

PRINCIPALES GRUPOS DE SERES VIVOS CON CAPACIDAD PATÓGENA PARA EL HOMBRE

V. Ausina Ruiz y G. Prats Pastor

PRINCIPALES GRUPOS DE SERES VIVOS

Unidades estructurales básicas de los seres vivos: células procariotas y eucariotas. Virus

Todos los organismos vivos tienen una composición química común, con presencia invariable de tres tipos de macromoléculas orgánicas complejas: proteínas, ácido desoxiribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA). Además, todos los organismos realizan ciertas actividades químicas comunes, conocidas en su conjunto por *metabolismo*. Entre las distintas clases de organismos existen muchas diferencias en los detalles metabólicos; sin embargo, todos están obligados a sintetizar los constituyentes universales de la materia viva a partir de unidades químicas estructurales externas y a generar la energía necesaria para tales actividades sintéticas almacenada en los enlaces del adenosintrifosfato (ATP), ricos en energía. Todos los seres vivos dependen de la disposición de sustratos químicos y energía para la biosíntesis y la reproducción.

Todos ellos están constituidos por células y, en los pluricelulares, su crecimiento es el resultado de la división celular, con un aumento de su número total.

Las propiedades anteriormente descritas son comunes a plantas, animales y microorganismos, a pesar de sus grandes diferencias en cuanto a tamaño, forma y estructura interna. Los virus no pueden ser considerados organismos; son entidades biológicas de estructura subcelular, con un conjunto de propiedades diferenciadas.

Los primeros seres vivos que aparecieron sobre la tierra eran microorganismos unicelulares cuyo metabolismo no consumía oxígeno, eran anaerobios que con el tiempo desarrollaron el proceso de la fotosíntesis para captar la energía de la luz solar con la consi-

guiente liberación de oxígeno como producto de desecho, el cual lentamente se acumuló en la atmósfera. La presencia de oxígeno también condujo a la formación de la capa de ozono que protege a los seres vivos de la letal radiación ultravioleta del sol. Como resultado fueron estableciéndose gradualmente las condiciones fisicoquímicas que ahora prevalecen sobre la tierra y que permitieron la evolución hacia formas de vida más complejas y activas. Así hace más de 1.500 millones de años, a partir de una célula ancestral con un cromosoma, pero sin verdadero núcleo (*procariota*), debió originarse un tipo de células de estructura más compleja y con potencial evolutivo superior, las células *eucariotas*, provistas de núcleo. Todos los seres vivos actuales, excepto las bacterias, están constituidos por células eucariotas. Las células eucariotas primitivas se diversificaron para dar lugar a una línea evolutiva heterótrofa: protozoos, hongos y animales y otra autótrofa: algas y plantas.

Los protozoos han permanecido unicelulares. Otros grupos de seres vivos, como las algas y los hongos, existen como formas de vida unicelulares o se agrupan formando estructuras pluricelulares sin apenas diferenciación o especialización funcional en tejidos. Finalmente, otros fueron capaces de agruparse y diferenciarse, realizando funciones complementarias entre sí, para formar seres pluricelulares complejos como las plantas y los animales. Las bacterias y las algas verdeazules de la actualidad representan formas que han evolucionado con cambios relativamente pequeños desde los más tempranos grupos de procariotas.

Las cianobacterias y otras bacterias simbióticas, son capaces de convertir el nitrógeno de la atmósfera en compuestos nitrogenados, poniéndolos a disposición de las plantas en crecimiento.

En cuanto al origen de los virus existen diversas teorías, entre ellas la que postula que han surgido a partir de fragmentos desprendidos del material genético de organismos celulares. Estos fragmentos, como resultado de su separación del resto del sistema genético, adquirieron la capacidad de multiplicarse más rápidamente que los otros constituyentes de la célula. Este crecimiento no regulado provocaría una perturbación en la célula y, finalmente, su muerte. Al liberarse después de morir la célula, los fragmentos genéticos fueron capaces de asegurar su propia perpetuidad penetrando en células adyacentes sanas y multiplicándose allí. Originalmente pasaron de célula a célula en forma de simple ácido nucleico, con una estructura semejante a la de los actuales plásmidos, pero posteriormente adquirieron la capacidad de dirigir en la célula infectada la síntesis simultánea de una proteína destinada a encerrar y proteger los fragmentos del ácido nucleico, para que de esta forma su paso de célula a célula se convirtiera en una operación mucho menos peligrosa y aventurada.

El origen común de las células actualmente existentes en la biosfera hace que, si bien presentan entre sí diferencias, algunos elementos estructurales y funciones básicas sean semejantes en todas ellas, habiendo sido fijadas y conservadas por la evolución. Así, el código

genético y el mecanismo de su transcripción y traducción para la síntesis proteica ha permanecido prácticamente inalterado en todas las células, como también lo están las vías centrales del metabolismo, con sus enzimas esenciales.

Las células **procariotas** presentan una morfología y estructura relativamente uniforme y su evolución se ha producido en el sentido de una gran diversificación de sus actividades metabólicas, de manera que pueden obtener energía y efectuar biosíntesis a partir de prácticamente cualquier sustrato existente en la tierra. En las células eucariotas, por el contrario, las vías metabólicas se reducen en la práctica a dos, la fotosíntesis y la respiración aerobia, habiendo evolucionado hacia una gran diversificación morfológica y una mayor capacidad para responder a estímulos físicos y químicos ambientales y para diferenciarse formando organismos pluricelulares (Tabla 1).

Las células procariotas poseen un tamaño medio de 1-5 μm . Su citoplasma es un compartimento único que contiene granulaciones con sustancias de reserva y gran cantidad de ribosomas en los que tiene lugar la síntesis proteica. Está rodeado por una membrana celular que puede presentar invaginaciones y que, tanto en las células procariotas como en las eucariotas, está formada por

Tabla 1
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE CÉLULAS PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS

Características	Eucariotas	Procariotas
Grupos de seres vivos	Algas, hongos, protozoos, vegetales y animales	Bacterias
Tamaño medio (aproximado)	> 5 μm	1-5 μm
Estructuras nucleares:		
Membrana	Membrana clásica	Ausencia de membrana nuclear Contiene enzimas respiratorios y participa en la división celular
Cromosomas	Filamentos de DNA	Filamento único, cerrado, de DNA
Organúlos intracitoplásmicos:		
Mitocondrias	Presente	Ausente
Aparato de Golgi	Presente	Ausente
Retículo endoplásmico	Presente	Ausente
Ribosomas (coeficiente de sedimentación)	80S	70S
Membrana celular	Con esteroides	Sin esteroides (con excepción de los micoplasmas)
Pared celular	Ausente o formada por quitina o celulosa	Estructura compleja con un componente característico, el peptidoglicano o mureína
Movimiento	Los flagelos, si existen, son de estructura compleja	Los flagelos, si existen, son de estructura simple
Reproducción	Sexual y asexual	Asexual (fisión binaria)
Respiración	Por medio de mitocondrias	A través de la membrana citoplásmica

proteínas y fosfolípidos. La membrana de las células procariotas, a diferencia de la de las eucariotas, no contiene esteroides; la única excepción la constituyen los micoplasmas (bacterias que no poseen pared celular). La membrana citoplasmática permite a las células vivas mantener en su interior un ambiente químico relativamente constante, aunque se produzcan cambios considerables en el medio externo. Es una estructura activa que actúa como barrera osmótica selectiva, regulando los intercambios de sustancias, a su través, con el medio externo a la célula gracias a la presencia de unos enzimas llamados permeasas.

En las células procariotas, la membrana citoplasmática es el lugar de actuación de diversos enzimas respiratorios, como el sistema citocromo-oxidasa, que participa en el transporte de electrones y desempeña una función esencial en la generación de ATP, semejante a la función de las mitocondrias en las células eucariotas.

En las células eucariotas existen, aparte de la membrana citoplasmática, otros sistemas de membranas intracitoplasmáticas, entre las que se incluyen la membrana nuclear, las del retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y las que limitan las mitocondrias y otros orgánulos.

Algunas células eucariotas, debido a la plasticidad de su membrana, a la presencia de filamentos intracitoplasmáticos de actina y a la existencia de corrientes citoplásmicas, son capaces de moverse sobre un soporte rígido mediante la emisión de pseudópodos que, fijándose a distancia, permiten desplazar el cuerpo de la célula. Los pseudópodos son los responsables del movimiento ameboide y de los fenómenos de incorporación de sustancias sólidas (*fagocitosis*) o líquidas (*pinocitosis*), mediante la formación de vacuolas rodeadas de membrana.

El movimiento, en las células eucariotas, también puede deberse a la existencia de un órgano locomotor constituido por *cilios* (apéndices cortos y numerosos) o *flagelos* (de número escaso y mayor longitud).

Las células procariotas pueden moverse también mediante flagelos que tienen una estructura proteica, aunque diferente de la de los flagelos de las células eucariotas. Su naturaleza proteica confiere a los flagelos bacterianos un carácter muy inmunogénico (antígenos H).

Las *fimbrias* son filamentos externos microtubulares, rígidos y cortos, formados de modo semejante a los flagelos por agregación de múltiples subunidades proteicas, por lo que poseen también capacidad antigénica. Están implantados por toda la superficie de la bacteria y su función consiste en adherirse a las superficies mucosas, por lo que pueden jugar un papel importante en la patogenicidad de las infecciones bacterianas.

Externamente a la membrana citoplasmática se dispone una *pared* rígida que, en las células procariotas, tiene una estructura y composición específica (peptidoglicano). La *pared* rígida de los hongos está formada fundamentalmente por quitina. En las células vegetales la pared celular está formada por unidades de glucosa que se depositan externamente en forma de celulosa. Los protozoos y las células animales carecen de pared.

Las células eucariotas son de mayor tamaño que las procariotas (entre 5 y 200 μm) y presentan una estructura más diferenciada. Su citoplasma se caracteriza por la presencia de diversas estructuras organizadas y un citoesqueleto compuesto por microtúbulos y microfilamentos.

La síntesis proteica tiene lugar en los *ribosomas*. Son orgánulos compuestos de dos subunidades encajadas, una ligeramente más pequeña que la otra, lo que les confiere un aspecto parecido al de las calabazas utilizadas como flotadores. Los de las células eucariotas son de mayor tamaño que los de las células procariotas y pueden encontrarse libres en el citoplasma o adosados a las membranas del *retículo endoplásmico*, el cual consta de un sistema de cisternas y de canales aplanados que se comunican y atraviesan la célula en todas direcciones. Está en comunicación con la membrana citoplasmática y con la membrana nuclear que, de hecho, es una parte de este complejo sistema de membranas. Tiene funciones de almacenamiento, procesamiento y transporte de sustancias a través del citoplasma.

El *aparato de Golgi* es otra estructura membranosa y tubular, sin ribosomas adheridos. Prepara y almacena productos para su transporte intracelular y para la eliminación al exterior por exocitosis. Este proceso es inverso al de la fagocitosis, en la que una parte de la membrana citoplasmática se separa para formar una vesícula intracelular.

Los *lisosomas* son vesículas ovoides formadas en el aparato de Golgi que contienen enzimas hidrolíticas capaces de descomponer una gran variedad de macromoléculas. Intervienen en los procesos de fagocitosis y digestión intracelular.

Las *mitocondrias* son estructuras esferoidales o alargadas, rodeadas de una doble membrana cuya hoja interna forma unas invaginaciones laminares o crestas. Representan el centro respiratorio y energético de la célula, pues contienen los sistemas enzimáticos que regulan las reacciones de óxido-reducción y de fosforilación oxidativa que intervienen en el almacenamiento de energía en forma de ATP, necesario para la biosíntesis. Estos orgánulos funcionan en parte como entidades autónomas. Poseen DNA y ribosomas propios que les permiten su replicación. Existe la teoría de que las mitocon-

drias fueron en un principio organismos procariotas independientes que penetraron en el citoplasma de células de mayor tamaño e iniciaron allí una existencia endosimbiótica. Las actuales células eucariotas serían pues, según esta teoría, el resultado de la fusión entre una célula preeucariota ancestral y células procariotas.

Los **cloroplastos** tienen también su propio DNA y se autorreplican, por lo que se cree que también tienen un origen bacteriano. Son orgánulos de forma lenticular o filamentosos que se encuentran en las células eucariotas fotosintéticas. Contienen el aparato fotosintético, constituido por pigmentos de captación de energía radiante, el centro de reacción con clorofila y una cadena de transporte de electrones a través de la cual se genera ATP.

El **núcleo** de las células eucariotas está separado del citoplasma por la *membrana nuclear*. Contiene el material genético que durante la división celular se condensa formando los cromosomas. Cada especie eucariota presenta un número constante y fijo de cromosomas.

Las células procariotas no tienen un verdadero núcleo. Su material genético está formado por una larga cadena de doble hélice de DNA estrechamente plegada y libre en el citoplasma, ya que carece de membrana envolvente. Esta estructura de DNA se organiza como cromosoma circular único en el momento de la división de la célula bacteriana.

Las células procariotas se reproducen por fisión binaria transversal. Cuando se multiplican en un medio líquido quedan libres en suspensión. Pero si lo hacen sobre una superficie sólida, tras su división, las células quedan en contigüidad y se acumulan en unas masas localizadas conocidas con el nombre de **colonias**.

Aunque, como acabamos de ver, la reproducción de las células procariotas es asexual, para evolucionar genéticamente no dependen solamente de las mutaciones cromosómicas. Este fenómeno, aunque importante, es demasiado restringido para las necesidades adaptativas que exigen los rápidos cambios del medio ambiente. Por ello, las bacterias han desarrollado una serie de *mecanismos de intercambio genético*:

Transformación. Algunas especies bacterianas pueden aceptar fragmentos de DNA tras la lisis de otras bacterias. Una vez dentro de la bacteria receptora, el DNA debe sufrir un proceso de recombinación genética que lo integrará en el cromosoma receptor, permitiendo de esta forma su expresión.

Conjugación. Este mecanismo de transferencia se realiza por contacto físico entre dos bacterias mediante unas estructuras proteicas microtubulares o filamentosas llamadas *pili*, que facilitan la aproximación de las bacterias para que tenga lugar la conjugación. El DNA transferido puede integrarse en el DNA cromosómico o bien quedar libre en el citoplasma bacte-

riano. Estos fragmentos circulares de DNA extracromosómico se denominan **plásmidos** y tienen la capacidad de replicarse con autonomía respecto al cromosoma.

Transducción. Un fragmento del DNA bacteriano (cromosómico o plasmídico) es transferido de una bacteria a otra por medio de un *bacteriófago* (virus parásito de bacterias). Algunos genes víricos se expresan en este estado conjuntamente con el DNA bacteriano y dan lugar a la producción de proteínas que antes no poseía la bacteria, fenómeno conocido como *conversión*. Por ejemplo, el bacilo diftérico no produce la toxina responsable del cuadro clínico excepto cuando adquiere un bacteriófago denominado profago β , que la codifica.

La multiplicación de las células eucariotas puede producirse por división simple o por reproducción sexual, que comporta la formación de células reproductoras especializadas llamadas **gametos**. La fusión de dos gametos da lugar a una célula llamada **cigoto**, que se multiplica y desarrolla para formar un organismo semejante al de los dos progenitores.

Seres vivos con capacidad patógena para el hombre

Cuando se inició el estudio de los microbios y parásitos se trató de incluirlos en alguno de los dos grandes reinos de la naturaleza conocidos, el de los animales y las plantas. (**Animalia** y **Plantal**). Los microorganismos poseían un rasgo que los definía y a su vez los diferenciaba de los animales y de los vegetales, concretamente su organización biológica elemental, pues la de los animales y vegetales era evidentemente mucho más compleja.

La mayor parte de los microorganismos son seres unicelulares. Aunque también pueden ser multicelulares, pero en este caso están compuestos por células indiferenciadas que al asociarse no forman tejidos con funciones especializadas, sino que cada una de ellas constituye un organismo completo e independiente dotado de su propia capacidad de reproducción.

Por todo ello, en 1866, uno de los discípulos de Darwin, el zoólogo alemán Haeckel, propuso como solución la creación de un tercer reino, el **Protista** (o **Protoctista** según Hogg y Copeland), que incluiría a los seres vivos dotados de una organización biológica elemental.

Los animales y vegetales, así como los protistas, están formados por células eucariotas; pero estos últimos se caracterizan por su organización biológica elemental.

Teniendo en cuenta que dentro de los procariotas solo se encuentran las bacterias, se decidió la creación de un cuarto reino, el reino **Monera** (del griego *monos*, que significa «solo»).

En consecuencia el reino **Protista** quedó restringido a dos grandes grupos, algas y protozoos. Los primeros

son fotosintetizadores autótrofos uni o pluricelulares (utilizan para su anabolismo sustancias inorgánicas que incorporan del medio) y los segundos heterótrofos unicelulares (obtienen la energía a partir de sustancias orgánicas).

Los hongos han sido agrupados tradicionalmente junto a las plantas, pero no existe ninguna duda de que constituyen realmente una línea evolutiva independiente, por lo que forman también un único reino, *Fungi*.

Quedan fuera de esta clasificación los virus, seres de estructura subcelular y tamaño ultramicroscópico, que forman un grupo aparte, no incluido, al igual que los viroides y los priones, en ninguno de los reinos de la naturaleza.

INTERRELACIONES ENTRE LOS SERES VIVOS. SIMBIOSIS, COMENSALISMO Y PARASITISMO

Durante el proceso evolutivo que han sufrido los diferentes grupos de organismos, estos han tenido que adaptarse, no solo al ambiente, sino también a las condiciones impuestas por la presencia simultánea de otros organismos. Todos se originaron como seres de vida libre e independiente, pero fueron obligados a competir con otros para su existencia. Solo aquellos que desarrollaron ajustes y adaptaciones satisfactorias fueron capaces de sobrevivir. Entre estas adaptaciones están las asociaciones entre organismos (*simbiosis*; Bary 1879).

Las asociaciones entre organismos pueden ser ocasionales o temporales, pero en otros casos pueden tener un carácter obligado o permanente (si no se establecen los individuos mueren).

Existen interrelaciones entre individuos de una misma especie y también entre organismos que pertenecen a especies distintas.

Puede ocurrir que los organismos asociados (*simbiontes*) obtengan un beneficio mutuo (*mutualismo*), o bien que como consecuencia de su relación uno de los organismos resulte perjudicado, como en el *parasitismo* o la *enfermedad infecciosa*. El organismo causante del daño se denomina *parásito* o *patógeno*.

El parasitismo es un fenómeno general de adaptación, mediante el cual muchas especies, tanto eucariotas como procariotas, resuelven su existencia en la biosfera. Se puede definir a un *parásito* como aquel ser vivo que habita en la superficie o en el interior de otro organismo, denominado *hospedador* (*), del que obtiene las sustancias nutritivas y en el que encuentra el ambiente necesario para su desarrollo y multiplicación, viviendo, por tanto, a sus expensas y causándole un daño o perjuicio.

No existen diferencias esenciales entre las enfermedades infecciosas y las parasitarias. Ambas son fruto de perturbaciones ocasionadas directamente por el agente patógeno o por sustancias liberadas por él, o bien consecutivas a las diversas formas en que el hospedador reacciona para contener al parásito.

El parásito es generalmente una especie más pequeña que el hospedador. Un parásito bien adaptado no destruye inmediatamente a su hospedador, pues cuando esto ocurre, el parásito deja de obtener consecuentemente beneficio del mismo.

Existen adaptaciones tan marcadas que sugieren que estas interrelaciones han existido durante mucho tiempo, probablemente durante centenares de miles o millones de años.

Otros grupos de parásitos parecen haber adquirido más recientemente el tipo de vida parasitaria y algunos de ellos no se han adaptado todavía a un parasitismo irreversible. Finalmente, hay otros que apenas están empezando a desarrollar las adaptaciones más tempranas al parasitismo.

El carácter patológico de la asociación se manifiesta fundamentalmente cuando la misma es reciente. Cuando lleva tiempo establecida puede darse el caso de que se llegue a un equilibrio hospedador-parásito.

Se denomina *infección* a la presencia y multiplicación de microorganismos en los tejidos del hospedador; ahora bien, la respuesta del hospedador a la infección es muy variable y depende de las interacciones de muchos factores propios del hospedador y del agente infeccioso. Puede oscilar desde la simple *colonización* de un epitelio, al cual los microorganismos se han adherido y en donde se reproducen sin producir daño ni sintomatología (colonización, infección subclínica o inaparente), hasta enfermedad manifiesta.

La *enfermedad infecciosa* es pues la expresión clínica de la infección e indica que los microorganismos no solo están presentes y se multiplican en los tejidos, sino que además provocan en el hospedador alguna perturbación, de modo que aparecen signos y síntomas de enfermedad. Producen alteraciones macroscópicas y microscópicas en los órganos y tejidos y desencadenan la activación de los mecanismos de defensa del organismo, como la migración de leucocitos polimorfonucleares al lugar de la infección y la formación de anticuerpos.

(*) Con frecuencia se utiliza la palabra «huésped» para designar a un organismo vegetal o animal sobre el cual o a costa del cual vive un parásito (tal vez debido a una primitiva traducción poco afortunada del vocablo inglés «host», que tanto puede significar «huésped» como «hospedador»). Creemos que ello puede inducir a confusión, por lo que preferimos emplear el término «hospedador», ya que es el que realmente define el concepto que se pretende expresar.

Una enfermedad infecciosa puede estar *localizada*, es decir, limitada a una zona circunscrita, o bien *generalizada*, cuando, a través del torrente sanguíneo, pasa a afectar a todo el organismo, pudiendo ocasionar un cuadro de *sepsis* que se define como la respuesta sistémica a la invasión masiva.

Esta definición, *sensu stricto*, excluye algunas formas toxigénicas de enfermedad (por ejemplo, enteritis estafilocócica por toxina preformada en los alimentos).

El término *enfermedad transmisible* se puede considerar sinónimo de enfermedad infecciosa, ya que designa a aquellos procesos patológicos que pasan de un hospedador a otro por cualquier mecanismo.

La predisposición del hospedador a la infección está condicionada por el estado de sus defensas naturales y grado de inmunidad adquirida, que el agente patógeno deberá superar para llegar a provocar enfermedad. Los microorganismos que no son capaces de hacerlo no son patógenos. Los microorganismos no patógenos que colonizan a los animales o al hombre sin dañarlos se denominan *comensales*. Otros pueden coexistir con el hospedador en una tregua que solo se rompe ocasionalmente al producirse algún fallo en los mecanismos de defensa o resistencia; a estos se les llama *patógenos oportunistas* y entre ellos se encuentran tanto microorganismos comensales como otras del medio ambiente.

Finalmente, hay otros que superan rápidamente las defensas naturales de los tejidos, produciendo siempre enfermedad cuando infectan; se denominan *patógenos primarios*.

El término *virulencia*, que a veces se utiliza como sinónimo de *patogenicidad*, debe reservarse para indicar el *grado* de patogenicidad de una determinada cepa de microorganismo para un tipo dado de hospedador. Depende de ambos, así como de las condiciones en que se encuentran. La virulencia puede variar de un modo amplio dentro de una misma especie microbiana. No son raras las variantes avirulentas de especies bacterianas o víricas patógenas.

El número de especies vivientes capaces de infectar al hombre y hacerlo enfermar alcanza varios centenares, con diferencias considerables en sus características. Algunos patógenos son conocidos desde épocas prehistóricas, como los gusanos y artrópodos; en cambio, en el caso de los protozoos, bacterias y virus, debido a su tamaño microscópico, no se ha sabido de su existencia hasta fechas relativamente recientes.

No fue hasta hace poco más de un siglo que el hombre se dio cuenta de que los microbios, descubiertos a finales del siglo XVII por Anton van Leeuwenhoek, un comerciante holandés aficionado a la óptica, podían ser los agentes causales de enfermedades infecciosas que, desde siempre, habían afligido a la humanidad.

Antes de esta época, la observación de los fenómenos de putrefacción de la materia orgánica, de las mismas enfermedades infecciosas, las fermentaciones y otros procesos naturales había llevado ya a considerar la posible existencia de los microorganismos.

A mediados del siglo XIX, la teoría microbiana de las enfermedades transmisibles, estaba conceptualmente madura; los trabajos experimentales de Louis Pasteur y Robert Koch permitieron confirmarle definitivamente.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICAS DE LOS AGENTES CAUSALES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Virus

Los virus son fragmentos de ácido nucleico, DNA o RNA, capaces de multiplicarse en una célula y pasar a otras para iniciar un nuevo ciclo de replicación. Como los ácidos nucleicos son muy vulnerables en el medio extracelular, antes de abandonar las células en las que se han multiplicado, se rodean de una cubierta de estructura proteica, denominada cápside. Algunos, además, están rodeados por fuera de la cápside de una envoltura, llamada peplo, de estructura lipídica. Los virus estructuralmente completos se denominan viriones, y poseen un tamaño ultramicroscópico (20-300 nm) por lo que únicamente son visibles mediante el microscopio electrónico.

Los virus envueltos se inactivan por los agentes físicos y químicos, debido a la fragilidad del peplo, por lo que la transmisión entre huéspedes se hace por contacto íntimo de persona a persona (virus de la gripe, virus del herpes u otros); en tanto que los desnudos, más resistentes, pueden permanecer y transmitirse a través del medio ambiente (virus de la poliomielitis, virus de la hepatitis A u otros).

La mayoría de las proteínas, tanto las internas asociadas al genoma (estructurales y enzimáticas) como las de la cápside, las de matriz situadas por debajo de la envoltura y las glicoproteínas de la envoltura, son antigénicas. Los antígenos de localización interna suelen ser comunes en grupos de virus relacionados, como los que forman una familia o un género, en tanto que los externos (los de la cápsida y glicoproteínas de la envoltura) son generalmente específicos y permiten diferenciar dentro de un género varias especies o serovariedades. En determinados grupos de virus, los diferentes serotipos causan procesos patológicos diferentes (por ejemplo, el adenovirus tipo 40 causa enteritis y el tipo 7, infecciones respiratorias). En algunos virus se produce variabilidad de las estructuras antigénicas superficiales en el tiempo (derivas antigénicas). En algunos con gran capacidad de difusión, como el virus gripal, estas derivas

antigénicas pueden ser causa de importantes epidemias o pandemias, al no disponer la población de anticuerpos neutralizantes frente a la nueva variante del virus. Algunos antígenos víricos se hacen expresivos en las células parasitadas durante la replicación vírica y pueden ser detectados en su interior o en la superficie celular por técnicas inmunológicas mediante microscopía de fluorescencia, lo que permite reconocer las células infectadas por el virus. Además, frente a estas células en las que en su superficie se expresan antígenos de codificación vírica, se produce una respuesta inmune que puede ser más lesiva para la célula parasitada que la propia lesión citopática vírica directa.

Los virus carecen de sistemas para obtener y almacenar energía y para efectuar la síntesis proteica, por ello son simbioses obligados de las células, tanto procariotas como eucariotas, de las que dependen para su replicación.

La replicación de los virus tiene lugar tras su penetración, previa adhesión a receptores específicos, en la célula huésped por endocitosis. Después de la liberación del material genético por proteólisis inespecífica, la replicación se produce dependiendo de que el tipo de genoma sea DNA o RNA por procesos bastante heterogéneos. Presenta particularidades incluso dentro del mismo grupo de virus. Los puntos cardinales y comunes de la replicación vírica son: la formación de un RNA mensajero que dirige en los ribosomas la síntesis de proteínas de codificación vírica, la replicación del ácido nucleico y el ensamblaje de todas las estructuras para formar los viriones maduros que serán liberados al exterior. Los virus DNA se multiplican en el núcleo de la célula parasitada y utilizan DNA polimerasa celular para su replicación, excepto el de la viruela y afines que poseen una DNA polimerasa propia. En el núcleo se transcribe RNA mensajero complementario del DNA vírico, y estos mensajeros salen al citoplasma iniciando la síntesis proteica. Los virus RNA se multiplican en el citoplasma de la célula; en algunos, llamados de polaridad positiva, su ácido nucleico puede actuar directamente como mensajero en los ribosomas y otros, de polaridad negativa, tienen una secuencia de bases complementaria a la del mensajero y no pueden actuar como tal, por lo que debe efectuarse previamente una copia del mismo, la cual sí que actúa como mensajero. Esta copia se produce por la acción de una RNA-polimerasa propia del virus. Tienen un interés especial los retrovirus, que poseen una DNA-polimerasa-RNA dependiente (transcriptasa inversa). En ellos se transcribe DNA bicatenario a partir del RNA vírico mediante la transcriptasa inversa propia del virus. Este DNA se integra en el DNA de la célula parasitada. Posteriormente las RNA polimerasas celulares pueden transcribir DNA de diversa longitud tomando como molde el DNA integrado.

Estos fragmentos de RNA actúan como mensajeros para la síntesis de proteínas y capsómeros que permitirán la formación del virión, cuyo genoma está constituido por copias completas de RNA efectuadas sobre el DNA integrado.

Algunos virus de interés en patología humana no pueden propagarse si no se asocian, en las células que parasitan, a otro virus del que dependen para su replicación. Así, los virus adenoasociados, o el de la hepatitis D, requieren para su propagación y persistencia en la naturaleza la coinfección con adenovirus y virus de la hepatitis B, respectivamente.

Los virus pueden aislarse y propagarse por cultivo en líneas celulares. La estructura antigénica constituye el carácter más utilizado para su diferenciación e identificación.

Muchos de los virus que infectan al hombre le causan enfermedad, ya que al replicarse en las células las lesionan, de modo directo o por mecanismo inmune, produciendo alteraciones patológicas más o menos importantes. Algunos virus, aparte de su potencial acción citopática sobre las células que infectan, poseen capacidad oncogénica.

La mayoría de las enfermedades causadas por virus en el hombre suelen ser de curso agudo y autolimitadas (gripe, rubéola, parotiditis...). Otras pueden ser recidivantes (herpes simple) y/o crónicas (hepatitis B) por estar causadas por virus que son capaces de mantenerse en estado de latencia en el organismo después de la primoinfección. Entre las enfermedades persistentes, algunas progresan más lentamente, dando lugar a enfermedades «lentas», que ocasionan síntomas de aparición tardía y progresiva, afectando con frecuencia al sistema nervioso central (SNC).

En efecto, los virus que permanecen en las células después de la curación se denominan persistentes. Los virus persistentes que no se replican están en latencia (latentes). Si se replican y dan manifestaciones clínicas durante períodos esporádicos, generalmente cortos, para volver a la latencia se dice que causan recidivas (recidivantes). Si se replican de modo persistente o durante períodos de tiempo muy dilatados y generalmente a bajo nivel, dando lugar a sintomatología y lesiones más o menos graves, se dice que están en fase crónico-activa.

El diagnóstico de las infecciones víricas se hace mediante observación de las lesiones citopáticas características (cuerpos de inclusión), detección de antígenos específicos o de fragmentos específicos del genoma en el material clínico remitido para estudio, o por aislamiento del virus en cultivo celular a partir de ese material. Las pruebas serológicas son también importantes en el diagnóstico virológico.

La clasificación de los virus se efectúa en base a sus características morfológicas, químicas y de hospedador;

en patología infecciosa es común agrupar algunos virus en función de la enfermedad que causan, estudiando conjuntamente virus que poseen características heterogéneas (virus respiratorios, causantes de hepatitis, onco-génicos...).

La respuesta inmunológica humoral, medida por anticuerpos, constituye un mecanismo eficaz de defensa frente a muchas infecciones víricas. Algunos anticuerpos dirigidos contra proteínas que tienen un papel importante en la adhesión y penetración intracelular son fundamentales en la prevención y resolución de infecciones (anticuerpos neutralizantes). El conocimiento de las estructuras antigénicas involucradas en la patogénesis ha facilitado el diseño de vacunas eficaces. La respuesta inmune celular también constituye un importante mecanismo de defensa específico, en particular frente a los virus persistentes.

Se dispone de un número reducido, pero cada vez mayor, de sustancias antivíricas de eficacia heterogénea. Por el contrario, se dispone de numerosas vacunas, la mayoría de las cuales son de gran eficacia.

Los virus no sólo infectan a todas las especies de eucariotas, sino que también son frecuentes en bacterias; estos últimos se denominan *bacteriófagos* o simplemente *fagos*.

Los *viroides* son patógenos ultramicroscópicos distintos de los virus; están formados por RNA, tienen un tamaño aún más pequeño que los genomas víricos y carecen de cubiertas proteicas. Solamente se conoce la existencia de viroides en plantas. Al igual que los virus, se cree que se originaron a partir de genomas de bacterias y eucariotas.

Bacterias

La mayoría de las bacterias poseen un tamaño variable de 0,2 a 5 μm , pudiendo ser observadas al microscopio óptico.

Presentan estructura de célula procariota. La pared bacteriana es una estructura rígida, situada por fuera de la membrana citoplásmica, constituye un exoesqueleto. Su composición química básica está formada por un polímero de dos aminoazúcares (N-acetil glucosamina y N-acetil murámico) que se alternan para formar filamentos. Estos polímeros se fijan entre sí por pequeños péptidos. Del N-acetil murámico se originan unos tetrapéptidos los cuales se enlazan por otros puentes peptídicos.

Según las características de su pared celular las bacterias pueden dividirse en dos grandes grupos, que se diferencian fácilmente entre sí al observarlas al microscopio óptico después de haber sido teñidas por el método de Gram. En esta técnica de tinción, desarrollada por Christian Gram en 1883, se utiliza como colorante el violeta de genciana. Después de esta primera tinción,

se descolora la preparación con alcohol y acetona. Unas bacterias, las grampositivas, resisten la descoloración y persisten teñidas de violeta intenso, mientras que otras, las gramnegativas, sí se descoloran. Para poder observar estas bacterias descoloradas, se utiliza un colorante como la safranina que las tiñe de color rosa pálido, contrastando claramente con el violeta. Este comportamiento distinto depende de diferencias en la estructura de la pared, que coinciden con otras características relacionadas filogenéticamente y que tienen implicaciones importantes en la taxonomía y en la clínica (Fig. 1).

En las bacterias grampositivas el peptidoglicano es muy grueso, constituyendo una ancha malla tridimensional a través de la cual emergen radialmente al exterior estructuras fibrilares polisacáridas, entre otras los ácidos teicoicos. También existen proteínas fibrilares que emergen desde el peptidoglicano a la superficie. Algunas de estas estructuras constituyen los principales antígenos de superficie de las bacterias grampositivas y/o tienen funciones de adhesión.

En las bacterias gramnegativas el peptidoglicano forma una malla fina, existiendo por fuera del mismo y unida a él por lipoproteínas, una membrana externa, que no se encuentra en las bacterias grampositivas. Entre la membrana externa y la membrana citoplasmática se delimita un espacio, denominado periplásmico. La membrana externa se diferencia de la membrana celular por tres características particulares: 1) existencia de lipoproteínas, algunas de las cuales se fijan al peptidoglicano; 2) presencia de proteínas denominadas porinas, que delimitan unos canales a través de los cuales se regula el flujo de sustancias en función esencialmente de su tamaño, hidrofilia y carga molecular neta; y 3) la disposición en la capa externa de lipopolisacáridos, cuya porción lipídica (*lipido A*) se comporta como toxina (*endotoxina*) cuando es liberada y el polisacárido como antígeno somático (*antígeno O*).

Algunas bacterias con la estructura básica de las grampositivas, como las micobacterias y nocardias, poseen una pared rica en ácidos grasos de cadena larga (ácidos micólicos) junto a otros lípidos complejos, proteínas y polisacáridos. Estos ácidos grasos les confieren propiedades particulares; entre ellas una mayor resistencia a agentes químicos, como los ácidos y álcalis. Se tiñen mal por el método de Gram y lenta pero intensamente, calentando la preparación, con colorantes como la fucsina (rojo). Una vez teñidas con este colorante, a diferencia del resto de las bacterias, resisten la descoloración por ácidos y alcoholes, denominándose bacterias ácido-alcohol resistentes.

Existen bacterias, como los micoplasmas, que carecen de pared. Estas bacterias son las únicas que contienen esteroides en su membrana celular.

La pared celular bacteriana evita la ruptura osmótica de la membrana citoplasmática ya que, en condiciones normales, la presión intracelular es más elevada que la extracelular. Secundariamente, esta pared rígida confiere la forma característica a cada bacteria. Según la morfología pueden distinguirse cuatro tipos de bacterias: *cocos* (de forma esférica), *bacilos* (de forma alargada), *espiroquetas* (de forma espirilar) y *bacterias sin pared* o *mollicutes* (de forma irregular).

Algunas bacterias presentan por fuera de la pared bacteriana unas estructuras poliméricas, generalmente de naturaleza polisacárida, que pueden ser productos de síntesis celular exportados (*cápsula*) o productos sintetizados extracelularmente por exoenzimas bacterianas a partir de sustratos extracelulares (*glicocálix*).

La cápsula posee una notable capacidad antigénica (*antígeno K*) y su actividad antifagocitaria la convierte en un importante factor de virulencia para las bacterias que la poseen.

El glicocálix envuelve a las células bacterianas y facilita su adhesividad a diversas estructuras, como el esmalte de los dientes que forma el sarro. Retiene humedad y nutrientes y puede dificultar la fagocitosis y el acceso de los antibióticos y los anticuerpos a sus lugares de acción sobre la bacteria.

Los *flagelos* son estructuras fibrilares de naturaleza proteica que constituyen los órganos de locomoción de las bacterias. Están formados por agrupación de subunidades de una proteína globular (flagelina), constituyendo un largo cilindro hueco. Su naturaleza proteica confiere a los flagelos un carácter muy inmunógeno (*antígeno H*).

Los *pili fimbrias* son estructuras externas filamentosas y huecas, formadas por agregación de múltiples subunidades proteicas. Poseen capacidad antigénica. Algunas fimbrias juegan un papel importante en la patogenia de las infecciones ya que permiten a las bacterias que las poseen adherirse a las superficies mucosas, otras poseen funciones semejantes a la cápsula y otras participan en procesos de transferencia de plásmidos por conjugación (*pili sexuales*).

Algunos bacilos grampositivos, en situaciones ambientales adversas, son capaces de generar formas de resistencia denominadas *esporas*. Una espora bacteriana contiene una copia completa del material genético de la bacteria, estructuras para la síntesis proteica,

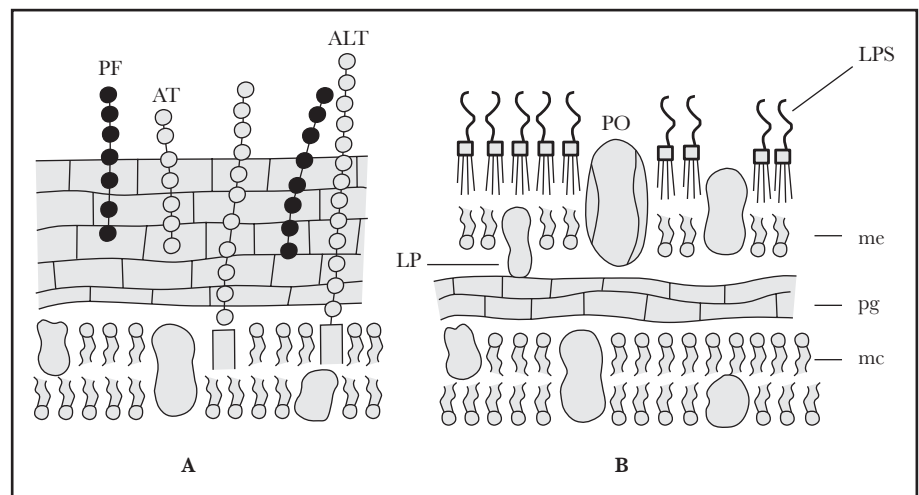


Figura 1. Diferencias estructurales entre la pared de las bacterias grampositivas (A) y gramnegativas (B). Mc: membrana celular; me: membrana externa; pg: peptidoglicano o mureína; PF: proteínas fibrilares; AT: ácidos teicoicos; ALT: ácidos lipoteicoicos; LP: lipoproteínas; PO: porinas; LPS: lipopolisacárido.

parte de los sistemas enzimáticos para la obtención de energía y sustancias de reserva, todo ello rodeado por varias envolturas concéntricas de diferente composición química, algunas de las cuales son muy resistentes a los agentes físicos y químicos. La forma y la localización de las esporas tiene valor para la identificación de las bacterias esporuladas.

Como se ha ido señalando, las estructuras con capacidad antigénica de las bacterias son muy numerosas. Sin embargo, las que poseen mayor interés en medicina son las de localización periférica (cápsula, polisacárido O y proteínas de la membrana externa en las bacterias gramnegativas; los ácidos teicoicos y otros expolímeros de la pared en las grampositivas). Los flagelos (*antígeno H*), las fimbrias y las proteínas de la membrana citoplasmática también poseen carácter antigénico.

Todos estos antígenos se han utilizado, dependiendo de los microorganismos, para la subdivisión de las especies bacterianas en serogrupos o serotipos. Así el antígeno capsular permite subdividir al neumococo, al meningococo y a los hemófilos en diversos tipos. Los antígenos O y H permiten subdividir las especies de enterobacterias en serotipos y los antígenos de membrana externa permiten subdividir los grupos de meningococo en diversos subtipos.

En condiciones naturales las bacterias crecen en hábitats en los que se encuentran los elementos necesarios para su multiplicación. En las bacterias patógenas para el hombre, que son quimiorganotrofas, estos elementos son sustratos orgánicos, agua y iones minerales que forman parte de coenzimas. Aunque muchas bacterias de vida libre pueden crecer con nutrientes simples (una sola fuente de carbono y energía), muchas de las bacterias adaptadas a la vida parasitaria precisan de diversas moléculas orgánicas que no son capaces

de sintetizar por carecer de la maquinaria enzimática necesaria para ello. A estas moléculas se las conoce como factores de crecimiento y esas bacterias se denominan auxótrofas para esta determinada sustancia. Los medios de cultivo, al permitir la multiplicación bacteriana, permiten el aislamiento de las bacterias fuera de sus hábitats naturales y su propagación *in vitro* en el laboratorio.

Los medios de cultivo para las bacterias pueden ser líquidos, cuando los componentes nutritivos se hallan disueltos en solución acuosa (caldos) o sólidos, cuando esta solución acuosa se gelifica al añadirle un polisacárido no degradable por las bacterias como el agar-agar. La ventaja fundamental de los medios sólidos, dispuestos en placas de Petri, consiste en que en ellos pueden aislarse de modo individualizado las distintas bacterias de una mezcla contenidas en un producto. Esto se consigue cuando se siembra mediante una asa bacteriológica la superficie del medio por técnica de agotamiento. A partir de las colonias aisladas, las bacterias pueden transferirse mediante el asa a otros medios de cultivo, líquidos o sólidos, en los que crecen en cultivo puro. A partir de los cultivos puros se efectúa su identificación, se evalúa su sensibilidad a los antibióticos y pueden realizarse otros estudios biológicos.

Para que se produzca la multiplicación, las bacterias deben sembrarse en medios que contengan los sustratos adecuados, pero además el medio debe poseer un pH conveniente y debe incubarse a una temperatura adecuada. Las bacterias patógenas para el hombre tienen su temperatura óptima de crecimiento entre 35 y 37 °C (mesófilas). La atmósfera adecuada para la incubación depende del tipo respiratorio de las bacterias, que pueden ser aerobias (cuando requieren la presencia de O₂ a tensiones equivalentes a la atmosférica), anaerobias (cuando sólo crecen en ausencia de O₂) y microaerófilas (cuando su óptimo crecimiento se produce en presencia de tensiones de O₂ inferiores a la atmosférica). Aquellas bacterias capaces de desarrollarse tanto en presencia como en ausencia de O₂ se denominan facultativas.

La identificación de una bacteria como perteneciente a una determinada especie se establece en la práctica en función de caracteres estructurales, metabólicos y antigénicos (fenotípicos).

Algunas bacterias patógenas, entre las que se incluyen *Mycobacterium leprae* y *Treponema pallidum*, no han logrado cultivarse en medios artificiales, por lo que para su propagación deben inocularse en animales de experimentación. Las bacterias de los géneros *Rickettsia*, *Coxiella* y las clamidias requieren células vivas para su multiplicación, ya que son incapaces de desarrollarse en medios de cultivo artificiales.

Prácticamente la totalidad de las bacterias patógenas para el hombre son de distribución universal.

Las bacterias producen enfermedades en el hombre fundamentalmente por tres mecanismos: invasor, toxigénico y de base inmune. Según su curso evolutivo, las infecciones bacterianas pueden ser agudas o crónicas. Estas últimas están causadas por bacterias con capacidad de persistencia intracelular.

Las bacterias de interés en medicina se clasifican en dos grupos: las que forman parte de la flora normal del hombre en la piel y las mucosas digestiva, respiratoria y urogenital como simbiosis inocuos, y las patógenas que poseen capacidad para producir enfermedad. Esta diferenciación práctica no puede considerarse tajante ni absoluta. Algunas bacterias de la flora comensal pueden adquirir factores de patogenicidad, con frecuencia de codificación plasmídica, y transformarse en patógenas. Por otro lado, la capacidad patógena de un microorganismo depende tanto de él como de la capacidad de defensa del hospedador, lo que se refleja en dos hechos: la existencia de portadores sanos de bacterias patógenas y en que las bacterias de la flora normal pueden causar, en determinadas circunstancias, infecciones oportunistas graves.

Las infecciones bacterianas agudas cursan con fiebre, leucocitosis, signos biológicos de reacción de fase aguda y signos locales dependientes de los órganos afectados por la infección. Algunas bacterias como las brucelas (fiebre de Malta) o el bacilo Koch (tuberculosis), después de la primoinfección, tienen capacidad para persistir en los macrófagos durante años en estado latente, pudiendo dar lugar a reactivaciones. Estas dos últimas constituyen el prototipo de infecciones bacterianas crónicas.

En el diagnóstico actual de las infecciones bacterianas hay un desequilibrio justificado a favor de las técnicas de diagnóstico directo y en detrimento de las técnicas de diagnóstico serológico. Las técnicas de amplificación genética y las técnicas inmunológicas de detección de antígenos han mostrado su utilidad en algunas infecciones bacterianas (meningitis, neumonías, tuberculosis, etcétera).

En las infecciones bacterianas agudas los anticuerpos protectores van dirigidos generalmente a los antígenos capsulares. Existe evidencia de este hecho, ya que se han utilizado purificados como vacunas eficaces en el caso del neumococo, meningococo, hemófilos y del agente causal de la fiebre tifoidea (antígeno capsular Vi de *Salmonella typhi*). Se conoce mucho menos la importancia protectora de los anticuerpos dirigidos frente a los antígenos O, H y proteínas de membrana externa y, de hecho, no sabemos actualmente el papel que juegan estas estructuras en la patogenicidad de algunas bacterias.

Actualmente, sólo existen vacunas eficaces frente a algunas bacterias capsuladas y toxigénicas (anatoxinas o toxoides).

Se dispone de numerosos medicamentos antibacterianos útiles, aunque su uso, con frecuencia indiscriminado, ha favorecido la selección de cepas resistentes. La resistencia a los antibióticos constituye un importante problema.

Hongos

Los hongos están constituidos por células eucariotas de metabolismo heterótrofo que poseen una pared rígida formada fundamentalmente por quitina. Su membrana celular, como la de otras células eucariotas, contiene esteroides (ergosterol).

Las células se disponen longitudinalmente formando largos filamentos denominados hifas. Aunque las hifas presentan en algunos casos paredes transversales, estos septos suelen estar perforados y permiten el paso libre de material citoplásmico (hifas coenocíticas). Las hifas crecen por elongación de su extremo distal y de las partes más viejas surgen ramificaciones laterales que se entrecruzan e interconexionan, con un cierto grado de organización, pero sin formar verdaderos tejidos. El conjunto de filamentos entrelazados forma, al crecer, una mata o *micelio*, que puede hacerse macroscópicamente visible como una colonia fúngica. Los hongos pluricelulares con esta organización y disposición morfológica se denominan *hongos filamentosos* o *mohos*. Las setas son conjuntos densos de hifas estrechamente unidas que forman estructuras aéreas especializadas, portadoras de esporas.

Algunos hongos, adaptados a la vida en medios fluidos, son unicelulares y tienen forma redonda u ovoide; se denominan *levaduras*. Algunas levaduras secretan exopolímeros capsulares de naturaleza polisacárida que, como los de las bacterias, poseen capacidad antigénica y antifagocitaria.

Otros hongos son *dimórficos*, pudiendo presentar morfología filamentosa o levaduriforme, dependiendo del medio, temperatura y otros factores.

Los hongos presentan reproducción asexual o sexual (Fig. 2). Las levaduras se reproducen asexualmente por gemación. En los mohos, saliendo del mismo micelio vegetativo o a partir de un filamento especializado, se forman propágulas (esporas) asexuadas. Tras el apareamiento de hifas (o levaduras) de diferente polaridad sexual, y después de la cariogamia, recombinación genética y posterior meiosis, se producen esporas sexuales en órganos de reproducción diferenciados. Según la estructura y morfología de los órganos de reproducción sexual, formados tras la fusión de las células gameto, se distinguen tres formas de reproducción: mediante *zigosporas* (hongos inferiores zigo-

micetos), formando ascosporas en el interior de un *asca* (hongos superiores ascomicetos) y formando *basidiosporas* que se sitúan libres, externamente, en una estructura denominada *basidio* (hongos superiores basidiomicetos). Los hongos en los que no se conoce su mecanismo de reproducción sexual se denominan hongos imperfectos (deuteromicetos). La taxonomía fúngica está basada en la reproducción sexual.

En los hongos inferiores, que se caracterizan por tener hifas anchas y sin septos transversales, las propágulas asexuadas se forman en el interior de una cavidad cerrada o esporangio y se denominan *esporangiosporas*. En los hongos superiores, que se caracterizan por poseer hifas septadas de menor diámetro transversal o por ser levaduras, las propágulas asexuadas se pueden producir por gemación, salir directamente de las

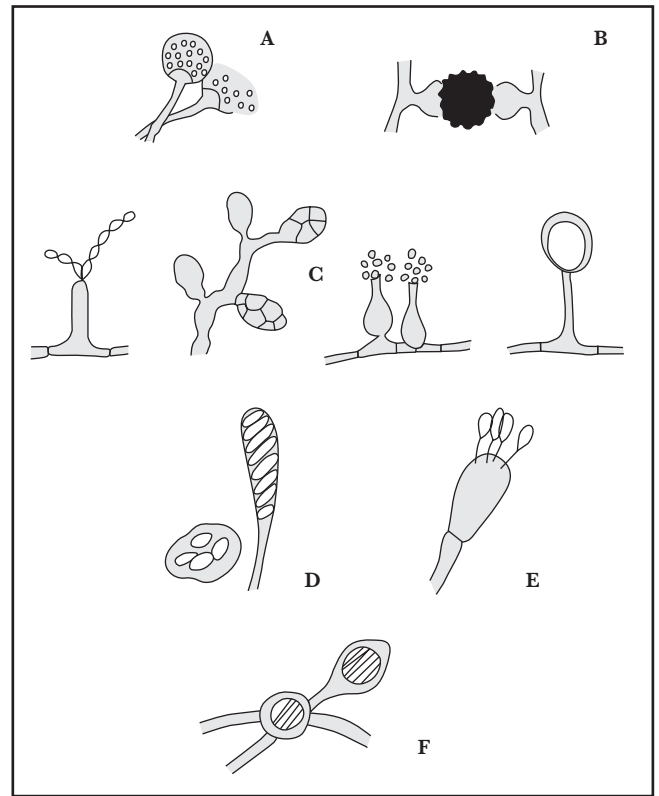


Figura 2. Principales características de los hongos verdaderos o eumicetos. **A.** Esporangiosporas. **B.** Zigosporas. **C.** Diferentes tipos de conidios. **D.** Ascas con ascosporas. **E.** Basidiosporas. **F.** Clamidiosporas.

1. Hongos inferiores:

- *Zigomicetos*. Organización micelial sin tabiques o septos. Esporas asexuadas dentro de esporangios (A). Reproducción sexual por zigosporas (B).

2. Hongos superiores:

- *Ascomicetos*. Poseen micelio septado o son levaduras. Esporas asexuadas externas o conidios (C). La reproducción sexual da lugar a ascosporas, que se forman en el interior de unas estructuras saciformes (ascas) (D).
- *Basidiomicetos*. Poseen micelio septado complejo o son levaduras. Esporas asexuadas externas o conidios (C). La reproducción sexual da lugar a basidiosporas, que se forman en la extremidad de estructuras especializadas llamadas basidios (E).
- *Deuteromicetos*. Poseen micelio septado o son levaduras. Esporas asexuadas externas o conidios (C). Reproducción sexual desconocida.

hifas o a partir de estructuras especializadas (conidióforos) y se denominan *conidias*. La reproducción asexual es importante para identificar a los hongos en el laboratorio.

Algunos hongos producen formas de resistencia denominadas *clamidosporas*, que tienen funciones similares a las de las esporas de las bacterias grampositivas.

La composición antigénica de los hongos es compleja y varía según el tipo de estructura anatómica (levadura, hifa, espora) y el estadio metabólico. La mayoría de los antígenos fúngicos se localizan en la pared, siendo principalmente mananos y proteínas estructurales.

En algunos casos los antígenos principales de los hongos han sido purificados y caracterizados. En este grupo podemos incluir el polisacárido capsular del *Cryptococcus*, algunos de *Candida* o incluso de *Aspergillus*. La detección de estos antígenos en suero u otros líquidos orgánicos mediante diferentes técnicas inmunológicas constituye métodos de diagnóstico directo de las micosis. También han sido muy estudiados los antígenos de algunos hongos patógenos primarios causantes de micosis profundas (*histoplasma*, *coccidioides* y otros).

En muchos otros casos se trabaja con extractos antigénicos más o menos purificados, cuya composición precisa se desconoce. Estos extractos antigénicos pueden ser metabólicos o celulares; en el primer caso son productos celulares secretados al medio de cultivo.

Es interesante señalar que los antígenos de los hongos dermatófitos se utilizan en pruebas cutáneas para evaluar la capacidad de respuesta inmune celular de los pacientes.

Los hongos son esencialmente saprófitos, creciendo sobre materia orgánica a la que descomponen mediante exoenzimas, la absorben y reciclan. Al ser incapaces de realizar la fotosíntesis, la obtención de energía y la biosíntesis depende de los sustratos orgánicos que absorben.

Pueden cultivarse con relativa facilidad en medios artificiales; tienen, en general, requerimientos nutritivos extraordinariamente simples. Crecen en medios artificiales tolerando amplias variaciones de pH, aunque se desarrollan mejor con pH discretamente ácido. Poseen un metabolismo heterótrofo semejante al de otras células eucariotas. La glucólisis seguida de respiración aerobia (ciclo de Krebs) constituye la vía habitual para la obtención de energía de los sustratos absorbidos. La mayoría de los hongos son aerobios estrictos, ya que no obtienen suficiente energía de los procesos fermentativos. Algunos son anaerobios facultativos, obteniendo energía de la glucólisis seguida de las fermentaciones anaerobias secundarias que dan lugar a la producción de diversos catabolitos, como ácido láctico

y etanol, entre otros. La temperatura óptima de desarrollo de los hongos patógenos para el hombre varía desde 25-30 °C, para los parásitos superficiales, hasta los 35-37 °C para los que producen infecciones sistémicas.

En la práctica habitual la identificación de los hongos filamentosos se realiza mediante el estudio microscópico de las características de su reproducción asexual y la de las levaduras, como en las bacterias, por sus características fisiológicas y metabólicas.

Los hongos pueden vivir sobre materia orgánica muerta o como parásitos de otros seres vivos, fundamentalmente vegetales, pero también de los animales y del hombre.

A lo largo de la historia, los hongos han tenido importancia, no solamente gastronómica, sino también en las industrias de las fermentaciones y en la farmacéutica, como agentes productores de antibióticos y otros medicamentos. Algunas setas alucinógenas han sido utilizadas por determinadas sociedades primitivas. Como causantes de efectos perjudiciales, diversos tipos de hongos fitopatógenos han constituido, en muchas ocasiones, verdaderas plagas que han causado graves pérdidas económicas en el sector agrícola.

Dejando aparte las intoxicaciones producidas por la ingestión de setas o alimentos contaminados con micotoxinas, las infecciones fúngicas, generalmente causadas por mecanismo invasor, pueden clasificarse de acuerdo con los órganos o sistemas que afectan en *cutáneas*, *subcutáneas* y *profundas*, según que afecten la piel y/o anejos, o bien que la infección se extienda más allá de estas estructuras. Las infecciones fúngicas presentan perfiles clínicos muy diferentes según el agente causal y/o la enfermedad predisponente. Algunos hongos, como los *aspergilos*, pueden causar enfermedad por mecanismo inmunoalérgico. Muchos hongos causantes de micosis subcutáneas y los patógenos primarios del hombre que causan infecciones sistémicas (dimórficos) se hallan restringidos a determinadas regiones geográficas o climáticas (zonas tropicales y subtropicales). Aunque en los individuos inmunocompetentes los hongos suelen causar enfermedades de evolución crónica, los hongos causantes de micosis sistémicas oportunistas dan lugar a infecciones de extraordinaria gravedad y evolución aguda.

La anfotericina B fue durante años el único antifúngico disponible y realmente eficaz para el tratamiento de las micosis profundas, pero era de gran toxicidad; hoy se dispone de preparaciones poco tóxicas. La introducción de los antifúngicos imidazólicos, y más recientemente de las equinocandinas, ha incrementado las posibilidades terapéuticas de estas infecciones por su amplio espectro de actividad y escasa toxicidad. No existen vacunas antifúngicas.

Protozoos

Los protozoos son microorganismos unicelulares, eucariotas y heterótrofos. Carecen de pared celular, por lo que pueden absorber y endocitar nutrientes, siendo la mayoría móviles. Los órganos de movilidad, cilios y flagelos, tienen una ultraestructura muy diferente y de mayor complejidad que los de las células procariotas. Su tamaño es variable, oscilando entre las 3 y 100 μm . La morfología de los protozoos dentro de una misma especie puede variar según el momento de su ciclo vital.

Los protozoos que se mueven y fagocitan mediante la emisión de pseudópodos constituyen el grupo de los protozoos ameboides o *rizópodos*. Los que poseen cilios se han incluido en un grupo, el de los *ciliados*; y los que poseen flagelos, en el de los *flagelados*. Un grupo de protozoos, denominados *apicomplexa*, carentes de órganos de movilidad y parásitos intracelulares obligados, presentan una estructura de localización apical, que permite su penetración al interior de las células. De todos ellos, los de mayor interés en medicina son los rizópodos, los flagelados y los apicomplexa (*).

Adaptados originalmente a un hábitat acuático, muchos protozoos son de vida libre; pero otros son simbioses obligados de los animales incluyendo al hombre, al que pueden parasitar como hospedador único o requerir otro hospedador para completar su ciclo vital.

Todos se reproducen asexualmente, por división simple o múltiple, que en algunos grupos se alterna con fases de reproducción sexual. En los protozoos parásitos con reproducción sexual, el hospedador en el que esta tiene lugar se denomina definitivo; y aquel en el que se produce reproducción asexual, intermediario. Algunos protozoos dan lugar, en condiciones desfavorables, a *formas quísticas* de resistencia. Estas son morfológicamente diferentes de las formas vegetativas parásitas denominadas *trofozoitos*.

Las amebas, ciliados y flagelados se reproducen mediante este proceso de división simple. En los apicomplexa, el núcleo del protozoo experimenta varias divisiones formando una célula plurinucleada denominada *esquizonte*, que se fragmenta en numerosos trofozoitos (merozoitos); este es un proceso de división múltiple asexual denominado *esquizogonia*. Los merozoitos pueden parasitar otra célula y repetir el ciclo de división o diferenciarse en gametos para iniciar un ciclo de reproducción sexual. Este tiene lugar tras la fusión de los dos gametos para formar el cigoto, que inicia un ciclo de división múltiple denominado *espo-*

rogonia, que da lugar a numerosos trofozoitos, denominados *esporozoitos*, los cuales pueden parasitar nuevas células donde reiniciar el ciclo de reproducción asexual.

Los protozoos por su tamaño pueden visualizarse fácilmente mediante el microscopio óptico. Presentan suficientes diferencias estructurales como para poder ser identificados por sus características morfológicas, por lo que no suelen utilizarse sistemáticamente los cultivos con fines diagnósticos.

Los numerosos componentes estructurales de los protozoos hacen que su complejidad antigénica sea extraordinaria. Los estudios más importantes en este campo se han dirigido al conocimiento de los antígenos de superficie por su mayor interés potencial para la puesta a punto de técnicas de diagnóstico, tanto para la detección de antígenos como serológicas, y conocimiento de los mecanismos de patogenicidad.

Los antígenos de superficie pueden ser distintos según el estadio del ciclo evolutivo, pero aun dentro del mismo estadio pueden existir variaciones antigénicas, en ocasiones como parte de la estrategia del parásito, para evadir la respuesta inmunológica del huésped.

El desarrollo de vacunas, y en especial las elaboradas mediante proteínas sintéticas como la antipalúdica, requiere un buen conocimiento de la estructura molecular de los antígenos que constituyen la diana de la respuesta inmune.

En los protozoos la ausencia de pared rígida permite la endocitosis de partículas (fagocitosis); pero como no existe la función osmoprotectora de la pared, la membrana realiza actividades osmoregulatoras. La nutrición, por tanto, pueden realizarla por absorción de solutos a través de la membrana celular como en los flagelados y los apicomplexa, y alternativamente por fagocitosis, en los ameboides y los ciliados. Los estudios metabólicos solo se han realizado en profundidad en pocos grupos de protozoos. Las rutas metabólicas son muy variables, según el momento de su ciclo vital y la disponibilidad de sustratos. En algunos territorios carentes de oxígeno como el tubo digestivo, el metabolismo de los protozoos es anaerobio. Los flagelados en la sangre efectúan la glucólisis complementada por un metabolismo aerobio en un ciclo de Krebs modificado, de muy bajo rendimiento, dado el aporte ilimitado de glucosa y oxígeno existente en el sistema circulatorio. Muchos protozoos requieren aporte exógeno de algunos lípidos que no pueden sintetizar y de purinas; pero no de pirimidinas.

La mayoría de los protozoos parásitos humanos se han cultivado *in vitro*, bien sea en medios artificiales enriquecidos o en líneas celulares.

La identificación de los protozoos puede hacerse basándose en su morfología, ya que las células son suficientemente complejas como para mostrar diferen-

(*) Aunque actualmente considerados como pertenecientes al reino *Fungi*, los microsporidios, tradicionalmente estudiados entre los protozoos, son parásitos intracelulares obligados que forman esporas resistentes para su transmisión entre huéspedes y disponen en ellas de un túbulo polar para la inoculación (inyección) del parásito al interior de las células del nuevo hospedador.

cias estructurales que permiten su identificación a nivel de género e incluso de especie.

Los protozoos de interés en medicina son parásitos obligados del hombre o bien de otros animales pero que pueden alcanzar ocasionalmente al hombre. Aquellos que completan su ciclo en un solo huésped se denominan monoxenos y los que requieren más de uno, heteroxenos.

Los protozoos patógenos para el hombre dan lugar a enfermedades muy variadas, dependiendo de su localización, bien sea en cavidades abiertas (tubo digestivo, vagina y uretra) o en diversos órganos como la dermis, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, la sangre u otros (protozoos hemotísulares).

Un aspecto importante a tener en cuenta en las protozoosis es su distribución geográfica. Son endémicas en España las protozoosis de cavidades abiertas causadas por flagelados como *Giardia lamblia* (enteritis) y por *Trichomonas vaginalis* (vaginitis) y de las hemotísulares, la leishmaniasis y la toxoplasmosis.

Algunos protozoos hemotísulares, como las leishmanias y los toxoplasmas, después de la primoinfección permanecen latentes en el organismo.

El examen directo de las heces o exudado vaginal, de la sangre o médula ósea, es el método más utilizado para el diagnóstico de estas enfermedades, seguido de la serología. Los cultivos, excepto en el caso de la leishmaniasis, son poco utilizados. Las técnicas inmunológicas de detección de antígenos ha cobrado mucho protagonismo en los últimos años. La detección de secuencias genéticas específicas es también de utilidad en algunas parasitosis hemotísulares.

Disponemos de múltiples medicamentos antiparasitarios de eficacia variable y en general poco tóxicos. Están emergiendo problemas de resistencia a estos medicamentos.

Hasta el momento actual no se han desarrollado vacunas antiprotozoarias, aunque los esfuerzos por desarrollar una vacuna antipalúdica están dando resultados muy esperanzadores.

Algas

Los seres que obtienen la energía necesaria de la luz solar, como las algas y las plantas, no pueden nutrirse de sustancias orgánicas en ausencia de luz y, por tanto, no pueden vivir en el interior de otros seres vivos. Como consecuencia, no producen enfermedades. Algunas algas, sin embargo, pueden en ausencia de la luz multiplicarse a expensas de diversos sustratos orgánicos, mostrando en determinadas condiciones un metabolismo heterótrofo semejante al de los hongos o protozoos. Ello explica que se hayan descrito algunos casos de enfermedad humana causados por algas.

Dentro de la división *Chlorophyta* o algas verdes, el género *Prototheca* ha demostrado poseer un papel patógeno oportunista en pacientes inmunocomprometidos en los que se han descrito infecciones de diferente localización y gravedad. También se producen casos de diarrea en viajeros a países tropicales y en pacientes con sida, causados por organismos que podrían corresponder a algas del género *Chlorella*.

Helmintos

Bajo esta denominación se agrupan, en parasitología médica, dos grupos de vermes, los *platelmintos* y los *nemátodos*, en los que existen especies parásitas para el hombre. Ambos grupos se sitúan en los niveles inferiores del reino animal.

Los platelmintos son muy primitivos y tienen forma aplanada; algunos son de vida libre, pero la mayoría son parásitos de vertebrados. Los nemátodos son redondos, más evolucionados; muchos son de vida libre y otros son parásitos de las plantas y los animales. En ambos grupos hay especies microscópicas y otras macroscópicas de notable tamaño.

Estos helmintos se reproducen sexualmente, formando huevos de morfología característica para cada especie. De los huevos se originan larvas, algunas de las cuales requieren huéspedes intermediarios para completar su desarrollo hasta alcanzar el huésped definitivo y transformarse en adultos.

El hombre puede ser parasitado por helmintos adultos o por sus formas larvares, dependiendo de la especie de parásito.

Además de su forma plana, los platelmintos se caracterizan por presentar órganos de fijación en su extremidad cefálica. Poseen, como todos los helmintos, sistema nervioso, órganos excretores y reproductores y tubo digestivo. Este último es característicamente ciego, es decir, con boca pero sin ano. No tienen sistema circulatorio ni respiratorio y la mayoría de ellos son hermafroditas. Los platelmintos de interés médico forman tres grupos (*cestodos* o *tenias*, *trematodos fascioleidos* y *trematodos esquistosómidos*) que presentan muchas diferencias morfológicas y funcionales entre sí.

Las formas adultas de los cestodos o tenias tienen una morfología adaptada al tubo digestivo de los vertebrados donde habitan. Son de aspecto acintado y segmentado. Carecen de tubo digestivo, absorbiendo los nutrientes a través del tegumento externo; algunos tienen gran longitud para aumentar su superficie absorbitiva. Son hermafroditas.

Los trematodos fascioleidos son de morfología foliácea, aplanada y no segmentada. Tienen dos ventosas de fijación, una en el extremo cefálico alrededor de la boca, que se sigue de un tubo digestivo ciego y otra de localización ventral. Son hermafroditas.

Los trematodos esquistosómidos poseen un cuerpo aplanado, los machos y redondo las hembras, con dos ventosas y un tubo digestivo ciego. A diferencia de otros trematodos, tienen separación de sexos, se localizan intravascularmente en vénulas estrechas y producen huevos en un lugar cerrado (el sistema vascular) que deben ser liberados al exterior.

Los platelmintos producen huevos de morfología bien diferenciada.

Los nematodos son de forma cilíndrica, fusiforme o filamentosos. No son segmentados y su tamaño varía desde alrededor de 1 mm hasta varios decímetros. Todos presentan diferenciación sexual siendo, en general, las hembras de mayor tamaño que los machos. A diferencia de los platelmintos, los diferentes grupos de nematodos tienen entre sí gran semejanza morfológica. El cuerpo está limitado por una cutícula de gran interés funcional. Poseen un tubo digestivo completo, con boca y ano, un sistema excretor, sistema nervioso relativamente complejo y aparato genital con sexos separados. De los huevos se libera una larva, que a través de mudas de la cutícula aumenta de tamaño y complejidad, alcanzando diversos estadios larvarios, para llegar después de la última muda a la forma adulta.

La estructura antigénica de los helmintos es muy compleja, existiendo múltiples antígenos para una misma especie. Además, parte de estos antígenos estructurales o somáticos variarán en función del estadio en el ciclo evolutivo del parásito al igual que los antígenos de secreción y excreción. Debido al gran número de antígenos, los parentescos antigénicos entre especies son muy numerosos, tanto más cuanto más proximidad filogenética haya entre ellas. La existencia de estas comunidades antigénicas explica la presencia de reacciones cruzadas en el diagnóstico serológico de muchas helmintosis, lo que obliga a profundizar y mejorar los métodos de aislamiento, purificación o síntesis de aquellas estructuras antigénicas de interés potencial no solo en el diagnóstico y patogenia, sino también para el desarrollo de vacunas útiles. Hecho, este último, no logrado hasta la actualidad.

La variabilidad de los antígenos de superficie en función del estadio parasitario comporta que las membranas parasitarias sean sistemas altamente dinámicos. Consecuencia, en parte, de antígenos sintetizados por el propio parásito y, en parte, de antígenos del huésped que enmascaran las estructuras de superficie del parásito. En ambos casos la finalidad es la misma, evadir la respuesta inmune del hospedador.

Los helmintos que parasitan al hombre lo hacen según la especie, en el tubo digestivo o en los tejidos. Todos los que parasitan el tubo digestivo están en la forma adulta, son visibles macroscópicamente y eliminan sus huevos con las heces.

Los que parasitan los órganos profundos en el hombre, algunos lo hacen en la forma adulta y otros en la larvaria.

Cuando los adultos se hallan en órganos con vías de drenaje, como el pulmón o el hígado, los huevos se eliminan a través de las secreciones (esputo, bilis). Si se hallan en sistemas cerrados, como el caso de los esquistosomas, que están en el sistema circulatorio, los huevos tienen que atravesar los tejidos para alcanzar el sistema urinario o el tubo digestivo, por donde son eliminados. En otros casos, como las filarias que también parasitan diversos tejidos sin drenaje natural, son transmitidos por artrópodos en su forma larvaria.

Los helmintos se nutren del contenido intestinal o de los fluidos orgánicos, según los territorios que parasitan. Los carbohidratos constituyen su principal reserva energética y son metabolizados anaeróbicamente, con liberación de catabolitos ácidos resultantes de la fermentación. En las células hay cadenas respiratorias, pero el metabolismo aerobio, que se da sobre todo en las formas larvarias, se ve dificultado en los adultos de gran tamaño por la limitación de la difusión del oxígeno, ya que carecen de aparato circulatorio y respiratorio.

Los helmintos de tamaño macroscópico, se observan directamente o mediante una lupa de 8 a 16 aumentos. Los huevos se visualizan bien al microscopio, aunque habitualmente hay que utilizar técnicas de concentración que facilitan su detección en las heces o la orina.

Los helmintos microscópicos o las larvas, que se encuentran en los tejidos o en la sangre, se observan a partir de biopsias o extensiones sanguíneas teñidas por técnicas hematológicas o histológicas convencionales (Giemsa, hematoxilina-eosina...).

Los cultivos se utilizan muy excepcionalmente para conseguir que algunos huevos embrionados, eliminados con las heces, maduren y liberen las larvas que al observarlas permiten una identificación más precisa del helminto que la que puede deducirse de la morfología del huevo.

Las pruebas serológicas suelen ser de gran ayuda en el diagnóstico de muchas helmintosis tisulares.

Las helmintosis humanas tienen una distribución variable, algunas son cosmopolitas y otras se hallan restringidas a determinadas áreas geográficas. En nuestro medio las helmintosis son escasas y en las áreas urbanas, excepcionales; aunque dada la frecuencia de los viajes internacionales y la progresiva inmigración, es frecuente actualmente asistir a pacientes con helmintosis importadas y exóticas.

Ello contrasta, por su frecuencia con las áreas rurales de los países subdesarrollados, donde las helmintosis, como la ascariasis y particularmente la biliarziasis y filariasis, constituyen un enorme problema de salud

pública y donde muchas personas sufren invalidez como consecuencia de estas enfermedades, que tienen lugar de forma crónica y progresiva durante toda la vida.

Desde el punto de vista clínico, las helmintosis humanas pueden ser de localización intestinal o tisular. Entre las primeras las más importantes son la oxiuriasis, la ascariidiosis y las teniasis; suelen causar patología benigna, con mínimas manifestaciones clínicas, salvo en presencia de infestaciones masivas o complicaciones infrecuentes.

Su diagnóstico descansa en la observación de los gusanos eliminados o de sus huevos detectados por observación microscópica en las heces. Las helmintosis tisulares son de gravedad variable, aunque bastante mayor que las intestinales.

La hidatidosis y la triquinosis, en nuestro medio y en muchas otras zonas del planeta, y la esquistosomiasis y filariasis en otras zonas, se hallan entre las más frecuentes y devastadoras. Los países subdesarrollados disponen de pocos recursos para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Existen algunos medicamentos antihelmínticos de toxicidad y eficacia variable. En el momento actual no se dispone de vacunas antihelmínticas utilizables en el hombre.

Artrópodos

Los miembros del phylum *Arthropoda* son animales metazoos de simetría bilateral. Tienen apéndices articulados y un exoesqueleto duro, quitinoso, lo que les obliga a realizar varias mudas para poder ir creciendo en tamaño. Desde el huevo hasta llegar a individuos adultos pasan por etapas jóvenes inmaduras y van cambiando paulatinamente, hasta completar todo su desarrollo (*metamorfosis*).

Los artrópodos de importancia médica se comportan como *ectoparásitos*; en esta denominación se incluyen aquellos parásitos que están en contacto temporal o viven permanentemente sobre la superficie externa del hospedador. La importancia de los artrópodos como animales perjudiciales para el hombre es triple: como causantes de pérdidas importantes en la agricultura y ganadería, como vectores de agentes infecciosos y como parásitos directos.

Los artrópodos de interés en patología humana pertenecen a tres clases: *crustáceos*, *arácnidos* e *insectos*.

El principal interés de los crustáceos radica en que los copépodos de agua dulce de los géneros *Cyclops* o *Diaptomus* son hospedadores intermediarios de helmintos parásitos humanos como *Dracunculus medinensis* o *Diphyllbothrium latum*.

Los artrópodos pueden ocasionar enfermedades humanas, como consecuencia de su picadura, por los siguientes mecanismos:

- Por inoculación de sustancias tóxicas.* En nuestro país son pocas las especies de artrópodos que pueden producir lesiones graves por este mecanismo. Entre las más peligrosas podríamos citar a arácnidos como *Buthus occitanus* (escorpión amarillo), *Latrodectus tredecimguttatus* (viuda negra) o insectos como *Vespa cabro* (avispon).
- Por mecanismo de hipersensibilidad.* En individuos alérgicos las sustancias ponzoñosas de algunos animales pueden desencadenar una reacción de hipersensibilidad cuya manifestación clínica puede ir desde una lesión local más o menos importante hasta un shock anafiláctico. Los ácaros del polvo doméstico, como *Dermaphagoides pteronyssinus*, presentes en casi todas las casas, fundamentalmente en lugares cálidos y húmedos, son arácnidos que pueden provocar crisis de asma alérgica por inhalación.
- Al efecto mecánico y tóxico de la picadura se puede sumar la *inoculación directa de microorganismos* que pueden dar lugar a diferentes cuadros clínicos infecciosos.

Muchas enfermedades, tanto bacterianas como debidas a virus, protozoos o helmintos se transmiten a los seres humanos mediante *vectores* artrópodos, los cuales difieren en la intimidad de su asociación con los parásitos. En su relación más simple pueden actuar como *transmisores mecánicos* o *pasivos* del agente etiológico, pero otras veces el artrópodo actúa como *transmisor biológico* o *activo* ya que es un hospedador imprescindible en el ciclo vital del agente infeccioso, el cual se multiplica o evoluciona en su interior.

PRIONES COMO AGENTES DE ENFERMEDAD HUMANA

Existe un grupo de enfermedades degenerativas del SNC del ser humano y de algunos animales que tienen carácter transmisible y se manifiestan por diversas formas clínicas, aunque la mayoría tienen un período de incubación muy prolongado y cursan con síntomas de ataxia, incoordinación cerebelosa, temblores, mioclonias, alteraciones visuales y demencia, entre otras. Patológicamente, se caracterizan por presentar astrocitosis reactiva, lesiones vacuolizantes (espongiformes) y depósitos amiloideos, en ausencia de reacción inflamatoria. En conjunto se conocen con el nombre de enfermedades neurodegenerativas transmisibles.

En el ser humano las enfermedades más paradigmáticas de este grupo son el kuru (que significa «temblor» en el idioma de un grupo tribal caníbal de Papua Nueva Guinea) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y en los animales la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) y el *scrapie*.

Estas enfermedades no están causadas por ningún agente patógeno convencional, sino que están producidas por una proteína transmisible que se «multiplica» en el hospedador, denominada «prión». Un prión se define como un agente patógeno infeccioso de estructura proteica, resistente a los procedimientos que modifican o hidrolizan los ácidos nucleicos. El término lo introdujo Prusiner en 1982 con el propósito de destacar que se trata de agentes (*proteinaceous infectious particles*) distintos de virus y viroides.

Las células del ser humano y de los animales producen en condiciones fisiológicas una proteína normal de elevada homología en todas las especies estudiadas. Esta proteína se ha denominado *PrP* (proteína del prión). La *PrP^c* está codificada normalmente en el genoma humano, y en el de otros animales. Se desconoce su función fisiológica, pero es más abundante en las células del SNC que en otros tejidos; podría estar relacionada con procesos de adhesión intercelular o con la recepción de señales.

En las preparaciones del tejido cerebral de los animales con *scrapie* se detectó una proteína con características fisicoquímicas diferentes de las proteínas convencionales, ya que era resistente a las proteasas y a otras sustancias con actividad proteolítica y capaz de formar agregados y depósitos fibrilares. Presentaba la misma secuencia de aminoácidos que la *PrP* normal, pero había sufrido un cambio conformacional (de plegamiento) y se la denominó *PrP^{sc}* (sc por *scrapie*). Esta conformación terciaria (plegamiento) anormal está precedida por alteraciones en su estructura secundaria (proporción de β sheet y α helix). En el resto de las enfermedades degenerativas transmisibles se han hallado proteínas con las mismas características. Este tipo de proteína constituye el prión.

El mecanismo de producción de la *PrP^{sc}* y el modo preciso de ejercer su acción patógena se desconocen, aunque se sabe que, a diferencia de la forma normal, se acumula en el interior de las células y en el exterior se precipita como amiloide o fibrillas.

Una vez se ha producido el cambio en una o unas pocas moléculas de *PrP* normal, la forma modificada *PrP^{sc}* actuaría sobre las moléculas proteicas normales de la célula y catalizaría su transformación a la forma alterada. La propagación actuaría a través de un efecto dominó, por el cual una molécula infecciosa transforma a una normal, la convierte en anormal y ésta transforma a otra normal, y así sucesivamente.

Diversas observaciones epidemiológicas confirman que algunas de estas enfermedades son transmisibles, sin embargo, el panorama es aún algo confuso porque en algunas de estas enfermedades junto a formas epidémicas se dan formas esporádicas (aparentemente no transmitidas) y las formas de carácter familiar (hereditarias).

Los priones se transmiten horizontalmente en la naturaleza mediante la ingesta de carne o vísceras (particularmente sesos) o por otros mecanismos desconocidos. La epizootia descrita por primera vez el año 1986 en el Reino Unido se habría transmitido a los bovinos a través de piensos elaborados con harinas de carne y huesos de ovinos que padecían *scrapie*.

Los priones transmitidos alcanzarían el SNC a través de los axones neuronales y catalizarían la transformación de la *PrP* normal.

Es interesante señalar que los ratones transgénicos carentes del gen que codifica normalmente dicha proteína, no se les puede transmitir la enfermedad.

La proteína *PrP^c* es producida normalmente y degradada en su metabolismo normal. Fluctuaciones al azar pueden dar lugar a una forma parcialmente plegada, *PrP^{*}*, que revierte a la original o es degradada; pero esporádicamente, con una frecuencia extraordinariamente baja puede pasar a la forma *PrP^{sc}*. Si esta forma anómala alcanza una concentración suficiente puede autoacelerar el proceso inducido al autoplegamiento anómalo de *PrP^c*.

Las transformaciones *PrP^c* a *PrP^{sc}* se producen probablemente en el interior de vacuolas intracitoplasmáticas celulares, ya que fisiológicamente la proteína normal desde la membrana celular es reimportada al interior de una célula y reexportada a la superficie en su forma normal (o en su caso a la forma anómala *PrP^{sc}*). La proteína puede precipitar en los tejidos como *PrP^{sc}* o como un fragmento denominado *PrP₂₇₋₃₀* que es el resultado de la proteólisis de aquella.

Estos cambios al azar hacia el plegamiento anómalo de la proteína explicarían los casos esporádicos. Las formas familiares humanas de estas enfermedades se deberían a variantes genéticas familiares (uno-tres aminoácidos) en el gen *PRPN* de la proteína que incrementan la probabilidad del paso a esta *PrP^c* mutante a *PrP^{sc}* a través también de la posible forma intermedia *PRP^{*}*.

La introducción al organismo de un animal por vía transplacentaria (al feto), por vía oral o parenteral de la proteína *PrP^{sc}*, produce su unión a un receptor celular desconocido, se endocita e induce a nivel intracelular (vascular) la transformación de las proteínas normales a la forma anómala.

Todos los procesos señalados más arriba explicarían la existencia de formas esporádicas, familiares y epidémicas (transmisibles) de la enfermedad.

Cabe señalar que tanto la *PrP^{sc}* como la *PrP₂₇₋₃₀* transmiten la enfermedad y son resistentes a numerosos agentes físicos (calor, desecación, radiaciones ultravioletas e ionizantes) y químicos (alcohol, peróxido de hidrógeno, formaldehído, glutaraldehído...) siendo sensibles al hidróxido de sodio 1 N durante una hora y al calor

húmedo (autoclave a 134-138°C durante dos horas) o, mejor aún a la combinación de ambos.

De todas formas, en la actualidad no se conoce con precisión la estructura y características biológicas de los priones, la relación entre las mutaciones del gen PRPN con la enfermedad, así como el grado de transmisibilidad entre las personas de las enfermedades espongiformes específicamente humanas ni de los animales al hombre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexopoulos CJ, Mims CW, Blackwell M. *Introductory mycology*, 4th Ed. New York: John Wiley and Sons, 1996.
2. Cooper GM, Hansman RE. *The cell: a molecular approach*. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003.
3. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. *Principles of Virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses*, 2.^a ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003.
4. García SL (ed.). *Diagnostic medical Parasitology*, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 2001.
5. Haywood AM. «Transmissible spongiform encephalopathies». *N Eng J Med*, 1997; 337:1821-1828.
6. Ingber DE. «The architecture of life». *Sci Am*, 1999; 278:48-57.
7. Krier JP. *Parasitic protozoa*. New York: Academic Press, 1995.
8. Prescott LM, Harley JP, Klein DA. *Microbiology*, 4th ed. Mc Graw-Hill Co, 1999.
9. Prusiner SB. «Molecular biology and pathogenesis of prion diseases». *Trends Biochem Sci*, 1996; 21:482-487.
10. Strickland GT (ed.). *Hunter's tropical medicine and emerging infectious disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2000.