

Los microbios y la enfermedad

CARACTERÍSTICAS DE LOS SERES VIVOS

Los hombres poseemos una idea intuitiva de los seres vivos, a los que reconocemos por su capacidad de crecer, reproducirse y morir, y los identificamos como vegetales o animales.

Los seres vivos están formados por células; algunos son pluricelulares, como las plantas y los animales, pero otros, como las bacterias o los protozoos, son unicelulares y, por tanto, invisibles, por lo que no pudieron ser observados hasta la introducción del microscopio en el siglo xvii.

Existen dos clases de células: las procariotas y las eucariotas. Las procariotas son evolutivamente más antiguas y no han sido capaces de asociarse para formar organismos pluricelulares, por lo que sólo se hallan en la naturaleza como seres unicelulares, constituyendo las bacterias. El resto de los organismos vivos, tanto los unicelulares como los pluricelulares, están formados por células eucariotas.

Células procariotas (las bacterias)

Están formadas por un citoplasma limitado por una membrana celular por fuera de la cual existe una pared rígida de composición química glicopeptídica característica; el citoplasma está repleto de ribosomas donde se efectúa la síntesis proteica; no posee estructuras membranosas y el material genético, formado por ácido desoxirribonucleico (DNA), se halla muy compactado y carece de membrana que delimite un núcleo (Fig. 1.1).

Aunque algunos grupos de células procariotas presentan diferencias estructurales entre sí, se tratan de diferencias relativamente pequeñas, de modo que las células procariotas —es decir, las bacterias— muestran una notable uniformidad de forma y de tamaño. Sin embargo, han desarrollado una gran variedad de vías metabólicas para la obtención de energía, que consiguen mediante la oxidación de sustratos inorgánicos u orgánicos o captando la energía solar, habiendo desarrollado también variados procesos de biosíntesis. Todo ello

les permite explotar y ocupar los hábitat más diversos de la Tierra.

Células eucariotas

Son estructuralmente más complejas que las procariotas. No se sabe cómo eran las células eucariotas primitivas (protoeucariotas), pero, sin duda, un hecho fundamental para su evolución fue la adquisición en su citoplasma de las mitocondrias y los cloroplastos. Las células protoeucariotas ancestrales se dotaron así de unas eficaces máquinas para la obtención de energía gracias a la respiración aerobia que desarrollan las mitocondrias y a la fotosíntesis propia de los cloroplastos¹.

Las células eucariotas que forman los protozoos, los hongos y los animales poseen mitocondrias, por lo que estos seres son organoheterótrofos, es decir, utilizan la materia orgánica como fuente de energía y de carbono, en tanto que las células que constituyen las algas y las plantas poseen mitocondrias y cloroplastos, por lo que son fotoautótrofas, utilizando la luz solar como fuente de energía y el CO₂ atmosférico como fuente de carbono para la biosíntesis.

Las células eucariotas actuales, dotadas de estos sistemas energéticos, presentan el DNA fragmentado en cromosomas rodeados por una membrana nuclear para formar el núcleo. En el citoplasma, además de las mitocondrias y de los cloroplastos, existen organelas membranosas, como el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, junto a abundantes ribosomas y un endoesqueleto fibrilar. Algunas de estas células poseen por fuera de la membrana celular una pared rígida (células de algas, vegetales y hongos), y otras carecen de ella (células de protozoos y animales) (Fig. 1.1).

Actualmente, persisten células eucariotas individualizadas, formando seres unicelulares, como las algas unicelulares, las levaduras (que son hongos unicelulares) y los protozoos, entre los que existen grandes diferencias en su morfología y en sus ciclos vitales. Estas células también han formado seres pluricelulares, como las algas pluricelulares, los vegetales, los hongos filamentosos y los animales.

¹ Se considera que las mitocondrias y los cloroplastos son células procariotas que penetraron en células protoeucariotas ancestrales asociándose a ellas de modo estable y definitivo.

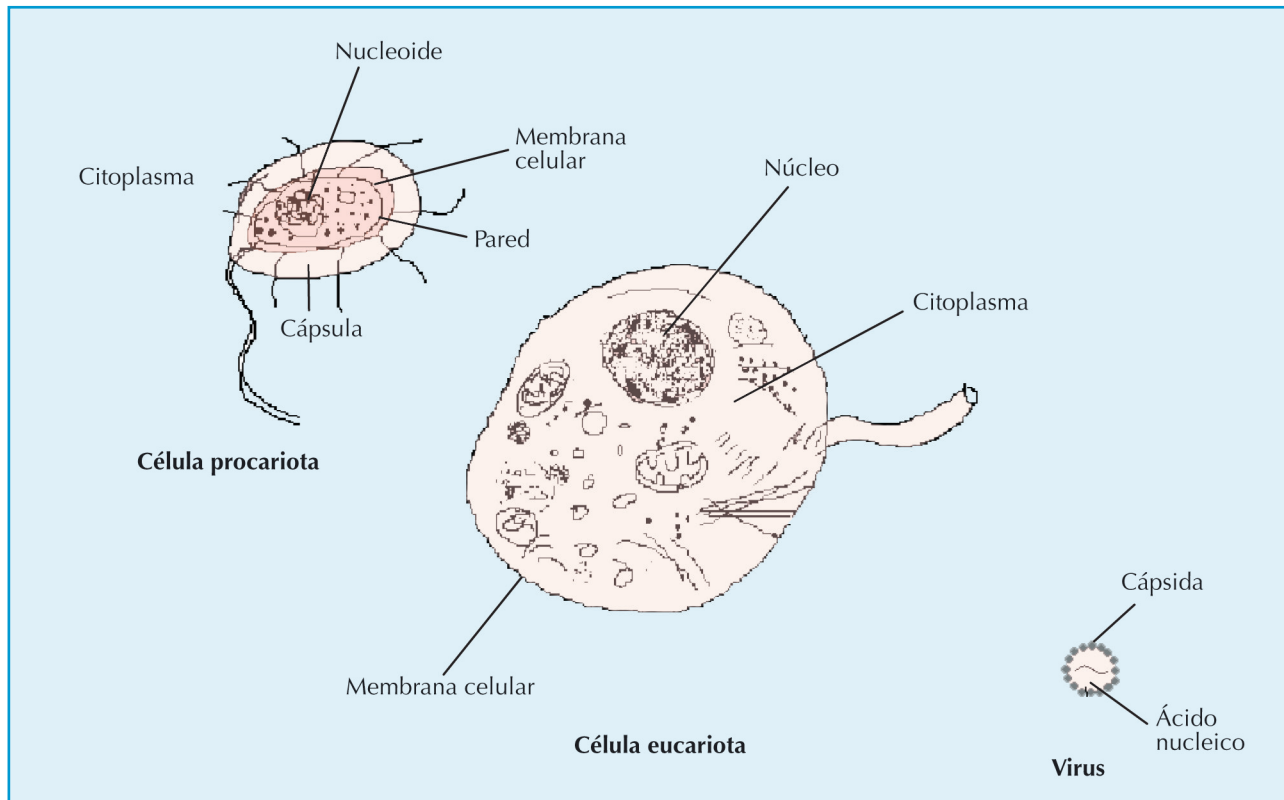


Figura 1.1. Esquema de la estructura de las células y los virus.

Las células procariotas (bacterias) están formadas por un citoplasma limitado por una membrana celular, por fuera de la cual existe una pared rígida de estructura glicopeptídica (peptidoglicano). En el citoplasma se halla el DNA y abundantes ribosomas. El DNA está compactado formando el nucleóide, carente de membrana. Las células procariotas pueden poseer apéndices filamentosos como los flagelos y las fimbrias y una envoltura polisacárida externa a la pared, denominada cápsula. El tamaño de estas células oscila entre 0,5 y 5 micras.

Las células eucariotas son de mayor tamaño, entre 5 y 30 micras. Poseen el DNA fragmentado formando cromosomas, rodeados por una membrana constituyendo el núcleo. En el citoplasma estas células tienen mitocondrias, cloroplastos y sistemas membranosos como el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, al que se hallan adosados abundantes ribosomas. Están limitadas por una membrana celular por fuera de la cual puede haber una pared rígida o carecer de ella. Algunas presentan flagelos que son mucho más complejos que los de las células procariotas.

Los virus poseen un tamaño ultramicroscópico, entre 50 y 200 nanómetros; están formados por material genético (DNA o RNA) y una cubierta proteica denominada cápsida; algunos poseen una envoltura membranosa (virus envueltos), pero otros carecen de ella (virus desnudos).

Nota: un micrómetro (micra, μm) es una milésima de milímetro. Un nanómetro (nm) es una milésima de micra, es decir, una millonésima de milímetro. A título comparativo del tamaño medio, podría decirse que si un virus tuviera el tamaño de un grano de arroz, una bacteria sería como una pelota de ping-pong y una célula eucariota como una pelota de básquet.

Virus

Los virus están constituidos por un fragmento de ácido nucleico que se multiplica en las células procariotas o en las eucariotas. El ácido nucleico es característico de cada clase de virus; en unos es ácido desoxirribonucleico, y en otros ácido ribonucleico. Después de su replicación, los fragmentos de ácido nucleico formados se rodean de una cubierta proteica, denominada cápsida, que los protege, lo que les permite salir de la célula en la que se han replicado para penetrar en otra, en la que el ácido nucleico repite otro ciclo de multiplicación. Estos seres vivos carecen de estructura celular y de capacidad para obtener energía y efectuar la biosíntesis, por lo que para su multiplicación utilizan la reserva energética

y la capacidad biosintética de las células que parasitan (Fig. 1.1).

Los virus que se multiplican en las bacterias se denominan bacteriófagos (abreviadamente, «fagos») y son diferentes de los que se multiplican en las células eucariotas (virus de animales, virus de vegetales, etcétera).

Clasificación de los seres vivos

Los seres vivos se han clasificado en diversos grupos en función de sus semejanzas y diferencias. El grupo natural lo constituye la especie, las especies semejantes forman un género, los géneros una familia, y así sucesivamente hasta constituir los cinco reinos de la naturaleza².

² Los grupos taxonómicos, de inferior a superior son: especie, género, familia, orden, clase, filo y reino.

Las células procariotas; es decir, las bacterias, se agrupan en el reino *Monera*³ (o *Prokaryotae*), un reino, por tanto, formado únicamente por seres unicelulares microscópicos.

El reino *Protoctista* agrupa a seres unicelulares eucariotas, como los protozoos, que son heterótrofos, o las algas unicelulares, que son fotosintetizadoras, todos ellos invisibles a simple vista. Algunos taxonomistas incluyen en este grupo a las algas pluricelulares, como las grandes algas marinas, a las que no clasifican entre las plantas por su carencia de tejidos organizados, aunque otros las incluyen entre éstas.

Los vegetales forman el reino *Plantae*, constituido por seres pluricelulares. Sus células son eucariotas, poseen una pared rígida de celulosa y son fotosintetizadoras. Las plantas forman tejidos organizados y característicos, por lo que poseen formas fácilmente reconocibles y son inmóviles.

Los hongos forman el reino *Fungi*; los hay unicelulares, y por tanto microscópicos, como las levaduras, y pluricelulares, como los mohos y las setas. Los mohos y las setas son hongos filamentosos, los primeros pueden observarse sobre las frutas podridas o el pan enmohecido; las setas son los hongos comestibles o venenosos que se hallan en el campo. Los hongos están formados por células eucariotas que poseen una pared de estructura característica (con quitina) y son órgano-heterótrofos, es decir, que se nutren de materia orgánica.

Los animales constituyen el reino *Animalia*, formado por seres pluricelulares, cuyas células (eucariotas) carecen de pared rígida y son órgano-heterótrofas, obteniendo la energía y el carbono para la biosíntesis a partir de la materia orgánica. Los animales poseen morfología muy variada en dos de los grandes linajes evolutivos: los invertebrados, entre los que destacan los helmintos carentes de esqueleto y los artrópodos, con un exoesqueleto quitinoso, y los vertebrados que poseen un endoesqueleto cartilaginoso u óseo. En ambos grupos sus tejidos altamente estructurados forman órganos muy complejos. Son móviles y poseen sistema nervioso central, por lo que desarrollan relaciones a veces muy elaboradas con la propia especie y con otras especies.

Entre los invertebrados, los artrópodos (insectos, arácnidos, etc.) poseen un gran éxito evolutivo, constatado por su abundancia en todo el planeta, en tanto que, entre los vertebrados, los mamíferos tienen una vida de relación muy compleja, poseyendo el hombre una clara conciencia de sí mismo y habilidad para manejar instrumentos y desarrollar conceptos abstractos.

Los virus no han sido incluidos en ninguno de los cinco reinos de la naturaleza. Es muy probable que se

hayan originado, a través de los tiempos, a partir de diferentes células en las que fragmentos de ácidos nucleicos (DNA o RNA) han adquirido capacidad de replicación independiente de la célula «madre»; pero dependen de las células para multiplicarse porque utilizan su maquinaria de biosíntesis (ribosomas) y su reserva energética.

En la figura 1.2 se señalan las posibles relaciones evolutivas entre los seres vivos que constituyen los cinco reinos de la naturaleza.

La nomenclatura en biología

Los seres vivos se clasifican por sus semejanzas y sus diferencias en diversos grupos taxonómicos. Los seres que pueden reproducirse sexualmente entre sí, cuya semejanza fenotípica suele ser muy evidente, forman las especies⁴. Un conjunto de especies semejantes forma un género, varios géneros, una familia, y así hasta constituir los cinco reinos de la naturaleza. A cada grupo se le atribuye un nombre científico. Los nombres científicos de los diferentes grupos (reino, filo, clase, orden, familia, género y especie) están formados por una palabra latina escrita en *cursiva* y con la inicial en mayúscula; por ejemplo, en las bacterias, en el orden *Enterobacteriales*, hay numerosas familias, entre ellas la familia *Enterobacteriaceae*, en la que se incluyen más de treinta géneros, uno de ellos es el género *Escherichia*. Un género incluye una o más especies, las especies se denominan mediante dos palabras, la del género al que pertenecen y la propia de la especie; por ejemplo: las especies del género *Escherichia* son *Escherichia coli*, *Escherichia vulneris*, *Escherichia hermannii* y otras. Como se ha indicado, el nombre del género (*Escherichia*) se escribe en cursiva y con la inicial en mayúscula, y el nombre específico de la especie (*coli*) también en cursiva, pero en minúscula. Al escribir en un texto por segunda vez el nombre de una especie, el del género puede abreviarse (por ejemplo: *E. coli* por *Escherichia coli*). Algunas especies se denominan en la lengua vernácula mediante nombres coloquiales o comunes que se escriben con caracteres convencionales (por ejemplo: *Escherichia coli*: colibacilo; *Pseudomonas aeruginosa*: bacilo piociánico; *Neisseria meningitidis*: meningococo; *Mycobacterium tuberculosis*: bacilo de Koch, etcétera). Estos criterios de nomenclatura se utilizan tanto para las bacterias, como para el resto de los seres vivos, excepto para los virus (véase el capítulo 6). Un ejemplo del reino animal permite constatar el paralelismo de la nomenclatura en los seres vivos: entre los invertebrados, en el filo de los nematodos (*Nematoda*), formado por gusanos redondos muy primitivos, el orden *Rhabditida* tiene varias familias, entre ellas *Rhabditidae* y *Strongyloididae*, entre los géneros que forman esta última, *Strongyloides* cuenta con varias especies, *Strongyloides stercoraria*.

³ No se introduce en este texto el concepto de arqueobacteria ni el de los tres superreinos: *Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*. Los superreinos se definirían en función de la estructura y fisiología de los tres tipos de células existentes en la Tierra: bacterias, arqueobacterias y células eucariotas. Hasta hace algún tiempo, las arqueobacterias, que son procariotas, se consideraban bacterias dentro del reino *Monera* (Fig. 1.2).

⁴ Los criterios para definir los seres que conforman las especies carentes de reproducción sexual se basan en la semejanza de su genoma.

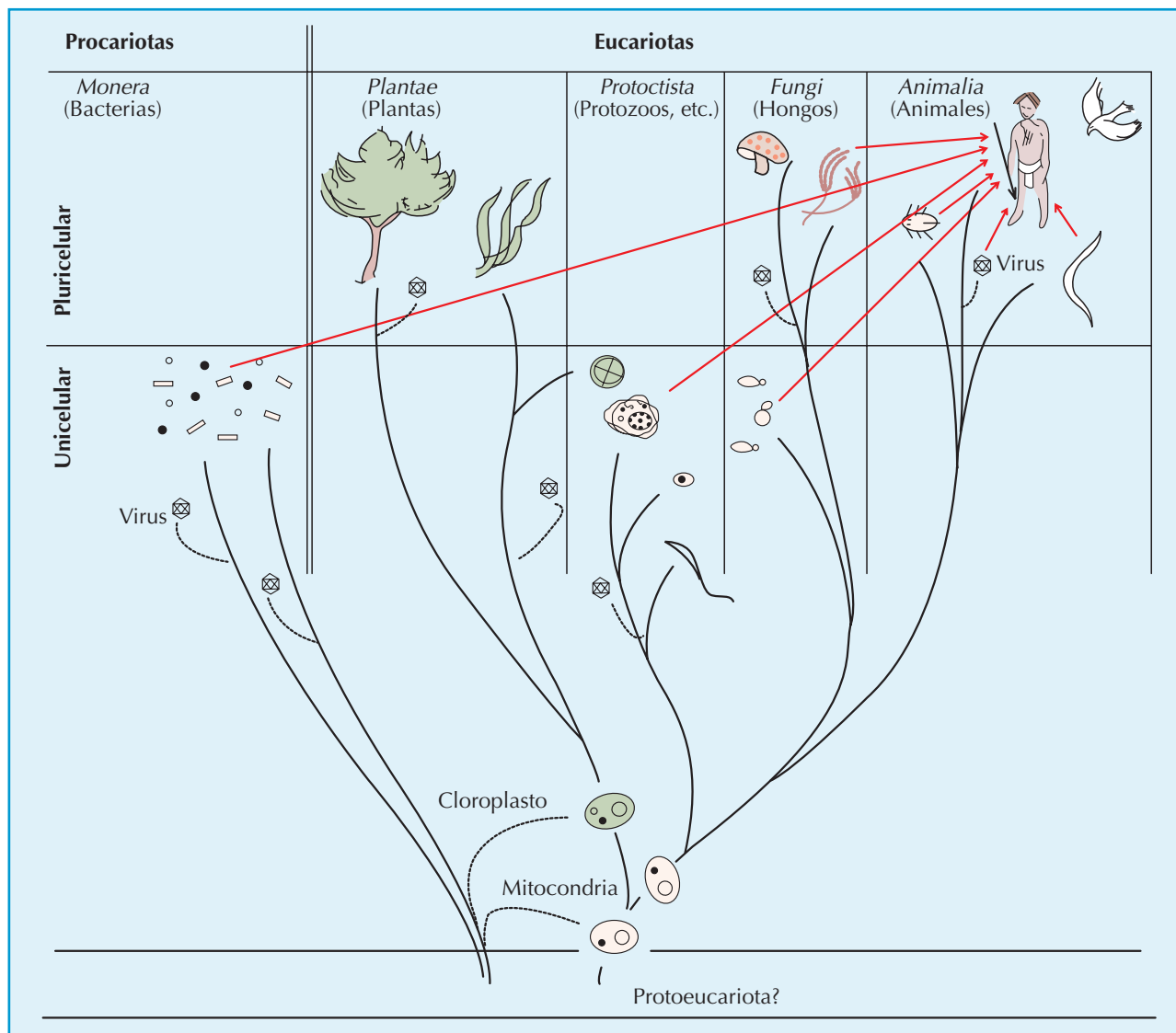


Figura 1.2. Los reinos de la naturaleza.

Se representa esquemáticamente los cinco reinos de la naturaleza y los virus.

Puede observarse los dos tipos de células, procariotas y eucariotas, y el carácter unicelular o pluricelular de los seres vivos. Los virus, para su replicación dependen de su hospedador respectivo y no conforman un reino natural.

En todos los reinos cuyos integrantes poseen metabolismo heterótrofo hay miembros que causan enfermedad al hombre (líneas rojas). Entre los virus humanos también hay patógenos para el hombre.

lis, *Stongyloides fuelleborn* y otras. *S. stercoralis* es conocido coloquialmente en lengua vernácula como anguila intestinal.

Los microbios

A los numerosos y variados seres vivos invisibles existentes en la naturaleza se les denomina colectivamente microbios. Entre ellos se encuentran los

virus, todos los seres unicelulares, como las bacterias, las algas unicelulares, las levaduras y los protozoos; pero también son microscópicos algunos seres pluricelulares, como algunas larvas de helmintos, entre otros⁵. Por tanto, bajo el concepto de microbio se incluye a todos los seres vivos invisibles a simple vista, independientemente de cualquier otra consideración, por lo que forman un conjunto extraordinariamente heterogéneo.

⁵ El ojo humano puede discriminar objetos de hasta 0,2-0,3 mm de tamaño (200-300 μm), el microscopio óptico permite observar objetos de hasta 0,2 μm . Una micra (μm) es la milésima de un mm.

SIMBIOSIS Y PATOGENICIDAD

Aunque la mayoría de los microbios viven libremente en la naturaleza —en el agua o en la tierra—, resulta interesante destacar que muchos se han adaptado a vivir en otro ser vivo de mayor tamaño y complejidad, llamado hospedador. Este proceso de simbiosis (vida conjunta) puede ser beneficioso o perjudicial para los simbiositos. Cuando la convivencia comporta beneficio para ambos, se denomina mutualismo, y si solo reporta beneficio a uno sin perjuicio para el otro, se habla de comensalismo.

En el hombre, tanto en la piel como en la mucosa de la faringe, en el tubo digestivo, en la uretra y la vagina, se halla una gran cantidad de microorganismos unicelulares que constituyen la denominada microbiota normal o autóctona (flora normal). Esta flora, formada casi exclusivamente por bacterias, es particularmente abundante en el intestino grueso, donde se alcanzan concentraciones de hasta 10^{11} microorganismos por gramo de heces (Fig. 1.3).

La mayoría de los microorganismos que colonizan la tierra, los vegetales y los animales realizan funciones

beneficiosas, algunas imprescindibles para mantener la vida en la Tierra, como el reciclado del carbono, del nitrógeno y otros elementos.

Los microbios que forman la flora normal del hombre son comensales o mutualistas al realizar funciones beneficiosas, cooperando en la digestión de los alimentos, sintetizando vitaminas y estimulando el sistema inmunitario. Sin embargo, determinados microorganismos llamados patógenos o parásitos, al colonizar y multiplicarse en las plantas o los animales, les producen enfermedades a las que se denomina enfermedades infecciosas. Entre los microorganismos patógenos para el hombre se encuentran diversos virus, que, como parásitos intracelulares obligados, lesionan las células en las que se replican, produciendo enfermedad. Entre los seres unicelulares, como las bacterias, las levaduras y los protozoos, también se hallan especies patógenas que invaden los tejidos humanos en los que se multiplican, lesionándolos. Algunos hongos pluricelulares, filamentosos, también poseen potencial patógeno.

Algunos helmintos, que están en los límites de lo visible, como la triquina y las filarias, parasitan los tejidos y sus larvas microscópicas pueden distribuirse por todo el

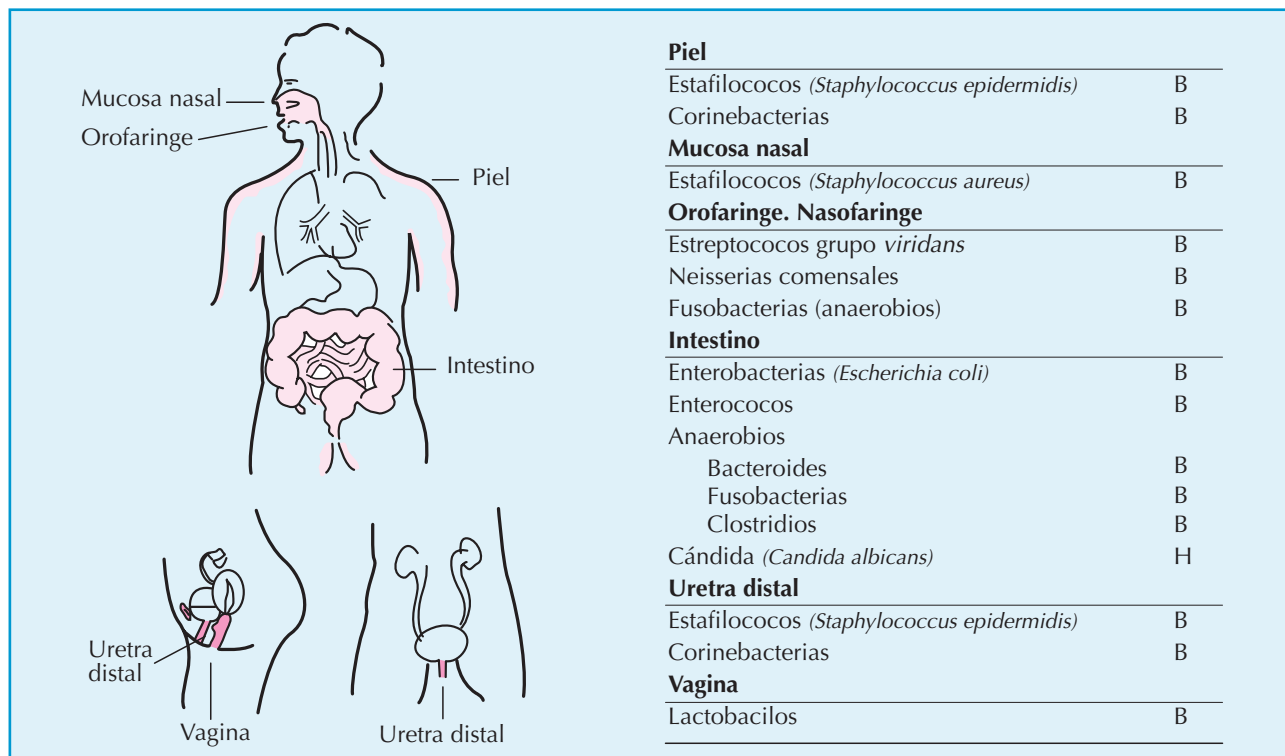


Figura 1.3. Flora normal.

Los humanos poseemos una microbiota normal que coloniza la piel, la nasofaringe y la orofaringe, el intestino, la vagina y la uretra distal.

En esta figura solo se señalan algunos grupos o especies microbianas de entre las numerosísimas existentes en esos territorios.

La microbiota normal también se denomina microbiota autóctona y frecuentemente microbiota comensal, aunque los microorganismos que la forman, unos son comensales y otros mutualistas. Aunque el término correcto es «microbiota» muchos microbiólogos utilizan el término «flora» —flora normal— consagrado por el uso (véase *Simbiosis y patogenicidad*).

B: bacteria; H: hongo.

organismo; otros de tamaño macroscópico, como las tenias o los áscaris, infestan el tubo digestivo; por último, las larvas de parásitos animales, como las del equinococo, pueden invadir y enquistarse en los tejidos del hombre.

Un reducido número de artrópodos, como los piojos y las pulgas, parasitan la piel produciendo lesiones locales por picadura; pero el principal interés de los artrópodos en medicina radica en su capacidad de actuar como vectores de transmisión de algunos microorganismos patógenos (Tabla 1.1).

Reservorio y transmisión de los microorganismos

El lugar de la naturaleza donde un microbio se multiplica y persiste normalmente constituye su reservorio natural. Algunos microbios patógenos para el hombre tienen su reservorio en el medio ambiente (reservorio telúrico), otros en los animales y otros en el propio hombre.

Los microbios patógenos se transmiten desde su reservorio —telúrico, animal o humano— a las personas sanas, por lo que las enfermedades que causan son contagiosas (transmisibles). La transmisión puede llevarse a cabo:

1. Por contacto directo, como sucede con las tiñas de los animales o con la gonococia y la sífilis, que se transmiten por contacto sexual.
2. Por vía aérea, al inhalar los microorganismos, como ocurre con la gripe o la tuberculosis.
3. Por vía digestiva (por ingesta), como en la salmonelosis, la hepatitis A o la poliomiелitis.
4. Por transmisión parenteral, a través de transfusiones o inyecciones, como sucede con el virus de la hepatitis B, la hepatitis C o el del sida, o vehiculados por artrópodos, como ocurre con las leishmanias o los plasmodios del paludismo, que son transmitidos por mosquitos.
5. Algunos microorganismos, como el virus de la rubéola o el toxoplasma, pueden transmitirse de la madre al feto a través de la placenta ocasionando una infección congénita (Fig. 1.4).

Mecanismos de patogenicidad

Cuando un microorganismo patógeno infecta a una persona, transcurre un período de tiempo, de duración variable, en que no se producen síntomas, constituyen-

Tabla 1.1
Organismos patógenos para el hombre

Grupos de seres vivos (reino de la naturaleza)	¿Hay patógenos en el grupo?	Ejemplos de patógenos
Estructura acelular: Virus (no definido)	Sí	Virus de la gripe. Virus de la poliomiелitis. Virus del herpes simple. Virus de la hepatitis B. Virus de la rabia. Virus de la inmunodeficiencia humana.
Células procariotas: Bacterias (Uc) (<i>Monera</i>)	Sí	Estafilococos. Estreptococos. Meningococo. Salmonela. Brucela. Bacilo de Koch. Bacilo tetánico. Treponemas. Clamidas.
Células eucariotas: Protozoos (Uc) (<i>Protoctista</i>)	Sí	Tricomonas. Giardia. Ameba. Toxoplasma. Plasmodios
Algas (Uc /Pc) (<i>Protoctista</i>)	No	Son autótrofas (fotosintetizadoras) ¹
Plantas (Pc) (<i>Plantae</i>)	No	Son autótrofas (fotosintetizadoras) ¹
Hongos (Uc/Pc) ² (<i>Fungi</i>)	Sí	Cándida. Dermatofitos. Histoplasma
Animales (Pc) (<i>Animalia</i>)		
Invertebrados:		
Helmintos	Sí	Oxiuros. Áscaris. Tenias. Triquina. Filarias
Artrópodos ³	Sí	Insectos: moscas, mosquitos, piojos, chinches, pulgas. Arácnidos: garrapatas, arador de la sarna
Vertebrados	No	

Se indican los diversos grupos de seres vivos, el reino al que pertenecen, la existencia de patógenos en el grupo y algunos ejemplos de los mismos.

¹ Se comprende que sólo los seres heterótrofos; es decir, que se nutren de materia orgánica, puedan invadir los tejidos humanos y multiplicarse en ellos; lógicamente, las células fotosintetizadoras no pueden invadir los tejidos a los que no llega la luz.

² Los hongos unicelulares, como las cándidas o el criptococo, se denominan levaduras.

³ Aunque algunos artrópodos causan lesiones cutáneas o subcutáneas (exoparasitosis), poseen interés por vehicular y transmitir algunos microorganismos patógenos.

Uc: seres unicelulares; Pc: seres pluricelulares.

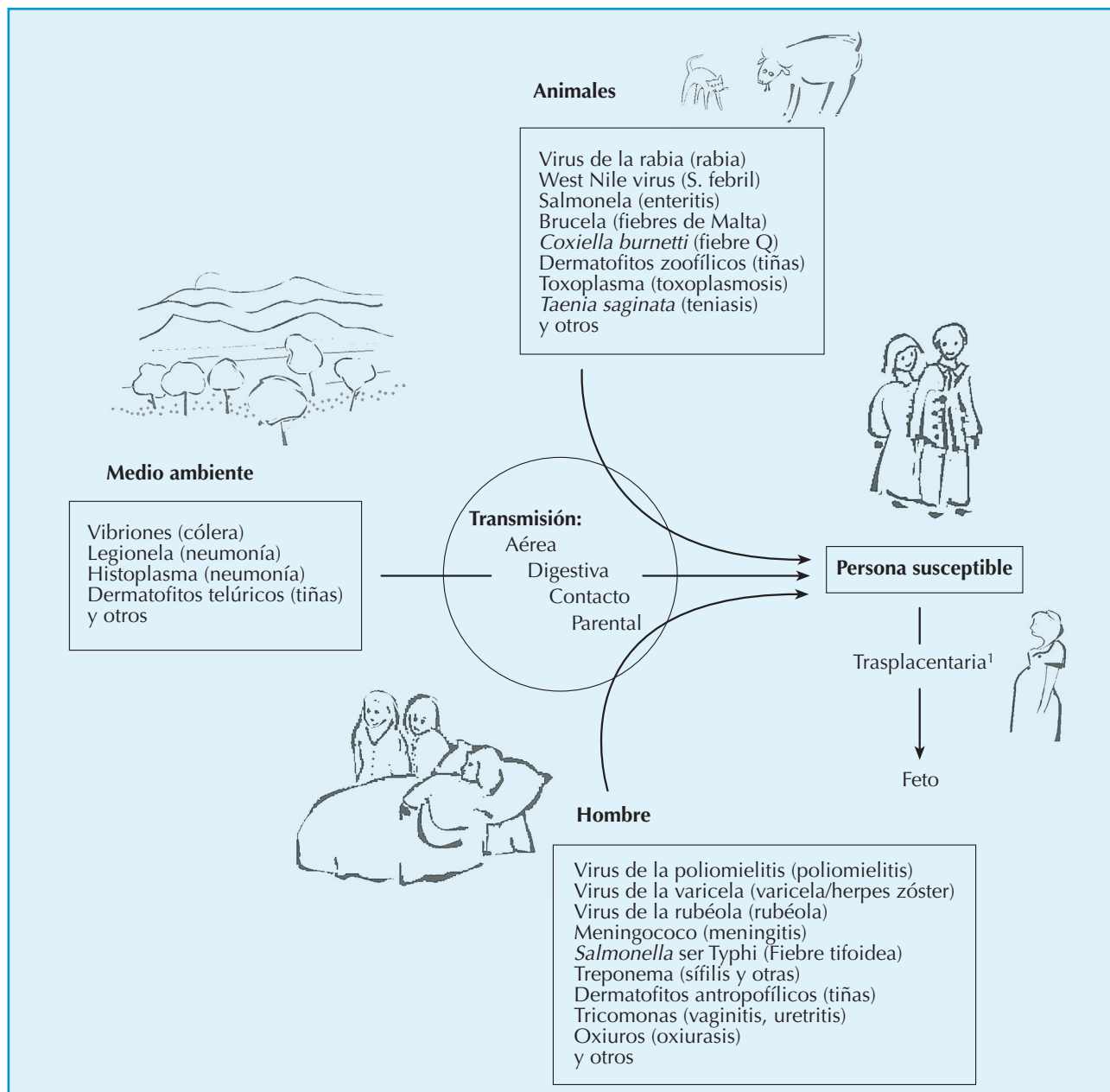


Figura 1.4. Reservorio y transmisión de los microorganismos patógenos.

El reservorio de un microorganismo es el lugar donde se encuentra y se perpetúa naturalmente, pudiendo ser el medio ambiente, los animales o el propio hombre. En esta figura se representa, a modo de ejemplo, el reservorio de algunos microorganismos patógenos para el hombre.

La transmisión de un microbio patógeno de una persona a otra tiene lugar mientras la primera persona está padeciendo la enfermedad, como en la gripe, la enteritis por salmonela o la cervicitis gonocócica; pero, en ocasiones, la persona que transmite el microorganismo puede ser un portador sano. Así puede suceder en la propia salmonelosis y en la gonococia, en las que después de curada la enfermedad el microorganismo puede persistir de forma asintomática en la vesícula biliar o cervix uterino respectivamente, lo que no ocurre en la gripe, porque tras la curación el virus es erradicado. La persona en la que persiste el microorganismo después de curada la enfermedad se denomina portador sano. La duración del período de portador, y por tanto de transmisibilidad de la enfermedad, es variable según la persona y el microorganismo (semanas o meses).

1. La mujer embarazada puede transmitir al feto algunos microorganismos a través de la placenta, como el virus de la rubéola, citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana, la listeria, el treponema de la sífilis y el toxoplasma causándole infección congénita. Cabe diferenciar la infección congénita trasplacentaria de la infección perinatal que se produce por vía ascendente poco antes del parto o en la propia vía genital en el momento del parto. Las infecciones perinatales están causadas por el estreptococo del grupo B, *Escherichia coli*, los virus de las hepatitis B y C y el virus del sida (HIV).

do el período de incubación de la enfermedad; posteriormente sigue el período sintomático (o de estado), en el que aparecen las manifestaciones clínicas como con-

secuencia de la acción patógena del microbio, y después de la curación transcurre un tiempo hasta la recuperación total, denominado período de convalecencia.

En términos esquemáticos, puede decirse que los mecanismos por los que los microbios patógenos ejercen su acción lesiva son tres: 1) por invasión de los tejidos (mecanismo invasor), 2) por acción de exotoxinas específicas, producidas únicamente por algunas bacterias (mecanismo toxigénico), y en ambos casos puede sumarse una lesión, 3) por un mecanismo inmunopatológico asociado.

Los microorganismos invasores, como el estafilococo, el estreptococo del grupo A, el meningococo, el virus de la parotiditis, los rotavirus, las amebas o el gonococo penetran por una puerta de entrada (piel, mucosa respiratoria, digestiva, urinaria o genital) estableciendo en ella una infección local. La infección puede quedar circunscrita a ese lugar, pero en ocasiones los microorganismos difunden a las áreas contiguas y a distancia por vía linfática o por vía hemática, alcanzando otros tejidos u órganos en los que se multiplican y a los que lesionan. Estas localizaciones secundarias constituyen las metástasis infecciosas.

Por ejemplo, el estafilococo penetra por la piel y produce una infección del folículo piloso (foliculitis). Ocasionalmente, puede difundir al tejido celular subcutáneo contiguo (celulitis), pudiendo pasar a la sangre y localizarse en el pulmón o en los huesos.

El estreptococo del grupo A causa faringitis purulenta y la infección suele circunscribirse a la faringe; por el contrario, el meningococo desde la faringe, en la que produce una infección asintomática, pasa a la sangre para localizarse a las meninges, y el virus de la parotiditis, desde la faringe, también pasa a la sangre y se localiza en las glándulas salivales, en el páncreas y en el sistema nervioso central. En otros ejemplos, el rotavirus produce únicamente infección intestinal, en tanto que la *Entamoeba histolytica*, desde la mucosa intestinal a la que lesiona, puede alcanzar el hígado a través de la vena porta.

Las metástasis hematógenas suelen localizarse en órganos muy vascularizados, como el pulmón, el hígado o el riñón, o en aquellos por los que el microorganismo tiene una especial aptitud (meningococo: meninges; virus de la hepatitis A: hígado).

En la actualidad están siendo estudiadas intensamente las estructuras moleculares responsables de la patogenicidad de los microorganismos invasores, que constituyen los factores de virulencia que les permiten adherirse, penetrar y lesionar los tejidos, de los que carecen las especies no patógenas.

Las bacterias toxigénicas no suelen invadir profundamente los tejidos, pero desde su localización en la puerta de entrada liberan toxinas que actúan a nivel local o difunden por el organismo; por ejemplo, el bacilo diftérico penetra superficialmente en la mucosa de la faringe, pero su toxina difunde por todo el organismo lesio-

nando a las células del músculo cardíaco, del sistema nervioso y del riñón; en tanto que el vibrión del cólera coloniza la mucosa del intestino sin invadirla y la toxina colérica ejerce su acción localmente sobre las células intestinales. En el caso del botulismo y de la enteritis estafilocócica, las toxinas son producidas y liberadas en los alimentos contaminados por el bacilo botulínico y el estafilococo respectivamente (toxinas preformadas), siendo absorbidas a través del tubo digestivo al consumir los alimentos. Resulta obvio señalar que el principal factor de virulencia de las bacterias toxigénicas son sus toxinas.

Los antígenos microbianos pueden desencadenar procesos lesivos como consecuencia de la respuesta inmunitaria (procesos inmunopatológicos). En esos procesos, los mecanismos de defensa inmunitaria, en lugar de incidir selectivamente sobre el microbio para erradicarlo, afectan también a los tejidos del paciente lesionándolos. Un mecanismo inmunopatológico es el causante de la glomerulonefritis (que aparece tras la infección por el estreptococo del grupo A), del *shock* tóxico (desencadenado por una enterotoxina producida por el estafilococo), de la encefalitis tardía tras la infección por el virus de la varicela, de las lesiones hepáticas asociadas al virus de la hepatitis B y de tantos otros. Los mecanismos íntimos de muchos de estos procesos inmunopatológicos no son conocidos con precisión a pesar de ser objeto de numerosos estudios. En las lesiones causadas por un microorganismo, a veces es muy difícil diferenciar el grado de participación respectivo del mecanismo invasor (o toxigénico) del inmunitario; así sucede por ejemplo con las lesiones necrotizantes producidas en la tuberculosis o por el virus de la hepatitis B, en que la destrucción de las células hepáticas, causada a través del mecanismo inmunopatológico, puede ser más importante que la producida directamente por la replicación del virus.

MECANISMOS DE DEFENSA

Las enfermedades infecciosas son el resultado de la interacción entre los microorganismos patógenos y los mecanismos de defensa antiinfecciosa del hombre. Las defensas antiinfecciosas se estructuran a tres niveles. El primero es la barrera constituida por la piel y las mucosas, que impide la penetración de los microbios. El segundo, la fagocitosis, que es el proceso por el que los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos endocitan y destruyen a los microorganismos que han logrado atravesar la barrera cutaneomucosa.

Las barreras cutaneomucosas son muy eficaces para impedir el paso de cualquier microorganismo a los tejidos profundos, evitando las infecciones que ocasionarían la propia flora normal y los microbios del medio

ambiente; sin embargo, los microorganismos genuinamente patógenos (patógenos primarios) se caracterizan por poseer la capacidad de atravesar las mucosas intactas. Una vez que el microorganismo ha penetrado, se inicia su fagocitosis. Tanto las estructuras químicas microbianas como el complemento y las quininas activadas, así como la histamina y las prostaglandinas producen vasodilatación local. Las citocinas, que son sustancias liberadas por los primeros leucocitos y macrófagos que llegan al lugar de la infección y por las células del endotelio vascular, actúan a nivel local produciendo vasodilatación y salida de los leucocitos del lecho vascular (diapédesis) y a nivel general causando fiebre, leucocitosis e incremento de opsoninas⁶. El proceso local de vasodilatación y diapédesis constituye la inflamación; proceso que se perpetua hasta la erradicación de los microbios por acción de la fagocitosis y la respuesta inmunitaria.

El último nivel de defensa lo constituye la respuesta inmunitaria, a través de tres mecanismos efectores: 1) la producción de anticuerpos denominada «respuesta humoral», 2) la activación de los macrófagos por los linfocitos T CD4, que incrementa la eficacia de su función fagocitaria normal y 3) la destrucción de las células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares por la acción lítica de los linfocitos citocidas T CD8 estimulados también por los T CD4. Estas dos últimas acciones efectoras activadas por los T CD4 constituyen la «respuesta celular».

Las bacterias y virus en localización extracelular (estafilococo, meningococo, virus de la poliomielitis, etc.) a menudo son difícilmente fagocitados por poseer una cápsula o por otras razones, pero su recubrimiento por anticuerpos puede inactivarlos y, en todo caso, facilita su endocitosis y su posterior destrucción por los polimorfonucleares y macrófagos. Por otra parte, el único mecanismo de neutralización de las toxinas está constituido por los anticuerpos.

Algunos microorganismos, como el agente causal de la tuberculosis o las leishmanias, resisten la acción de los polimorfonucleares y sólo son destruidos por los macrófagos, pero incluso estos fagocitos no pueden erradicarlos definitivamente y los microorganismos persisten en latencia; su erradicación sólo es posible cuando los macrófagos son activados por el interferón γ (INF γ) producido por los linfocitos T CD4 que han reconocido el antígeno microbiano expuesto en la superficie del macrófago.

Los microorganismos de multiplicación intracelular obligada, como los virus, están al abrigo de la acción de los anticuerpos y de la fagocitosis. Para frenar su progresión, los linfocitos T CD8, tras reconocer los antígenos microbianos en la superficie de las células parasitadas, las destruyen bloqueando así la propagación del microorganismo⁷ (Fig. 1.5). Para mayor detalle, véase el capítulo 21).

INFECCIONES OPORTUNISTAS

En las personas con alteraciones en sus defensas antiinfecciosas, los microorganismos comensales (no patógenos) que forman parte de la flora normal de la piel, del tubo digestivo, o incluso los microorganismos inocuos del medio ambiente, pueden producir enfermedad dando lugar a las denominadas infecciones oportunistas. Las alteraciones de los sistemas defensivos que facilitan las infecciones oportunistas pueden deberse a 1) factores locales, que afectan la integridad física o funcional de las barreras cutáneas o mucosas, como sucede en personas con quemaduras extensas, con úlceras de decúbito, con heridas traumáticas o incisiones quirúrgicas y también en pacientes con catéteres intravasculares, con intubación respiratoria, sonda urinaria o litiasis renal y 2) factores generales, cuando hay un déficit de la fagocitosis, como sucede en los pacientes granulopénicos, o déficit de la respuesta inmunitaria humoral, como se da en los pacientes con agammaglobulinemia o mielomas o de la respuesta inmune celular, como ocurre en los pacientes tratados con corticoides o con medicamentos inmunosupresores y en enfermos con cirrosis o con el sida, entre otros.

En todos estos casos son frecuentes las infecciones oportunistas; así sucede, por ejemplo, en los pacientes sondados o con litiasis renal, factores que predisponen a la infección urinaria; en los portadores de intubación traqueal, que facilita la neumonía, o en los pacientes con catéteres endovasculares que se colonizan con bacterias que posteriormente causan bacteriemia. Asimismo, en el paciente granulopénico es frecuente la infección de partes blandas y la bacteriemia, y en los pacientes con sida, en los que se afecta la respuesta inmunitaria celular, son muy frecuentes las neumonías y las enteritis. Todos estos procesos pueden estar causados por microbios no patógenos del medio ambiente o de la flora normal denominados microorganismos oportunistas (este tema se desarrolla en el capítulo 21).

⁶ Las diferentes citocinas (interleucinas, IL) parecen tener diversas acciones, muchas de ellas redundantes. Pueden clasificarse en varios grupos: 1) con acción proinflamatoria local (vasodilatación y extravasación leucocitaria a través de ICAM-1 y otros) y reacción general (reacción de fase aguda: fiebre, astenia etc.) como la IL1, IL6 y TNF- α 2) quimiocinas que son quimioattractantes de los leucocitos al lugar de inflamación como IL8, MCP-1, RANTES y 3) factores que promueve la maduración y salida desde la médula ósea de los leucocitos como IL3 y los CSFs. Otras como la IL2, IL4, IL5, IL12 participan fundamentalmente en la respuesta inmunitaria.

⁷ La acción destructiva de los linfocitos T CD8 sobre las células infectadas por virus constituye un mecanismo de defensa, pero también puede constituir un proceso patológico, como se señalaba más arriba para el virus de la hepatitis B.

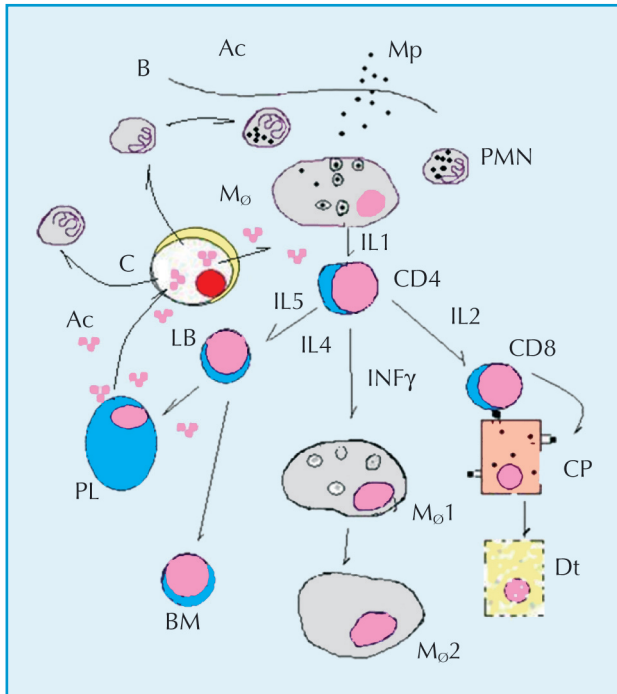


Figura 1.5. Mecanismos de defensa.

Cuando los microorganismos patógenos (Mp) atraviesan las barreras mucosas (B), desencadenan un proceso inflamatorio, que comporta una vasodilatación capilar (C) con salida a los tejidos de sustancias bactericidas y opsonizantes plasmáticas, como la lisocima, la proteína fijadora de manosa, el complemento y otras, así como de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y macrófagos (Mø). Los neutrófilos y los macrófagos inician la fagocitosis de los microorganismos invasores. Los macrófagos, además, activan todo el sistema inmunitario a través de los linfocitos T CD4.

Los linfocitos B (LB) reconocen los antígenos de los microbios invasores y bajo el estímulo de las interleucinas IL4 e IL5 producidas por los linfocitos T CD4, maduran a células plasmáticas (PL) que producen anticuerpos (Ac) dirigidos contra esos antígenos. Los antígenos al unirse a los microorganismos los inactivan y facilitan su fagocitosis por los PMN (opsonización). Además, algunos quedan como linfocitos B memoria (BM), que responderán rápidamente ante una nueva aparición del mismo antígeno.

Algunos microorganismos resisten la fagocitosis de los PMN (*M. tuberculosis*, leishmania y otros). Los macrófagos los fagocitan y exponen en su superficie los antígenos microbianos que son reconocidos por los linfocitos T CD4, los cuales producen interferón γ (INF γ) que activa extraordinariamente la capacidad lítica de esos macrófagos (Mø1), lo que les permite erradicar los microorganismos (Mø2).

Por último, los microorganismos, como los virus, que se multiplican en el interior de las células parenquimatosas (CP) de los tejidos (células epiteliales, hepáticas, renales, pulmonares, etc.), y por tanto están al abrigo de la acción de los fagocitos, su propagación sólo puede detenerse mediante la destrucción de las células en las que se multiplican (Dt). Esa destrucción tiene lugar por la acción de los linfocitos T CD8, denominados citocidas, estimulados por la IL2 producida por los T CD4. Los T CD8 reconocen las células infectadas, porque éstas exponen en su superficie antígenos de los microorganismos que las parasitan.

PRINCIPALES SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los síndromes infecciosos se describen con detalle en la Parte III de este libro. Aquí se presenta un breve resumen de sus principales características, para facilitar la comprensión de algunos conceptos expuestos en la Parte II.

Infecciones de la piel

Los microorganismos pueden penetrar a través de conductos naturales, como los folículos pilosos o glándulas sebáceas o sudoríparas, para causar lesiones supuradas, limitadas (foliculitis) o extensas cuando afectan a varios folículos contiguos (ántrax). En otras ocasiones, los microbios penetran por microheridas o traumatismos, produciéndose enrojecimiento de la zona, calor y tumefacción local por la infiltración, consecuencia del proceso inflamatorio agudo; en las causadas por estreptococo, se producen vesículas, ampollas o lesiones características en la dermis, como el impétigo y la erisipela. En otros casos, se produce linfangitis. Si la infección progresa en profundidad, se afecta el tejido celular subcutáneo (celulitis) sin o con necrosis. La necrosis puede afectar a las fascias musculares (fascitis) y al músculo (miositis). Cuando la necrosis es importante, se habla de gangrena.

La presencia de nódulos subcutáneos granulomatosos (granulomas) de evolución crónica, que en algún caso pueden fistulizar y acompañarse de adenomegalias satélites, responden a etiologías muy variadas (bacterias, hongos, protozoos).

Rinitis

Las infecciones víricas de la mucosa nasal, denominadas rinitis, son muy frecuentes. Cursan con abundante mucosidad y escasa afectación general, curando espontáneamente en pocos días.

Infecciones de la faringe (faringitis)

Se caracterizan por presentar dolor faríngeo que se exagera con la deglución. Se observa una mucosa orofaríngea enrojecida, acompañada de exudado, que a veces tiene carácter purulento. Pueden palparse ganglios linfáticos laterocervicales aumentados de tamaño (adenomegalias). También es muy frecuente en niños la infección del oído medio (otitis), caracterizada por dolor, fiebre y supuración ótica (otorrea), y, con menor frecuencia, laringitis y sinusitis, en ocasiones asociadas a una faringitis. La infección de la epiglotis (epiglotitis) en el niño es muy grave, ya que puede obstruir la vía respiratoria.

Mononucleosis

El síndrome mononucleósico se define por el incremento de las células linfomonocitarias, a veces atípicas, en la sangre periférica. Esta es causada por diversos microorganismos, como el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus de la rubéola, el herpesvirus 6, el virus de la inmunodeficiencia humana y el toxoplasma. La linfomonocitosis se acompaña de fiebre o febrícula,

faringitis con frecuencia pultácea, exantema, poliadenomegalias y esplenomegalia, según el agente causal. La faringitis estreptocócica también produce angina pultácea, pero no se asocia al resto de signos y síntomas. En la hepatitis A puede haber una discreta linfomonocitosis, pero la alteración de las pruebas hepáticas es mayor.

Infecciones del pulmón

La infección del pulmón se denomina neumonía. El cuadro clínico típico de la neumonía bacteriana causada por el neumococo se inicia con escalofríos, fiebre, tos, dolor torácico que incrementa con la inspiración, respiración dificultosa y profunda (disnea) y emisión de un esputo herrumbroso, en el que se observan hematíes y leucocitos polinucleares. Existe leucocitosis con desviación a la izquierda, y la imagen radiológica generalmente revela una infiltración pulmonar unilateral y circunscrita. En las neumonías de otra etiología (micoplasma, legionela, gripe), el cuadro clínico, radiológico y biológico varía enormemente según el agente causal.

Infección urinaria

Las infecciones urinarias afectan principalmente a la mujer, se producen de modo ascendente y están causadas por bacterias de la flora perineo-uretral (*Escherichia coli* y otras), que pueden localizarse únicamente en la vejiga causando cistitis o alcanzar las vías altas afectando a los uréteres, pelvis y riñón (pielonefritis). Las infecciones urinarias se acompañan de síntomas caracterizados por la necesidad de orinar con frecuencia (polaquiuria), siendo la micción dolorosa (disuria) y con molestias o dolor hipogástrico, así como de fiebre y dolor lumbar si hay afectación de las vías altas.

Uretritis

La uretritis del varón, generalmente de transmisión venérea y causada por el gonococo, se caracteriza por disuria y polaquiuria, y se acompaña de secreción uretral purulenta.

Vaginitis y cervicitis

La vaginitis y cervicitis en la mujer se suele acompañar de secreción abundante, denominada leucorrea, y de prurito genital, pero sus manifestaciones pueden ser muy diversas según el agente causal (cándida, tricomonas, gonococo, virus del herpes, etcétera).

Enteritis

Algunas bacterias, virus y protozoos (salmonelas, campilobacter, rotavirus, giardia, etc.), así como algunas

toxinas de origen bacteriano, afectan al tubo digestivo y causan un cuadro caracterizado por la emisión frecuente de heces líquidas o pastosas (diarrea) que, de modo variable, se acompaña de náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal y fiebre.

Meningitis

Las meningitis son infecciones de las meninges por localización metastásica de los microorganismos como meningococo, neumococo o enterovirus, a través de la sangre, salvo casos excepcionales en que un traumatismo ha puesto en comunicación el sistema nervioso central con el exterior. La inflamación de las meninges da lugar a dolor de cabeza (cefalea), vómitos, molestia por la luz (fotofobia), obnubilación, y signos de irritación radicular que se manifiestan en forma de rigidez de nuca y posición en gatillo.

Infecciones óseas y articulares

Las infecciones de los huesos y articulaciones—osteomielitis y artritis— pueden originarse, bien como consecuencia de una fractura abierta contaminada, bien secundarias a una intervención quirúrgica sobre un hueso o articulación. En otras ocasiones se producen por extensión local desde un proceso supurativo de las partes blandas adyacentes. También se producen osteomielitis o artritis a consecuencia de una diseminación hematógena de las bacterias u hongos originada desde un foco distante. En las osteomielitis y artritis agudas, el dolor y la impotencia funcional suelen ser muy evidentes.

Peritonitis

Se trata de una respuesta inflamatoria del peritoneo, que si bien puede tener múltiples causas, en el caso de las peritonitis infecciosas suele ser consecuencia de la perforación del tracto gastrointestinal o biliar, por neoplasia o tras un traumatismo perforante abdominal o por contaminación durante o después de una intervención quirúrgica. La peritonitis también puede producirse a partir de infecciones supuradas de los órganos intraabdominales, en particular del útero y de las trompas. Las peritonitis suelen estar causadas por la flora intestinal polimicrobiana. En general se trata de procesos graves de instauración aguda, con fiebre acompañada de dolor abdominal intenso con distensión progresiva, náuseas, vómitos y estado tóxico que puede abocar al *shock* (véase más abajo, septicemia).

En los pacientes cirróticos con ascitis puede producirse una infección del líquido peritoneal de modo silente o con mínima sintomatología. El agente causal suele

llegar desde el intestino por un proceso de translocación a través de la pared intestinal, anatómicamente intacta.

Septicemia

Las bacterias y hongos que causan infecciones focales pueden pasar a la sangre causando bacteriemia o fungemia (septicemia). En este proceso, a los síntomas locales de la infección, se añaden síntomas generales evidentes, como astenia, taquicardia, escalofríos y fiebre (continua o en forma de agujas). Se habla de *shock séptico* cuando a este cuadro se asocia taquicardia con un pulso débil, hipotensión arterial y perfusión tisular inadecuada, palidez, frialdad de la piel y disminución de la diuresis (oliguria, anuria). Al progresar el cuadro, se produce el fracaso funcional de múltiples órganos, como el riñón, los pulmones y el corazón, y en ocasiones se desencadena un cuadro de coagulación intravascular diseminada con petequias y/o equimosis. El cuadro de *shock séptico* está causado generalmente por bacterias y raramente por hongos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico etiológico de una enfermedad infecciosa —es decir, la identificación objetiva del microorganismo que la está causando— puede realizarse mediante métodos directos que permiten la detección del agente causal en el lugar donde está produciendo la infección 1) por observación microscópica, 2) por cultivo —en el que se constatará el crecimiento del patógeno—, 3) mediante la detección de antígenos específicos y 4) de fragmentos del genoma propios del microorganismo (DNA o RNA).

El diagnóstico etiológico indirecto se efectúa demostrando, mediante pruebas inmunitarias, la presencia de anticuerpos en el suero del paciente frente al microorganismo causante de la infección.

Las características biológicas de los diversos microorganismos —la morfología, tamaño, estructura antigénica, metabolismo y los procesos de reproducción— son muy variadas, por lo que las técnicas de laboratorio utilizadas para la detección y el estudio de cada grupo microbiano, aunque se ajustan al patrón general que se acaba de señalar, son muy heterogéneas.

Para efectuar los estudios en el laboratorio que permiten la detección de un microorganismo (observación microscópica, cultivo, detección de antígeno o detección del genoma), debe tomarse del foco de infección una

muestra de material denominada muestra clínica. Por ejemplo, en las infecciones urinarias se toma orina, en las enteritis, heces, en las meningitis, líquido cefalorraquídeo, y en la septicemia, sangre. En ocasiones, del foco infeccioso se toma un producto patológico que se ha formado durante la infección, como el pus, un esfacelo necrótico u otros. En la práctica, los términos muestra clínica y producto patológico se utilizan indistintamente como sinónimos, ya que en definitiva es el material que se toma del paciente y se traslada al laboratorio de Microbiología para su estudio (orina, heces, LCR, pus, sangre, etc.). Para los estudios serológicos, la muestra clínica siempre es la sangre del paciente que se deja coagular y de la que se obtiene el suero. En el capítulo 12, *Diagnóstico etiológico* se hace referencia detallada a la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico.

En la figura 1.6 se resume de modo esquemático el proceso diagnóstico de una enfermedad infecciosa. La elección de los métodos o las técnicas más adecuadas para efectuar el diagnóstico microbiológico varía dependiendo del microorganismo que se sospecha como causante de la infección, de la localización de la infección y de los recursos técnicos y económicos disponibles.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de las enfermedades infecciosas se basa en la administración de antibióticos. En algún caso se dispone de protocolos precisos para tratar determinadas infecciones, pero en otros la terapéutica se ha de individualizar según el agente causal y las características del paciente. No hace falta señalar la trascendencia histórica del descubrimiento de los antimicrobianos y su importancia sanitaria, social y económica. Debido a la rapidez con que se producen los cambios en este ámbito, este texto no incluye los tratamientos ni la profilaxis de las enfermedades infecciosas. Diversas guías terapéuticas de publicación anual aportan información actualizada sobre este tema⁸.

En ocasiones, para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, son más importantes determinadas acciones, como el drenaje de un absceso o la eliminación de un cuerpo extraño (litiasis renal, catéter, sonda, la limpieza quirúrgica de una zona necrótica, etc.) que la administración de antibióticos.

Siempre que sea posible, ha de evitarse el contagio con la fuente de infección, lo que es de gran importancia para evitar la difusión de las enfermedades de transmisión sexual y las infecciones intrahospitalarias. Para

⁸ Guía de terapéutica antimicrobiana. Mensa J y cols. Masson, Barcelona; The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Gilbert DN y cols. Antimicrobial Therapy Inc., USA; Compendio de terapéutica antiinfecciosa. Bartlett JG. Waverly Hispanica SA, Madrid. Todas estas Guías terapéuticas se actualizan anualmente. También pueden consultarse los protocolos terapéuticos publicados, como «Guidelines from the Infectious Diseases Society of America (IDSA)», en www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines.

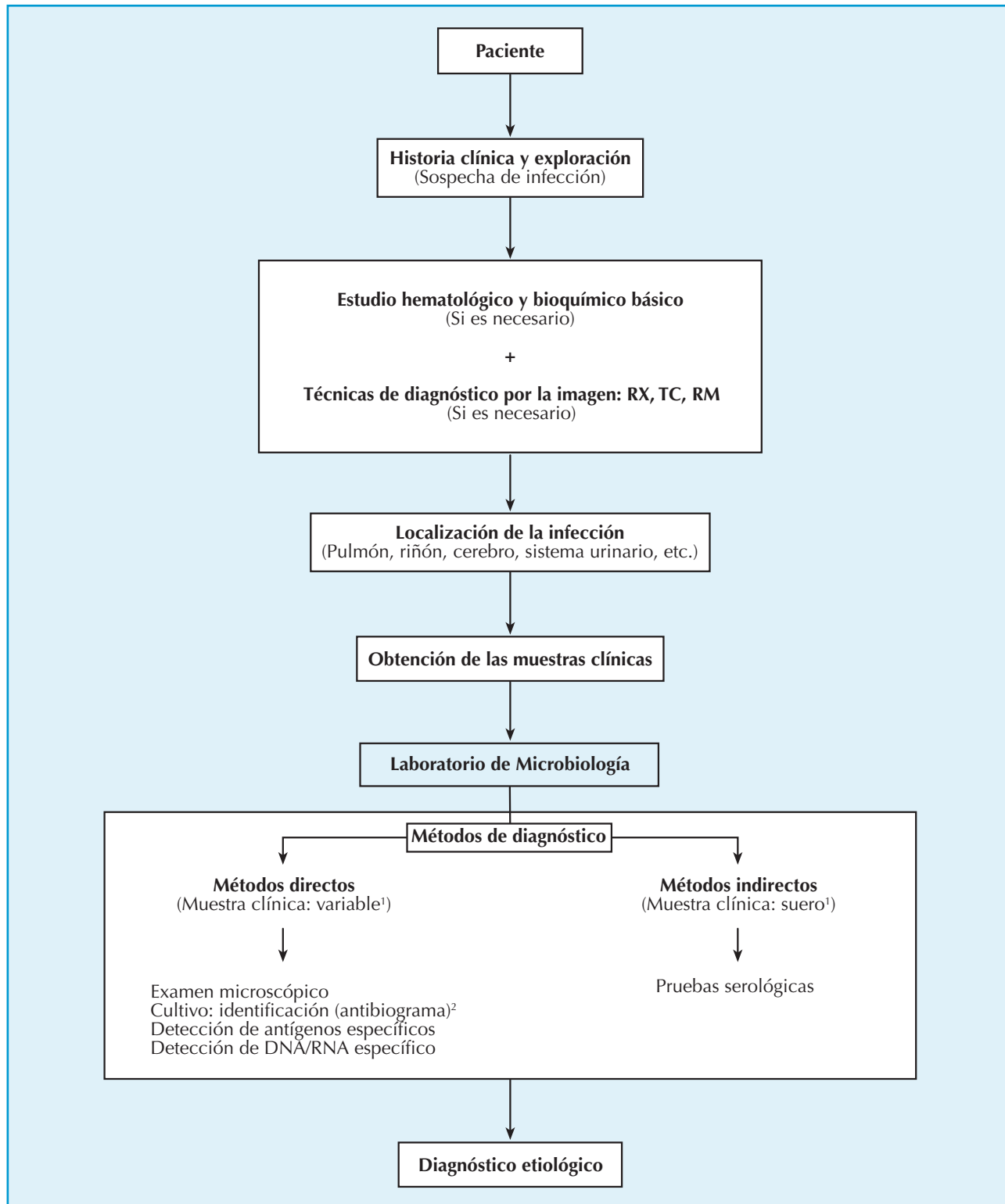


Figura 1.6. Diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas.

1. La muestra clínica que ha de recogerse depende del lugar de la infección; por ejemplo, en una infección urinaria se tomará orina; en una gastroenteritis, heces; en una neumonía se recogerá esputo u otra muestra del aparato respiratorio; en una meningitis, líquido cefalorraquídeo y en las supuraciones, pus. La muestra para las pruebas serológicas es el suero.

2. Los microorganismos aislados por cultivo deben identificarse mediante procedimientos adecuados. Por otra parte, el antibiograma es una técnica que permite conocer la sensibilidad y resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos. En rutina se efectúa únicamente para algunas bacterias, hongos y virus.

evitar las toxiinfecciones alimentarias, debe asegurarse de que el agua y los alimentos no vehiculan microorganismos patógenos. La profilaxis también se basa en la vacunación cuando se dispone de vacunas eficaces. Algunas enfermedades infecciosas son de declaración

obligatoria a las autoridades sanitarias. Unas son de declaración individualizada, debiendo indicarse el nombre de la persona afecta, y otras de declaración numérica, debiendo informarse anónimamente el número de casos vistos cada semana⁹.

⁹ *Enfermedades de declaración individualizada en España:* amebiasis, botulismo, brucelosis, carbunco, cólera, difteria, fiebre botanosa, fiebre amarilla, fiebre tifoidea y paratifoidea, hepatitis A, hepatitis B, otras hepatitis víricas, hidatidosis, legionelosis, leishmaniasis, lepra, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* b, enfermedad meningocócica, meningitis tuberculosa, paludismo, parotiditis, peste, poliomiелitis, rabia, rubéola, rubéola congénita, sarampión, shigelosis, sífilis congénita, tétanos, tétanos neonatal, tifus exantemático, tosferina, triquinosis, tuberculosis pulmonar, otras tuberculosis (menos pulmonar y meningitis).

Enfermedades de declaración numérica en España: enteritis y diarrea (se excluye la disentería), escarlatina, gripe, infección genital por clamidia, infección gonocócica, leptospirosis, otras enfermedades de transmisión sexual, oftalmía neonatal, neumonía, sífilis, varicela.