

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Receptores e infecciones respiratorias

DR. PABLO AGUSTIN VIAL CLARO  
Departamento de Pediatría

Simple observaciones de la biología de las bacterias indican que éstas se adosan y crecen en casi cualquier superficie. Experiencias más elaboradas documentan interacciones de superficie que reconocen una mayor especificidad. La primera de éstas fue la observación que ciertas bacterias se adhieren a eritrocitos y producen hemaglutinación. Gibbons en 1975 describió la distribución selectiva de bacterias en la mucosa oral, los factores que influyen en su crecimiento, la importancia de la adherencia en la colonización bacteriana y las alteraciones que originan enfermedad. Este modelo ha sido aplicado desde entonces al estudio de la ecología microbiológica de otros sistemas orgánicos. De este modo, se ha determinado que la interacción de cada bacteria con cada superficie de células eucarióticas representa un caso especial.

Además de los procesos inespecíficos de interacción, que no son selectivos (fuerzas electrostáticas, hidrofobicidad, tensión superficial, quimiotaxia), las bacterias expresan adhesinas (moléculas de la superficie bacteriana que unen al microorganismo a otras superficies), de las cuales se reconocen dos formas: organelos (fimbrias, fimbrias) o sustancias poliméricas extracelulares (*slime*, cápsula, polisacáridos). A su vez, las células eucarióticas expresan receptores que se clasifican en dos categorías: residuos polisacáridos o glicolípidos de glicocálix, tales como manosa para *E. coli* y enterobacterias, fucosa para *V. cholera*, ácido neuramínico para *Mycoplasma*, etcétera, y proteínas, específicamente fibronectina, que actúa como receptor para cocáceas Gram positivas y anaerobios. Excepcionalmente, las células pueden adquirir "neorreceptores". Esta circunstancia se origina en infecciones virales de ciertos epitelios, condiciones en que se expresan antígenos en la superficie de las células que actúan como receptores temporales para algunas bacterias. Esta sería la base patogénica de la asociación de algunas infecciones virales e infecciones bacterianas secundarias.

Los estudios de las interacciones de las bacterias con superficies celulares no se han limitado a epitelios comunicados al medio externo. De especial interés han resultado las observaciones de la adhesión bacteriana a superficies endoteliales en casos de endocarditis, vasculitis, adherencia a plexos coroides e invasión del SNC. Al mismo tiempo, cada día es más importante la comprensión de la adherencia bacteriana a superficies inertes como tubos, catéteres, implantes y prótesis.

### ADHERENCIA BACTERIANA EN EL TRACTO RESPIRATORIO

Las fosas nasales y la faringe se colonizan con bacterias muy pronto después del nacimiento. Los microorganismos tienen selectividad por regiones específicas de la mucosa, por lo que la colonización de esas áreas depende de la capacidad de adherencia de la bacteria. Debido a la baja concentración de nutrientes, a la baja tasa de creci-

miento de las bacterias en superficies mucosas y a la alta frecuencia con que se deglute saliva, aquellos microorganismos que no tienen mecanismos de adherencia específicos sólo persisten transitoriamente en el tracto respiratorio. La presencia de fibronectina en las superficies epiteliales representa el principal receptor celular para adherencia bacteriana. Esta proteína, proveniente principalmente de las glándulas salivales y del plasma, recubre el glicocálix celular. Dado que la fibronectina sirve como receptor principalmente a cocáceas Gram positivas, espiroquetas y anaerobios, y a que inhibe la adherencia de bacilos Gram negativos, se le reconoce como el principal modulador de la colonización de la mucosa oral y respiratoria.

La colonización de la faringe ocurre inicialmente con *Streptococcus salivarius*, lactobacilo, enterococo y *Veillonella spp.* La erupción de los dientes durante el primer año de vida se asocia a la colonización por anaerobios, como *Fusobacterium* y *Bacteroides spp.* y estreptococos facultativos como *S. sanguis* y *S. mutants*. Durante la pubertad se agregan a esta flora el *Bacteroides melaninogenicus*, espiroquetas y *Neisseria spp.* La colonización por bacilos Gram negativos, *S. pneumoniae*, estreptococo grupo A y *Haemophilus spp.* ocurre en forma transitoria, con prevalencias de 3%-15% en la población general.

A diferencia del epitelio nasal y faríngeo, la mucosa de la laringe, tráquea y bronquios es normalmente estéril, ya que sólo se coloniza con bacterias en casos de defectos de los mecanismos defensivos, tales como alteraciones de tos, integridad epitelial, función mucociliar, fagocitosis, inmunoglobulinas, etcétera.

### CONDICIONES ASOCIADAS CON ALTERACIONES DE LA COLONIZACION

Recientemente se ha determinado que la base fisiopatológica de la mayoría de las alteraciones de la colonización bacteriana en el tracto respiratorio, se relaciona con cambios en la disponibilidad de fibronectina. Las alteraciones producidas en pacientes críticamente enfermos han sido reproducidas con la tripsinización del epitelio respiratorio. Se determinó que la tripsina degrada una proteína de alto peso molecular presente en la mucosa respiratoria, que inmunológicamente fue identificada como fibronectina. Los pacientes alcohólicos, seniles, diabéticos, con alteraciones de conciencia, instrumentalizados en terapia intensiva e intubados, presentan aumento de la secreción de proteasas en la saliva, aumento en la degradación de fibronectina y altas tasas de colonización (80%-100%) de los epitelios respiratorios con bacilos Gram negativos.

Un segundo mecanismo de alteración de la colonización es la terapia antibiótica. Esta produce cambios en las propiedades de adherencia de la flora normal.

Existen algunas condiciones que modifican en forma importante el epitelio del tracto respiratorio bajo y condicionan la colonización de esta área normalmente estéril. Estas se relacionan con fallas en la actividad ciliar, inflamación crónica y cambios en la regulación enzimática y del pH. Estas alteraciones no sólo producen fallas en los mecanismos defensivos, sino que también determinan condiciones más favorables para la adherencia bacteriana, al exponer moléculas que sirven como receptores a microorganismos. Entre estas condiciones se encuentran las asociaciones de fibrosis quística con colonización por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.*, la bronquitis crónica tabáquica con colonización por *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae*, el tabaquismo con *S. viridans*, traqueostomía crónica con *Pseudomonas* y otros bacilos Gram negativos. Las infecciones virales del epitelio bronquial y la vacunación con virus influenza atenuado aumentan significativamente la adherencia de *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y bacilos Gram negativos al epitelio respiratorio. A diferencia de los microorganismos de la flora respiratoria normal, la mayoría de estas bacterias expresan fimbrias o fimbrillas, organelos que tienen gran afinidad por residuos polisacáridos, que si bien son parte del glicocálix celular, normalmente no están expuestos a la superficie en el epitelio intacto.

#### RELACION ENTRE COLONIZACION BACTERIANA E INFECCION

Huxley en 1978 demostró que en un 50% de los individuos normales se producía aspiración de secreciones orofaríngeas durante el sueño. Este fenómeno no tiene consecuencias patológicas, ya que los mecanismos defensivos bronquiales y alveolares son efectivos en eliminar el material aspirado y, por otro lado, la asociación de bacterias presentes en las secreciones no es particularmente virulenta. En huéspedes normales, sin embargo, este fenómeno tiene importancia en la patogenia de infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y *Bordetella pertussis*, ya que estos microorganismos tienen selectividad por células ciliadas. La infección de las vías aéreas inferiores se produce como consecuencia de la colonización nasofaríngea por estos patógenos y su transporte hasta la vía respiratoria baja por aspiración.

La colonización de la faringe con *S. pneumoniae* u otros patógenos, asociada a estos fenómenos de aspiración y alteraciones transitorias de la mucosa respiratoria (daño de la función ciliar, infección viral), son los mecanismos que juegan un rol importante en las neumonías adquiridas en la comunidad.

En los pacientes críticamente enfermos hay numerosos factores que confluyen para aumentar la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias bajas. En estos pacientes es más frecuente la aspiración de secreciones faríngeas (80%-90%). La colonización por bacilos Gram negativos es también un hallazgo frecuente (90%), en gran parte debido a la pérdida de fibronectina de la superficie mucosa. El origen de estos bacilos ha sido largamente debatido. Se ha comprobado que el personal hospitalario no tiene una prevalencia de colonización con enterobacterias diferente a la de la población general (6%-8%) y no se le atribuye un papel como fuente de infección. Las evidencias actuales sugieren que la colonización nasofaríngea de estos pacientes proviene de fuentes endógenas. En este sentido, la neutralización del pH gástrico con antiácidos o bloqueadores de receptores H2 representa un importante factor predisponente de colonización faríngea con bacterias de la flora intestinal. Los bacilos Gram negativos, en conjunto con bacterias anaerobias de la faringe, representan una asociación de significativa mayor virulencia. De hecho, cuando se han tomado y procesado muestras en forma apropiada, frecuentemente se han aislado anaerobios en secreciones de pacientes con neumonías aspirativas. Finalmente, el daño mecánico producido por instrumentalización de la vía aérea, sumados al daño hipóxico y nutricional, producen alteraciones de la integridad epitelial y de los mecanismos defensivos, favoreciendo la adherencia bacteriana a las vías respiratorias bajas.

#### ENFOQUE TERAPEUTICO PARA MODIFICAR LA ADHERENCIA BACTERIANA

La importancia de la adherencia y colonización bacteriana en la patogenia de las infecciones respiratorias bajas, ha incentivado la búsqueda de métodos para prevenir la adherencia bacteriana a superficies mucosas. En la prevención de colonización, es indispensable mantener adecuados cuidados del estado nutricional del paciente y evitar la neutralización del pH ácido del estómago. Para la prevención de gastritis y úlcera de estrés, hoy se prefiere el uso de protectores de la mucosa gástrica.

Entre las estrategias actualmente en evaluación para modificar la adherencia bacteriana, destacan el uso de concentraciones subinhibitorias de antibióticos, que bloquearían la expresión de adhesinas bacterianas, el uso de vacunas de adhesinas específicas purificadas (fimbria, fimbrillas), que produzcan una respuesta inmune local con capacidad antiadhesiva, así como el uso de sustancias análogas a los receptores celulares, que inhiban la adhesión por ocupación de los sitios activos de las adhesinas bacterianas. \*

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

- Beachey, E.H. Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. *J Infect Dis* 1981; 143:325-345.
- Gibbons, R.J. Van Houte, J. Bacterial adherence in oral microbial ecology. *Ann Rev Microbiol* 1975; 29:19-44.
- Huxley, E.J., Viroslav, J. Gray, W.R., Pierce, A.K. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64:564-568.

Lorber, B., Swenson, R.M. Bacteriology of aspiration pneumonia: a prospective study of community and hospital acquired cases. *Ann Intern Med* 1984; 81:329-331.

Palmer, L.B. Bacterial colonization: Pathogenesis and clinical significance. *Clinics in Chest Medicine* 1987; 8:455-466.

Sbibl, A.M. Effect of antibiotics on adherence of microorganisms to epithelial cell surfaces. *Rev Infect Dis* 1985; 7:51-65.

Woods, D.E. Role of fibronectin in the pathogenesis of Gram-negative bacillary pneumonia. *Rev Infect Dis* 1987; 9:S386-S390.