota residente produce concentraciones altas de **ÁCIDOS ORGÁNICOS** que causan la **DESCALCIFICACIÓN** del **ESMALTE** de los dientes

Las superficies lisas de los dientes son relativamente fáciles de limpiar y, por tanto, son resistentes al deterioro.

Sin embargo, las superficies que se encuentran dentro o cerca del surco gingival pueden retener partículas de alimentos, y son los lugares donde frecuentemente comienza la caries dental.

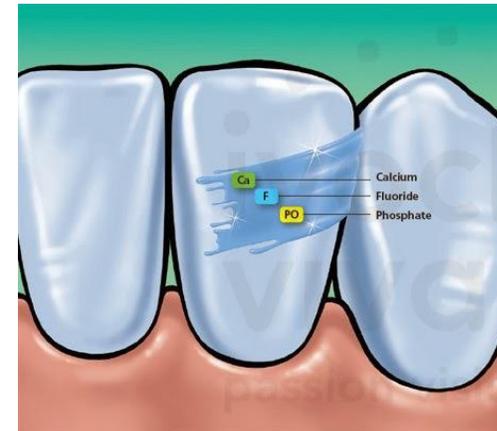
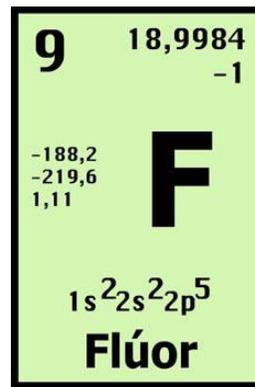


**Las dietas ricas en sacarosa (azúcar) favorecen la aparición de caries dental.**

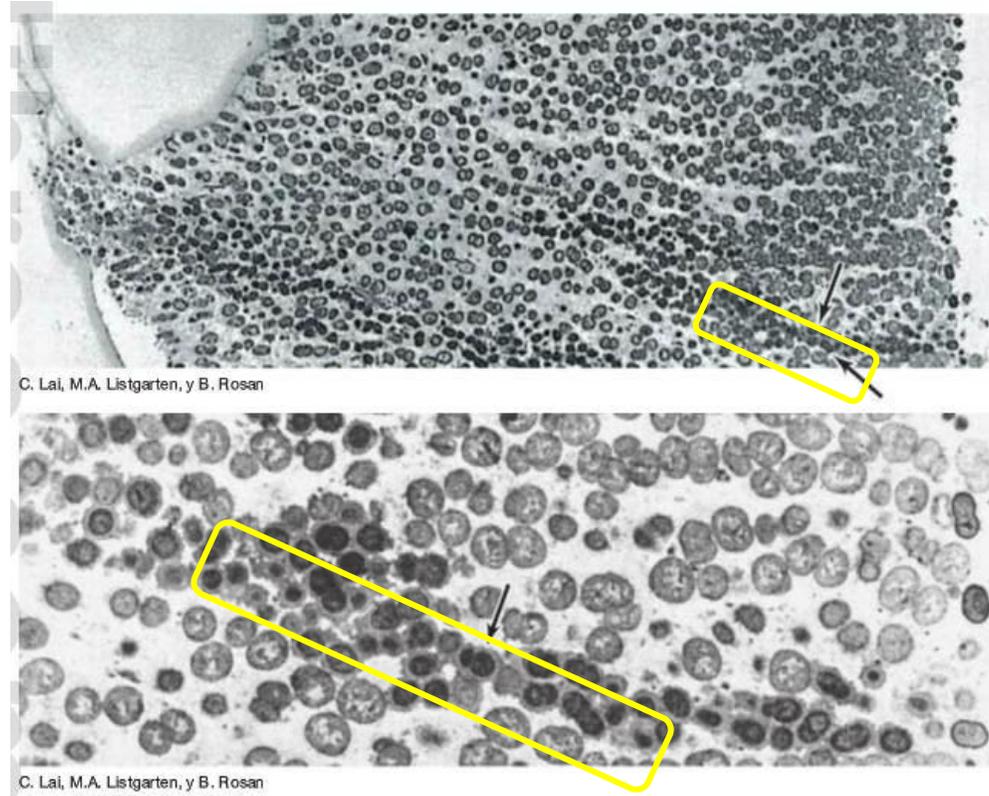
- ❖ **Las bacterias acidolácticas fermentan los azúcares y los convierten en ácido láctico, que disuelve parte del fosfato cálcico de zonas específicas.**
- ❖ **A continuación, tiene lugar la proteólisis de la matriz del esmalte dentario bajo la acción de las enzimas proteolíticas liberadas por la bacteria.**
- ❖ **Las células bacterianas penetran lentamente en la matriz en descomposición.**



- ❖ La estructura del tejido calcificado también desempeña un papel importante en la extensión de la caries dental.
- ❖ Por ejemplo, la incorporación del fluoruro en la matriz de cristales de fosfato cálcico incrementa la resistencia a la descalcificación por ácido.
- ❖ Por este motivo, tanto el agua potable como los dentífricos contienen fluoruros que inhiben el deterioro de los dientes.



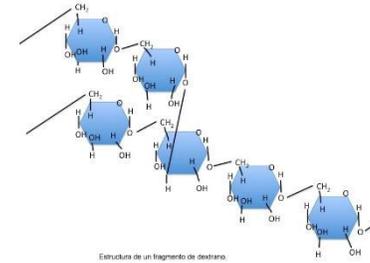
- ❖ 2 microorganismos implicados en la caries dental son las bacterias acidolácticas *Streptococcus sobrinus* y *Streptococcus mutans*.
- ❖ *S. sobrinus* es probablemente el principal responsable del deterioro de las superficies dentales lisas, debido a su afinidad específica con las glicoproteínas salivales que se encuentran en dichas superficies



Las células de *Streptococcus sobrinus* aparecen como 2 cadenas diferentes (flechas)

***S. mutans* se encuentra principalmente en los surcos y pequeñas fisuras, produce DEXTRANO, un polisacárido extraordinariamente adherente que utiliza para fijarse a la superficie de los dientes.**

**$n$  Sacarosa Dextransucrasa  $\rightarrow$  Dextrano ( $n$  Glucosa) +  $n$  Fructosa**



**La susceptibilidad a la caries dental varía de un individuo a otro, y está influenciada tanto por los rasgos genéticos del individuo, como por la dieta y otros factores externos.**

## **LOS MICROORGANISMOS BUCALES TAMBIÉN PUEDEN CAUSAR OTRAS INFECCIONES**

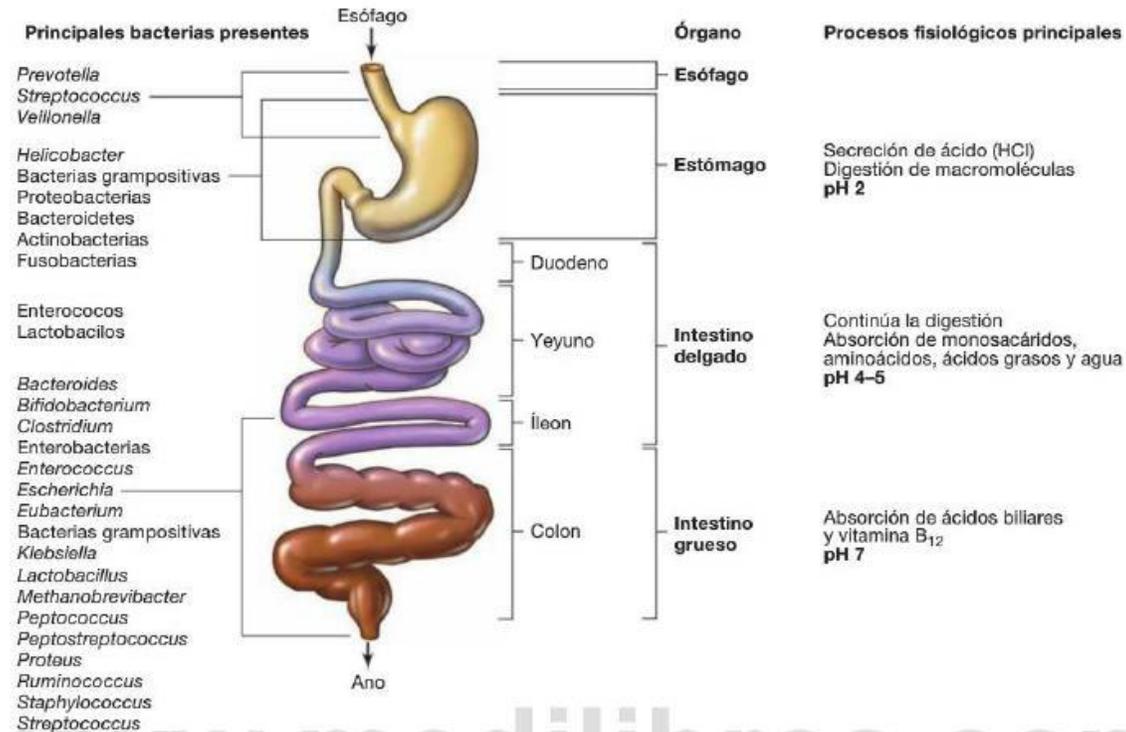
**Las zonas que se extienden a lo largo de la membrana periodontal o debajo del surco gingival (bolsas periodontales) pueden infectarse con microorganismos, causando una inflamación de los tejidos gingivales (GINGIVITIS) que puede desembocar en enfermedad periodontal y, finalmente, provocar la destrucción del hueso y los tejidos**



CARACTERÍSTICA	PLACA DENTAL	SARRO
<b>Naturaleza</b>	Película pegajosa y suave	Depósito duro y calcificado
<b>Formación</b>	Diaria	Acumulación prolongada de placa
<b>Composición</b>	Bacterias, restos de alimentos, saliva	Placa dental mineralizada
<b>Remoción</b>	Cepillado y uso de hilo dental	Limpieza profesional (destratrache)
<b>Consecuencias</b>	Caries, gingivitis	Periodontitis, irritación de encías

# MICROBIOTA NORMAL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El tracto gastrointestinal humano consta de estómago, intestino delgado e intestino grueso, y en él tienen lugar la digestión de los alimentos, la absorción de nutrientes y la producción de nutrientes por parte de la microbiota normal residente



Distribución en el tracto gastrointestinal humano de los microorganismos NO patógenos mas representativos en individuos adultos sanos.

- ❖ A partir del estómago, el tracto digestivo constituye una columna de nutrientes mezclados con microorganismos.
- ❖ Los nutrientes se mueven en una dirección a través de esta columna, encontrando a su paso poblaciones de microorganismos cambiantes.



- ❖ En total, existen alrededor de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  células microbianas /g de alimento en todo el tracto gastrointestinal.
- ❖ Nuestro conocimiento actual de la diversidad y la cantidad de microorganismos que residen en el tracto intestinal ha sido posible gracias a la utilización de métodos de cultivo estándar y de métodos moleculares independientes del cultivo, como los análisis de comunidades microbianas.

## ESTÓMAGO

Es una barrera química contra la entrada de microorganismos en el tracto gastrointestinal



Fluidos estomacales

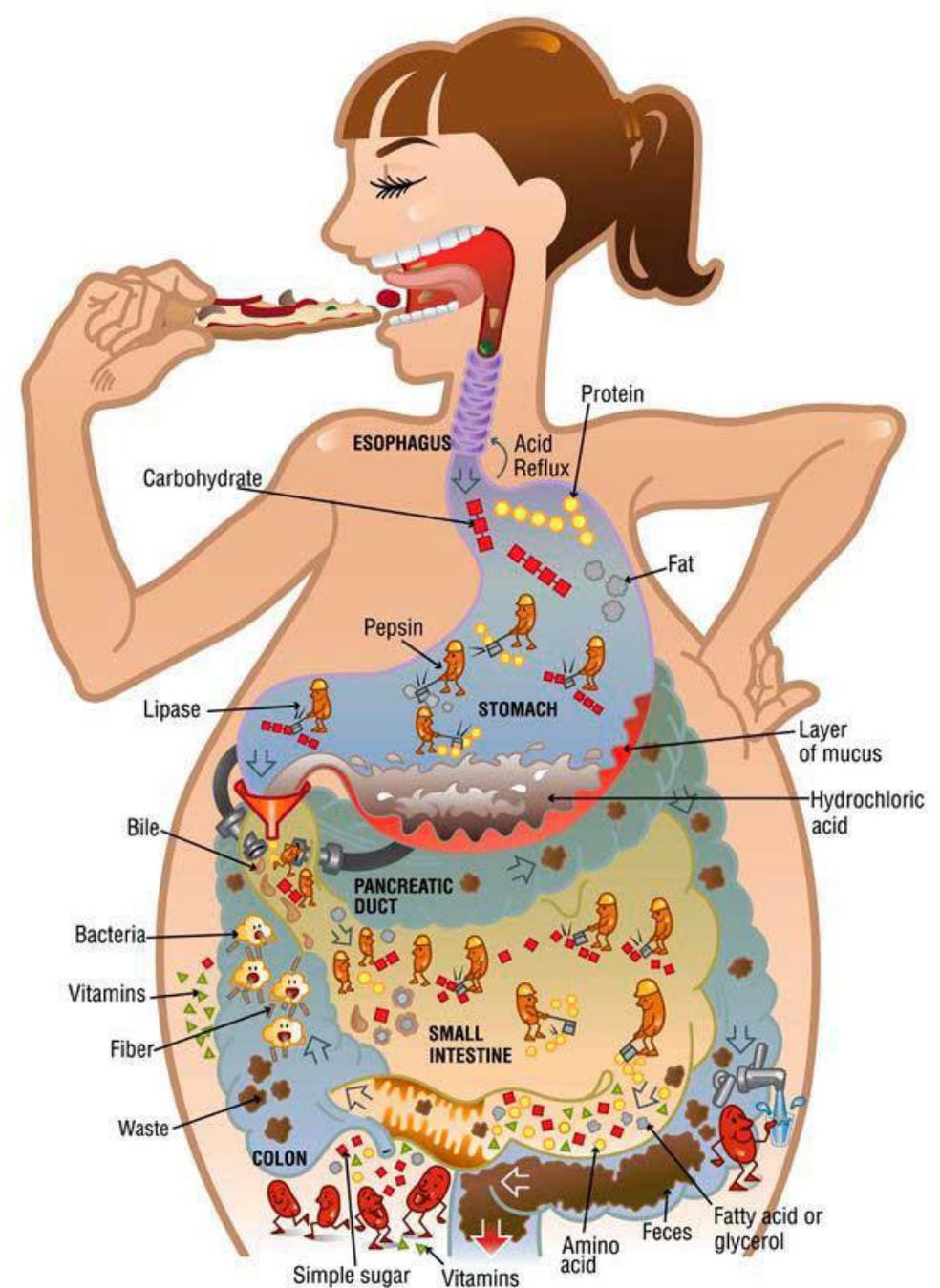


pH 2

Hay microorganismos que viven en este entorno aparentemente hostil

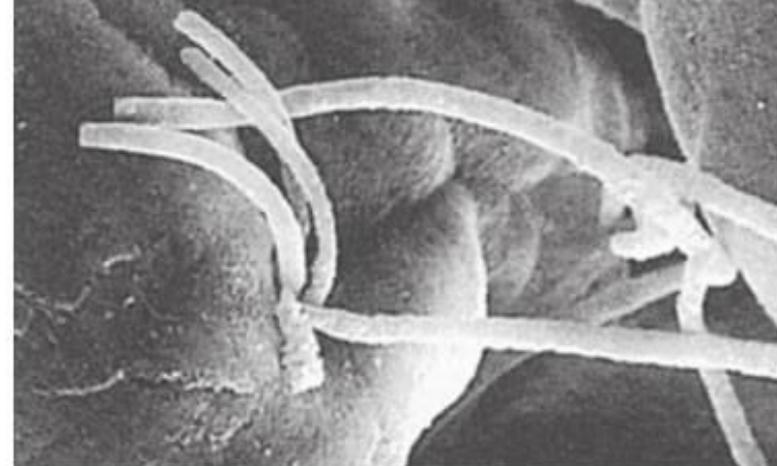
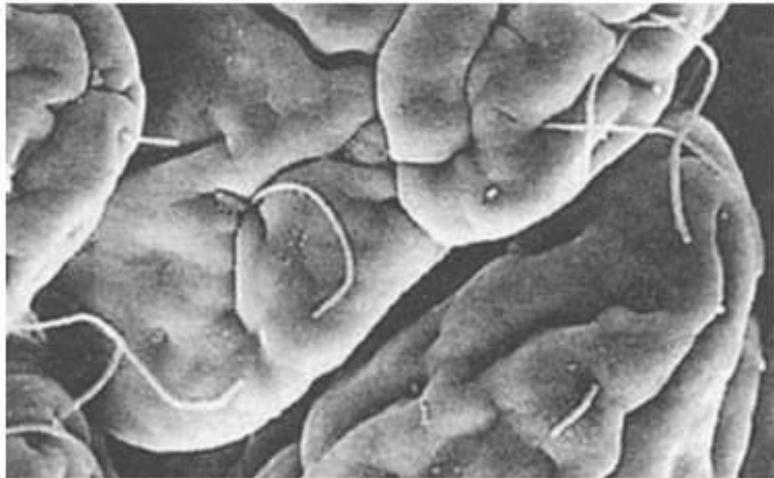
- ❖ Cada individuo posee una población distinta, pero todos contienen bacterias Gram +, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria y Fusobacteria.
- ❖ *Helicobacter pylori*, el microorganismo más habitual, coloniza la pared estomacal de muchos individuos, y puede llegar a causar úlceras en hospedadores susceptibles.

- ❖ Algunas de las bacterias que se hallan en el estómago son microorganismos que también se encuentran en la cavidad bucal, y han llegado al estómago con el paso de los alimentos ingeridos.
- ❖ La composición de la microbiota normal intestinal de los seres humanos varía considerablemente y depende en parte de su dieta.
- ❖ Las personas que consumen grandes cantidades de carne presentan un gran número de *Bacteroides* y menor cantidad de coliformes y bacterias acidolácticas que aquellas que tienen una dieta vegetariana.

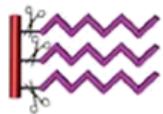


# INTESTINO DELGADO

- ❖ Se divide en 3 partes, el DUODENO y el ÍLEON, que están conectadas por el YEYUNO.
- ❖ El duodeno, adyacente al estómago, es ligeramente ácido y su microbiota normal es similar a la del estómago.
- ❖ Desde el duodeno al íleon, el pH se vuelve progresivamente menos ácido, y aumenta el número de bacterias.
- ❖ En el íleon inferior, son habituales los recuentos celulares de  $10^5$  a  $10^7$ /g de contenido intestinal, pese a que el ambiente se vuelve progresivamente anóxico.
- ❖ En esta parte del tracto intestinal se hallan normalmente bacterias anaerobias fusiformes fijadas a la pared intestinal por uno de sus extremos.

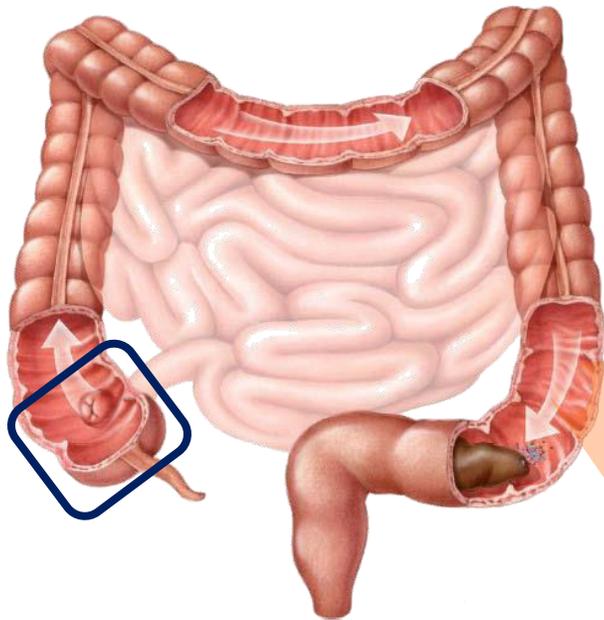


# DIGESTIÓN DE ALIMENTOS Y OBTENCIÓN DE NUTRIENTES

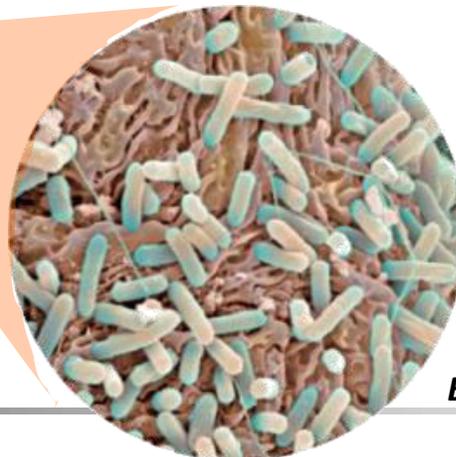
Componentes de los alimentos	Digestión			Nutrientes resultantes
	Boca	Estómago	Duodeno	
Glúcidos (hidratos de carbono)				Monosacáridos
Grasas (lípidos)				Glicerol y ácidos grasos
Proteínas				Aminoácidos

# INTESTINO GRUESO

- ❖ El íleon conecta con el CIEGO, la primera parte del intestino grueso, y el COLON completa el intestino grueso.
- ❖ En el colon, las bacterias están presentes en grandes cantidades, y esta región puede considerarse como un recipiente de fermentación en la que viven numerosas bacterias que utilizan los nutrientes derivados de la digestión de los alimentos



Los aerobios facultativos como *E. coli* se encuentran en cantidades más pequeñas que el resto de bacterias.



Flora intestinal

*E. coli*



Los aerobios facultativos  
consumen todo el O<sub>2</sub>



Intestino  
grueso



ANÓXICO



Favorece el crecimiento de  
ANAEROBIOS OBLIGADOS



*Clostridium y Bacteroides*

## FUNCIONES Y PRODUCTOS DE LA MICROBIOTA NORMAL INTESTINAL

- ❖ Amplia variedad de reacciones metabólicas que producen diversos compuestos.
- ❖ Tanto la composición de la microbiota intestinal como la dieta influyen en el tipo y cantidad de compuestos que se producen en el intestino (vitaminas B12 y K).
- ❖ Estas vitaminas esenciales no son sintetizadas por los seres humanos, sino que son producidas por la microbiota intestinal y absorbidas por el intestino.
- ❖ Otros productos generados por la acción de los microorganismos fermentadores son el gas (flato) y las sustancias productoras de olor.
- ❖ Los individuos adultos expelen por el intestino un promedio de cientos de mL diarios de gas, de los cuales aproximadamente la mitad es N<sub>2</sub> procedente de aire ingerido.

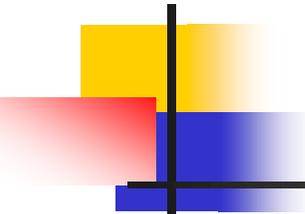




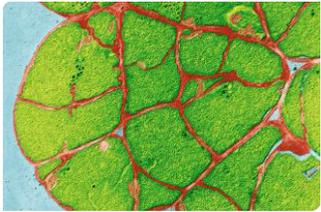
# CONTRIBUCIONES BIOQUÍMICAS/METABÓLICAS DE LOS MICROORGANISMOS INTESTINALES



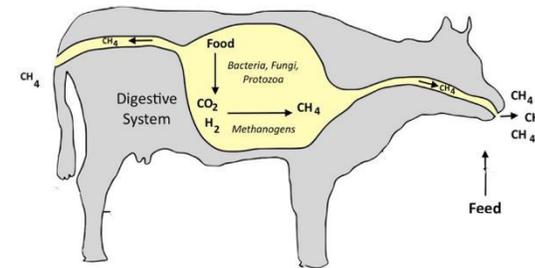
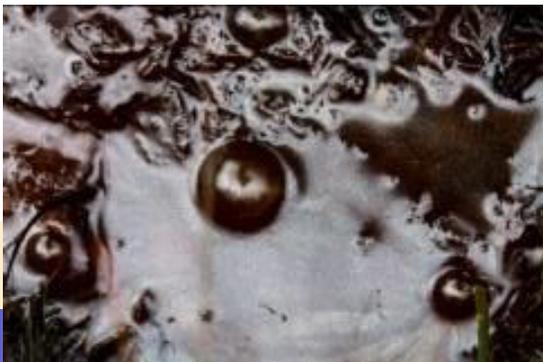
PROCESO	PRODUCTO
Síntesis de vitaminas	Tiamina, riboflavina, piridoxina, B12, K
Producción de gas	CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub>
Producción de olor	H <sub>2</sub> S, NH <sub>3</sub> , aminas, indol, escatol, ácido butírico
Producción de ácido orgánico	Ácidos acético, propiónico, butírico
Reacciones de glicosidasa	β-glucoronidasa, β-galactosidasa, β-glucosidasa, α-glucosidasa, α-galactosidasa
Metabolismo esteroide	Esteroides esterificados, deshidroxilados, oxidados o reducidos



- ❖ Algunos alimentos metabolizados por bacterias fermentadoras en los intestinos producen  $H_2$  y  $CO_2$ .
- ❖ Las arqueas metanógenas que se encuentran en los intestinos de aproximadamente un tercio de los individuos adultos, convierten el  $H_2$  y  $CO_2$  producidos por las bacterias fermentadoras en  $CH_4$ .
- ❖ Los metanógenos presentes en el rumen del ganado producen cantidades significativas de  $CH_4$ , hasta un cuarto de la producción mundial total.



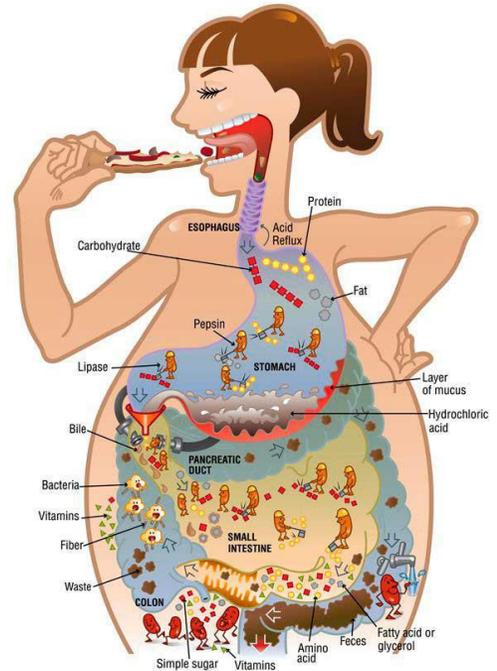
*Metanosarcina rumen*



## BIOCOMBUSTIBLE

Generar luz, calor, alimentar una heladera, el motor de un auto.

- ❖ Durante el paso de los alimentos por el tracto intestinal, se absorbe el agua del material digerido, que se va haciendo cada vez más concentrado y acaba transformado en heces.
- ❖ Los microorganismos constituyen cerca de 1/3 del peso de la materia fecal.
- ❖ Los microorganismos que viven en la luz del intestino grueso son arrastrados continuamente hacia abajo por el movimiento del material, y las bacterias que se pierden son constantemente sustituidas por un nuevo cultivo.
- ❖ Así la acción del intestino grueso hace que éste se asemeje a un quimiostato.
- ❖ El tiempo que se necesita para completar el paso de material por todo el tracto intestinal es de  $\approx 24$  horas en los seres humanos.
- ❖ La velocidad de crecimiento de las bacterias en la luz del intestino hace que la población bacteriana se duplique 1 o 2 veces/día.



# FASES DE LA DIGESTIÓN

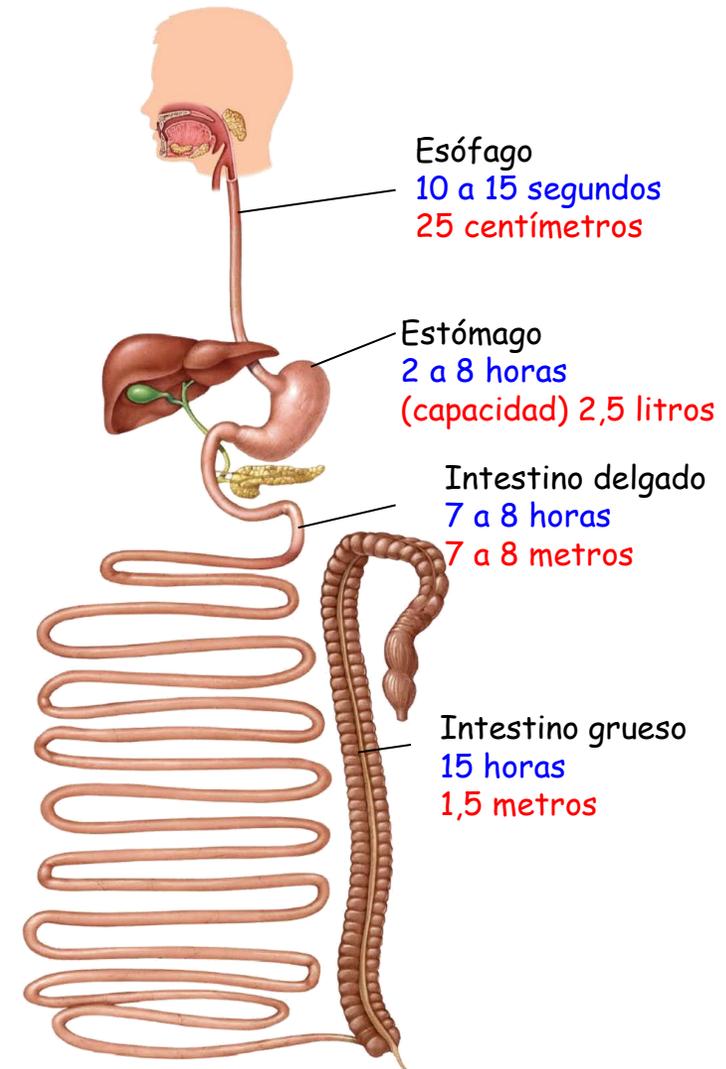
**1ª Ingestión:** entrada de alimentos en el tubo digestivo.

**2ª Digestión:** transformación de los alimentos en nutrientes, de 2 formas:

- Acción mecánica
- Acción química

**3ª Absorción:** paso de los nutrientes al torrente sanguíneo.

**4ª Egestión:** eliminación de las sustancias no digeridas.



Tiempo de permanencia del alimento  
y longitud de cada tramo

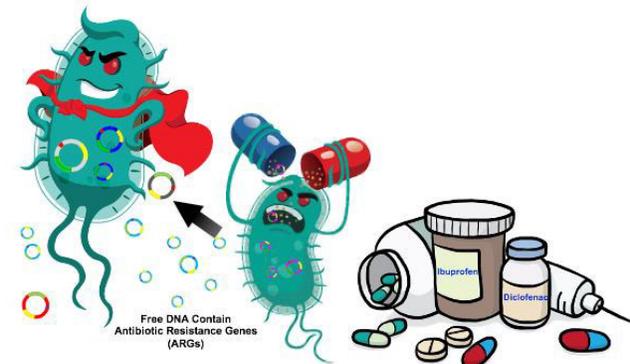
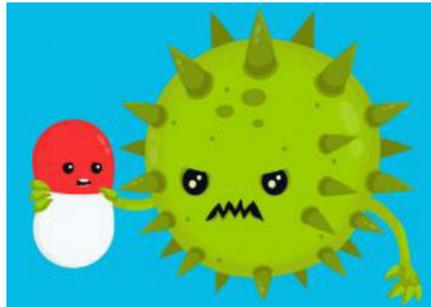
# ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA NORMAL

Cuando se administra un ATB por vía oral, éste inhibe tanto el crecimiento de los patógenos como el de la microbiota normal, lo que provoca la pérdida de las bacterias sensibles al antibiótico en el tracto intestinal.



Se puede apreciar por la aparición de heces blandas o diarrea

- ❖ En ausencia de microbiota normal pueden establecerse microorganismos oportunistas como las especies resistentes a los antibióticos de *Staphylococcus*, *Proteus*, *Clostridium difficile*, o la levadura *Candida albicans*.
- ❖ Provocando una alteración perjudicial de la función digestiva, o incluso una enfermedad.



- ❖ Tras la supresión de la terapia antibiótica, la microbiota normal intestinal se reestablece de forma relativamente rápida en individuos adultos.
- ❖ Se puede conseguir que la microbiota intestinal recolonice el intestino más rápidamente mediante la administración de PROBIÓTICOS.

## PROBIOTICOS

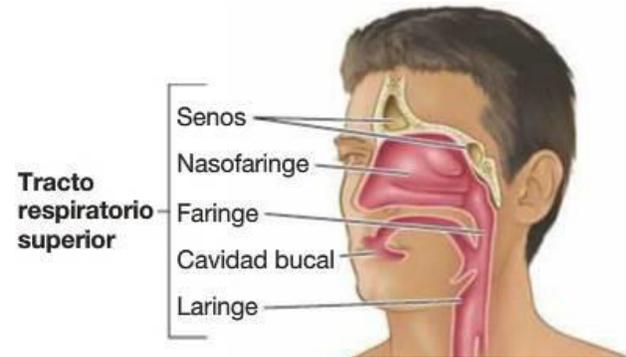
Cultivos vivos de bacterias intestinales que resultan beneficiosos para la salud del hospedador.



Una recolonización rápida del intestino puede reestablecer una microbiota local competitiva y proporcionar los productos metabólicos microbianos deseados

# TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

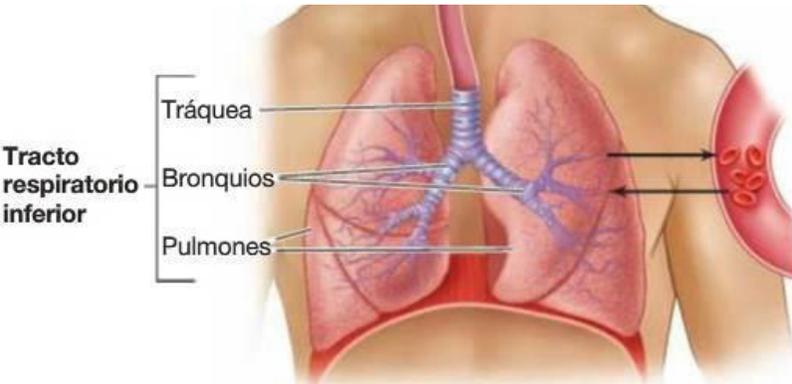
Zonas bañadas por las secreciones de las membranas mucosas



- ✓ Las bacterias penetran continuamente con el aire por el tracto respiratorio superior durante la respiración, pero la mayor parte queda atrapada en las vías nasales y es expelida nuevamente con las secreciones nasales.
- ✓ Colonizan las superficies mucosas respiratorias de todos los individuos
- ✓ Más habituales: estafilococos, estreptococos, bacilos diftéricos y cocos Gram -

- ❖ En individuos sanos se pueden hallar microorganismos potencialmente patógenos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.
- ❖ Son portadores de los patógenos, pero por lo general, no adquieren la enfermedad, debido a que los otros microorganismos residentes compiten con éxito por los recursos y limitan el crecimiento del patógeno.
- ❖ El sistema inmunitario es especialmente activo en las superficies mucosas, y puede inhibir también el crecimiento de los patógenos.

# TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR



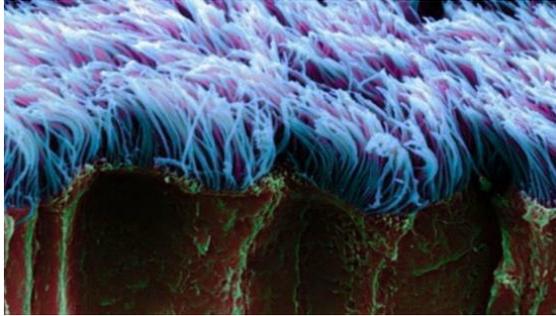
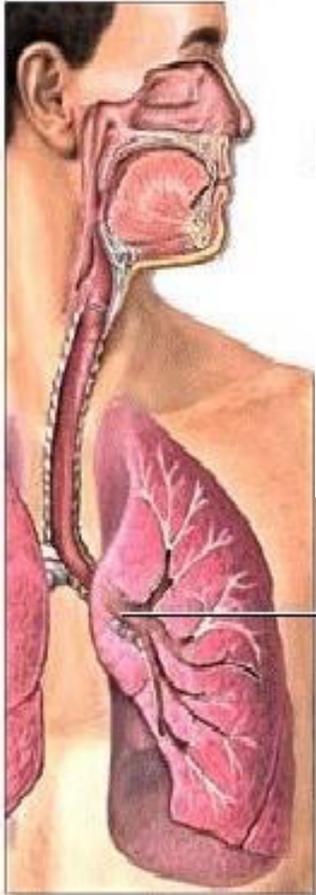
- ✓ Las partículas de polvo grandes se retienen en el tracto respiratorio superior.
- ✓ A medida que el aire circula por el tracto respiratorio inferior, su intensidad de flujo disminuye y los microorganismos se asientan sobre las paredes de las vías
- ✓ Sólo las partículas  $< 10 \mu\text{m}$  alcanzan los pulmones.
- ✓ Algunos patógenos pueden alcanzar esta región y provocar enfermedades, principalmente neumonías causadas por ciertas bacterias o virus

- ❖ Los individuos adultos sanos carecen de una microbiota normal residente, a pesar del gran número de microorganismos potencialmente capaces de alcanzar esta región durante la respiración.
- ❖ Las paredes de todo el tracto respiratorio están revestidas de un epitelio ciliado, y los cilios, que baten en sentido ascendente, empujan a las bacterias y otras partículas hacia el tracto respiratorio superior, donde son expelidas con la saliva y las secreciones nasales



# CILIOS REPIRATORIOS

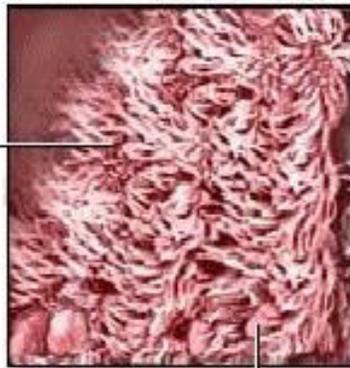
- ❖ Proyecciones en forma de cabello que recubren los bronquios.
- ❖ Remueven microorganismos y residuo desde el interior de los pulmones.



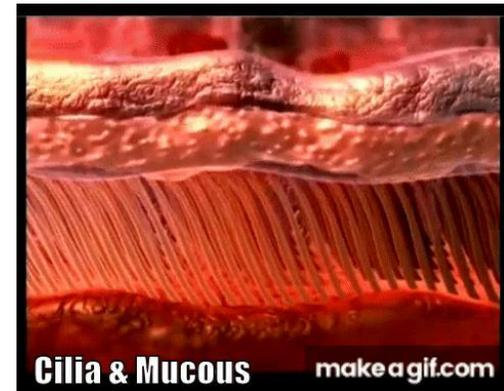
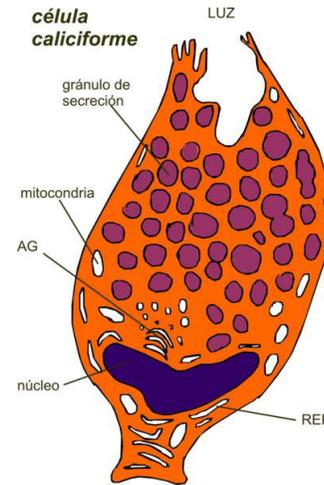
- ❖ Entre las células del epitelio se encuentran las células CALICIFORMES.
- ❖ Encargadas de secretar el moco que protege el revestimiento de los bronquios y atrapa microorganismos.

Bronquios principales

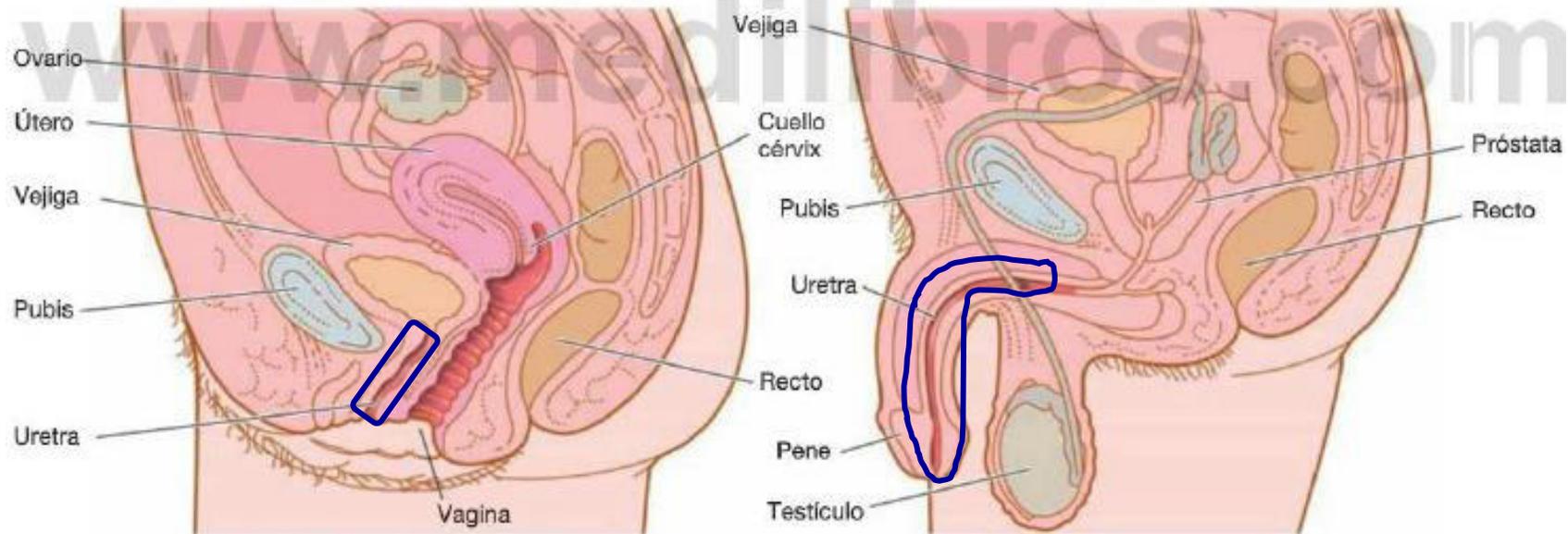
Cilios



Célula caliciforme



# TRACTO UROGENITAL



- ❖ La vejiga suele ser estéril, pero las células epiteliales que revisten la uretra son colonizadas por bacilos y cocos gram - aerobios facultativos
- ❖ Patógenos potenciales como *E. coli* y *Proteus mirabilis*, que normalmente están presentes en pequeñas cantidades en el cuerpo y en el medio ambiente, pueden multiplicarse en la uretra y convertirse en patógenos si se producen cambios en su entorno, como modificaciones en el pH.
- ❖ Siendo ésta una causa frecuente de infecciones del tracto urinario, especialmente en las mujeres.

La vagina de la mujer adulta es débilmente ácida y contiene cantidades significativas de glucógeno.

GLUCÓGENO  $\xrightarrow{\text{Fermenta}}$  ÁCIDO LÁCTICO

*Lactobacillus acidophilus*

Levaduras (*Candida*), estreptococos y *E. coli*

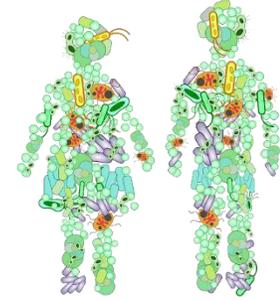


Antes de la pubertad, la vagina de la mujer es alcalina, no produce glucógeno ni está presente *Lactobacillus acidophilus*, y en la microbiota normal predominan los estafilococos, estreptococos, difteroides y *E. coli*.

# INTERACCIONES BENEFICIOSAS DE MICROORGANISMOS CON SERES HUMANOS

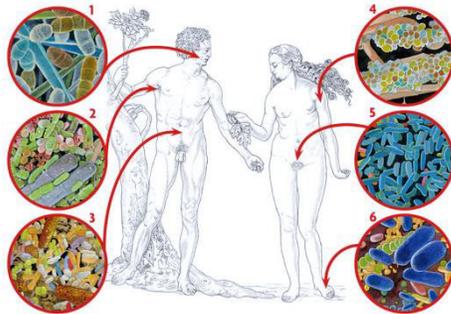


- ❖ Durante las actividades cotidianas, el cuerpo humano está expuesto a innumerables microorganismos que se encuentran en el ambiente
- ❖ En el interior y en la superficie del cuerpo humano crecen cientos de especies e incontables células microbianas individuales



## MICROBIOTA NORMAL

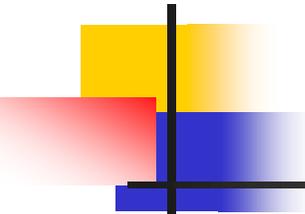
Microorganismos que habitan un cuerpo humano sano y que contribuyen a mantener un buen estado de salud general en circunstancias normales.



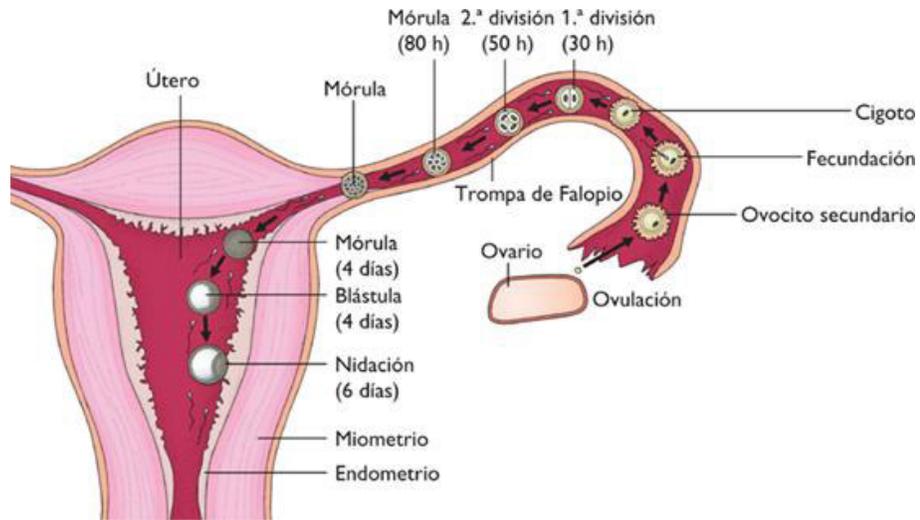
La mayoría son benignos

Benefician directamente nuestra salud

Unos pocos suponen una amenaza directa a la salud



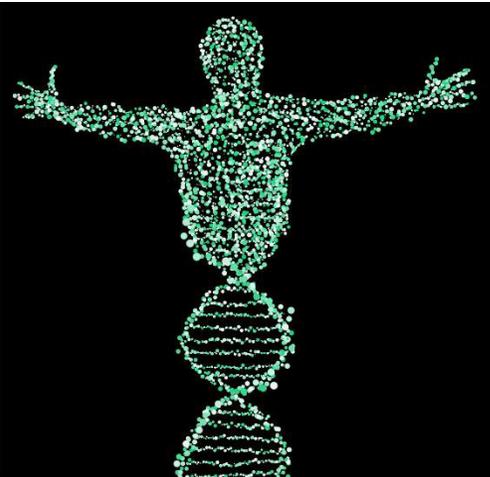
# COLONIZACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS



- ✓ Dentro del útero materno, los mamíferos se desarrollan en un ambiente estéril y no están expuestos a los microorganismos
- ✓ A partir de su nacimiento, los animales se ven expuestos a los microorganismos

- ❖ Colonización o crecimiento de un microorganismo tras lograr acceder a los tejidos del hospedador.
- ❖ Las superficies cutáneas son colonizadas rápidamente por numerosas especies.
- ❖ La cavidad bucal y el tracto gastrointestinal adquieren microorganismos a través de la alimentación y la exposición al cuerpo de la madre, que, junto con otras fuentes ambientales, inicia la colonización de la piel, la cavidad bucal, el tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal del bebé

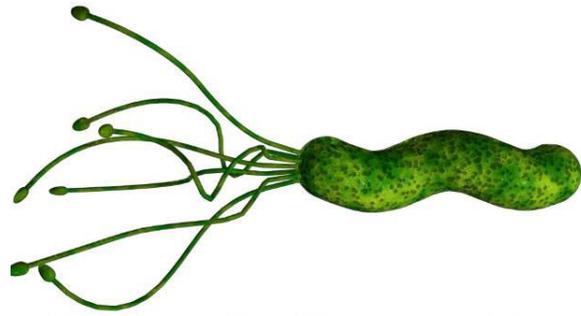
**Las poblaciones de microorganismos que colonizan al individuo difieren en función de la situación geográfica de éste y de su tiempo de vida.**



**Los factores genéticos también desempeñan un papel importante, de manera que la microbiota normal depende en buena parte de las condiciones a las que se vea expuesto el individuo.**

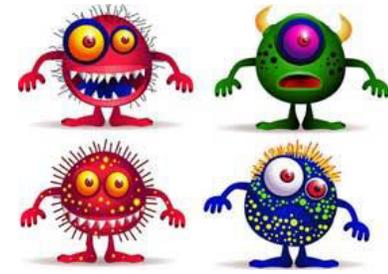
**La microbiota normal presenta una gran diversidad en cada ser humano, y puede variar de forma significativa de un individuo a otro, aunque éstos pertenezcan a una misma población.**





# PATÓGENOS

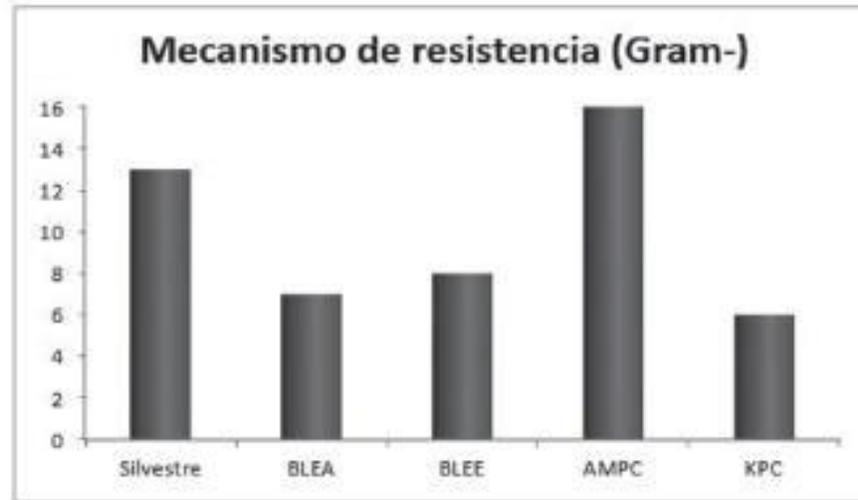
parásitos microbianos



- ❖ Un **HOSPEDADOR** es un organismo que alberga un 2do organismo llamado **PARÁSITO**, el cual vive sobre la superficie o en el interior del hospedador causándole daño.
- ❖ El resultado de una relación hospedador-parásito depende de la patogenicidad, o capacidad del parásito para causar **DAÑO** al hospedador.
- ❖ La patogenicidad varía considerablemente entre los patógenos potenciales, como también varía la resistencia y susceptibilidad del hospedador al patógeno.
- ❖ Un microorganismo oportunista sólo puede causar enfermedad si el hospedador **CARECE** de **MECANISMOS DE RESISTENCIA NORMALES**.

# VIRULENCIA

## Cuantificación del grado de patogenicidad



- ❖ La patogenicidad **VARÍA** considerablemente **SEGÚN** el **PATÓGENO** individual.
- ❖ Se puede expresar cuantitativamente como el **NÚMERO DE CÉLULAS** que provocarán una **ENFERMEDAD** en el individuo en un período de **TIEMPO** determinado.
- ❖ Ni la virulencia del patógeno ni la resistencia relativa del hospedador son factores **CONSTANTES**, puesto que la **INTERACCIÓN HOSPEDADOR-PARÁSITO** es una **RELACIÓN DINÁMICA** entre los 2 **ORGANISMOS** que **VARÍA EN FUNCIÓN** de las **CONDICIONES DEL PATÓGENO**, del **HOSPEDADOR** y del **AMBIENTE**.



# MICROORGANISMOS Y SALUD



## INTERACCIONES DAÑINAS DE MICROORGANISMOS CON SERES HUMANOS

- ❖ Muchos microorganismos son comensales o simbioses de otros seres vivos.
- ❖ Las interacciones microbianas pueden ser dañinas para el hospedador y causar enfermedades.
- ❖ Cuando infectan a otros organismos causándoles problemas se llaman microorganismos **PATÓGENOS**.
- ❖ Los microorganismos inocuos, pero que pueden convertirse en patógenos cuando cambian las condiciones del medio se llaman **OPORTUNISTAS**.

Los patógenos pueden ser:

### GENERALISTAS:

- Saprófitos que infectan a otros organismos debilitados o si penetran en grandes cantidades

### ESPECIALISTAS:

- Viven generalmente a cuenta de un hospedador.
- Suelen ser específicos de una especie o de especies próximas.
- Algunos tienen ciclos en especies diferentes que mantienen entre ellas relaciones tróficas lo que facilita su propagación.

# INFECCIÓN

Cualquier situación en la que un MICROORGANISMO se haya ESTABLECIDO y esté CRECIENDO en un hospedador, causándole o no un DAÑO.



# ENFERMEDAD

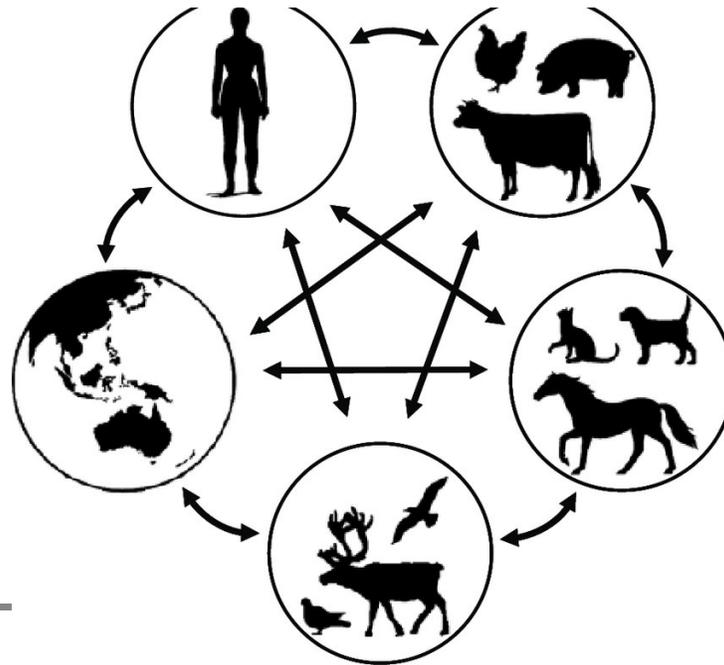
DAÑO o LESIÓN causada AL HOSPEDADOR que impide que éste opere con normalidad.

- ❖ INFECCIÓN NO ES SINÓNIMO DE ENFERMEDAD, porque el CRECIMIENTO de un MICROORGANISMO en un HOSPEDADOR NO SIEMPRE causa un DAÑO en éste.
- ❖ El HOSPEDADOR está INFECTADO por algunas especies de la MICROBIOTA NORMAL, pero éstas RARAMENTE provocan una ENFERMEDAD.
- ❖ la MICROBIOTA NORMAL a veces provoca enfermedades en PACIENTES COMPROMETIDOS, como ocurre con el cáncer y el SIDA.

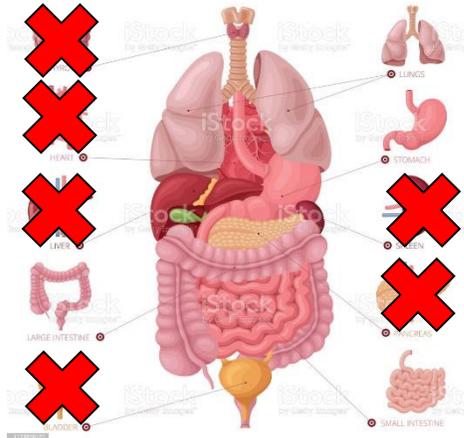
# INTERACCIONES HOSPEDADOR-PARÁSITO



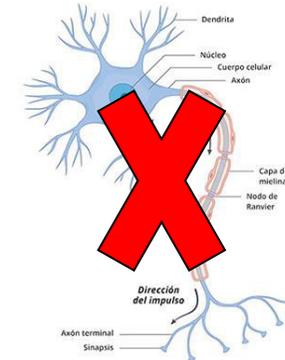
- ❖ Los hospedadores animales proporcionan entornos favorables para el crecimiento de numerosos microorganismos.
- ❖ Los animales son ricos en nutrientes orgánicos y factores de crecimiento requeridos por los microorganismos quimioorganótrofos, y proporcionan condiciones de pH, presión osmótica y temperatura relativamente constantes.
- ❖ El cuerpo animal no es un entorno uniforme, sino que cada región u órgano difiere química y físicamente de los demás, y proporciona así un entorno selectivo que favorece el crecimiento de ciertos microorganismos.



Los microorganismos se encuentran casi siempre en aquellas superficies del cuerpo que se hallan expuestas al ambiente exterior, como la piel, o incluso en superficies mucosas de la cavidad bucal, el tracto respiratorio, el tracto intestinal y el tracto urogenital.



Generalmente, dichos microorganismos no se encuentran en la superficie ni en el interior de los órganos internos, y tampoco en los sistemas circulatorio, linfático y nervioso.



Cuando el crecimiento microbiano se produce en estos entornos habitualmente estériles, este hecho indica la existencia de una enfermedad infecciosa grave.

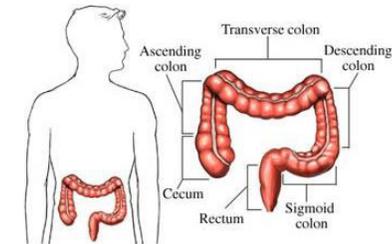
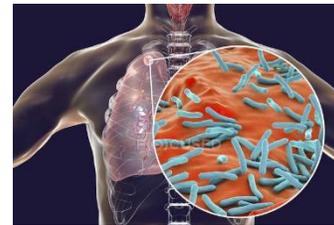
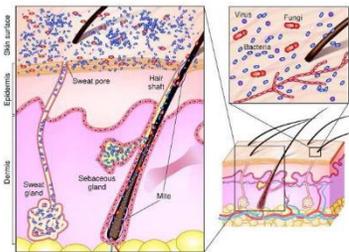


Proporcionan entornos químicos y físicos selectivos que favorecen el crecimiento de una gran variedad de microbiota.

El entorno seco de la piel favorece el crecimiento de microorganismos resistentes a la deshidratación como *Staphylococcus aureus*

El entorno altamente oxigenado de los pulmones favorece el crecimiento del aerobio obligado *Mycobacterium tuberculosis*

El entorno anóxico del intestino grueso favorece el crecimiento de anaerobios obligados, como *Clostridium* y *Bacteroides*



Los animales también poseen mecanismos de defensa que actúan de forma conjunta para prevenir o inhibir la invasión y el crecimiento microbianos.

Los microorganismos que logran colonizar al hospedador con éxito son aquéllos que han conseguido sortear estos mecanismos de defensa.



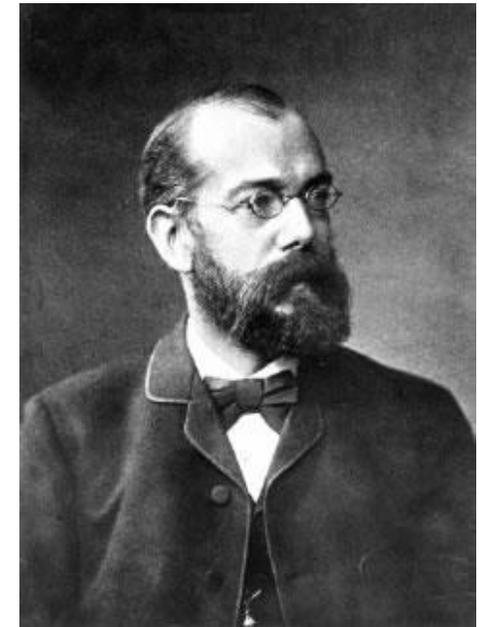
# AGENTES PATÓGENOS



**Robert Koch (1843-1910) descubrió el bacilo de la tuberculosis y el bacilo del cólera y es considerado el fundador de la bacteriología.**

**Trabajó en el aislamiento de agentes infecciosos y reinfecciones a partir de cultivos puros, experiencias a partir de las cuales estableció los “Postulados de Koch”.**

- 1- El agente debe estar presente en cada caso de la enfermedad y ausente en los sanos.**
- 2- El agente no debe aparecer en otras enfermedades.**
- 3- El agente debe ser aislado en un cultivo puro a partir de las lesiones de la enfermedad.**
- 4- El agente debe provocar la enfermedad en un animal susceptible de ser inoculado.**



Bacilo de Koch

## GÉNEROS DE MICROORGANISMOS REPRESENTATIVOS DE LA MICROBIOTA NORMAL DE LOS SERES HUMANOS

LUGAR ANATÓMICO	GÉNEROS O GRUPOS PRINCIPALES DE MICROORGANISMOS
Piel	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterobacter, Klebsiella, Malassezia (h), Micrococcus, Malassezia (Pityrosporum) (h), Propionibacterium, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus</i>
Boca	<i>Streptococcus, Lactobacillus, Fusobacterium, Veillonella, Corynebacterium, Neisseria, Actinomyces, Geotrichum (h), Candida (h), Capnocytophaga, Eikenella, Prevotella, Espiroquetas (varios géneros)</i>
Tracto respiratorio	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, Neisseria, Haemophilus</i>
Tracto gastrointestinal	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Clostridium, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Staphylococcus, Methanobrevibacter, bacterias gramnegativas, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria</i>
Tracto urogenital	<i>Escherichia, Klebsiella, Proteus, Neisseria, Lactobacillus, Corynebacterium, Staphylococcus, Candida (h), Prevotella, Clostridium, Peptostreptococcus, Ureaplasma, Mycoplasma, Mycobacterium, Streptococcus, Torulopsis (h)</i>



# INFECCIONES BACTERIANAS



ENFERMEDAD	AGENTE	PRINCIPALES SÍNTOMAS
Brucelosis	<u><i>Brucella spp.</i></u>	Fiebre ondulante, adenopatía, endocarditis, neumonía
Cólera	<u><i>Vibrio cholerae</i></u>	Fiebre, diarrea, vómitos, deshidratación.
Difteria	<u><i>Corynebacterium diphtheriae</i></u>	Fiebre, amigdalitis, membrana en la garganta: lesiones en la piel
Escarlatina	<u><i>Streptococcus pyogenes</i></u>	Fiebre, amigdalitis, eritema
Fiebre Q	<u><i>Coxiella burnetii</i></u>	Fiebre alta, cefalea intensa, mialgia, confusión, vómitos, diarrea
Fiebre tifoidea	<u><i>Salmonella typhi</i></u> , <u><i>S. paratyphi</i></u>	Fiebre alta, bacteriemia, cefalalgia, estupor, tumefacción de la mucosa nasal, lengua tostada, úlceras en el paladar; hepatoesplenomegalia, diarrea, perforación intestinal
Legionelosis	<u><i>Legionella pneumophila</i></u>	Fiebre, neumonía
Tuberculosis	<u><i>Mycobacterium tuberculosis</i></u>	Fiebre, cansancio, sudor nocturno; necrosis pulmonar
Tétanos	<u><i>Clostridium tetani</i></u>	Fiebre, parálisis



# PATOGENESIS MICROBIANA

Capacidad de los microorganismos para causar enfermedades.

## MECANISMOS DE PATOGENESIS

Los patógenos utilizan diversas estrategias para provocar

### VIRULENCIA



Capacidad relativa de un patógeno para causar enfermedades

Empieza por la exposición y adherencia de los microorganismos a las células del hospedador, seguidas de la **INVASIÓN, COLONIZACIÓN y CRECIMIENTO** en dichas células.

## ENTRADA DEL PATÓGENO EN EL HOSPEDADOR

Antes de ocasionar un perjuicio el patógeno debe alcanzar los tejidos del hospedador y multiplicarse.

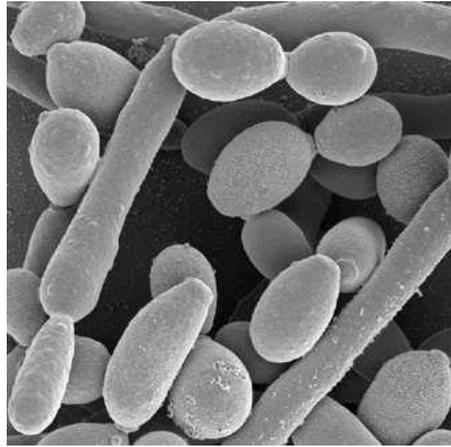
Los microorganismos penetran superficies

- LA PIEL
- LAS MEMBRANAS MUCOSAS
- EL EPITELIO INTESTINAL

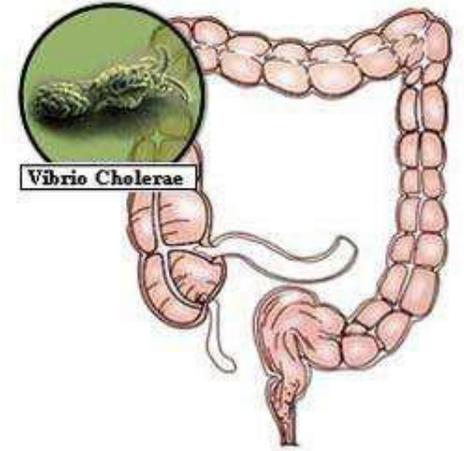
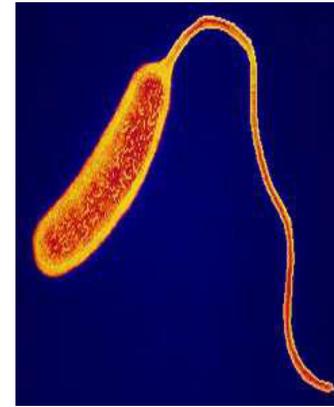


Barreras microbianas

### *Candida albicans*

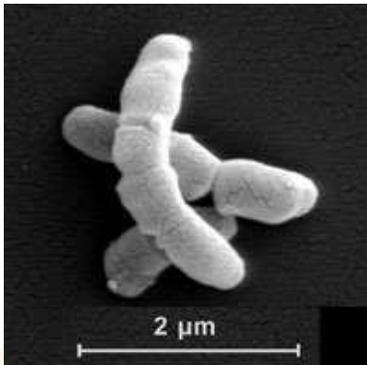


### *Vibrio cholerae*



### *Staphylococcus aureus*

### Estafilococos

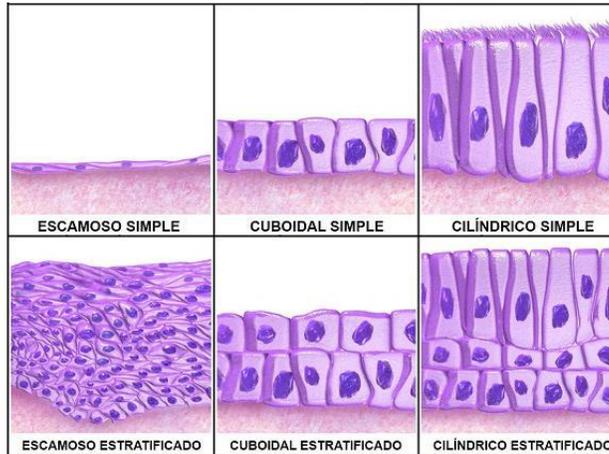


# PROCESO DE INFECCIÓN

Las infecciones comienzan a menudo en las membranas mucosas del animal

Entorno protegido y húmedo

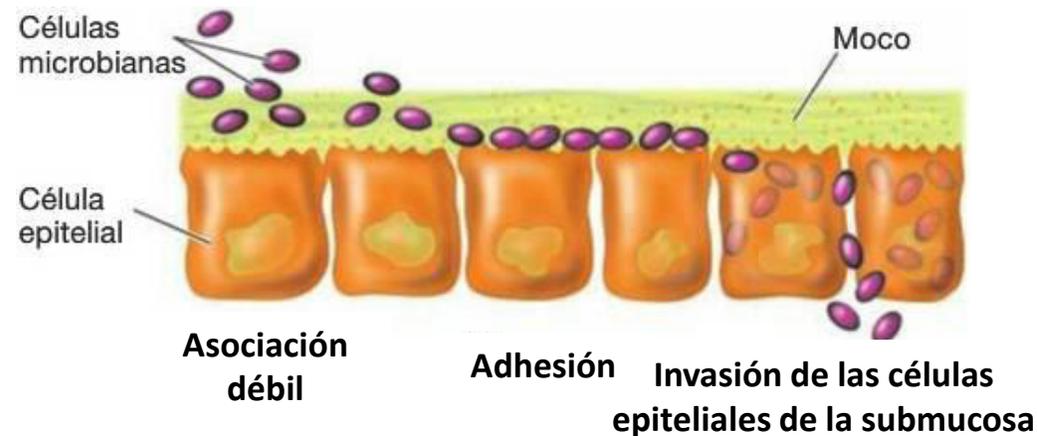
Estas membranas constan de una o varias capas de células epiteliales, unas células estrechamente agrupadas que están en contacto directo con el exterior.



- ❖ Las membranas mucosas se localizan en diferentes partes del cuerpo, recubriendo los tractos urogenital, respiratorio y gastrointestinal
- ❖ Estas membranas suelen estar revestidas de una capa protectora de glicoproteínas solubles viscosas, denominada moco

- ❖ La mayoría de los microorganismos que entran en contacto con los tejidos del hospedador en las membranas mucosas pueden asociarse a la superficie mucosa de una manera débil o laxa, y habitualmente son arrastradas por diversos procesos físicos.
- ❖ Algunos pueden adherirse fuertemente a la superficie epitelial como resultado de un reconocimiento específico célula-célula entre el patógeno y el hospedador.
- ❖ A continuación, puede producirse una infección tisular que rompa la barrera mucosa, permitiendo que el microorganismo penetre más e invada los tejidos submucosos.

## INTERACCIONES BACTERIANAS CON MEMBRANAS MUCOSAS

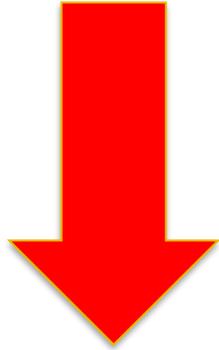


# PROCESO DE INFECCIÓN

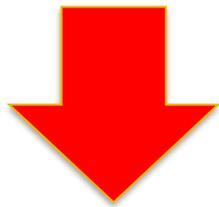
## ENTRADA DEL PATÓGENO, COLONIZACIÓN Y CRECIMIENTO

**INFECCIÓN**

Invasión de un ser vivo por microorganismos (patógenos)



Puede producir una **ENFERMEDAD** (no siempre)



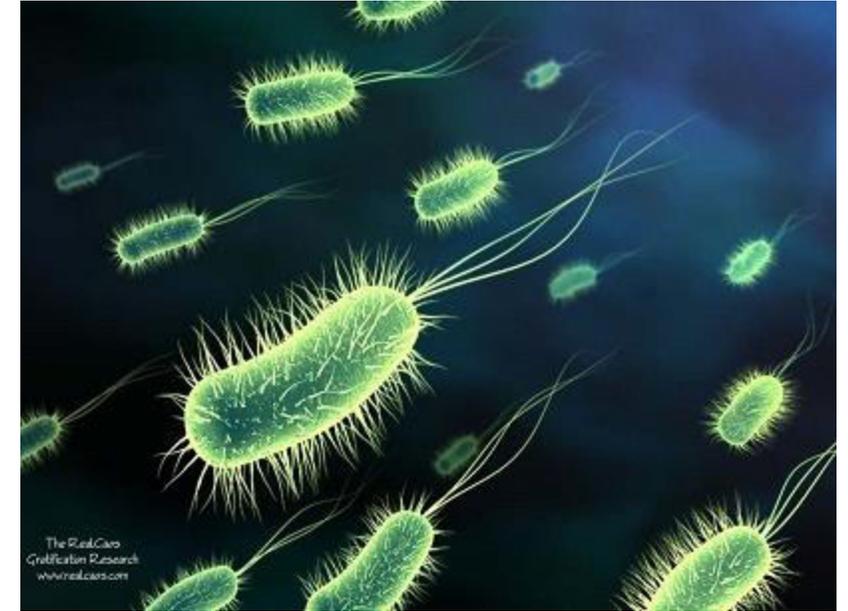
Depende de:

Patogenicidad o virulencia del microorganismo

Susceptibilidad del huésped

Factores ambientales

Equilibrio con la flora bacteriana autoctona



# FASES DE LA INFECCIÓN

- ❖ **ADHERENCIA**: Específica a tejidos del huésped o entrada en células específicas pasivamente o activamente.
- ❖ **PENETRACIÓN**: Una vez adherido, el microorganismo puede liberar toxinas o penetrar en el tejido y diseminarse por distintas zonas.
- ❖ **REPRODUCCIÓN**: Una vez ha entrado el microorganismo se multiplica.

En general todas las infecciones pasan por 3 etapas:

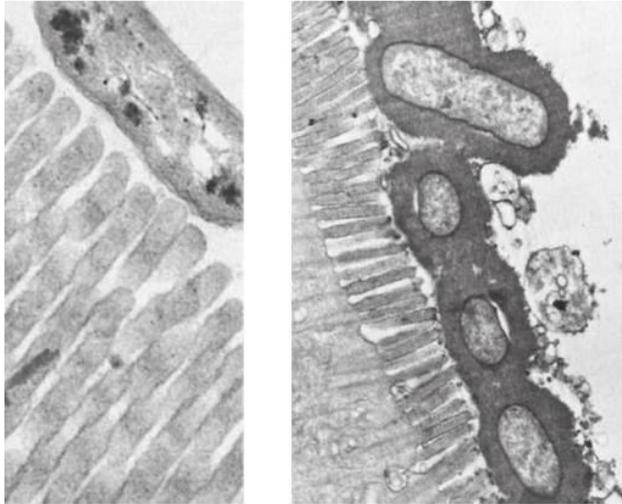
1. **PERIODO DE INCUBACIÓN**: Tiempo comprendido entre la entrada del agente hasta la aparición de sus primeros síntomas. Aquí el patógeno se puede multiplicar y repartirse por sus zonas de ataque. Varía el tiempo dependiendo de la enfermedad.
2. **PERIODO DE DESARROLLO**: Aparecen los síntomas característicos.
3. **CONVALECENCIA**: Se vence a la enfermedad y el organismo se recupera.



# ADHERENCIA ESPECÍFICA



La mayoría de las infecciones microbianas comienzan por cortes o heridas, ya sea en la piel o en las membranas mucosas de los tractos respiratorio, digestivo o genitourinario.



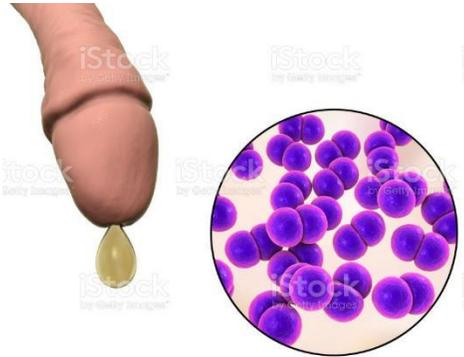
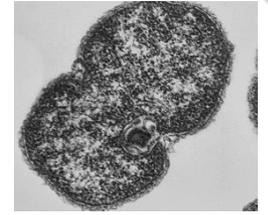
Las bacterias o virus capaces de iniciar una infección suelen adherirse específicamente a las células epiteliales, mediante interacciones macromoleculares entre las superficies del patógeno y de la célula del hospedador.

Los patógenos **NO SE ADHIEREN** a todas las células epiteliales por igual, sino que se adhieren selectivamente a las células de una región concreta del cuerpo.

# GONORREA

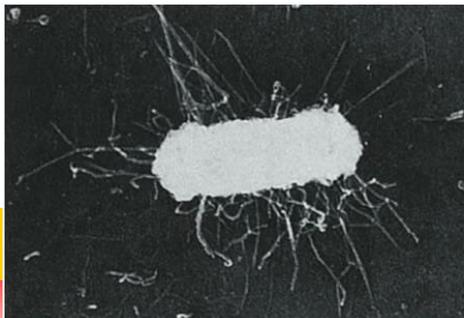


ETS causada por el patógeno *Neisseria gonorrhoeae*, que se adhiere más fuertemente al epitelio urogenital que a otros tejidos.



Tiene una proteína de superficie denominada Opa (*opacity associated protein*) que se une específicamente a una proteína del hospedador llamada CD66, que es una proteína que sólo se halla en la superficie de las células epiteliales de los seres humanos.

Los *pili* de *Neisseria gonorrhoeae* desempeñan un papel fundamental en la fijación de este microorganismo al epitelio urogenital.



- ❖ Las cepas fimbriadas de *E. coli* causan infecciones del tracto urinario con más frecuencia que las cepas que carecen de fimbrias.
- ❖ Tanto los pelos como las fimbrias actúan uniéndose a glicoproteínas que se hallan en la superficie de la célula del hospedador, iniciando así el anclaje.
- ❖ Los flagelos también pueden incrementar la adherencia a las células del hospedador.

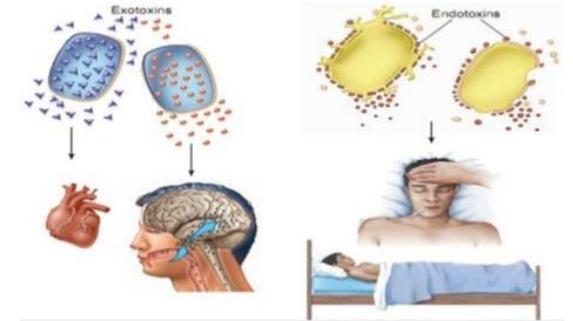
# INVASIÓN



Algunos microorganismos son patógenos solamente por las toxinas que producen



**NO** necesitan llegar a los tejidos del hospedador



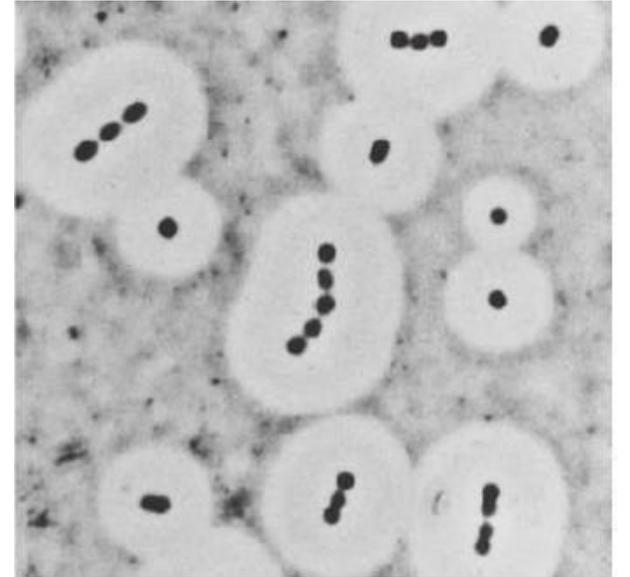
Pero la mayor parte de los patógenos deben **PENETRAR** el epitelio para iniciar el proceso patogénico denominado **INVASIÓN**.

- ❖ En el sitio de entrada (pequeñas heridas o lesiones de la piel o de las superficies mucosas) es donde se establecen y desarrollan estos patógenos.
- ❖ El crecimiento también puede comenzar en superficies mucosas intactas, especialmente si la microbiota normal ha sido alterada o eliminada, por ej. por terapia antibiótica.
- ❖ El crecimiento del patógeno también se puede producir en lugares alejados del sitio original de entrada.
- ❖ El acceso a estos lugares distantes, generalmente interiores, se realiza a través de la sangre o del sistema linfático.

# INVASIVIDAD



- ❖ Capacidad de un patógeno para crecer en los tejidos del hospedador en cantidades tan grandes, que inhiben las funciones del hospedador.
  - ❖ Un microorganismo puede ser capaz de producir enfermedad mediante la invasividad aunque no produzca toxinas.
- 
- El principal factor de virulencia de *Streptococcus pneumoniae* es la cápsula de polisacárido que impide la fagocitosis de las cepas patógenas, derrotando así al principal mecanismo de defensa utilizado por el hospedador para prevenir la invasión.
  - Las cepas capsuladas de *Streptococcus pneumoniae* crecen en el tejido pulmonar en grandes cantidades, provocando respuestas por parte del hospedador que conducen a la neumonía, interfieren en la función pulmonar y causan un daño generalizado al hospedador.
  - Las cepas NO CAPSULADAS son menos invasivas, y son destruidas de forma rápida y eficaz por los fagocitos o leucocitos, que ingieren y matan las bacterias mediante fagocitosis.



# COLONIZACIÓN Y CRECIMIENTO



- ❖ Cuando un patógeno logra acceder a un tejido, puede multiplicarse y colonizarlo.
- ❖ Generalmente, el inóculo inicial es insuficiente para producir daño al hospedador.
- ❖ El patógeno debe encontrar los nutrientes y las condiciones ambientales adecuadas para crecer en el hospedador.

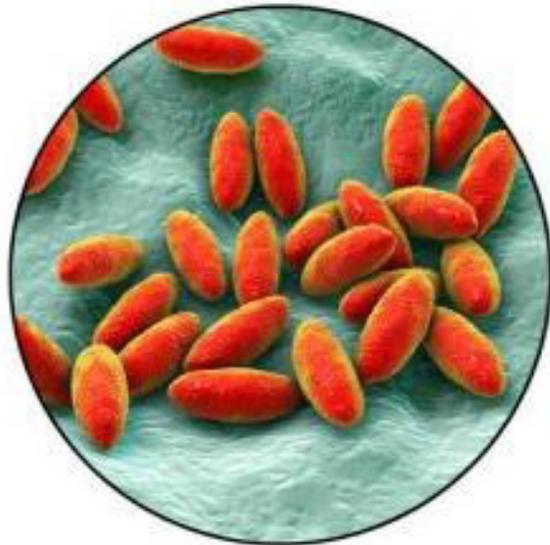


- La temperatura, el pH y la presencia o ausencia de  $O_2$  son factores que influyen en el crecimiento del patógeno, pero el más importante es la disponibilidad de nutrientes microbianos en los tejidos del hospedador.
- No todas las vitaminas ni factores del crecimiento son igual de abundantes en todos los tejidos y al mismo tiempo.
- Los nutrientes solubles (azúcares, aminoácidos, ácidos orgánicos y factores del crecimiento) son escasos, y esto hace que se vean favorecidos aquellos microorganismos capaces de utilizar nutrientes específicos del hospedador.

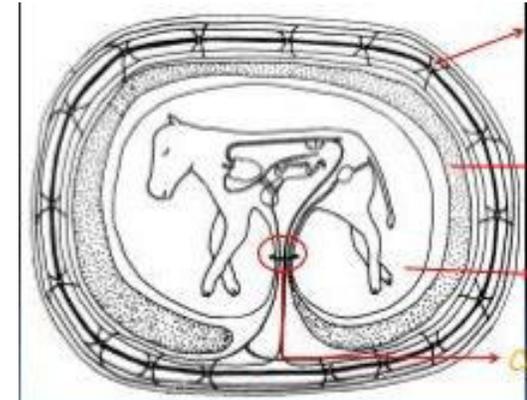


# BRUCELOSIS

- ❖ *Brucella abortus* crece muy lentamente en la mayor parte de los tejidos de vacas infectadas, pero el crecimiento es muy rápido en la placenta debido a que éste es el único tejido que presenta una elevada concentración de ERITRITOL, un azúcar que es rápidamente metabolizado por *Brucella abortus*.
- ❖ El ERITRITOL estimula el crecimiento de *Brucella abortus*, provocando abortos en las vacas.

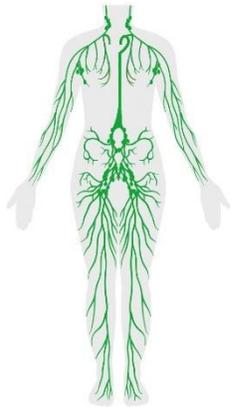
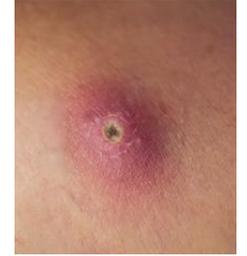
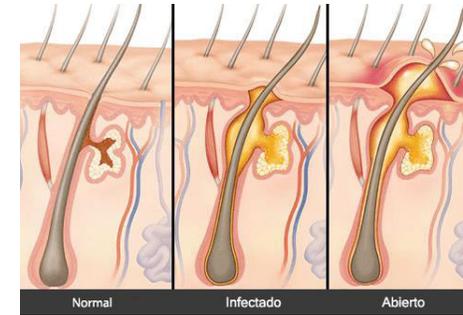


*Brucella* spp.



# LOCALIZACIÓN EN EL CUERPO

Tras su entrada, algunos patógenos permanecen localizados, multiplicándose y produciendo un pequeño foco de infección como el furúnculo que aparece en infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus* spp.



Otros pueden penetrar los vasos linfáticos y llegar a depositarse en los ganglios linfáticos, donde se incorporan al sistema inmunitario.

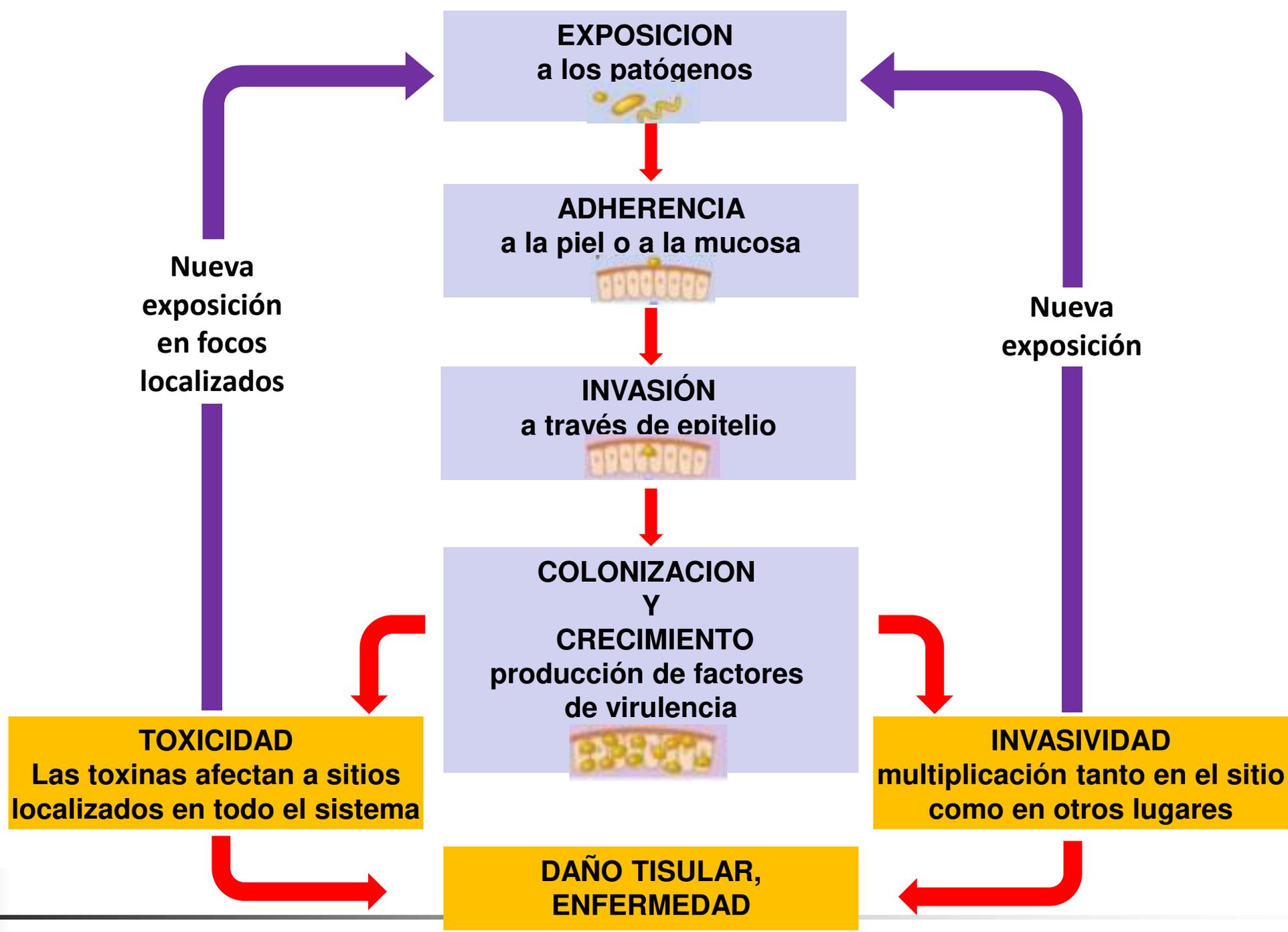
- ❖ Si un patógeno alcanza la sangre, por infección directa o a través de los vasos linfáticos, llegará a distribuirse por todo el cuerpo y, generalmente, se concentrará en el hígado o en el bazo.
- ❖ La difusión del patógeno a través de los sistemas circulatorio y linfático puede producir una infección generalizada o sistémica del cuerpo, acompañada de un crecimiento del microorganismo en diversos tejidos.

**BACTERIEMIA O SEPSIS**



**SEPTICEMIA**

Respuesta grave y potencialmente mortal a una infección que empeora de forma muy rápida





# VIRULENCIA



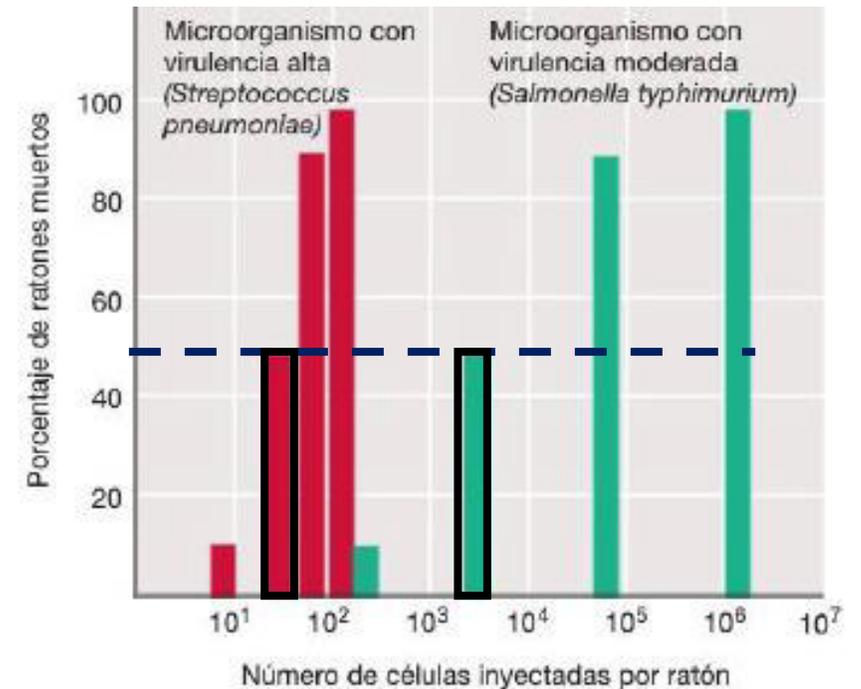
Capacidad relativa de un patógeno para causar enfermedad

## CUANTIFICACIÓN DE LA VIRULENCIA

Se puede estimar a partir de estudios experimentales de la dosis letal<sub>50</sub>

DL<sub>50</sub>= Dosis de un agente que mata al 50% de los animales de experimentación

Los patógenos que son muy virulentos normalmente presentan pocas diferencias entre las dosis que se necesitan para matar al 100% y al 50% de los animales, respectivamente.





Cuando los patógenos se mantienen en un cultivo de laboratorio en lugar de ser aislados a partir de animales infectados, su virulencia suele disminuir, e incluso puede llegar a perderse por completo.



La atenuación probablemente tiene lugar debido a que los mutantes no virulentos o con una virulencia débil crecen más rápido y, tras ser transferidos reiteradamente a un medio fresco, dichos mutantes se van seleccionando favorablemente.

- ❖ La cepas atenuadas se utilizan a menudo para producir vacunas, especialmente vacunas víricas.
- ❖ Las vacunas de las paperas, el sarampión y la rubéola, por ejemplo, se componen de virus atenuados.



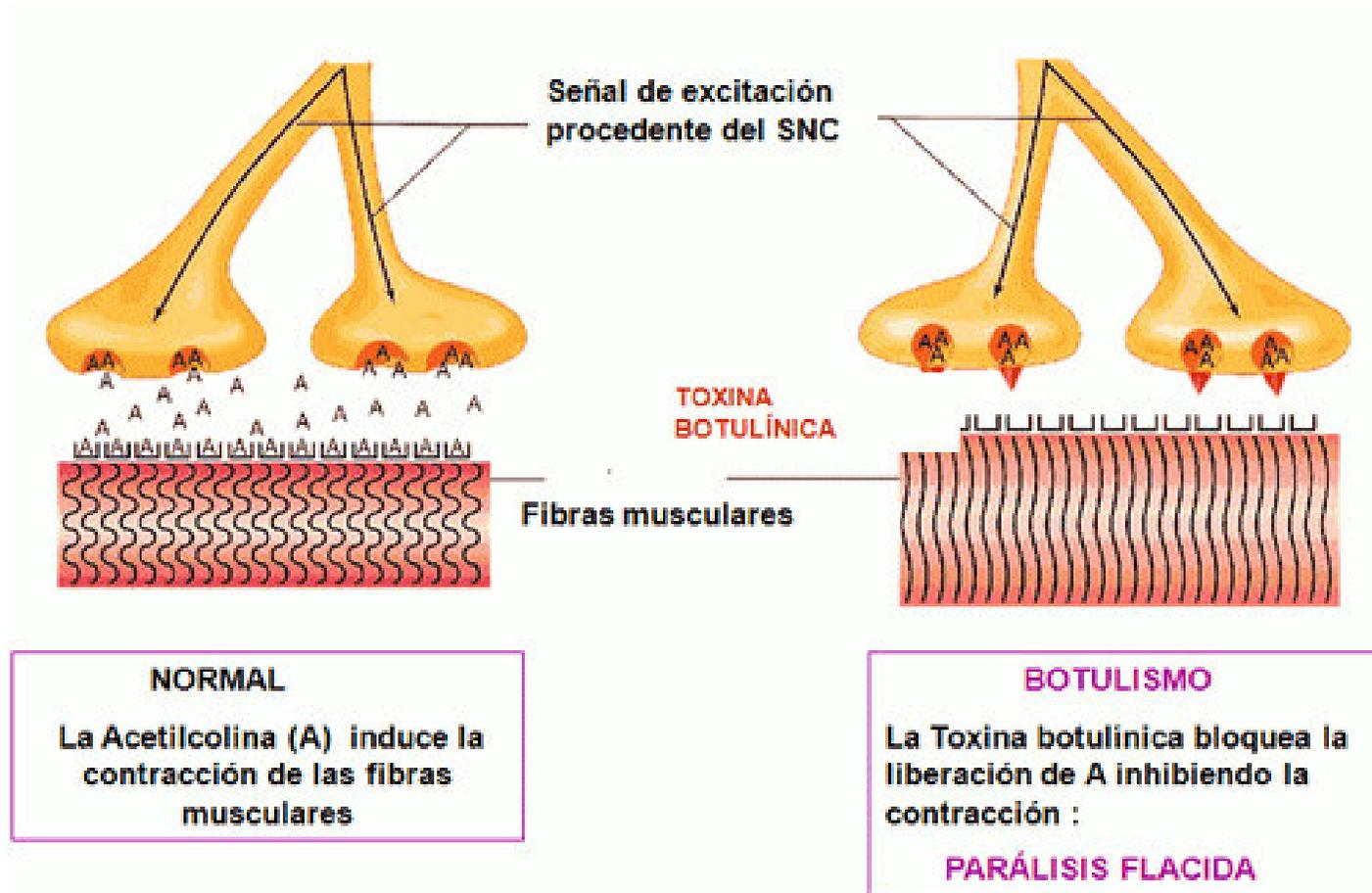
## TOXICIDAD E INVASIVIDAD

La virulencia está causada por la capacidad del patógeno de producir daño en el hospedador a través de la toxicidad y la invasividad.

Todos los patógenos utilizan estas propiedades para causar enfermedad.

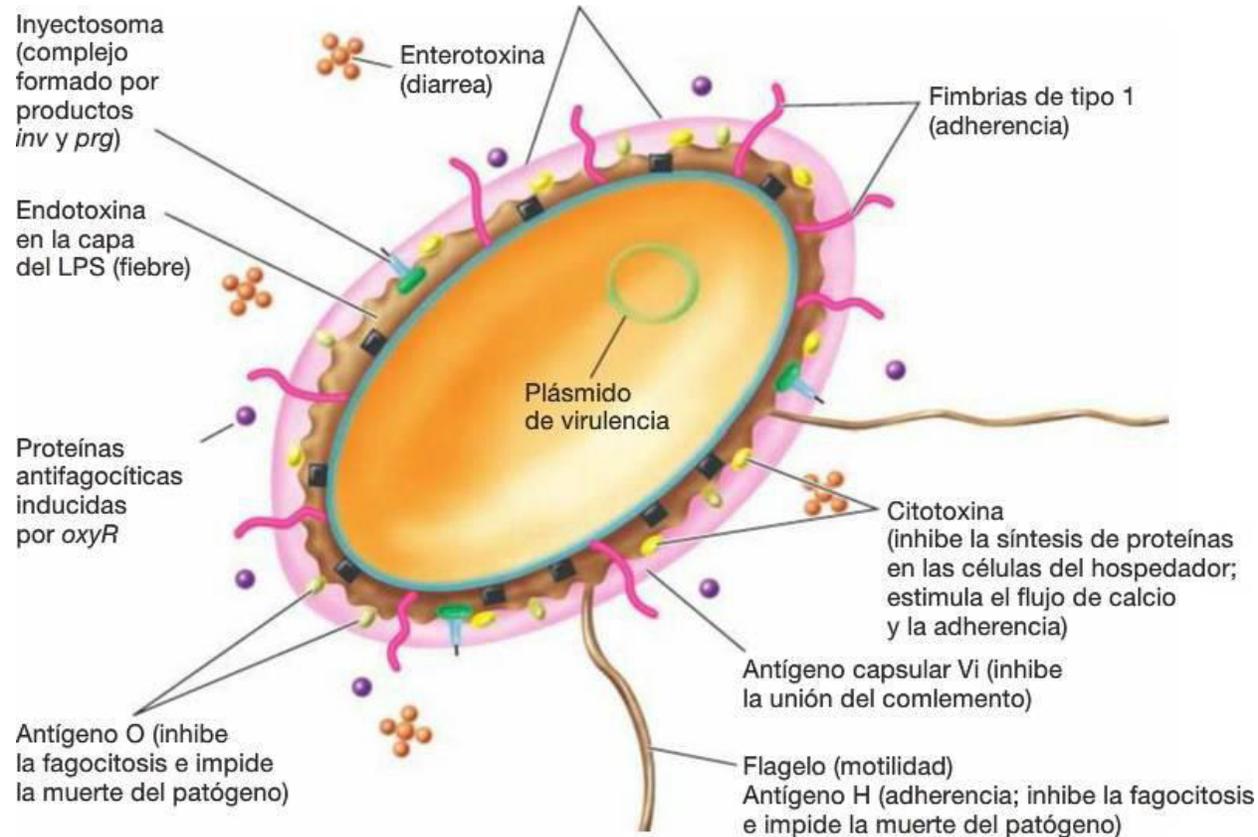
# TOXICIDAD

Capacidad de un microorganismo para causar enfermedad mediante una toxina ya sintetizada que inhibe las funciones del hospedador o mata las células de éste.



# Virulencia en Salmonella

**Salmonella** emplea una mezcla de 3 toxinas (enterotoxina, endotoxina y citotoxina), invasividad y otros factores de virulencia para potenciar su patogenicidad

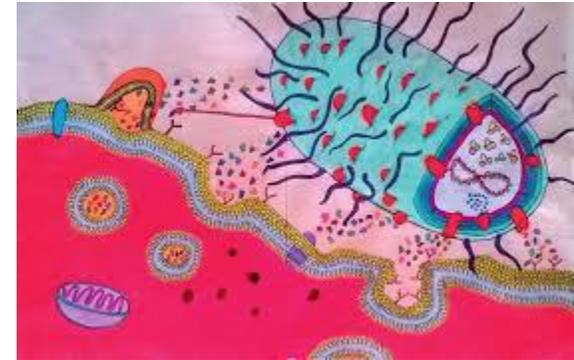


La citotoxina inhibe la síntesis de las proteínas, y permite que el calcio escape de la célula hospedadora y mate así a las demás células.

# FACTORES DE PATOGENICIDAD MICROBIANA



- ❖ *Salmonella* produce sideróforos (quelantes del Fe) que sustraen el Fe necesario para el crecimiento del microorganismo.
- ❖ El antígeno polisacárido O, el antígeno flagelar H y las fimbrias potencian la adherencia del patógeno.
- ❖ El polisacárido capsular Vi inhibe la unión del complemento y la muerte por anticuerpos.
- ❖ Los genes *inv* (de invasión) codifican por lo menos 10 proteínas diferentes que promueven la invasión: *invH* codifica una adhesina de superficie, mientras que otros genes *inv* codifican proteínas importantes para el tráfico de proteínas de virulencia.
- ❖ La proteína reguladora InvJ controla el ensamblado de las proteínas estructurales InvG, PrgH, PrgI, PrgJ y PrgK, que forman un complejo de inyección denominado inyectosoma, orgánulo de la envoltura bacteriana que permite introducir proteínas de virulencia en las células del hospedador a través de un mecanismo de ensamblaje con forma de aguja.



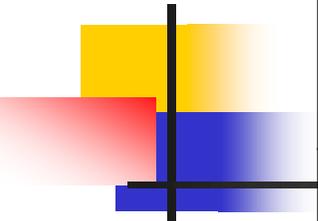


- ❖ ***Salmonella* provoca infecciones con facilidad mediante parasitismo intracelular.**
- ❖ **Las infecciones comienzan con la ingesta y el paso de células bacterianas por el estómago, hasta alcanzar el intestino.**
- ❖ **Desde aquí, *Salmonella* invade y replica en el interior de las células que tapizan el intestino, y en los macrófagos.**
- ❖ **Las especies patógenas de *Salmonella* también tienen otros factores de virulencia. Por ejemplo, los productos de oxígeno tóxicos producidos por los macrófagos del hospedador como mecanismo de defensa antibacteriano pueden ser neutralizados por las proteínas codificadas por el gen *oxyR*.**
- ❖ **Además, las moléculas antibacterianas producidas por los macrófagos, denominadas defensinas, pueden ser neutralizadas por los productos de los genes *phoP* y *phoQ*.**
- ❖ **Así, los productos de los genes *oxy* y *pho* potencian la patogenicidad promoviendo la invasión intracelular y neutralizando los mecanismos de defensa del hospedador que normalmente inhiben el crecimiento bacteriano intracelular.**
- ❖ **Se pueden encontrar plásmidos R de resistencia a ATB.**



## Exotoxinas y factores de virulencia extracelulares producidos por microorganismos patógenos para el ser humano

Microorganismo	Enfermedad	Toxina o factor	Acción
<i>Bacillus anthracis</i>	Carbunco	Factor letal (FL) Factor de edema (FE) Antígeno protector (AP) (AB)	AP induce la unión del factor B, FE causa edema y FL causa muerte celular
<i>Bacillus cereus</i>	Intoxicación alimentaria	Compuesto de enterotoxinas	Induce pérdida de líquidos de las células intestinales
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulismo	Neurotoxina (AB)	Parálisis flácida
<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos	Neurotoxina (AB)	Parálisis espástica
<i>Escherichia coli</i> (enterotoxigénicas)	Gastroenteritis	Enterotoxina	Induce la pérdida de líquidos de las células intestinales
<i>Salmonella spp.</i>	Salmonelosis, fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea	Enterotoxina (AB) Cytotoxin (CT)	Inhíbe la síntesis de proteínas, lisa células del hospedador Induce la pérdida de líquidos de las células intestinales
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecciones piógenas (formadoras de pus) como furúnculos, etc., infecciones respiratorias, intoxicación alimentaria, síndrome de piel escaldada	A, $\beta$ , $\delta$ , $\gamma$ -Toxina (TC) Toxinas exfoliantes A y B (SA) Leucocidina (TC) Enterotoxinas A, B, C, D y E (SA) Coagulasa (E)	Shock sistémico Descamación de la piel, shock Mata células y destruye leucocitos Hemólisis, leucólisis Induce vómitos, diarrea, coagulación de la fibrina
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Infecciones piógenas, amigdalitis, escarlatina	Estreptolisina O (TC) Estreptolisina S (TC) Toxina eritrogénica (SA) Estreptoquinasa (E) Hialuronidasa (E)	Hemolisina Causa escarlatina Disuelve los coágulos de fibrina Disuelve el ácido hialurónico en el tejido conectivo
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Enterotoxina (AB)	Induce la pérdida de líquidos de las células intestinales



# FACTORES DE VIRULENCIA

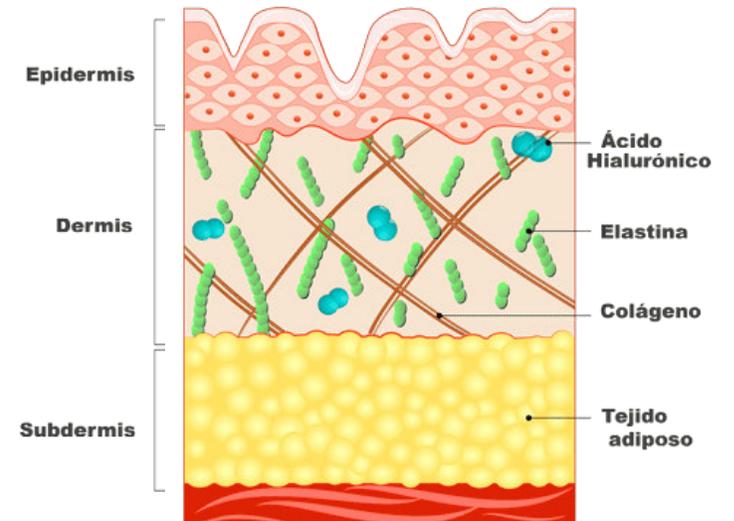


- ❖ Las cápsulas extracelulares, la capa mucosa, la pared celular, el material de la envoltura, las fimbrias y los *pili* son componentes macromoleculares integrales de los microorganismos que pueden contribuir a la patogénesis y actuar como factores de virulencia.
- ❖ Además de dichos componentes, existen numerosos factores microbianos intracelulares y extracelulares cuya única función es la de actuar como factores de virulencia.

## HIALURONIDASA

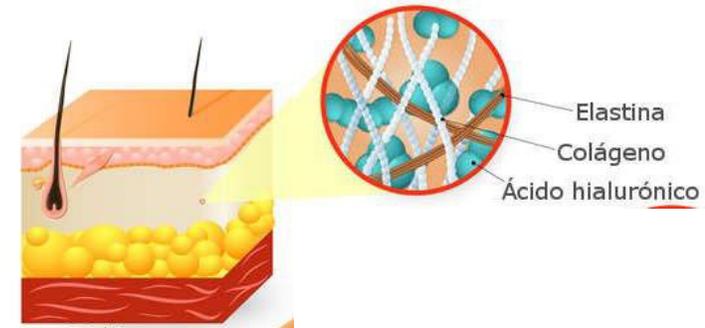
Enzima producida por estreptococos, estafilococos y algunos clostridios

- ❖ Potencian la colonización y el crecimiento del patógeno.
- ❖ Promueve la difusión de los microorganismos en los tejidos mediante la rotura del ácido hialurónico (polisacárido que actúa como un cemento tisular en animales).
- ❖ Digiere la matriz intercelular, y permite así que estos microorganismos se diseminen desde el foco de infección inicial.



Los estreptococos y estafilococos también producen proteasas, nucleasas y lipasas que degradan las proteínas, los ácidos nucleicos y los lípidos del hospedador, respectivamente.

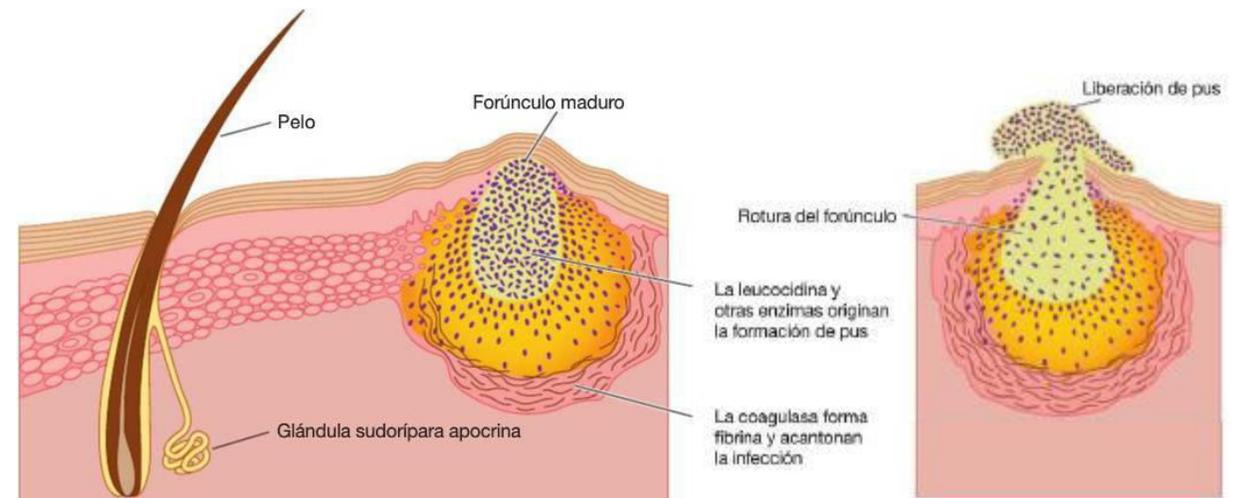
Los clostridios que causan gangrena gaseosa producen colagenasa, o k-toxina que rompe la red de colágeno que sustenta a los tejidos, permitiendo así que los microorganismos se diseminen por todo el cuerpo.



- ❖ El hospedador genera coágulos de fibrina (proteína que actúa en la coagulación de la sangre) en el sitio de invasión microbiana: así, el mecanismo de coagulación desencadenado por el daño tisular aísla los patógenos, limitando de este modo la infección a una zona concreta
- ❖ Algunos patógenos contrarrestan este proceso produciendo enzimas fibrinolíticas que disuelven los coágulos y posibilitan la invasión de más tejidos: ESTREPTOQUINASA producida por *Streptococcus pyogenes*.

- ❖ Algunos patógenos producen enzimas que estimulan la formación de coágulos de fibrina que localizan y protegen el microorganismo.
- ❖ La coagulosa, producida por *Staphylococcus aureus* la protege del ataque de las células del hospedador.

La matriz de fibrina formada como resultado de la acción de la coagulasa probablemente podría explicar la localización de muchas infecciones estafilocócicas, como furúnculos y granos.



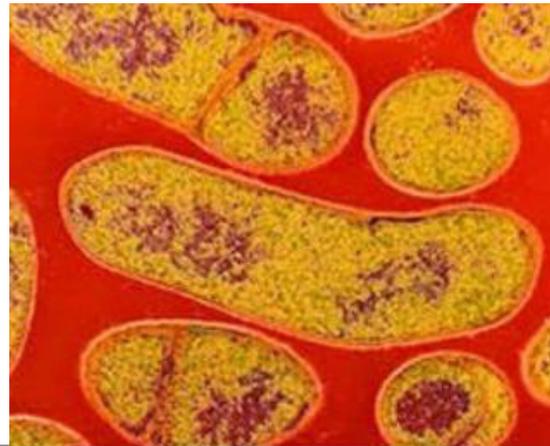
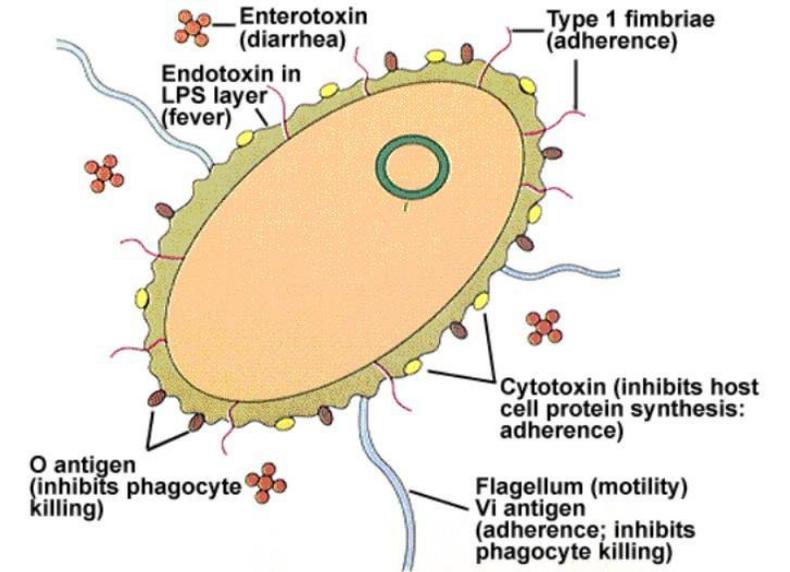
Las cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de coagulasa suelen ser más virulentas que las cepas del mismo patógeno que no producen coagulasa.

# TOXINAS



Sustancias venenosas de bajo peso molecular producidas generalmente por procariotas, que causan daño en el organismo en el que se encuentran.

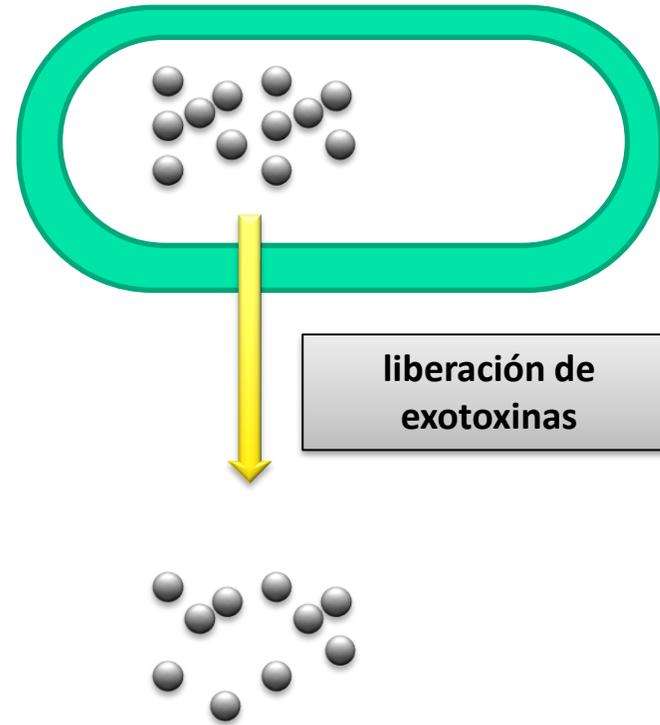
1. **EXOTOXINAS:** proteínas liberadas al medio extracelular, como las enterotoxinas que producen infecciones alimentarias. Ej. Toxina botulínica.
2. **ENDOTOXINAS:** lipopolisacáridos que forman parte de la pared bacteriana y por tanto permanecen unidas al microorganismo.



Clostridium botulinum

# EXOTOXINAS

Proteínas tóxicas que va liberando el patógeno a medida que crece



Viajan desde el foco de infección y causan daño en zonas muy distantes del lugar de crecimiento microbiano.

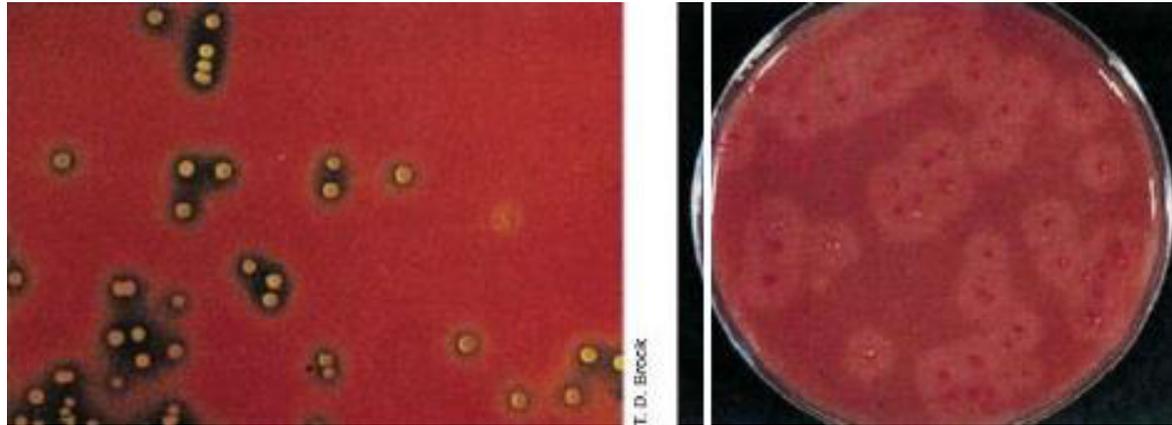
# 3 CATEGORÍAS

## TOXINAS CITOLÍTICAS

Degradan la integridad de la MP (fosfolípidos), provocando lisis celular y provocan la muerte celular

## TOXINAS SUPERANTÍGENOS

Estimulan grandes cantidades de células inmunes, provocando una inflamación generalizada y daño tisular

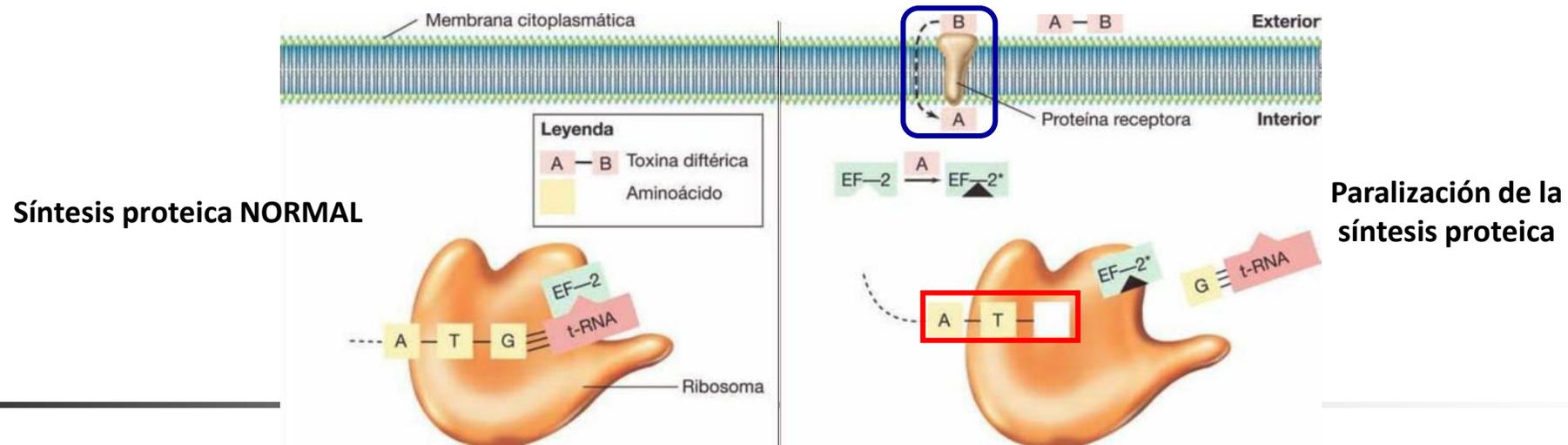


## HEMOLISINAS

# TOXINAS A-B INHIBIDORAS DE LA SÍNTESIS PROTEICA

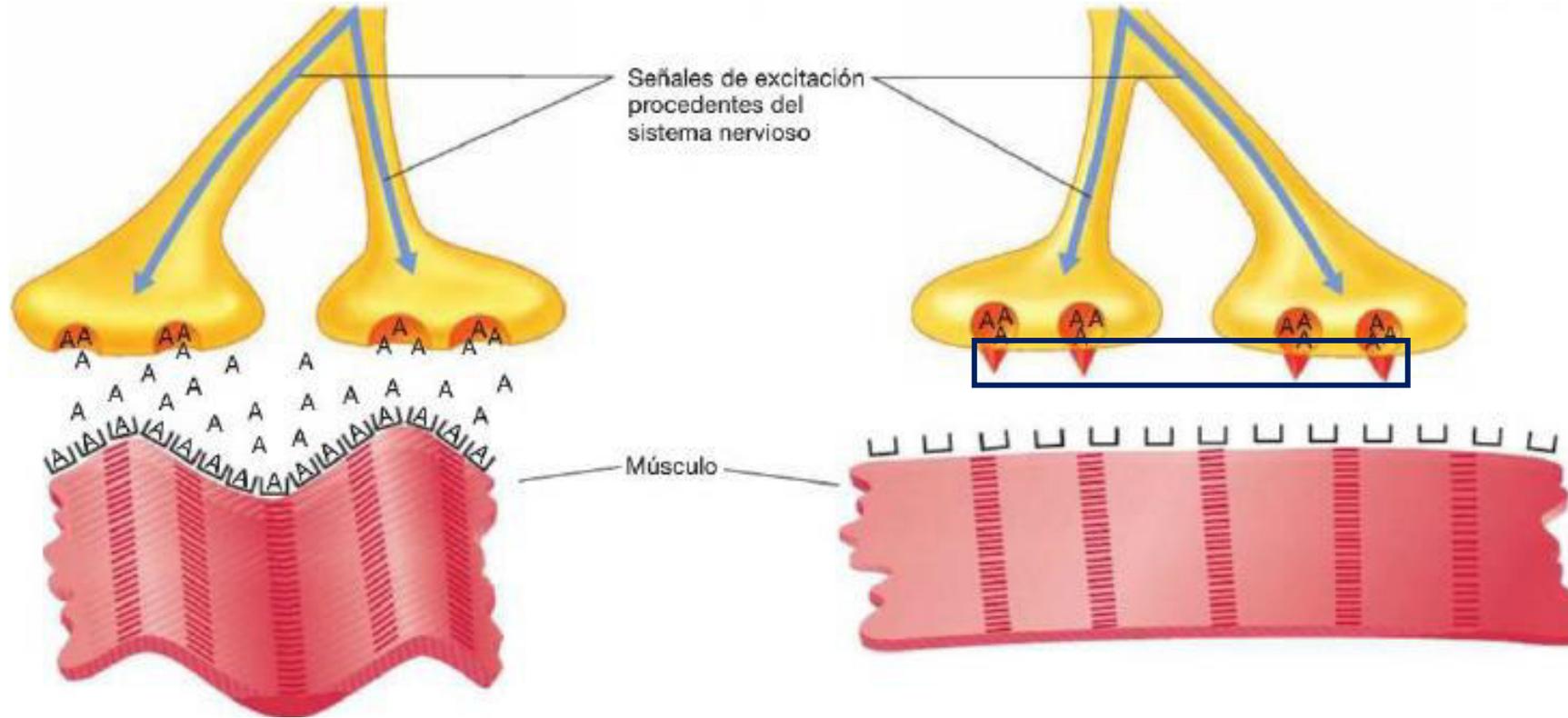
Compuestas por las subunidades A y B: El elemento B generalmente se une a un receptor celular del hospedador, permitiendo que la subunidad A atraviese la membrana de la célula diana y la dañe

- ❖ El fragmento B se une específicamente a un receptor de la célula del hospedador.
- ❖ Tras la unión, la escisión proteolítica entre los fragmentos A y B permite la entrada del fragmento A en el citoplasma.
- ❖ El fragmento A interfiere con la síntesis proteica bloqueando la transferencia de un aminoácido desde el ARNt a la cadena del péptido en crecimiento.
- ❖ La toxina inactiva específicamente al factor de elongación 2, proteína implicada en el crecimiento de la cadena polipeptídica y la síntesis de proteínas se detiene.



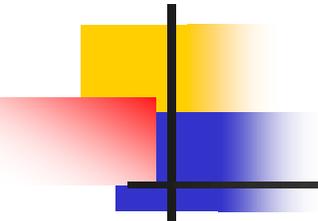
# NORMAL

# BUTULISMO



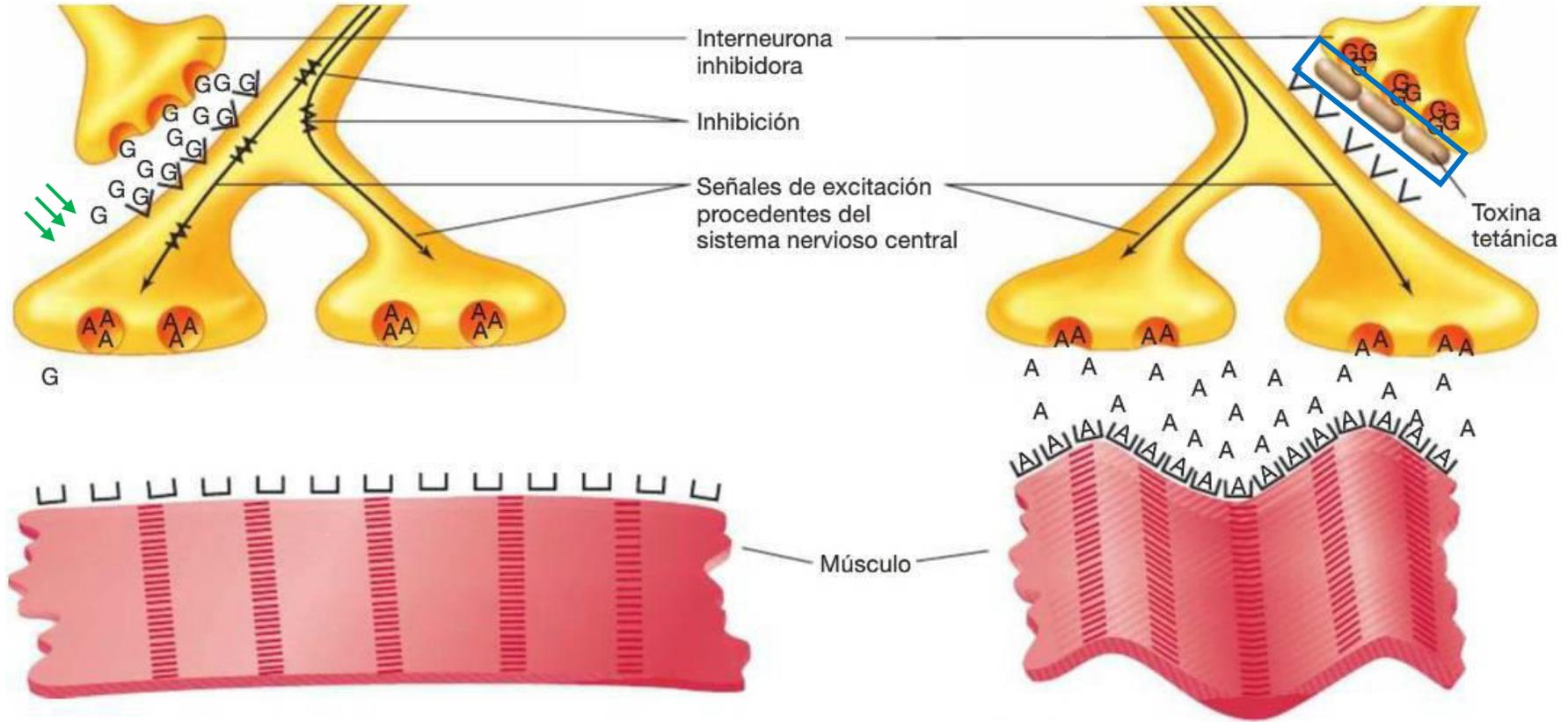
La acetilcolina (A) induce la CONTRACCIÓN MUSCULAR

La toxina botulínica ▲ Bloquea la liberación de A INHIBIENDO LA CONTRACCIÓN MUSCULAR



# NORMAL

# TÉTANOS



La liberación de glicina (G) de la interneurona detiene la liberación de acetilcolina (A)

La toxina tetánica se une a la neuronas inhibidoras, bloqueando la liberación de glicina (G)

Se RELAJA el MÚSCULO

IMPIDE que se RELAJE el MÚSCULO

# ENTEROTOXINAS



- ❖ Exotoxinas Adquiridas al ingerir alimentos o agua contaminados.
- ❖ Afectan al intestino delgado, causando generalmente una secreción masiva de líquidos en la luz intestinal provocando vómitos y diarrea.



## Organismos de la INTOXICACIÓN alimentaria

- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Clostridium perfringens*
- ✓ *Bacillus cereus*

## PATÓGENOS intestinales

- ✓ *Vibrio cholerae*
- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Salmonella enteritidis*



Pérdida masiva de líquidos a través del intestino

**Deshidratación**

**Diarrea aguda**

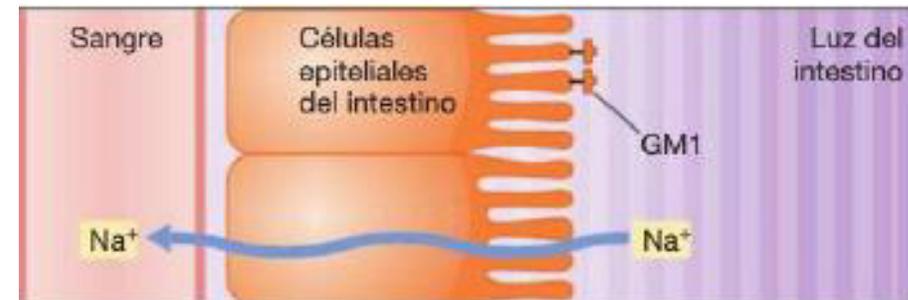
**Pérdida de electrolitos**

Pone en peligro la vida del hospedador

- ❖ Comienza con la ingesta de alimentos o agua contaminados con *V. cholerae*.
- ❖ Se desplaza al intestino, donde coloniza y comienza a secretar la toxina colérica.
- ❖ Es una toxina A-B.

## FLUJO IÓNICO NORMAL

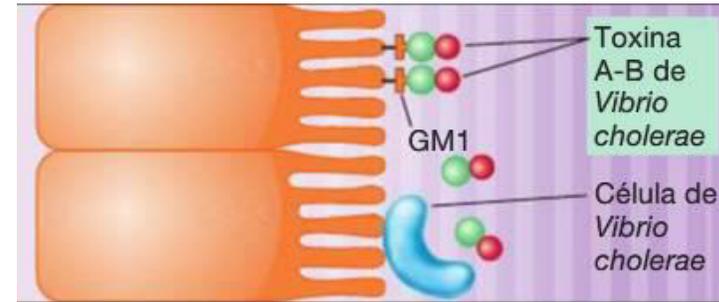
El  $\text{Na}^+$  pasa de la luz intestinal a la sangre.  
NO HAY FLUJO NETO de  $\text{Cl}^-$



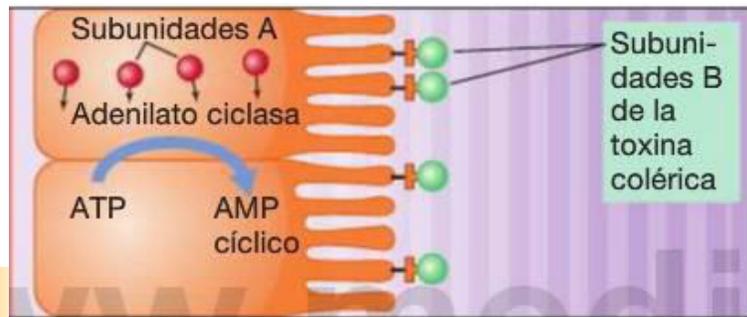
# COLONIZACIÓN Y PRODUCCIÓN DE TOXINA

- ❖ En el intestino, la subunidad B se une específicamente al gangliósido GM1, un glicolípido complejo presente en la membrana citoplasmática de las células epiteliales del intestino.
- ❖ La subunidad B une la toxina específicamente al epitelio intestinal.

Esta subunidad por sí misma no causa ninguna alteración en la permeabilidad de la membrana



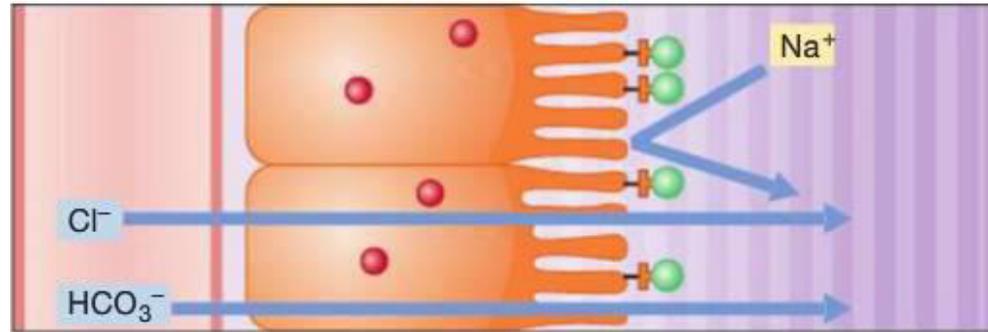
## ACTIVACIÓN DE LA ADENILATO CICLASA



- ❖ La acción tóxica corresponde a la cadena A
- ❖ Atraviesa la membrana celular y activa la adenilato ciclasa, convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
- ❖ Mediador de diversos sistemas reguladores en las células: el equilibrio iónico.

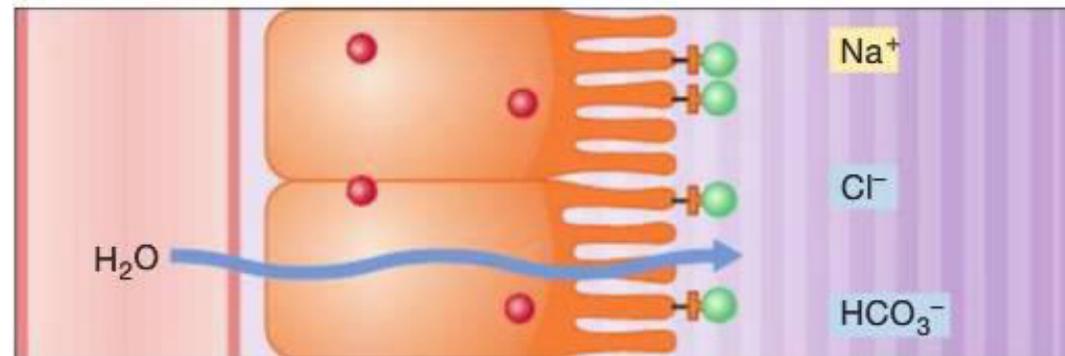


Este aumento de los niveles de AMP cíclico lleva consigo la secreción en la luz del intestino de iones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) procedentes de las células mucosas.



Este cambio en las concentraciones de iones provoca la secreción de grandes cantidades de agua en la luz del intestino

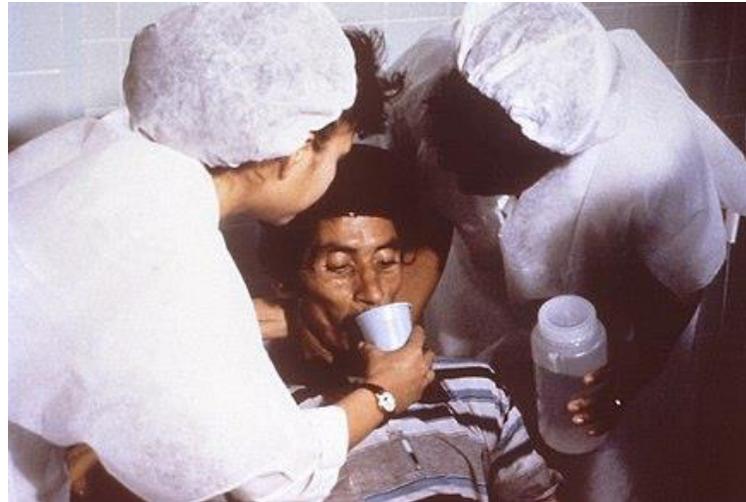
Flujo masivo de agua hacia la luz del intestino



En la fase aguda del cólera, la cantidad de agua que se pierde en el intestino delgado es mayor que la cantidad de agua que puede reabsorber el intestino grueso; de ahí que se produzca una pérdida de líquidos masiva.

## TRATAMIENTO

Administración por vía oral de soluciones que contienen electrolitos y otros solutos para contrarrestar la deshidratación provocada por el desequilibrio iónico.





# OTRAS ENTEROTOXINAS



- ❖ Las producidas por *Escherichia* y *Salmonella* enterotoxigénicas tienen funciones, estructuras y evoluciones similares a las de la toxina del cólera.
- ❖ Estas toxinas también son producidas en el intestino por bacterias colonizadoras.

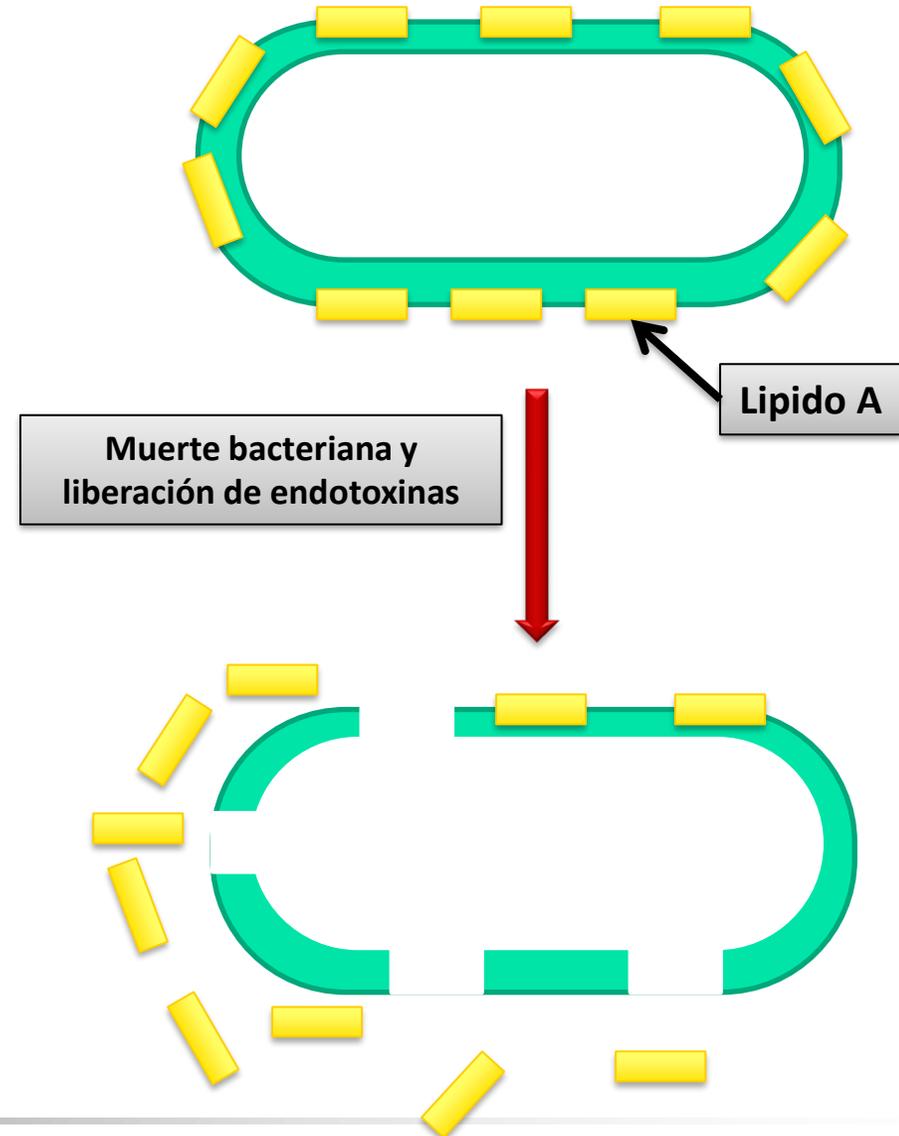
Las enterotoxinas producidas por bacterias responsables de intoxicación alimentaria (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* y *Bacillus cereus*) tienen mecanismos de acción diferentes, y se suelen ingerir como toxinas YA SINTETIZADAS producidas a partir del crecimiento bacteriano en alimentos contaminados, haciendo INNECESARIO el crecimiento del patógeno en el hospedador.

- ❖ La toxina de *Shigella dysenteriae*, toxina Shiga, y la toxina tipo Shiga producida por la cepa enteropatógena *Escherichia coli* 0157:H7 son toxinas A-B inhibidoras de la síntesis proteica.
- ❖ Matan específicamente células del intestino delgado, lo cual provoca diarrea sanguinolenta y otros síntomas intestinales relacionados.

# ENDOTOXINAS

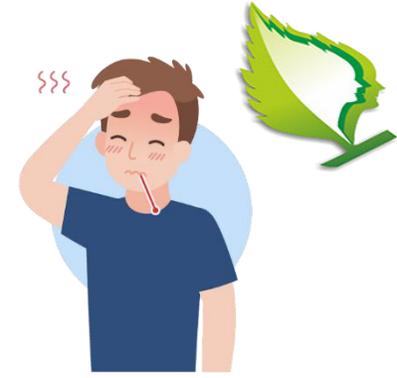
**LIPOPOLISACÁRIDOS** tóxicos producidos por muchas bacterias Gram - como parte de la capa externa de su pared celular que al disolverse actúa como una toxina.

Al contrario que las exotoxinas, que son secretadas por células vivas, las endotoxinas están unidas a la célula y se liberan en grandes cantidades sólo cuando las células **SE LISAN**.





# FUNCIÓN DE LAS ENDOTOXINAS



- ❖ El síntoma prácticamente universal causado por la exposición a endotoxinas es la FIEBRE.
- ❖ Las endotoxinas estimulan en las células del hospedador la liberación de proteínas llamadas PIRÓGENOS ENDÓGENOS, que afectan al centro termorregulador del cerebro.
- ❖ Pueden causar diarrea; una rápida disminución en el número de linfocitos, leucocitos y plaquetas, y una inflamación generalizada.



- Dosis muy altas de endotoxinas pueden causar la muerte por choque hemorrágico y necrosis tisular.
- Sin embargo la toxicidad de las endotoxinas es muy INFERIOR a la de las exotoxinas.
- Por ej., para matar a una población de ratones, la DL50 de ENDOTOXINA necesaria es de 200 a 400  $\mu\text{g}$  por animal, mientras que la DL50 de toxina botulínica (ENTEROTOXINA) es de aproximadamente 25 picogramos (pg) por ratón, 10 millones de veces menos.



## EXOTOXINAS

## ENDOTOXINAS

Excretadas por células vivas. Concentración grande en el medio líquido.	Parte integral de la pared celular de bacterias Gram -. Se liberan al morir la bacteria, y durante el crecimiento. No necesitan liberarse para mostrar su actividad biológica.
Producidas por bacterias Gram - y Gram +.	Sólo se encuentran en bacterias Gram - .
Polipéptidos de alto PM.	Lipopolisacáridos complejos.
Relativamente INESTABLES; Se destruyen por calentamiento a temperatura mayores de 60°C.	Relativamente ESTABLE; resiste el calor a temperaturas mayores de 60°C durante horas sin perder su toxicidad. Pueden resistir al autoclave.
ALTAMENTE TÓXICA; mortal para animales en cantidades de $\mu\text{g}$ o menores. Dosis letal pequeña.	MODERADAMENTE TÓXICA; mortal para animales en cantidades de 10 a 100 $\mu\text{g}$ . Dosis letal muy grande.
Suele unirse a receptores específicos de la célula.	No hay receptores específicos en las células.
Por lo general no produce fiebre en el huésped.	En general produce fiebre en el huésped.
Con frecuencia se controla por genes extracromosómicos (por ejemplo, plásmido).	Síntesis dirigida por genes cromosómicos.
Específicos para ciertos tipos de función celular.	Varios efectos pero principalmente síntomas de choque generalizado o hipersensibilidad.

**GRACIAS**



**POR SU ATENCION**