

# Relación huésped-bacteria

## La relación entre las bacterias y el hombre

Cuando las plantas y los animales comenzaron a evolucionar, los microorganismos ya colonizaban el planeta y se encontraban perfectamente establecidos. De manera tal que el contacto de las especies superiores con las bacterias fue un hecho consumado desde el principio. Tanto las plantas como los animales que han sobrevivido hasta nuestros días han debido necesariamente alcanzar un equilibrio para la convivencia con el mundo microbiano. En efecto, muchas de las especies más evolucionadas han desarrollado exquisitos sistemas de defensa que les han permitido adaptarse y poseer ventajas sobre los microorganismos que han encontrado.

**Definiciones.** Las bacterias habitan prácticamente todo nicho ecológico ocupado por el hombre. Muchas especies bacterianas nunca interaccionan con el hombre de una forma trascendente. Sin embargo, fruto de esta cohabitación, el hombre y algunas especies bacterianas pueden relacionarse para interactuar de distintas formas. Algunas especies habitan regiones del cuerpo humano sano por períodos tan prolongados, que pueden abarcar toda la vida del individuo y crear una relación de **simbiosis**. No sólo el huésped y la bacteria se benefician con tal interacción, sino que el huésped sufriría serios trastornos si esta microbiota repentinamente desapareciera. Otras especies bacterianas establecen una relación menos duradera, llamada **comensalismo**. Las bacterias comensales que habitan distintas regiones del cuerpo humano constituyen la llamada **microbiota normal**. Aunque algunos autores denominan "saprófitos" a los miembros de esta microbiota, la definición es incorrecta y debe reservarse el término "saprófito" para las bacterias que viven a expensas de materia orgánica muerta.

Otras especies bacterianas **nunca** forman parte de la microbiota normal y su sola aparición en el huésped determina la presencia de infección y enfermedad. Se habla en este caso de bacterias que establecen una relación de **parasitismo**. Las bacterias parásitas viven a expensas del huésped, al que puede ocasionarle graves perjuicios, inclusive la muerte. En algunas circunstancias, un patógeno puede colonizar transitoriamente al hombre y ser parte de su microbiota comensal. En este caso se habla de una relación de **portación** y el individuo se convierte en un **portador**.

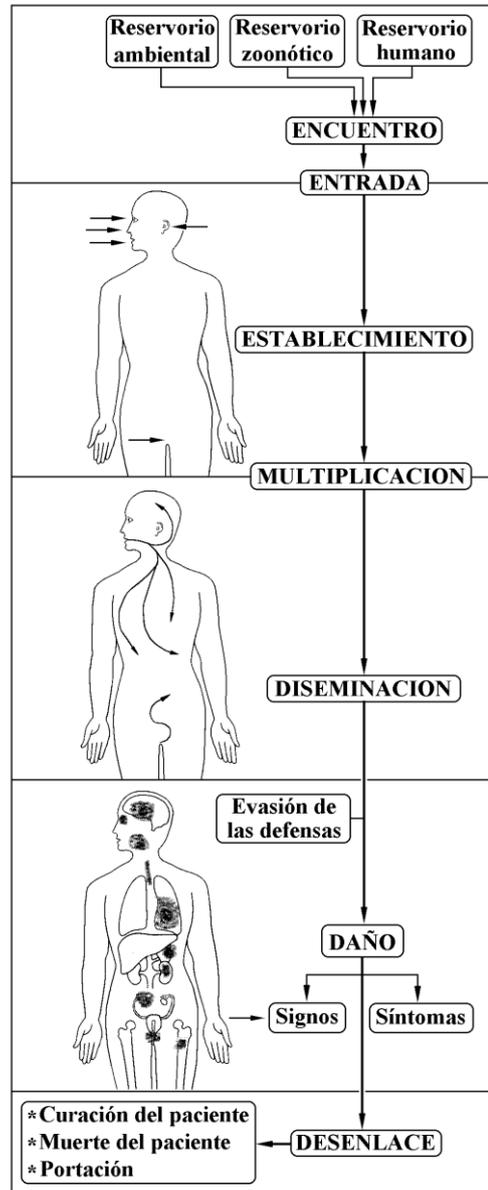
**Interacción huésped-bacteria: concepto dinámico.** Toda relación entre bacterias y el hombre puede interpretarse de acuerdo a un esquema dinámico que, arbitrariamente, divide a la interacción en etapas (Figura 1):

- i) encuentro,
- ii) entrada,
- iii) establecimiento,
- iv) multiplicación,
- v) diseminación,
- vi) daño y
- vii) desenlace

El **encuentro** de una bacteria con el hombre depende de características de la bacteria, del lugar donde ésta permanece en la naturaleza, llamado **reservorio**, y de las condiciones y mecanismos que pueden llevar al hombre a establecer contacto con la bacteria. Una bacteria puede encontrarse en un **reservorio**:

- i) **ambiental**, como suelos, aguas u objetos inanimados (llamados **fómites**);
- ii) **zoonótico**, que incluye mamíferos domésticos y silvestres; y

iii) **humano**, constituido por portadores de la bacteria.



La bacteria puede pasar en forma directa del reservorio al huésped, o puede hacerlo a través de un vector animado (insectos y artrópodos), tal como sucede con muchas enfermedades zoonóticas.

La **entrada** de la bacteria al huésped sucede por medio de una **vía de transmisión** y permite a la bacteria alcanzar una región del cuerpo humano. En tal región la bacteria debe lograr su **establecimiento**, lo que generalmente implica la **adherencia** de la bacteria a un epitelio. Seguidamente las bacterias deben **multiplicarse** a expensas de los nutrientes que logran obtener del huésped. Las bacterias pueden luego proceder a su **diseminación**, ya sea a tejidos contiguos o hacia tejidos distantes, a través de las vías linfáticas o la circulación.

Mientras esto ocurre, el huésped no permanece pasivo sino que pone en juego una serie de mecanismos de defensa. Aquellas bacterias que pueden evadir las defensas y que cuentan con factores de patogenicidad específicos terminarán por producir **daño** al individuo.

La exitosa entrada, establecimiento, multiplicación y diseminación de una bacteria, con o sin producción de daño, implica que se ha producido una infección. En otras palabras, definimos la **infección** como el proceso dinámico a través del cual la bacteria ingresa al huésped y se establece en él. Como resultado de este proceso puede producirse la **enfermedad infecciosa**, la que se pone de manifiesto cuando aparecen los signos y los síntomas de la misma. Si bien la palabra infección se usa indiscriminadamente y si bien los interlocutores saben a que se están refiriendo (aunque usen mal la palabra), el alumno debe tener en claro la diferencia conceptual entre infección y enfermedad infecciosa. La enfermedad infecciosa es un proceso perjudicial para el huésped y define una **interacción no beneficiosa** y un desenlace. El **desenlace** conduce a alguna de las siguientes situaciones:

- i) el huésped triunfa, la enfermedad se cura y la bacteria es erradicada;
- ii) la bacteria triunfa, llevando al huésped a la muerte o a un estado de enfermedad crónica; y
- iii) se alcanza una "coexistencia pacífica" del huésped y la bacteria, bajo la forma de una portación.

Existe un caso particular de **interacción beneficiosa** para el huésped, que se inicia en momento del nacimiento y que le permitirá a aquel la adquisición de su microbiota normal.

**Interacción no beneficiosa para el huésped: la enfermedad.** La iniciación, desarrollo y desenlace de una enfermedad infecciosa dependen de las complejas interacciones entre la bacteria y el huésped. Estas interacciones pueden ser dramáticamente diferentes para cada agente infeccioso y para cada huésped en particular. La **patogenicidad** es un atributo de la bacteria y que depende de la presencia de factores de patogénesis, pero el desenlace de su relación con el huésped depende también de la susceptibilidad de éste al agente patógeno.

**Patógenos primarios y oportunistas.** Las bacterias que pueden iniciar la enfermedad en huéspedes hasta ese momento sanos y que no poseen ninguna condición predisponente se denominan **patógenos primarios** o simplemente **patógenos**. Puede definirse a un patógeno primario como aquella bacteria capaz de infectar y producir enfermedad a un individuo previamente sano (independientemente de su estado inmunitario), cuando lo alcanza por la **puerta de entrada** apropiada en una **dosis** suficiente. Los **patógenos oportunistas** en cambio son aquellas bacterias que causan enfermedad cuando aparece una condición predisponente en el huésped. Los **patógenos oportunistas** o simplemente **oportunistas** causan enfermedad a individuos inmunocomprometidos o en aquellos en los cuales se ha quebrantado su primera línea de defensa, por ejemplo:

- i) individuos que han sufrido quemaduras extensas, cirugía mayor o accidentes que le hayan causado destrucción de epitelios,
- ii) individuos que sufren una enfermedad de base que les produce inmunodepresión, como diabetes y SIDA, entre otras,
- iii) individuos sometidos a quimioterapia antineoplásica o transplantados tratados con agentes inmunosupresores,
- iv) individuos hospitalizados, especialmente si se le han colocado instrumentos invasivos (sondas urinarias, catéteres, tubos para respiración asistida o drenajes de algún tipo), e
- v) individuos que están expuestos a un factor físico o químico que provoca una alteración local de epitelios o mucosas de

manera tal de dejarlos susceptibles al ataque microbiano. Ejemplos de ataques físicos y químicos son el uso excesivo de detergentes y agua, que predisponen para infecciones de piel y faneras, y la inhalación de gases irritantes (dióxido de azufre y óxido nítrico de humos industriales), que predisponen para la enfermedad respiratoria.

**Puerta de entrada.** La **puerta de entrada** es el sitio a través del cual la bacteria penetra al huésped. En algunos casos la bacteria no progresa más allá de la puerta de entrada y produce desde allí una enfermedad con signos sistémicos, como por ejemplo el tétanos (causado por *Clostridium tetani*). En otros casos la bacteria queda retenida cerca de la puerta de entrada y causa una enfermedad local, por ejemplo, la formación de un absceso subcutáneo por infección con *Staphylococcus aureus*. Otras bacterias atraviesan la puerta de entrada sin producir daño manifiesto, se diseminan y generan la enfermedad en órganos distantes. Un ejemplo de esto último lo constituye *Neisseria meningitidis*, que penetra por vía oral o nasal, coloniza la faringe, llega a la circulación y desde allí al sistema nervioso central, donde produce meningitis.

**Dosis.** La **dosis** es la cantidad de bacterias que ingresan al individuo por la puerta de entrada. Un parámetro de importancia práctica es la **Dosis Infecciosa 50 (DI<sub>50</sub>)**, que se define como la cantidad de bacterias que se necesitan para infectar al 50% de los individuos de un grupo bajo observación. En el caso de bacterias muy virulentas, el valor de la DI<sub>50</sub> es muy bajo. Un ejemplo lo constituye *Mycoplasma pneumoniae*, cuya DI<sub>50</sub> por vía aérea en el hombre se estima en apenas una bacteria. Que se requiera un número mayor de bacterias para causar la enfermedad (DI<sub>50</sub> más alta) no significa que la enfermedad sea menos severa. Una vez que la alta DI<sub>50</sub> se alcanza, la enfermedad se desencadena pudiendo alcanzar un alto grado de severidad. Un ejemplo es la enterocolitis causada por distintos serotipos de *Salmonella*. Pueden requerirse dosis de hasta 10<sup>9</sup> bacterias por vía oral para desencadenar la enfermedad. En otros casos se requiere una exposición continua por muchos años a la fuente de bacterias para que se desencadene la enfermedad, como ocurre con la lepra.

**Patogenicidad y virulencia.** Se define **patogenicidad** como la capacidad que tiene una bacteria de causar enfermedad. La **virulencia** es una medida cuantitativa del grado de patogenicidad de una bacteria para un huésped determinado. La virulencia implica dos características de las bacterias patógenas: por un lado su **infectividad**, que está determinada por la capacidad de la bacteria de invadir un huésped, y la **severidad** de la enfermedad que ella produce. Frecuentemente la virulencia se mide por evaluación de la tasa de mortalidad de los enfermos en la población en riesgo. Empíricamente, la mortalidad se evalúa por determinación de la **Dosis Letal 50 (DL<sub>50</sub>)**. Esta evaluación se realiza en animales de experimentación inoculados con suspensiones de densidades crecientes de la bacteria en cuestión. La DL<sub>50</sub> es el número de bacterias que causa la muerte del 50% de los animales inoculados. La dificultad se presenta cuando debe evaluarse la virulencia de un patógeno que no causa la muerte del huésped, pero que puede ocasionar discapacidad. En estos casos pueden evaluarse la morbilidad, la pérdida de masa corporal, la producción de daño de tejido y la capacidad de replicación de la bacteria en el huésped, entre muchos otros parámetros. Finalmente, cuando una bacteria patógena pierde algún factor crítico de patogenicidad se transforma en **avirulenta**, lo que se pone de manifiesto con un significativo aumento de la DL<sub>50</sub> y/o la DI<sub>50</sub>.

**Interacción beneficiosa para el huésped: la microbiota normal.** El término **microbiota normal**, **microbiota indígena**, **microbiota comensal** o **microbiota autóctona** se usa para describir a la población de microorganismos que se encuentran frecuentemente sobre la superficie o dentro de cavidades abiertas de individuos sanos. Las especies constituyentes y el número de bacterias que integran la microbiota normal varía de acuerdo a las diferentes zonas del

cuerpo y, en ciertos casos, a la edad del huésped. La microbiota normal está constituida por microorganismos cuyas características fisiológicas y genéticas les permiten:

- i) colonizar y multiplicarse bajo las condiciones existentes en determinadas zonas;
- ii) coexistir con otros microorganismos que colonizan el mismo hábitat; y
- iii) inhibir a otros microorganismos competidores.

De esta forma, cada región del cuerpo define un **nicho ecológico** particular, cuya colonización depende de las características propias de la bacteria colonizante y de las condiciones de la zona que se coloniza.

#### Características de la microbiota normal.

**Importancia de la microbiota normal.** Es fundamental que el estudiante de Medicina tenga un sólido conocimiento de la función que la microbiota normal cumple, dada su importancia tanto como mecanismo de defensa contra la infección como por **ser fuente potencial de bacterias patógenas**. Es igualmente importante conocer tanto su localización específica como su composición, para evitar confusión entre las bacterias que componen la microbiota normal y el agente etiológico de una enfermedad, especialmente al interpretar los resultados de los cultivos bacteriológicos. El médico debe tener un criterio bien formado para poder concluir cuándo una bacteria presente en un sitio es el agente causal de la enfermedad o un mero comensal.

**Origen de la microbiota normal.** El esquema dinámico de interacción entre el huésped y las bacterias puede aplicarse al entendimiento del origen de la microbiota normal en los humanos. El feto normal es estéril hasta el nacimiento. Durante y luego de un parto normal el recién nacido **encuentra** la microbiota del tracto genital de la madre. Corto tiempo después **encuentra** la microbiota del ambiente y las bacterias de la piel y del tracto respiratorio de quienes están en contacto con él. De esta manera, bacterias de un gran número de especies **ingresan** al recién nacido, se **establecen** en distintos sitios, **se multiplican y diseminan** sobre la piel y las cavidades abiertas, sin causar enfermedad.

Subsecuentemente, el niño queda expuesto a una variedad de especies bacterianas que eventualmente podrán colonizarlo. Al cabo de un corto período, predominarán en su microbiota normal aquellos microorganismos mejor adaptados para colonizar los sitios particulares. De allí en más, la microbiota normal del niño será muy parecida cualitativamente a la de otros individuos del entorno familiar. En general existe cierta correspondencia en la microbiota normal de niños de la misma edad sometidos a un entorno socioeconómicamente similar. El **desenlace** de esta interacción particular entre las bacterias y el huésped es el establecimiento de una microbiota normal que, salvo alguna variación cualitativa, acompañará al individuo toda su vida.

**Factores que determinan la composición de la microbiota normal.** La composición de la microbiota normal depende de las condiciones fisiológicas y ecológicas de cada región del cuerpo humano, entre las que deben mencionarse la disponibilidad de nutrientes, el pH, los potenciales de óxido-reducción y la resistencia a las sustancias locales con actividad antimicrobiana, como la secreción biliar, la lisozima salivar o los ácidos grasos secretados por las glándulas sebáceas. Muchas bacterias tienen una afinidad excepcional por los receptores presentes en ciertas células epiteliales, a las que se adhieren y sobre las cuales se multiplican. Esta adherencia permite el establecimiento y la multiplicación bacteriana.

**Microbiota normal de diferentes sitios.** La microbiota normal total contiene probablemente más de cien especies diferentes de microorganismos. A continuación se detallan distintas regiones del cuerpo humano y la microbiota normal que en ellas puede

ser encontrada. Los géneros y especies de algunos miembros de la microbiota normal se enumeran en la Figura 2.

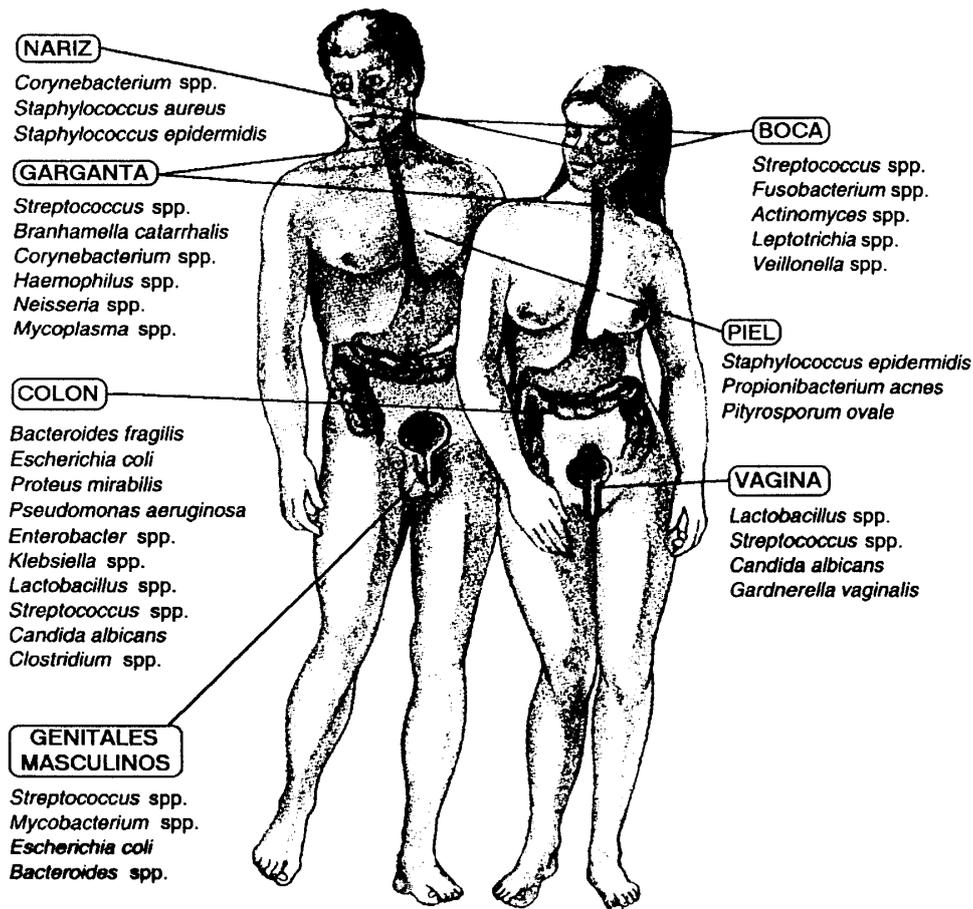
**Piel.** La piel alberga una microbiota abundante que puede variar de acuerdo al número y actividad de las glándulas sebáceas y sudoríparas. La microbiota es más abundante en las zonas húmedas de la piel tales como axilas, periné y el espacio interdígital de los pies. *Staphylococcus epidermidis* y miembros del género *Propionibacterium* se encuentran sobre toda la piel. También pueden encontrarse otros estafilococos coagulasa-negativos y algunos difteroides facultativos (*Corynebacterium spp.*). Las propionibacterias son bacilos Gram (+) anaerobios o microaerófilos que crecen en las glándulas pilosebáceas y que degradan los lípidos de la piel en ácidos grasos. Todas ellas son bacterias no patógenas, salvo en ciertas situaciones en las que las defensas generales del huésped están comprometidas o cuando se encuentran presentes cuerpos extraños. Las bacterias de la microbiota cutánea normal son resistentes a los efectos bactericidas de los lípidos y ácidos grasos de la piel, que inhiben o dan muerte a muchas otras bacterias potencialmente patógenas.

**El saco conjuntival.** El alto contenido en lisozima de las **secreciones lacrimales** y el fenómeno de barrido por la corriente lacrimal mantienen bajo el número de bacterias de microbiota normal de la conjuntiva ocular, prácticamente limitada a *Corynebacterium spp.* y *Staphylococcus epidermidis*.

**Tracto digestivo.** La **boca** y la **faringe** contienen un alto número de anaerobios estrictos y facultativos. Muchas especies de *Streptococcus* facultativos están presentes, la mayoría de los cuales son  $\alpha$ -hemolíticos o no hemolíticos. Diferentes especies de *Streptococcus* predominan en la mucosa bucal y sobre la lengua a causa de diferencias específicas en la adherencia. *Streptococcus mutans* se adhiere específicamente a los dientes y juega un importante papel en la etiología de las caries. También pueden aislarse de esta región diplococos Gram (-) de los géneros *Neisseria* y *Branhamella*. Aunque con variaciones de acuerdo al sitio, el número de bacterias en la cavidad oral es muy alto. La saliva contiene cerca de  $10^8$  bacterias por mililitro. La composición y magnitud de la microbiota bucal tienen capital importancia en la salud dental. Su estudio está más ligado a la Odontología que a la Medicina y constituye un capítulo de la ciencia conocido como Microbiología Odontostomatológica.

Como consecuencia de la acción letal del ácido clorhídrico y de las enzimas pépticas sobre las bacterias, **el estómago** posee muy escasa, si acaso alguna, microbiota normal. Hasta hace poco se creía que *Helicobacter pylori* constituía una microbiota normal en el estómago, pero se ha descubierto que la presencia de esa especie se asocia a úlcera péptica en el hombre. El **intestino delgado** tiene escasa microbiota residente, excepto a partir del íleon desde donde la microbiota comienza a parecerse a la del colon.

El **colon** tiene la microbiota más prolífica del cuerpo. En el adulto, las heces contienen aproximadamente  $10^{10}$  bacterias por gramo. Más del 90% son anaerobios, predominantemente miembros de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* y *Fusobacterium*. El *Clostridium perfringens*, uno de los principales agentes etiológicos de la gangrena gaseosa, está invariablemente presente. El resto de la microbiota está compuesto por organismos facultativos tales como *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, levaduras y muchas otras especies. La microbiota intestinal puede variar dependiendo de la dieta del huésped. Las enterobacterias constituyen apenas el 1-2% de la microbiota entérica. No debe confundirse el término enterobacterias con bacterias entéricas. Las **bacterias entéricas** son todas las bacterias que constituyen la microbiota normal del intestino, mientras que las **enterobacterias** son los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*.



**Tracto respiratorio.** La región externa de las **narinas anteriores** están cubiertas con epitelio escamoso y posee una microbiota similar a la de la piel, salvo que es el sitio en donde predomina *Staphylococcus aureus*. Cerca del 30% de los individuos sanos son portadores de esta bacteria en algún momento de su vida. La bacteria puede diseminarse a otros sitios de la piel o colonizar el periné. La **zona nasofaríngea** tiene una microbiota similar a la de la boca. Es sin embargo el sitio de portación de potenciales patógenos como neumococos, meningococos y especies de *Haemophilus*. El **tracto respiratorio bajo**, por debajo del nivel de la laringe, está protegido por la acción de las cilias del epitelio cilíndrico y por el movimiento de la corriente mucociliar. De esta manera, en la tráquea y en los bronquios mayores de individuos sanos sólo se pueden encontrar de manera transitoria pequeñísimas cantidades de microorganismos inhalados. En otras palabras, el tracto respiratorio bajo carece de una microbiota normal. Los senos (malar, frontal, etc.) y el oído medio son normalmente estériles; sólo pequeñas cantidades de bacterias pueden encontrarse en el extremo faríngeo de las trompas de Eustaquio.

**Tracto genitourinario.** El **tracto urinario** es normalmente estéril comenzando 1 cm por encima de la uretra distal. Esta última tiene una microbiota escasa, derivada de la zona del periné. La orina dentro de la vejiga y en toda la porción ascendente del tracto urinario es estéril. **La vagina** tiene una microbiota que varía de acuerdo a las influencias hormonales en las distintas edades. Antes de la pubertad y luego de la menopausia, está compuesta por una mezcla no específica y relativamente escasa que contiene microorganismos derivados de la microbiota de piel y del colon. Durante los años fértiles, la microbiota vaginal está compuesta principalmente por miembros anaeróbicos y microaerófilos del género **Lactobacillus**, y en menor grado por bacilos anaerobios Gram

(-), cocos Gram (+) y levaduras que pueden sobrevivir bajo las condiciones de acidez producidas por los lactobacilos. El glucógeno depositado en las células epiteliales de la vagina, bajo la influencia de las hormonas estrogénicas, es metabolizado a ácido láctico por los lactobacilos. Este fenómeno produce un pH vaginal de 4 a 5, que resulta óptimo para el crecimiento y supervivencia de los lactobacilos pero que inhibe el desarrollo de otras bacterias, incluyendo un cierto número de agentes patógenos.

**Sangre, fluidos corporales y tejidos.** En el individuo sano, estos sitios son normalmente estériles. En ocasiones, sin embargo, algunas bacterias pueden atravesar las barreras epiteliales como resultado de trauma, lo que incluye al trauma fisiológico del nacimiento. Estas bacterias pueden aislarse de la sangre por un período corto, antes de ser filtradas por los capilares pulmonares o capturadas por las células del sistema reticuloendotelial. Algunas bacterias pueden pasar transitoriamente a la circulación durante el cepillado dental y esta bacteriemia transitoria puede ser fuente de infección de válvulas cardíacas dañadas o anormales que pueden llevar a endocarditis bacteriana.

#### Microbiota normal y enfermedad.

Muchas especies que componen la microbiota normal son oportunistas, en el sentido que pueden causar infección si consiguen alcanzar zonas protegidas del cuerpo en número considerable, o si los mecanismos de defensa del huésped están comprometidos. Por ejemplo, *E. coli* uropatógena puede llegar desde la microbiota cutánea perineal a la vejiga a través de la uretra por vía ascendente y causar una infección aguda del tracto urinario, generalmente en mujeres sexualmente activas. En este caso la infección se ha producido sin mediar un daño de tejidos previo, por lo que la infección se ha producido por

**translocación bacteriana.** Pero, por ejemplo, una perforación del colon por rotura de un divertículo, por perforación del apéndice o por una herida abdominal penetrante permitirá la salida de heces hacia la cavidad peritoneal. Esta contaminación fecal del peritoneo puede evolucionar hacia una peritonitis, lo que constituye un ejemplo de enfermedad infecciosa **por desplazamiento de microbiota normal** hacia una cavidad estéril.

En huéspedes inmunocomprometidos, como por ejemplo pacientes diabéticos, con linfomas, leucémicos o bajo tratamiento citostático, son habituales las infecciones causadas por bacterias de la microbiota normal. Un ejemplo lo constituye la angina de Vincent, que es una enfermedad causada por una invasión de la faringe y la ulceración causada aparentemente por la acción simbiótica de *Borrelia vincentii* y miembros del género *Fusobacterium*. Los pacientes con SIDA sufren una profunda inmunodepresión que los hace víctimas de infecciones por oportunistas no sólo de naturaleza bacteriana sino también viral, micótica y parasitaria. La tuberculosis causada por micobacterias resistentes a los agentes quimioterápicos es una de las principales causas de muerte entre esos pacientes.

La causa de muerte luego de una exposición a una radiación letal es la invasión masiva por los microorganismos de la microbiota normal, especialmente aquellos del tracto gastrointestinal. Bajo ciertas condiciones, la **toxemia** puede ser el resultado de la acción de la microbiota colónica normal. Por ejemplo, en la cirrosis severa, la circulación portal puede estar parcialmente desviada a la circulación sistémica. Se excluye de esta forma la detoxificación hepática del amoníaco producido por la acción de la bacteria sobre los residuos proteicos, pudiendo producirse disfunciones severas del sistema nervioso central (encefalopatía hepática).

#### **Efectos beneficiosos de la microbiota normal.**

Los efectos beneficiosos de la microbiota normal fueron descriptos anteriormente, cuando se estudiaron los mecanismos de defensa del huésped.

#### **Manipulación de la microbiota normal.**

El concepto del manejo de la microbiota normal es conocido por los veterinarios, especialmente aquellos que trabajan con aves de corral. En efecto, se ha utilizado por algún tiempo con cierto grado de beneficio la infección adrede de pollos de corta edad con mezclas de bacterias que pasan a formar parte de la microbiota normal de las aves desplazando a otras especies de, particularmente, enterobacterias patógenas. Los intentos de manipular la microbiota normal en el hombre no han sido hasta el momento tan exitosos y, en algunos casos, los resultados han sido contraproducentes.

La exclusión de la microbiota por medios farmacológicos se ha practicado en pacientes inmunosuprimidos, por ejemplo, aquellos que han sido irradiados para un trasplante de médula ósea. Para posibilitar algún grado de éxito, se requiere el uso constante de antibióticos, la esterilización de alimentos y utensilios, filtración esterilizante del aire y el aislamiento del paciente con estricta observación de las condiciones de asepsia. Esta conducta reduce significativamente el riesgo de infección durante el período en que el paciente es especialmente vulnerable.

En algunos casos particulares, los cirujanos recomiendan el uso de antibióticos con finalidad de reducir el riesgo de infección cuando el paciente debe ser sometido a un acto quirúrgico que involucra un órgano con densa microbiota normal, por ejemplo el colon o el recto. En este caso se utilizan antibióticos de espectro reducido para detener el potencial avance de una infección por algunas bacterias específicas. Este tipo de procedimientos debería ser usado únicamente en casos de serio riesgo de infección para el paciente. En términos poblacionales, el uso indiscriminado de antibióticos con fines preventivos provoca la aparición de resistencias que disminuye la vida útil de esos medicamentos. En este momento ya se empiezan a aislar bacterias que son resistentes a todos los antibióticos de

uso clínico conocidos. Por último, los esfuerzos para desplazar a un miembro dado de la microbiota normal, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, sin afectar a otras bacterias Gram (+), han sido hasta el momento infructuosos.

La implantación de una determinada cepa en la microbiota normal es una aproximación que se está intentando y que puede brindar resultados positivos. Por ejemplo la adición de una cepa particular modificada genéticamente a alimentos lácteos puede permitir la implantación de la misma en la microbiota intestinal, para que ejerza un efecto de estimulación inmune y un fuerte efecto de competición contra patógenos entéricos. Los alimentos así adicionados se denominan probióticos. Ejemplos de esta aproximación lo constituye la cepa de *Lactobacillus GG* (Gorbach y Goldin) de origen extranjero o las cepas de *Lactobacillus casei* construidas por científicos argentinos en Tucumán. Ambas cepas pueden encontrarse en la actualidad en productos lácteos de dos marcas de masiva presencia en el mercado local. La adición de microorganismos específicos a la microbiota normal ha abierto un campo de estudio que se conoce como **probiosis**. La probiosis no se limita al campo de la prevención, sino también al campo de uso terapéutico de cepas bacterianas especialmente diseñadas para ser aplicadas al hombre.

#### **Mecanismos de defensa del huésped humano**

La iniciación, desarrollo y evolución de una enfermedad de etiología bacteriana involucran una serie de interacciones complejas entre la bacteria y el huésped (el hombre). Este dispone de variados mecanismos de defensa contra la infección, que se escalonan de forma de establecer líneas de defensa que actuarán de manera proporcionada en el hombre normal. Cuando una bacteria infecta al huésped, los mecanismos de defensa que ya se encuentran presentes pueden ser suficientes para detener la replicación y la diseminación del agente infeccioso, y así prevenir la enfermedad. Estos mecanismos residentes confieren al huésped **la inmunidad innata**. Cuando la inmunidad innata es rebasada se pone en juego la **inmunidad adaptativa**, que demora un tiempo hasta que alcanza su máxima eficiencia defensiva. La inmunidad adaptativa está compuesta por un sistema altamente sofisticado, constituido células presentadoras de antígenos y por linfocitos T y B con receptores de alta especificidad, capaces de reconocer el universo de estructuras moleculares que pueden agredir al hombre.

La principal característica que distingue a la respuesta adaptativa de la innata es que toda infección deja una **memoria** registrada en el sistema inmune adaptativo. De manera tal que ante una reinfección con el mismo agente el huésped desarrollará una respuesta efectiva mucho más rápidamente. Debe aclararse que existe sinergia entre ambos sistemas y que los mecanismos de inmunidad adaptativa promueven un significativo aumento de la eficiencia de los mecanismos de inmunidad innata.

El tema Inmunidad Innata forma parte de los contenidos de la asignatura **Inmunología**. No obstante, se describirán muy someramente los mecanismos principales de inmunidad innata contra las bacterias. No se tratará aquí la respuesta inmune adaptativa, pero es esencial el conocimiento de este tópico para un mejor aprovechamiento de los contenidos de la asignatura Microbiología y Parasitología I.

#### **Inmunidad innata y defensas constitutivas.**

La capacidad de una bacteria para infectar y causar enfermedad depende por una parte de sus determinantes de patogenicidad y factores de virulencia, y por otra parte de la susceptibilidad del huésped a la infección. La **primera línea de defensa** de los individuos sanos es aquella que previene la infección de los epitelios o que bloquean el acceso de bacterias potencialmente patógenas a los tejidos subepiteliales. Los mecanismos de defensa de la primera línea se definen también como defensas **constitutivas** de las mucosas, pues no requieren de ningún estímulo para ponerse de manifiesto, en contraposición a los mecanismos de defensa innatos **inducibles**, representados por

la **inflamación**. Las defensas constitutivas y las inducibles son inespecíficas, porque si bien requieren un reconocimiento específico entre moléculas y receptores de la bacteria y el huésped, no necesitan un reconocimiento específico tipo antígeno-anticuerpo, a excepción de la IgA secretoria (IgA-s). Los principales mecanismos residentes de la inmunidad innata antibacteriana de distintos sitios del cuerpo humano se describen en la Tabla 1.

### **Barreras epiteliales**

**Piel, vagina y epitelio conjuntivo.** Los **epitelios intactos** proveen una **barrera mecánica** simple y efectiva contra la invasión bacteriana. Sin duda la más efectiva es la **piel**, con su epitelio escamoso estratificado. Las bacterias sólo tienen acceso a tejidos más profundos a través de lesiones en la piel, folículos capilares, y glándulas sebáceas y sudoríparas que atraviesan las capas estratificadas. La superficie de la piel está en continua descamación lo que contribuye a la eliminación de bacterias adheridas a ella. La piel presenta además ciertas características inhibitorias para el crecimiento bacteriano, como por ejemplo baja humedad, bajo pH y la presencia de sustancias con actividad antibacteriana. Entre otras pueden nombrarse el ácido láctico secretado por las glándulas sudoríparas, y los ácidos grasos libres, ceras y alcoholes liberados por degradación enzimática de los componentes de las secreciones sebáceas. Cuando el grado de humedad de la piel aumenta, por ejemplo a causa del uso de vestimentas que no permiten la aireación, puede aumentar el número de patógenos potenciales que colonizan especialmente los pliegues cutáneos. En el caso de quemaduras severas, en las que existe destrucción importante de la piel, la infección es prácticamente inevitable.

El epitelio vaginal es un epitelio escamoso modificado que está protegido de las infecciones bacterianas durante los años fértiles de la mujer por básicamente dos mecanismos principales. Uno es el bajo pH de los fluidos vaginales y el otro es el llamado **fenómeno de exclusión**, que está producido por el efecto competitivo que ejerce la microbiota bacteriana local normal, compuesta fundamentalmente por *Lactobacillus spp.*

La conjuntiva está protegida por el **efecto de barrido** continuo de las lágrimas y por la presencia de altas concentraciones de lisozima en la secreción lacrimal.

**Epitelio respiratorio.** El epitelio de los senos paranasales y del tracto respiratorio, desde la laringe hasta los alvéolos, es una importante barrera mecánica, aunque un tanto menos efectiva que la piel. Este epitelio se encuentra protegido por una cubierta de **mucus**, por las **cilias epiteliales** que barren el mucus y por la presencia de la **IgA-s** en el fluido periciliar. De esta manera, las partículas (diámetro mayor que 5 µm) que hacen impacto sobre el epitelio del tracto respiratorio superior son capturadas por las secreciones y transportadas hacia la laringe, para ser luego deglutidas y destruidas por los mecanismos efectores del tracto gastrointestinal. Las partículas inhaladas, con un diámetro de 0,6 µm a 5 µm, se depositan sobre el tracto respiratorio inferior, son capturadas por la **corriente mucociliar** ascendente y son transportadas hacia la laringe. Este desplazamiento se facilita por acción del reflejo tusivo. Cuando se altera la actividad ciliar por inhalación de sustancias tóxicas, como ciertos componentes del humo de cigarrillo, o por aspiración de contenido gástrico, o por infecciones como gripe o tos convulsa, se facilita la colonización e infección del tracto respiratorio bajo con otras bacterias potencialmente patógenas. Esto puede culminar con el desarrollo de bronquitis o neumonías.

**Epitelio gastrointestinal.** Al igual que el epitelio respiratorio, el epitelio gastrointestinal por debajo del esófago es menos eficiente que la piel como barrera mecánica. Esta deficiencia está, sin embargo, compensada con otros mecanismos de defensa. Muchas de las bacterias ingeridas se inactivan por la elevada concentración de ácido clorhídrico y por las enzimas gástricas. Otros patógenos son susceptibles a la actividad de las

enzimas pancreáticas o a los efectos detergentes de las sales biliares. Al igual que el epitelio respiratorio, el intestinal está recubierto por una capa mucosa que atrapa muchas bacterias en forma directa no específica o mediante reacción específica con IgA-s. El mucus y las partículas a éste adheridas son transportadas continuamente a través del intestino por los movimientos peristálticos. La inhibición de alguno de estos procesos aumenta el riesgo de infección. Por ejemplo, el riesgo de contraer cólera está aumentado en forma significativa en aquellos individuos que padecen hipoclorhidria (disminución del contenido de ácido clorhídrico gástrico) a causa malnutrición o de alguna enfermedad.

**Tracto urinario.** El epitelio de transición del tracto urinario es estratificado y resistente a la invasión bacteriana. No obstante, la orina es un buen medio de cultivo para muchas bacterias y si éstas logran llegar a la vejiga (normalmente estéril) pueden multiplicarse hasta alcanzar una alta densidad en la orina. Las defensas primarias del tracto urinario están centradas en el **mecanismo de arrastre** que produce la micción y el pH relativamente bajo de la orina, que inhiben en cierta medida el crecimiento bacteriano. Las infecciones urinarias son mucho más comunes en las mujeres, debido a que la uretra femenina es mucho más corta, lo que facilita el pasaje de bacterias hacia la vejiga. Asimismo, cualquier condición que favorezca el estasis urinario, como ser obstrucción parcial por agrandamiento de la próstata, lo que facilite el pasaje de bacterias a la vejiga como el uso de catéteres, favorecen la iniciación de infecciones urinarias.

### **Secreción de sustancias antimicrobianas**

**Lisozima y lactoferrina.** Estos son dos productos que normalmente se encuentran en el mucus de los epitelios. La lisozima degrada el peptidoglicano de la pared celular de algunas bacterias Gram (+), mientras que la lactoferrina compete con la bacteria por el hierro, el cual es esencial para la multiplicación bacteriana.

**IgA secretoria.** Esta inmunoglobulina juega un papel clave en la prevención de la colonización e infección de las superficies epiteliales, ya sea mediante su secreción directa a través de las membranas mucosas o por su presencia en las secreciones glandulares como la leche. Las moléculas de IgA-s reaccionan con antígenos específicos o con aquellos con los que presentan reacción cruzada, y así interfieren con las primeras etapas de la colonización e invasión bacteriana. En algunos casos la IgA-s inhibe la adhesión de la bacteria a los receptores epiteliales mientras que en otros puede inhibir la motilidad bacteriana.

Otra función importante de la IgA-s es el bloqueo de la actividad o la absorción de moléculas antigénicas solubles, como las toxinas, que de otro modo podrían contribuir a la iniciación de la enfermedad. La IgA-s no es esencial en las defensas, ya que muchos pacientes con deficiencia genética de IgA pueden, sin embargo, montar una respuesta efectiva con IgG e IgM contra bacterias invasoras. La IgA-s ha demostrado ser un mecanismo inmune primario importante en la prevención de infecciones como el cólera, en el que la adhesión de la bacteria a los receptores de la mucosa es crucial para el inicio de la infección. Si bien la IgA-s aparece como producto de una respuesta inmune contra epitopes específicos, no es incorrecto estudiar sus funciones dentro del marco de las defensas constitutivas porque la IgA-s específica contra muchos patógenos que ingresan por las mucosas ya está presente en las secreciones antes que se inicie una respuesta inflamatoria o una respuesta inmune adaptativa secundaria en el epitelio atacado.

### **Microbiota microbiana normal.**

La microbiota bacteriana normal tiene gran importancia ya que sus integrantes:

- i) estimulan el sistema inmunológico,
- ii) compiten con las bacterias patógenas por los mismos nichos ecológicos, y

**Tabla 1.** Principales mecanismos residentes no específicos de defensa antibacteriana en distintos sitios del cuerpo humano.

Sitio	Barrido mecánico	Epitelio ciliado	Efecto de exclusión	Mucus	IgA-s	Folículos linfoides	Bajo pH	Arrastre por fluidos	Peristaltismo	Factores especiales
Piel	+++	no	+	no	No	no	++	no	no	Acidos grasos por acción de la microbiota normal sobre la secreción sebácea
Conjuntiva	++	no	no	no	+	si	no	+++	no	Lisozima
Oído medio y senos paranasales	++	+++	no	++	no se sabe	no	no	+	no	
Tracto respiratorio superior	++	+	+++	++	++	si	no	+	no	Cornetes nasales
Tracto respiratorio inferior (a)	++	+++	no	++	++	si	no	no	no	Corriente mucociliar, reflejo tusivo, macrófagos alveolares
Orofaringe	+++	no	+++	no	+	si	no	++	no	
Estómago	++	no	no	++	no	no	+++	+	+	Acidez clorhídrica
Tracto intestinal	++	no	+++	+++	+++	si	no	+	+++	Bilis, enzimas digestivas
Vagina	+++	no	+++	+	+	-	+++	-	-	Microbiota lactobacilar
Tracto urinario (a)	++	no	No	no	+	-	+	+++	-	

Significado de los símbolos: +, ++ y +++ definen la importancia relativa de ese mecanismo en cada sitio.

no: mecanismo que no tiene relevancia en ese sitio. (a): sitio estéril en individuos sanos.

iii) producen nutrientes para el huésped que colonizan.

El origen, los factores que la determinan y la composición de la microbiota normal en distintas regiones ya fue descritos anteriormente en este mismo capítulo.

**Estimulación del sistema inmune.** Las bacterias de la microbiota normal desempeñan un papel importante en el desarrollo de la competencia inmunológica. Esto se pone de manifiesto al estudiar los animales nacidos y criados bajo condiciones de asepsia. Estos animales se denominan **estériles** si carecen de microbiota o **gnotobióticos** si tienen una microbiota limitada y conocida. Ambos poseen un sistema reticuloendotelial muy poco desarrollado, bajos niveles de inmunoglobulinas séricas y ninguno de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la microbiota normal y que a menudo reaccionan en forma cruzada con antígenos de los microorganismos patógenos. Cuando se los mantiene bajo condiciones de esterilidad estos animales alcanzan mayor tamaño y viven más tiempo que aquellos expuestos al ambiente. Cuando estos animales se colocan bajo condiciones normales, sin embargo, se tornan inmediatamente vulnerables, ya que muchas bacterias que son no patógenas para los animales normales resultan letales para ellos.

**Efecto de exclusión.** La microbiota normal impide el establecimiento de patógenos foráneos y bloquea su capacidad para infectar al huésped. Por ejemplo, las bifidobacterias del colon de los infantes alimentados con leche materna producen un ambiente intestinal hostil para los patógenos entéricos. Este efecto protector está favorecido por ingestión de IgA-s materna. La microbiota vaginal normal tiene un efecto protector similar. La antibioterapia, especialmente cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro, puede alterar la microbiota normal gastrointestinal, permitiendo que bacterias que son resistentes a esos antibióticos se multipliquen ocupando los vacíos ecológicos que se producen. Este hecho a veces ocasiona importantes infecciones, principalmente en individuos inmunocomprometidos. Algunas cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* pueden reemplazar en gran medida a la microbiota facultativa del colon luego del tratamiento antibiótico, (especialmente luego de una intervención quirúrgica gastrointestinal) y producir una severa enterocolitis necrotizante, a menudo fatal. Un efecto similar ocurre con *Clostridium difficile*, productor de una toxina que actúa sobre el epitelio colónico.

**Producción de nutrientes esenciales.** En humanos, la vitamina K y los miembros de la familia de la vitamina B son elaborados en el colon por bacterias de la microbiota normal. Sin embargo, a excepción de la vitamina K, las cantidades de vitamina disponibles o absorbidas son inferiores comparadas con las de una dieta balanceada.

#### **Células fagocíticas.**

Existen células fagocíticas mononucleares que normalmente residen sobre el epitelio del tracto respiratorio bajo. Estos **macrófagos alveolares** se encuentran libres en los alvéolos pulmonares y tienen un rol importante en la ingestión y destrucción de bacterias inhaladas que de alguna manera han escapado a las defensas mucociliares de la tráquea y el árbol bronquial. Otras células fagocíticas residentes en regiones subepiteliales son los **histiocitos tisulares**. Ambos, macrófagos residentes e histiocitos, constituyen parte de la primera línea de defensa. Si bien su función defensiva es evidente, las células fagocíticas que cuantitativamente tienen una mayor participación en las defensas del huésped son los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos, ambos miembros de la segunda línea de defensa.

#### **Segunda línea de defensa contra la invasión bacteriana**

Cuando una bacteria atraviesa la barrera epitelial normalmente desencadena una serie de mecanismos de defensa que promueven su remoción, inhibición o destrucción. Estos mecanismos de la segunda línea de defensa son complejos, dinámicos e interrelacionados. Con fines puramente didácticos

los dividiremos en: i) la respuesta inflamatoria, ii) la actividad fagocítica y iii) la respuesta inmune.

#### **Inmunidad innata y mecanismos inducibles.**

Las bacterias que llegan hasta los tejidos subepiteliales se exponen en forma inmediata a los fluidos tisulares intercelulares que pueden inhibir su multiplicación. Por ejemplo, la disponibilidad de **hierro libre** es fundamental para el crecimiento bacteriano. Los fluidos tisulares son, sin embargo, deficientes en hierro libre ya que el huésped lo recupera y reutiliza a través las proteínas **transferrina** y **lactoferrina**. En los tejidos también se encuentran presentes células fagocíticas, los histiocitos, que ingieren y destruyen la mayor parte los agentes infecciosos aún cuando no estén específicamente opsonizados. Finalmente, el recambio natural de los fluidos tisulares desde los vasos capilares al drenaje linfático colabora en la remoción de ocasionales bacterias invasoras. En los ganglios linfáticos las bacterias se encuentran con células fagocíticas que pueden efectivamente destruirlas.

Las bacterias patógenas están capacitadas para resistir todas estas defensas iniciales del huésped y en la medida en que puedan multiplicarse en los tejidos entrarán en juego otros mecanismos defensivos como la **respuesta inflamatoria**. En esta situación, los vasos capilares se dilatan y se produce la extravasación de fluido que contiene altas concentraciones de proteínas, entre las que se incluyen las inmunoglobulinas y los componentes del sistema complemento. El cuadro inflamatorio continúa con la atracción de los granulocitos sanguíneos hacia el sitio de la infección, que alcanzan los fluidos tisulares pasando entre las células endoteliales de los capilares.

El fenómeno inflamatorio puede desencadenarse a partir de diferentes estímulos. La activación del sistema del complemento (C') es un importante factor iniciador de la inflamación. El C' consiste en 20 componentes principales y otros varios precursores. La activación de este sistema lleva a una cascada de reacciones de activación. Muchos de los componentes activados del C' contribuyen a las defensas del huésped. Por ejemplo, la unión de C1q a un complejo antígeno-anticuerpo inicia la cascada por la **vía clásica**. El componente C3a es una anafilotoxina que libera mediadores vasoactivos de los mastocitos y estimula a los fagocitos, mientras que C3b presenta capacidad opsonica. El componente C5a tiene efectos similares a C3a y además es quimiotáctico para leucocitos polimorfonucleares. El complejo lítico C5b-C9 daña la membrana celular en el sitio de iniciación de la reacción antígeno-anticuerpo. Finalmente, la interacción de C3 con el lipopolisacárido (LPS) de los Gram (-) o con los ácidos lipoteicoicos de los Gram (+) conducen a la activación del sistema del C' por la **vía alternativa**.

Los derivados del ácido araquidónico liberados al producirse el daño de las membranas celulares del huésped pueden iniciar y mantener el proceso inflamatorio. Independientemente de cómo se ha iniciado, la inflamación cutánea presenta siempre las clásicas manifestaciones de tumoración, vasodilatación de los vasos superficiales con enrojecimiento y aumento en la temperatura de la piel (dolor, rubor y calor). Los efectos de la inflamación son casi inmediatos. Aumenta el flujo del fluido tisular desde el torrente sanguíneo hacia la circulación linfática y aporta células fagocíticas, factores del sistema C' y anticuerpos preexistentes al sitio de la infección. Una de las consecuencias más importantes de la inflamación es que conduce al contacto entre las bacterias (o sus antígenos) y las células responsables de la respuesta inmune específica, en los ganglios linfáticos locales. La respuesta inflamatoria en un huésped normal guarda relación con la magnitud del estímulo. Cuando la magnitud de la respuesta es excesiva, generalmente ocurre daño de tejido provocado por el huésped a sí mismo.

Los efectos sistémicos de la respuesta inflamatoria local pueden ser importantes y están principalmente mediados por IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . La leucocitosis, que implica la rápida movilización desde la médula ósea de leucocitos polimorfonucleares, es una característica común en la mayoría de las infecciones

bacterianas y permite aumentar la disponibilidad inmediata de la línea de defensa fagocítica.

La aparición de fiebre, otra manifestación sistémica frecuente de la inflamación local, está mediada principalmente por los factores liberados por macrófagos (prostaglandinas), IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Las prostaglandinas actúan a nivel hipotalámico aumentando el nivel de equilibrio de los mecanismos termostáticos del huésped. Si bien es capaz de aumentar la eficacia de ciertos procesos involucrados en la fagocitosis y la inactivación bacteriana, la importancia de la fiebre no resulta aún completamente clara. Con frecuencia el aumento de la temperatura también reduce el ritmo de multiplicación de las bacterias. La IL-1 $\beta$  participa en la regulación de otros mecanismos de defensa contra la infección bacteriana. Por ejemplo, exagera la liberación de lactoferrina y lisozima desde los leucocitos polimorfonucleares en el sitio de la infección, estimula la actividad bactericida oxidativa de los fagocitos, aumenta la quimiotaxis de los leucocitos hacia el área infectada, aumenta la producción de prostaglandinas por los monocitos y macrófagos e incrementa la captación de hierro por el hígado, lo cual disminuye efectivamente la disponibilidad del mismo para las bacterias infectantes, entre otros mecanismos.

Partículas como las bacterias se adhieren a la superficie del neutrófilo y son ingeridas en una vacuola llamada **fagosoma**. Una vez dentro de la célula, la bacteria puede ser inactivada por variados mecanismos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Mecanismos bactericidas fagocíticos

Dependientes del oxígeno	Estallido respiratorio Producción de superóxido, oxígeno simple y otros radicales activos. Sistema mieloperoxidasa* Sistema del óxido nítrico**
No dependientes del oxígeno	Liberación del contenido lisosomal dentro de los fagosomas: --proteínas catiónicas --hidrolasas ácidas --lisozima --lactoferrina* --proteasas

(\*) No se encuentra en los macrófagos maduros

(\*\*) Principalmente en monocitos y macrófagos