

Editorial

La microbiología médica, columna vertebral de la infectología

La microbiología médica, tal como la conocemos en la época contemporánea, constituye una rama altamente especializada de la Biología y es uno de los campos de mayor actividad científica. Sus logros han sido de tal dimensión que su impacto en la salud humana puede verse reflejado en la expectativa de vida del hombre, la cual apenas si alcanzaba los 35 años a finales del siglo XIX y comienzos del XX, en tanto que en este inicio del siglo XXI sobrepasa los 70 años. Ello ha sido posible en gran medida gracias al desarrollo de esta disciplina, que ha permitido conocer, controlar y prevenir la enfermedad infecciosa mediante hallazgos espectaculares, jalonados por cientos de científicos, quienes con su dedicación y entrega han ido señalando el rumbo en este campo.

La primera observación sobre las causas de las misteriosas enfermedades que asolaban a las poblaciones se debe a Marcus Terentius Varro (116-27 a. C.), un ex oficial de los ejércitos romanos, quien a sus 80 años escribió un tratado en tres tomos denominado “Res rusticae” (“De las cosas del campo”), en el cual indicaba cómo organizar y manejar los quehaceres del agro; en uno de sus apartes afirmó:

“[...] Se deben guardar especiales precauciones en las vecindades de los pantanos porque ciertas diminutas criaturas crecen allí; no pueden ser vistas por los ojos, flotan en el aire, entran en el cuerpo a través de la boca y nariz y causan serias enfermedades [...]” (1).

Esta interesante observación tendría que esperar muchos siglos para ser retomada, esta vez por un médico italiano, Girolamo Fracastoro, profesor de la Universidad de Padua, escritor e intelectual muy destacado del Renacimiento, quien dejó plasmado en “De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione” (“Del contagio y las enfermedades contagiosas y su curación”) todas sus ideas sobre aquellas entidades. Allí planteó que las enfermedades que se sucedían como oleadas y se propagaban muy rápidamente, no eran misteriosas y que su causa no era el envenenamiento del aire, ni la acción de los astros, ni el castigo divino, sino que se debían a pequeñísimas semillas autorreplicables, o ‘seminas’, que pasaban del enfermo al sano a través del aire, de las gotitas de saliva y de fómites. En otras palabras, dejó sentada la teoría de la etiología específica y los mecanismos de transmisión de la enfermedad infecciosa (Camilo Diccio. Hieronimus Fracastorius (1478-1553). Seventeenth Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Paris, 2008) (2).

Solo hasta 1673 las observaciones de Anton van Leeuwenhoek pondrían en evidencia la existencia de los microorganismos, llamados por él ‘animaculas’, si bien nunca los relacionó con ningún tipo de enfermedad (3).

La aparición de Louis Pasteur en el panorama universal dejaría confirmada la teoría de la etiología específica de la enfermedad infecciosa (4), la cual se vería reforzada por la labor de Robert Koch en Alemania quien, con la divulgación de sus famosos postulados, introduciría orden y rigurosidad científica en la demostración del papel etiológico de un determinado microorganismo en un cuadro infeccioso (5). Es a partir de este momento cuando podemos afirmar que nace la microbiología médica y entra de lleno a jugar un papel trascendental como una rama independiente en las ciencias biomédicas (6).

En el comienzo de este recorrido fue necesario desarrollar las tecnologías necesarias para estudiar el microcosmos desconocido; en esa trayectoria fueron apareciendo el microscopio de luz, el cultivo de los microorganismos en medios artificiales, el hallazgo de sus requisitos nutricionales, su morfología, su afinidad con las diversas tinciones y su comportamiento ante el oxígeno, todo lo cual se tradujo en herramientas valiosas para cultivar, aislar, identificar y clasificar los distintos agentes etiológicos, y entender cada vez más su papel.

La microbiología médica nos enseña hoy que la enfermedad infecciosa se sustenta sobre un triángulo equilátero en cuyo vértice superior se ubica el agente etiológico, en el izquierdo, el huésped, y en el derecho, el medio ambiente. Los tres elementos están íntimamente interconectados y son interdependientes, y por ello, el control de estas entidades depende del conocimiento profundo y detallado de cada uno de ellos (6).

La microbiología médica contemporánea ha dado un giro notable con respecto a aquella microbiología determinativa basada en los aspectos fenotípicos de los microorganismos, y se ha convertido en una microbiología funcional que se pregunta cuáles son los mecanismos moleculares básicos por los cuales un microorganismo puede causar enfermedad, y procura descifrarlos para tener una concepción clara de cada proceso infeccioso en particular. Una microbiología que nos explica que toda enfermedad infecciosa surge como consecuencia de un choque de órbitas biológicas en un microorganismo que trata de sobrevivir y necesita generar energía para el cumplimiento de sus funciones vitales, y que puede hallar los nutrientes necesarios en las células de un huésped. Como producto de dicho choque, el microorganismo puede generar metabolitos o liberar subproductos que interfieren en funciones importantes y alteran los procesos fisiológicos de la célula huésped hasta llegar a causar su muerte; todo este proceso se traduce en síntomas y signos que configuran finalmente un cuadro infeccioso. Son muchos los ejemplos de tal proceso (7-10), pero baste mencionar uno solo, el de la difteria, una infección conocida desde tiempos inmemoriales que produjo una mortalidad aterradora y que hoy se encuentra en franca retirada.

Corynebacterium diphtheriae es un bacilo Gram positivo que no invade el torrente circulatorio y se localiza principalmente sobre las mucosas de las vías respiratorias, desencadenando un proceso inflamatorio (11); al interactuar con un bacteriófago lisogénico que porta la información genética, sintetiza una potente exotoxina (12), un polipéptido con dos subunidades, la fracción A y la B, que unidas por enlaces disulfuro pasan al torrente circulatorio y llegan prácticamente a todas las células del huésped, adhiriéndose a receptores en la membrana citoplásmica de la célula huésped y accediendo al interior celular mediante un proceso de endocitosis. Una vez allí, la molécula A se separa y asume funciones de una enzima que bloquea la acción del factor de elongación EF-2, frenando así la síntesis de proteínas, lo cual causa la muerte celular (13). Este es un proceso sistémico y, por ende, grave, pero si se sabe que el factor de virulencia reside en la toxina, su actividad puede neutralizarse y se pueden impedir sus fatales consecuencias (14,15).

Uno de los grandes retos para la microbiología médica contemporánea es justamente el desciframiento de los mecanismos moleculares de los procesos infecciosos, sean estos bacterianos, virales, fúngicos o parasitarios, así como la determinación de los factores ligados a la virulencia de esos agentes, sus acciones directas sobre el huésped y su estructura molecular, su control genético y el planteamiento de los posibles sistemas de control, ya sea mediante la acción directa sobre el agente etiológico, específicamente con el bloqueo de la expresión de los genes que gobiernan la síntesis de los factores de virulencia, o promoviendo el desarrollo de nuevos antibióticos, neutralizando la acción de los factores de virulencia, actuando sobre el huésped mismo para incentivar en él la respuesta inmunitaria activa y específica mediante vacunas (16), o actuando sobre el medio ambiente para mejorar la calidad del aire, la vivienda, el suministro de agua potable, el control de vectores y la eliminación de lo que se excreta.

Este es un gran desafío que, sin lugar a dudas, podrá enfrentarse exitosamente con el concurso de otras disciplinas afines, como ocurrió en 1944 durante el estudio del factor de virulencia asociado a la cápsula de *Streptococcus pneumoniae*, cuando un grupo de investigadores del entonces llamado *Rockefeller Institute* de Nueva York, hoy convertido en universidad, logró demostrar el papel del ácido nucleico en la transmisión hereditaria y demostrar que un pequeño fragmento de dicho ácido contenía la información que en *Streptococcus* permitía la síntesis del polisacárido integrante de su cápsula, lo cual dio paso a la definición de lo que hoy entendemos como gen (17).

Desde los albores de la Bacteriología se ha insistido en la exigencia de identificar el agente etiológico de cualquier enfermedad con absoluta precisión, ya que sin este requisito el diagnóstico sería simplemente presuntivo. En este contexto, desde la microbiología médica se ha estimulado el desarrollo de tecnologías para una rápida y correcta identificación de los microorganismos que, sin abandonar las metodologías

convencionales, toma de ellas lo indispensable y lo complementa con todos aquellos avances tecnológicos que contribuyan en este sentido, por ejemplo, los métodos automatizados, los cuales han permitido señalar el papel patógeno de ciertos microorganismos que, de otra manera, habría sido muy difícil identificar.

En este mismo sentido, el desarrollo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sus múltiples variaciones, ha permitido la identificación microbiana en tiempo real, con lo cual ha venido desplazando los procedimientos convencionales (18-21). Así, la infectología ha podido establecer rápidamente un diagnóstico seguro, y ha contribuido al desarrollo de métodos serológicos muy sensibles y específicos para la investigación de anticuerpos, los cuales ayudan al diagnóstico indirecto cuando no es posible aislar el agente etiológico. En este marco, las técnicas inmunoenzimáticas han sido herramientas de incuestionable valor (22) en la identificación en el torrente circulatorio de compuestos derivados del microorganismo o de moléculas antigénicas muy definidas, procedimientos que ya hacen parte del arsenal diagnóstico, tal como ocurre con infecciones tan complejas y tan frecuentes en nuestros días como la candidiasis invasiva, para citar un ejemplo (23-25). Todos estos desarrollos tecnológicos ligados a la microbiología médica, han puesto en manos del infectólogo herramientas que lo capacitan para ir más allá del simple horizonte clínico de los signos y los síntomas, y llegar a un diagnóstico etiológico exacto que logre un mejor control del proceso en cuestión.

La microbiología médica también nos ha permitido entender los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped, sea esta innata o adaptativa (26). Ha tenido, asimismo, un gran impacto en la epidemiología, pues ha permitido el desciframiento de brotes epidémicos inesperados y de gran magnitud mediante los más sofisticados procedimientos moleculares (27,28).

La revista *Biomédica* no ha sido indiferente al desarrollo de esta disciplina en el país y desde sus inicios ha procurado estimular la investigación microbiológica. Sus páginas siempre han estado abiertas para acoger todo trabajo serio de investigación en dicho campo. Prueba de ello es el número que hoy entregamos, dedicado específicamente a este tema, el cual contiene un apreciable número de trabajos originales, fruto de la labor de diferentes grupos de investigación.

Miguel Guzmán

Editor asociado, Revista *Biomédica*

Investigador emérito, Instituto Nacional de Salud

Referencias

1. **Adler RE.** Marcus Terentius Varro: The germ of an idea. In: Medical firsts. From Hippocrates to the human genome. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2004. p. 18-22.
2. **Hieronymus Fracastorius.** Hieronymi Fracastorii. De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione. Traducción y notas de Wilmer C Wright. New York-London: G. P. Putman's Sons; 1910.
3. **Bender GA, Thom RA.** Great moments in medicine and pharmacy: A history of medicine and pharmacy in pictures. Detroit, MI: Northwood Institute Press; 1966. p. 108-14.
4. **Dubos PJ.** Luis Pasteur. Francotirador de la Ciencia. México, D.F.: Biografías Ganesa; 1959; p. 201-29.
5. **Koch R.** Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*. Beitrage zur Biologie der Pflanzen. 1876;2:277-310.
6. **Fauci AS, Morens DM.** The perpetual challenge of infectious diseases. N Engl J Med. 2012;366:454-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1108296>
7. **Suerbaum S, Michetti P.** *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002;347:1175-86. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr020542>
8. **Nataro JP, Kaper JB.** Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1998;11:142-201.
9. **Hamon M, Bierne H, Cossart P.** *Listeria monocytogenes*: A multifaceted model. Nat Rev Microbiol. 2006;4:423-34. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1413>
10. **Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM.** Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000;13:16-34. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.1.16-34.2000>
11. **Pappenheimer AM.** Diphtheria studies on the biology of an infectious disease. Harvey Lect. 1980-1981;76:45-73.

12. **Freeman VJ.** Studies on the virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J Bacteriol. 1951; 61:675-88.
13. **Pappenheimer AM Jr.** The diphtheria bacillus and its toxin: A model system. J Hyg (Lond). 1984;93:397-404.
14. **Nobel Foundation.** Emil von Behring-Biographical. Nobel lectures. 1901-1929. London: Elsevier Publishing Company; 1967.
15. **Ebisawa I.** The encounter of Gastón Ramón (1886-1963) with formalin. A biographical study of a great scientist. Kitasato Arch Exp Med. 1987;60:55-70.
16. **WHO, UNICEF, World Bank.** State of the world's vaccines and immunization. Third edition. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 212.
17. **McCarty M.** The transforming principle. Discovering that genes are made of DNA. New York: Norton Press; 1985.
18. **Mullis KB, Folb FA.** Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods Enzymol. 1987;155:335-50. [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)55023-6](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(87)55023-6)
19. **Robinson P.** Making PCR: A story of biotechnology. Chicago: The University of Chicago Press; 1996. p. 198.
20. **Carvalho Mda G, Tondella ML, McCaustland K, Weidlich L, McGee L, Mayer LW, et al.** Evaluation and improvement of real-time PCR assays targeting *lytA*, *ply*, and *psaA* genes for detection of pneumococcal DNA. J Clin Microbiol. 2007;45:2460-6. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02498-06>
21. **Avni T, Leibovici I, Paul M.** PCR diagnosis of invasive candidiasis: Systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2011;49:666-70. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01602-10>
22. **Engvall E, Perlman P.** Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. J Immunol. 1972;109:129-35.
23. **Kullberg BJ, Arendrup MC.** Invasive candidiasis. N Engl J Med. 2016;374:794-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1514201>
24. **Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME.** β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011;52:750-70. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq206>
25. **Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vázquez J, Pappas PG, Saeki F, et al.** Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis. 2005;41:654-9. <http://dx.doi.org/10.1086/432470>
26. **Medzhitov R.** Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449:819-26. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06246>
27. **Masianka SE, Kerr JG, Williams G, Barbaree JM, Carson LA, Miller JM, et al.** Molecular subtyping of *Clostridium perfringens* by pulsed-field gel electrophoresis to facilitate foodborne outbreak investigations. J Clin Microbiol. 1999;37:2209-14.
28. **Swaminathan B, Barrett TJ, Hunter SB, Tauxe RV, CDC PulseNet Task Force.** PulsedNet: The molecular subtyping network for foodborne disease surveillance- United States. Emerg Infect Dis. 2001;7:382-9.