



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**



**Elaboración y evaluación del material didáctico
variedades enterovirulentas de *Escherichia coli***

Tesis

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
CHRISTIAN RAYMUNDO SALAS VARGAS**

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. José Oscar González Moreno
ASESOR DE TESIS: Q.F.B. Beatriz Elena Arellano Pimentel

México, D.F. Abril 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Marco teórico | 3 |
| 2.1 La educación superior en México | 3 |
| 2.2 La integración de los medios informáticos en la educación superior | 6 |
| 2.3 Las ciencias biológicas y de la salud frente a la virtualización del conocimiento | 7 |
| 2.4 El proceso de enseñanza-aprendizaje | 8 |
| 2.4.1 Recurso didáctico..... | 9 |
| 2.2.2 Evaluación | 10 |
| 2.3.3 Libro | 11 |
| 2.4.4 Libro electrónico..... | 11 |
| 2.4.4.1 Antecedentes | 11 |
| 2.4.4.2 Características | 12 |
| 2.4.4.3 Acontecimientos importantes | 12 |
| 2.4.4.4 Formatos | 14 |
| 2.4.4.5 Modelos..... | 14 |
| 2.4.4.6 Ventajas | 14 |
| 2.4.4.7 Desventajas | 15 |
| 3.5 La FES Zaragoza-UNAM | 16 |
| 3.6 Proceso histórico del Plan de Estudios de la Carrera..... | 16 |
| 3.7 Organización del plan de estudios de la carrera de Q.F.B. | 17 |
| 3.8 Mapa curricular de la carrera de Q.F.B de la FES Zaragoza | 18 |
| 3. Planteamiento del problema | 19 |
| 4. Hipótesis | 20 |
| 5. Objetivos | 20 |
| 6.1 Objetivo general..... | 20 |
| 6.2 Objetivos particulares..... | 20 |
| 6. Diseño de la investigación | 21 |
| 7. Población de estudio | 21 |
| 8. Criterios | 21 |
| 9. Variables | 21 |
| 10. Metodología | 22 |
| 11. Resultados | 23 |
| 11.1 Caratula del material didáctico..... | 24 |
| 11.2 Introducción | 25 |

11.3 Capítulo I 26

Generalidades de los microorganismos

| | | |
|---------|---|----|
| 1.1 | Introducción | 27 |
| 1.2 | Diferencia entre las eucariotas y las procariotas..... | 27 |
| 1.3 | Taxonomía | 28 |
| 1.3.1 | Clasificación | 28 |
| 1.3.1.1 | Especie | 29 |
| 1.3.1.2 | Género | 29 |
| 1.3.2 | Nomenclatura..... | 29 |
| 1.3.3 | Identificación | 30 |
| 1.3.3.1 | Métodos de identificación..... | 30 |
| 1.4 | Biota microbiana normal..... | 31 |
| 1.5 | Distribución de biota microbiana normal en el cuerpo..... | 31 |
| 1.5.1 | Piel | 31 |
| 1.5.2 | Ojo..... | 32 |
| 1.5.3 | Oído..... | 33 |
| 1.5.4 | Boca, orofaringe y nasofaringe..... | 33 |
| 1.5.5 | Tracto intestinal | 34 |
| 1.5.6 | Vagina | 34 |
| 1.6 | Intercambio genético y diversidad genética..... | 35 |
| 1.7 | Mutación | 35 |
| 1.8 | Recombinación genética | 35 |
| 1.9 | Intercambio génico | 35 |
| | Referencias | 38 |

11.4 Capítulo II 40

Enterobacterias

| | | |
|---------|--|----|
| 2.1 | Introducción | 41 |
| 2.2 | Epidemiología | 42 |
| 2.3 | Estructura..... | 42 |
| 2.4 | Patógenos específicos | 43 |
| 2.4.1 | <i>Escherichia coli</i> | 43 |
| 2.4.1.1 | Infecciones entericas causadas por <i>Escherichia coli</i> | 44 |
| 2.4.1.2 | Infecciones respiratorias | 44 |
| 2.4.1.3 | Infecciones del SNC..... | 44 |
| 2.4.2 | Infecciones por <i>Klebsiella</i> | 45 |
| 2.4.3 | <i>Salmonella</i> | 47 |
| 2.4.3.1 | Fiebre tifoidea | 48 |
| 2.4.4 | <i>Enterobacter</i> | 49 |
| 2.4.5 | <i>Serratia</i> | 49 |
| 2.4.6 | <i>Hafnia</i> | 50 |
| 2.4.7 | <i>Citrobacter</i> | 50 |
| 2.4.8 | <i>Yersinia</i> | 51 |
| 2.4.9 | <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> y <i>Moraxella</i> | 52 |
| 2.4.10 | <i>Shigella</i> | 53 |
| 2.4.11 | Otros géneros | 54 |
| | Referencias | 55 |

11.5 Capítulo III 58

Características generales del género *Escherichia*

| | | |
|------|--|----|
| 3.1 | Introducción..... | 59 |
| 3.2 | Hábitat..... | 60 |
| 3.3 | Morfología colonial..... | 62 |
| 3.4 | Componentes estructurales de la pared celular del género <i>Escherichia</i> | 63 |
| 3.5 | Estructura antigénica..... | 64 |
| 3.6 | Heterogeneidad antigénica..... | 66 |
| 3.7 | Crecimiento de la pared celular..... | 66 |
| 3.8 | Factores de virulencia..... | 67 |
| 3.9 | Bacteriocinas (Colicinas)..... | 67 |
| 3.10 | Flagelos..... | 68 |
| 3.11 | Fimbrias..... | 68 |
| 3.12 | Clasificación de las fimbrias..... | 69 |
| 3.13 | Adhesinas afimbriales..... | 70 |
| 3.14 | Intimina..... | 70 |
| 3.15 | Genoma bacteriano..... | 71 |
| 3.16 | Plásmidos..... | 72 |
| 3.17 | Transposones e integrones..... | 72 |
| 3.18 | Islotes de patogenicidad..... | 72 |
| 3.19 | Regulación de los factores de virulencia..... | 73 |
| 3.20 | Etiología..... | 73 |
| 3.21 | Identificación de <i>E. coli</i> mediante pruebas bioquímicas..... | 76 |
| 3.22 | Identificación mediante los mecanismos específicos del género <i>Escherichia</i> | 77 |
| | Referencias..... | 79 |

11.6 Capítulo IV 84

Fisiología de la diarrea

| | | |
|---------|---|----|
| 4.1 | Introducción..... | 85 |
| 4.2 | Fisiología normal de los líquidos intestinales..... | 85 |
| 4.3 | Mecanismos fisiopatológicos de la diarrea..... | 87 |
| 4.4 | Clasificación de la diarrea infecciosa aguda..... | 88 |
| 4.4.1 | Diarrea Acuosa..... | 88 |
| 4.4.1.1 | Diarrea secretora..... | 88 |
| 4.4.1.2 | Diarrea osmótica..... | 89 |
| 4.4.2 | Diarrea con sangre..... | 90 |
| | Referencias..... | 91 |

11.7 Capítulo V 92

E. coli enteropatógena (ECEP)

| | | |
|-----|----------------------------|-----|
| 5.1 | Introducción..... | 93 |
| 5.2 | Epidemiología..... | 94 |
| 5.3 | Patogenia..... | 96 |
| 5.4 | Adherencia localizada..... | 97 |
| 5.5 | Cuadro clínico..... | 102 |
| 5.6 | Diagnóstico..... | 103 |

| | |
|---|-----|
| 5.7 Identificación de genes de virulencia | 103 |
| 5.8 Diagnóstico diferencial | 103 |
| 5.9 Tratamiento | 104 |
| 5.10 Prevención | 104 |
| Referencias | 105 |

11.8 Capítulo VI 108

***E. coli* enterotoxigénica (ECET)**

| | |
|--|-----|
| 6.1 Introducción | 109 |
| 6.2 Epidemiología | 109 |
| 6.2.1 Diarrea del viajero | 109 |
| 6.3 Patogenia | 110 |
| 6.3.1 Toxina termolábil (<i>LT</i>) | 111 |
| 6.3.2 Regulación de la producción de <i>LT</i> | 112 |
| 6.3.3 Toxina termoestable (<i>ST</i>) | 113 |
| 6.4 Cuadro clínico | 113 |
| 6.5 Diagnóstico | 114 |
| 6.5.1 Prueba Biológica: Prueba de “asa ileal ligada de conejo” | 114 |
| 6.5.2 Identificación de genes de virulencia | 115 |
| 6.6 Tratamiento | 116 |
| 6.7 Prevención y control | 116 |
| Referencias | 117 |

11.9 Capítulo VII 120

***E. coli* enterohemorrágica (ECEH)**

| | |
|---|-----|
| 7.1 Introducción | 121 |
| 7.2 Epidemiología | 121 |
| 7.3 Reservorios y vías de transmisión de ECEH | 122 |
| 7.4 La región de <i>LEE</i> | 123 |
| 7.5 Intimina | 124 |
| 7.6 Patogenia | 125 |
| 7.7 Mecanismo bioquímico | 128 |
| 7.8 Cuadro clínico | 129 |
| 7.9 SUH (Síndrome Urémico Hemolítico) | 129 |
| 7.10 Diagnóstico | 130 |
| 7.11 Métodos confirmatorios | 130 |
| 7.11.1 Identificación de genes de virulencia | 131 |
| 7.11.2 Reacción de polimerasa en cadena (PCR) | 131 |
| 7.12 Tratamiento | 131 |
| 7.13 Prevención | 133 |
| Referencias | 135 |

11.10 Capítulo VIII 138

***Escherichia coli* enteroinvasiva (ECEI)**

| | |
|-------------------------|-----|
| 8.1 Introducción | 139 |
| 8.2 Epidemiología | 139 |
| 8.3 Patogenia | 139 |

| | |
|---|-----|
| 8.3.1 Efectores clave | 140 |
| 8.4 Mecanismo bioquímico | 141 |
| 8.5 Cuadro clínico | 141 |
| 8.6 Diagnóstico | 142 |
| 8.6.1 Diagnóstico diferencial | 142 |
| 8.6.2 Test de Sereny | 142 |
| 8.6.3 Identificación de genes de virulencia | 143 |
| 8.7 Tratamiento | 143 |
| 8.8 Prevención | 144 |
| Referencias | 145 |

11.11 **Capítulo IX** 146

E. coli enteroagregativa (ECEAgg)

| | |
|--|-----|
| 9.1 Introducción | 147 |
| 9.2 Epidemiología | 148 |
| 9.3 Patogenia | 148 |
| 9.4 Cuadro clínico | 150 |
| 9.5 Diagnóstico | 150 |
| 9.51 Prueba de Clump | 150 |
| 9.52 Serotipificación | 151 |
| 9.53 Biofilm prueba cuantitativa | 151 |
| 9.54 Ensayo para la toxina codificada por plásmidos (<i>Pet</i>) de producción ... | 152 |
| 9.55 Identificación de genes de virulencia | 153 |
| 9.6 Prevención | 153 |
| Referencias | 155 |

Capítulo X 156

E. coli de adherencia difusa (ECAD)

| | |
|---------------------------|-----|
| 10.1 Introducción | 157 |
| 10.2 Epidemiología | 158 |
| 10.3 Patogenia | 158 |
| 10.4 Cuadro clínico | 160 |
| 10.5 Diagnóstico | 160 |
| 10.6 Tratamiento | 161 |
| 10.7 Prevención | 161 |
| 10.8 Conclusiones | 162 |
| Referencias | 163 |

| | |
|---|-----|
| 11.1 Resultados y análisis de las evaluaciones | 165 |
|---|-----|

| | |
|-------------------------------|-----|
| 12. Conclusiones | 172 |
|-------------------------------|-----|

| | |
|-------------------------------|-----|
| 13. Perspectivas | 174 |
|-------------------------------|-----|

| | |
|------------------------------|-----|
| 14. Referencias | 175 |
|------------------------------|-----|

| | |
|-------------------------|-----|
| 15. Anexos | 178 |
|-------------------------|-----|

1. INTRODUCCIÓN

El campo actual de trabajo del Q.F.B, es altamente competitivo, en donde se requiere de gente preparada tanto académicamente así como con un alto sentido de responsabilidad, compromiso entre otros valores. Aunado a las nuevas tecnologías de la información y la comunicación que son una herramienta insustituible valor y efectividad en el manejo de la información. Estas herramientas son necesarias para la formación del profesionalista Químico que hoy día requiere la sociedad.

Es por ello la necesidad de los alumnos de contar herramientas que propicien su aprendizaje como lo son los materiales didácticos. Por lo cual se elaboró y se evaluó el material didáctico denominado variedades enterovirulentas de *Escherichia coli*, el cual está enfocado a ser utilizado de apoyo por los alumnos que cursan la asignatura de Microbiología General I en el sexto semestre de la carrera, reforzando sus conocimientos vistos en clase y laboratorio.

El actual plan de estudios de la carrera de Q.F.B. aprobado en el año 2003 incluye la asignatura de Microbiología General I, que es impartida en el sexto semestre de la carrera, la cual está dividida en XIII unidades, siendo la unidad de Microbiología Médica (Unidad VIII) de nuestro interés. En esta unidad se contempla el estudio de las características generales de los microorganismos patógenos del hombre, enfermedades producidas por bacterias, hongos, protozoarios y virus. La carta descriptiva de la asignatura tiene contenidos muy extensos y aunado a la duración del semestre algunos temas sólo se revisan superficialmente ya que así lo exige el periodo en que se debe cubrir dicho programa, el material didáctico no pretende

sustituir a la bibliografía especializada, al contrario tratará de reforzar los conocimientos vistos en clase así como apoyo académico para aquellos alumnos que estén interesados en el tema presentando información actual y accesible al entendimiento de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.

En el material didáctico se describen seis patotipos de *Escherichia coli* (*E. coli*) diarreagénicos, clasificados en la literatura, los cuales son: *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg), *E. coli* adherente difusa (ECAD) y *E. coli* enteropatógena (ECEP). En donde establecen sus características epidemiológicas y patogénicas propias con ilustraciones, cuadros, información estructura, favoreciendo el estudio del material didáctico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 La educación superior en México

México tiene una larga tradición e historia en educación superior (ES), la Universidad fue una de las primeras instituciones que se creó después de la conquista. Fundada el 21 de septiembre de 1551, la Real y Pontificia Universidad de México y hoy conocida como Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).⁽¹⁾

El sistema de educación superior mexicano actual tiene como finalidad la formación de recursos humanos en los distintos campos de la ciencia, la tecnología y las humanidades. La especialización sistemática de los estudiantes en los diversos campos del conocimiento favorece la incorporación de estos sujetos a los procesos sociales, económicos, políticos, culturales, en las actividades y funciones de dirección, concepción y gestión.

Dentro del contexto de la Globalización la educación superior en México debe ser vista como instrumentos privilegiado que, a través de la internacionalización, impulse el desarrollo nacional.⁽³⁾ La ES presenta dos características particulares; la primera de ellas, es donde la educación superior, coexisten, cooperan o compiten, toda una diversidad de instituciones, de estructuras de organización y de gobierno, de calidades educativas, de particularidades geo-sociológicas, de prácticas curriculares, que no sólo nos exigen distinguir entre las instituciones públicas de las privadas sino que también dentro de una misma institución. Conformando este sistema son: las universidades públicas, privadas, institutos tecnológicos, colegios, instituciones autónomas, libre, incorporadas, dependientes, etc. La segunda características que presenta la educación superior, es la creciente evolución de la matrícula del sistema, que a finales del siglo pasado no atendía ni a diez mil personas y que hoy día sirven a más de dos millones de estudiantes.⁽²⁾

| Año | Primer Ingreso | Reingreso | Egresados | Titulados |
|------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| 1976 | 129 | * | * | * |
| 1977 | 133 | * | * | * |
| 1981 | 211 | 539 | 30 | 2 |
| 1984 | 211 | 607 | 73 | 33 |
| 1987 | 190 | 700 | 77 | 36 |
| 1990 | 177 | 707 | 52 | 57 |
| 1993 | 242 | 634 | 127 | 51 |
| 1996 | 195 | 656 | 48 | 37 |
| 1999 | 240 | 635 | 91 | 36 |
| 2001 | 262 | 661 | 104 | 78 |
| 2013 | 340 | - | - | - |

Tabla 1. Evolución de la matrícula para la Carrera de Q.F.B. en la FES Zaragoza-UNAM

Fuente: Estadísticas Q.F.B. FES ZARAGOZA

* No hubo reingreso de alumnos, se consideraron como Primer ingreso.

-No se tiene el dato

Diversos organismos nacionales e internacionales han generado una amplia información sobre las tendencias de los sistemas de ES en el mundo y de las instituciones que los conforman donde han precisado sus problemas y señalado lineamientos estratégicos para su desarrollo en las próximas décadas. Uno de los estudios realizados en la FES Zaragoza-UNAM en la carrera de Q.F.B., se estableció que unos de los factores que más pesa en el ánimo de los alumnos son los aspectos pedagógicos de los maestros, así como la relación interpersonal, su nivel de actualización y la forma en cómo enseñan, el cual se ve reflejado en el aprovechamiento y el rendimiento escolar del alumno. ⁽⁴⁾

Las instituciones educativas del nivel superior del país, están realizando programas que contrarresten estos problemas. Empezando una reforma académica, que está dando lugar a un nuevo enfoque educativo, el cual se espera que brinde las herramientas para el desarrollo humano integral de los estudiantes, formación de valores que lo dignifiquen, una disciplina intelectual cimentada en la apropiación y recreación del conocimiento, a la vez que los informe y habilite para su desarrollo profesional, que los haga sujetos de su propio aprendizaje y los ayude a relacionarse y a transformarse con responsabilidad de su realidad. Este nuevo enfoque educativo superior se traduce en: ⁽²⁾

- Flexibilidad curricular en todos los programas de estudio que permita al estudiante decisiones propias para la integración de su programa formativo.
- Innovación constante en métodos y contenidos educativos.
- Menor actividad presencial del estudiante, mayor tiempo dedicado al aprendizaje y atención integral desde el ingreso hasta el egreso.
- Vinculación de la formación del estudiante con el campo de aplicación y con las actividades de desarrollo y generación del conocimiento.
- Utilización plena de las tecnologías de la comunicación.
- Coexistencia de entornos pedagógicos de educación escolarizada, abierta semiabierta, a distancia y virtual.
- Complemento de la oferta educativa con programas formativos novedosos de orientación general y carácter interdisciplinario.
- Movilidad de los estudiantes y profesores entre dependencias académicas de una misma institución y entre instituciones de educación superior del país y del extranjero.

- Tránsito fluido del estudiante entre instituciones educativas y el mundo del trabajo.
- Un nuevo rol de los académicos como facilitadores y promotores del aprendizaje de los alumnos, del trabajo en grupo y cuyo eje será el desarrollo y apropiación del conocimiento.

En este contexto, la FES Zaragoza-UNAM ha implementado una serie de estrategias para incentivar el aprendizaje del alumno que van desde la creación una página Web con herramientas que fortalecen y desarrollan las habilidades de los alumnos. (Ver Fig. 1).

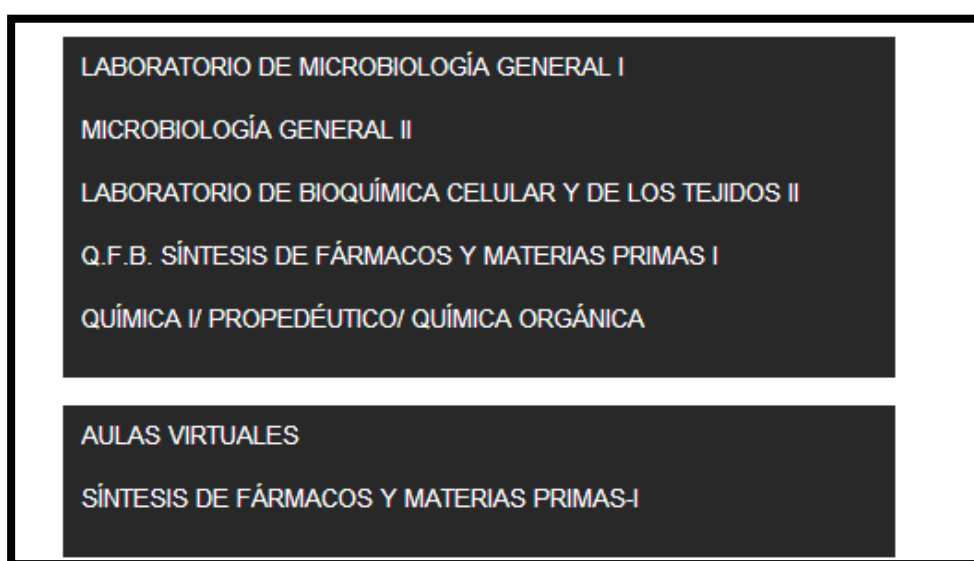


Fig. 1 Herramientas en línea para el aprendizaje de los alumnos de la carrera de Q.F.B. de la FES Zaragoza-UNAM

Este es uno de los primeros pasos, en donde la Facultad no quedándose atrás en cuestiones de innovación pone al alcanza de los estudiantes varias herramientas de las diferentes asignaturas, cuyo objetivos de estos espacios son fortalecer el desempeño escolar de los alumnos y las capacidades de los profesores, al brindar acceso a recursos didácticos, a información en la web, al intercambio comunicativo y a la aplicación del conocimiento en cuestionarios de auto-evaluación y juegos en línea que favorecen su aprendizaje en un tema en particular.

Muchos de los cambios observados en la ES, son resultado de una revolución de las tecnologías de la información, iniciada con la invención del microchip, la computadora personal y el lenguaje digital, ha cambiado radicalmente las condiciones en que se produce y distribuye el conocimiento.

Por medio de estas tecnologías la educación superior presenta uno de sus principales problemas que son el desmesurado crecimiento de la información registrada en papel o magnéticamente, conceptualizado como explosión del conocimiento. J. Appleberry (citado en Breivik y Jones) afirma que la suma total del conocimiento de la humanidad se duplicó de 1750 a 1900, asimismo de 1900 a

1950, otra vez de 1950 a 1960 y, nuevamente, de 1960 a 1965. A partir de estos lapsos de crecimiento, se estima que la suma total del conocimiento de la humanidad se ha duplicado por lo menos cada cinco años desde entonces, por lo que se calcula que para 2020 el conocimiento se duplicará ¡cada 73 días!

La explosión del conocimiento se refleja en el aumento de materias o áreas, lo que repercute, en la necesidad de continuar estudios, con el propósito de aumentar la cobertura de su aplicación real. Un reflejo del problema de cómo tratar la amplitud de áreas de conocimiento que puede observarse en las diversas estrategias curriculares, por ejemplo, la organización de la enseñanza en módulos en vez de aumentar ilimitadamente el número de asignaturas.

No debe confundirse información con conocimiento. Como señala Adler (2008), “los datos e información, que nos llegan a través de diferentes medios, tales como diarios, revistas, libros, televisión, Internet, no son sinónimos de conocimiento. El proceso individual de entendimiento es el que permite pasar de los datos e información al conocimiento”.^(5, 6,7)

2.2 La integración de los medios informáticos en la educación superior

El uso de la tecnología de la información y comunicación (TIC), y los constantes avances científicos dirigen la dinámica de la sociedad actual, originando una rápida obsolescencia de los conocimientos, promoviendo nuevos valores y provocando continuas transformaciones en las estructuras económicas, sociales y culturales, exigiendo a las personas, empresas, escuelas y estados una rápida actuación para adaptarse a los cambios. Las TIC se definen como sistemas tecnológicos mediante los que se recibe, manipula y procesa información, y que facilitan la comunicación entre dos o más interlocutores. Por lo tanto, las TIC son algo más que informática y computadoras, puesto que no funcionan como sistemas aislados, sino en conexión con otras mediante una red. También son algo más que tecnologías de emisión y difusión (como televisión y radio), puesto que no sólo dan cuenta de la divulgación de la información, sino que además una comunicación interactiva.^(8, 9)

La situación que se vive en este momento histórico, en el que la barrera del tiempo y el espacio con respecto a la comunicación ha desaparecido, obviamente la información también se ve sometida a esta serie de cambios, unos cambios que no sólo afecta a los procesos comunicativos, sino que constituyen uno de los aspectos más importantes de nuestra sociedad, y que están transformando profundamente los propios cimientos sobre los que se asienta nuestra vida cotidiana, como son el trabajo, la educación, la integración en la sociedad, etc.

Estos cambios nos han llevado a crear nuevas formas de comunicación e información y a la construcción de nuevas técnicas de educación y que apenas unos años se ha pasado de la lectura y escritura como único medio para comunicar información y conocimiento. Cuyas consecuencias apenas se conocen y se promueven, ya que tienen un periodo de tiempo relativamente corto, el uso de estas tecnologías.

Promover las innovaciones tecnológicas en los procesos educativo es casi indispensable en la actualidad, ya que la evolución de las TIC's no se ha dado sustituyendo los viejos medios de comunicación por lo nuevos, más bien, la tecnología electrónica ha ampliado las posibilidades expresivas ofreciendo una interactividad mediada por aparatos electrónicos.

Esta vertiginosa evolución de las innovaciones tecnológicas aplicadas a la educación superior, han permitido el desarrollo de espacios dentro de la red y de un ambiente multimedia que integra tanto a los diversos formatos en que se transmiten la información (textos, imágenes y sonidos). Originando la gestación de un campo educativo cibernético con sus propias reglas estructurales. Este ambiente hipermediado tiene una naturaleza dinámica y flexible que se encuentran en constante proceso de revisión, reorganización y actualización, de tal forma que sus componentes; es decir, las páginas Web, los productos de hipermedia, plataformas, etc, nunca quedan concluidas a diferencia con las obras impresas y audiovisuales convencionales.

Los hipertextos pudiendo ser libros electrónicos, pueden ser leídos o abordados desde múltiples entradas, permitiendo al lector con ellos en razón a sus necesidades, asimismo, internet es un hipermedio a través del cual se pueden transmitir mensajes de ida y vuelta, a un solo destinatario o una audiencia masiva, según sea el caso, necesidades u objetivos del emisor. ⁽²⁾

La utilización de estas formas, no lineales, de transmisión de datos implica una revisión de los métodos de enseñanza-aprendizaje y por lo consiguiente una adecuación en el diseño de unidades didácticas específicas. Otro elemento innovador pero fundamental importancia es la interactividad que ofrece el lenguaje digital dando la posibilidad al alumno y al autor el nivel de adquisición del conocimiento.

2.3 Las Ciencias Biológicas y de la Salud frente a la virtualización del conocimiento

En el mundo globalizado de hoy la virtualización del conocimiento es a la vez proceso y resultado de la intervención y de la comunicación de ser humano sobre datos e informaciones mediante redes de computadoras. En el contexto el área de las Ciencias Biológicas y de la Salud, intenta comprender la virtualización de la representación de los procesos y objetos asociados a actividades de enseñanza y aprendizaje, de investigación y de gestión para propiciar que estudiantes y profesores, más allá del espacio y el tiempo, puedan comunicarse entre sí y aprender mediante la interacción con cursos electrónicos o con consulta de bases de datos digitalizados, a través de Internet.

Las universidades, especialmente las de los países en vías de desarrollo como el nuestro, están confrontando el desafío de servir a una población a cada vez mayor de estudiantes, más diversificada social y culturalmente, en un nuevo entorno social, más dinámico pero a la vez más desigual.

Las universidades en especial las áreas de Ciencias de la Salud han iniciado una innovación en sus programas sustantivos mediante procesos de virtualización del conocimiento, pues están convencidas que, además de su viabilidad y factibilidad, la incorporación de las TIC potenciará la calidad académica. Con esta manera se está contribuyendo de una nueva identidad de las universidades públicas en el seno de la sociedad del conocimiento.

Los actores del campo de la educación, de la investigación y de la cultura requieren de una disposición general al cambio para incorporar a su quehacer académico las nuevas modalidades de aprender, comunicarse y producir conocimiento. La incorporación de las nuevas modalidades de enseñar y aprender, de producir y comunicar conocimientos facilita que las Instituciones de educación superior cumplan de mejor manera con la función estratégica de contribuir al tránsito de las sociedades hacia un nuevo orden mundial, de carácter competitivo y altamente interconectado, y construido en torno a las TIC, a la sociedad del conocimiento, y a las nuevas vías de acceso a la información, como internet.

En este contexto adquiere crucial importancia el papel mediador de la educación y el conocimiento para dar la dimensión pedagógica y didáctica a las TIC. Educar en tiempos de Internet a lo que hoy se denomina la generación net implica formarla para que imprima al uso de nuevos medios un sentido ético, racional y crítico. Esta formación debe ser compatible con las nuevas formas de entretener, producir, educar y trabajar, respetando los estilos con que los individuos y las comunidades virtuales piensan, conocen aprende y se comunican, la afirmación de las culturas y la construcción de conocimientos en diversos escenarios de aprendizaje, de investigación y de difusión de los saberes.⁽¹¹⁾

3.4 El proceso de enseñanza-aprendizaje.

Para llevarse a cabo con éxito el proceso de enseñanza-aprendizaje es complicado, sobre todo debido a los múltiples obstáculos que se enfrentan, por los niveles y ritmos de aprendizaje de los alumnos y a la manera de enseñar de los docentes. Tanto el maestro como el alumno son responsables llevar a cabo este proceso, ciertas condiciones y situaciones necesarias y específicas, tendrán que hacer un papel adecuadamente y de manera dialéctica; donde el profesor es el que enseña, pero a su vez aprende y los alumnos es que aprende pero a la vez enseña.

La tarea del profesor es facilitar al estudiante, por medio de la información, la explicación, la comparación, la sugerencia y demás recursos didácticos, el conocimiento y adquisición de la disciplina del trabajo para la obtención de datos e información, capacidad de resolución de problemas, así como el conocimiento de los métodos de investigación. Dicho de otra manera poseer el arte de enseñar equivale a tener la habilidad de promover el aprendizaje de los alumnos que están en el proceso y que participación en las experiencias organizadas por el profesor, por lo que llamamos enseñanza aquella actividad que produce aprendizaje.

Enseñar es todo aquello que intervienen en el proceso de enseñanza-aprendizaje y que contribuyen al aprendizaje efectivo del educando, como el uso de métodos,

técnicas, medios y el dominio de las formas de medir y evaluar el aprovechamiento escolar. Por otro lado, es importante el adecuado uso de la motivación, el dialogo, las relaciones interpersonales y por supuesto la actuación del propio alumno en la función que le toca desempeñar.⁽²⁾

3.4.1 Recurso didáctico:

El término recurso didáctico es polisémico, debido a que usualmente se utiliza de forma indiscriminada. Se pueden establecer dos grandes áreas de referencia en su significatividad.

- a) En sentido restrictivo, los recursos didácticos se usan como apoyos de enseñanza-aprendizaje, con términos tales como: materiales o instrumentos didácticos varios, incluyendo auxiliares técnicos. Ej.: materiales impresos o no, materiales visuales y/o sonoros, aparatos diversos con referencia al *hardware y software*.
- b) En sentido amplio, generalmente se identifican con medios de enseñanza; esta aceptación implica una referencia a cualquier elemento interviniente en el proceso didáctico. Ej.: métodos de enseñanza, agrupamiento de alumnos, organización del clima-clase.

Actualmente se considera recursos didácticos “todo tipo de soporte comunicativo-relacional que por sus atributos funcionales y estructurales facilita el proceso de enseñanza-aprendizaje y genera respuestas cognitivo-operativas diversas en los sujetos.

Los recursos didácticos cumplen múltiples finalidades educativas. Desde un enfoque unidireccional, se han limitado a instrumentar la tarea docente, a estructurar los aspectos metodológicos y organizativos. Hoy, desde una visión globalizadora, se conciben como un medio que produce cambios en los sujetos que afecta a su estructura cognitiva: percepción, atención, selección de estímulos, actitudes, destrezas; estos efectos se reproducen por la interacción del recurso con el sujeto en un contexto concreto. De esta forma, los medios no sólo son vehículos de comunicación de nuestra experiencia.

La selección de recursos didácticos es un problema que plantea serios interrogantes: Qué medios elegir, cómo, para qué, en qué condiciones y contextos.

DICK y CAREY indican una serie de factores a considerar:

1. El tipo de aprendizaje requerido para lograr los objetivos previstos.
2. La disponibilidad de los recursos.
3. La capacidad de utilizar estos recursos.
4. La flexibilidad, duración y condiciones del material que ha de estar adaptado a las circunstancias.

5. La rentabilidad en comparación con otros recursos.

La aplicación de los recursos didácticos puede articular el desarrollo de las destrezas de los individuos. ^(13, 14)

3.4.2 Evaluación

Es un proceso integral sistemático, gradual y continuo que tiene como fin la valoración de los cambios producidos en la conducta del alumno, la eficacia de los métodos y técnicas de enseñanza, la capacidad científica y pedagógica de los profesores, la educación de los programas y los planes de estudios y todo cuanto pueda incidir en la calidad de la educación. Cuando se afirma que la evaluación es un proceso se está poniendo de relieve, como una de sus características esenciales, que es algo permanente, continuo, que transcurre paralelo al mismo proceso de aprendizaje y no un acto puntual y esporádico.

La acción evaluadora no debe ser improvisada sino responder a un plan bien elaborado que forme parte de la programación misma del trabajo escolar. Es decir, la evaluación debe formar un todo unitario, concibiéndola en función de los objetivos que se hayan fijado y en función de los materiales educativos de que se disponga. Evaluar significa otorgar un juicio de valor. Su resultado es una retroalimentación para el alumno y para el profesor, de tal manera que puedan tomar las acciones correspondientes para asegurar el logro de los objetivos de manera óptima. ⁽¹³⁾

| Tipos de evaluación | Diagnóstica | Formativa | Sumativa |
|---------------------------|---|--|--|
| <i>¿Qué evalúa?</i> | Conocimientos Contexto Características del alumno | Conocimientos Programa Método Progreso Dificultades Procesos parciales Actividades de producción | Conocimientos Proceso global Progreso Productos |
| <i>¿Para qué evaluar?</i> | Detectar ideas y necesidades Orientar Adaptar | Reorientar Regular Facilitar-mediar | Determinar resultados Comprobar necesidades Verificar Acreditar Certificar |
| <i>¿Cómo evaluar?</i> | Historial Pruebas Entrevista | Observación Pruebas Autoevaluación Entrevista | Observación Pruebas Autoevaluación |

Tabla 2. Estrategias docentes para un aprendizaje significativo: una interpretación constructivista.

3.4.3 Libro

La Real Academia Española define al libro como: Obra científica, literaria o de cualquier otra índole con extensión suficiente para formar volumen, que puede aparecer impresa o en otro soporte, para los efectos legales, el libro debe contener mínimo 49 páginas no incluyendo cubiertas.⁽¹⁵⁾

3.4.4 Libro electrónico

3.4.4.1 Antecedentes

El libro electrónico tuvo su origen en 1971. Fue inventado por Michael Hart, fundador del Proyecto Gutenberg de la Universidad de Illinois, una biblioteca gratuita de libros digitales con una colección de más de dos mil ejemplares entre los que se encuentra un gran número de obras clásicas.

En 1981 se publicó en el mercado el primer libro electrónico con objetivos comerciales, un diccionario editado por Random House. Sin embargo, el desarrollo de los libros digitales se produciría veinte años después.⁽¹⁶⁾

La consolidación de la computación trajo consigo la nueva alquimia de la digitalización que codifica la realidad para convertirla, mediante procedimientos analógicos, en expresiones virtuales del objeto codificado. Hoy día, la Informática como medio de enseñanza cuenta con una amplia gama de programas que pueden ser empleados con enfoques específicos, dirigidos a contribuir con el desarrollo de diferentes funciones del proceso docente.

De acuerdo con estudiosos del tema, el término libro electrónico se refiere a una publicación digital no periódica, es decir que se complementa en un solo volumen o en un número predeterminado de volúmenes, y que puede contener cualquier morfología de la información, en el sentido de texto, gráficos, imagen estática y en movimiento, y sonido. Para Reynel es una obra literaria de cierta extensión, expresada en uno o varios medios (multimedios: textos, sonidos e imágenes), y en uno o varios textos ligados (hipertexto), creada por uno o más autores; la cual además, es adecuadamente almacenada lógicamente y físicamente en un sistema de cómputo electrónico digital, de manera tal que la obra pueda ser recuperada para el disfrute de uno o varios lectores simultáneamente.

Por su parte, la Asociación de Editores Americanos señala que es un trabajo literario en la forma de un objeto digital con normas de identificadores únicos, y un contenido monográfico con la intención de ser publicado y consultado electrónicamente. En consecuencia, el libro electrónico es entendido como una colección estructurada de *bits* que puede ser transportada en un disco compacto o en otro medio de almacenamiento disponible a través de red, el cual puede estar desde la manera más simple en un formato PDF o formatos que permiten videos, animaciones, etc.^(16, 17)

3.4.2 Características

En los documentos impresos las ideas están agrupadas en capítulos y por lo general siguen un orden secuencial. ¿Este principio se mantiene en los documentos electrónicos? Sí, en los primeros proyectos de digitalización prevalecía el mismo orden. Esta situación se ha ido modificando y hoy se pueden consultar documentos electrónicos agrupados por conjuntos de información de tal manera que permiten navegaciones no secuenciales. De igual forma permiten la búsqueda de términos en el contenido digital; la elaboración de notas y referencias bibliográficas.

3.4.4.3 Acontecimientos importantes

- 1971: Michael Hart lidera el *proyecto Gutenberg* (www.gutenberg.net) de la Universidad de Illinois que busca digitalizar libros y ofrecerlos gratis, en cuyo acervo se encuentran obras clásicas de autores como Shakespeare, Poe, Dante y otras del dominio público, su colección alcanza la suma de 2,000 libros hasta abril del 2002.
- 1981: Salió al mercado el primer libro electrónico con fines comerciales, el Random House's Electronic Dictionary, editado por Random House.
- 1993: Zahur Klemath Zapata registra el primer programa de libros digitales, Digital Book, y se publica el primer libro digital: *Del asesinato, considerado como una de las bellas artes*, de Thomas de Quincey.
- 1993: Digital Book lanza a la venta los primeros 50 libros digitales en disquete en Colombia en Formato Digital Book (DBF).
- 1993: Aparece Biblio bytes, un proyecto de libros digitales gratuitos en Internet.
- 1995: Amazon comienza a vender libros a través de Internet.
- 1996: El proyecto Gutenberg alcanza los 1.000 libros digitalizados. La meta es un millón.
- 1998: Son lanzados dos lectores de libros electrónicos: Rocket ebook y Softbook.
- 1998-1999: Surgen sitios en Internet que venden libros electrónicos, como *eReader.com* y *eReads.com*.
- 2000: Stephen King lanza su novela *Riding Bullet* en formato digital, que en 48 horas vendió 500 mil copias, cada una en 2 dólares y medio. Sólo puede ser leída en ordenadores.

- 2000: Un mes después de Stephen King, Vladimir Putin publicó en red sus memorias.
- 2001: *Todo e-book* abre como el primer distribuidor de libros electrónicos en español.
- 2001: El Grupo Planeta realiza el primer movimiento de las grandes editoriales lanzando la librería *veintinueve.com*, que cierra poco después con gran fracaso.
- 2002: Las editoriales Random House y Harper Collins comienzan a vender versiones electrónicas de sus títulos en Internet.
- 2005: Amazon compra Moby pocket en su estrategia sobre el libro electrónico.
- 2007: Zahurk Technologies, Corp. dueña de la tecnología digital Book lanza la primera biblioteca de libros digitales para su lectura en Internet, 'BibliotecaKlemath.com, al igual que *loslibrosditaes.com* y *digitalbook.us*.
- 2007: La Fundación El Libro Total pone al servicio del mundo un nuevo concepto de biblioteca y libro digital (www.ellibrototal.com).
- 2007: Amazon lanza Kindle.
- 2007: Grammata lanza al mercado español el Papyre.
- 2008: Adobe y Sony hacen compatibles sus tecnologías de libros electrónicos (Lector y DRM).
- 2008: Sony lanza su *PRS-505* en Reino Unido y Francia.
- 2009: Neotake lanza su buscador de libros electrónicos.
- 2009: Se lanza, el primer libro electrónico español.
- 2009: Wolder lanza el Boox, el primer lector de libros electrónicos con wifi y pantalla táctil.
- Enero de 2010: Apple lanza el iPad y comienza a vender libros electrónicos para su producto.
- 13 de julio de 2010: Velocity Micro anuncia una familia de libros electrónicos basadas en Android.
- 15 de julio de 2010: Libranda, la distribuidora digital creada por 7 grupos editoriales españoles, entra en funcionamiento.
- 29 de julio de 2010: Amazon.com desata la guerra de precios al lanzar su Kindle por 139 dólares USA.

3.4.4.4 Formatos

La experiencia digital en materia de libros electrónicos muestra una diversidad de formatos que bien podría compararse con una moderna "red de Babel". Los hay desde los más sencillos hasta los más elaborados. Los primeros textos utilizaron el estándar conocido como ASCII. ^(17, 18)

3.4.4.5 Modelos

Actualmente existe un amplio espectro de esquemas de comercialización de libros electrónicos, los hay dirigidos al individuo en particular, así como para instituciones o consorcios; en suma una gama de posibilidades de acuerdo a la capacidad económica del cliente. Al igual que otros sectores de la producción, las empresas de contenidos digitales registran reacomodos en el mapa de la globalización mediante quiebras, fusiones y coinversiones. Por otra parte, también presentan gran dinamismo, sobretodo, en el número de obras incluidas y en los esquemas de comercialización. Uno puede acceder al sitio *web* de algún proveedor y obtener las condiciones de venta vigentes en ese momento. Sin embargo, es probable que en un periodo muy corto, las condiciones para la adquisición de esos contenidos puedan cambiar. ^(17, 18)

3.4.4.6 Ventajas

Entre los beneficios más significativos que pueden aportar los sistemas de gestión de imágenes documentales o documentos digitales, son:

RESOLUCIÓN. Obtención de una imagen de alta calidad.

PERDURABILIDAD. Los soportes ópticos gozan de hasta 50 años de garantía de vida.

VOLUMEN. Alta capacidad de almacenamiento por disco (56.000 imágenes / disco).

CONCOMITANCIA. Permite el acceso a una imagen por varios usuarios al mismo tiempo.

RECUPERACIÓN. Visualización de la imagen del documento consultado, en milésimas de segundos.

INDEPENDENCIA DE LA DISTANCIA. Entre el lugar físico del archivo y el puesto de consulta, a partir de redes de comunicación digital. Puedes bajar tu libro

electrónico de Internet en el momento que quieras y desde cualquier parte del mundo.

PROTECCIÓN. Garantía ante factores atmosféricos (frío/ calor / humedad) y agentes atacantes de otros soportes (hongos, roedores, y polillas) muy superior a otros soportes, tradicionales y modernos.

ACCESIBILIDAD. Es otro de los puntos fuertes del libro electrónico. Los lectores más avanzados del mercado ofrecen conexión a Internet, con lo que pueden conectarse con los principales portales de venta de libros electrónicos, así como descargarse las ediciones electrónicas de diarios o revistas convencionales.

CONSUMO. Menor gasto de papel y tinta.

REDUCCIÓN. La reducción del consumo de papel hará que disminuya la presión a la que están sometidos los bosques.

PORTABILIDAD. Mayor comodidad en la portabilidad.

ENRIQUECIMIENTO. Posibilidad de enriquecimiento del texto a través de enlaces multimedia.

MANEJO. Posibilidad de hacer anotaciones y comentarios al margen. Puedes tener y llevar una biblioteca en tu computadora personal, eBook , Tablet, etc.

COSTO. Se cuenta con opciones de lectura gratuita.

3.4.4.7 Desventajas

Pérdida de control comercial de la obra, facilidad de copia, tanto legal como no autorizada de los documentos.^(19, 20, 21, 22,)

No conferimos a la tecnología el carácter de panacea, pero si reconocemos que permite facilitar el proceso de enseñanza-aprendizaje, nos coloca en línea del constructivismo al propiciar la interacción y la búsqueda personal del conocimiento, además favorece la construcción individual del mismo. Nos permite otorgar muchas más oportunidades que se enriquecen por las características propias del medio y la manera en que se presenta la información y nos orienta a una búsqueda mucho más de los contenidos y la manera en que se van a presentar.

3.5 La Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Al inicio de la década de los setenta, durante la rectoría del Dr. González Casanova, y ante el crecimiento de la población estudiantil de la UNAM que demandaban una educación universitaria, se idearon varios proyectos, uno de ellos es la Escuela Nacional de Estudios Profesionales (ENEP), con el fin de dar salida a la explosión demográfica y llevar la universidad a los sitios que más se le requiere.

En 1974 el H. Consejo Universitario aprobó el proyecto de descentralización de la UNAM y el 19 de enero de 1976 inició actividades la ENEP Zaragoza, inaugurada por el rector de la UNAM, el Dr. Guillermo Soberón Acevedo y por su director fundador el Dr. José Manuel Álvarez Manilla, con tan sólo dos conjuntos de edificios en obra, en medio del polvo, sin bibliotecas ni áreas verdes y dentro de un marco único de entusiasmo. El día 19 de mayo de 1993, el Pleno del Consejo Universitario aprobó la transformación de la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Este esfuerzo prosigue y la Facultad se encuentra entretejida a ese mundo del trabajo y en el permanente empeño por mejorar la calidad de vida. ^(11, 12)

3.6 Proceso histórico del Plan de Estudio de la Carrera de QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

La Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza hoy Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, se fundó en 1976 con un nuevo proyecto de modificación al Plan de Estudios de la Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo vigente en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), que intentaba revolucionar el esquema educativo anterior y adoptar el perfil profesional internacional planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), teniendo como modelo la enseñanza modular.

Fue un plan de estudios innovador en que la modularidad favorecía una fuerte relación teoría-práctica, fomentaba la creatividad con el trabajo experimental por proyectos, lo anterior y la multidisciplinaria proporcionaban una sólida formación al egresado al hacerlo actuar en los escenarios adecuados como la planta piloto farmacéutica y los laboratorios de análisis bioquímico clínico, entre otros.

Este plan se generó en un momento en el que se habían agotado los esquemas curriculares anteriores y dio respuesta al reto de la revolución tecnológica de la segunda mitad del siglo XX, de ahí su vigencia durante tanto tiempo y el haber servido de modelo para otras instituciones educativas.

El plan ha sido sometido a varios procesos de evaluación desde sus inicios. Los primeros reportes se remontan a 1983, año en el Comité de Carrera inicio la revisión de los objetivos de los módulos y los estudios de la congruencia interna, y externa, orientándose básicamente a modificar los contenidos temáticos. Para llevar a cabo lo anterior, se tomó en cuenta la información recopilada en las

Jornadas Nacionales de Educación Farmacéutica (1979) y en los Congresos y Foros Nacionales relacionados con la actividad académica y los campos profesionales, donde se concluyó que el perfil profesional del egresado de la carrera de Q.F.B. de la ENEP-Zaragoza respondió en términos generales al tipo profesional que en ese momento la rama farmacéutica y las necesidades del país demandaban. Respondiendo a las políticas del Proyecto Académico de la ENEP-Zaragoza 1986-1990, en lo relativo a la revisión y actualización de los planes de estudio, se elaboró un primer documento de trabajo donde se exponen las modificaciones académicas al plan de estudios de la Carrera de Q.F.B. ⁽¹¹⁾

Acaulemente el plan de estudios de la Carrera aprobado en el año 2003 por el H. Consejo Técnico de la FES Zaragoza-UNAM, se define un perfil profesional con mayor amplitud en sus propósitos, que asimilando la vasta experiencia del plan inicial, el cual mantiene la solidez en la formación de los egresados, pero abordando nuevos campos profesionales y ajustando algunos aspectos del sistema modular, que obstaculizaban la administración escolar. Se tuvo especial empeño en mantener la vinculación investigación-docencia-servicio a través de todo el plan de estudios, así como la relación entre la universidad y la sociedad. ⁽¹¹⁾

3.7 Organización del plan de estudios de la carrea de Q.F.B.

La Carrera Química Farmacéutico Biológica, presenta un mapa curricular compuesto de módulos distribuidos a lo largo de nueve semestres, con un sistema de enseñanza modular, más un semestre propedéutico. Cabe mencionar que el plan de estudios cuenta con un enfoque fundamentalmente encaminado a la resolución de problemas reales que contribuyan, en menor o mayor grado al desarrollo de nuestro país. La estructura curricular se encuentra dividida en tres ciclos: Básico, Intermedio y Terminal, es decir comprende ciencias básicas del 1er al 3er semestre, ciencias aplicadas del 4° al 7° y orientaciones en Bioquímica Clínica, Farmacia Industrial y Farmacia Clínica para el 8° y 9° semestre.

En el sexto semestre se halla la asignatura de Microbiología General I, la cual está conformada por XIII unidades, consta de 6 horas de teoría y 6 horas de laboratorio a la semana con un valor de 12 créditos. La asignatura proporciona los conocimientos básicos de Bacteriología, Parasitología, Micología, Virología e Inmunología que en conjunto con las demás asignaturas favorecen la formación integral del alumno y futuro profesionista. Microbiología general I es parteaguas para las asignaturas subsecuentes ya que las técnicas aprendidas en el laboratorio así como los conocimientos de los microorganismos como es la etiología, sintomatología, prevención e inclusive el tratamiento son indispensable para el desarrollo del alumno en las siguientes asignaturas: Tecnología Farmacéutica I en el 6° semestre, Tecnología Farmacéutica II, Bromatología y Microbiología General II en 7° semestre, Genética Clínica, Inmunología y Microbiología Médica en la Área terminal Bioquímica-Clínica, Farmacoepidemiología, Microbiología Médica y Mezclas parenterales en el Área terminal Farmacia Clínica, Desarrollo analítico, Microbiología Farmacéutica y Seminario de Farmacia en el Área terminal Farmacia Industrial.

3.8 MAPA CURRICULAR DE Q.F.B. DE LA FES ZARAGOZA

Créditos: Obligatorios: 441, Optativos, Totales: 441, **Nivel:** Licenciatura, **Sistema:** Escolarizado

| | Semestre | Materia | Horas (Teo. / Lab. o Taller) | Créditos | | |
|--|---------------------|---|---|---------------------------------|-----|----|
| Propedéutico | 0 | Física, Química, Estrategias de Aprendizaje, Ingles, Matemáticas, Computo | - | AC | | |
| Ciclo básico | 1 | Laboratorio de Ciencia Básica I | 0/10 | 10 | | |
| | | Matemáticas I | 6/2 | 14 | | |
| | | Química I | 6/2 | 14 | | |
| | | Seminario de Problemas Socioeconómicos de México | 6/0 | 6 | | |
| | 2 | Fisicoquímica I | 5/2 | 12 | | |
| | | Laboratorio de Ciencia Básica II | 0/10 | 10 | | |
| 3 | Matemáticas II | 4/2 | 10 | | | |
| | Química II | 5/2 | 12 | | | |
| | Estadística | 4/4 | 12 | | | |
| | Fisicoquímica II | 7/2 | 12 | | | |
| Ciclo intermedio | 4 | Química Analítica | 4/3 | 11 | | |
| | | Química Orgánica | 6/5 | 17 | | |
| | | Análisis de Fármacos y Materias Primas I | 3/4 | 10 | | |
| | 5 | Bioquímica Celular y de los Tejidos I | 9/8 | 26 | | |
| | | Síntesis de Fármacos y Materias Primas I | 5/8 | 18 | | |
| | | Análisis de Fármacos y Materias Primas II | 3/4 | 10 | | |
| | 6 | Bioquímica Celular y de los Tejidos II | 9/8 | 26 | | |
| | | Síntesis de Fármacos y Materias Primas II | 5/8 | 18 | | |
| | | Evaluación de Fármacos y Medicamentos I | 4/5 | 13 | | |
| | 7 | Microbiología General I | 6/6 | 18 | | |
| | | Tecnología Farmacéutica I | 4/8 | 16 | | |
| | | Bromatología | 3/4 | 10 | | |
| Evaluación de Fármacos y Medicamentos II | | 5/6 | 18 | | | |
| Ciclo terminal | Orientación | | | | | |
| | | | | | | |
| | Bioquímica clínica | 8 | Diseño Experimental Aplicado a la Bioquímica Clínica | 3/0 | 3 | |
| | | | Genética Clínica | 4/4 | 12 | |
| | | 9 | Hematología | 3/10 | 16 | |
| | | | Inmunología Clínica | 5/5 | 15 | |
| | Farmacia Industrial | 8 | Microbiología Medica | 9/9 | 27 | |
| | | | Química Clínica | 3/10 | 16 | |
| | | 9 | Seminario Bioquímico Clínico | 0/5 | 5 | |
| | | | Desarrollo Analítico | 3/6 | 12 | |
| | | 8 | Diseño Experimental Aplicado a la Farmacia Industrial | 8/0 | 8 | |
| | | | Tecnología Farmacéutica III | 7/12 | 26 | |
| | | | 9 | Biofarmacia | 4/4 | 12 |
| | | | | Estabilidad de los Medicamentos | 4/6 | 14 |
| Farmacia clínica | 8 | Microbiología Farmacéutica | 4/6 | 14 | | |
| | | Seminario de Farmacia | 8/0 | 12 | | |
| | | Desarrollo Analítico | 3/6 | 12 | | |
| | 9 | Farmacia Comunitaria | 3/4 | 10 | | |
| | | Farmacoepidemiología | 4/2 | 10 | | |
| | | Fisiopatología | 4/0 | 8 | | |
| Farmacia Hospitalaria | 8 | Microbiología Medica | 4/0 | 8 | | |
| | | Seminario de Valores de Referencia | - | 4 | | |
| | 9 | Biofarmacia | 4/4 | 12 | | |
| | | Farmacoterapeutica | - | 10 | | |
| Mezclas Parenterales | | 2/8 | 12 | | | |
| | | 2/4 | 8 | | | |

Tabla 3. Mapa curricular de Q.F.B de la FES Zaragoza-UNAM

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Conforme la tecnología y la ciencia avanzan, más información surge de microorganismos que están involucrados con el ser humano, esto ha generado gran cantidad de información que puede ser confusa y difícil de comprender si no se cuenta con las herramientas necesarias para su estudio.

En el actual programa de la asignatura de Microbiología General I de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza dentro de los aspectos teóricos se contempla puntos como: la etiología, patogenia, sintomatología, prevención y tratamiento de los principales microorganismos patógenos para el hombre así como información general de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.

Aprovechando los avances tecnológicos que son una valiosa herramienta en la formación de los estudiantes, se elaborará el material didáctico: variedades enterovirulentas de *E. coli*, el cual será de utilidad a los estudiantes que cursen el módulo de Microbiología General I, favoreciendo su desarrollo en el aprendizaje, ya que en dicho módulo no se abordan los temas con la profundidad necesaria solo de forma general, debido al amplio contenido del programa y el tiempo destinado a la asignatura.

El material didáctico pretende ser de apoyo para los alumnos que tienen su primer acercamiento con el área de microbiología o que quieran adentrarse más en el tema, haciéndoles más fácil la asimilación de la información, todo esto de una forma actualizada y explicada, no sólo en forma de texto sino también de manera gráfica.

Para evaluar la utilidad del material didáctico se aplicará un cuestionario antes y después, cuyos resultados se analizará mediante un análisis estadístico y un análisis semántico.

4. HIPÓTESIS

El proporcionar a los alumnos que cursan la asignatura de Microbiología General I en sexto semestre el material didáctico, variedades enterovirulentas de *E. coli*, el cual contendrá información específica y actualizada, además de contar con imágenes representativas para su consulta, y por lo cual se espera que el material didáctico favorezca el aprendizaje de los alumnos en el tema en particular, el cual se verá reflejado en las evaluaciones que se realizarán.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL:

- Elaborar y evaluar el material didáctico titulado variedades enterovirulentas de *E. coli* en la asignatura de Microbiología General I.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES:

- Desarrollar el material didáctico denominado variedades enterovirulentas de *E. coli*, que será de utilidad para el estudiante de la carrera de Q.F.B.
- Determinar la utilidad del material didáctico al aplicar un cuestionario a la población de estudio antes y después de la consulta de éste.
- Analizar los resultados obtenidos de los cuestionarios, mediante un análisis estadístico y un análisis semántico.
- Resaltar la importancia de las variedades enterovirulentas de *E. coli* en el ámbito de las enfermedades diarreicas en el ser humano.
- Destacar los principales mecanismos de contagio de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.

6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio:

- Documental
- Comparativo
- Transversal
- Descriptivo

7. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- El material didáctico se evaluara en un grupo de alumnos que cursan la asignatura de Microbiología General I de la carrera de Q.F.B. de la FES Zaragoza-UNAM, muestra que equivale al 33 % de alumnos que cursan el módulo en ese semestre.

8. CRITERIOS

Inclusión:

- Alumnos que cursan el módulo de Microbiología General I.

Exclusión:

- Descartar los cuestionarios aplicados que no hayan sido contestado en su totalidad.

9. VARIABLES

Variable Independiente:

- El momento en que se aplica los cuestionario: Primer cuestionario al inicio del semestre y el segundo cuestionario posterior a la lectura de las variantes enterovirulentas de *E. coli*.

Variable Dependiente:

- Aprendizaje.

10. METODOLOGÍA

1. Revisar la carta descriptiva del módulo de Microbiología General I, del plan de estudios de la carrera de Q.F.B. de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
2. Buscar información actualizada apegada al programa del módulo, referente a las variedades enterovirulentas de *E. coli* en artículos, material electrónico, publicaciones científicas, bibliotecas y hemerotecas, principalmente de los últimos 5 años.
3. La información se organizará en los siguientes capítulos:
 - Capítulo I. Generalidades de los microorganismos
 - Capítulo II. Enterobacterias
 - Capítulo III. Generalidades de *E. coli*
 - Capítulo IV. Fisiopatología de la diarrea
 - Capítulo V. *E. coli* enteropatógena (ECEP)
 - Capítulo VI. *E. coli* enterotoxigénica (ECET)
 - Capítulo VII. *E. coli* enterohemorrágica (ECEH)
 - Capítulo VIII. *E. coli* enteroinvasiva (ECEI)
 - Capítulo IX. *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg)
 - Capítulo X. *E. coli* de adherencia difusa (ECAD)
4. Seleccionar la información más sobresaliente e importante de dichos microorganismos.
5. Recopilar imágenes mediante la búsqueda de fotos, ilustraciones, esquemas diagramas, etc.
6. Transcribir la información previamente seleccionada, de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.
7. Incorporar las imágenes, tablas e información, para integrar la tesis de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.
8. Realizar la revisión del borrador por parte del director y asesor del proyecto.
9. Se aplicará un cuestionario a la población de alumnos que curse el módulo de Microbiología General I (Anexo 1).
10. Posteriormente a esa misma población se les proporcionará el material en formato PDF, de las variedades enterovirulentas de *E. coli* para su consulta.
11. Se aplicará un segundo cuestionario 25 días hábiles después de la entrega la lectura.
12. Se realizará un tratamiento estadístico y semántico de los resultados recabados de los cuestionarios.
13. Análisis de los resultados.
14. Llevar a cabo las correcciones para la revisión final de la tesis escrita de las variedades enterovirulentas de *E. coli* y aprobación por parte del asesor, sinodales y director de la tesis.
15. Impresión final de la tesis.

11. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El proyecto fue constituido en dos fases, la primera fase consistió en la elaboración del material didáctico variedades enterovirulentas de *E. coli*, microorganismo que se estudia a lo largo del semestre y en especial en la unidad VIII de la asignatura de Microbiología General I. El material consiste en una recopilación de información, imágenes de libros así como de artículos científicos tanto impresos como electrónicos.

La información se organizó en los siguientes capítulos:

- Capítulo I. Generalidades de los microorganismos
- Capítulo II. Enterobacterias
- Capítulo III. Generalidades de *E. coli*
- Capítulo IV. Fisiopatología de la diarrea
- Capítulo V. *E. coli* enteropatógena (ECEP)
- Capítulo VI. *E. coli* enterotoxigénica (ECET)
- Capítulo VII. *E. coli* enterohemorrágica (ECEH)
- Capítulo VIII. *E. coli* enteroinvasiva (ECEI)
- Capítulo IX. *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg)
- Capítulo X. *E. coli* de adherencia difusa (ECAD)

En donde cada variante de *Escherichia coli*, está organizado de la siguiente manera:

| | |
|-----------------------------|-----------------------|
| Introducción | Cuadro clínico |
| Epidemiología | Diagnóstico |
| Patogenia | Tratamiento |
| Mecanismo bioquímico | Prevención |

La segunda fase consistió en elaborar y aplicar un cuestionario para evaluar la utilidad del material didáctico; el cuestionario se dividió en dos etapas, la primera de ellas fue aplicar la versión A del cuestionario al inicio del semestre con la finalidad de determinar que tanto sabían los alumnos respecto a la asignatura de Microbiología así como del M.O. de estudio; la segunda etapa consistió en aplicar la versión B del cuestionario, 25 días después de proporcionarles el material didáctico y con base al análisis de los resultados determinar si fue de apoyo o no a los alumnos.

El cuestionario A consistió en 12 reactivos de los cuales el 40% son preguntas abiertas y 60 % corresponden a preguntas de opción múltiple, en el caso del cuestionario B, consta de 18 preguntas cuya proporción de preguntas abiertas y de opción es igual al cuestionario A.

A continuación se anexa el material didáctico variedades enterovirulentas de *E. coli*.

12.1 CARÁTULA DEL MATERIAL DIDÁCTICO

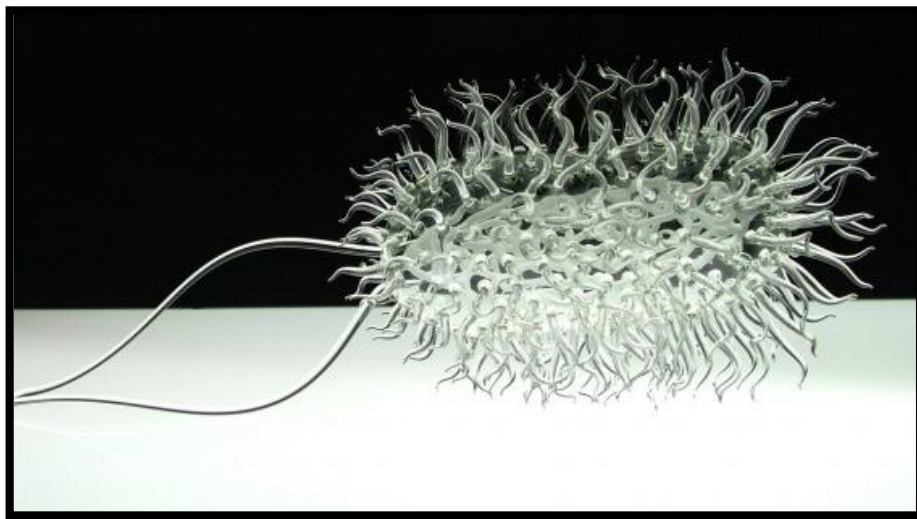


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

Variedades enterovirulentas de *Escherichia coli*



Artista Británico Luke Jerram

Salas Vargas Christian Raymundo

México, D.F. Abril 2013

Introducción:

En México los padecimientos intestinales de origen infeccioso representan la segunda causa de enfermedad y el lugar catorce en defunción. En la población infantil dichas enfermedades se consideran más trascendentes ya que por su incidencia ocupa la cuarta causa de mortalidad. ^(1, 10)

Los agentes causales del síndrome diarreico incluyen, adenovirus, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio sp.*, *Campylobacter jejuni*, *Gardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* entre otros. En un estudio realizado por la OMS (Organización mundial de la Salud) encontró que el 38% de los factores etiológicos más frecuente son bacterias, de ellas ECET representa el 17% y ECEP el 10%.

Escherichia coli es hoy en día la bacteria mejor estudiada es un común habitante del tracto gastrointestinal de los seres humanos y animales. Coloniza el tracto gastrointestinal durante el primer día vida y posteriormente permanece como un miembro constante de la biota de este hábitat. Hay cepas de *E. coli* que son comensales inofensivos del tracto intestinal y otros que son patógenos importantes de los seres humanos y animales. ^(9, 10)

E. coli puede ser causa de enfermedad endógena en pacientes debilitados o en situación de alteración de la pared intestinal (peritonitis, sepsis, etc.), pero las infecciones entéricas provocadas por esta bacteria no son causadas por las cepas que habitan normalmente el intestino, sino por líneas especialmente patógenas en esta localización, que se transmiten por vía fecal-oral, persona a persona o a través del agua y alimentos. *E. coli* asociada a diarrea ha sido clasificada con base a criterios clínicos, epidemiológicos y moleculares, en 6 grupos. Cada grupo tiene factores de virulencia específicos que sirven para su identificación y clasificación, así como diferentes serotipos y serogrupos, basados en los antígenos O y H. Estos patógenos producen diarrea en sujetos sanos, principalmente en niños. Estos seis grupos patógenos o patotipos de *E. coli* son : *E. coli* enterotoxigénica (ECET), enteroinvasiva (ECEI), enterohemorrágica (ECEH), enteroagregativa (ECEAgg), adherente difusa (ECAD) y enteropatógena (ECEP).

Capítulo I

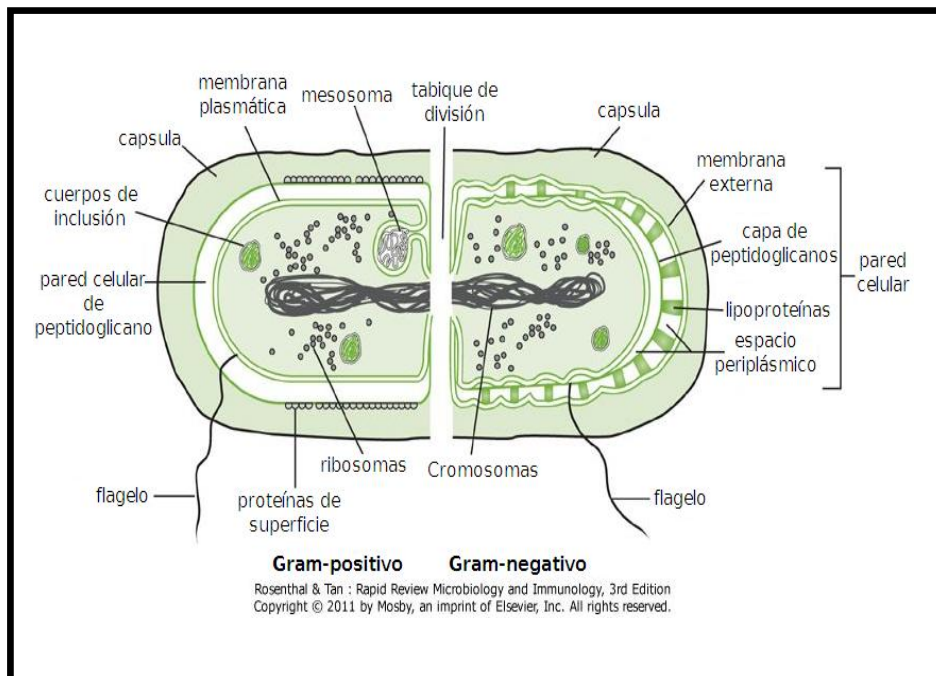
Generalidades de los microorganismos

CONTENIDOS

Características morfo-fisiológicas de los microorganismos

Clasificación

Biota normal



1. Introducción

Los microorganismos se encuentran en todos los ecosistemas, en una estrecha asociación con todos los tipos de organismos multicelulares. Miles de millones habitan en el cuerpo humano, como simples inquilinos (biota microbiana normal) o como integrante de las funciones corporales (Ej. las enterobacterias, forman parte en la degradación del contenido intestinal).⁽¹⁾

Las bacterias poseen una estructura relativamente simple. Son microorganismos procariotas, es decir, son microorganismos unicelulares sencillos, no poseen membrana nuclear, mitocondrias, aparato de Golgi ni retículo endoplásmico. La pared celular que rodea a las bacterias es compleja, y existen dos formas básicas: una pared celular grampositiva con una gruesa capa de peptidoglucano (Mureína) y una pared celular gramnegativa con una delgada capa de peptidoglucano.^(2, 7)

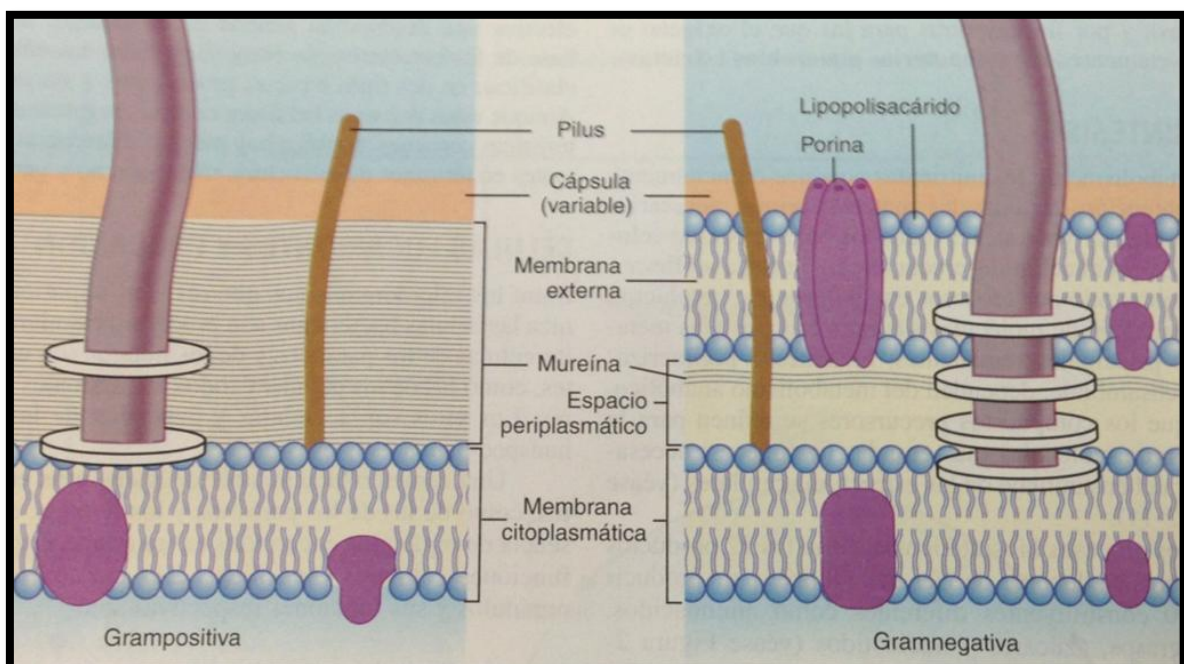


Fig. 1 Estructuras generales de las envolturas de las células bacterianas grampositivas y gramnegativas. La membrana externa y el espacio periplásmico sólo están presentes en la envoltura de las células gramnegativas. La capa de mureína es mucho más prominente en las envolturas de las grampositivas. (Forbes A. Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico. 2009. Pág. 23)

1.2 Diferencia entre las eucariotas y las procariotas

Las células de los animales, plantas y hongos son **eucariotas** (palabra de origen griego que significa “núcleo verdadero”), mientras que las bacterias y las algas azul-verdosas son miembros de las **procariota** (del griego “núcleo primitivo”).

Además de carecer de núcleo y organelos, el cromosoma bacteriano se distingue del humano en varios aspectos. El cromosoma de *Escherichia coli*, es una molécula única circular con dos cadenas de ácidos desoxirribonucleico (ADN), que contiene aprox. unos 5 millones de pares de bases (5,000 pares de kilobases [kb])

y tiene una longitud aprox. de 1.3 mm (es decir, casi 1,000 veces el diámetro de la célula).

Los cromosomas bacterianos más pequeños que corresponden al *Mycoplasma spp.* mide Aprox. la cuarta parte de este valor. En comparación, los seres humanos tienen dos copias de 23 cromosomas, lo que representa unos 2.8×10^9 pares de bases y su longitud es 990 mm. La mayor parte de las bacterias existe una pared celular constituida por peptidoglucanos que rodea a modo de entramado las membranas para protegerlas del entorno. Las bacterias pueden sobrevivir y en algunos casos crecer en entornos hostiles, en los que la presión osmótica en el exterior de la célula es tan baja que la mayor parte de las células eucariotas se lisan, con temperaturas extremas (tanto cálidas como frías), y en ambientes secos. ^(2, 3, 4, 9)

| Características | Eucariotas | Procariontas |
|--------------------------------|---|---|
| Principales grupos | Algas, hongos, protozoos, plantas y animales | Bacterias |
| Tamaño (Aprox.) | > 5µm | 0,5 – 3 µm |
| Núcleo | Membrana nuclear clásica | Sin membrana nuclear |
| Cromosomas | Cadena de ADN, Genoma diploide | ADN único y circular. Genoma haploide |
| Mitocondria | Presente | Ausente |
| Aparato de Golgi | Presente | Ausente |
| Retículo endoplásmico | Presente | Ausente |
| Ribosomas | 80 (60S + 40S) | 70 (50S + 30S) |
| Membrana citoplasmática | Contiene esteroides | No contiene esteroides |
| Pared celular | Presente en los hongos; ausente en los demás eucariotas | Es una estructura compleja formada por proteínas, lípidos y peptidoglucanos |
| Reproducción | Sexual y asexual | Asexual (fisión binaria) |
| Respiración | Vía mitocondrial | A través de la membrana citoplasmática |

Tabla 1. Principales características de los eucariotas y las procariontas (Murray P. Microbiología médica. 2009. Pág. 11)

1.3 Taxonomía

La taxonomía es un área de las ciencias biológicas que comprende tres disciplinas distintas, pero muy interrelacionadas, que incluye **la clasificación, la nomenclatura y la identificación**. Cuando se la aplica a todos los seres vivos la taxonomía proporciona un medio uniforme para clasificar, denominar e identificar organismo. El idioma común que proporciona la taxonomía minimiza la confusión sobre los nombres y permite centrar la atención en problemas y fenómenos científicos de relevancia.

1.3.1 Clasificación

La clasificación es la organización de microorganismos que comparten características morfológicas, fisiológicas y genéticas en grupos específicos o

taxones. El sistema de clasificación es jerárquico y consiste en las siguientes designaciones de taxones:

- Especie
- Género (compuesto por especies similares)
- Familia (compuesta por géneros similares)
- Orden (compuesta por familias similares)
- Clases (compuesta por órdenes similares)
- División (compuesta por clases similares)
- Reino (compuesta por divisiones similares)

1.3.1.1 Especie

La especie es el grupo taxonómico más elemental y puede definirse como una colección de cepas bacterianas que comparten muchas características fisiológicas y genéticas, y como grupo difieren de manera notable de otras especies bacterianas.

En ocasiones se conoce subgrupos taxonómicos dentro de una especie, denominados **subespecie**. Además los grupos ubicados por debajo de los niveles de subespecie que comparten características específicas, pero relativamente menores, pueden designarse como biotipo, serotipo o genotipo.^(1, 2)

1.3.1.2 Género

El género es el siguiente taxón más alto y comprende especies diferentes que comparte varias características importantes pero difieren lo suficiente como seguir manteniendo su estatus como especies individuales. Todas las especies bacterianas pertenecen a un género y la relegación de una especie a un género particular se basa en varias características genéticas y fenotípicas compartidas entre las especies.

1.3.2 Nomenclatura

Es la denominación de los microorganismos según reglas y normas establecidas, proporciona los nombres aceptados por los cuales los microorganismos son reconocidos en todo el mundo. Dado que el género y la especie son los grupos de mayor interés para los microbiólogos, la explicación de las reglas que rigen la nomenclatura microbiana se limitara a estas dos designaciones:

- En el sistema de nomenclatura binomial (“dos nombre”), a cada microorganismo tiene un “nombre” científico que consiste en dos partes:

1. La designación del género, que siempre se escribe la primera letra con mayúscula y la designación de la especie con minúsculas.
2. Ambos componentes se usan siempre de manera simultánea y se escriben en itálica en la escritura impresa o subrayada en la escritura manual. Por Ej.

- *Streptococcus pneumoniae* Streptococcus pneumoniae
- *Streptococcus pyogenes* Streptococcus pyogenes
- *Streptococcus agalactiae* Streptococcus agalactiae
- *Streptococcus bovis* Streptococcus bovis

➤ De manera alternativa, el nombre puede abreviarse utilizando la primera letra mayúscula de la designación del género seguida por un punto (.) y el nombre completo de la especie, que nunca se abrevia. Por Ej.

➤

- *S. pyogenes* S. pyogenes
- *S. agalactiae* S. agalactiae

Cuando se obtiene más información con respecto a la clasificación y la identificación de una especie en particular, puede trasladarse a un género diferente o se le asigna el nombre de un género nuevo, estos cambios están documentados en el *International Journal for Systematic Bacteriology*. En el laboratorio estos cambios se introducen de manera gradual para que los médicos y los laboratoristas tengan amplias oportunidades de reconocer que a un patógeno se le asigno nombre nuevo. Para lograrlo se utiliza la designación anterior entre paréntesis. Por ejemplo *Stenotrophomas (Xanthomonas)*.^(1, 2)

1.3.3 Identificación

La identificación microbiana es el proceso por el cual se delinear las características importantes de un microorganismo. Una vez establecidas estas características el perfil se compara con los de otros microorganismos caracterizados con anterioridad, para que el microorganismo en cuestión pueda clasificarse dentro del taxón más apropiado (clasificación) y se le pueda asignar un nombre de género y especie apropiado (nomenclatura).

1.3.3.1 Métodos de identificación

Se utiliza una variedad de métodos y criterios para establecer la identidad de los microorganismos. Las **características genotípicas** se relacionan con la composición genética del microorganismo, lo que incluye la naturaleza de sus genes y los ácidos nucleicos constitutivos. Las **características fenotípicas** se basan en rasgos físicos que se observan con facilidad y otros cuya detección puede requerir procedimientos analíticos extensos.

1. 4 Biota microbiana normal

El cuerpo humano está habitado por muchos microorganismos distintos principalmente por bacterias, pero también hongos y otros microorganismos, que en circunstancias normales y en un individuo sano, resultan inofensivos. A estos microorganismos se les conoce como “biota microbiana normal”, y/o comensales, que significan literalmente “organismos que comen juntos”.

Un recién nacido sano llega al mundo en un estado esencialmente estéril, pero después del nacimiento adquiere rápidamente la biota microbiana normal del alimento y del ambiente, así como de otros seres humanos. ^(1, 2)

Las especies que forman la biota microbiana normal no pueden definirse de manera estricta para todos los humanos, ya que varían de un individuo a otro debido a las diferencias fisiológicas, dieta, edad y el hábitat geográfico. ⁽¹⁾

1.5 Distribución de biota microbiana normal en el cuerpo

Las partes del cuerpo que suelen estar habitadas por la biota microbiana normal son, las que están en contacto o comunicación con el mundo exterior, principalmente la piel, ojos, boca, la parte superior del tracto respiratorio, además de los tractos gastrointestinal y urogenital.

1. 5.1 Piel

La piel puede adquirir cualquier bacteria que se encuentre en el ambiente inmediato, pero estos M.O. es de paso o bien muere, o desaparece cuando nos lavamos. La superficie de la piel no proporciona un ambiente favorable para la colonización de los microorganismos; por ejemplo, generalmente está seca, (las regiones húmedas de la piel son más apropiadas para el crecimiento de las bacterias), posee un pH ligeramente ácido y las glándulas sudoríparas producen un líquido que contiene una elevada concentración de NaCl, el cual establece un ambiente hípertonico, el cual inhibe su crecimiento.

Entre sus colonizadores más abundantes (10^3 y 10^4 por cm^2) se encuentran *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos, que residen en la capa más externa de la piel y representa el 90% de los aerobios cutáneos.

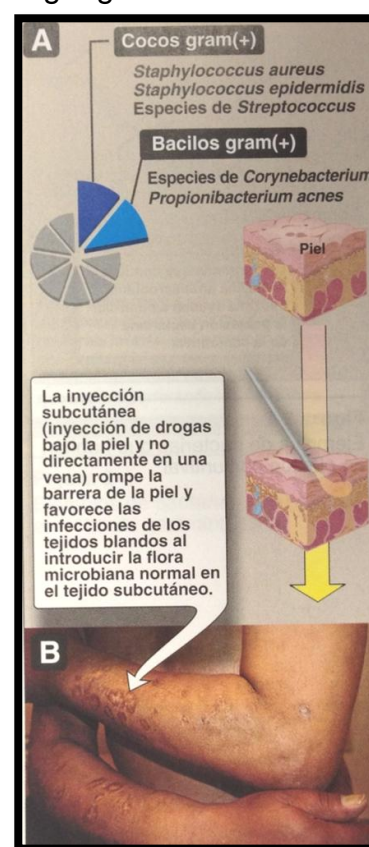


Fig. 2 A. Ejemplo de bacterias que habitan en la piel. B. Brazo de un individuo que se inyecta drogas por vía subcutánea.

Los organismos anaerobios, como *Propionibacterium acnés*, residen en capas más profundas de la piel, en los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas. ^(1, 4)

| CRITERIOS FENOTÍPICOS | PRINCIPIOS |
|--|--|
| Morfología macroscópica | Características de los patrones de crecimiento microbiano en los medios de cultivos. Ej. tamaño, textura, pigmentación, etc. |
| Morfología microscópica | Tamaño, forma, inclusiones intracelulares, apéndices celulares y disposición de las células cuando se las observa con la ayuda de un microscopio. |
| Características de tinción | La tinción Gram. |
| Requerimientos ambientales | Capacidad de un microorganismo para crecer a diferentes temperaturas, en presencia de oxígeno y otros gases, a diversos niveles de pH o en presencia de otros iones y sales como NaCl |
| Requerimientos nutricionales | Capacidad de un microorganismo de utilizar varias fuentes de carbono y nitrógeno como sustratos nutritivos cuando crece en condiciones ambientales específicas. |
| Propiedades antigénicas | Determinar los perfiles de los microorganismos con varios métodos serológicos e inmunológicos útiles para establecer la relación entre diversos grupos microbianos. |
| Propiedades subcelulares | Establecimiento de los constituyentes moleculares de la célula que son típicos de un taxón lo grupo particular de microorganismo con diversos métodos analíticos. Por Ej., componentes de la pared celular, componentes de la membrana celular y contenidos enzimáticos de la célula microbiana. |
| CRITERIOS GENOTÍPICO | PRINCIPIOS |
| Relación de la composición de bases del DNA | El DNA está constituido por cuatro bases (guanina, citosina, adenina y timina). El grado en que el DNA de dos microorganismos está compuesto por citosina y guanina (G + C), en relación con su contenido total de bases pueden utilizarse como indicador de la relación o falta de relación. Por ejemplo, un microorganismo con un contenido de G+C del 50% no se relacionara estrechamente con un microorganismo de G+C sea del 25%. |
| Análisis de la secuencia de bases de los ácidos nucleicos (DNA y RNA) | El orden de las bases a lo largo de una cadena de DNA o RNA se conoce como secuencia de bases y el grado de semejanza (homología) de las secuencias entre dos microorganismos puede determinarse en forma directa o indirecta con diversos métodos moleculares. El grado de similitud de las secuencias puede ser una medida del grado de relación entre los microorganismos. |

Tabla 2. Criterios de identificación y características para la clasificación microbiana. (Bailey & Scott, Diagnostico microbiológico. 2009)

1. 5.2 Ojo

La conjuntiva del ojo coloniza principalmente por *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Las lágrimas contienen la enzima antimicrobiana llamada lisozima, la cual ayudan a mantener controlada la población bacteriana de la conjuntiva.

1. 5.3 Oído

El microorganismo que coloniza más a menudo el oído externo es *Staphylococcus* coagulasa-negativo. En esta localización se han aislado también otros microorganismos que colonizan la piel, así como patógenos potenciales como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de la familia *Enterobacteriaceae*.

1. 5.4 Boca, orofaringe y nasofaringe

Las vías respiratorias superiores están colonizadas por números microorganismos, existe entre 10 a 100 bacterias anaerobias por cada bacteria aerobia. La proporción relativa de estos microorganismos varía según las diferentes localizaciones anatómicas; por ejemplo, la biota microbiana presente en la superficie de un diente es muy distinta de la biota salival o de la existente en los espacios subgingivales. La mayor parte de los microorganismos son relativamente avirulentos y, a no ser que sean introducidos en localizaciones que comúnmente no habitan, o que el hospedero se encuentre inmunodeprimido no generaran daño alguno. ^(1, 4)

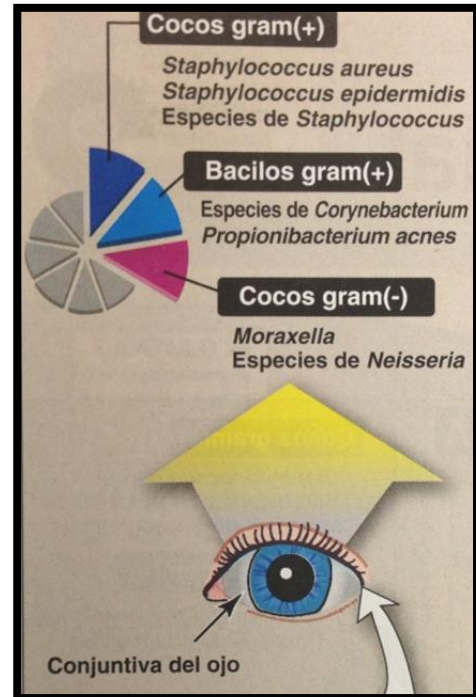


Fig. 3 Ejemplo de bacterias que habitan en el saco conjuntival. (Fisher D. Microbiología. 2008.)

La mayor parte de los microorganismos son relativamente avirulentos y, a no ser que sean introducidos en localizaciones que comúnmente no habitan, o que el hospedero se encuentre inmunodeprimido no generaran daño alguno. ^(1, 4)

| | |
|-------------------------------------|--|
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Bordetella pertussis</i> | <i>Histoplasma capsulatum</i> (hongo) |
| <i>Coccidioides immitis</i> (hongo) | <i>Cryptococcus neoformans</i> (hongo) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Candida albicans</i> (hongo) | <i>Klebsiella ozaenae</i> |
| Especies de <i>Mycoplasma</i> | Especies de <i>Pseudomonas</i> |
| <i>Blastomyces dermatitidis</i> | <i>Neisseria meningitidis</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Trichomonas tenax</i> (protozoo) |

Tabla 3. Patógenos del aparato respiratorio.

1.5.5 Tracto intestinal

En un adulto, la densidad de los microorganismos en el intestino delgado es relativamente baja de 10^3 a 10^5 M.O. por gramo de contenido, en la región del duodeno y yeyuno, esto es debido a las enzimas gástricas y al pH ácido. La densidad aumenta a lo largo del canal alimentario y alcanza las 10^8 - 10^{10} bacterias por gramo de contenido en el íleon, y 10^{11} M.O. por gramo de contenido en el intestino grueso. Aproximadamente el 20% de la masa fecal consiste en distintas especies de bacterias, el 99% de las cuales son anaerobias. Las especies de *Bacteroides* constituyen un porcentaje significativo de las bacterias del intestino grueso. ^(1, 4)

***Escherichia coli*, es un organismo anaerobio facultativo, constituye el 0.1% de la población total de bacterias del tracto intestinal.**

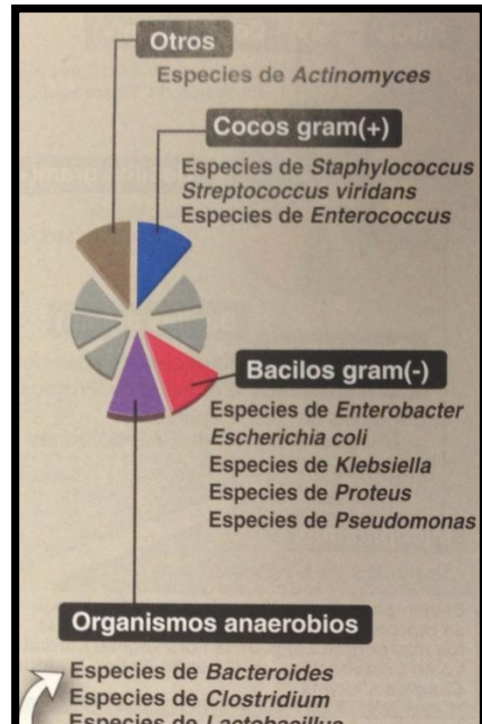


Fig. 4 Ejemplos de bacterias que habitan en el tracto gastrointestinal. (Fisher D. Microbiología. 2008.)

1.5.6 Vagina

La población microbiana de la vagina es muy heterogénea y se ve influida en gran grado por diversos factores hormonales. Las recién nacidas están colonizadas por *Lactobacillus* desde su nacimiento, los cuales predominan durante Aprox. 6 semanas. Después de ese periodo, los valores de estrógenos maternos disminuyen y la biota vaginal de la recién nacida se modifica y es colonizada por estafilococos, estreptococos y miembros de la familia *Enterobacteriaceae* que son inocuos para ella. Cuando la pubertad inicia, la producción de estrógenos empieza y se produce otro cambio de la biota microbiana y reaparecen los *Lactobacillus* como microorganismos predominantes.

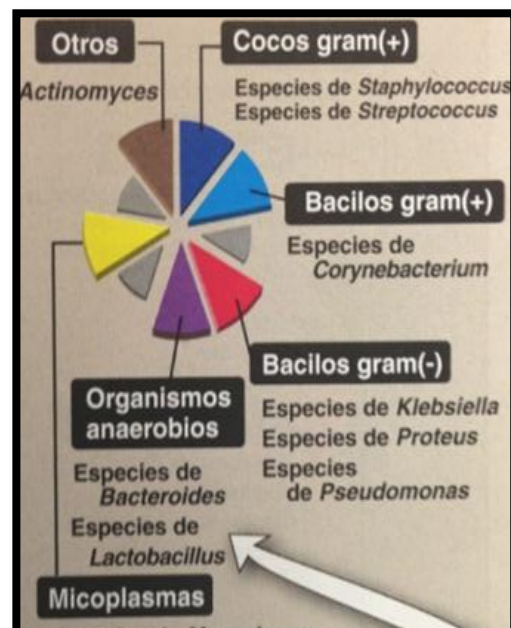


Fig. 5 Ejemplo de bacterias que habitan en el tracto vaginal. (Fisher D. Microbiología. 2008.)

El pH bajo de la vagina de las mujeres adultas se mantiene gracias a la presencia de estos *Lactobacillus*, si la población de *Lactobacillus* de la vagina disminuye, por

ejemplo debido a una terapia con antibióticos, el pH aumenta y los patógenos potenciales pueden experimentar un aumento en su población. El ejemplo más común es sobre crecimiento que se observa con el hongo *Candida albicans*.^(1, 6.)

1.6 Intercambio genético y diversidad genética

En los organismos eucariontes, la diversidad genética se logra por medio de la reproducción sexual, que permite el intercambio genético. Las bacterias se multiplican por un proceso de división celular simple en el que se producen dos células hijas como resultado de la división de una célula progenitora original. Éste proceso no permite la mezcla de genes de otras células. El cambio genético bacteriano se cumple por tres mecanismos básicos: mutación, recombinación genética e intercambio genético entre bacterias, con recombinación o sin ella.

1.7 Mutación

La mutación es un cambio en la secuencia original de nucleótidos de un gen o genes dentro del genoma de un organismo, es decir, un cambio en el genotipo del organismo. Este cambio puede involucrar una sola base de DNA dentro de un gen, un gen entero o varios genes. Los cambios mutacionales en la secuencia pueden surgir de manera espontánea, o por un error producido durante la replicación del DNA. De modo alternativo, las mutaciones pueden ser inducidas por factores químico o físicos (mutágenos), presentes en el ambiente o por factores biológicos como la introducción de DNA extraño en la célula

1.8 Recombinación genética

En este proceso algún segmento de DNA que se originó en una célula bacteriana (donante) entra en una segunda célula bacteriana (receptora) y es intercambiado por un segmento de DNA del genoma del receptor. Esto también es denominado recombinación homóloga debido a que los trozos de DNA que se intercambian por lo común tienen homología o similitudes extensas en sus secuencias de nucleótidos.

1.9 Intercambio génico

La oportunidad de recombinación de un microorganismo depende de la adquisición de DNA “extraño” de una célula donante. Los tres mecanismos por los que las bacterias intercambian de modo físico el DNA son la transformación, transducción y la conjugación.

Transformación. La transformación incluye la captación por células receptoras del DNA que queda libre en el medio cuando otra célula bacteriana (donante) muere y sufre lisis. Este DNA, que había constituido el genoma de la célula muerta existe

en forma de fragmentos en el ambiente. Una vez que el DNA donante, por lo general monocatenario, ingresa en la célula receptora, puede producirse la recombinación con el DNA homólogo de esta célula. La mezcla del DNA entre las bacterias, por medio de la transformación y la recombinación, desempeña una función esencial en el desarrollo de la resistencia a los antibióticos y en la diseminación de genes que codifican factores esenciales para que un microorganismo tenga la capacidad de causar enfermedad.

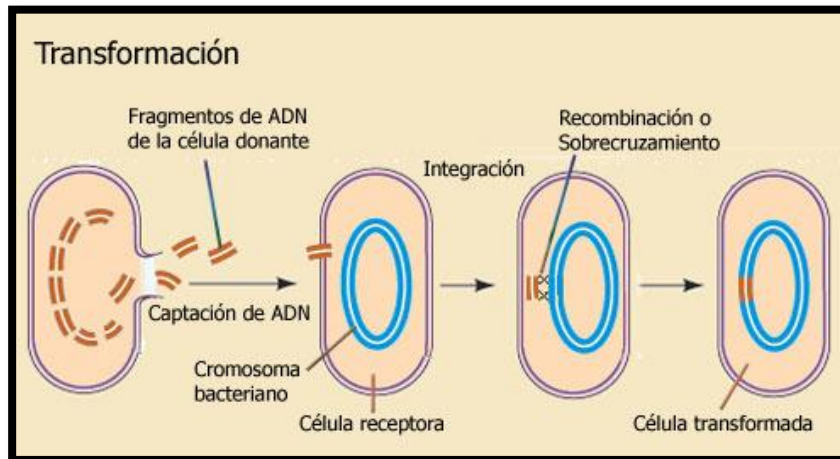


Fig. 6 Transformación. Las bacterias transmiten material genético a través de DNA libre en el medio.

Transducción. La transducción es un segundo mecanismo por el cual el DNA de dos bacterias puede unirse en una célula, lo que permite la recombinación. Este proceso está mediado por virus que infectan bacterias (bacteriófagos). En su "ciclo de vida" estos virus integran su DNA dentro del cromosoma de la célula bacteriana, donde se dirige la replicación y la expresión del DNA viral. Cuando se completa la producción de productos del virus el DNA viral es escindido (cortado) del cromosoma bacteriano y luego empaquetado dentro de envolturas proteicas. Los virus se liberan después cuando la célula bacteriana infectada se lisa.

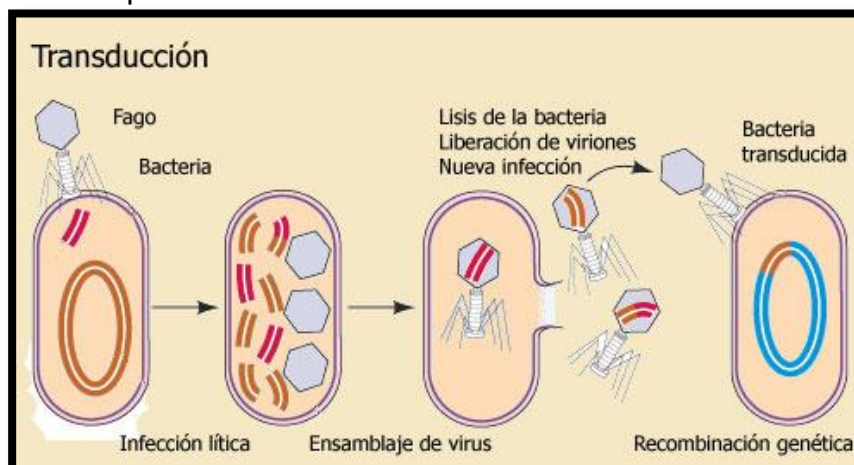


Fig. 7 Traducción. Transferencia de información genética de una célula a otra a través de un virus.

El DNA bacteriano puede incorporarse al alzar con DNA viral (**transducción generalizada**) o incorporarse sólo junto con DNA viral adyacente (**transducción especializada**). En todos los casos, cuando los virus infectan otra célula puede

incluir el DNA donante bacteriano. Por consiguiente, la célula recién infectada es la receptora del DNA donante introduciendo por el bacteriófago infectante y puede producirse la recombinación entre DNA de dos células diferentes.

Conjugación. Es un proceso entre dos células vivas, involucra el contacto intercelular directo y requiere la movilización del cromosoma de la bacteria donante. La naturaleza del contacto intercelular no está bien caracterizada en todas las especies bacterianas capaces de conjugación. Sin embargo, en *E. coli* el contacto está mediado por un pilus sexual. Éste último se origina en el donante y establece un puente conjugativo que actúa como canal para la transferencia de DNA del donante a la célula receptora. Con el contacto intercelular establecido se emprende la movilización cromosómica, que incluye la síntesis de DNA. Una nueva cadena de DNA es producida por el donante y se transfiere al receptor, donde se sintetiza una cadena complementaria de la cadena del donante. (1, 4, 5, 8)

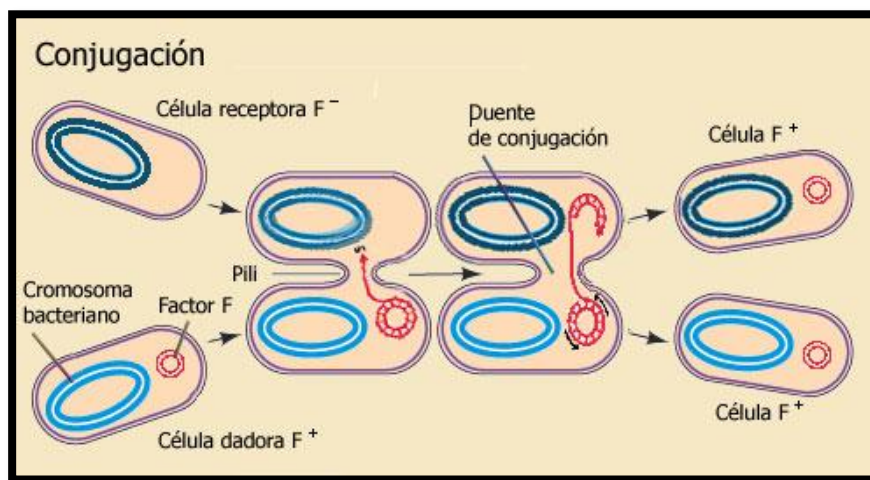


Fig. 8 Conjugación. Se produce cuando dos bacterias tienen contacto entre ellas para intercambiar material genético.

Referencias

1. Fisher D, Champe C, Harvey A. Microbiología. 22^a ed. China: Wolters Kluwer; 2008.
2. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott Diagnóstico microbiológico. 12^a ed. Argentina: Panamericana; 2009.
3. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
4. Nester W, Anderson G, Evans C. Microbiología humana. México: Manual moderno; 2007.
5. Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
6. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico microbiológico y atlas a color. 5 ed. Madrid: Médica Panamericana; 2001.
8. Spangler BD. Structure and function of cholera toxin and the related *Escherichia coli* heat-labile enterotoxina. Microbiol. Rev. 1992;33: 1054-1059.
9. Sears CI, Kaper JB, Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. Microbiol. Rev. 1996;60: 167-215.
10. Giono CS, Escobar GA, Valdespino GJ. Diagnóstico de laboratorio de infecciones gastrointestinales. México: Secretaria de salud; 1994.

Referencias de figuras:

- Figura 1 Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott Diagnóstico microbiológico. 12ª ed. Argentina: Panamericana; 2009. Pág. 23.
- Figura 2 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 3 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 4 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 5 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 6 Genética bacteriana. URL disponible: <http://microral.wikispaces.com/3.+Gen%C3%A9tica+bacteriana>. Consultado: 15/01/2014
- Figura 7 Genética bacteriana. URL disponible: <http://microral.wikispaces.com/3.+Gen%C3%A9tica+bacteriana>. Consultado: 15/01/2014
- Figura 8 Genética bacteriana. URL disponible: <http://microral.wikispaces.com/3.+Gen%C3%A9tica+bacteriana>. Consultado: 15/01/2014

Capítulo II

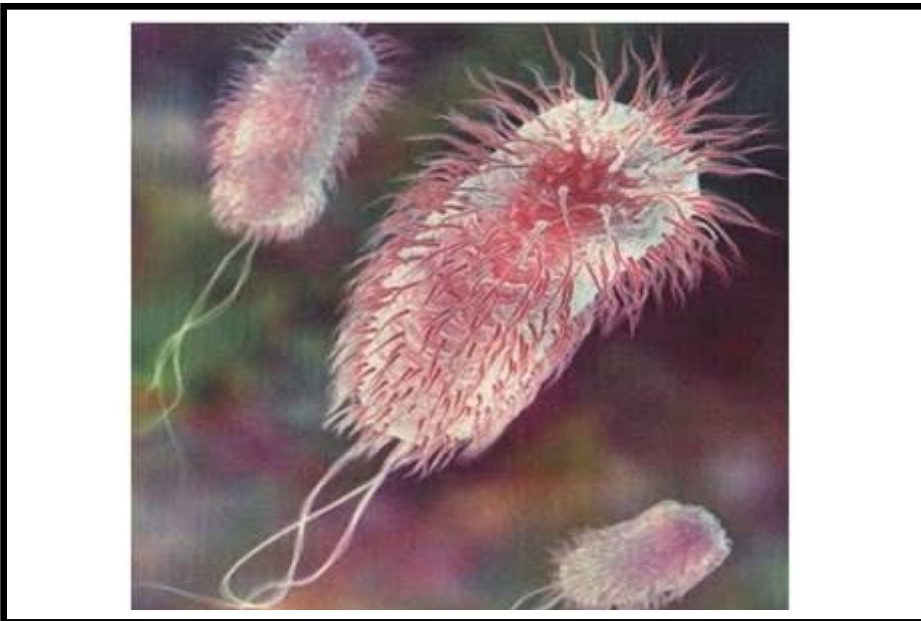
Enterobacterias

CONTENIDOS

Características morfo-
fisiológicas de las
enterobacterias

Epidemiología

Patógenos específicos



2.1 Introducción

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el tubo digestivo, aunque se trata de microorganismos ubicuos, encontrándose de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la biota intestinal normal de muchos animales de sangre caliente incluyendo al hombre. *Escherichia coli* es el microorganismo más prevalente de esta familia. En la tabla 1 se detallan los géneros y las especies de enterobacterias con importancia clínica. En la tabla 2 se resumen las principales características microbiológicas de la familia Enterobacteriaceae. ^(1, 2, 3, 5)

| GÉNERO | ESPECIES |
|---------------------|---|
| <i>Escherichia</i> | <i>coli, hermanni,</i> |
| <i>Klebsiella</i> | <i>pneumoniae, oxytoca, granulomatis</i> |
| <i>Salmonella</i> | <i>typhi, paratyphi, choleraesuis</i> |
| <i>Enterobacter</i> | <i>aerogenes, cloacae, agglomerans, gergoviae, sakazakii.</i> |
| <i>Serratia</i> | <i>marcencens</i> |
| <i>Hafnia</i> | <i>alvei</i> |
| <i>Citrobacter</i> | <i>freundii, amalonaticus,</i> |
| <i>Yersinia</i> | <i>pestis, enterocolitica, pseudotuberculosis</i> |
| <i>Plesiomonas</i> | <i>shigelloides</i> |
| <i>Proteus</i> | <i>mirabilis, vulgaris</i> |
| <i>Providencia</i> | <i>rettgeri, stuartii</i> |
| <i>Morganella</i> | <i>morganii</i> |
| <i>Shigella</i> | <i>dysenteriae, flexneri, sonnei, boydii</i> |
| <i>Edwardsiella</i> | <i>tarda</i> |
| <i>Ewingella</i> | <i>americana</i> |

Tabla 1. Enterobacterias importantes desde el punto de vista clínico (Puerta, et al. Enterobacterias. 2010)

Características típicas y distintivas de las enterobacterias

- Son aerobios no formadores de esporas que pueden crecer en anaerobiosis (anaerobios facultativos)
- Reducen los nitratos a nitritos (con algunas excepciones)
- No licuan el alginato
- Fermentan la glucosa a ácido con producción de gas o sin ella
- Son oxidasa negativos, a excepción de *Plesiomonas*
- Producen catalasa
- No se ven favorecido su crecimiento por la presencia de NaCl
- La mayoría son móviles (con flagelos peritricos)
- No formadores de esporas

Tabla 2 Principales características microbiológicas de la familia Enterobacteriaceae (Puerta, et al. Enterobacterias. 2010)

2.2 Epidemiología

En los individuos hospitalizados o inmunodeprimidos (incluyendo los pacientes alcohólicos y diabéticos), en especial en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico, hay colonización por microorganismos de la familia Enterobacteriaceae, en el tubo digestivo, en la orofaringe, el aparato genitourinario y la piel. La infección por estas bacterias es frecuente en estos contextos.

La proporción de microorganismos aislados resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen betalactamasas de espectro extendido (*BLEE*), ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todos los aislados nosocomiales, y muchos de los aislados adquiridos en la comunidad, son resistentes a varias clases importantes de antimicrobianos.

Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias: el uso cada vez mayor de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (catéteres intravenosos, endoscopias, intervenciones), el empleo de potentes inmunosupresores y las estancias hospitalarias prolongadas, entre otros (Ver Tabla 3).^(2, 4, 5, 6)

| | |
|-------------------------------------|--|
| Sistema nervioso central | <i>Escherichia</i> |
| Tracto respiratorio inferior | <i>Klebsiella, Enterobacter, Escherichia</i> |
| Torrente sanguíneo | <i>Escherichia, Klebsiella, Enterobacter</i> |
| Tracto digestivo | <i>Salmonella, Shigella, Escherichia, Yersinia</i> |
| Tracto Urinario | <i>Escherichia, Proteus, Klebsiella, Moraganella</i> |

Tabla 3. Localizaciones de infecciones por las enterobacterias más frecuentes, enumeradas por orden de prevalencia. (Puerta, et al. Enterobacterias. 2010)

2.3 Estructura

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son microorganismos Gram negativos con forma de bacilos o cocos, su envoltura celular se caracteriza por una estructura multilaminar. La membrana interna (o citoplasma) consiste en una doble capa de fosfolípidos que regula el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas. La capa siguiente, o capa externa, consiste en un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico que contiene una elevada concentración de proteínas. La membrana externa compleja consiste en otra doble capa de fosfolípidos que incluyen lipopolisacáridos (LPS) (en la parte más externa, son un importante factor de virulencia de estas bacterias), lipoproteínas (que están fijadas al peptidoglucano), proteínas porinas multiméricas (que facilitan el paso de diversas sustancias, incluidos los antibióticos betalactámicos) y otras proteínas de la membrana externa.

Entre estas proteínas hay algunas organelos complejas que irradian hacia el exterior: los flagelos, estructuras que se utilizan para la locomoción y que provienen de una estructura basal localizada en la membrana interna, las fimbrias o *pili* comunes, con importante función como adhesinas y los *pili* sexuales, estructuras presentes en las bacterias que contienen plásmidos conjugativos y que las

bacterias utilizan para mediar la transferencia conjugativa de ADN del plásmido. (2, 4, 7)

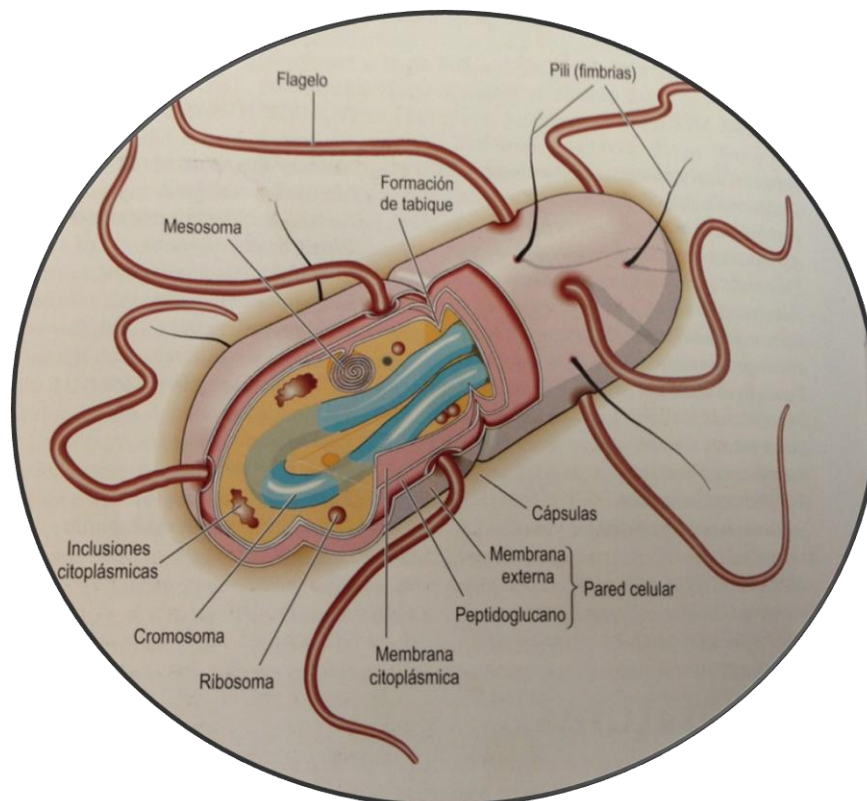


Fig. 1. Estructura bacteriana. (Spicer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas.)

El LPS tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central (core) y las cadenas laterales de oligosacáridos de repetición. El lípido A, también conocido como endotoxina, es la parte biológicamente activa de la molécula que el huésped reconoce. El oligosacárido de repetición unido al LPS se conoce como antígeno O. Este antígeno es la base para la clasificación de los serogrupos. Junto con otros factores, la presencia del antígeno O media la resistencia bacteriana al efecto bactericida del suero normal, siendo capaces por tanto de sobrevivir más tiempo en sangre y causando infecciones hematógenas, diseminadas y más graves.

2.4 Patógenos específicos

2.4.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli es el microorganismo de vida libre que mejor se ha estudiado. Estas bacterias pueden ser móviles (la mayoría) o inmóviles, la mayor parte de ellas fermentan la lactosa y son capaces de producir indol a partir de triptófano.

2.4.1.1 Infecciones entéricas causadas por *E. coli*

Escherichia coli enterotoxigena (ECET), es una de las causas más frecuentes de deshidratación por diarrea en niños de menos de dos años y es la principal causa de la diarrea del viajero, que en general se desarrolla en un individuo por lo demás sano proveniente de un país industrializado que visita regiones tropicales o subtropicales caracterizadas por condiciones de higiene deficientes. En general, los síntomas tienden a ser leves, con diarrea acuosa, puede estar acompañado con fiebre, escalofríos y vómitos. La enterotoxina estimula la secreción masiva de líquido por las células mucosas. ⁽³⁾

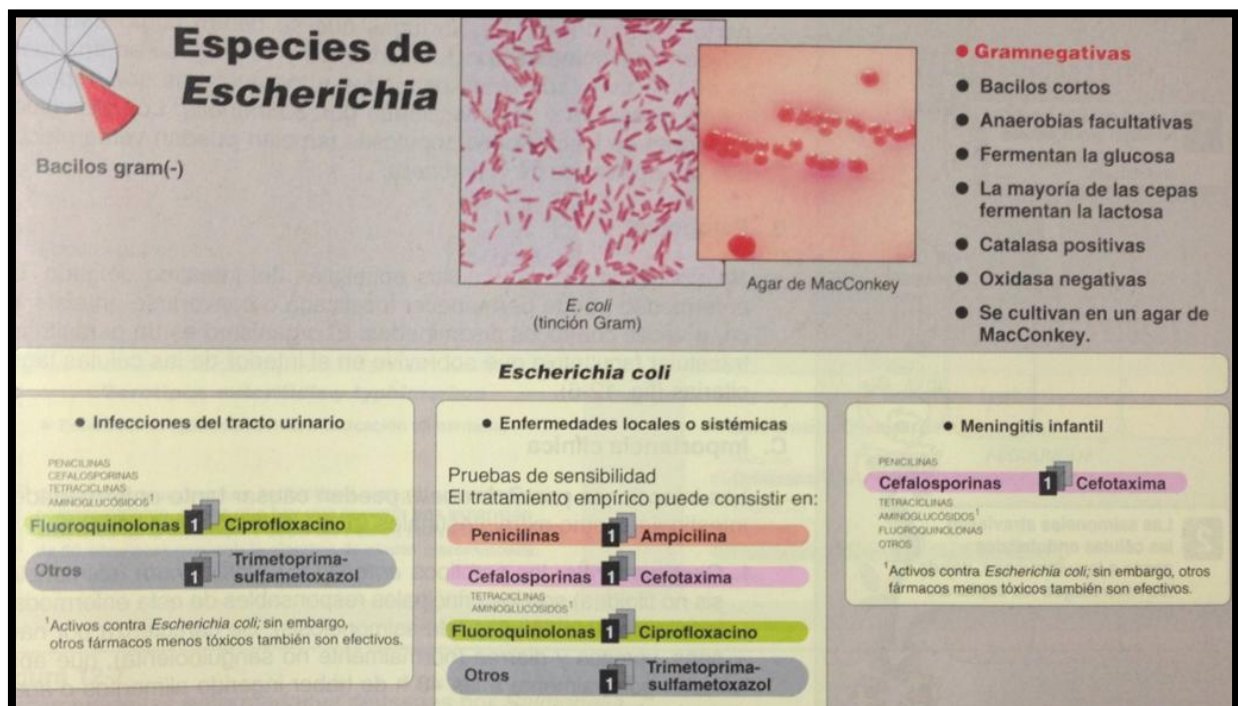


Fig. 2 Generalidades de las especies de *Escherichia*. (Spicer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2009)

2.4.1.2 Infecciones respiratorias

Las infecciones del tracto respiratorio suelen ser oportunistas. En los pacientes con enfermedades graves, la alteración de la fisiología permite la colonización de la vía respiratoria y gástrica. El cuadro clínico suele ser el de una bronconeumonía que compromete más a los lóbulos inferiores, con empiema en un tercio de los pacientes y bacteriemia en otro.

2.4.1.3 Infecciones del sistema nervioso central

Los neonatos, durante su primer mes de vida están particularmente predispuestos a la meningitis bacteriana, causado principalmente por *E. coli* y los estreptococos del grupo B (*Streptococcus agalactiae*) Las cepas aisladas de

pacientes con meningitis neonatal tienen más probabilidades que las cepas fecales de producir la cápsula K1 que dota a la bacteria de mayor resistencia frente al suero y frente a la fagocitosis.

En la población adulta la meningitis por *E. coli* se asocia a: a) inmunodepresión, b) edad superior a 60 años y c) manipulación quirúrgica previa, bacteriemia y otras infecciones causadas por *E. coli*.

E. coli es el patógeno causante de las tres cuartas partes de las bacteriemias por gramnegativos de la comunidad. Es posible que la característica distintiva de la bacteriemia por gramnegativos sea la reacción sistémica a la endotoxina o a los lipopolisacáridos (LPS) que a veces conducen a respuestas potencialmente fatales como el shock, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el consumo de factores del complemento. También se han recuperado cepas de *E. coli* en casos de artritis séptica, endoftalmitis, tiroiditis supurada, abscesos intraabdominales, peritonitis bacteriana espontánea, abscesos hepáticos, abscesos cerebrales, endocarditis, osteomielitis, prostatitis, sinusitis, tromboflebitis séptica y otras enfermedades. ^(2, 3, 4)

2.4.2 Infecciones producidas por *Klebsiella*

El género *Klebsiella* está constituido por *Klebsiella pneumoniae* (el patógeno principal), *K. oxytoca* y *K. granulomatis*. *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis* son subespecies de *K. pneumoniae*, no fermentadoras, que se asocian a enfermedades particulares. Fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante y todas son inmóviles. Son indol negativas y pueden crecer en KCN y utilizar citrato como única fuente de carbono.

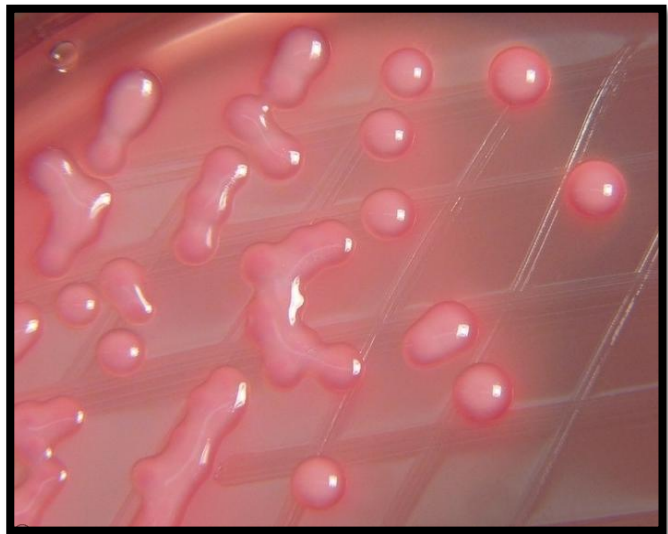


Fig. 3 Cultivo de *Klebsiella pneumoniae* en agar Mac Conkey, colonias mucosas, lactosa positiva. Cultivado a 37°C, por 24 horas.

Con excepción de la endotoxina, en *Klebsiella* no se ha hallado otro factor de virulencia constante. *K. pneumoniae* forma parte de la flora habitual intestinal y de la cavidad oral. Es capaz de causar infecciones en el tracto urinario (ITU) y neumonía en personas por lo demás sanas, aunque casi todas las infecciones por este microorganismo se adquieren en el hospital u ocurren en pacientes debilitados por enfermedades subyacentes. Una excepción importante a esta norma es la formación de abscesos hepáticos comunitarios en personas inmunocompetentes.

Los factores de virulencia de *K. pneumoniae* se expresan de forma diferente en las infecciones de la comunidad y en las nosocomiales. En un estudio procedente de Taiwan el serotipo K1 y la hipermucosidad se expresaban sobre todo en aislados procedentes de la comunidad. Dichos factores de virulencia condicionan la formación de abscesos hepáticos.

Clásicamente, *Klebsiella pneumoniae* se asocia a la neumonía lobar, de carácter necrotizante, que afecta por lo general a pacientes con enfermedades crónicas. La apariencia radiográfica clásica es la de la “cisura abombada” (Ver Fig. 4). Existe una importante tendencia a la formación de abscesos, cavitación, empiema y adherencias pleurales.⁽³⁾

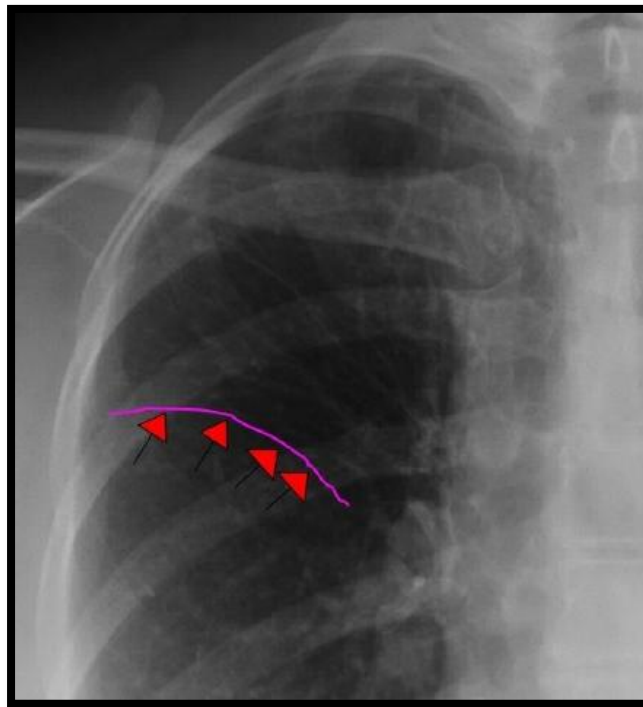


Fig. 4 Se observa la cisura abombada (concauidad mirada desde el área afectada o convexidad vista desde el pulmón residual sano), la cual representa una lesión que aumenta el volumen del lóbulo o segmento.

Aunque la presentación clásica de la neumonía por *Klebsiella* es una neumonía lobar como la descrita, casi todos los pacientes con enfermedad pulmonar por *Klebsiella* presentan una bronconeumonía o una bronquitis, con frecuencia adquirida en el hospital (donde llega a representar el 7-8% de las neumonías nosocomiales). *Klebsiella* ocupa el segundo lugar en la incidencia, sólo después de *E. coli*, como causa de bacteriemia por gramnegativos. *Klebsiella* es característicamente resistente a múltiples antibióticos. Además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de BLEE. *K. oxytoca* se distingue de *K. pneumoniae* por su capacidad para producir indol a partir de triptófano. Asimismo, puede ser resistente a múltiples antibióticos.^(2,4)

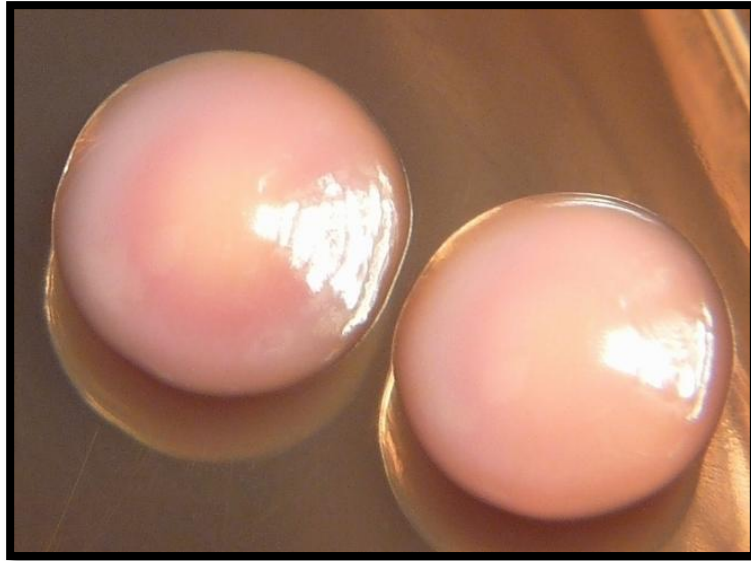


Fig. 5 Cultivo de *Klebsiella pneumoniae* en agar desoxicolato citrato, colonias largas (+/- 5 mm de diámetro), lactosa positiva. Cultivadas a una temperatura de 37°C, por 24 horas.

2.4.3 *Salmonella*

Existen más de 2.000 serotipos de *Salmonella* diferentes que se agrupan en seis grupos. **Grupo A:** *S. paratyphi* A; **grupo B:** *S. typhimurium* y *S. bredeney*; grupo **C1:** *S. choleraesuis*, *S. montevideo* y *S. oranienburg*; grupo **C2:** *S. neuport*; grupo **D:** *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. dublin* y *S. gallinarum*; grupo **E1:** *S. butantan*, *S. anatum* y *S. give*.

La salmonelosis puede observarse bajo cinco diferentes síndromes clínicos, que se presentan de forma exclusiva o superpuesta, y que corresponden a los siguientes: portador asintomático, gastroenteritis aguda, bacteriemia (la presencia de una bacteriemia por *Salmonella* spp. obliga a descartar la existencia de una infección por el VIH), infecciones focales (meningitis, osteomielitis o abscesos) y fiebre tifoidea.

Se trata de un género de enterobacterias no formadores de esporas, anaerobias facultativas y móviles. Son oxidasa negativas y prácticamente todas lactosa negativas.

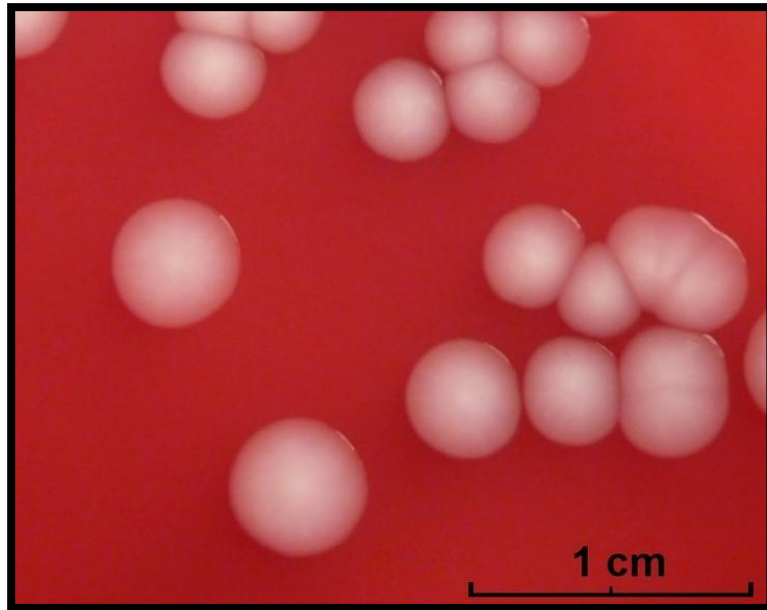


Fig. 6 Cultivo de *Salmonella entericas* en agar sangre. Cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas

2.4.3.1 Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica febril causada por *S. typhi*, *S. paratyphi* y ocasionalmente, *S. typhimurium*. Es especialmente prevalente en el centro y sudeste asiático, sur de África, Hispanoamérica y Oceanía, excepto Australia y Nueva Zelanda

El reservorio es el hombre enfermo y el portador crónico que elimina bacilos por las heces, produciéndose transmisión fecal-oral. Se caracteriza por la aparición de fiebre progresiva asociada a estreñimiento o diarrea profusa de carácter inflamatorio. Clásicamente se ha asociado a esta enfermedad la bradicardia relativa, pero en realidad es un dato con baja sensibilidad y especificidad. Las complicaciones más graves son la hemorragia digestiva, la perforación intestinal y los aneurismas micóticos.

El diagnóstico se establece por la sospecha clínica y el aislamiento del microorganismo en el coprocultivo (máximo rendimiento durante la tercera semana) o el hemocultivo que puede ser positivo durante la primera semana de la infección disminuyendo la sensibilidad a partir de la tercera semana. El cultivo del aspirado de médula ósea se considera el mejor método para el aislamiento de *S. typhi* y *S. paratyphi* en los pacientes con fiebre tifoidea y paratifoidea. En relación con el diagnóstico serológico sólo es positivo en el 50% de los pacientes; además, en ocasiones se pueden observar elevaciones no específicas debido a reacciones cruzadas. El tratamiento se basa en la administración de antibiótico y en mantener un adecuado estado de hidratación. Existen dos vacunas (una de administración oral y otra parenteral).

2.4.4 *Enterobacter*

Hasta la década de 1960 estos M.O. estaban agrupados en la clasificación de *Klebsiella-Aerobacter*. A diferencia de *Klebsiella*, los *Enterobacter* son móviles y su cápsula tiende a ser menos notable. Las cepas de *Enterobacter* suelen colonizar a los pacientes hospitalizados, en particular a los tratados con antibióticos, y han sido asociados con infecciones de quemaduras, de heridas, de las vías respiratorias y del tracto urinario.



Fig. 7 Cultivo de *Enterobacter sakazakii* en agar Endo. Las colonias son de color amarillo pigmentado y con frecuencia tienen una consistencia correosa. Medio cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas.

2.4.5 *Serratia*

Se trata de microorganismos oportunistas, móviles y que fermentan la lactosa con lentitud o no la fermentan. *Serratia marcescens* es el principal microorganismo relacionado con las enfermedades humanas. Se han comunicado raros casos de enfermedades debidas a *Serratia liquifaciens*, *Serratia raubidaea* y *Serratia odorifera*.

Entre las infecciones nosocomiales *Serratia* provoca aproximadamente el 4% de las bacteriemias y las infecciones del tracto respiratorio inferior y el 2% de las infecciones de las vías urinarias, heridas quirúrgicas y piel. El tratamiento antibiótico de las infecciones por *Serratia* es complicado por la frecuencia elevada de resistencia a múltiples fármacos.

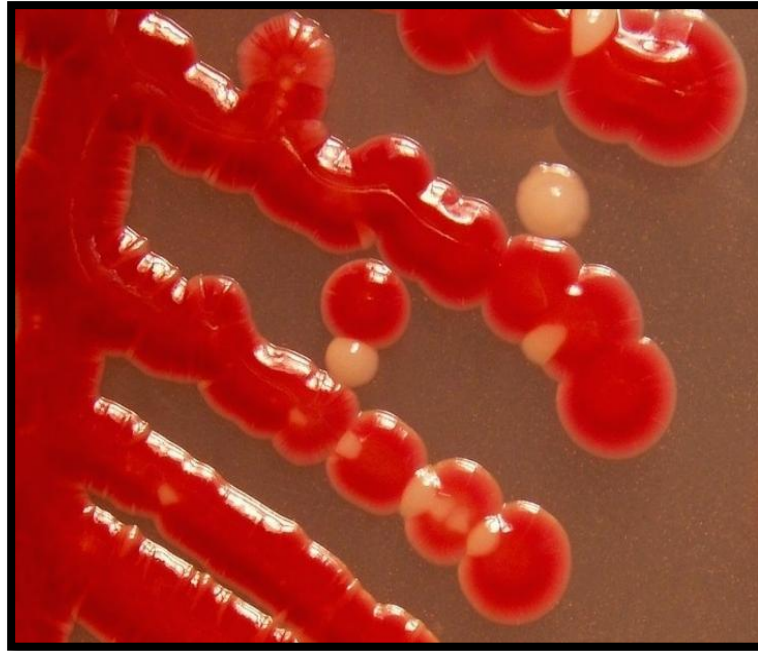


Fig. 8 Cultivo de *Serratia marcescens*. Algunas cepas producen un pigmento rojo llamado prodigiosina. Medio cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas.

2.4.6 *Hafnia*

Aunque en su momento se consideró miembro del género *Enterobacter*, *Hafnia* se define como un género separado, con una especie, *Hafnia alvei*. Son bacterias móviles. Se asocia a infecciones nosocomiales. La sensibilidad a los antibióticos parece ser similar a la observada entre los microorganismos del grupo *Enterobacter*.

2.4.7 *Citrobacter*

Los miembros del género *Citrobacter* se denominan así por su capacidad para usar citrato como su única fuente de carbono. Se diferencian por su capacidad para convertir el triptófano en indol, fermentar la lactosa y utilizar malonato. *C. freundii* produce H₂S de ahí que pueda confundirse con *Salmonella*. El tracto urinario es el lugar de origen más frecuente de los cultivos de *Citrobacter*, a menudo asociado a un catéter insertado.

Estas bacterias también pueden cultivarse a partir de las vías respiratorias, un hallazgo que representa con más frecuencia colonización que infección sintomática. Además, las cepas de *Citrobacter* están implicadas en infecciones intra abdominales, infecciones de tejidos blandos y osteomielitis. *C. diversus* ha provocado frecuentes brotes nosocomiales de meningitis neonatal. Las cepas de *C. freundii* tienen genes *ampC* inducibles que codifican la resistencia a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación.

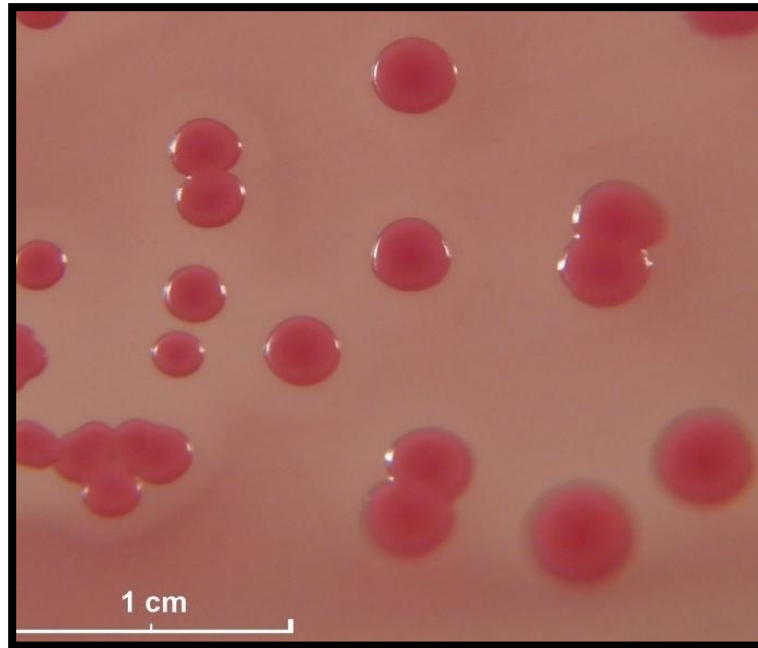


Fig. 9 Cultivo de *Citrobacter freundii* en agar Mac Conkey. Lactosa positivo. Medio cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas. Aprox. 20% de los patotipos son lactosa negativo.

2.4.8 *Yersinia*

Para el hombre los microorganismos patógenos son *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Se trata de zoonosis que habitualmente afectan a roedores, cerdos y aves, siendo el ser humano un huésped accidental de la infección. *Y. pestis* se desarrolla de forma aerobia en la mayoría de los medios de cultivo y no fermenta la lactosa. Hay estudios genéticos que han demostrado que *Y. pestis* deriva de la *Yersinia enterocolitica*. Es el agente etiológico de la peste, enfermedad que se considera erradicada en España. *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* producen enfermedad con frecuencia en Europa, sobre todo en los países del Norte de la misma.

Esta predisposición regional se puede explicar por: a) mayor sensibilidad de los clínicos y los microbiólogos para su diagnóstico y b) mayor exposición a fuentes ambientales, sobre todo a productos del cerdo. *Y. enterocolitica* es una causa relativamente infrecuente de diarrea, siendo algo más frecuente en los países escandinavos.

La infección por *Y. pseudotuberculosis* es la más rara de las yersiniosis. La manifestación más frecuente es la adenitis mesentérica. También se han descrito casos de eritema nodoso, que en ocasiones se han presentado de forma epidémica. Los pacientes con septicemia por *Y. enterocolitica* deben recibir antibioterapia, aunque la mortalidad es elevada a pesar del tratamiento (50%).

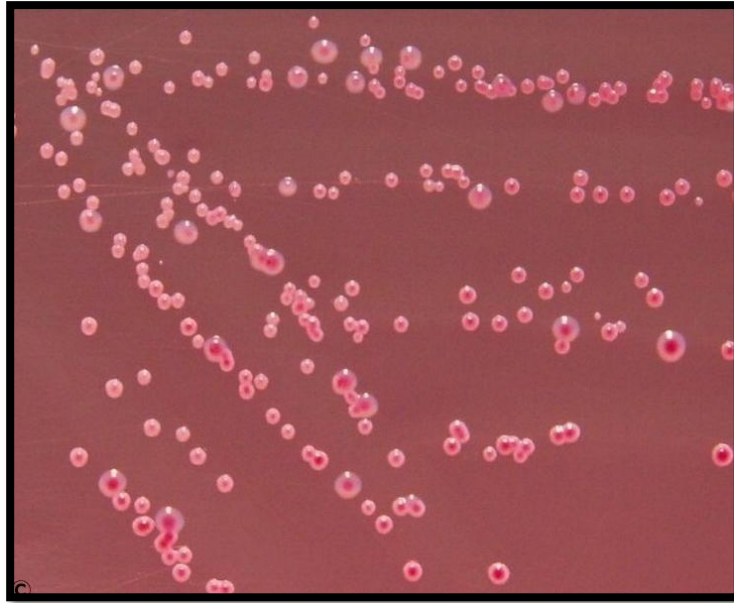


Fig. 10 Cultivo de *Yersinia enterocolitica* en agar Endo. Colonias pequeñas (1-2 mm de diámetro), lactosa negativas. Cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas.

2.4.9 *Proteus*, *Providencia* y *Moraxella*

Estos géneros son lactosas negativas y móviles y producen fenilalanina desaminasa. Hay varias especies de *Proteus*, pero *P. mirabilis* y *P. vulgaris* representan la inmensa mayoría de los aislados clínicos. Ambos producen ureasa, y el último es indol positivo. Producen H₂S. Se diferencian de los bacilos enterobacterianos típicos al expresar fimbrias y flagelos para dar bastones muy alargados con miles de flagelos que translocan con rapidez a través de la superficie de placas de agar.⁽⁸⁾



Fig. 11 Cultivo del microorganismo *Proteus mirabilis* en agar sangre. Cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas. Las cepas de *P. mirabilis* y *P. vulgaris* se caracterizan por tener la capacidad de crecer en medios sólidos en forma de *swarm/swarming* (enjambre).

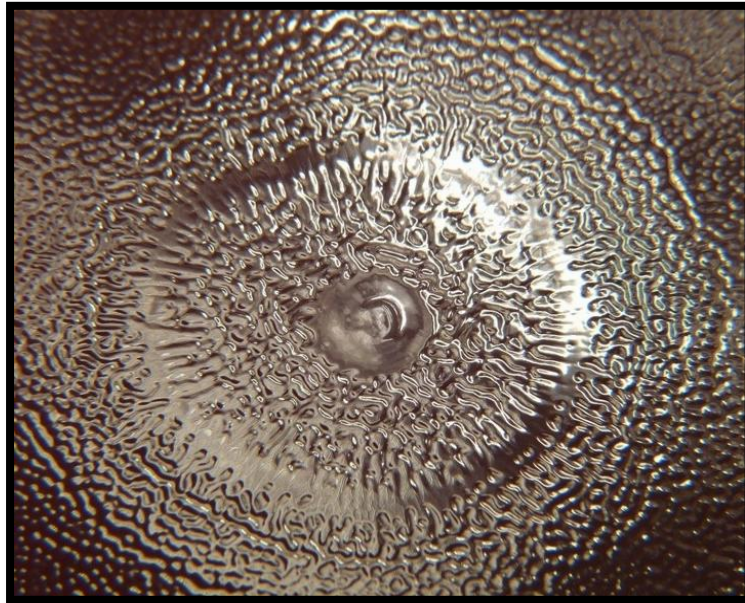


Fig. 12 *Proteus mirabilis* en agar sangre. Medio cultivado a una temperatura de 37°C, por 24 horas. Motility swarm (Movimiento en enjambre).

Proteus mirabilis en un cultivo de agar sangre. Cultivado por 24 horas en una atmósfera aerobia a 37° C. *Proteus* es el nombre de un dios del mar polimórfica griega y la mayoría de las cepas de *P.mirabilis* y *P.vulgaris* es típica su capacidad de enjambre sobre las superficies de los medios de cultivo sólidos.

Providencia stuartii es un microorganismo que rara vez se aísla en la clínica, excepto a partir de la orina de enfermos en residencias o en ancianos con catéteres urinarios insertados durante largo plazo. *Moraxella* es el único miembro de su género, es un aislado nosocomial poco común, en general de orina o heridas e inclusive infecciones respiratorias.

Proteus spp. es causa de ITU, de modo ocasional en huéspedes sanos y con mucha frecuencia en aquellos con catéteres, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario.

P. mirabilis puede ser la segunda causa de bacteriemia, sólo después de *E coli*, a partir de origen urinario. Además puede provocar otras infecciones sobre todo en enfermos hospitalizados. Las litiasis urinarias sirven de cuerpos extraños, en los que se integran las bacterias y a partir de los cuales causan infecciones recurrentes.

2.4.10 *Shigella*

Shigella spp. es responsable de la disentería bacilar. Se trata de un cuadro muy similar al producido por las cepas enterohemorrágicas o enteroinvasivas de *E. coli*. El origen de la infección se produce a través de la contaminación de vegetales. El diagnóstico se realiza a través del coprocultivo. El tratamiento se basa en la rehidratación y tratamiento antibiótico, que estaría indicado en todos los casos.

2.4.11 Otros géneros

Edwardsiella tarda se encuentra en entornos de agua dulce, puede causar infecciones de las heridas y bacteriemia con una elevada mortalidad, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática y sobrecarga de hierro.

Plesiomonas shigelloides es otro microorganismo encontrado en el agua que se ha asociado a diarrea y, en raras ocasiones, a infecciones extraintestinales. Dada la producción de betalactamasas, la mayoría de los aislamientos actuales son resistentes a las penicilinas.

Ewingella americana es una causa muy rara de bacteriemia nosocomial, peritonitis asociada a diálisis peritoneal y conjuntivitis.

Las infecciones causadas por microorganismos que pertenecen al género *Kluyvera* son infrecuentes. Se han aislado en orina, esputos o heridas y en muchos casos no está clara la importancia patológica de su presencia. ^(1, 3, 4, 7)

Referencias

1. Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
2. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
3. Puerta G, Mateos Rodríguez F. Enterobacterias [en línea] 2010 [fecha de acceso 03 de abril de 2013]; URL disponible: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Enterobacterias_Medicine2010.pdf
4. Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 24-32, 148-150, 213-219, 747-748.
5. Kemeth JR, Sherris CGR. Microbiología medica una introducción a las enfermedades infecciosas. 4 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
6. Taylor ML, Haro I de, Giano S, Lopez VY. Guía de bacteriología médica. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
7. Picazo JJ, García RJA. Microbiología médica general. Madrid: Harcourt Brace de España; 1998.
8. Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20 ed. Vol. 1. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.

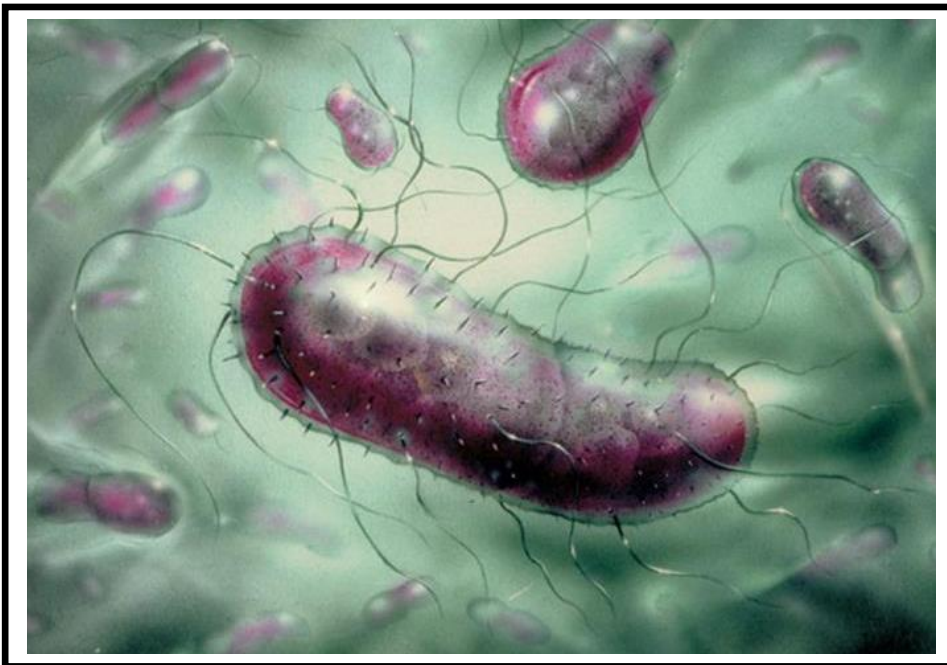
Referencias de figuras:

Figura de la portada: URL disponible en: <http://www.webquest.es/wq/grado-universitario/my-webquest-english-iii> Consultado: 03/11/13

- Figura 1 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 2 Spincer W. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. 2ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009.
- Figura 3 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/Klebsiella%20pneumoniae%20on%20MacConkey.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 4 URL disponible en http://respirasemergen.com/rx/caso_7.html Consultado 02/04/2013
- Figura 5 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/superbugs.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 6 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/salmonella%20enterica.html/> Consultado 02/10/2013
- Figura 7 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/enterobacter%20sakazakii.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 8 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/serratia%20marcescens.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 9 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/citrobacter%20freundii.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 10 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/yersinia%20enterocolitica.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 11 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/proteus%20mirabilis%20swarming.html> Consultado 02/10/2013

Capítulo III

Características generales del género Escherichia



CONTENIDOS

Características morfo-
fisiológicas del género
Escherichia

Hábitad

Factores de virulencia

Etiología

Métodos de
identificación

3.1 Introducción

Escherichia coli, originalmente llamado " *Bacillus coli communis* ", fue aislado por primera vez de las heces de un niño en 1885 por el Alemán, Pediatra y Bacteriólogo Theodor Von Escherich, fue nombrado *E. coli* después de su muerte. Hoy en día es la bacteria mejor estudiada, es un común habitante del tracto gastrointestinal de los seres humanos y animales. Hay cepas de *E. coli* que son comensales inofensivos del tracto intestinal y otros que son patógenos importantes de los seres humanos y animales. *E. coli* patógena se divide en las cepas que causa la enfermedad en el tracto gastrointestinal y otros capaces de infectar a otros sitios anatómicos del cuerpo humano. *E. coli* se cultivan fácilmente en el laboratorio clínico, pero la identificación de los diferentes genotipos patógenos requiere métodos de detección de genes de virulencia. El microorganismo se puede encontrar secundariamente en el suelo y agua como resultado de contaminación fecal. Clásicamente, su detección se ha utilizado como un indicador de agua pobre y calidad de los alimentos. ^(1, 4, 14)



Fig. 1 Theodor Von Escherich. Descubridor de la bacteria *E. coli* en el año 1885.

Según la segunda edición del manual Bergey, el género *Escherichia* está encuadrado dentro del Filum *Proteobacteria*, en la Clase *Gammaproteobacteria*, Orden *Enterobacteriales*, incluido en la Familia *Enterobacteriaceae*. A pesar de la complejidad de esta familia, son relativamente pocas las especies responsables de la mayor parte de las enfermedades humanas. ^(2, 3) (Ver Fig. 2)

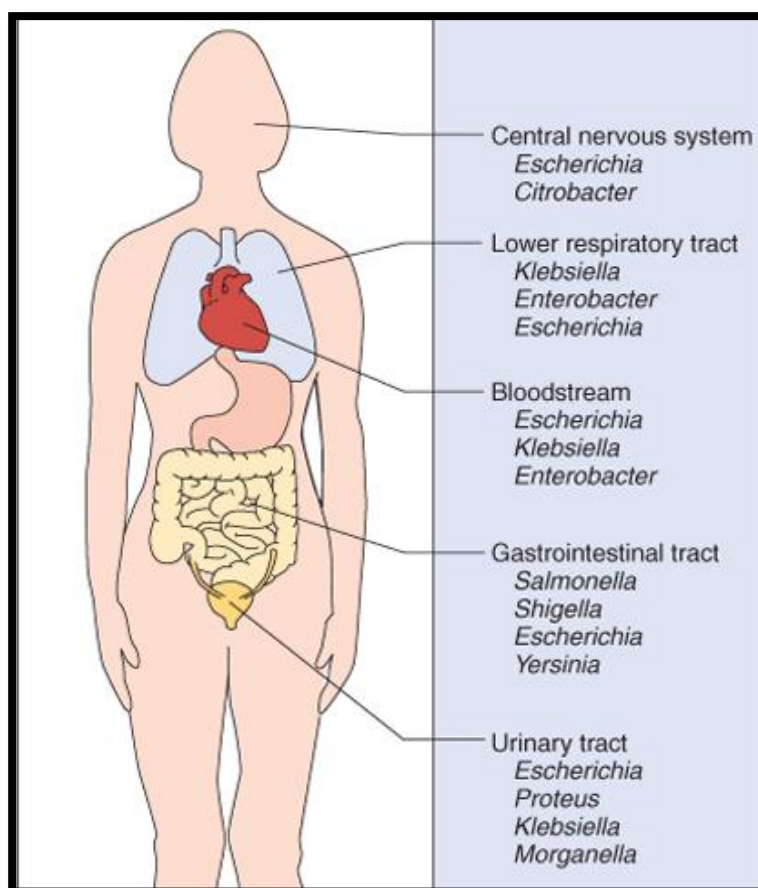


Fig. 2 Localizadores de infección por las enterobacterias más frecuentes, enumeradas por orden de prevalencia. (Murray, et al. Microbiología médica. 6ª. 2011)

El género *Escherichia* comprende cinco especies distintas: *E. coli*, *E. hermanni*, *E. fergusonii*, *E. vulneris* y *E. blattae* (Ver Fig. 3). *E. coli* es la única de las cinco con significación clínica. No obstante, *E. hermanni*, y *E. vulneris* han sido involucradas en infecciones de heridas aunque de manera no ocasional. ^(3, 4)

3.2 Hábitat

E. coli es una de las especie de la microbiota anaerobia facultativa del tracto gastro-intestinal de los animales de sangre caliente y se elimina por las heces. A pesar de ser el microorganismo facultativo predominante representa una muy pequeña proporción del contenido total de bacterias en este sitio anatómico.

Algunos anaerobios como *Bacteroides spp.* son al menos, veinte veces más abundantes que *E. coli* en el intestino grueso. Sin embargo por su presencia regular en el intestino y en las heces además de ser un anaerobio facultativo, *E. coli* es utilizada como indicador de contaminación fecal. Se puede encontrar en el medio ambiente ya que es capaz de sobrevivir algunos días en el agua y los alimentos, de manera que su aislamiento es un indicador de contaminación fecal reciente. ⁽¹⁾

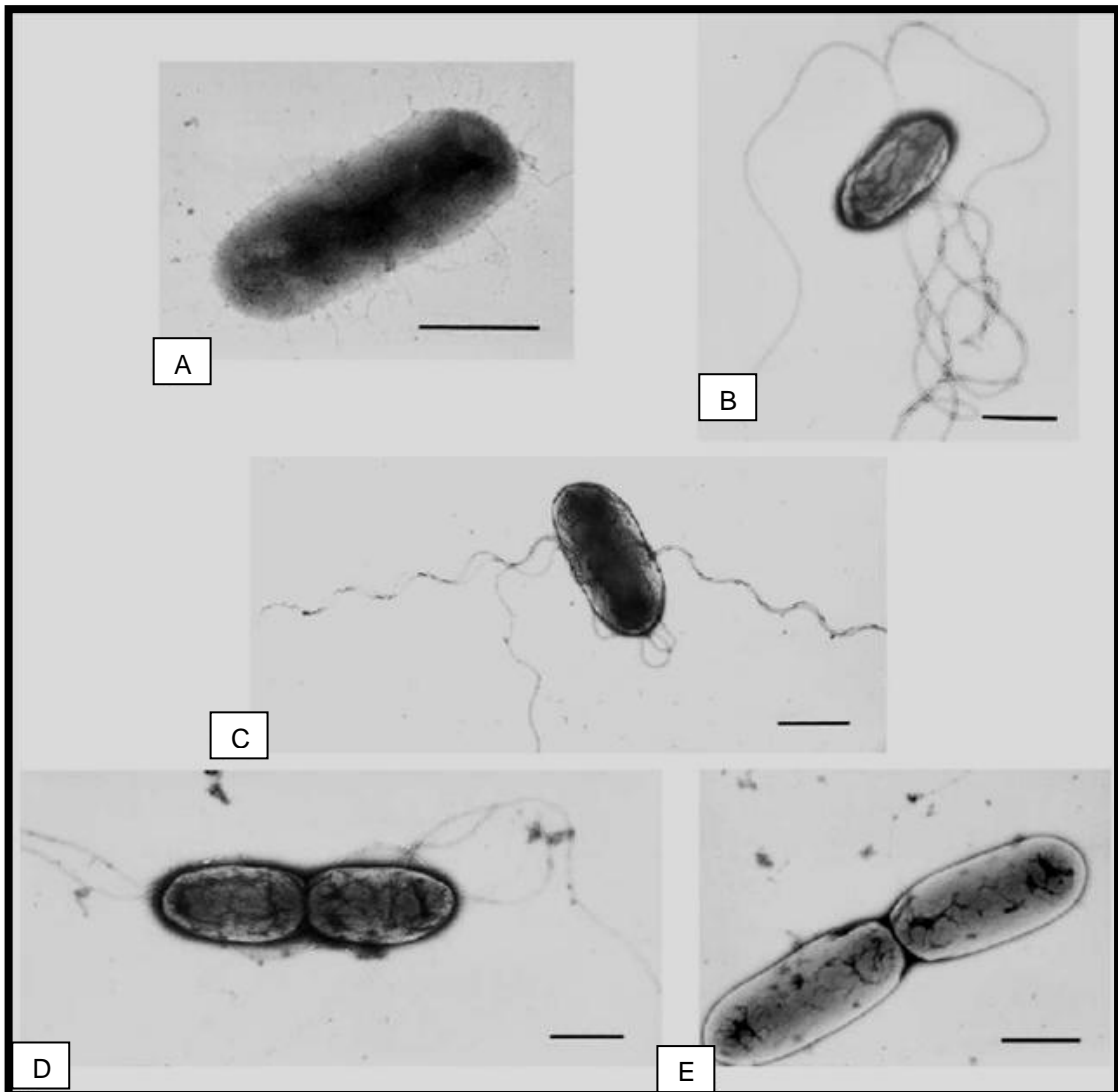


Fig. 3 Fotomicrografías electrónicas de *E. blattae* (A), *E. coli* (B), *E. fergusonii* (C), *E. Herman* (D) y *E. vulneris* (E). Barra = 1 μm . (Scheutz y Strockbine, 2005).

El intestino humano es colonizado por *E. coli* en las primeras 40 horas tras el nacimiento, siendo la bacteria ingerida en agua y alimentos u obtenida directamente de otros individuos en contacto con el recién nacido. La bacteria se adhiere al moco que recubre el intestino grueso y una vez establecida una misma cepa puede persistir indefinidamente, aunque constituya solo aproximadamente el 0,1% de la población total. ^(5,12)

E. coli son bacilos gramnegativos (Ver Fig. 4) de tamaño intermedio (0,3 a 1 a 6 μm), es móvil con flagelos peritricos que rodean su cuerpo, y no forma esporas. Todos los especies de *Escherichia* pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobios facultativos) en medios enriquecidos (p. ej., agar sangre) y selectivos (Por Ej., MacConkey). Tiene requerimientos sencillos fermentan la glucosa, reduce los nitratos, son catalasa - positivos y oxidasa-negativos y algunas cepas poseen micro capsula. ^(5, 6, 7)



Fig. 4 Tinción de *E. coli* Gram Negativo.

3.3 Morfología colonial

Las colonias de esta bacteria varían según el medio de cultivo donde crezcan, en el medio de cultivo Agar Eosina Azul de Metileno (EMB) (Ver Fig. 5A, 5B), se observa colonias con coloración verde-metálico, lo cual es característico de *E. coli*, aunque hay otras bacterias que logran producir este color es muy tenue y escaso. En agar MacConkey que se puede observar colonias rosadas característica de los microorganismos lactosa positivo. (Ver Fig. 6A, 6B).⁽²⁾

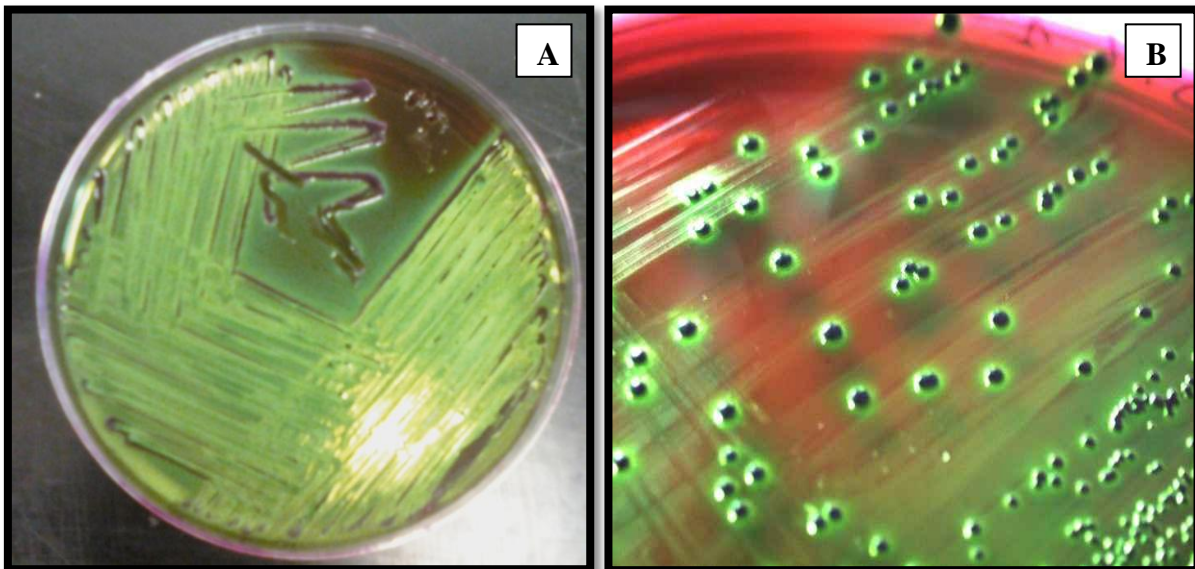


Fig. 5A, 5B. Colonias color verde metálico característico de *Escherichia coli* en medio de cultivo EMB. Se logran ver colonias aisladas, son colonias medianas, circulares, convexas, moradas, contorno verde-metálico, bordes redondeados.

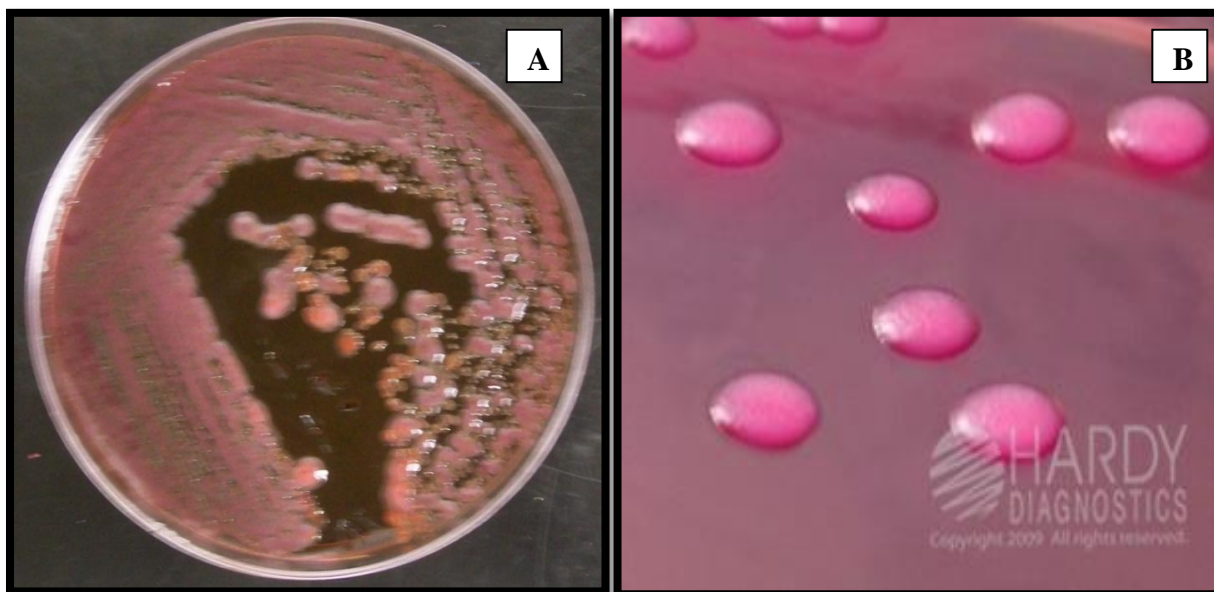


Fig. 6A, 6B. *Escherichia coli* en agar Mac Conkey. Se logran ver colonias aisladas, son colonias medianas, circulares, convexas, bordes redondeados, lactosa positivas lo que les da coloración rosada.

3.4 Componentes estructurales de la pared celular del género *Escherichia*

La pared de *E. coli* contiene tres componentes que se encuentran fuera de la capa de peptidoglucanos: lipoproteínas, membrana externa y lipopolisacáridos.

Membrana externa: Es una estructura con bicapa cuya hoja interna tiene una composición similar a la de la membrana celular, en tanto que la hoja externa contiene diferentes, **lipopolisacáridos**. La capacidad de la membrana externa para que excluya moléculas hidrófobas es una característica poco común entre las membranas biológicas y sirve para proteger de las sustancias nocivas, como las sales biliares.

Lipoproteínas: Las lipoproteínas son las proteínas más abundantes desde el punto de vista numérico en la *E. coli* (casi 700 000). Su función (que se infiere por la conducta de células mutantes que carecen de ellas) es estabilizar la membrana externa y fijarla a la capa de peptidoglucanos.

Lipopolisacáridos: Los lipopolisacáridos constituyen el antígeno O y la endotoxina de la *E. coli*. Están localizados en la membrana externa de la envoltura celular bacteriana y juegan un papel muy importante en la patogénesis de las infecciones, así como en la interacción con el hospedero y su sistema de defensa.⁽⁵⁾

3.5 Estructura antigénica

En 1947, Kauffmann White propone una forma de diferenciar las cepas de *E. coli* con base a la determinación de los antígenos superficiales O (somáticos), K (capsulares) y H (flagelares). Esta forma de clasificación serológica resultó muy útil en los estudios epidemiológicos y de patogénesis de *E. coli*, facilitando la diferenciación entre cepas virulentas e ino cuas.

El **lipopolisacárido** termoestable es el principal antígeno de la pared celular y está formado por tres componentes: el **polisacárido O** somático más externo, un **polisacárido central** compartido por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano) y el **lípid o A**.^(2,5) Ver Fig. 7

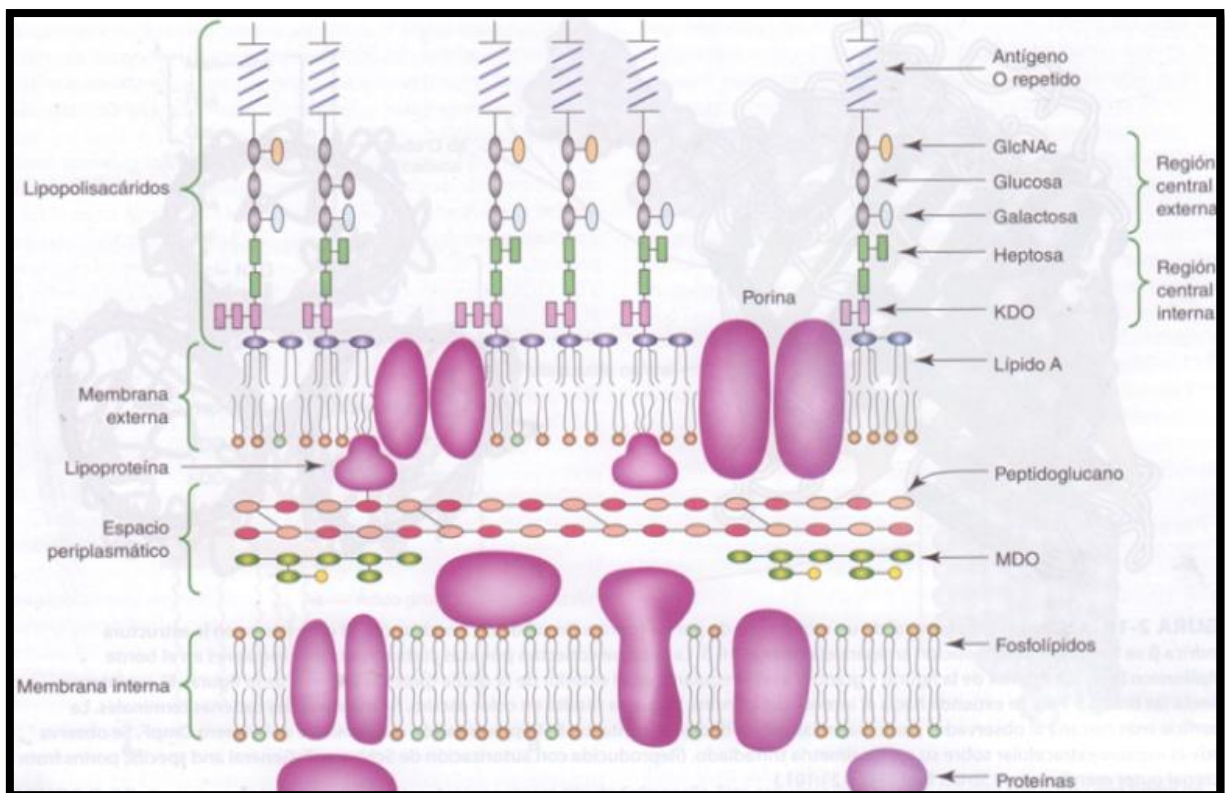


Fig. 7 Representación molecular de la envoltura de una bacteria gramnegativa. Los óvalos y rectángulos representan residuos de carbohidratos; los círculos ilustran el extremo polar de los grupos de los glicerofolípidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilglicerol). Las regiones centrales que se muestran corresponden a *E coli* K-12, una cepa que en condiciones normales contiene antígeno O repetido a menos que se transforme con un plásmido apropiado (Brooks, et al. Microbiología médica. 25ª Pág. 25. 2011).

Los **antígenos O** constan de unidades repetidas de polisacáridos (secuencias repetidas 15-30 de 2 ó 3 azúcares (ej.: Manosa, Ramnosa. Galactosa – Manosa. Ramnosa. Galactosa – M.R.G.). Los antígenos O son resistentes al calor y al alcohol, generalmente se detectan mediante aglutinación bacteriana. Los anticuerpos a los antígenos O son predominante de clase IgM. En ocasiones, los antígenos O pueden asociarse con enfermedad específica.⁽⁴⁾

La determinación del antígeno O está basada en la antigenicidad del lipopolisacárido de membrana externa; la designación del grupo O va del O1 al O173 (O31, O47, O67, O72, O93, O94 y O122 fueron removidos).⁽⁹⁾

Los **antígenos k** son antígenos O externos. Algunos son polisacáridos, que puede ser separado en dos grupos, designados como grupo I y grupo II. Los antígenos del grupo I son polisacáridos capsulares mayores a 100 kDa, y se expresan a 18° C y 37° C. Los antígenos del grupo II son polisacáridos capsulares menores a 50 kDa que se encuentran principalmente en cepas de grupo O asociadas a enfermedades. Los polisacáridos capsulares de la mayoría de los antígenos del grupo II tienen estructura semejante, o muy parecida, al de las bacterias Gram positivas. Estos antígenos difieren enormemente en cuanto a su composición y características estructurales por lo cual deben ser divididos en subgrupos en base a sus componentes ácidos. Entre el 20 y 50 % de las cadenas polisacáridas se encuentran unidas a fosfolípidos. Son temperatura dependiente, por lo tanto sólo se expresan a 37° C, hasta el presente se reconocieron 60 antígenos K.^(2, 5, 9)

Los **antígenos H** se localizan sobre los flagelos (Ver Fig. 8) y se desnaturalizan o retiran mediante calor o alcohol. En las variantes de bacterias dotadas de motilidad se les puede conservar mediante tratamiento con formalina. Estos antígenos H se aglutinan con anticuerpos H, principalmente IgG. Los determinantes de los antígenos H son una función de la secuencia de aminoácidos en la proteína flagelar (flagelina). Dentro de un solo serotipo pueden presentarse antígenos flagelares en una de dos variantes, denominadas fase 1 (designada con letras minúsculas) y fase 2 (designada con números arábigos). Los M.O. tienden a cambiar de una fase a otra; esto se denomina variación de fase. Los antígenos H constituyen el tercer grupo de antígenos serotipificables. Se describieron 56 antígenos H (H13 y H22 fueron removidos ya que pertenecen a *Citrobacter freundii* y H50 fue borrado ya que es idéntico al H10).^(8, 10)

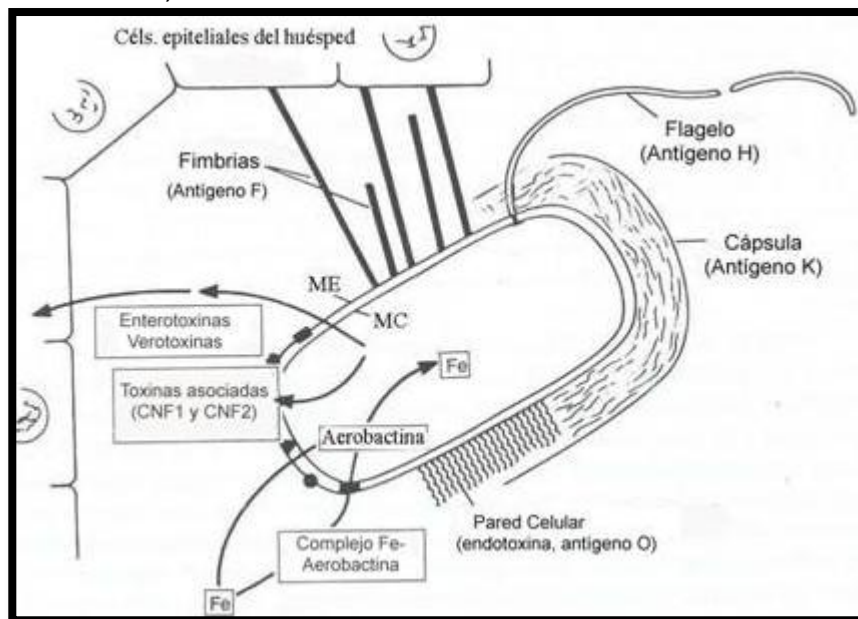


Fig. 8. Esquema de la bacteria *Escherichia coli* en el que se representan los principales antígenos de superficie (O, K, H y F) y algunos factores de virulencia. Basado en el original de Johnson.

3.6 Heterogeneidad antigénica:

La heterogeneidad antigénica se realiza por medio de la variación genética de los antígenos superficiales. Existe más de 150 tipos de *E. coli* O y más de de 100 tipos de *E. coli* k (capsular).⁽⁵⁾

| ETEC | EIEC | EPEC | EAEC | STEC | | | | |
|---|-----------|------------|----------|--|---------|-----------|------------|----------|
| O6:H- | O28ac:H- | O18 | O3:H2 | O1:MN | O23:H7 | O85:H10 | O117:H7 | O165:H- |
| O6:H16 | O29:H- | O26:H- | O15:H18 | O1:H1 | O23:H16 | O85:H23 | O117:H7:K1 | O165:H10 |
| O8:H- | O112ac:H- | O26:H11 | O44:H18 | O1:H2 | O25:H- | O86:H10 | O117:H14 | O165:H19 |
| O11:H27 | O124:H- | O55:H- | O77:H18 | O1:H20 | O25:H11 | O88:H- | O117:H19 | O165:H25 |
| O15:H11 | O124:H7 | O55:H6 | O86:H- | O1:HNT | O26:H- | O91:H- | O118:H16 | O166:H15 |
| O20:H- | O124:H30 | O55:H7 | O111:H21 | O2:H1 | O26:H2 | O91:H10 | O118:H30 | O166:H28 |
| O25:H- | O135:H- | O86:H- | O127:H2 | O2:H2:K1 | O26:H8 | O91:H14 | O119:H- | O168:H- |
| O27:H- | O143:H- | O86:H34 | ONT:H10 | O2:H6 | O26:H11 | O91:H21 | O119:H5 | O169:H- |
| O27:H7 | O144:H- | O111:H- | | O2:H7 | O26:H21 | O98:H- | O120:H19 | O171:H2 |
| O27:H20 | O152:H- | O111ab:H2 | | O2:H27 | O26:H32 | O98:H- | O121:H- | O172:H- |
| O80 | O167:H5 | O119:H6 | | O4:H40 | O27:H- | O98:H8 | O121:H8 | OX3:H2 |
| O85:H7 | | O125ac:H21 | | O5:H- | O39:H4 | 103:H- | O126:H- | ONT:H21 |
| O114:H21 | | O126:H- | | O5:H16 | O39:H8 | O103:H2 | O126:H2 | ONT:H25 |
| O115:H21 | | O126:H2 | | O6:H- | O45:H- | O103:H4 | O126:H8 | ONT:H28 |
| O126:H9 | | O126:H27 | | O6:H1 | O45:H2 | O103:H6 | O126:H21 | ONT:H47 |
| O128ac:H27 | | O127:H21 | | O6:H29 | O45:H7 | O103:H25 | O126:H27 | OR:H- |
| O139 | | O128ab:H2 | | O8:H- | O50:H- | O104:H7 | O128:H12 | OR:H20 |
| O148:H28 | | O128:H12 | | O8:H14 | O55:H- | O109:H2 | O137:H41 | OR:H21 |
| O149:H4 | | O142:H6 | | O8:H21 | O55:H6 | O110:H- | O141:H- | |
| O149:H10 | | O158:H23 | | O9ab:H- | O55:H7 | O110:H19 | O144:H- | |
| O153:H45 | | | | O11:H49 | O55:H10 | O111ab:H- | O145:H- | |
| O159:H- | | | | O14:H- | O55:H? | O111:H2 | O145:H16 | |
| O159:H4 | | | | O15:H- | O60:H- | O111:H7 | O145:H25 | |
| O159:H20 | | | | O15:H27 | O65:H16 | O111ab:H8 | O145:H28 | |
| O166:H27 | | | | O16:H- | O70:H11 | O111:H34 | O146:H- | |
| O167:H5 | | | | O16:H6 | O73:H34 | O111:HNT | O146:H21 | |
| O169:H41 | | | | O17:H18 | O75:H- | O112:H21 | O146:H28 | |
| O173:H- | | | | O18:H- | O75:H5 | O113:H2 | O150:H10 | |
| | | | | O18:H? | O76:H19 | O113:H4 | O153:H2 | |
| | | | | O20:H7 | O79:H7 | O113:H53 | O153:H25 | |
| | | | | O21:H5 | O80:H- | O114:H4 | O154:H- | |
| | | | | O22:H- | O82:H- | O114:H48 | O157:H- | |
| | | | | O22:H1 | O82:H8 | O115:H18 | O157:H7 | |
| | | | | O22:H8 | O83:H1 | O116:H19 | O161:H- | |
| | | | | O22:H40 | O84:H2 | O117:H- | O163:H19 | |
| ETEC <i>E. coli</i> enterotoxigena | | | | EAEC <i>E. coli</i> enteroagregativa | | | | |
| EIEC <i>E. coli</i> enteroinvasiva | | | | R: <i>rugosa</i> | | | | |
| NT: no tipificable. EPEC <i>E. coli</i> enteropatógena | | | | STEC <i>E. coli</i> productora de toxina shiga | | | | |
| Modificado de: Bopp C et al ¹ , Eslava C et al ² , Nataro J et al ³ y World Health Organization ⁴ | | | | | | | | |

Tabla 1. Serotipos de *E. coli* diarregénicos en humanos. (Rodríguez. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002)

3.7 Crecimiento de la pared celular

Para la división celular de los microorganismos es necesaria la síntesis de la pared celular; sin embargo, la incorporación de nuevo material de la pared celular varía según el tipo de especie.

E. coli tiene dos modos de síntesis de la pared celular (Ver Fig. 9); se introduce nuevos peptidoglucanos con un patrón helicoidal, lo que da origen a la formación de un tabique de división. En un segundo lugar se insertan nuevas moléculas de peptidoglucanos en el sitio de división⁽⁵⁾.

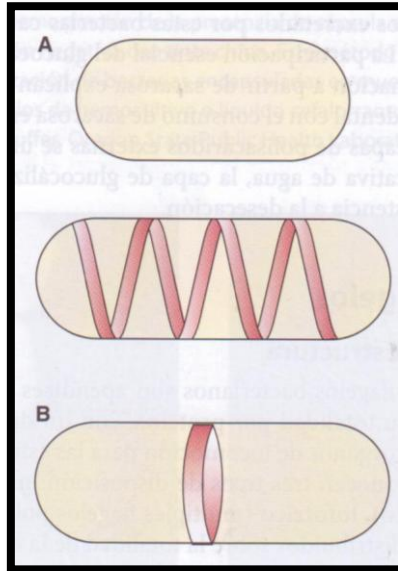


Fig. 9. Incorporación de una nueva pared celular en bacterias de forma diferente. *E. coli* tienen dos modos de síntesis de la pared celular: se introduce nuevo peptidoglucano en forma helicoidal (A) lo que da origen a la elongación de la pared lateral y se introduce en un anillo que se cierra alrededor del sitio de la futura división, lo que da origen a la formación del tabique de división (B) (Brooks, et al. Microbiología médica. 25ª Pág. 29. 2011).

3.8 Factores virulencia

Los factores de virulencia son todas aquellas características de una bacteria que intensifica su patogenia, es decir, la capacidad de causar enfermedad.

3.9 Bacteriocinas (Colicinas)

Las colicinas es un tipo de bacteriocina producida por algunas cepas de *E. coli*. Las colicinas se liberan en el medio ambiente para reducir la competencia de otras cepas bacterianas. Colicinas se unen a receptores de membrana externa, su utilización para trasladar al citoplasma o membrana citoplasmática, donde ejercen su efecto citotóxico, incluyendo la despolarización de la membrana citoplasmática, tienen actividad ADNasa y RNAasa, así como la inhibición de la síntesis mureína.

La síntesis de las colicinas es inducible por exposición a condiciones de estrés en el medio. Una vez que la colicina es producida en el interior celular, es transportada al exterior causando la lisis de la célula productora, y la muerte de las células sensibles que comparten el mismo nicho ecológico.

De esta manera, la producción de colicinas representa una ventaja selectiva para el resto de la población colicinogénica que no llegó a secretar la colicina a la cual es inmune.

Las colicinas son producidas por la *E. coli*, las marcescinas por *Serratia* y las piocinas por *Pseudomonas*. Las cepas productoras de bacteriocinas son resistentes a su propia bacteriocina; por tanto, se puede emplear bacteriocinas para “tipificar” los microorganismos. ⁽⁵⁾

3.10 Flagelos.

Los organismos móviles del género, normalmente poseen entre 5 y 10 flagelos por célula, distribuidos al azar alrededor de la superficie (flagelación peritrica). El filamento flagelar mide alrededor de 20 nm de diámetro y puede alcanzar más de 20 µm de longitud. Consiste en subunidades de una única proteína, **flagelina**, la cual está codificada en el **gen *fliC***. La mayoría de las cepas de *E. coli* tiene sólo un gen el cuál no es sometido a variación de fase. ⁽²⁾

3.11 Fimbrias.

Las fimbrias son largas estructuras filamentosas compuestas por cientos de copias de una subunidad mayor, denominada **fimbrilina**. *E. coli* puede expresar simultáneamente más de 200 copias del filamento; representando esta acción el mayor gasto de energía.

La función primaria de las fimbrias, es la unión a receptores, en la mayoría de los casos está mediada por un componente menor (**adhesina**) que puede estar localizado en el extremo del filamento y en algunos sitios a lo largo del mismo. Los inconvenientes en definir un tipo de fimbria, proceden principalmente de las variaciones inmunológicas, dentro y a través de las mismas, así como de las variaciones en las secuencias menores de la subunidad adhesina. Mientras que las variaciones serológicas de las fimbrias, están determinadas por la estructura de la subunidad mayor (**fimbrilina**), una pequeña variación en la secuencia de la subunidad menor (adhesina), puede ocasionar profundos efectos en la adhesión; por lo tanto, la identidad serológica y la función biológica pueden variar independientemente. ^(2, 9)

Las fimbrias confieren especificidad a la especie. La morfología de las fimbrias es muy variables aún en una misma bacteria y se han descrito, en las cepas de humanos, múltiples antígenos denominados factor de colonización antigénico de las fimbrias (CFAs) (Ver Fig. 10) o más recientemente como antígenos de superficie de *E. coli* (Cs). Con base en la morfología de las fimbrias, se han clasificado en tres tipos:

- **Rígidas**
- **Flexibles en grupos**
- **Fibrilares delgadas flexibles**

Los *CFA*s son organelos filamentosos localizados en la superficie y son codificados por plásmidos, los cuales codifican también las toxinas TL y/o TS. (Ver Fig. 10).

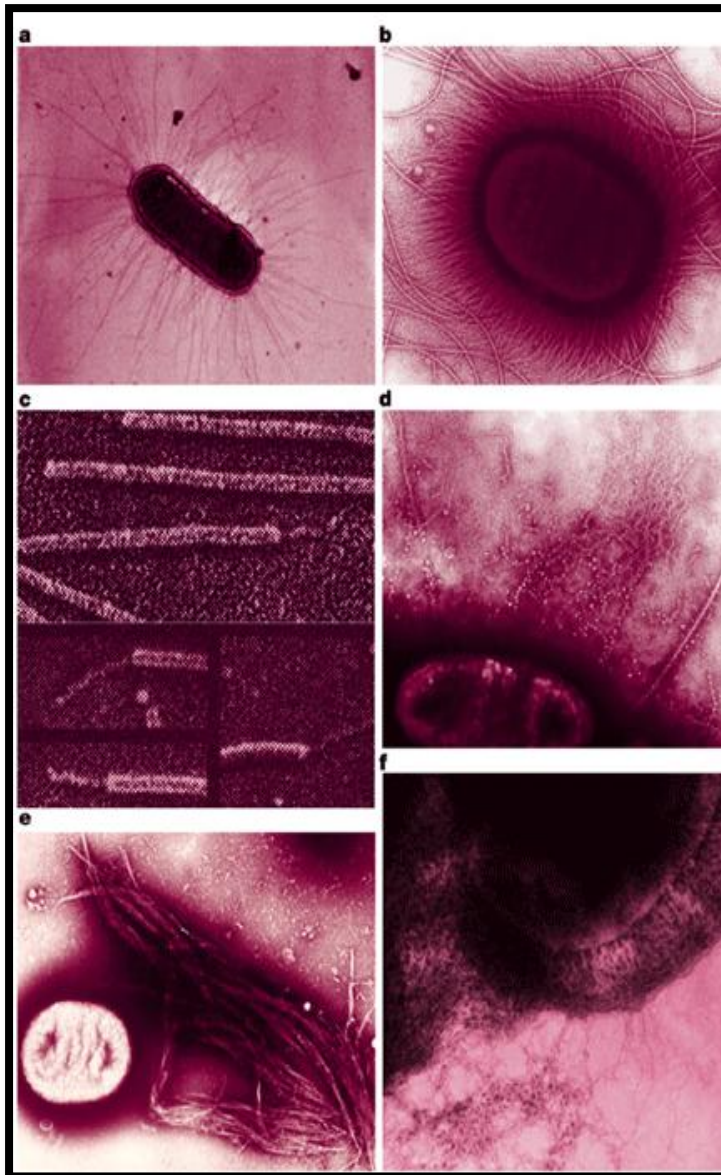


Fig. 10. A | Antígeno largo, recto corresponde al factor de colonización (*CFA*) / III fimbrias (5-7 nm de diámetro) que sobresale de la superficie bacteriana. B | Abundante largo y recto *CFA* / I fimbrias (5-7 nm) grueso, con flagelos ondulados. C | pili de la ECUP que muestra la fina (3 nm) de punta fibrilar adhesivo en el extremo del pilus (10 nm). D | Delgado (2-3 nm), flexibles y fuertes CS3 estructuras fibrilares. E | Bundle formador pilus (*BFP*) de ECEP, un miembro de la familia pili tipo IV, los agregados lateralmente para formar grandes como cuerda-estructuras (> 10 m de largo) de anchura variable. F | delgada (2-5 nm), fibras enrolladas altamente agregativos [Kaper et al. Pathogenic *Escherichia coli*. Rev. 2004, 2 (123-140)].

3. 12 Clasificaciones de las fimbrias

Una de las posibles clasificaciones de las fimbrias, se basa en la especificidad por sus receptores, por ejemplo, en la capacidad de adhesión sobre glóbulos rojos en presencia de manosa. Según este método se reconocen dos tipos de **fimbrias: manosa-sensibles (MS)**, incapaces de aglutinar los glóbulos rojos en presencia de D-manosa, y las **fimbrias manosa resistentes (MR)**, capaces de aglutinar las células sanguíneas en presencia del azúcar.

Las fimbrias **MS**, incluyen las denominadas tipo 1, que se encuentran en la mayoría de las cepas de *E. coli* y comprenden un grupo de antígenos relacionados. Están expresadas por organismos patógenos así como también por comensales.

La expresión de las fimbrias tipo 1, está sujeta a una variación de fase, resultado de la inversión de un fragmento de ADN que contiene la región promotora de un gen que codifica la subunidad fimbrial mayor (*fimA*) y está influenciada por el ambiente y las condiciones de crecimiento.

Las fimbrias **MR**, son serológicamente diferentes y a menudo, su función como factor de virulencia está asociada a la adherencia, que es especie y órgano-específica. Los genes que codifican la producción de estas proteínas pueden ser cromosómicos o plasmídicos. Cuando se localizan cromosómicamente están agrupados con otros genes de virulencia en regiones denominadas **islas de patogenicidad**.⁽²⁾

| Microorganismo | Adhesinas |
|----------------|--|
| ECET | Antígenos del factor de colonización (<i>CFA/I</i> , <i>CFA/II</i> , <i>CFA/III</i>) |
| ECEP | <i>Pili k</i> Formadores de haces (<i>Bfp</i>); intimina |
| ECEAgg | Fimbrias adherentes agregantes (<i>AAF/I</i> , <i>AAF/II</i> , <i>AA/III</i>) |
| ECEH | <i>Bfp</i> ; intimina |
| ECEI | Antígeno del plásmido invasivo (<i>Ipa</i>) |

Tabla 2. Factores de virulencia especializados asociados a *E. coli*. (Murray, et al. Microbiología médica. 6ª Pág.304).

3.13 Adhesinas afimbriales

Algunas cepas de *E. coli* presentan adhesinas denominadas afimbriales o no fimbriales, asociadas a una estructura amorfa relacionada con la membrana externa. El primer grupo de genes involucrados con la producción de una adhesina no fimbrial, se denomina **afa**, que codifica una estructura adhesiva.

Se describieron adhesinas no fimbriales en la superficie de *E. coli* de varios patotipos, codificadas por diferentes grupos de genes. La familia *afa* incluye grupos de genes estrechamente relacionados (operones *afa*, *daa*, *dra*), considerándose una excepción, ya que pueden ser expresados por cepas uropatogénicas como diarreogénicas humana y animales. Estos operones comparten una organización genética similar y están relacionados a nivel del ADN. La familia de adhesinas Afa presenta integrantes fimbriales y no fimbriales.^(2, 11)

3.14 Intimina

La adhesina de membrana externa de *E. coli* enteropatógeno y *E. coli* enterohemorrágico, se llama **intimina** e interviene en la adhesión a la célula

intestinal hospedadora y en el barrido de la microvellosidad intestinal (fenómeno denominado A/E).

Todas las intiminas están constituidas por una cola periplásmica amino terminal y un dominio transmembrana conservado, semejante a una porina, que interactúa con el receptor sobre la superficie celular. El dominio extracelular varía entre los integrantes de la familia intimina.

Todas las intiminas estudiadas hasta el momento se adhieren al receptor *Tir*, una molécula producida por la bacteria e insertada en la membrana de la célula hospedadora blanco a través de un sistema de secreción tipo III. La interacción entre intimina y *Tir* desencadena la condensación de actina debajo de la bacteria y permite la adhesión al citoesqueleto de la célula hospedadora.⁽¹²⁾

Cualquiera sea el patotipo de *E. coli*, la habilidad para adherirse a las células epiteliales es un factor esencial en el proceso de colonización de las células hospedadoras y en el futuro desarrollo del proceso infeccioso. Esta característica es importante tanto para la colonización del tracto intestinal como urinario. Sin embargo, se demostró que esta característica de adhesión cumple otras funciones importantes en los estadios posteriores del proceso infeccioso; por ejemplo, durante la formación de reservorios bacterianos intracelulares para posteriores ciclos de infección, inducción de la señalización celular e inducción de la respuesta inmune innata. La aclaración de los aspectos moleculares del proceso por el cual *E. coli* se adhiere e ingresa a las células epiteliales podría dar lugar al desarrollo de estrategias efectivas para prevenir la emergencia y recurrencia de la infección.^(5, 12)

3.15 Genoma bacteriano

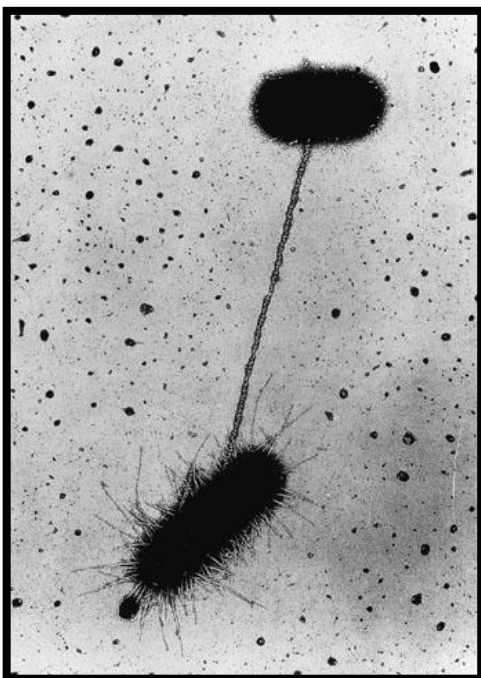


Fig. 11 Conjugación bacteriana

El genoma bacteriano consiste en uno o más cromosomas, que contienen los genes necesarios y una gran variedad de plásmidos que generalmente codifican para genes no esenciales. El cromosoma está constituido por una doble hebra de DNA circular. Presenta dominios de superenrollamiento debido a que se dobla y tuerce para ser almacenado en la célula, que en promedio, mide 1 micrómetro. Este genoma mide entre 1 - 6 millones de pares de bases de DNA (es decir, de 1 - 6 Mb).

El nombre nucleoide sirve para identificar a este DNA no confinado por una membrana. Cuando la célula se encuentra en fase logarítmica (de crecimiento rápido) pueden encontrarse varias copias cromosómicas, completas o parciales. Las bacterias son microorganismos haploides y se

dividen por fisión binaria, cuyo tiempo de generación varía desde 20 minutos hasta varias horas. Las bacterias pueden intercambiar material genético mediante tres mecanismos: **transformación, conjugación y transducción.** ⁽¹³⁾

Se considera que el genoma de *E. coli* está compuesto por una región conservada de genes *core*, que proveen el esqueleto de la información genética requerida para los procesos celulares esenciales, y un conjunto de genes flexibles no comunes a todas las cepas, que consiste en una característica individual de información genética cepa-específica, la cual le provee propiedades especiales para adaptarse a condiciones ambientales determinadas. Por lo tanto, las diferencias en el tamaño del genoma reflejan las variaciones que ocurren en el conjunto de genes flexibles y se deben principalmente a la adquisición o pérdida de ADN genómico (Ver Fig. 11). Otro constituyente de esta zona es el grupo de elementos genéticos accesorios móviles: plásmidos, transposones, secuencias de inserción, profagos e islas de patogenicidad. Éstos se pueden integrar al cromosoma o pueden replicarse independientemente como elementos extra-cromosomales. Varios tipos de estos elementos se transfieren horizontalmente y probablemente, estén presentes en la mayoría de los grupos bacterianos filogenéticos, contribuyendo a la variabilidad de contenido genómico inter/intra-especie. ⁽¹⁰⁾

3.16 Plásmidos

Algunas bacterias poseen elementos genéticos extracromosomales, llamados plásmidos, son pequeños fragmentos circulares de doble cadena de DNA que se mantienen en un número estable y contienen los genes necesarios para replicarse y para su transferencia a otras células, así como para sintetizar toxinas, algunas estructuras de superficie (adhesinas) y para la resistencia a antibióticos (plásmidos R).

3.17 Transposones e integrones

Los transposones son segmentos de DNA de gran movilidad, simples o compuestos; dan lugar a mutaciones, ya sea por inserción o pérdida de genes o diseminación de los mismos entre células. Cabe señalar que en los transposones se encuentran habitualmente los genes que determinan la síntesis de toxinas, factores de adhesión, virulencia o resistencia a algunos antibióticos. Mientras que los integrones son elementos genéticos capaces de captar y expresar genes en casetes de resistencia a antibióticos. Tanto los transposones como los integrones pueden estar integrados en plásmidos y/o en el cromosoma bacteriano. ⁽¹⁴⁾

3.18 Islotes de patogenicidad

Los islotes de patogenicidad (*PAI*, *pathogenicity islands*) son grandes grupos de genes relacionados con la patogenicidad que se ubican en el cromosoma bacteriano. Son grandes grupos de genes organizados, por lo general de 10 a 200

kb. La principales genes de virulencia; aparecen en el genoma de los miembros patógenos de una especie más no en los miembros apatógenos: son grandes; tienen un contenido de guanina más citosina (G + C) distinto al resto del genoma bacteriano; suelen estar vinculados con genes de RNAt; con frecuencia poseen inestabilidad genética; y usualmente representan estructuras de mosaico con componentes adquiridos en distintos momentos. En conjunto, las propiedades de los PAI sugieren que se originan a partir de la transferencia genética de una especie ajena. ^(5, 15, 16)

| Genero/ Especie | Nombre PAI | Características de virulencia |
|--------------------------------|----------------------|---|
| <i>Escherichia coli</i> | PAI 1 ₅₃₆ | Hemolisina alfa, fimbrias, adherencias en infecciones urinarias |
| <i>Escherichia coli</i> | PAI 1 ₉₆ | Hemolisina alfa, fimbrias P en infecciones urinarias. |
| <i>Escherichia coli</i> (ECEH) | O1#7 | Toxinas de macrófagos de <i>E. coli</i> |

Tabla 3. Islotes de patogenicidad de las especies de *Escherichia*. (Brooks, et al. Microbiología médica. 25ª Pág.149)

3.19 Regulación de los factores de virulencia

La *E. coli* patógena se ha adaptado a una vida saprófita o libre, quizás a ciertos ambientes fuera del organismo y al hospedero humano. Durante su proceso de adaptación (Ver Fig. 13), *E. coli* economiza sus necesidades y productos metabólicos. Por lo cual ha creado sistemas complejos de transducción de señales para regular los genes que son importantes para la virulencia. Con frecuencia una serie de señales ambientales regula la expresión de los genes de virulencia. Algunas señales más frecuentes son la temperatura, la disponibilidad de hierro, la osmolalidad, la fase del desarrollo, el pH y determinados iones (Por Ej., Ca²⁺). ^(5, 15)

3.20 Etiología

E. coli es la especie predominante de la biota anaeróbica facultativa del colon humano. Típicamente coloniza el tracto intestinal del recién nacido en las primeras horas de vida, estableciendo un beneficio mutuo entre *E. coli* y el huésped. Es la enterobacteria comensal por excelencia. Cuando *E. coli* se encuentra confinada al lumen del intestino, generalmente no produce daño, pero cuando un individuo se encuentra debilitado o inmunodeprimido, o cuando sus barreras gastrointestinales se encuentran debilitado o dañadas, las cepas de *E. coli* no patogénicas pueden causar infección. Las infecciones producidas por cepas de *E. coli* patogénica pueden estar limitadas a mucosas o bien diseminarse ⁽²⁾ y generalmente se clasifican en:

- a) Infecciones de vías urinarias
- b) Sepsis/meningitis
- c) Enfermedades diarreicas

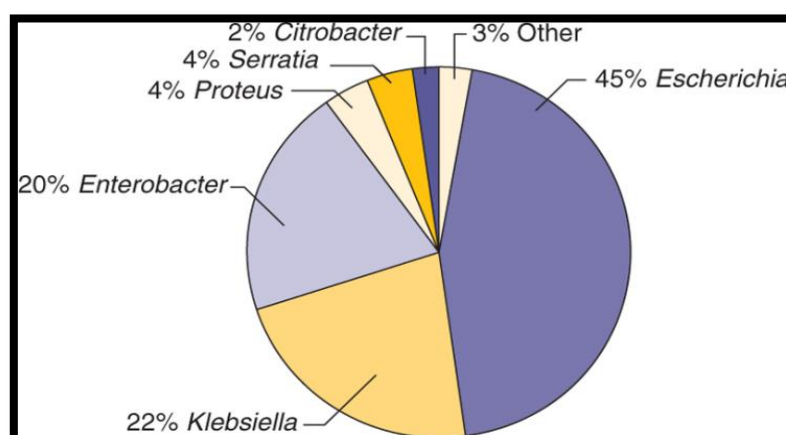


Fig. 12 Incidencias de enterobacterias que se asocian a bacteremia. (Murray, et al. Microbiología médica. 6ª Pág.305).

| Factor | Pathotype | Activity/effect |
|--------------------------------|------------------|---|
| IcsA (VirG) | EIEC | Nucleation of actin filaments |
| Intimin | EPEC, EHEC | Adhesin, induces T _H 1 response; 10 variants described |
| Dr adhesins | DAEC, UPEC | Adhesin, binds to decay-accelerating factor (DAF), activates PI-3-kinase, induces MICA; >10 Dr adhesins described |
| P (Pap) fimbriae | UPEC | Adhesin; induces cytokine expression |
| CFAs | EPEC | Adhesin, >20 different factors designated CFA, CS or PCF |
| Type-1 fimbriae | All | UPEC adhesin; binds to uroplakin |
| F1C fimbriae | UPEC | Adhesin |
| S fimbriae | UPEC, MNEC | Adhesin |
| Bundle-forming pilus (BFP) | EPEC | Type IV pilus |
| Aggregative adherence fimbriae | EAEC | Adhesin; >4 subtypes |
| Paa | EPEC, EHEC | Adhesin |
| ToxB | EHEC | Adhesin |
| Efa-1/LifA | EHEC | Adhesin |
| Long polar fimbriae (LPF) | EHEC, EPEC | Adhesin |
| Saa | EHEC | Adhesin |
| OmpA | MNEC, EHEC | Adhesin |
| Curli | Various | Adhesin; binds to fibronectin |
| IbeA, B, C | MNEC | Promotes invasion |
| AsIA | MNEC | Promotes invasion |
| Dispersin | EAEC | Promotes colonization; aids mucous penetration |
| K antigen capsules | MNEC | Antiphagocytic; >80 K types |
| Aerobactin | EIEC | Iron acquisition, siderophore |
| Yersiniabactin | Various | Iron acquisition, siderophore |
| IreA | UPEC | Iron acquisition, siderophore receptor |
| IroN | UPEC | Iron acquisition, siderophore receptor |
| Chu (Shu) | EIEC, UPEC, MNEC | Iron acquisition, haem transport |
| Flagellin | All | Motility; induces cytokine expression through TLR5; >50 flagella (H) serotypes |
| Lipopolysaccharide | All | Induces cytokine expression through TLR4; >180 O types |

CFA, colonization factor antigen; CS, coli surface antigen; MICA, MHC class I chain-related gene A; PCF, putative colonization factor; PI-3-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase; TLR, Toll-like receptor;

Tabla 4. Factores de virulencia de *E. coli*

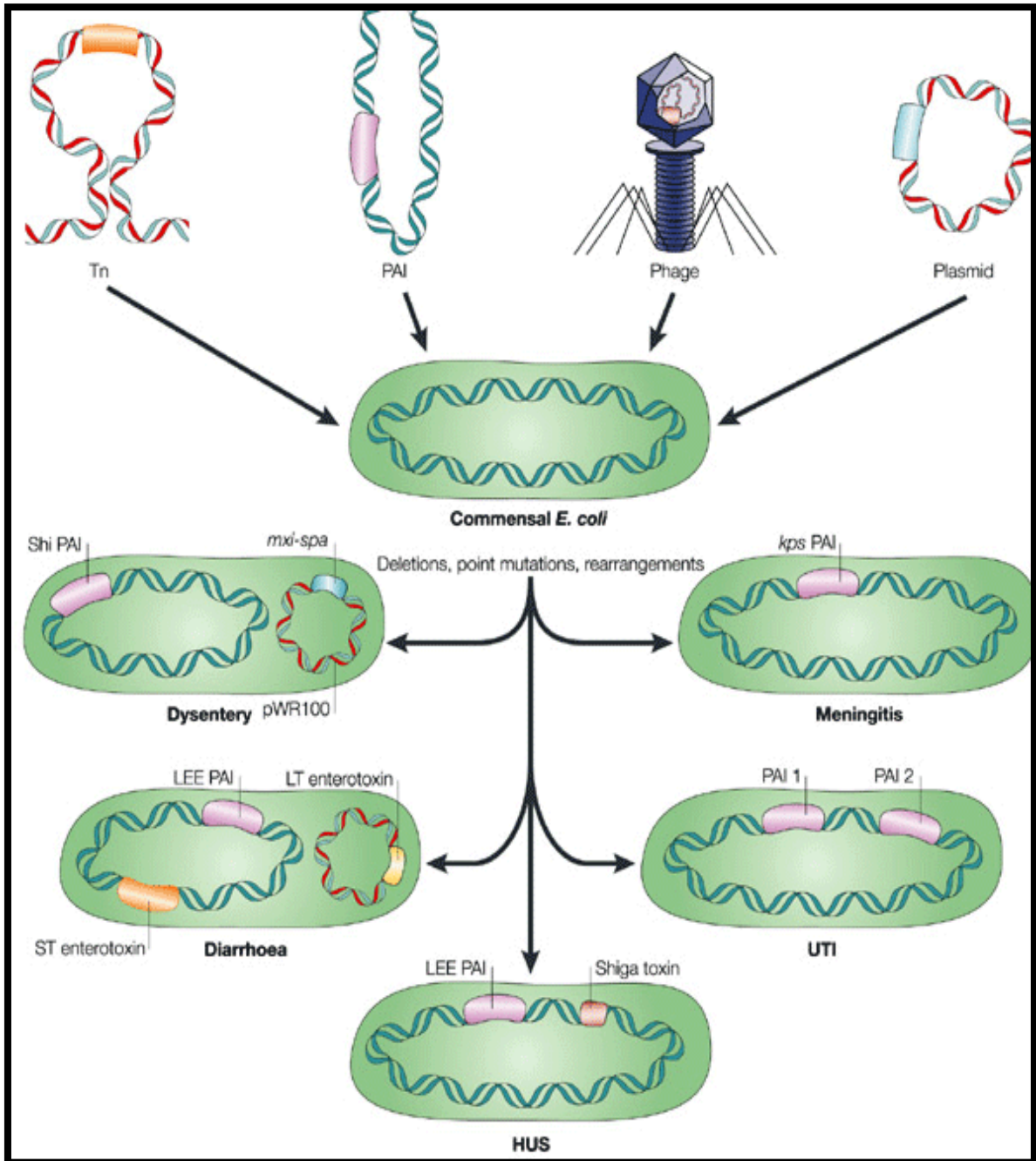


Fig. 13. Factores de virulencia pueden ser codificados por varios elementos genéticos móviles, incluyendo los transposones (*TN*) (por ejemplo, enterotoxina termoestable (*TS*) de ECET), plásmidos (por ejemplo, factores de enterotoxina lábil al calor (*TL*) de ECET y la invasión de ECEI), bacteriófagos (por ejemplo, la toxina Shiga de ECEH) y las islas de patogenicidad (*PAI*), por ejemplo, el lugar de la desaparición del enterocito (*LEE*) de ECEP / ECEH y *PAI* I y II de la ECUP. Estas adiciones, eliminaciones y otros cambios genéticos pueden dar lugar a formas patógenas de *E. coli* [Kaper et al. *Pathogenic Escherichia coli*. *Rev.* 2004, 2 (123-140)].

3.21 Identificación de *E. coli* mediante pruebas bioquímicas

E. coli se puede aislar e identificar tradicionalmente con base en sus características bioquímicas (Ver tabla 4), o serológicas, pero también se pueden estudiar sus mecanismos de patogenicidad mediante ensayos en cultivos celulares o modelos animales y, más recientemente, empleando técnicas de biología molecular que evidencian la presencia de genes involucrados en dichos mecanismos. ^(17, 18)

| Prueba bioquímica | % de positividad |
|-------------------------------------|------------------|
| Oxidasa | 0 |
| Producción de indol | 98 |
| Rojo de metilo | 99 |
| Voges-Proskauer | 0 |
| Citrato de Simmons | 1 |
| H ₂ S | 1 |
| Hidrólisis de urea | 1 |
| Utilización de Malonato | 0 |
| Acido de glucosa | 100 |
| Gas de glucosa | 95 |
| Fenilalanina desaminasa | 0 |
| Lisina descarboxilasa | 90 |
| Arginina dihidrolasa | 17 |
| Ornitina descarboxilasa | 65 |
| Movilidad a 36 C | 95 |
| Hidrólisis de gelatina a 22 C | 0 |
| Crecimiento en KCN | 3 |
| Fermentación de lactosa | 95 |
| Fermentación de sacarosa | 50 |
| Fermentación de D-manitol | 98 |
| Fermentación de D-sorbitol | 94 |
| Fermentación de adonitol | 5 |
| Fermentación de inositol | 1 |
| Fermentación de L-arabinosa | 99 |
| Fermentación de la rafinosa | 50 |
| Fermentación de L-ramnosa | 80 |
| Fermentación de maltosa | 95 |
| Fermentación de D-xilosa | 95 |
| Fermentación de trealosa | 98 |
| Fermentación de celobiosa | 2 |
| Fermentación de a metil-D glucósido | 0 |
| Fermentación de eritritol | 0 |
| Hidrólisi de la esculina | 35 |
| Fermentación de melobiosa | 75 |
| Fermentación de D-arabitol | 5 |
| Fermentación de D-manosa | 98 |
| Fermentación de glicerol | 75 |
| Nitrato a nitrito | 100 |
| Tartrato de Jordán | 95 |
| Utilización de Acetato | 90 |
| ONPG | 95 |

Tabla 4. Identificación Bioquímica de *Escherichia coli*. (Rodríguez. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002).

3.22 Identificación mediante los mecanismos específicos del género *Escherichia*

Se ha precisado que seis grupos patógenos o patotipos de *E. coli* que ocasionan diarrea en sujetos sanos: *E. coli* enterotoxigénica (ECET), enteroinvasiva (ECEI), enterohemorrágica (ECEH), enteroagregativa (ECEAgg), adherente difusa (ECAD) y enteropatógena (ECEP)(Ver tabla 5).

La serotipificación de *E. coli* requiere de gran número de antisueros. Como hay pocos laboratorios que la realizan, se prefiere identificar las cepas mediante sus factores de virulencia empleando ensayos *in vitro* como por ejemplo ensayos de adherencia en células Hep-2 y ensayos de toxigenicidad en células. También se pueden realizar ensayos *in vivo*, como el asa ligada o la prueba de Sereny, así como ensayos inmunológicos y pruebas de biología molecular, para poner de manifiesto la presencia de fragmentos de genes involucrados en el mecanismo de patogenicidad y que sirvan de marcadores moleculares.⁽¹⁹⁾

| GRUPO | MECANISMO PATÓGENO | PRUEBAS |
|-------|-------------------------|--|
| ECET | Enterotoxinas TL y TS | <ul style="list-style-type: none"> • Asa ligada de conejo para TL • Efecto citopático en células CHO, Vero y Y1 para TL • Ratón lactante para TS • RIA para TS • ELISA para TS y TL • Hibridación en fase sólida "colony blot" con sondas específicas TL y TS • PCR (TS y TL) |
| ECEH | Citotoxinas STX1 y STX2 | <ul style="list-style-type: none"> • Serotipificación • Efecto citopático con células Vero • HeLa causado por STX • ELISA • Aglutinación en látex • Inmunofluorescencia • Separación inmunomagnética • Extracción de plásmido • Hibridación • PCR (<i>eae</i>, SLTI y SLTII, plásmido pO157) |

| | | |
|-------------|-----------------------|---|
| ECEI | Invasividad | <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Sereny en cobayo • Invasividad en células HeLa • Captación de rojo congo • Extracción de plásmido de 140 MDa • ELISA para el gene <i>ipaC</i> necesario para la invasión • Hibridación con sondas derivadas del plásmido <i>pInV</i> • PCR para genes <i>ial</i>, <i>ipaH</i> |
| ECEP | Adherencia localizada | <ul style="list-style-type: none"> • Adherencia localizada en células HEp-2 y HeLa • Pruebas de FAS • Plásmido <i>EAF</i> • Hibridación (<i>EAF</i>, <i>Bfp</i>) • PCR (<i>EAF</i>, <i>Bfp</i>) |
| ECEA | Adherencia agregativa | <ul style="list-style-type: none"> • Adherencia agregativa en células Hep-2 y HeLa • Plásmido de 65 MDa • Hibridación con sonda obtenida del plásmido de 65 MDa • PCR (plásmido) |
| ECAD | Adherencia difusa | <ul style="list-style-type: none"> • Adherencia difusa en células HEp-2 y HeLa • Hibridación con sonda para la fimbria F1845 |

Tabla 5. Pruebas para evidenciar el mecanismo de patogenicidad de *E. coli* causante de diarrea. (Rodríguez. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002.)

Referencias

1. Vidal E, González R, Gutiérrez J, Navarro G. Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *Escherichia coli*. SPM. [en línea] octubre 2007 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342007000500008&script=sci_arttext
2. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
3. Holt G, Krieg R, Sneath A, Staley T, Williams T. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9ª ed. EUA: Williams and Wilkins; 1994
4. Brenner J, Krieg R, Stley T. Bergey's manual of systematic bacteriology. 2ªed. Vol. 2 EUA: Springer; 2005.
5. Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 24-32, 148-150, 213-219, 747-748.
6. Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20 ed. Vol. 1. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
7. Vélez AH, Rojas MW, Borrero RJ, Restrepo MJ. Fundamentos de medicina enfermedades infecciosas. 6 ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
8. Nester W, Anderson G, Evans C. Microbiología humana. México: Manual moderno; 2007.
9. Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires (Tesis Doctoral). Buenos Aires: Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas y Laboratorio de Microbiología de los Alimentos, FCV, UNLP. 2012.
10. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>
11. Faleiro P. Formación de biopelículas por "*Escherichia coli*" y su correlación con factores de virulencia: prevención y actividad de antimicrobianos frente a organismos plactónicos y asociados a biopelículas (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2009.
12. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
13. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott Diagnóstico microbiológico. 12ª ed. Argentina: Panamericana; 2009.
14. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
15. Molina L, U T. Generalidades de bacterias (sitio en internet). Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Consultado 11 de abril

2013. URL disponible en:
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/generalidades.html>
16. Riverón RL. Fisiopatología de la diarrea aguda. Rev Cubana Pediatr 1999;71(2):86-115
 17. Rocha G, Lozano Z, Martínez L. Modelos de la Patogénesis de las Enfermedades Infecciosas. Puebla, México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2005. p.193 - 244.
 18. Mc Faddin JF. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. Argentina: Médica Panamericana; 2003.
 19. Rojas P. Estudio de prevalencia y genotificación de *Escherichia coli* enterotoxigénica aislado en comunidades de Esmeraldas. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Posgrados; 2009.

Referencias de figuras

- Figura de la portada, URL Disponible en: http://www.visualphotos.com/image/1x3743098/e_coli_bacteria_escherichia_coli_illustration_of_e Consultado 01/11/13
- Figura 1 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/Klebsiella%20pneumoniae%20on%20MacConkey.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 2 URL disponible en http://respirasemergen.com/rx/caso_7.html Consultado 02/04/2013
- Figura 3 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/superbugs.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 4 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/salmonella%20enterica.html/> Consultado 02/10/2013
- Figura 5 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/enterobacter%20sakazakii.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 6 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/serratia%20marcescens.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 7 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/citrobacter%20freundii.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 8 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/yersinia%20enterocolitica.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 9 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/proteus%20mirabilis%20swarming.html> Consultado 02/10/2013
- Figura 10 URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/proteus%20mirabilis.html> Consultado 02/10/2013

- Figura 11 URL disponible en <http://www.hemorrhoidinformationcenter.com/e-coli-bacteria/> Consultado 08/03/12.
- Figura 12 Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
- Figura 13 Holt G, Krieg R, Sneath A, Staley T, Williams T. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9ª ed. EUA: Williams and Wilkins; 1994
- Figura 14 URL disponible en: <http://www.tecnicoenfermeria.com/2009/09/uso-de-tinciones-en-microorganismos.php> Consultado: 11/08/12.
- Figura 15A URL disponible en <http://microbitos.wordpress.com/2010/06/14/morfologia-colonial-bacteriana/> Consultado 01/08/2013
- Figura 15B URL disponible en <http://www.bacteriainphotos.com/> Consultado 02/10/2013
- Figura 16A URL disponible en <http://microbitos.wordpress.com/2010/06/14/morfologia-colonial-bacteriana/> Consultado 01/08/2013
- Figura 16B URL disponible en https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/MacConkEyAgar.htm Consultado 02/10/2013
- Figura 17 Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 25
- Figura 18 Gilbert M. Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2010. p. 25
- Figura 19 Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 29
- Figura 20 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
- Figura 21 URL disponible en <http://carabuxa.wordpress.com/2008/06/02/proceso-de-conjugacion/> Consultado 03/05/13
- Figura 22 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en

<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>

Figura 23 Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.

Capítulo IV

Fisiopatología de la diarrea

CONTENIDOS

Fisiología del intestino

Absorción-Secreción

Causas de diarrea

Clasificación de la diarrea



4.1 Introducción

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrólitos a nivel del intestino. Como resultado de esta alteración se produce un aumento de la frecuencia, cantidad y volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y electrolitos contenidos en ellas.

“La diarrea se define por un aumento del peso diario de las heces, por encima de 200 g; o un incremento en la frecuencia, mayor de 3 deposiciones por día, o una disminución en consistencia de las mismas (blando o líquido)”

Existe otra clasificación que de acuerdo a la duración de la misma se define como:

Diarrea aguda aquella que dura < o = a 14 días.
Diarrea persistente aquella que dura > a 14 días
Diarrea crónica aquella que dura > 30 días

Para comprender la fisiopatología de las enfermedades diarreicas es necesario conocer los procesos biológicos intestinales relacionados con la absorción, secreción de agua y los electrolitos.

4.2 Fisiología normal de los líquidos intestinales

En el intestino delgado se produce la absorción del agua y electrolitos por las vellosidades del epitelio y simultáneamente, la secreción de éstos por las criptas. (Ver. Fig. 1) Así se genera un flujo bidireccional de agua y electrolitos entre el lumen intestinal y la circulación sanguínea.

El agua se absorbe por gradientes osmóticos que se crean cuando los solutos (especialmente Na^+) son absorbidos en forma activa desde el lumen por la célula epitelial de la vellosidad. (Ver. Fig. 2)

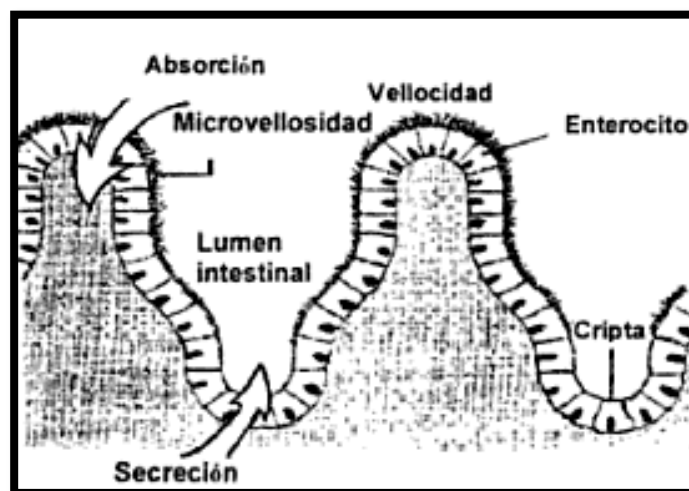


Fig. 1. Estructura del intestino delgado normal. Estructura del intestino delgado que muestra esquemáticamente la localización de las vellosidades (sitio donde se lleva a cabo la absorción de sodio) y las criptas (en donde ocurre la secreción de cloro). (Rocha et. al., Modelos de la Patogénesis de las Enfermedades Infecciosas. 2005).

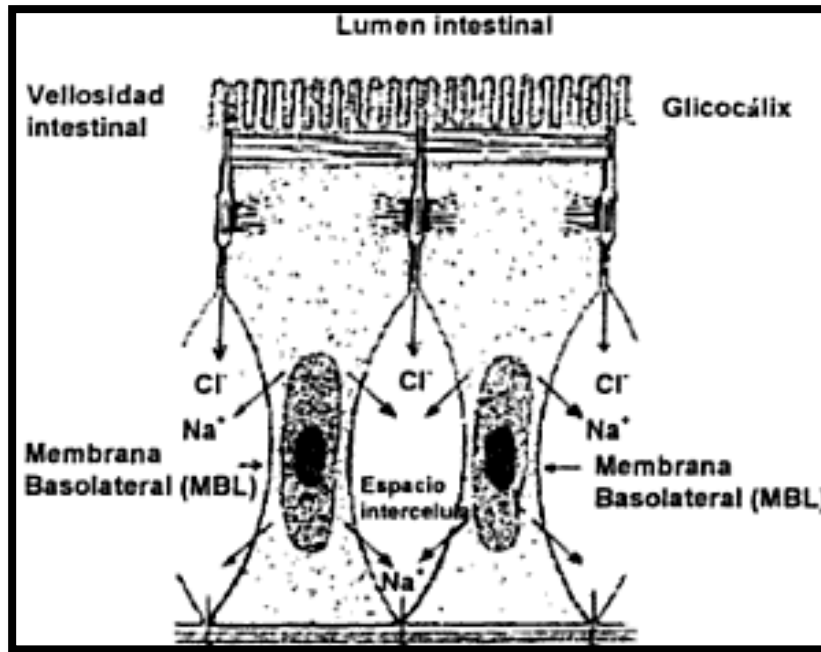


Fig. 2. Esquema de un enterocito. El cual representa la estructura funcional de la mucosa intestinal. (Rocha et. al., Modelos de la Patogénesis de las Enfermedades Infecciosas. 2005).

Los mecanismos de absorción de Na^+ son:

- Absorción junto con Cl^- .
- Absorción directa.
- Intercambio con protón.
- Transporte unido a la absorción de sustancias orgánicas (glucosa, galactosa, aminoácidos).

Después de su absorción el Na^+ se transporta activamente fuera de la célula epitelial, por la bomba Na^+/K^+ ATPasa, que lo transfiere al líquido extracelular, aumentando la osmolaridad de éste y generando un flujo pasivo de agua y electrolitos desde el lumen intestinal a través de canales intercelulares. (Ver Fig. 3).

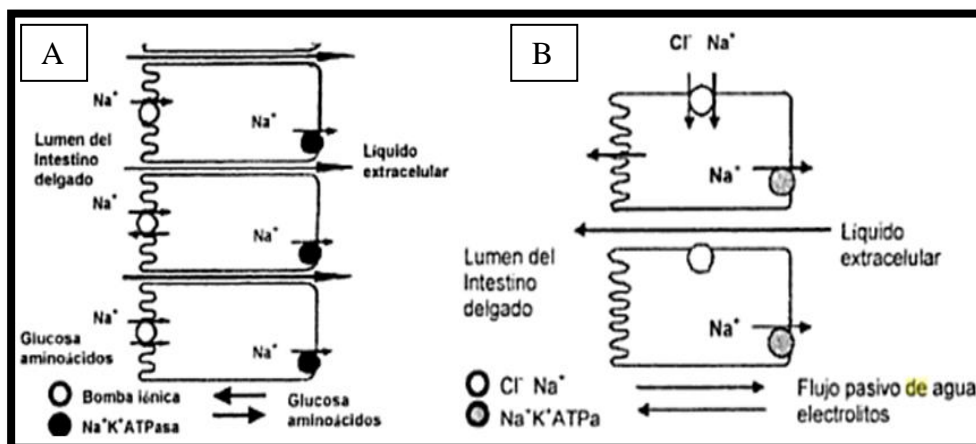


Fig. 3. Absorción y secreción intestinal. (A) Absorción de sodio en el epitelio intestinal. (B) Secreción de cloro en el epitelio de las criptas. (Rocha et. al., Modelos de la Patogénesis de las Enfermedades Infecciosas. 2005).

La secreción intestinal de agua y electrolitos ocurre en las criptas del epitelio, donde el NaCl es transportado desde el líquido extracelular al interior de la célula epitelial a través de la membrana basolateral. Luego el Na⁺ es devuelto al líquido extracelular, por la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa. Al mismo tiempo se produce secreción de Cl⁻ desde la superficie luminal de la célula de la cripta al lumen intestinal. Esto crea gradiente osmótico, que genera flujo pasivo de agua y electrolitos desde el líquido extracelular al lumen intestinal a través de canales intercelulares.

Normalmente la absorción es mayor que la secreción, por lo que el resultado neto es absorción, que alcanza a más del 90% de los fluidos que llegan al intestino delgado. Cualquier cambio que ocurre en el flujo bidireccional de agua y electrolitos en el intestino delgado, bien porque se produzca de los procesos de absorción o porque se estimule la secreción, o por ambos mecanismos a la vez, el volumen de agua y electrolitos que llega al colon excede su capacidad de absorción y se produce la diarrea.

Existen una variedad de sustancias químicas que pueden modificar el transporte intestinal. Ellas incluyen toxinas bacterianas, mediadores de inflamación, neurotransmisores, hormonas y elementos normales del contenido intestinal. Algunas de estas sustancias actúan de forma directa sobre el enterocito, pero la mayor parte opera por la vía del sistema nervioso entérico, de las células inflamatorias o inmunorreactivas. ^(1, 2, 3)

4.3 Mecanismos fisiopatológicos de la diarrea

Los mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea están en dependencia de los agentes causales que la producen. En la actualidad se describen varios mecanismos:

- **Invasividad.** Invasión de la mucosa seguida de multiplicación celular intraepitelial y penetración de la bacteria en la lámina propia. La capacidad de una bacteria para invadir y multiplicarse en una célula, causando su destrucción, está determinada por la composición del lipopolisacárido de la pared celular de dicha bacteria en combinación con la producción y liberación de enzimas específicas. La invasividad está regulada por una combinación de plásmidos específicos y genes cromosomales que varían de un enteropatógeno a otro.
- **Producción de citotoxinas.** Éstas producen daño celular directo por inhibición de la síntesis de proteína.
- **Producción de enterotoxinas.** Da lugar a trastornos del balance de agua y sodio y mantienen la morfología celular sin alteraciones.
- **Adherencia a la superficie de la mucosa.** Esto da por resultado el aplanamiento de la microvellosidad y la destrucción de la función celular normal. En la adherencia celular intervienen factores como: vellos, glicoproteínas u otras proteínas que permiten la colonización bacteriana del intestino.

La presencia de uno o varios de estos factores que se unen a receptores específicos en la superficie del enterocito, tiene gran importancia en la adhesión, que constituye la primera fase de la infección. ^(3, 4)



Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos de diarrea que produce las variantes enterovirulentas de *E. coli*

4.4 Clasificación de la diarrea infecciosa aguda

La diarrea infecciosa aguda es aquella que tiene una duración menor de 14 días. Actualmente se clasifica de manera práctica en diarrea acuosa y diarrea con sangre.

4.4.1 Diarrea acuosa

La diarrea acuosa puede ser secretora u osmótica y la diarrea con sangre puede ser invasiva o no invasiva.

4.4.1.1 Diarrea secretora

Se define como un cuadro diarreico, aquél que es el resultado del movimiento neto de agua y electrólitos desde la mucosa intestinal hasta el lumen, y cuyo volumen excede los 10 mL/kg/día y cuya osmolaridad es similar al plasma. La diarrea secretora es una diarrea acuosa abundante que produce deshidratación con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico y es producida principalmente por el *Vibrio cholerae* y ECET. ⁽³⁾

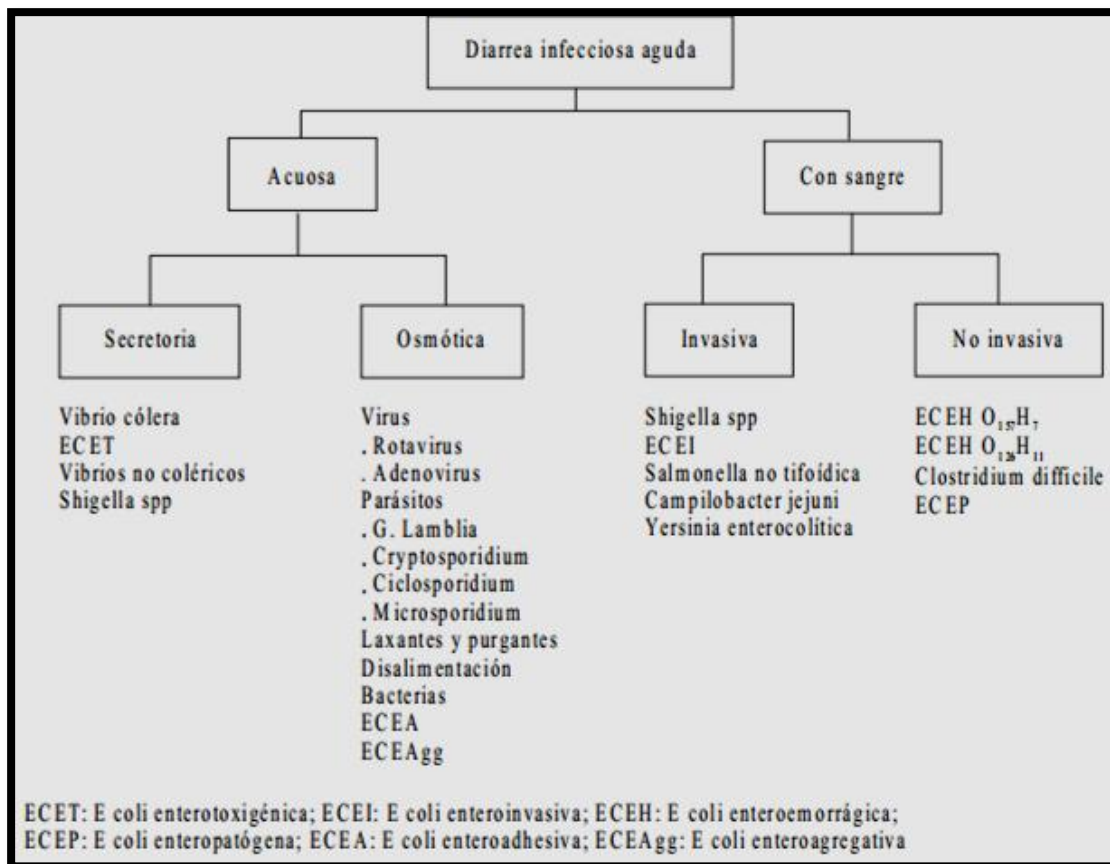


Figura 5 Clasificación de la diarrea infecciosa aguda. Fuente: Adaptado de: Riverón Corteguera R.L., González Fernández N.A. Atención de la diarrea con sangre. *Rev. Cubana Med Gen Integral* 1996; 12(1):50-8.

4.4.1.2 Diarrea osmótica

La diarrea osmótica es aquella que se produce por un incremento de carbohidratos en el lumen intestinal, como consecuencia de lesiones en forma de parches en las vellosidades intestinales y por la invasión de los enterocitos de la vellosidad y la posterior aglutinación de las vellosidades afectadas (Fig. 6).⁽³⁾

La necrosis de la porción superior (*apex*) de las vellosidades da lugar a que en un período de 12 a 40 horas, los enterocitos de las criptas, que son enterocitos secretores, cubran totalmente la vellosidad y den lugar a áreas donde hay secreción de líquidos y la absorción está disminuida o ausente. En la medida que las lesiones se hacen más extensas tendrá lugar una menor absorción y se aumentará la secreción. Este mecanismo de producción de diarrea osmótica es el que provocan los agentes virales, principalmente los rotavirus.

Otro mecanismo de producción de diarrea osmótica es el que ocurre por la adhesión de algunos protozoos al "borde en cepillo" del enterocito que bloquean la entrada de agua, electrolitos y micronutrientes lo que produce un exceso de carbohidratos a nivel del lumen intestinal, que son atacados por las bacterias con producción de ácido láctico, lo cual da lugar a una diarrea ácida que se traduce clínicamente por un marcado eritema perianal.

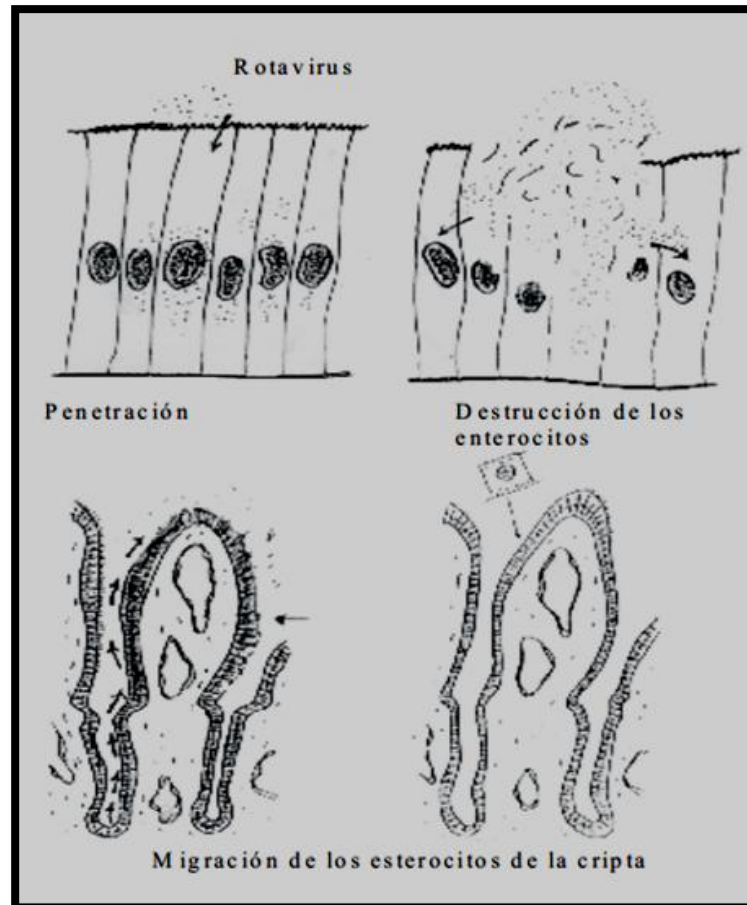


Figura 6 Mecanismo de producción de diarrea osmótica.

Los parásitos que con mayor frecuencia presentan este tipo de diarrea con acentuada mala absorción a los carbohidratos son: la *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Ciclospora cayetanensis* y los Microsporidios, aunque los pacientes inmunosuprimidos presentan un componente de hipersecreción.

También puede producirse una diarrea osmótica cuando se ingiere una sustancia osmóticamente activa de pobre absorción, esto puede suceder cuando se administran purgantes como el sulfato de magnesio. Si la sustancia es ingerida con una solución isotónica, el agua y los solutos pasan por el intestino sin absorberse, y esto da lugar a la diarrea osmótica. Este tipo de diarrea se puede observar en los pacientes con mala absorción a los disacáridos (lactosa) y en lactantes alimentados con el seno materno (exceso de lactosa) o cuando se administran grandes cantidades de leche animal o leches muy concentradas. ^(3, 4)

4.4.2 Diarrea con sangre

La diarrea con sangre se presenta con una elevada frecuencia en niños menores de 5 años. Constituye un problema de salud en los países subdesarrollados y puede expresarse con manifestaciones clínicas severas que pueden llevar al paciente a la muerte y, en otras ocasiones, su cuadro clínico es más benigno por tener sus agentes causales una vida autolimitada. De una manera práctica, la diarrea con sangre puede ser invasiva y no invasiva. ^(3, 4)

Referencias

1. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
2. Rocha G, Lozano Z, Martinez L. Modelos de la Patogénesis de las Enfermedades Infecciosas. Puebla, México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2005. p.193 - 244.
3. Riverón CR, Fisiopatología de la diarrea aguda. RCP [en línea] 1999 [fecha de acceso 13 de agosto de 2012]; 71(2): 86-115. URL disponible en: http://www.sld.cu/revistas/ped/vol71_2_99/ped05299.pdf
4. Giono CS, Escobar GA, Valdespino GJ. Diagnóstico de laboratorio de infecciones gastrointestinales. México: secretaria de salud; 1994.

Referencias de figuras:

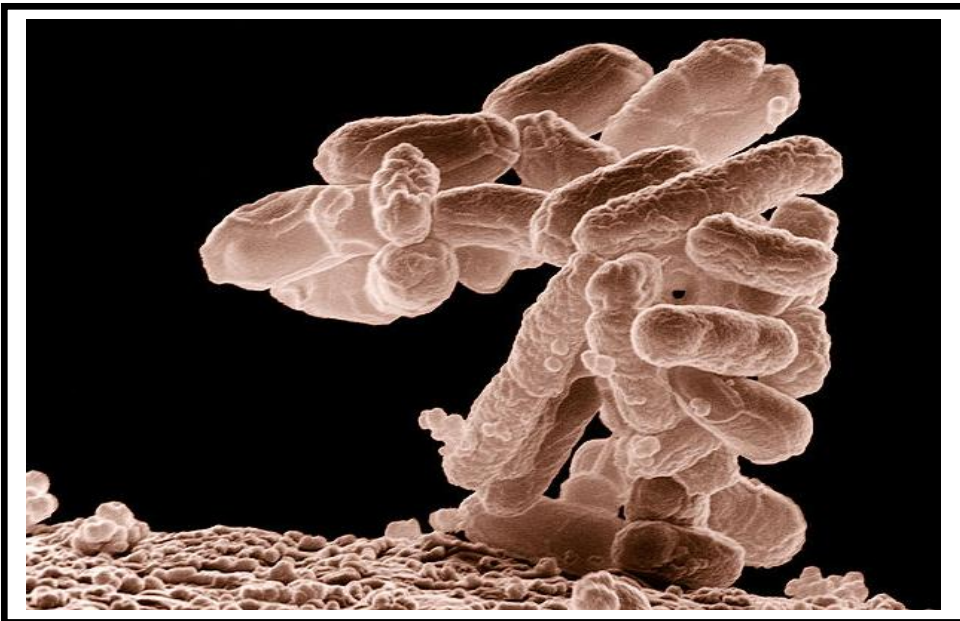
- Figura de la portada, URL disponible en: <http://mediczteam.blogspot.mx/2010/08/el-trasplante-de-flora-intestinal-abre.html>
Consultado 01/11/13

Figura 1, Riverón CR, Fisiopatología de la diarrea aguda. RCP [en línea] 1999
2, 3, 4, 6 [fecha de acceso 13 de agosto de 2012]; 71(2): 86-115. URL
disponible en:
http://www.sld.cu/revistas/ped/vol71_2_99/ped05299.pdf

Figura 5 URL disponible en
http://www.doctorjesusreyes.com/infecciones_gastrointestinales.html
Consultado 01/11/13

Capítulo V

E. coli enteropatógena (ECEP)



CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Identificación

Tratamiento

Prevención

5.1 Introducción

Escherichia coli enteropatógeno fue el primer patotipo de los 6 en describirse y es tal vez, uno de los microorganismos más estudiado. A mediados de la década de los cuarenta, se identificaron en Inglaterra brotes de diarrea en niños de guarderías asociados a *E. coli*. Las bacterias se llamaron enteropatógenas (ECEP) para diferenciar a este tipo virulento de la flora normal. Desde 1995, este término se utiliza para definir cepas que producen un daño histológico característico en las células epiteliales conocido como “efecto de adhesión y barrido” (*attaching and effacing, A/E*) y no producen toxinas Shiga. Se han definido con este término a dos tipos de cepas de *E. coli* que causan enfermedad diarreica, las **ECEP típicas y las atípicas**.

Las cepas **típicas de ECEP** no producen toxina termolábil (TL) y termoestable (TS), producen lesiones histopatológicas *A/E* y poseen el plásmido *EAF* (*EPEC adherence factor*), posee un gran plásmido de virulencia de 70 – 100 Kb que codifica un pili tipo V llamado pili en “forma de ramillete” (*bundle-forming pilus*) (*BFP*) que media la adherencia entre las bacterias o la adherencia con las células epiteliales. (Ver fig. 1) ^(1, 2, 3)

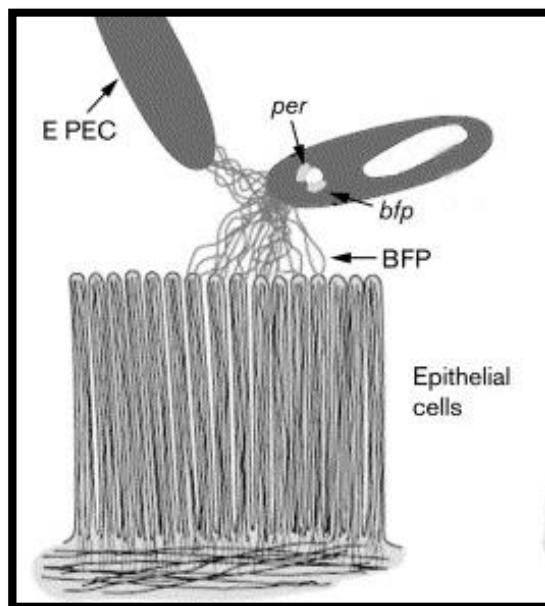


Fig. 1 Patogénesis EPEC. Las bacterias, individualmente o en agregados, se unen a las células huésped epitelial a través del haz de formación de pilus (*BFP*).

ECEP atípico, contiene la isla de patogenicidad *LEE* (*locus of enterocyte effacement*) pero el plásmido *EAF* está ausente. Frecuentemente, estas cepas producen una toxina termoestable enteroagregativa (*EAST1*) y otros potenciales factores de virulencia no codificados en *LEE*.

Otras de las diferencias entre **ECEP típico y atípico** se encuentran los patrones de adherencia. Las **cepas típicas** sólo muestran el patrón de adherencia localizada (LA), mientras que las **cepas atípicas** pueden presentar los patrones de adherencia difusa (DA), similar a la adherencia localizada (LAL) y la adherencia agregativa (AA). El patrón LAL es producido por cepas de la mayoría de los

serotipos y está principalmente mediado por la intimina. El patrón DA está mediado por la adhesina *Afa* y la AA está mediada por una adhesina agregativa. (Ver Fig. 2).

ECEP atípicos podrían ser menos virulentos que los típicos. Una razón posible sería la pérdida del plásmido *EAF*, aunque la presencia de otros factores de virulencia podría compensar la pérdida del plásmido. Los serotipos de **ECEP típico** no se aislaron a partir de muestras de origen animal, sugiriendo que los humanos son el único reservorio para este microorganismo. En contraposición, la mayoría de los serotipos de **ECEP atípico** se aislaron de diferentes especies animales como bovinos, cerdos, perros y conejos. ⁽¹⁾

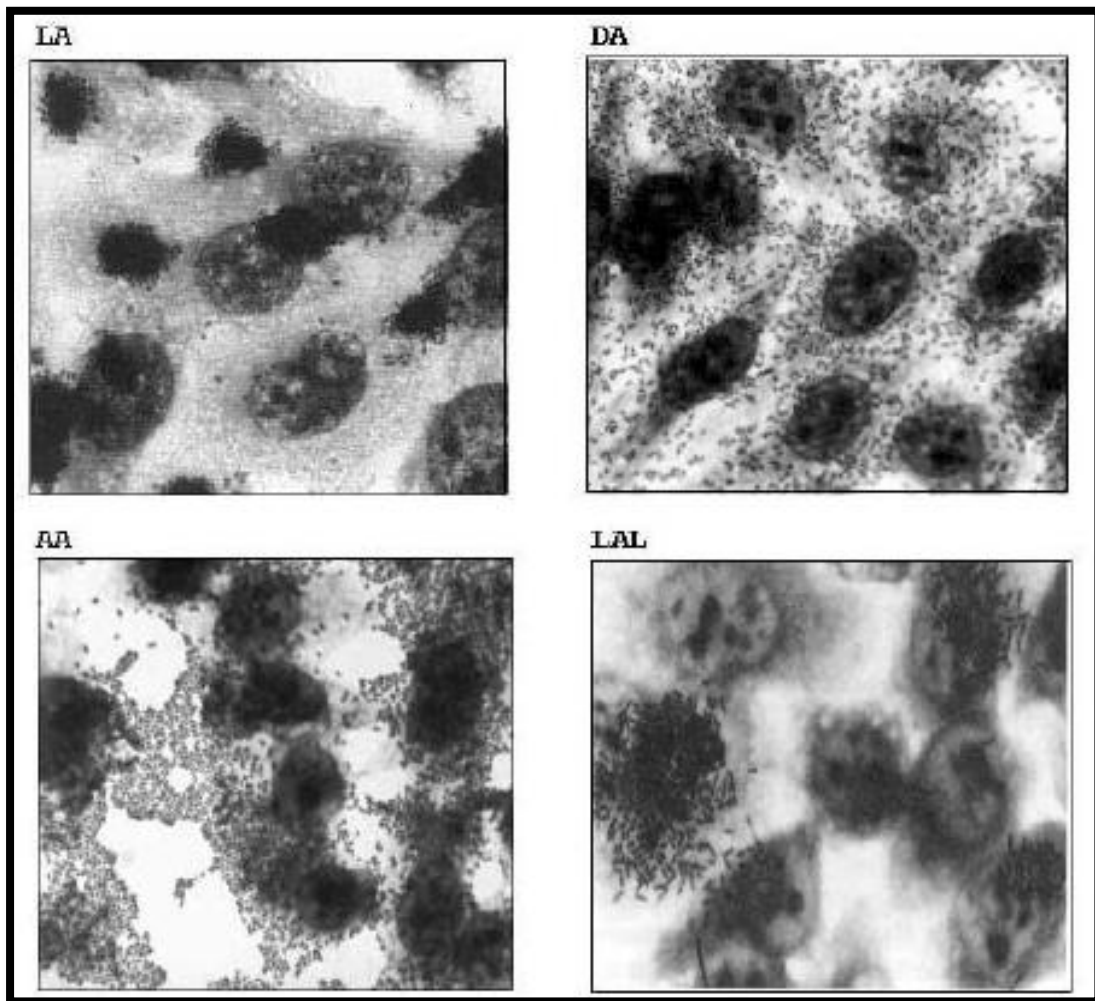


Fig. 2. Patrones de adherencia de *E. coli* enteropatógeno. Adherencia localizada (LA), adherencia difusa (DA), adherencia agregativa (AA), similar a la adherencia localizada (LAL). Aumento x100.

5.2 Epidemiología

Su distribución es mundial y es de particular importancia en los países con clima tropical y en países subdesarrollados, en lugares de hacinamiento y con malas condiciones de higiene. Se ha relacionado con brotes de diarrea en

guarderías y hospitales infantiles y en países en vías de desarrollo es el principal patógeno productor de diarrea en el verano entre población pediátrica, en donde se ha estimado que causa entre el 30 y 40 % de los casos de diarrea infantil. Un dato interesante es que muestra predilección por niños menores de 6 meses de edad alimentados con biberón, con un pico entre niños menores de 2 años de edad, lo que sugiere cierta protección en los niños alimentados al seno materno. Otros grupos de edad afectados son el recién nacido y el adulto. El estado de portados asintomático es común (entre el 17 y el 20 %). La transmisión es fecal-oral, por las manos contaminadas, fómites y posiblemente por el aire. ⁽⁴⁾

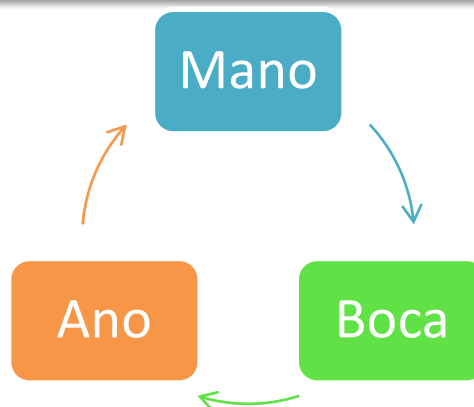
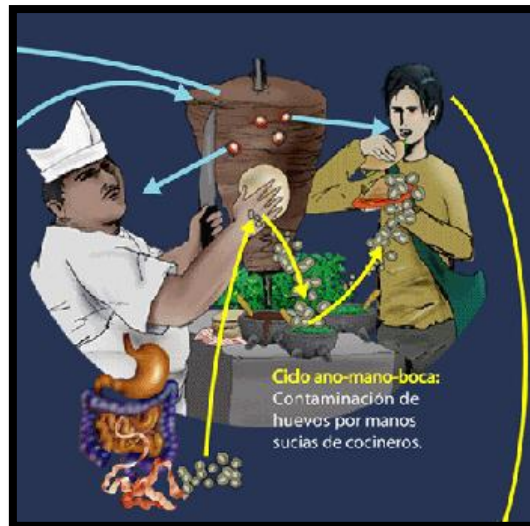


Fig. 3. Ciclo de contagio Ano-Mano-Boca.

Estudios epidemiológicos realizados en países en vías de desarrollo, incluidos Latinoamérica y México, han demostrado que ECET y ECEP son dos de los principales patógenos aislados en los casos de diarrea infantil.

Dentro de la vigilancia epidemiológica que llevan a cabo las autoridades de salud en México, se ha comunicado que ECEP se presenta en forma endémica hasta en 6% de la población, una cifra muy parecida a la informada para países industrializados como Alemania y Australia, en los que se ha encontrado que 5.9 y 7.6%, respectivamente, de niños sanos son portadores normales de cepas de ECEP.

En lo que respecta a niños con diarrea, en México se ha detectado un alto porcentaje de pacientes infectados con ECEP.

En un estudio que se condujo en Guadalajara, Jalisco, en 1987, se logró aislar cepas de ECEP en 17.5% de los casos de niños menores de dos años con diarrea. El grupo de investigación de los autores, en colaboración con el laboratorio de bacteriología médica del Hospital Infantil de México (SSA), logro aislar *E. coli* con adherencia localizada (LA) en 7% de 208 casos de niños con un cuadro diarreico grave (cepas del tipo I).

Asimismo, 12% de los casos se identificaron en cepas con adherencia parecida a la localizada (LAL) en este mismo grupo de pacientes (cepas del tipo II). Estos resultados sugieren que las cepas ECEP (tipos I y II) inducen 17% de los casos graves de diarrea en niños que acuden al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México.

Con estos datos epidemiológicos es posible advertir que ECEP es una bacteria causante de 17 a 19% de los casos de diarrea infantil en diversas regiones del país, lo que indica que en México uno de cada cinco niños que enferman de diarrea puede estar infectado con este patotipo de *E. coli*.⁽⁵⁾

5.3 Patogenia

La adherencia de las cepas ECEP a las células epiteliales inducen múltiples señales de transducción en las células eucarióticas. Los genes responsables de esta actividad se localiza en el cromosoma bacteriano en el locus denominado *LEE* (*locus of enterocyte effacement*). Con los genes: *eae*, *tir*, *esp* y *sep*.^(4, 6)

Entre las alteraciones que se presentan están:

- El incremento en los niveles de calcio intracelular en las células epiteliales lo que puede inhibir la absorción de sodio y cloruro intestinal, interviene en la

| País (año) | Casos de ECEP (%) | Controles (%) | Método diagnóstico | Referencia |
|------------------|-------------------|---------------|------------------------------------|------------|
| México (1987) | 17.5 | 7.4 | Adherencia | 94 |
| Brasil (1989) | 23 | 2 | Hibridación, adherencia | 96 |
| México (1991) | 18 | 2 | Adherencia, hibridación y FAS | 77 |
| China (1991) | 5 | NR | Hibridación | 97 |
| Nigeria (2000) | 2.1 | 1.4 | Hibridación, adherencia | 100 |
| Australia (2003) | NR | 7.6 | PCR, hibridación, adherencia y FAS | 43 |
| Alemania (2003) | NR | 5.9 | PCR, hibridación, adherencia y FAS | 43 |
| Chile (2003) | 5.3 | NR | PCR | 86 |
| México (2004) | 19 | NR | Adherencia y FAS | 95 |
| México (2005) | 25 | NR | PCR múltiple | 91 |

NR: no realizado

Tabla 1. Frecuencia de Aislamiento de ECEP en niños con diarrea y sanos en diversos países. (Vidal et al. Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *E. coli*. 2007).

acumulación de actina polimerizada directamente debajo del sitio de adhesión de la bacteria y se asocia con la presentación de las lesiones A/E.

- Disolución del glicocáliz.
- Aplanamiento de las microvellosidades intestinales.

En **LEE** se encuentran los genes *eae*, *tir*, *esp*, y *sep*. El **gen eae** (*attaching and effacing*) codifica una proteína de membrana externa de 94-kDa llamada intimina que es responsable de la íntima adherencia entre la bacteria y la membrana del enterocito.

El **gen tir** (*translocated intimin receptor*) codifica el receptor celular *Tir* al que se une la intimina. La bacteria después de unirse a distancia al enterocito mediante la fimbria *BFP* excreta el receptor *Tir* que se fijan al enterocito y a continuación la bacteria se une íntimamente al enterocito al fijarse la intimina al receptor *Tir*.

Los **genes esp** (*E. coli secreted proteins*) codifican las proteínas *EspA*, *EspB* y *EspD* involucradas en la producción de la lesión A/E.

El **gen sep** (*secretion of E. coli proteins*) codifica las proteínas involucradas en el sistema de secreción tipo III, mediante el cual las proteínas *Esp* y el receptor *Tir* son transportados al interior del enterocito.

El **plásmido EAF** también contiene el locus *per* (regulador codificado en un plásmido), cuyo producto regula al operón *bfp* y *Ler* (regulador codificado en LEE).^(1, 6, 7)

5.4 Adherencia localizada

La lesión A/E se lleva cabo mediante un complejo mecanismo de virulencia, que induce la degeneración de las microvellosidades y altera la morfología normal de la región apical del enterocito.

Para fines prácticos, el modelo de patogénesis de ECEP se divide en tres fases^(1, 6, 7):

- a) Adherencia inicial localizada
- b) Inyección de factores y transducción de señales
- c) Contacto íntimo y formación de pedestales

I) Adherencia inicial y localizada

La adherencia es un proceso fundamental en la patogénesis y en ella pueden distinguirse dos fases: la primera implica la adherencia inicial entre las mismas bacterias, mientras que la segunda supone la adherencia de las bacterias al enterocito hospedador. Esta acción está directamente relacionada con las fimbrias *BFP* y el flagelo.

La expresión de *BFP*, se requiere del operón *bfp*, ubicado en el plásmido *EAF* de alto peso molecular. EL operón *bfp* está constituido por cerca de 14 genes, que incluyen a *bfpA*, el primer gen estructural que codifica para una proteína llamada bundina y que constituye la subunidad principal. Los 13 genes restantes (*bfpB-L*) están involucrados en la biogénesis y funcionamiento de la fimbria.

El *BFP* tiene un diámetro de 7nm, tiende a formar redes o “haces” con el pilus de otras células de ECEP para constituir la estructura tridimensional de 50 a 500 nm de ancho y de 14 a 20 µm de longitud, lo cual facilita la agregación bacteriana y la formación de microcolonias (Ver Fig. 4) .El contacto entre las bacterias y la célula hospedadora se relaciona directamente con el flagelo de ECEP. También están involucrados otros factores como la intimina o los filamentos cortos de *EspA*.

Una vez que ECEP ha logrado adherirse a la superficie de las células epiteliales, se produce el fenotipo característico y de la infección causada por ECEP denominado *A/E*.^(1, 6)

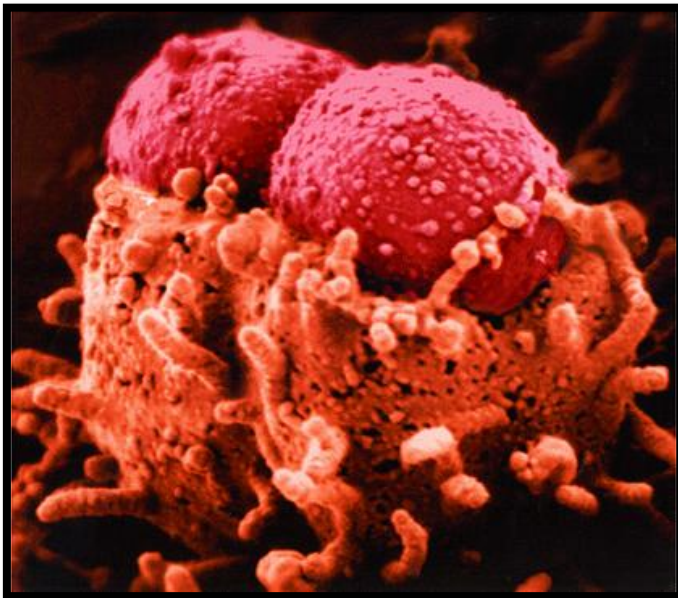


Fig. 4 Histopatología adhesión y borrado causada por ECEP y ECEH. La adhesión y borrado son resultados histopatológicos en el cual se forma un pedestal a partir de las estructuras epiteliales que se elevan por causa de las bacterias. [Kaper et al. Pathogenic Escherichia coli. Rev. 2004, 2 (123-140)].

II) Inyección de factores y transducción de señales.

Una vez que la bacteria está adherida, inyecta a la célula una serie de proteínas mediante un sistema de secreción tipo III (*SSTT*). La mayor parte de estas proteínas están codificadas en *LEE*. Las proteínas del *SSTT* forman un complejo aguja (*CA*) (Ver Fig.6) que atraviesa la membrana interna, el espacio periplásmico y la membrana externa de la bacteria y permite la secreción de proteínas.

El *SSTT* de ECEP se ensambla de manera coordinada con al menos con 19 proteínas; la plataforma del *CA* se inicia con la localización de la proteína *EscV* en la membrana interna y *EscC* en la membrana externa. Posteriormente, se agregan otros componentes de membrana interna (*EscR*, *EscS*, *EscT* y *EscU*) que completan la plataforma del *CA*.

La proteína *EscN* se agrega como el componente citosólico del *SSTT*; ésta funciona como una ATP-asa citoplasmática para proveer la energía necesaria al

sistema. La lipoproteína *EscJ* conecta la plataforma en la membrana interna, con la proteína *EscC* en la membrana externa y forma un conducto cilíndrico que atraviesa el espacio periplásmico, a través del cual pasa la proteína *EscF* para establecerse finalmente como la punta del CA. Este complejo le permite a ECEP secretar proteínas hacia el espacio extracelular. ⁽⁵⁾

A través del CA pasan tres proteínas codificadas en *LEE*, conocidas como proteínas translocadoras. La primera de ellas, *EspA*, se ensambla directamente con *EscF* y se polimeriza en la región distal del CA. La polimerización permite que la aguja molecular se extienda y forme un puente físico, que posibilita el contacto entre la bacteria y la membrana de la célula. Evidencias ultraestructurales demostraron que *EspA* forma un conducto cilíndrico en cuyo interior pasan las proteínas *EspB* y *EspD*. Estas proteínas se encuentran en la membrana de la célula eucariota y completan el conducto llamado SSTT-translocón, que conecta y permite la comunicación molecular entre la bacteria y el enterocito, a través del cual ECEP inyecta directamente las proteínas efectoras de la virulencia. Estas últimas se clasificaron en proteínas codificadas en *LEE* (*EspF*, *EspG*, *EspH*, *EspZ*, *Map* y *Tir*) y no codificadas en *LEE* (*Cif*, *EspG2*, *NleC* y *NleD*). ^(1, 6)

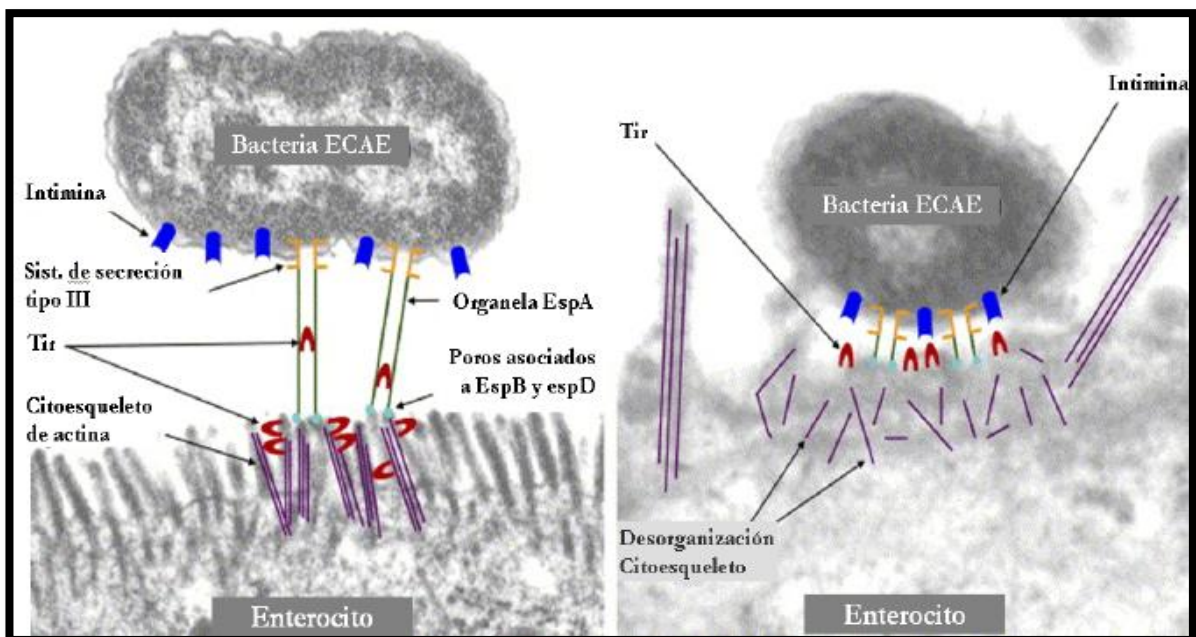


Fig. 5. Esquema de los mecanismos que dan lugar a la lesión de adhesión y borrado. (Gilbert et al., Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras, 2010)

EspF redistribuye proteínas importantes de las uniones intercelulares estrechas, con lo que se atenúa la resistencia transepitelial. *EspG* y *EspG2* degradan la red de microtúbulos por debajo de donde se encuentra la bacteria adherida a la célula. Por su parte, *EspH* modula la estructura del citoesqueleto de actina, así como la formación de filopodios durante la lesión A/E. La proteína *EspZ* se acumula en zonas donde se producen los pedestales de actina; *Map* se ubica con proteínas de las mitocondrias, en donde altera el potencial de membrana y propicia la liberación del citocromo C, induciendo la apoptosis. Entre estos factores, la inyección de *Tir* en el citosol es un paso crucial durante la lesión A/E y la formación de los pedestales.

El transporte de *Tir* a través del SSTT-translocón se lleva a cabo mediante una chaperona específica llamada *CesT*. Una vez en el citosol, un fragmento central de *Tir* (dominio hidrofóbico) se inserta dentro de la membrana plasmática de la célula, con lo que expone hacia el espacio extracelular un fragmento de 107 aminoácidos conocido como *TIBA* (área de unión a intimina), el cual se une a la proteína de membrana externa de ECEP, intimina (Ver. Fig. 6).⁽⁵⁾

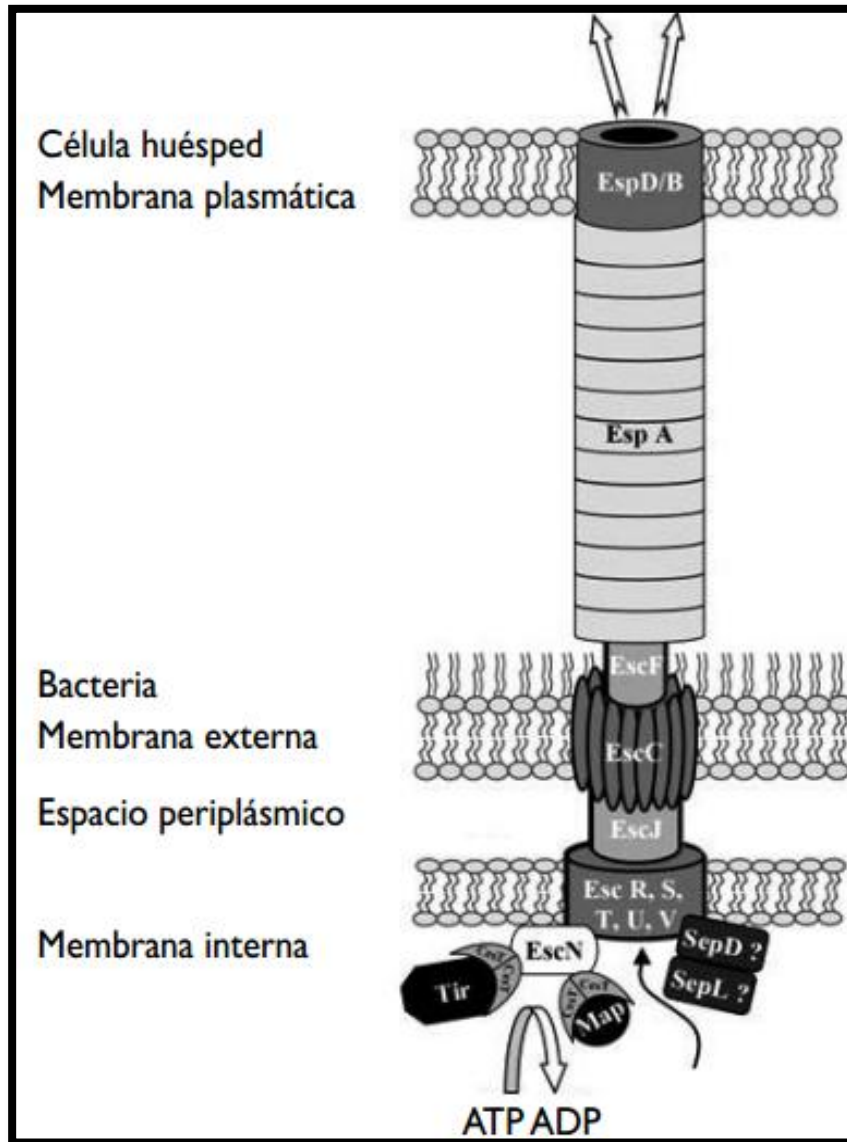


Fig. 6 Las proteínas *EscR*, *EscS*, *EscT*, *EscU* y *EscV* del SSTT se insertan en la membrana interna de la bacteria para formar la plataforma del complejo de aguja (CA) y, de manera simultánea, la proteína *EscC* se coloca en la membrana externa. Mediante un mecanismo dependiente de *Sec*, la lipoproteína *EscJ* se sitúa en el espacio periplásmico y conecta a la plataforma en la membrana interna, así como a la *EscC* en la membrana externa. La proteína *EscN* está ligada de modo estrecho a la cara citosólica de la membrana interna; esta proteína es una ATP-asa que provee la energía necesaria para el transporte de proteínas; de esta manera pasa por el sistema la *EscF*, que se localiza en la punta del CA. Mediante este conducto pasa *EspA* hasta la punta, en donde interactúa con *EscF* y comienza a polimerizarse. La polimerización permite que el CA se alargue. La *EspA* forma un tubo cilíndrico que sirve para enviar a las proteínas *EspB* y *EspD* a la membrana de la célula en donde se colocan y terminan de formar el translocón-SSTT (complejo de aguja) por donde EPEC inyecta directamente proteínas de virulencia al citosol de la célula.

III) **Contacto íntimo y formación de pedestales.** La última etapa se caracteriza por la unión estrecha entre la bacteria y la célula huésped, y la formación de los pedestales de actina. Tras la unión, *Tir*-intimina se fosforila por una proteína conocida como *c-Fyn*. La forma fosforilada de *Tir* recluta a la proteína adaptadora *Nck*, la cual atrae, interacciona y activa a otras proteínas reguladoras del citoesqueleto, como *WASP* (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich) y al complejo *Arp2/3*.

Todas estas proteínas activadas ocasionan la polimerización de actina hacia la zona donde está *Tir* fosforilada, lo que inicia la reorganización del citoesqueleto.

Los pedestales se forman por debajo de donde la bacteria está adherida y se componen sobre todo de actina polimerizada y otras proteínas relacionadas con actina, actina α , fimbria, miosina, talina y ezrina. La reorganización del citoesqueleto altera la morfología y fisiología normal de la región apical de las células, lo que lleva al final, a la pérdida de las microvellosidades intestinales y su función.⁽⁹⁾

La unión de ECEP al enterocito produce un desequilibrio electrolítico, permitiendo el ingreso de iones positivos (Na⁺) y salida de iones negativos (Cl⁻). La secreción de iones cloruros puede activar la diarrea acuosa. Asimismo, la destrucción de las microvellosidades ocasiona una disminución de la absorción a nivel del intestino delgado lo que permite explicar la gran persistencia de este cuadro diarreico.^(1, 6, 8)

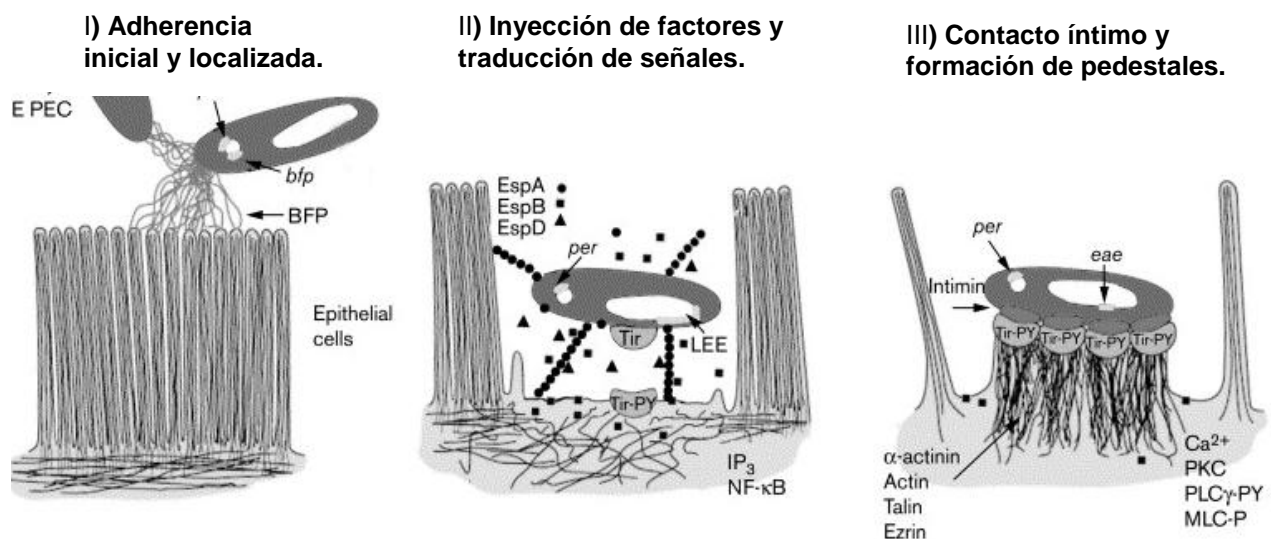


Fig. 7. Modelo del desarrollo de la lesión de adhesión y borrado (*attaching and effacing*) de los *Escherichia coli* enteropatógenos (ECEP). Basado en el original de Donnenberg et al. (Blanco et al. *E. coli* patógena para los seres humanos y animales).

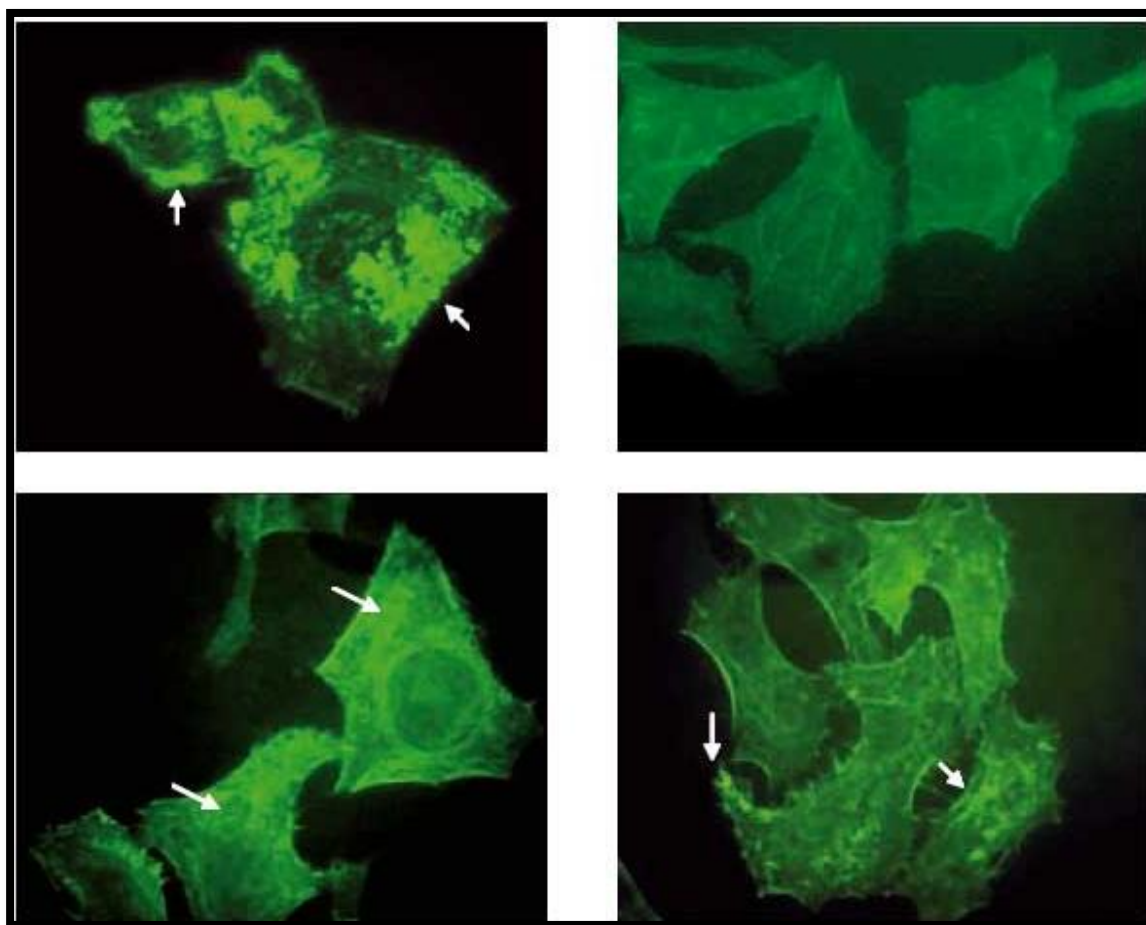


Fig. 8 Pruebas de FAS en células HEp-2 infectadas con A) ECEP E2348/69 control FAS positivo (FAS+). B) Cepa C600 control FAS negativo (FAS). C) Cepas prototipo ECAD-CG33 FAS +. D) Cepa ECAD de diarrea con acumulación de actina del citoesqueleto (flechas blancas) inducido por la infección.

5.5 Cuadro clínico

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por diarrea aguda acuosa profusa con moco, se acompaña por fiebre de baja intensidad y vómito, principalmente en recién nacidos y lactantes.⁽⁵⁾

Después de la colonización del intestino delgado los síntomas se desarrollan en un periodo de infección de 1 a 2 días. Aunque se autolimita (por lo menos de 5 a 15 días), la diarrea por ECEP puede persistir por semanas. Sin embargo, el sello característico de la infección, es la inducción de la lesión de tipo *A/E* la cual se observa en biopsias de intestino delgado de pacientes infectados y se manifiesta por la destrucción local de las microvellosidades y la adherencia íntima de la bacteria a la membrana plasmática de la célula hospedera.⁽⁹⁾

5.6 Diagnóstico.

El diagnóstico se hace mediante el cultivo a partir de las heces y la serotipificación de las cepas aisladas. La serotipificación sólo se recomienda con fines epidemiológicos.

- Los estudios fenotípicos se han utilizado para detectar:
 - Lesiones A/E: mediante cultivos sobre líneas HEp-2 o HeLa, por métodos de fluorescencia o microscopia electrónica.
 - La falta de expresión de las toxinas TL y/o TS
 - La presencia del plásmido *EAF* a través de la adherencia en cultivos HEp-2 y HeLa o por técnica de ELISA.
- Los ensayos genotípicos incluyen las pruebas diagnósticas de ADN que codifican los factores de virulencia en plásmidos (*EAF*) o en el cromosoma (gen *eae*). Se han preparado sondas que se han utilizado en métodos no radiactivos o en PCR y han mostrado valor en la identificación de los diferentes grupos. ^(1, 6, 7)

5.7 Identificación de genes de virulencia

Hibridación con sondas genéticas: Las técnicas utilizadas se orientan a identificar los genes de virulencia descritos para ECEP, su sensibilidad y especificidad no es adecuada si se trabaja directamente con deposiciones. ⁽²⁾

| Grupo | Factor de virulencia | Secuencia de oligonucleótidos usadas en PCR | Secuencia de oligonucleótidos usadas como sondas |
|-------|----------------------|--|--|
| ECEP | EAF | CAGGGTAAAAGAAGATGATAATA TGGGGACCATGTATTATCA | TATGGGGCCATGTATTATCA |
| | BFP | AATGGTGCTTGCGCTTGCTGCG CCGCTTTATCCAACCTGGTA | GCTACGGTGTTAATATCTCT GGCG |

BFP= pili con forma rizada

EAF= factor de adherencia de ECEP

Tabla 2. Pruebas para evidenciar el mecanismo de patogenicidad de *E. coli* causante de diarrea. (Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002.)

5.8 Diagnóstico diferencial

Clínicamente es difícil la diferenciación con otros enteropatógenos. Se realiza fundamentalmente con aquellos M.O. que pueden condicionar un cuadro de diarrea aguda líquida, entre ellos rotavirus y otros virus (sobre todo en niños menores de 2 años de edad), *E. coli* enterotoxigenica, *V. cholerae*, *V. parahemolyticus* y, en algunas ocasiones, *Y. enterocolitica* y *Giardia lamblia*. ⁽¹⁰⁾

5.9 Tratamiento

Este fundamentalmente se orientará a la corrección de la deshidratación y las complicaciones derivadas de ésta. Pocos datos existen acerca de la utilidad de antibióticos en la terapia adjunta a la rehidratación y su uso aún es controversial.

Las excepciones son el recién nacido y el desnutrido de tercer grado, que tiene mayor riesgo de desarrollar las formas severas y graves de la enfermedad. La gentamicina parenteral, colistín (colimicina) y neomicina oral pueden reducir la morbi-mortalidad.⁽¹¹⁾

5.10 Prevención

Los esfuerzos sobre la prevención de la enfermedad estriba en el adecuado manejo de los alimentos, aseo de las manos y el control de aquellos que se dedican al transporte y almacenamiento de los alimentos.

En la actualidad no se dispone de ninguna vacuna para la prevención de la enfermedad por ECEP. Los nuevos avances en la patogenia de la infección por ECEP giran al alrededor de que ciertas proteínas, asociadas con el factor de adherencia plasmídico, son inmunogénicas *in vivo*; además de la identificación de genes cromosómicos responsables de la disolución de las microvellosidades del enterocito por ECEP. Los adelantos podrían dar lugar a vacunas basadas en proteínas modificadas que no causen cambios fisiopatológicos y que den lugar a una respuesta inmune.⁽³⁾

Referencias

1. Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires (Tesis Doctoral). Buenos Aires: Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas y Laboratorio de Microbiología de los Alimentos, FCV, UNLP. 2012.
2. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>
3. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Introducción a la microbiología. 9a ed. Buenos aires: Panamericana; 2007.
4. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
5. Vidal E, González R, Gutiérrez J, Navarro G. Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *Escherichia coli*. SPM. [en línea] octubre 2007 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342007000500008&script=sci_arttext
6. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
7. Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html
8. Gilbert M. Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2010.
9. Zamora CA. Diarrea aguda. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 83-118.
10. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
11. Freeman A. Microbiología de burrons. 22ª ed. México: Ed. Interamericana McGraw-Hill; 1985.

Referencias de figuras

- Figura de la portada URL disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli Micrografía electrónica, de baja temperatura, de un cúmulo de bacterias *E. coli* ampliado 10.000 veces. Cada cilindro redondeado es un individuo. Consultado 01/11/13
- Figura 1 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
- Figura 2 Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires (Tesis Doctoral). Buenos Aires: Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas y Laboratorio de Microbiología de los Alimentos, FCV, UNLP. 2012. p. 18
- Figura 3 URL disponible en: <http://cenafid.wordpress.com/2010/03/06/hello-world/> Consultado 4/08/12.
- Figura 4 Vidal E, González R, Gutiérrez J, Navarro G. Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *Escherichia coli*. SPM. [en línea] octubre 2007 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342007000500008&script=sci_arttext
- Figura 5 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
- Figura 6 Gilbert M. Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2010. p. 25.
- Figura 7 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
- Figura 8 URL disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342011000100004&script=sci_arttext Consultado 07/08/12.

Capítulo VI

E. coli enterotoxigénica (ECET)



CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Identificación

Tratamiento

Prevención

6.1 Introducción

ECET es la principal causa bacteriana de diarrea en todo el mundo por cepas diarreogénicas de *E. coli*, representa 210 millones de episodios de diarrea y 380 000 muertes anualmente. Se ha encontrado como causa común de diarrea leve a moderada-severa en lactantes en países en vías de desarrollo; así como la **fuentes más común de diarrea del viajero** entre personas que viajan de países desarrollados a países en vías de desarrollo; origen poco frecuente de brotes de diarrea en cuneros en países desarrollados y productora de brotes ocasionales de diarrea debida a contaminación fecal del agua y alimentos desarrollados. En México, la mayor incidencia es en los meses de abril a julio, correspondiente al mayor número de infecciones por este patógeno. Estas cepas se caracterizan por producir toxina termolábil (TL) y/o termoestable (TS), ocasionando diarrea aguda líquida. ^(1, 2)

6.2 Epidemiología

Es necesario un inóculo grande para inducir la infección clínica. La transmisión es generalmente a través del agua y alimentos contaminados y es más común durante el verano. En el adulto sano se requieren aproximadamente más de 10^8 bacterias para producir enfermedad. El principal reservorio es el tracto gastrointestinal del humano. Este organismo es el causante de cerca del 20% al 40% de los casos de diarrea del viajero. Recientemente se ha descrito como causa de ileítis. Como agente etiológico de diarrea infantil en áreas endémicas, varía entre el 10 y el 30%. La distribución geográfica de ECET se concentra en países en desarrollo como Bangladesh, Brasil, México, Kenia, y Perú. La incidencia de la enfermedad es más alta en niños menores de 2 años de edad, declinando rápidamente alrededor de los 4 años, para permanecer después en un porcentaje bajo, sugiriendo que existe la posibilidad de inmunidad baja incidencia de infecciones sintomáticas. Se ha relacionado además con desnutrición. ⁽²⁾

6.2.1 Diarrea del viajero

Dentro de los problemas de salud pública mundiales relacionadas con la enfermedad diarreica aguda se encuentra la diarrea del viajero, la cual constituye un serio problema para los turistas especialmente niños. El riesgo es mayor al ingresar a países en desarrollo, del 20 al 50% de los visitantes provenientes de países industrializados desarrollan al menos un episodio de diarrea.

La principal ruta de transmisión es fecal-oral debido al agua o alimentos contaminados. Más del 90% desarrollan dentro de las dos primeras semanas de arribo al país extranjero y el desbalance hidroelectrolítico es la complicación más común y seria. Los patógenos relacionados con el desarrollo de diarrea del viajero son principalmente *E. coli* enterotoxigénica y enteroagregativa, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp* y *Shigellae.*, Noravirus y Rotavirus.

El agente causal más común en América Latina, Caribe y el Medio oriente es *E. coli* enterotoxigénica con un 29% de los casos. En la figura 1 se muestran las zonas de riesgo para diarrea del viajero a nivel mundial. ⁽³⁾

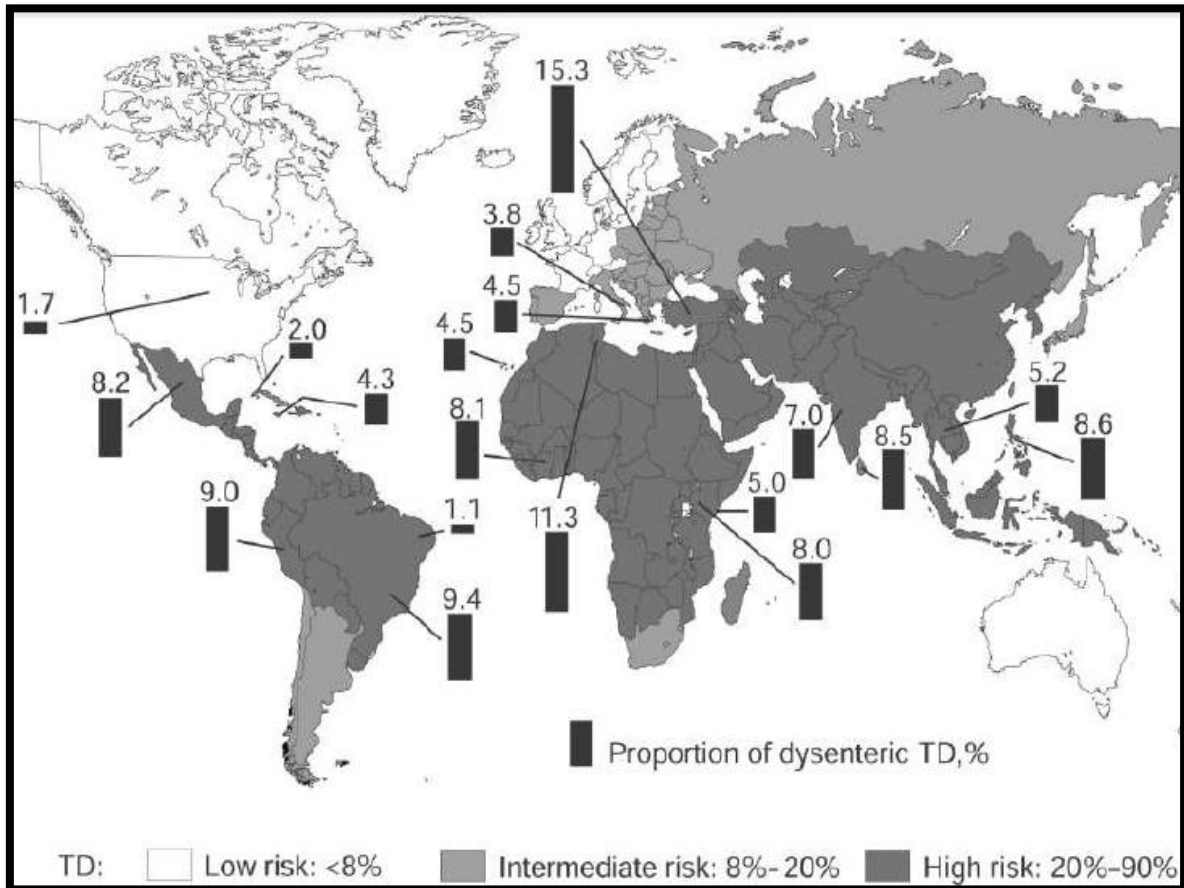


Fig. 1 Zonas de riesgo para los viajeros de todo el mundo diarrea (TD) y proporción de casos de disentería TD (es decir, TD resulta en fiebre y / o acompañada de sangre mezclada con las heces) asociada una estancia en el extranjero. (Rojas et al., Estudio de prevalencia y genotipificación de *Escherichia coli* enterotoxigénica. 2009. Pág. 42)

6.3 Patogenia

Una vez que el organismo se encuentra en el tracto digestivo, se adhieren, coloniza y prolifera en la superficie del intestino delgado proximal para posteriormente producir enfermedad mediante los siguientes mecanismos patogénicos:

- Invasividad
- Adhesión
- Producción de enterotoxinas
- Producción de citotoxinas

Para producir diarrea, las cepas ECET primero deben adherirse a los receptores específicos situados en el enterocitos. Esta adhesión está mediada por fimbrias de

superficie (*pili*), ellos actúan como factores de colonización que le permiten a la bacteria vencer los mecanismos de defensa (peristalsis).

El ataque de ECET a la superficie del intestino es mediado por los factores de colonización los cuales son conocidos como *CFs* por sus siglas en inglés *Colonization facto*, puede ser no fimbrial, fimbrial, helicoidal o fibrilar, estos incluyen a los factores antigénicos de colonización (*CFAs*, *Colonization factors antigenic*) de los cuales *CFA/I*, *CFA/II* y *CFA/IV* son los más comunes, los antígenos de superficie (*CS*) y los factores de colonización putativos (*PCFs*, *Possible colonization factors*). Además de estos factores, una gran proporción de cepas aisladas de ECET producen un pilus tipo IV denominado *longus*, el cual también media en la adherencia bacteriana al hospedero.^(9, 10)

Cuando *E. coli* ha colonizado el intestino, se une a las membranas celulares intestinales y elabora una o ambas enterotoxinas: *TS* (*heat stable toxin*) y *TL* (*heat labile toxin*). ECET-*ST* fue descrita por primera vez en 1967 por Smith y Halls y ECET- *TL* descrita en 1971 por Sack. Las toxinas termolábiles se desnaturaliza a 60°C durante 30 minutos y las termoestables pueden tolerar 100°C durante 30 minutos sin perder su actividad.⁽³⁾

6.3.1 Toxina termo lábil (TL)

Las TL son una clase de enterotoxinas que incluyen dos subclases: TL-I y TL-II. La TL-II se expresa en algunos aislados de animales mientras que TL-I posee un 80% de identidad aminoácida con la toxina *CT* (*Cholera Toxin*) (expresada en *Vibrio cholerae*).

La toxina TL-I es una proteína de peso molecular elevado, de 86-kDa, oligomérica constituida por una **subunidad A de 28 kDa** y cinco **subunidad B de 11,5 kDa** idénticas (Ver imagen 2). Inmunológicamente está relacionada con la toxina del cólera, en su estructura, antigenicidad y mecanismo de acción. Las toxinas TL-I son proteínas oligoméricas secretadas como monómeros a través de la membrana interna vía *Sec* las cuales están constituido por proteínas citoplásmicas, periféricas e integrales. Una vez en el periplasma, las subunidades se ensamblan para formar la toxina AB₅.

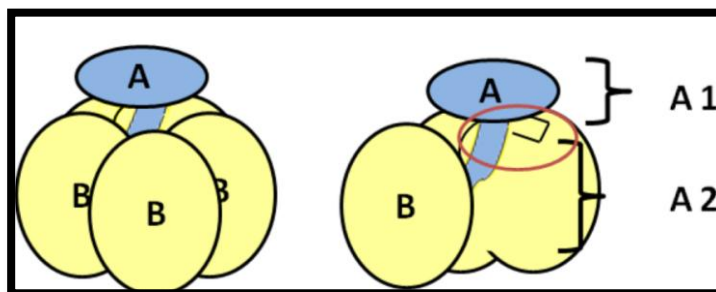


Fig. 2 Esquematación de la estructura de la enterotoxina termolábil (TL). (Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires. Pág. 26)

La TL plegada, ensamblada y activa es secretada a través de la proteína *GSP* (por sus siglas en inglés *Secretory Pathway* o ruta secretoria general) a través de la proteína *GspD*, la cual forma un poro en la membrana externa de la bacteria. En el exterior las subunidades B, las cuales están agrupadas en forma de anillo y se unen estrechamente al receptor GM_1 del epitelio del hospedero y/o débilmente al GD_{1b} y a algunas glicoproteínas intestinales.

La subunidad A es la responsable de la actividad enzimática de la toxina, y está proteolíticamente dividida en los péptidos A1 y A2 unidos por puentes disulfuro, los cuales se reducen al ingresar a la célula hospedera, separando completamente en dos fragmentos. EL péptido A1 tienen actividad *ADP-ribosiltransferase* y actúa transfiriendo un grupo *ADP-ribosil* del NAD a la subunidad α de la proteína G_s , que conduce a la activación permanente de la adenilato ciclasa en la membrana plasmática de célula eucarióticas. Esta activación de la adeniliclasa en las células de la mucosa del intestino delgado condiciona un incremento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc).

El aumento de AMPc activa la proteína cinasa A y resulta en una fosforilación supranormal de los canales de cloro localizados en la membrana apical del enterocito. El principal canal de cloro activado por TL es el *CFTR* (el canal afectado en pacientes con fibrosis quística, el cual es un regulador de conductancia transmembranal). Dando por resultado la salida de líquido y electrolitos dentro de la luz intestinal, provocando una disminución de la absorción de cloruro de sodio, así como alteraciones en los niveles de calcio intracelular, lo que conduce a la presencia de diarrea tipo acuoso. (4, 5, 6, 7)

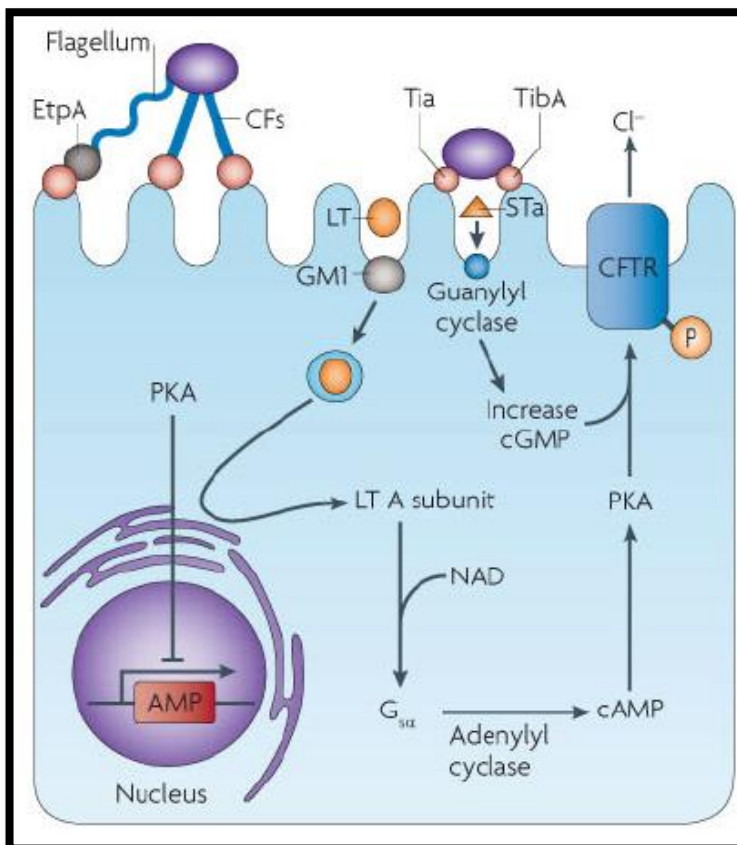


Fig. 3 Mecanismo bioquímico de ECET. ECET se une a los enterocitos del intestino delgado a través de factores de colonización (CFs) y de una adhesina que se encuentra en la punta de los flagelos (*EtpA*). La adhesión estricta está mediada por *Tia* y por *TibA*. Las enterotoxinas termolábil y termoestable, se secretan y producen diarrea a través de la activación del regulador transmembrana de fibrosis quística (*CFTR*) por AMPc y *GMPc*. (Croxen et. al., *Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicit.* 2010).

6.3.2 Regulación de la producción de TL

Condiciones de crecimiento: el límite de pH en el cuál se produce la toxina es 7,5 - 8. En cuanto a la temperatura se refiere, TL no se produce en cantidades detectables con temperaturas inferiores a 26° C, observando el pico de producción a los 37° C. Un compuesto que induce la liberación de TL es la glucosa. Los niveles de oxígeno y la osmolaridad también están involucrados en la expresión de la toxina. En general, todas estas son condiciones que imitan a las encontradas en el intestino delgado. La presencia de ácidos grasos de cadena corta, perjudica la producción de TL. Estos ácidos se encuentran en cantidades relativamente altas en el colon, estimulando la absorción por una vía independiente al AMPc. La presencia de esos componentes en el medio podría servirle a la bacteria, como señal de haber llegado al intestino grueso y no tener que producir TL, ya que pasó su sitio blanco, el íleon. ^(5, 7)

6.3.3 Toxina termoestable ST

TSs son toxinas pequeñas de un solo péptido que pueden ser clasificadas como TSA o TSb que difieren tanto en estructura y mecanismo de acción. Sólo las toxinas de la TSA clase se han asociado con enfermedad humano. TSA se une a receptores de Guanilato ciclase en el borde en cepillo del intestino provocando su actividad, conduce a un aumento de GMPc intracelular, la cual, a su vez, activa GMPc dependiente y / o AMPc-dependiente quinasas y esto activa la transmembrana de fibrosis quística, regulador de la conductancia (CFTR), que resulta en la absorción deteriorada de Na⁺ + H₂O y flujo de salida en el lumen. ^(4, 5, 6)

6.4 Cuadro Clínico

Este microorganismo es un agente causal que provoca diarreas acuosas muy voluminosas sin sangre ni material purulento; la fiebre y los vómitos son raros y las evacuaciones pueden ser moderadas. La infección causada por ECET afecta principalmente a la población infantil en las zonas endémicas. El periodo de incubación habitual es de 12 horas (entre 14 a 50 horas). En lactantes y preescolares, el cuadro generalmente tiene una duración de hasta dos semanas. Se inicia en un niño inicialmente sano que en cuestión de horas se encuentra letárgico, hiporéxico, desarrolla distensión abdominal y de manera abrupta comienza con diarrea acuosa “en granos de arroz”; puede o no haber fiebre y el vómito es frecuente a esta edad.

En niños mayores, la enfermedad es menos dramática, a pesar de que las evacuaciones son entre 10 y 20 días; el vómito es menos frecuente encontrarlo, cediendo el cuadro generalmente en un lapso 3 a 5 días. La fiebre en cambio es muy frecuente, tiende a ser continua con oscilaciones entre 38 a 40 °C. Las evacuaciones son mucosas sin moco, sangre o pus. En el adulto, el cuadro clínico es muy similar al del escolar. El viajero comúnmente requiere terapia intravenosa. La severidad de la enfermedad está relacionada directa con el tamaño del inóculo. ^(8, 9)

| Tamaño de inóculo | 10^8 | 10^{12} |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Periodo de la diarrea | 3 a 5 evacuaciones por día | Más de 5 evacuaciones por día |
| Duración | 2 a 3 días | 4 a 5 días |
| Síntoma | Diarrea acuosa | Hay moco en la heces y fiebre |

Tabla 1. Severidad de la enfermedad de acuerdo al tamaño del inóculo. (Brooks F. Microbiología médica. 2011)

6.5 Diagnóstico

El cuadro clínico en sí pudiera ser orientador. Cuando se requiere estudios diagnósticos, el método tradicional consiste en el aislamiento de 5 a 10 cepas de *E. coli* de heces y se debe realizar la detección de toxinas. Para la identificación de toxina TS se utilizó el asa ileal de conejo, posteriormente el ensayo de ratón lactante, pero ahora se encuentran disponibles comercialmente métodos por RIA y ELISA.

Detección de la toxina TL se empleó el cultivo en células adrenales de hámster chino (CHO), pero ahora se utilizan los ensayos inmunológicos como ELISA, aglutinación en látex, aglutinación en látex reversa pasiva. RIA y coagulación.

Un método alternativo de gran interés para estudios epidemiológicos es mediante hibridación de ADN, que detecta genes para la elaboración de la toxina (TS y/o TL) y que puede efectuarse directamente en las heces sin necesidad de aislar la bacteria, su utilidad clínica es limitada, siendo mayor su importancia en estudios epidemiológicos.⁽⁹⁾

6.5.1 Prueba Biológica: Prueba de “asa ileal ligada de conejo”

Se conocen diversas pruebas para la detección de enterotoxina, aunque no se realizan en un laboratorio de diagnóstico microbiológico de rutina. La prueba clásica es la del "asa ileal ligada de conejo". Para esta prueba se anestesia un conejo y se extrae a través de una incisión de la pared abdominal una sección larga del íleon. Con hilo para sutura se atan (ligan) diversos segmentos del íleon de unos 10 cm de longitud, de modo que parezca una ristra de chorizos. Mediante una jeringa y aguja se inyectan en el lumen de distintas secciones, volúmenes iguales del filtrado del cultivo en estudio, un filtrado positivo conocido y un control negativo con sólo el medio de cultivo. El íleon se reintroduce en el abdomen del conejo y se cierra la incisión. Luego de un período de varias horas se sacrifica el conejo y se examinan las asas intestinales. Aquellas que han recibido enterotoxina se encuentran distendidas con líquido que ha sido secretado al interior del asa,

mientras que las que no han recibido toxina se mantienen, como los controles, sin presentar ninguna distensión. En un mismo conejo pueden probarse varios materiales diferentes.⁽⁵⁾

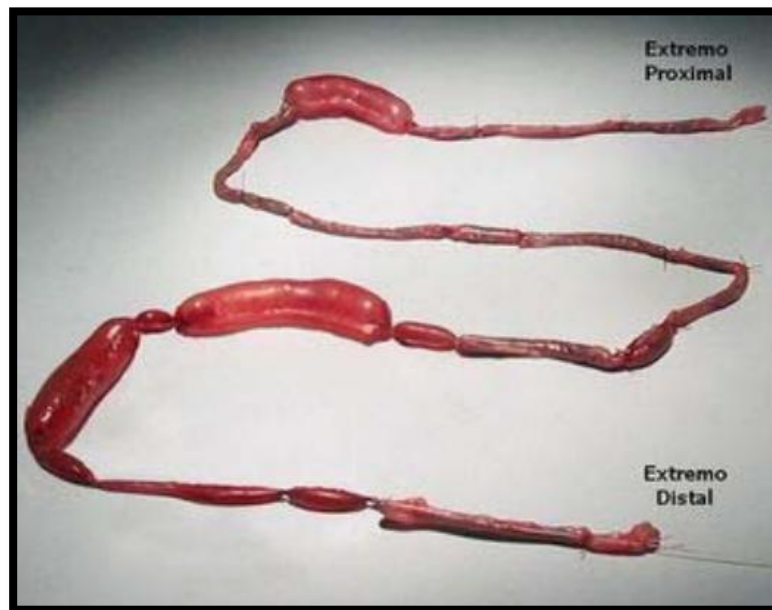


Fig. 4. Prueba de "asa ileal ligada de conejo"

6.5.2 Identificación de genes de virulencia

Hibridación con sondas genéticas: Las técnicas utilizadas se orientan a identificar los genes de virulencia descritos para ECET, su sensibilidad y especificidad no es adecuada si se trabaja directamente con deposiciones.⁽²⁾

| Grupo | Factor de virulencia | Secuencia de oligonucleótidos usadas en PCR | Secuencia de oligonucleótidos usadas como sondas |
|-------|----------------------|---|--|
| ECET | STI | TTAATAGCACCCGGTACAAGCA GGCTTGACTCTTAAAAGAGAAA ATTAC | GCTGTAATTGTGTTGTA ATCCGCTGTGAACCTTG TTGTTGTAATCC |
| | STall | TTGTCTTTTTCACCTTTCCCAC AAGCAGGATTACAACACA | |
| | TL | GGCGACAGATTATACCGTGCC CGAATTCTGTTATATATGTC | GCGAGCAGGAACACAAACC GG |

Las secuencias están escritas en la dirección 5' a 3'

TL= toxina termolábil

TS= toxina termoestable

Tabla 2. Secuencia de oligonucleótidos y sondas empleadas en el diagnóstico de *E. coli*. (Rodríguez et al. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002.).

6.6 Tratamiento

En todos los grupos de edad el tratamiento está dirigido al remplazo de líquidos y electrolitos como terapia de mantenimiento, ya que la enfermedad se autolimita por sí sola en casi todos los paciente a la semana de haberse instalado. Sólo en casos de deshidratación severa el paciente deberá ser hidratado rápidamente por vía intravenosa.

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) más loperamida o ciprofloxacina ha sido efectiva en el tratamiento de diarrea del viajero en adultos. No se recomienda el uso rutinario de TMP-SMX en etapas pediátricas. La terapia debe dirigirse hacia la prevención y manejo de la deshidratación concomitante. ⁽⁹⁾

6.7 Prevención y control

Se deben poner en práctica medidas sanitarias para prevenir la contaminación de los alimentos y el agua por los animales que excretan al patógeno. Se debe cocer minuciosamente pollo, carnes y huevos que posibles estén infectados. No se debe permitir a los trabajadores infectados que trabajen alimentos y deben observar precauciones higiénicas estrictas.

Jertborn y colaboradores, estudiaron la respuesta generada contra una vacuna oral de ECET inactivada. La vacuna, consistía de la subunidad B de la toxina del cólera en combinación con cinco cepas de *E. coli* que expresan CFA/1, CS1 y CS-3, CS-4 y CS5 (diferentes antígenos de coli de superficie subcomponentes de CFA/II y CFA/IV), generó respuestas inmunes derivadas de la mucosa intestinal. ⁽³⁰⁾

Actualmente se dispone de una vacuna oral contra el cólera que contiene la subunidad B de la toxina del cólera que protege frente a la enterotoxina del microorganismo *E. coli*, con el efecto protector combinado frente al cólera y frente a la diarrea del viajero producida por la ECET. ⁽¹⁾

Hay que reconocer que muchos microorganismo del genero *Escherichia* son “oportunistas” que producen enfermedades cuando se introducen en pacientes debilitados. En los hospitales o en otras instituciones, tales bacterias por lo común las transmiten el personal, instrumentos o administración de fármacos parenterales. Su control depende del lavado de manos, asepsia rigurosa, esterilización del equipo, desinfección, restricción en el tratamiento intravenoso y precauciones estrictas para mantener estéril el sistema urinario. ⁽⁹⁾

Referencias

1. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
2. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>
3. Rojas P. Estudio de prevalencia y genotificación de *Escherichia coli* enterotoxigénica aislado en comunidades de Esmeraldas. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Posgrados; 2009.
4. Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires (Tesis Doctoral). Buenos Aires: Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas y Laboratorio de Microbiología de los Alimentos, FCV, UNLP. 2012.
5. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
6. Zamora CA. Diarrea aguda. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p.83-118. (30)
7. Cid V. Caracterización de estirpes de *Escherichia coli* aisladas de diarreas neonatales de corderos y cabritos (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 1993.
8. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
9. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamenson L, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 º ed. China: McGraw-Hil educación; 2009. p. 786, 787, 813-818, 937-942.
10. Gilbert M. Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2010.
11. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamenson L, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 º ed. China: McGraw-Hil educación; 2009. p. 786, 787, 813-818, 937-942.

Referencias de figuras

- Figura de la portada, URL disponible en: <http://veterinaria-bromatologa.blogspot.mx/2012/06/enfermedades-transmitidas-por-alimentos.html> Consultado 01/11/13
- Figura 1 Rojas P. Estudio de prevalencia y genotificación de *Escherichia coli* enterotoxigénica aislado en comunidades de Esmeraldas. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Posgrados; 2009. p.42.
- Figura 2 Moredo F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires. p. 26.
- Figura 3 Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html
- Figura 4 URL disponible en <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=104&n=4619&m=3&e=4651> Consultado 26/04/13

Capítulo VII

Escherichia coli *enterohemorrágica* *(ECEH)*

CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnostico

Identificación

Tratamiento

Prevención



7.1 Introducción

ECEH es reconocido por primera vez como patógeno en el año de 1982, causa diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica), diarrea sin sangre y síndrome hemolítico urémico (SHU).^(1, 5)

La denominación ECEH, hace referencia a cepas que tienen asociadas las mismas características clínicas y patogénicas que el organismo patotipo O157:H7. En la práctica, ECEH se utiliza para describir a un subgrupo de ECST (*Escherichia coli* shigatoxigénica) / ECVT (*Escherichia coli* verocitotoxigénica o verotoxigénica) causantes de colitis hemorrágica. Los serotipos de ECEH están asociados a enfermedades severas en el hombre: SUH, púrpura trombótica trombocitopénica y ocasionalmente, lesiones en el sistema nervioso central. El serotipo O157:H7 es el patotipo de más de 150 serotipos de ECST que comparten el mismo potencial patogénico. Actualmente se considera ECST como sinónimo de ECEH. Es importante destacar que la dosis infectiva capaz de ocasionar enfermedad por parte de éste grupo bacteriano es menor a 100 bacterias.^(4, 5)

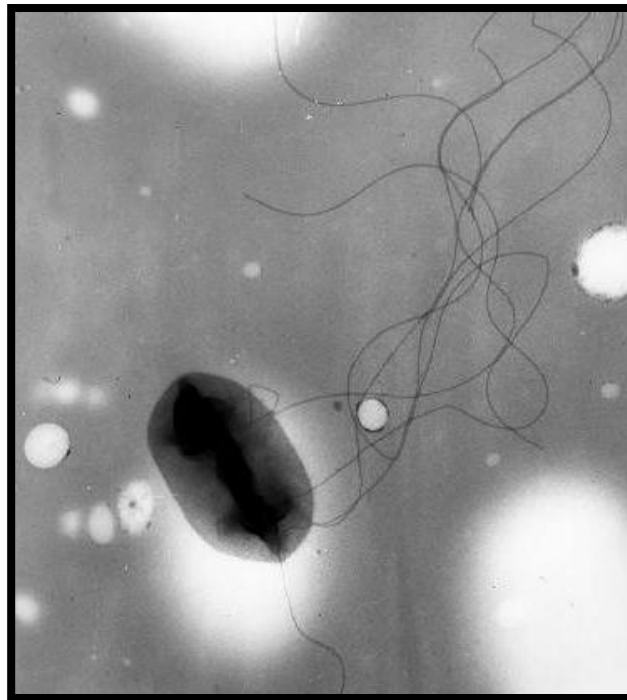


Fig. 1 Micrografía de *E. coli* O157:H7

7.2 Epidemiología

Desde el segundo brote en 1982 en EUA, ECEH pasó a ser un patógeno de importancia en salud pública en Canadá, Estados Unidos, Europa y Japón, (Ver Fig. 2) informándose varios casos esporádicos de SUH, diarrea y colitis hemorrágica en diversos centros de atención, escuelas e incluso en la comunidad. Se ha encontrado que los pacientes que presentan este tipo de diarrea tienen mayor probabilidad de desarrollar el SUH y también se ha encontrado cierta predisposición, asociada con la producción Stx2. La transmisión más importante es

por alimentos o agua, y de persona a persona. Se considera que las cepas *E. coli* del serotipo O157:H7 producen del 50 al 80% de las infecciones por ECEH, mientras que las cepas que no pertenecen al serotipo O157:H7 y que se han asociado con diarrea sanguinolenta o SUH en humanos, no están bien determinadas y se clasifican en más de 50 serotipos, aunque los más comunes son: O26:H11, O103:H2, O111:NM y O113:H21. ⁽⁶⁾

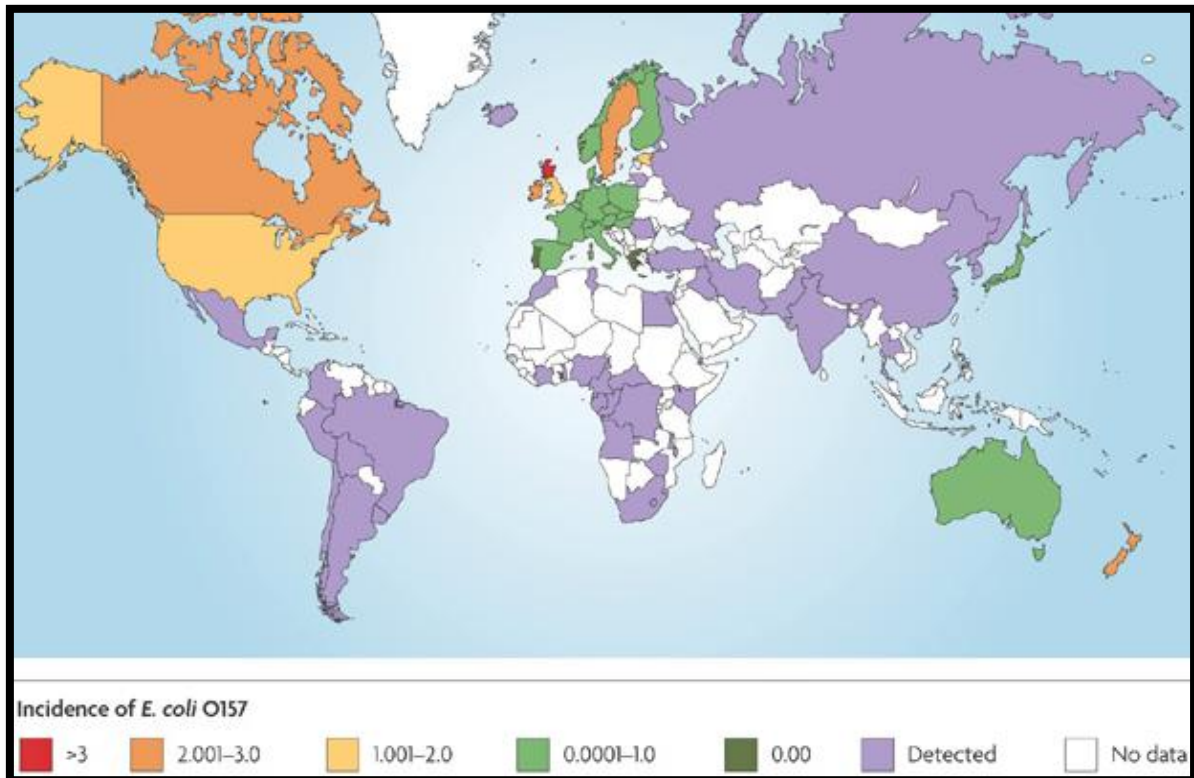


Fig. 2 Mapa de la carga en todo el mundo relativo de *E. coli* O157:H7 en humanos en 2005 por cada 100.000 individuos de la población. Sombreado de color morado representa la detección de *E. coli* O157 en un país donde no existen estimaciones de la tasa de incidencia está disponible. La cifra refleja la información de los informes publicados hasta el 31 de agosto de 2008. [Topping et al. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. 2008].

7.3 Reservorios y vías de transmisión de ECEH

ECEH se le considera como un agente zoonótico, ya que tiene un amplio reservorio animal, como bovinos, porcinos, venados, siendo el ganado bovino el reservorio de mayor impacto epidemiológico, habita el intestino de estos animales, sin ocasionar trastorno alguno. Sin embargo, en diferentes estudios de investigación se demostró que pueden encontrarse cepas de ECEH en el tracto gastrointestinal de animales domésticos como ovejas, cabras, búfalos, cerdos, perros y gatos. ⁽¹¹⁾ Las personas infectadas por ECEH pueden transmitir la bacteria a otras personas.

La causa primaria de infección es el consumo de leche no pasteurizada, carne poco cocida, los jugos no pasteurizados, y vegetales contaminados con materia fecal, o bien agua de consumo contaminada son fuentes de infección. Los jugos

con pH ácido permiten sobrevivir a ECEH durante más de 120 horas, como sería el jugo piña (pH=3.5) y los jugos con pH alto de 5.7, el cual le permiten desarrollarse.⁽⁹⁾

El tratamiento térmico es el método recomendado para asegurar la eliminación de ECEH de los alimentos. La temperatura de pasteurización de la leche (72°C durante 16,2 seg) es un método efectivo para eliminar 10^4 células de *E. coli* O157:H7 por mililitro. En los alimentos cárnicos una temperatura interna de 63°C, constituye un punto crítico de control para asegurar la inactivación de *E. coli* O157:H7.^(8, 11)

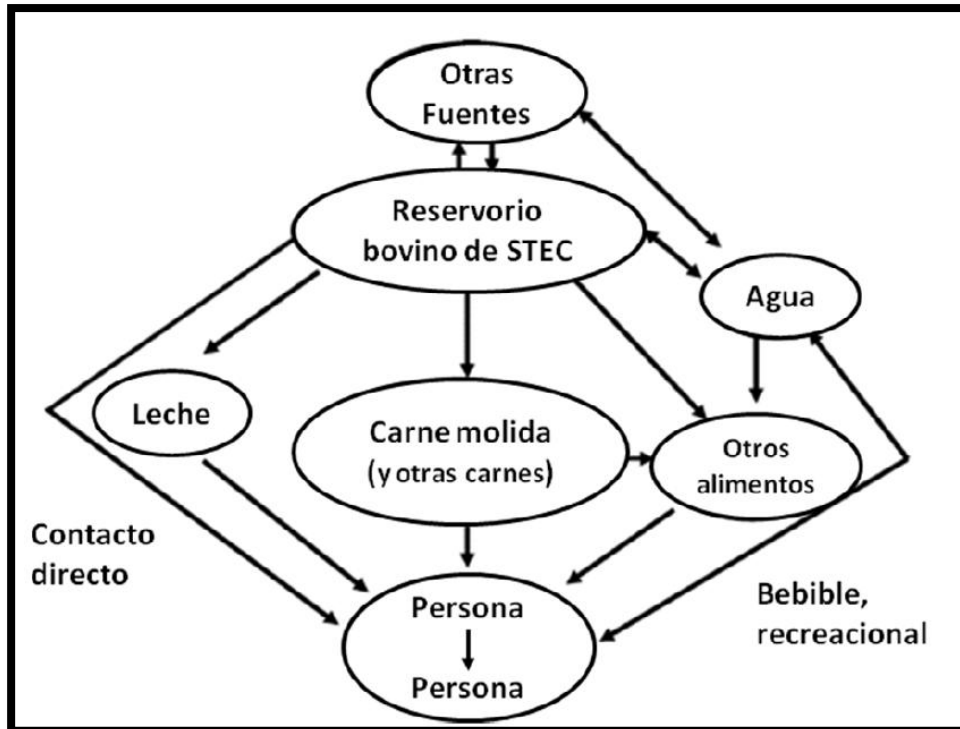


Fig. 3 Vías de transmisión de ECST. La principal vía de transmisión de ECST la constituyen los alimentos contaminados. Otras formas de transmisión incluyen la contaminación cruzada durante la preparación de los alimentos, el contacto directo del hombre con los animales, y persona a persona por la ruta fecal-oral. (Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos, 2012. Pág. 22)

7.4 La región de LEE

El locus *LEE* consiste en 35,000 pares de bases que se encuentran en el genoma de *Escherichia coli*, es suficiente para producir la lesión *A/E* (*attaching and effacing*). (Ver Fig. 4) Están presentes 41 genes *ORF* (*open reading frames*) que codifican para más de 50 aminoácidos, que se organizan en tres regiones principales.

La región media contiene los genes *eae*, que codifican para la adhesina íntima, que media la unión íntima característica y *tir*, que codifica para *EspE*, un receptor para la íntima en ECEH que está translocado en las células hospederas mediante un sistema de secreción tipo III.

La tercera región principal de *LEE* está localizada hacia abajo del *eae*, y codifica varias proteínas que son secretadas vía sistema de secreción tipo III. Las más prominentes de estas proteínas son *EspA*, *EspB* y *EspD*.

Durante la infección, la proteína *EspA* entra a formar parte de estructuras filamentosas huecas, dispuestas como canales, sobre la superficie bacteriana; estos apéndices son particularmente largos en ECEH cuando no han inducido la formación de los pedestales de actina lo que sugiere su requerimiento en las etapas iniciales del proceso de infección. La proteína *EspD* es esencial además, para la transducción de señales. Otra proteína secretora *EspF*, esta codificada hacia debajo de los genes *espABD*, al final de *LEE*. La expresión de números genes de *LEE* está controlada por el activador *per*.^(8, 9)

7.5 Intimina

La intimina es una proteína de membrana externa de 94 a 97 kDa, codificada por el gen cromosómico *eae* que promueve la unión íntima a las células intestinales. El gen *eae* presenta dos subunidades: la *eaeA* necesaria, pero no suficiente, para producir la lesión A/E en los enterocitos, que codifica para la intimina y la *eaeB* la cual sirve como soporte de los filamentos de actina. La intimina está implicada directamente en el ataque y producción de la lesión A/E.^(5, 10)

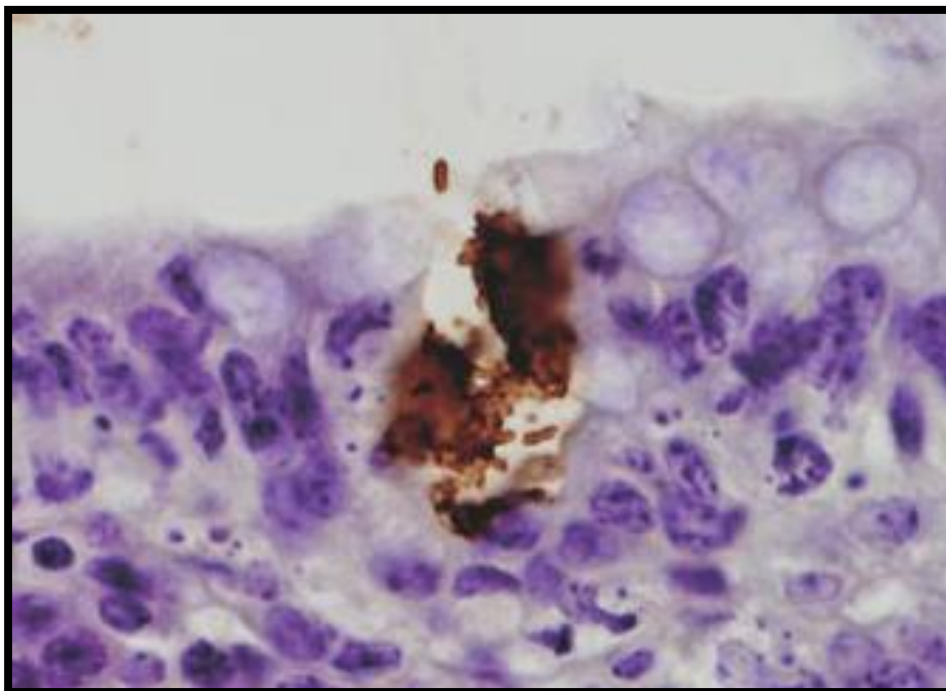


Fig. 4 a | *E. coli* O157 a partir del epitelio rectal de una forma experimental colonizado, manchada de ternera con inmuno-peroxidasa. La tinción de color marrón representa el lipopolisacárido en la superficie de *E. coli* O157 y muestra que la microcolonia ha erosionado el epitelio (x2000). [Topping et al. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. 2008].

7.6 Patogenia

Al igual que con otras infecciones entéricas causadas por *E. coli*, el mecanismo de patogénesis consiste en la colonización del ciego y colon, y producción de daño al hospedador debido a la producción de toxina. Sin embargo, este es un mecanismo que involucra múltiples procesos y una compleja interacción entre factores bacterianos y del hospedador (Ver Fig. 5).⁽¹¹⁾

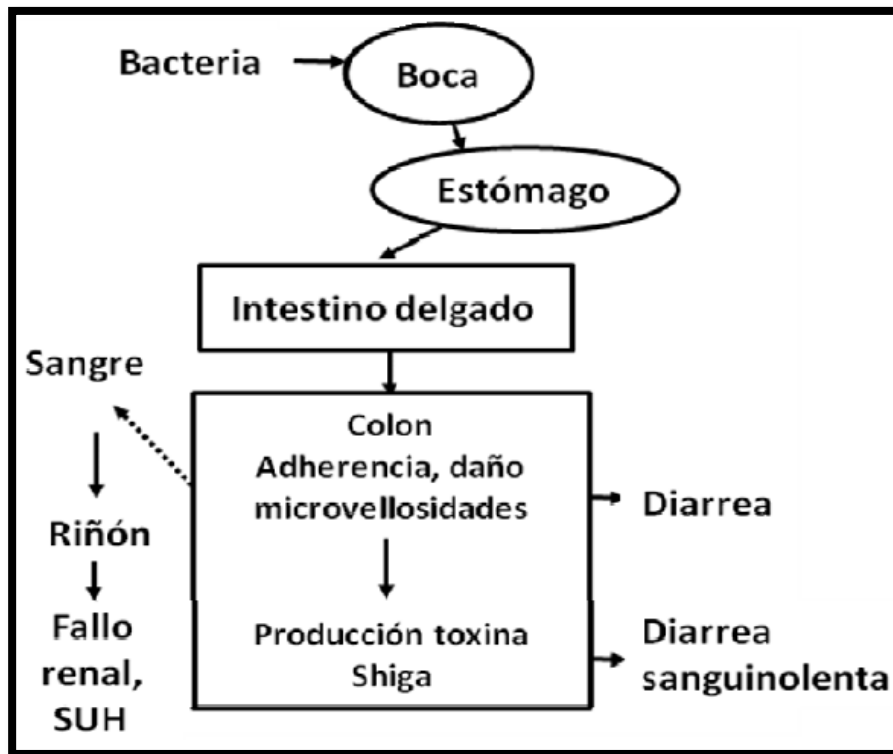


Fig. 5 Visión general de la enfermedad en humanos producidas por ECEH (Galli L. et al., Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos, 2012. Pág. 25.).

El principal factor de virulencia de las cepas ECEH es la elaboración de una potente citotoxina con efecto citopático sobre las células HeLa y sobre las células Vero. Actualmente se ha reconocido que la toxina parecida a la de Shiga 1 (verotoxina 1 Stx 1) es esencialmente idéntica a la potente enterotoxina producida por *Shigella dysenteriae* de tipo 1 (toxina de Shiga) y es neutralizada por anticuerpos para la toxina de Shiga; Stx-2 muestra una homología del 60%. Ambas toxinas se adquieren a partir de bacteriófagos lisogénicos. Ambas consta de cinco subunidades idénticas B que son responsables de la unión de la holotoxina a la globotriaosilceramida glicolípido (Gb3) en la superficie de la célula diana, y una sola subunidad A que escinde ARN ribosómico.^(5, 6)

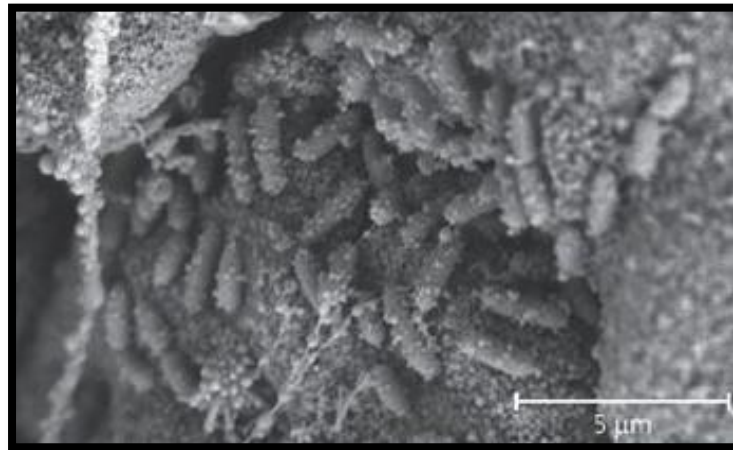


Fig. 6| Una micrografía electrónica de barrido de una microcolonia bacteriana del recto terminal de un ternero colonizados con *E. coli* O157. (Topping et al. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. 2008.)

Stx se produce en el colon y viaja por el torrente sanguíneo a los riñones, donde daña las células endoteliales de la microvasculatura y ocluye a través de una combinación de toxicidad directa y inducción de citocinas locales y favorece la producción de quimioquinas, que resulta en la inflamación renal. Este daño puede llevar al SUH. ⁽⁵⁾

Después de que la bacteria se ha unido a la célula epitelial, mediante el receptor de Stx 1 con el Gb_3 que se encuentra presente sobre la superficie de las células eucarióticas, se produce la citotoxina que se combina con sus receptores específicos, es endocitada hacia el aparato del Golgi y al retículo endoplásmico. La actividad enzimática radica en el péptido A_1 , mientras que el péptido A_2 une la subunidad A los 5 pentámeros idénticos de la subunidad B. En el citoplasma, la subunidad A inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la unidad ribosomal 60S, lo que conduce a la muerte de las células endoteliales, renales e intestinales (muerte selectiva de las puntas vellosas del epitelio intestinal), donde incrementa la acumulación de líquido, pero no la secreción activa de cloro. El daño de las células renales también está medido por citocinas como el factor de necrosis tumoral α y la IL-6. La Stx es necesaria para la producción de diarrea con sangre en las cepas ECEH del serotipo O157:H7. ^(4, 2, 12)

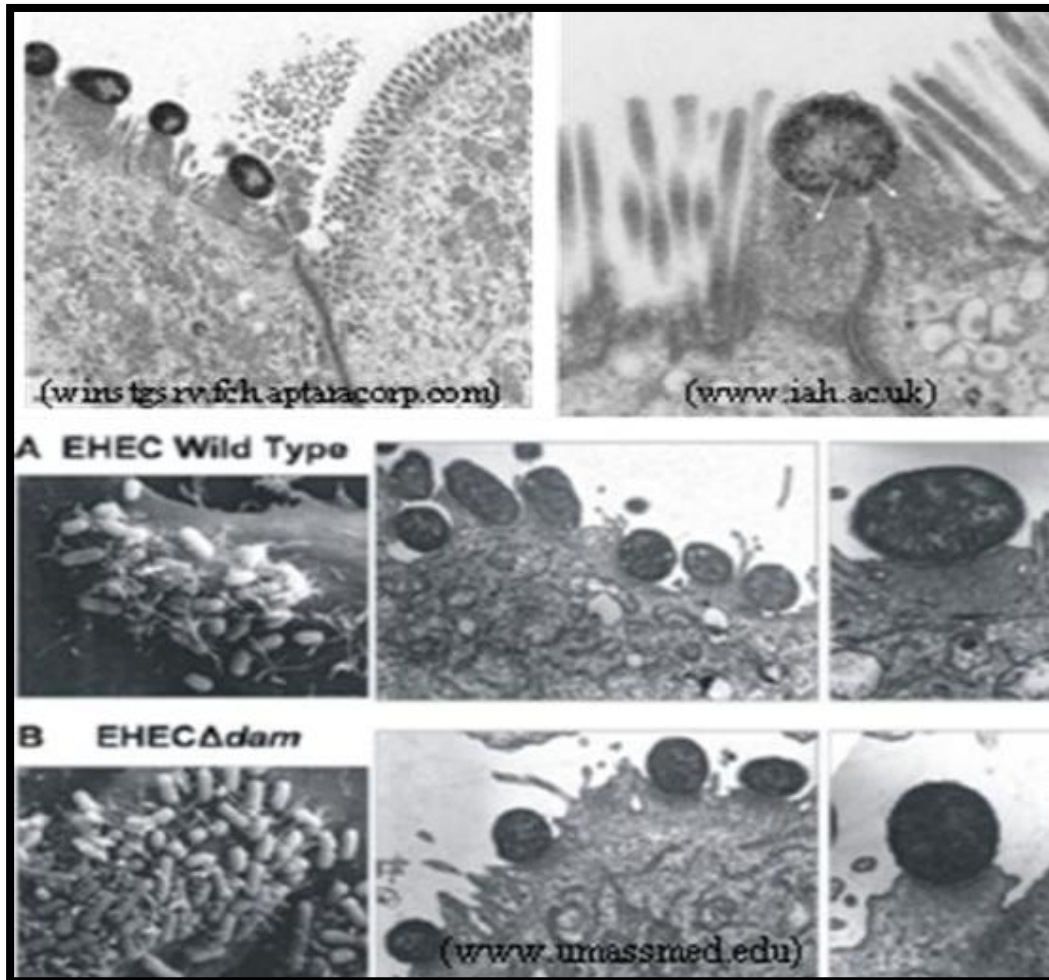


Fig. 7 Lesiones de barrido de vellosidades intestinales y formación de pedestal producidas cepas de ECEH. (Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos. 2012. Pág. 53)

7.7 Mecanismo bioquímico:

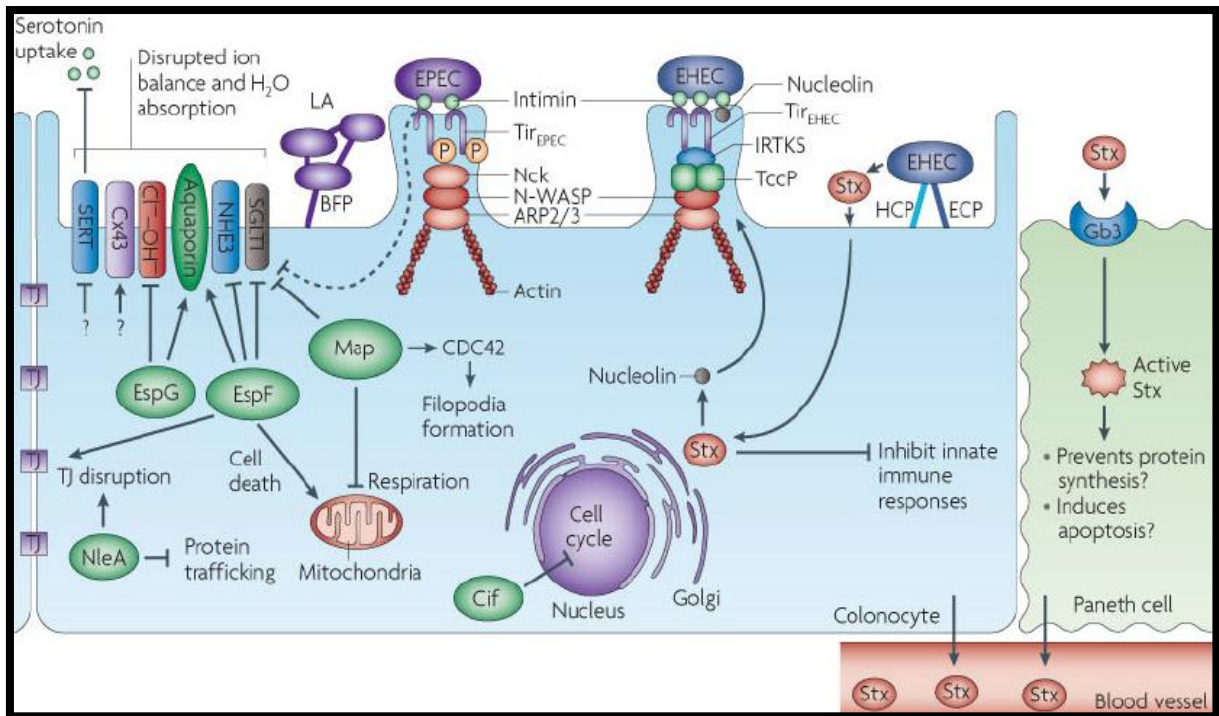


Fig. 8 EPEC y EHEC son patógenos productores de una lesión denominada adherencia y barrido (A/E) la cual consiste en el barrido de la vellosidad intestinal y la formación de un pedestal de actina en la célula hospedera, inmediatamente por debajo de donde se adhirió la bacteria. Las proteínas efectoras secretadas a través del sistema de secreción tipo III (TTSS), pueden afectar la actividad de intercambio de iones (Cl^- , $-\text{OH}^-$, Na^+ y $-\text{H}^+$), inhibir el sistema de cotransporte 1 sodio-D-glucosa (SGLT1), alterando las porinas del agua. EPEC se adhiere al intestino delgado a través de la proteína BFP, produciendo un patrón característico denominado “adherencia localizada”. La estrecha adhesión está mediada por la interacción entre la intimina y el receptor *Tir*. *Tir* es fosforilado por una tirosina quinasa de la célula hospedadora. La tirosina fosforilada, recluta *Nck*, quien activa a la proteína del síndrome neural de Wiskott-Aldrich (*N-WASP*) y al complejo de proteínas 2/3 relacionadas con la actina (ARP2/3), produciendo el reagrupamiento de actina y la formación del pedestal. A través del TTSS codificado en *LEE*, se introducen una gran cantidad de proteínas efectoras dentro del enterocito, alterando sus vías metabólicas. El mecanismo por el cual se forma el pedestal en EHEC es ligeramente distinto a EPEC. *Tir* no se fosforila y la formación del pedestal es *Nck* independiente. La reorganización de actina está mediada por una proteína denominada *Tir cytoskeleton-coupling protein* (*TccP* o *EspFU*), la cual vincula a *Tir* con una proteína receptora de insulina llamada sustrato para la tirosina quinasa (*IRTKS* o *BAIAP2L1*) e interactúa con *N-WASP* para activar al complejo ARP2/3. Complementando esta unión íntima, EHEC se adhiere al intestino grueso a través del pili común de *E. coli* (*ECP*) y del pili de coli hemorrágico (*HCP*). EHEC también inyecta proteínas efectoras para manipular los procesos de la célula hospedadora. La toxina Shiga se libera como consecuencia del estrés celular, contribuyendo con el desarrollo de la enfermedad. Los receptores para Stx son la globotriaosilceramida (Gb3s), que se encuentran en las células de Panet (Croxen y Finlay, 2010 adaptado por Martín Carriquiriborde).

7.8 Cuadro Clínico

El periodo de incubación es de aproximadamente 4 días (1 a 8 días). La enfermedad se caracteriza por un síndrome con notable diarrea acuosa, inicialmente sin sangre, dolor abdominal y fiebre de corta duración. El vómito se ha informado en la mitad de los pacientes. En los 2 días siguientes, la diarrea es sanguinolenta, copiosa, se incrementa el dolor abdominal de tipo cólico y comúnmente es afebril. El promedio de duración de la enfermedad es de 10 días, con resolución sin secuelas aparentes, pero la enfermedad puede progresar al SUH que comprende un grupo de alteraciones: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal aguda, pueden ocurrir simultáneamente. ^(5, 11)

7.9 SUH (Síndrome Urémico Hemolítico)

Los síntomas de SUH aparecen 6-8 días después del inicio de la diarrea e incluyen: anemia hemolítica microangiopática (hematocrito <30%), trombocitopenia (<150.000 plaquetas/mm³), e insuficiencia renal aguda (>1 mg/dl). En otros pacientes, puede observarse un período de silenciamiento entre la diarrea y la aparición de SUH; mientras que en otros pacientes el SUH aparece conjuntamente con el período de diarrea. En una proporción muy baja de casos de SUH no existe diarrea prodrómica.

Los factores predictivos de evolución a SUH se incluyen: edades extremas, leucocitosis, tratamiento con agentes reductores de motilidad o antidiarreicos, fiebre, período prodrómico corto, y en algunos casos diarrea sanguinolenta. El genotipo de la toxina de la cepa virulenta también influye en la evolución a SUH. Esta enfermedad sindrómica puede presentar dos formas, una típica de etiología infecciosa, precedida por un período prodrómico con diarrea, generalmente sanguinolenta y de características endemoepidémicas (D+); y otra forma atípica (D) desencadenada por varios factores, como drogas, trasplantes de órganos, postparto, entre otros.

En los últimos años, el diagnóstico precoz de la enfermedad y el mejor manejo de la insuficiencia renal aguda y de la anemia disminuyó la letalidad durante el período agudo, siendo en la actualidad del 3 al 5%. Sin embargo, un 5% de niños con SUH desarrolla insuficiencia renal crónica, requiriendo en pocos años procedimientos dialíticos o trasplante renal. Otro 20% continúa con microhematuria y grados variables de proteinuria, pudiendo desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en lapsos variables que pueden llegar a décadas. Esta patología implica grandes costos económicos para los sistemas de salud, lo cual tiene un impacto importante en los países en desarrollo. ^(9, 11)

7.10 Diagnóstico

Se recomienda el empleo de tres tipos de métodos:

- Aislamiento de *E. coli* de muestras fecales. Se utiliza el agar MacConkey, realizando después la serotipificación con antisuero O157.

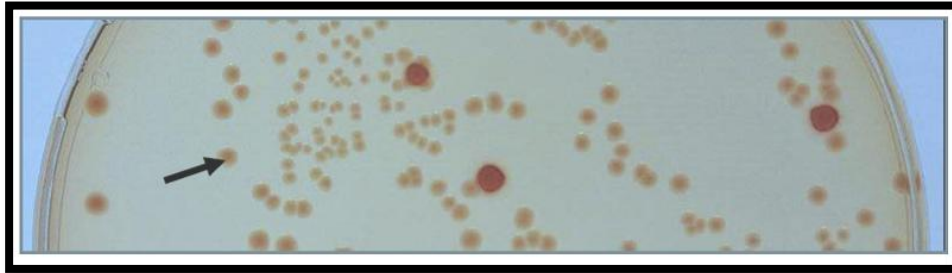


Fig. 9 *E. coli* O157:H7; colonias típicas transparentes a incoloras de 1mm de diámetro. Agar Mac Conkey sorbitol con cefixima telurito

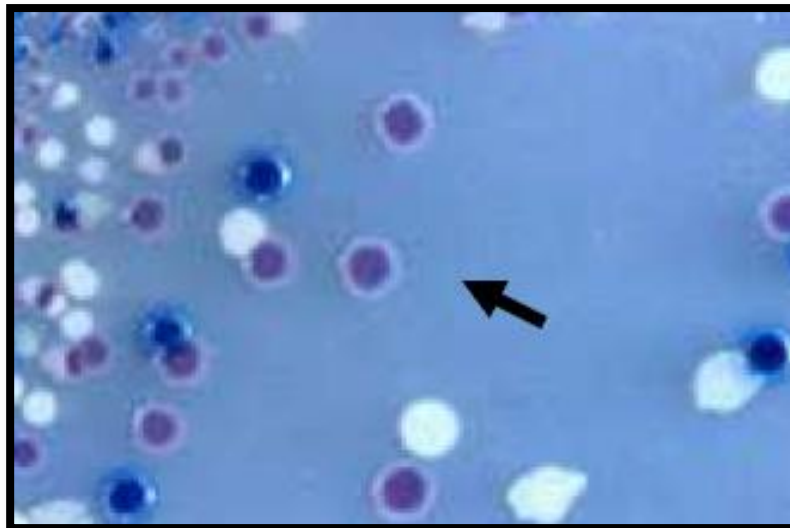


Fig. 10 Aislamiento de la *E. coli* O157:H7; colonias típicas de color malva. "Chromogar"

- El diagnóstico presuntivo basado en el aislamiento de colonias incoloras en AMS se continúa con la serotipificación. Se puede detectar verotoxina (1 y 2), empleando pruebas de citotoxicidad en células Vero o HeLa.
- Otras pruebas en la actualidad son mediante inmunoensayo que utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra Stx1 y Stx2 y técnica de aglutinación de látex reversa pasiva. El agar enterohemolisina (Unipath) detecta la EH que es expresada en alrededor del 90 % de la cepas de *E. coli* productoras de Stx en humanos.

7.11 Métodos confirmatorios:

7.11.1 Identificación de genes de virulencia

- Hibridación con sondas genéticas: Las técnicas utilizadas se orientan a identificar los genes de virulencia descritos para ECEH, su sensibilidad y especificidad no es adecuada si se trabaja directamente con deposiciones.

Las sondas genéticas fueron desarrolladas originalmente para la investigación e involucra el uso de una sofisticada tecnología de DNA recombinante. ECEH se disponen de las siguientes sondas: (i) Sonda para el gen *hly* (ii) Sonda para *stx1* y *stx2* y (iii) Sonda *eae* (V. cuadro 35).⁽¹³⁾

| Grupo | Factor de virulencia | Secuencia de oligonucleótidos usadas en PCR | Secuencia de oligonucleótidos usadas como sondas |
|-------|----------------------|--|--|
| ECEH | <i>eae</i> | CAGGTCGTCGTGTCTGCTAAA TCAGCGTGGTTGGATCAACCT | ACTGAAAGCAAGCGGTGGT G |
| | STX1 | TTTACGATAGACTTCTCGACCAC ATATAAATTATTTGCTC | TCTGAAACTGCTCCTGTGTA |
| | STX2 | CCCAGTCACGACGTTGTATATAC TATCGTGCTTTCCA | TCTGAAACTGCTCCTGTGTA |

Las secuencias están escritas en la dirección 5' a 3'

STX= toxina shiga

Tabla 1. Secuencia de oligonucleótidos y sondas empleadas en el diagnóstico de E. coli. (Rodríguez et al. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de Escherichia coli. 2002.).

7.11.2 Reacción de polimerasa en cadena (PCR)

Orientada a la amplificación de genes de virulencia de ECEH así como a partir de colonias. PCR múltiple: Es una modificación de la técnica básica. Fue desarrollada para la detección rápida de genes que codifican *Stx1*, *Stx2*, y *eae*. Las técnicas de PCR son altamente sensibles y específicas cuando se usan sobre colonias, pero el análisis directo de la muestra de heces tiene los mismos problemas de fondo y factores inhibitorios vistos para otras aplicaciones de la PCR en este material. La interpretación de la información es complicada por la posibilidad de que el perfil genotípico resulte de la suma de genotipos de más de un organismo presente en las heces.⁽²⁾

7.12 Tratamiento

Los regímenes terapéuticos asociados a los padecimientos ocasionados por ECEH aparentan ser tan prolongados y costosos como de dudosa efectividad; de hecho, aunque el microorganismo parece ser sensible a una importante variedad de antibióticos, ni siquiera existen pruebas de que éstos acorten la duración de los cuadros.

Con base en un estudio retrospectivo, Proulx y cols reportaron una menor incidencia de SUH en los pacientes que habían recibido terapia antimicrobiana en forma oportuna; de la misma manera, un trabajo japonés efectuado en 1996 durante un brote epidémico, sugirió que el tratamiento temprano con fosfomicina había disminuido el riesgo de adquirir SUH.

Sin embargo, continúa pensándose que, en realidad, aún no se cuenta con un tratamiento específico para combatir las infecciones causadas por *E. coli* O157:H7, salvo la terapia de soporte (restitución del agua y los electrolitos perdidos) y el control de las complicaciones tales como la anemia y el daño renal.

Es decir, buena parte de los autores aún establece que los agentes antimicrobianos no modifican el curso de la enfermedad y, por el contrario, que su uso representa un factor de riesgo para el desarrollo de la patología y se asocia al incremento de la mortalidad. De hecho, se ha publicado que los antibióticos pueden empeorar el curso clínico de la enfermedad a través de dos mecanismos:

- La eliminación de la flora intestinal que conduciría a una sobrepoblación por parte del agente causal, y
- La destrucción o el daño subletal de los microorganismos infectantes, con la subsecuente liberación de las toxinas Stx.

Al margen de lo anterior, se ha demostrado que la mayor parte de los aislamientos de *E. coli* O157:H7 son uniformemente susceptibles in vitro a la ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, gentamicina, kanamicina, ácido nalidíxico, norfloxacin, sulfisoxazol, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SZL). Por el contrario, las mismas cepas han resultado resistentes a eritromicina, metronidazol, vancomicina y, ocasionalmente, a tetraciclina.

Paralelamente, se ha comprobado que los pacientes tratados con TMP-SZL experimentan largos períodos de diarrea común o sanguinolenta, facilitando que sobrevenga el SUH. Asimismo, se ha revelado que el TMP-SZL y la polimixina B incrementan in vitro la concentración de las Stx.

Cabe agregar que los agentes antidiarreicos también representan un factor de riesgo en la evolución de las diarreas hacia HUS, ya que promueven una mayor absorción de las toxinas.

El tratamiento de soporte de la enfermedad renal causada por ECEH llega a incluir diálisis, hemofiltración, transfusión de paquete eritrocitario e infusión de plaquetas,

aunque lo casos de mayor gravedad suelen requerir de trasplante renal. Una nueva medida, la cual aún se encuentra bajo investigación, reside en el uso del producto conocido como Sinsorb-Pk; éste consiste en un análogo sintético del Gb3 -el receptor de la Stx- acoplado a tierra de diatomeas, que se administra oralmente a los pacientes que presentan diarrea sanguinolenta para que absorba a la Stx y ésta no llegue al torrente circulatorio.

En cuanto al tratamiento de la PTT, suelen emplearse como soporte las transfusiones de plasma y/o sangre, transfusiones o plasmaféresis con resultados alentadores. Tanto la plasmaféresis como la administración intravenosa de plasma deben realizarse de manera intermitente y se consideran como las medidas requeridas con mayor frecuencia.^(1, 2)

7.13 Prevención

Medidas higiénicas de prevención

La disminución en la transmisión primaria de ECEH requiere que el individuo común conozca los riesgos asociados al consumo del agua no hervida, de la ingestión de carne mal cocida y de leche no pasteurizada. De hecho, es necesario que la carne se ingiera sólo si se ha cocido plenamente, es decir, cuando su aspecto implique una coloración gris y no rosa, ya que ésta última no garantiza la inactivación o la destrucción de *E. coli* O157:H7. Si bien la Food and Drugs Administration (*FDA*) ha recomendado temperaturas internas mínimas de 86.1°C para el adecuado cocimiento de las hamburguesas, algunos autores consideran suficiente un cocimiento de 70 °C durante 15 segundos.

Evidentemente, las medidas que previenen la transmisión persona a persona incluyen buenas prácticas higiénicas en las guarderías, casas-habitación, restaurantes y hospitales, sitios en donde ocurren numerosos casos relacionados con el inapropiado manejo de los alimentos.

Además, todos las frutas y leguminosas que se consumen crudas deben ser desinfectadas, para que puedan consumirse sin riesgo de infección.

Prevención relacionada con la elaboración y aplicación de vacunas

Hasta el momento actual no se han diseñado vacunas eficaces que protejan contra ECEH. No obstante, un considerable número de productos experimentales se encuentra bajo investigación, aún cuando uno de los grandes obstáculos radica en la carencia de modelos animales apropiados en los que la inoculación oral del microorganismo conduzca a la reproducibilidad del SUH.

Desde luego, es muy probable que el antígeno vacunal más adecuado para prevenir dicha enfermedad sea la Stx; en este sentido, los toxoides correspondientes, inoculados por vía parenteral, han mostrado efectos protectores en conejos y cerdos.

Por otra parte, ciertas cepas atenuadas de *V. cholerae* y *Salmonella typhimurium* han sido transformadas en productoras de Stx2 y se han administrado con parcial éxito en conejos.

Paralelamente, el empleo de “intimina” también se encuentra en estudio, aplicándola como constituyente de cepas atenuadas de *V. cholerae*, vehículos a los que previamente se ha clonado el gen *eae* correspondiente.

De acuerdo con lo anterior, los trabajos tendientes a desarrollar una vacuna eficaz aún se encuentran en proceso, si bien los investigadores ya tienen muy claro que, desde el punto de vista teórico, el inmunógeno ideal sería aquél que indujera inmunidad sistémica contra la Stx e inmunidad local contra la intimina y otros factores de colonización. ^(1, 2, 13)

Referencia

1. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
2. Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 24-32, 148-150, 213-219, 747-748.
3. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamenson L, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 º ed. China: McGraw-Hil educación; 2009. p. 786, 787, 813-818, 937-942.
4. Moreno F. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en cerdos sin manifestación clínica de diarrea de la provincia de Buenos Aires (Tesis Doctoral). Buenos Aires: Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Bacteriológicas y Laboratorio de Microbiología de los Alimentos, FCV, UNLP. 2012.
5. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
6. Topping M, Gally D, Low C, Matthews L, Woolhouse M. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. NRM [en línea] (December 2008) [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 6, 904-912 . URL disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n12/fig_tab/nrmicro2029_ft.html
7. Keith J, Westran P. Bacteriología clínica. Barcelona, España; Ed. Masson; 2005. Edición?????
8. Gilbert M. Detección y caracterización de aislados de *Escherichia coli* de origen clínico y fecal en gallinas ponedoras (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2010.
9. Zamora CA. Diarrea aguda. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p.83-118. (30)
10. Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html
11. Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos (Tesis doctoral). Argentina: Universidad Nacional de la Plata; 2012.
12. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
13. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>
14. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott Diagnóstico microbiológico. 12ª ed. Argentina: Panamericana; 2009.

Referencia de figuras

- Figura de la portada, URL disponible en: <http://www.bode-science-center.com/press/detail/article/preventing-infections-by-ehec-bacteria.html>
Consultado 01/11/13

Figura 1 URL disponible en <http://pathmicro.med.sc.edu/spanish/chapter11.htm> Consultado 04/07/13

Figura 2 M, Gally D, Low C, Mattews L, Woolhouse M. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. NRM [en línea] (December 2008) [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 6, 904-912 . URL disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n12/fig_tab/nrmicro2029_ft.html

Figura 3 Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos (Tesis doctoral). Argentina: Universidad Nacional de la Plata; 2012. p. 22

Figura 4 M, Gally D, Low C, Mattews L, Woolhouse M. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. NRM [en línea] (December 2008) [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 6, 904-912 . URL disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n12/fig_tab/nrmicro2029_ft.html

Figura 5 Galli L. et al., Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos, 2012. p. 25

Figura 6 1. Topping M, Gally D, Low C, Mattews L, Woolhouse M. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. NRM [en línea] (December 2008) [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 6, 904-912 . URL disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n12/fig_tab/nrmicro2029_ft.html

Figura 7 Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos. 2012. p. 53

Figura 8 Galli L. Estudio de los factores de adherencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga aisladas de bovinos.

2012. p. 53

Figura 9 URL disponible en
http://www.anmat.gov.ar/renaloea/docs/Analisis_microbiologico_de_los_alimentos_Vol_I.pdf Consultado 04/05/13

Figura 10 URL disponible en
http://www.anmat.gov.ar/renaloea/docs/Analisis_microbiologico_de_los_alimentos_Vol_I.pdf Consultado 04/05/13

Capítulo VIII

E. coli enteroinvasiva (ECEI)

CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

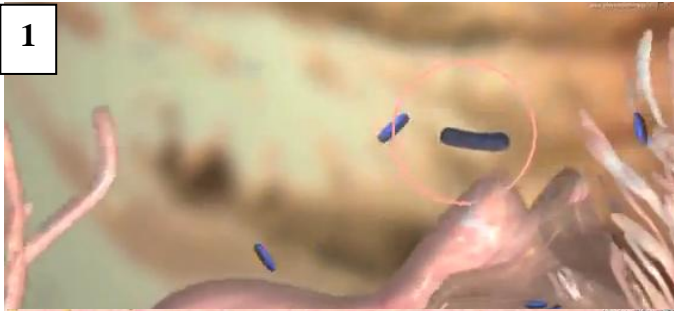
Diagnóstico

Identificación

Tratamiento

Prevención

1



2



3



4



8.1 Introducción

Este grupo de cepas de *E. coli* produce enfermedad gastrointestinal por su capacidad de invadir las células del epitelio intestinal, donde posteriormente se multiplica y causa disentería que en ocasiones puede ser indistinguible de un cuadro por *Shigella*. Las cepas ECEI y *Shigella spp.* están relacionados genética y bioquímicamente ya que son descarboxilasa negativas, no móviles y lactosa negativas. Numeros estudios han demostrado que la *Shigella* y *E. coli* son indistinguibles taxonómicamente pero, debido a la importancia clínica de *Shigella*, existe una distinción de nomenclatura.

Su capacidad patogénica depende de la presencia de un gran plásmido codificado para la producción de varias proteínas de la membrana externa envueltas en la tarea de invasividad. Estos organismos también parecen producir un segundo factor de virulencia que comparten con *Shigella*, una toxina parecida a la de Shiga. (1, 2)

8.2 Epidemiología

ECEI puede causar brotes relacionados con alimentos contaminados y más esporádicamente ser causa de diarrea. Es probable su transmisión de persona a persona. Afecta a escolares, adolescentes y adultos, raramente lactantes, y su distribución es mundial. La dosis infectante es relativamente alta; se requiere una dosis de 10^8 de bacterias a nivel experimental para producir enfermedad en humanos voluntarios. Se considera que en los países desarrollados la incidencia es baja, pero con presentación de brotes ocasionales asociados al consumo de alimentos. (3, 4)

8.3 Patogenia

Este patotipo se diferencia de la otros patotipos de *Escherichia*, ya que es una bacteria intracelular obligada, que no tienen ni flagelos ni factores de adherencia. La virulencia es debido en gran parte a un plásmido de 220 kb que codifica un T3SS en el locus *Mxi-Spa* que se requerido para la supervivencia celular e invasión, así como la apoptosis de los macrófagos.

La infección comienza en el colon, donde las bacterias pasan a través de las células M (*microfold cell*) mediante la transcitosis, para alcanzar la submucosa subyacente. *Escherichia* es captado por macrófagos residentes, en donde escapa del fagosoma, mediante la activación de la caspasa-1 atreves del inflamasona. *Escherichia* es liberado por el macrófago muerto en la submucosa, donde invaden el lado basolateral de los colonocitos con la ayuda de efectores que son secretados por las T3SS.

8.3.1 Efectores clave

Estos efectores son llamados *IPA (Invasion Plasmid Antigens)* que son proteínas que determinan la entrada bacteriana a la célula hospedera, estas proteínas son *IpaA*, *IpaB*, *IpaC* e *IpaD* las cuales son indispensables para la adherencia e invasión de *E. coli*.

IpaD funciona como la adhesina primaria, en tanto que *IpaB* e *IpaC* actúan como invasinas, solamente se detectan en el medio extracelular después del contacto entre la bacteria y la célula epitelial y ambas conforman un complejo extracelular que promueve la internalización bacteriana. Una vez libre en el citoplasma de las células epiteliales, *Escherichia* promueve su supervivencia mediante el uso de efectores para evadir los procesos celulares (Ver Fig. 1).

Para impedir el desprendimiento, utiliza el efector *IpaB* el cual inhibe el ciclo celular del colonocito mediante la activación de *MAD2L2 (mitotic arrest deficient 2- like 2)*, utiliza al efector *OspE* para mediar las proteínas quinasa ligada a integrinas (*ILK*). A su vez sortea la apoptosis de los colonocitos a través de *IpgD* la cual estimula la *phosphoinositide 3-kinase (PI3K)* que a su vez activa a las proteínas *Ark* las cuales regulan la célula. Estos mecanismos previenen la muerte celular y promueven la replicación dentro de los colonocitos.

ECEI puede evadir la respuesta inmune innata, mediante los siguientes efectores *OspG*, *OspF*, *OspB*, *OspH*. *OspG* se une a la ubiquitina E2, lo que evita la degradación del inhibidor nuclear factor- κ B (*NF- κ B*) subunidad-alfa ($I\kappa$ B α) y así inhibe la activación de *NF- κ B*, hay que recordar que el *NF- κ B* es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN, y unas de sus tantas funciones es regular la apoptosis. Adicionalmente *OspF* se dirige al núcleo, donde de modo irreversible activa la defosforilación de mitógenos activados que son requeridos para la transcripción de genes que son regulados por *NF- κ B*. *IpaH* también se dirige al núcleo donde interactúa con *splicing factor* que está implicado en la expresión de citoquinas inflamatorias. Y el cuarto efector, *OspB*, actúa con *OspF* para reducir los niveles de interleucina-8 (IL-8) y así reclutar más factores del hospedero que remodelen la cromatina.

El movimiento de ECEI en el citosol de la célula huésped, requiere diferentes mecanismos. En la membrana exterior de la ECEI se encuentra la proteína *VirG* (también conocido como *IcsA*) la cual se localiza en un solo polo, recluta y activa *N-WASP* y la *ARP2/3* para polimerizar un complejo de actina. El crecimiento de los filamentos de actina empuja a las bacterias a través de la célula. Esto culmina en la formación de salientes celulares que quedan inmersas por las células vecinas, por lo cual el proceso de infección se repite.^(5, 6)

8.4 Mecanismo bioquímico

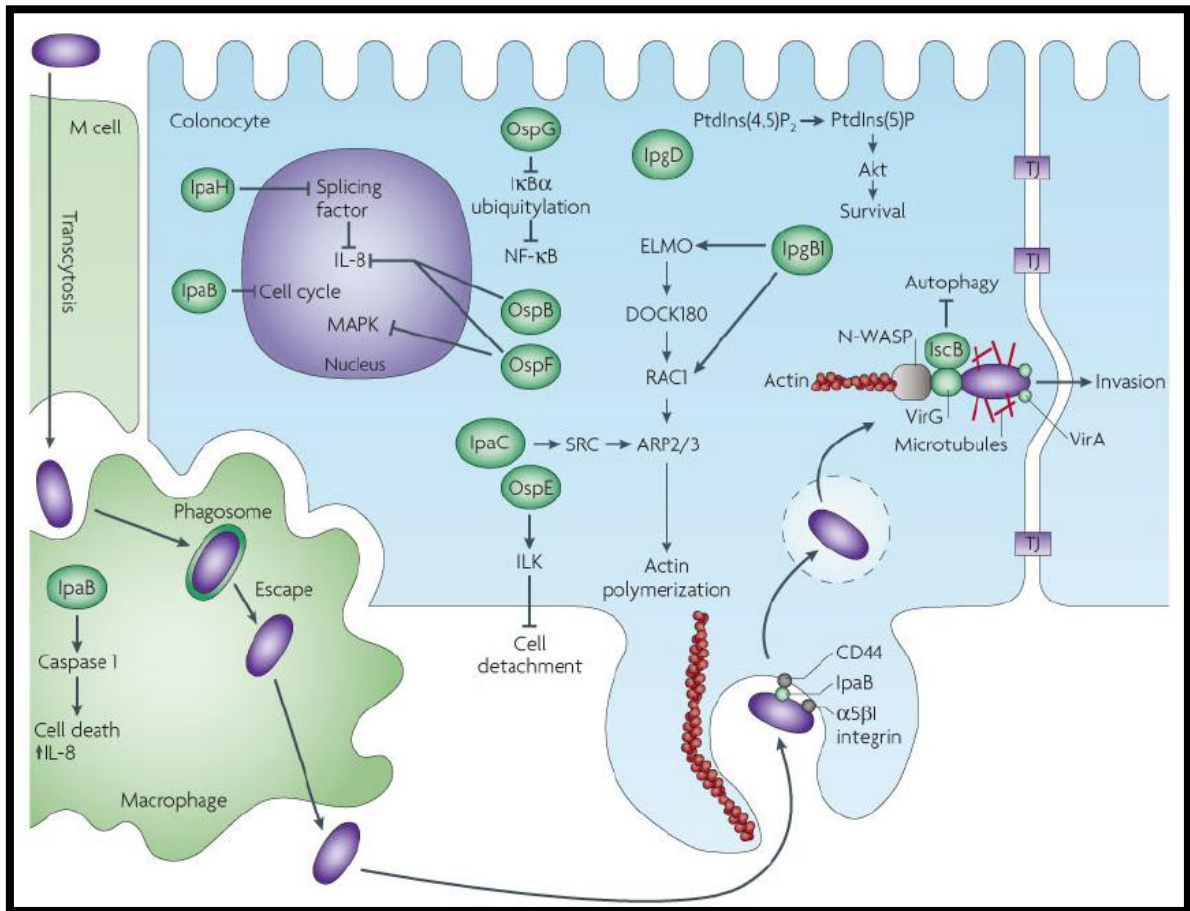


Fig. 1 Mecanismo patológico de *E. coli enteroinvasiva* tiene acceso a la submucosa de la célula a través micropliegues (M) de la misma y, posteriormente es captura por los macrófagos en donde se replica; este proceso se consigue mediante efectores que son secretado a las células huésped mediante el sistema de secreción de tipo III. El fagosoma se lisa y se mueve a través de la célula por nucleación microfilamentos de actina. La bacteria puede moverse lateralmente a través del epitelio por contacto directo célula a célula de propagación o puede salir y volver a entrar la membrana plasmática baso-lateral. [Kaper et al. Pathogenic Escherichia coli. 2004].

8.5 Cuadro Clínico

La infección natural por ECEI produce una enfermedad diarrea leve a moderadamente severa con una minoría de casos que cursan con un síndrome disenteriforme, acompañado de fiebre de 38 a 39.5 °C, malestar general y abdominal, tenesmo y dolor tipo cólico, mialgias y en ocasiones cefalea, que pueden persistir por 2 a 3 días. Suele presentarse con datos de toxemia. El vómito puede estar presente, la deshidratación suele ser moderada. Las evacuaciones inicialmente son acuosas y posteriormente progresan a una diarrea con moco y sangre, incluso puede haber pus. En los casos leves, la sintomatología se autolimita en 2 o 3 días aun sin tratamiento antimicrobiano, pero la mayoría de los casos la diarrea cesa a la semana de haberse iniciado y, en un número menor,

puede persistir por más de 2 semanas. Se consideran que las infecciones asintomáticas por cepas ECEI son raras. ^(1, 5, 6)

8.6 Diagnóstico

Los síntomas característicos en personas infectadas por ECEI son diarrea acuosa, con sangre y moco, pero algunos casos sólo presentan diarrea, ésta en ocasiones es indistinguible de la que produce ECET. ⁽⁷⁾

Clínicamente los datos claves para el diagnóstico son el síndrome febril y disenteriforme. La única forma de obtener el diagnóstico específico es mediante el cultivo de heces, pero la diferenciación con *Shigella* u otras especies patogénicas de *E. coli* es difícil.

Inicialmente es sometido a los organismos aislados a pruebas de Invasividad o prueba de Sereny (Ver Fig. 2) que correlaciona con la invasividad, con la difusión de la bacteria de célula a célula así como con la capacidad de formación de placas en las monocapas de células HeLa. ^(1, 5, 6)

8.6.1 Diagnóstico diferencial

Entidades diferentes pueden condicionar cuadros similares al de ECEI, como son: *Entamoeba histolytica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter* y *Salmonella*. Pero el principal agente que en un momento es completamente indistinguible es *Shigella*, estableciéndose el diagnóstico sólo mediante estudios de laboratorio. En algunas ocasiones, cuando la enfermedad no está severa y existen ausencia de moco o sangre, el cuadro puede ser similar al producido por ECET, una salmonelosis leve o incluso a shigelosis, en su forma leve de presentación. Un dato orientador sería el estudio de la mucosa colónica por rectosigmoidoscopia que dejaría ver la mucosa friable, eritematosa y con lesiones ulcerativas. ⁽¹⁾

8.6.2 Test de Sereny

También conocida como prueba de la queratoconjuntivitis purulenta en curieles, es una prueba utilizada para comprobar la invasión de organismos tales como *Escherichia coli*, *Shigella sp.* Se lleva a cabo mediante la inoculación de la suspensión de bacterias en el saco conjuntival de conejillo de indias (cobayo). Las cepas invasoras producen una queratoconjuntivitis a las 24-48 horas.



Fig. 2. Test de Sereny: queratoconjuntivitis en el cobayo por inoculación ECEI

Otro método es su estudio mediante pruebas de polinucleótidos y oligonucleótidos con unas excelentes sensibilidades y especificidades, pero que requiere de un procesamiento inmediato. La técnica de PCR detecta el gen *ipaC* en el plásmido *Inv*.⁽⁷⁾

8.6.3 Identificación de genes de virulencia

Hibridación con sondas genéticas: Las técnicas utilizadas se orientan a identificar los genes de virulencia descritos para ECEI, su sensibilidad y especificidad no es adecuada si se trabaja directamente con deposiciones.⁽²⁾

| Grupo | Factor de virulencia | Secuencia de oligonucleótidos usadas en PCR | Secuencia de oligonucleótidos usadas como sondas |
|-------|----------------------|---|--|
| ECEI | ial | CTGGATGGTATGGTGAGGGGAG GCCAACAATTATTTCC | CCATCTATTAGAATACCTGT G |

Las secuencias están escritas en la dirección 5´ a 3´

ial= fragmento del locus asociado a Invasividad presente en plnv

Tabla 1. Pruebas para evidenciar el mecanismo de patogenicidad de *E. coli* causante de diarrea. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002.)

8.7 Tratamiento

El remplazo de líquidos es una medida de terapia adecuada en diarrea por ECEI, en caso de deshidratación como complicación. La eficacia de la terapia antibiótica aún no está bien establecida, pero, en base a la similitud antigénica, bioquímica y expresión clínica con *Shigella*, es factible que la terapia empара esta última se útil también para ECEI.^(1, 5, 6)

8.8 Prevención

La interrupción del circuito ano-mano-boca es esencial para la prevención y la disminución de la incidencia de diarrea por este tipo de M.O. No se cuenta disponible por ahora ninguna vacuna para la prevención de la enfermedad por este organismo.⁽¹⁾

Referencias

1. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
2. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>
3. Brooks F, Carrol C, Butel J, Morse A. Mietzner. Microbiología médica. 25^a ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 24-32, 148-150, 213-219, 747-748.
4. Freeman A. Microbiología de burrons. 22^a ed. México: Ed. Interamericana McGraw-Hill; 1985.
5. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
6. Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html
7. Rojas P. Estudio de prevalencia y genotificación de *Escherichia coli* enterotoxigénica aislado en comunidades de Esmeraldas. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Posgrados; 2009.

Referencias de figuras

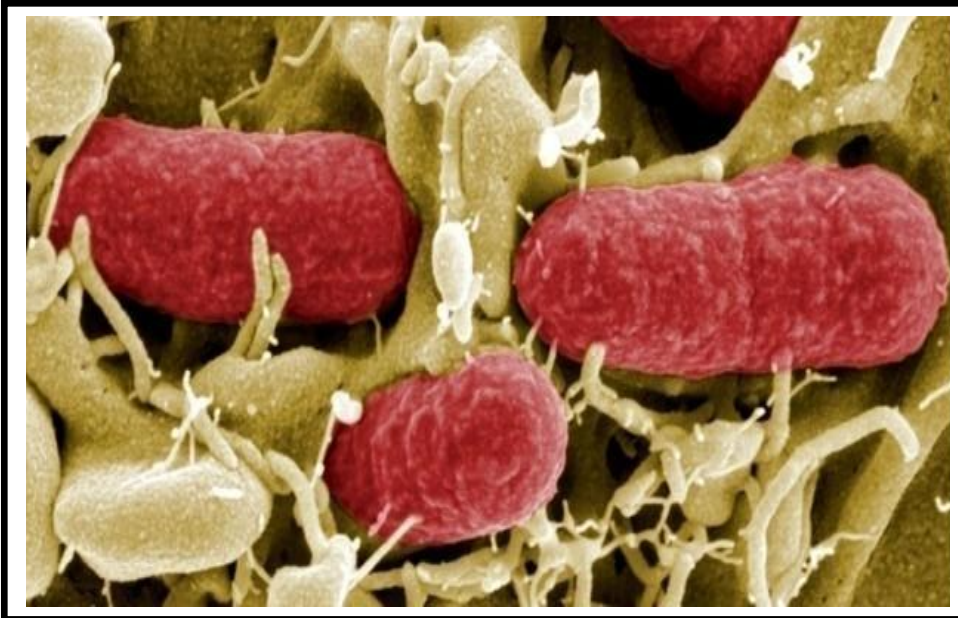
➤ Figura de las portadas URL disponible en : <http://www.youtube.com/watch?v=2SUH7BOOFNQ> Consultado 01/11/13

Figura 1 Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html

Figura 2 URL disponible en: http://revision.ogma9000.com/microbiologia/public_html/ficheros/fck/2%20Tema%2016%20y%2017%20Enterobacterias%20-%202011-12.pdf Consultado 03/05/13

Capítulo IX

E. coli enteroagregativa (ECEA_{agg})



CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Identificación

Tratamiento

Prevención

9.1 Introducción

A pesar de que es considerado como un patógeno emergente, ECEAgg es la **segunda causa más común de la diarrea del viajero** después de ECET en los países desarrollados y en desarrollo. ECEAgg es cada vez comúnmente reconocida como una de epidemia mundial de diarrea endémica y epidémica. ⁽¹⁾

Se define como una cepa de *E. coli* que no secreta enterotoxinas *LT* o *ST* y que produce un patrón de adherencia distinto en células HEp-2, denominado adherencia agregativa (AA). Este patrón se distingue por una exacerbada autoaglutinación bacteriana en la superficie celular con una configuración similar a una pila de ladrillos (Ver Fig. 1). ^(1, 3)

Estas cepas se asocian con diarrea persistente en niños pequeños. Se asemejan a cepas de ECET en que las bacterias se adhieren a la mucosa intestinal y causan diarrea sin sangre sin invadir o causando inflamación. Esto sugiere que los organismos producen una enterotoxina de algún tipo.

También producen una hemolisina relacionada con la hemolisina producida por cepas de *E. coli* implicados en las infecciones del tracto urinario. El papel de la toxina y la hemolisina en la virulencia no se ha probado. La importancia de las cepas ECEAgg en las enfermedades humanas es controvertida.

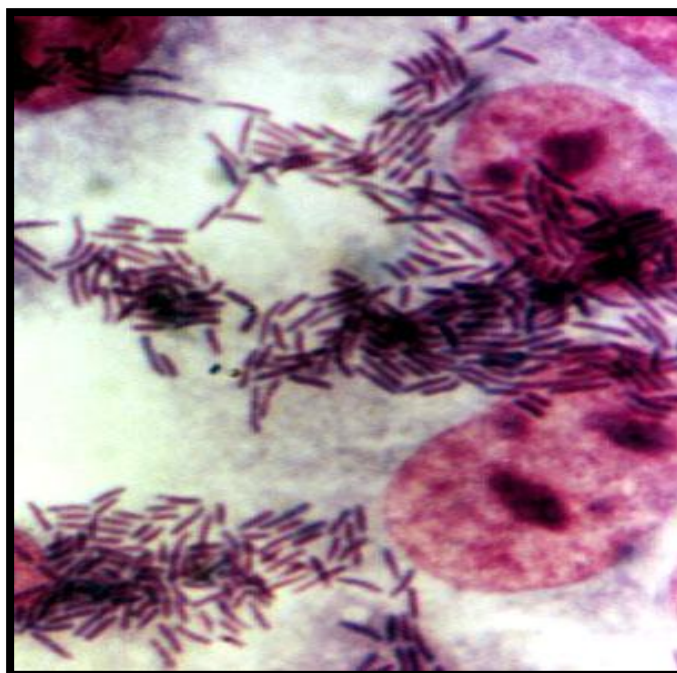


Fig. 1. Patrón de adherencia agregativa (1000x). Las bacterias forman cúmulos entre sí, sobre las células y sobre la superficie del cubreobjeto.

Los estudios iniciales y posteriores de Cravioto y Cols. sobre células HEp-2 ha mostrado diferentes patrones de adherencia entre las cepas patogénicas de *E. coli*.

La adherencia agregativa se muestra como una fuerte autoaglutinación entre las bacterias y las características más sobresalientes es la presentación microscópica de las bacterias como en “ladrillos apilados”, en las monocapas de HEp-2 (Ver Fig. 2). Las cepas ECEAgg se definen como cepas de *E. coli* que no producen enterotoxinas, se adhieren a HEp-2 de forma agregativa e incluyen cepas patogénicas y no patogénica. ^(1, 2, 3)

9.2 Epidemiología

Si bien en algunas investigaciones se implicó la ECEAgg como causa de diarrea aguda y persistente en niños en los países en vías de desarrollo, con tendencia a restringirse a áreas geográficas definidas (India, Brasil, México, Bangladesh, Irán). ECEAgg se ha asociado con diarrea en los pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana. ⁽⁴⁾

9.3 Patogenia

Las cepas de ECEAgg se adhieren a la mucosa intestinal y favorecen la secreción del moco atrapado, el fenotipo característico de este microorganismo es la adhesión de agregación, que implica la formación de un patrón de ladrillos apilados en las células HEp-2 y está mediada por los genes que se encuentran en una familia de plásmidos de virulencia llamados plásmidos *pAA*. ⁽⁶⁾ Estos plásmidos codifican los genes necesarios para la biogénesis de las fimbrias denominadas *AAFs* (*aggregative-adherence-fimbriae*). Se describieron tres variantes de *AAF* en función a las variaciones de la secuencia de aminoácidos de la subunidad mayor de pilina. *AAF/I*, *AAF/II* y *AAF/III* codificadas por los genes *aggA*, *aafA* y *agg3A*, respectivamente. La patogénesis de ECEAgg están involucrados tres pasos:

- a) Se inicia en la región terminal del íleon y colon con la adherencia de los microorganismos formando el patrón característico a través de una o varias fimbrias de adhesión agregativa hidrofóbicas (*AAF*).
- b) Las bacterias producen una biopelícula mucosa sobre la superficie de los enterocitos. Esta biopelícula es distintiva de ECEAgg ya que es distinto a otras biopelícula formadas por las *E. coli* no patógenas, pueden formarse de manera independiente de los factores comunes.
- c) Las bacterias liberan toxinas que alteran la respuesta inflamatoria, la secreción intestinal y toxicidad en la mucosa. Se acompaña de efectos citopáticos sobre la mucosa intestinal, se acortan las vellosidades, hay necrosis en las puntas vellosas, con una respuesta inflamatoria leve, con edema e infiltración mononuclear de la submucosa. Las pruebas histopatológicas y moleculares sugieren que las cepas ECEAgg elaboran una citotoxina que conduce al daño celular. ^(1, 3, 4, 6)

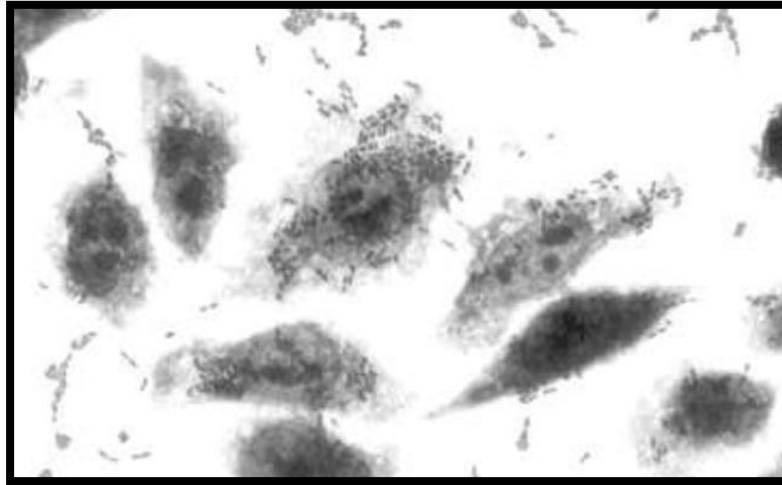


Fig. 2 Patrón de adherencia agregativa en células HEp-2

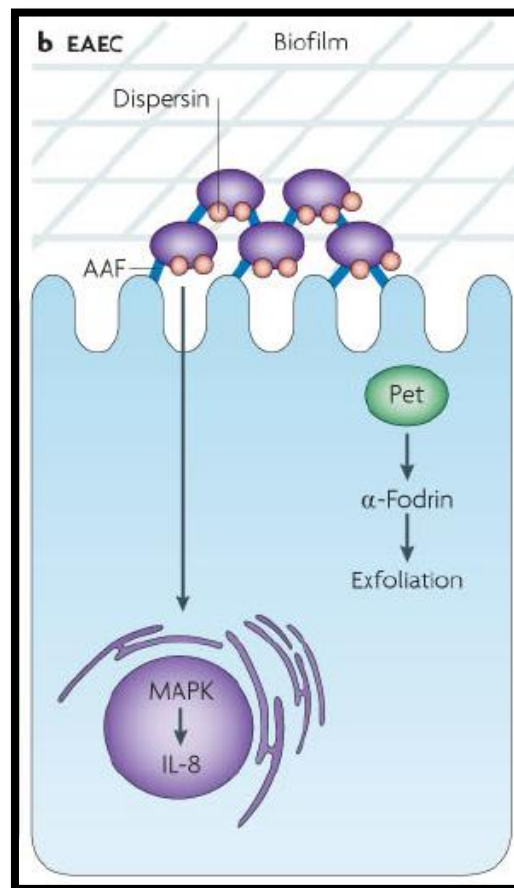


Fig. 3 ECEAgg se une a los enterocitos del intestino delgado y grueso a través de las fimbrias de adherencia agregativa (AAF) quienes estimulan la fuerte respuesta de la interleucina 8, que permite la formación de biofilms sobre la superficie de las células, y elabora enterotoxinas y citotoxinas secretoras. La toxina codificada en un plásmido (*Pet*), es una serina proteasa de autotransporte de Enterobacteriaceae (*SPATE*), cuyo blanco es la α -fodrina (*SPTAN1*), encargada de destruir el citoesqueleto de actina e inducir la exfoliación. [Kaper et al. Pathogenic *Escherichia coli*. Rev. 2004, 2 (123-140)].

9.4 Cuadro Clínico

Se han informado la presencia de diarrea acuosa, mucóide, de tipo secretor, comúnmente sin sangre (sólo en una tercera parte de los pacientes la presentación es con sangre), de volumen escaso y asociada con fiebre de baja intensidad y raramente vómito. ⁽¹⁾

9.5 Diagnóstico

El desarrollo de pruebas de diagnóstico para ECEAgg continúa, pero por el momento no existe una prueba sencilla y fiable que puede ser utilizado por los laboratorios de los hospitales. Muchos de los cursos de diarrea, incluyendo las causadas por *E. coli* enteroagregativa se resuelven sin necesidad de tratamiento por un médico o un hospital. Los pacientes se les aconsejan mantenerse hidratados. Si los síntomas persisten por más de unos pocos días, se aconseja visitar a su médico. ^(1, 3, 5)

| Las pruebas fenotípicas | Las pruebas genotípicas |
|--|---|
| HÉp-2 adherencia ensayo "Estandar de oro" | Gene sonda y otros ensayos basados en la detección de pCVD432 |
| Clump prueba | Objetivos de genes de virulencia |
| Serotipado | Otras sondas |
| Biofilm prueba cuantitativa | PCR |

Tabla 1. Pruebas para el diagnóstico de ECEAgg

9.51 Prueba de Clump



Fig. 4 La prueba Clump realizada en tubos. Izquierda: control negativo, Derecha: grupo ECEAgg tensión positiva.

9.52 Serotipificación:

La mayoría de los aislados ECEAgg no caen en serotipos estándar o incluso predominante y por lo tanto, el serotipado tiene valor diagnóstico muy poco. No obstante, hay algunos serotipos que son comúnmente de ECEAgg incluyen:

- O7.H-;
- O44: H18, O77: H18 y H18 otras cepas
- O86: H -
- O111: H12 cepas O111, otras cepas como el italiano stx-positivos aislar
- O125ab: H9, O125ac: H9, O125: H16, O125ab: H21, O125ac: H21
- O126: H27 y H27 otras cepas,
- O127.H2.

Tenga en cuenta que en algunos casos, las cepas ECEAgg tienen antígenos O asociados con *Escherichia coli* enteropatógena. La serotipificación puede ser útil para delinear cepas del brote, aunque los métodos moleculares sin duda serían más fiables e informativos al respecto.

9.53 Biofilm prueba cuantitativa

Sheikh et al., (2001) informo que ECEAgg forma una biopelícula y que es característico cuando se cultivan en *DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium)* de alta glucosa. Este biofilm es diferente del que forma por *K-12* y la mayoría de las otras cepas de *E. coli* en laboratorio.

Mohamed et al., (2007) examinaron los aislados de los viajeros a países en vías de desarrollo, y se encontró que ECEAgg tiene más probabilidades de producir biofilm que cepas de ECEH. Sobre la base de la caracterización genotípica de sus aislamientos, la producción de biofilm se asoció con los genes de virulencia *aggR*, *set1A*, *AATA*, y *irp2*.

Wakimoto et al., (2004) adaptaron los resultados de Sheikh et al., (2001) en el desarrollo de un ensayo fenotípico para la ECEAgg. La prueba mostró una sensibilidad del 77% para el gen *aggR* positivo de ECEAgg. La sensibilidad para *aggR*-negativos cepas ECEAgg no fue evaluada. La prueba es extremadamente fácil y económica de realizar y aunque la sensibilidad es baja, es más alto que las pruebas fenotípicas disponibles. Los autores recomiendan que se use sólo como un filtro preliminar.

El protocolo descrito por Wakimoto et al., (2004) implica inocular 200 µl de medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 0,45% de glucosa en placas de microtitulación de poliestireno con 5 µl de un cultivo de caldo durante la noche. Después de que las muestras se incubaron durante la noche (~ 18 horas) a 37 ° C, se visualizaron por tinción con cristal violeta al 0,5% durante 5 minutos.

Para cuantificar la cantidad de biofilm producido, se añadió 200 µl de etanol al 95%, y luego se leyó a una absorbancia a 570 nm utilizando un lector ligado a enzimas inmuno-absorbente. Las cepas 042 de ECEAgg se utilizó como un control positivo y *E. coli* HB101 o DH5 como un control negativo.

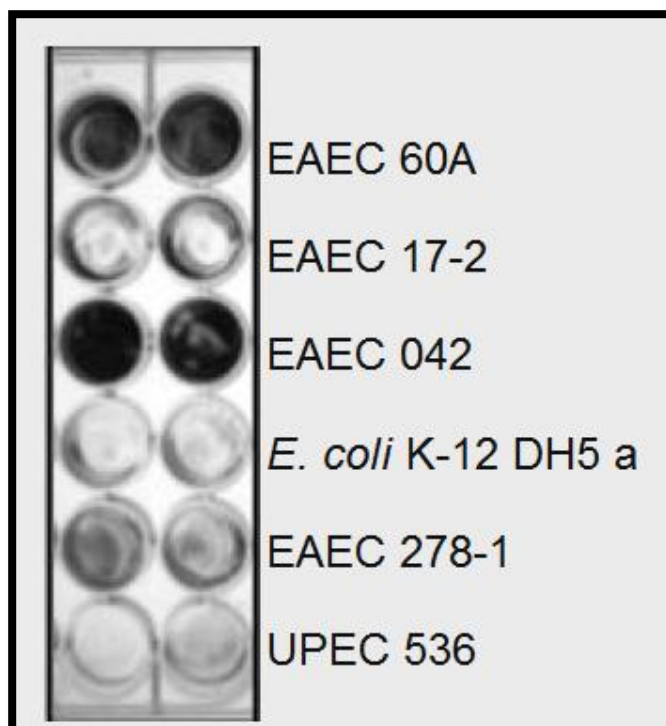


Fig.5 Resultados obtenidos con una gama de cepas ECEAgg y una no ECEAgg

9.54 Ensayo para la toxina codificada por plásmidos (*Pet*) de producción

Plásmidos que codifican la toxina *Pet*, la cual es una enterotoxina lábil al calor codificada en el plásmido de virulencia de ECEAgg. Vilhena-Costa et al., (2006) ha estandarizado un inmunoensayo por slot blot. El sobrenadante de un cultivo de ECEAgg se aplica a una membrana de difluoruro de polivinilideno, y la expresión de la toxina se detecta por inmunoensayo de slot blot usando antisuero policlonal de conejo. Un resultado positivo se observó con el 9,5% de las cepas estudiadas. Ninguno de los controles negativos reaccionó con el antisuero *Pet* en el ensayo. Los autores informan de este ensayo como una rápida metodología específica, reproducible, y de bajo costo, para demostrar la expresión de los plásmidos. También informaron que la expresión en las mascotas puede ser detectada directamente de sobrenadantes de cultivo de ECEAgg, y que esto se puede utilizar en lugar de PCR para la detección del gen de la mascota, y puede ser utilizado especialmente en los países en desarrollo. ⁽¹⁾

9.55 Identificación de genes de virulencia

Hibridación con sondas genéticas: Las técnicas utilizadas se orientan a identificar los genes de virulencia descritos para ECEAgg, su sensibilidad y especificidad no es adecuada si se trabaja directamente con deposiciones.⁽⁷⁾

| Grupo | Factor de virulencia | Secuencia de oligonucleótidos usadas en PCR | Secuencia de oligonucleótidos usadas como sondas |
|-------|----------------------|---|--|
| ECEA | PLASMIDO | CTGGCGAAAGACTGTATCATC AATGTATAGAAATCGCTGTT | ... |

Las secuencias están escritas en la dirección 5´ a 3´

Tabla 2 Pruebas para evidenciar el mecanismo de patogenicidad de E. coli causante de diarrea. (Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de Escherichia coli. 2002.)

9.6 Prevención

Los pacientes con infección por ECEAgg muy probablemente la contrajeron por consumir alimentos o bebidas contaminados, aunque no hay alimentos de alto riesgo, se recomienda que los alimentos sean lavados, manipulados y almacenados de forma higiénica. En un estudio reciente, señala que ECEAgg y otros tipos de *E. coli* patógenos fueron aisladas de moscas.⁽¹⁾

Referencias

1. Romero C. Síndrome diarreico infeccioso. México: Editorial medica panamericana; 2002. p. 93-109.
2. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2009. p. 301-306. 314-315.
3. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
4. Sanches V, Tay Z. Fundamentos de microbiología y parasitología medica. México: Méndez Editores; 2003.
5. Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html
6. Cid V. Caracterización de estirpes de *Escherichia coli* aisladas de diarreas neonatales de corderos y cabritos (Tesis doctoral). Madrid: Universidad complutense de Madrid; 1993.
7. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>

Referencias de figuras

➤ Figura de la portada, URL disponible en: <http://sciencesetavenir.nouvelobs.com/sante/20110603.OBS4459/allemaigne-le-profil-de-la-bacterie-tueuse-se-precise.html> Consultado 01/11/13

Figura 1 URL disponible en: <http://www.trabajosdistinguidos.com/infectologia/expertosinfecto81.php> Consultado 04/05/13

Figura 2 URL disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002087> Consultado 05/05/13

Figura 3 Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html

Figura 4 URL disponible Consultado http://www.brad.ac.uk/acad/biomed/EAEC/d_ecoli.php 02/05/13

Figura 5 URL disponible Consultado http://www.brad.ac.uk/acad/biomed/EAEC/d_ecoli.php 02/05/13

Capítulo X

E. coli de adherencia difusa (ECAD)

CONTENIDOS

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Identificación

Tratamiento

Prevención

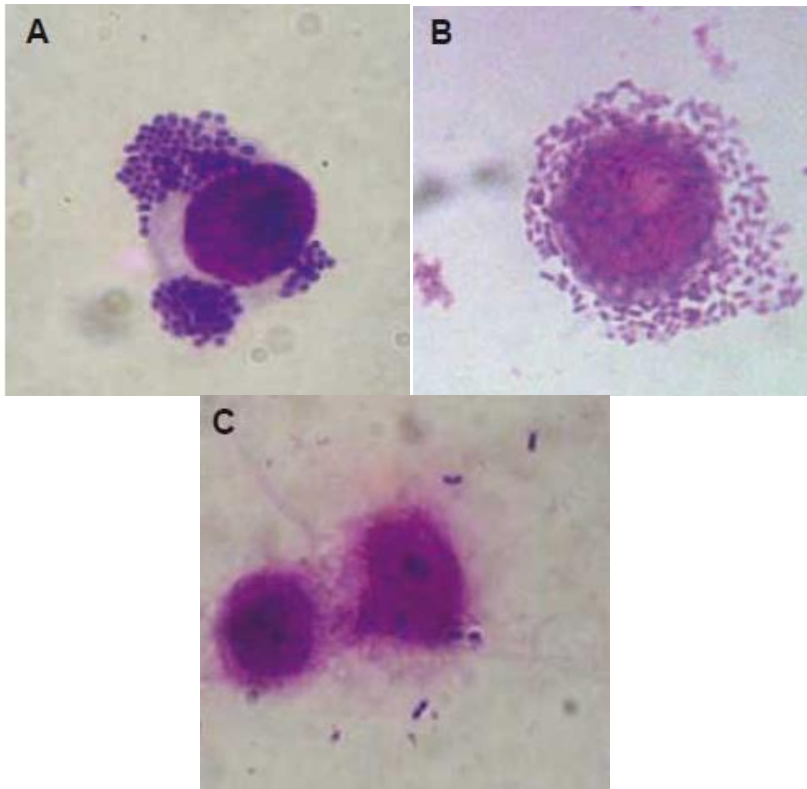


Figura 1. Patrones de adherencia en células HEp-2 (1000x). A) EPEC E2348/69, patrón de adherencia localizada (LA); B) cepa prototipo DAEC-CG33, patrón de Adherencia Difusa (DA); y C) sin adherencia, cepa C600 (no patogénica).

10.1 Introducción

Se sabe poco de su mecanismo de patogenicidad pero se ha caracterizado una fimbria de superficie, conocida como F-1845, involucrada en el fenómeno de adherencia difusa. Los genes que codifican para esta fimbria se pueden encontrar en el cromosoma o en un plásmido. El fenómeno de adherencia difusa también se ha asociado con una proteína de membrana externa de 100 kDa la cual se ha encontrado en la cepa del serotipo O126:H27, cuyos genes se han secuenciado, pero sólo se han encontrado en una minoría de las cepas aisladas. Al realizar ensayos in vitro en células CaCo y HEp-2, las cepas ECAD tienen la capacidad de inducir la formación de estructuras protuberantes, semejantes a dedos, las cuales confieren protección a las bacterias, pero la presencia de dichas estructuras no se ha demostrado in vivo (Ver Fig. 1).

El grupo ECAD se puede aislar tanto de personas sanas como en personas con diarrea, siendo más importante en niños. Los principales síntomas que se presentan son diarrea acuosa sin sangre y sin leucocitos. La hibridación con sondas derivadas de un fragmento del gene *daaC*, que codifica para la fimbria F-1845, también se ha empleado para el diagnóstico pero puede presentar falsos positivos, y el diagnóstico empleando PCR aún no se ha desarrollado. ⁽¹⁾

Como se mencionó en las cepas ECEAgg, los patrones de adherencia dieron origen a que la mayoría de los autores reconocieron a las cepas de *E. coli* con adherencia difusa como una categoría independiente de *E. coli* enteropatogénica y la denominaron difusamente adherente. En las monocapas de células HEp-2, las bacterias se observan dispersas sobre la superficie, con poca agregación. ^(1, 2, 3)

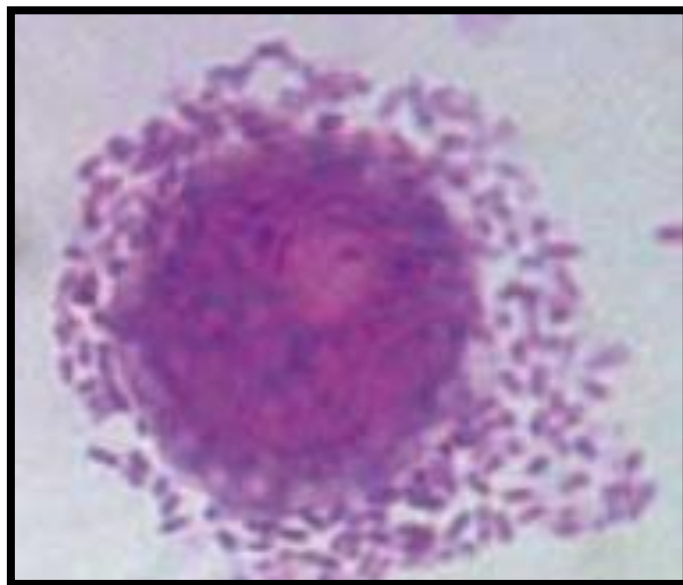


Fig. 1 Adherencia Difusa típica de ECAD. (Riveros M, et al. Patrones de adherencia de cepas de *Escherichia coli* Difusamente adherente [ECAD] provenientes de niños con y sin diarrea. 2011)

10.2 Epidemiología

En la actualidad, no está completamente demostrada la asociación estadística significativa de las cepas ECAD con enfermedad. Se le ha encontrado en niños de edades entre 1 a 5 años (pero no en menores de esta edad). Se desconocen las razones de la predilección por la edad y los mecanismos de transmisión.

En un estudio de pacientes hospitalizados de todas las edades en Francia, las cepas ECAD se asociaron con diarrea, lo que en consecuencia sugiere que este patógeno también puede ser común en los países en vías de desarrollo. Por otra parte, los estudios de Brasil y Tailandia no encontraron una asociación entre ECAD y diarrea de la niñez. Los voluntarios infectados por las cepas difusamente adherentes no desarrollaron diarrea. Sin embargo, en estudio retrospectivo con caso control se encontró que la mayoría de los pacientes infectados por ECAD tenían diarrea acuosa no sanguinolenta con leucocitos. ^(3, 4)

10.3 Patogenia

El fenotipo difusamente adherente (AD) está mediado por fimbrias de superficie codificadas tanto en el cromosoma como en un plásmido llamado F-1845. Se ha identificado una proteína de membrana externa (*OMP*) relacionada con el fenotipo AD en una cepa del serotipo O126:H27 y el gen que codifica este factor se denomina *AIDA-1* (*adhesin involved in diffuse adherence*) la cual es una proteína de la membrana externa.

ECAD es un grupo heterogéneo que genera un patrón de adherencia difusa en HeLa y células HEP-2. Este patrón se media por proteínas codificadas por la familia de operones relacionados, que incluyen tanto las adhesinas fimbriales (por ejemplo, Dr y F-1845 codificado por el gen *daaC*) y la afimbrial (*Afa*), colectivamente designados. ⁽¹⁴⁾ Aproximadamente el 75% de las cepas ECAD puede producir la adhesina F-1845 o adhesina *Afa-Dr*. ^(3, 5)

Los Islotes de ECAD expresan alguna de las adhesinas *Afa-Dr*, las cuales favorecen la colonización en el intestino delgado y se han implicado en la diarrea en niños entre las edades de 18 meses y 5 años. Así como infecciones en el tracto urinario en adultos.

Todas las adhesinas *Afa-Dr* interactúan en el borde en cepillo asociada al complemento *DAF* (factor complementario de decaimiento-aceleración), que se encuentra en la superficie de las células epiteliales intestinales e urinarias. La unión de *DAF* da como resultados en la agregación de las moléculas *DAF* debajo de las bacterias adherentes.

Las cepas de ECAD inducen un efecto citopático que desencadena una cascada de señalización dependiente de Ca^{2+} , lo que resulta en la elongación de un daño de las microvellosidades del borde en cepillo a través de la desorganización de los

principales componentes del citoesqueleto sin que se produzca una invasión interna.

Junto con la interacción entre los flagelos adhesinas *Afa-Dr* y *DAF* induce la secreción de *IL-8* a partir de enterocitos, que promueve trasmigración de los PMN a través de la capa epitelial de la mucosa.

Esto estimula la regulación al alza de *DAF* en la superficie apical de las células epiteliales, proporcionando interacciones *ECAD* con polimorfonucleares (PMN), mediadas por *Afa-Dr*, lo cual da lugar a una tasa acelerada de apoptosis de PMN y una disminución de la tasa de fagocitosis mediada por PMN.

Una subclase de fimbria *Afa-Dr* interactuar con los miembros de la familia *CEACAM* (familia de moléculas del antígeno carcinoembriogénico relacionado con células de adhesión) de receptores que se encuentran en la superficie de las membranas, en particular en las balsas de lípidos.

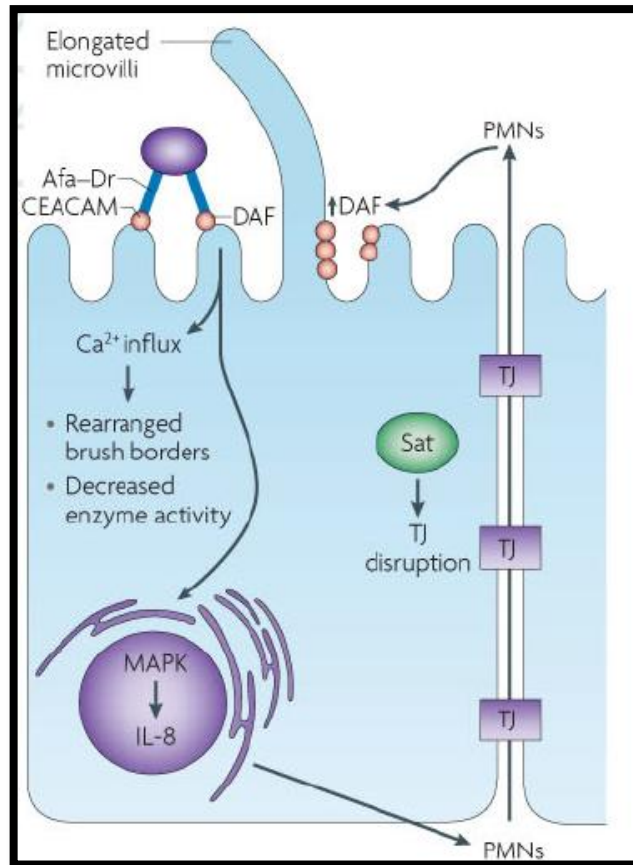


Fig. 2. ECAD provoca un efecto de transducción de señales características en los enterocitos del intestino delgado que se manifiesta como el crecimiento de las largas proyecciones similares a dedos móviles, que se envuelven alrededor de las bacterias forma un patrón de adherencia difusa sobre los enterocitos del intestino delgado, a través de adhesinas fimbriales y no fimbriales (*Afa*), en general conocidas como fimbrias *Afa-Dr*. La mayoría de las fimbrias *Afa-Dr* se asocian a un factor complementario de decaimiento-aceleración (*DAF*); otro grupo se une a los receptores de la familia de moléculas del antígeno carcinoembriogénico relacionado con células de adhesión (*CEACAM*). La toxina de autotransporte *Sat* está asociada con las lesiones producidas en las uniones intercelulares (*TJs*) y con el incremento de la permeabilidad. La infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN), incrementa la cantidad de *DAF* en la superficie celular.

La interacción con *CEACAMs* mejora la activación de *Cdc42*, lo que lleva a *CEACAM* a agregarse por debajo de las bacterias adheridas y la desaparición de las microvellosidades del borde en cepillo, estas lesiones interrumpen en varias enzimas del borde del cepillo que están implicados en la secreción intestinal y la absorción, con puede contribuir a la diarrea.

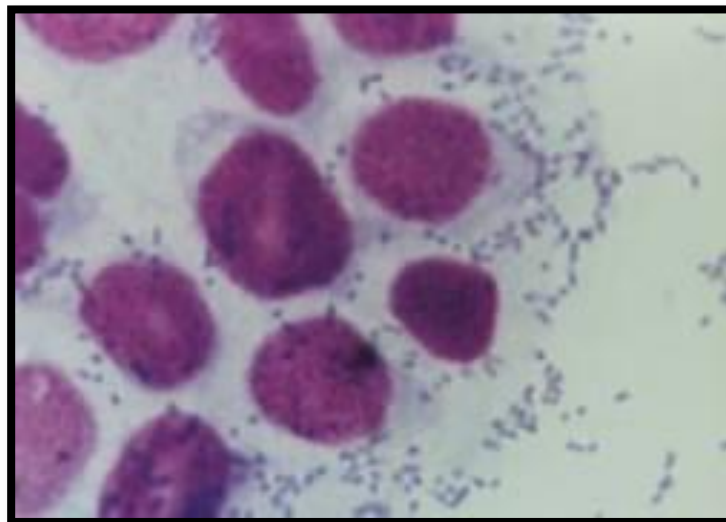
A diferencia de otros patógenos de *E. coli*, la patogénesis de la ECAD parece ser predominantemente mediada a través de adhesinas *Afa-Dr* y de células huésped. Algunas cepas ECAD también pueden llevar un sistema de secreción tipo III, similar al observado en ECEP y ECEH. También se publicó la presencia del gen que codifica la producción de la toxina *EAST1*.^(3, 5)

10.4 Cuadro clínico

Existen pocos estudios, por lo que no es posible una descripción clínica satisfactoria, pero producen diarrea acuosa sin sangre y sin leucocitos. Puede haber pérdida significativa de agua y electrolitos. Se asocia con frecuencia a diarrea persistente.⁽²²⁾

10.5 Diagnóstico

En el estudio del moco fecal, no se detectan leucocitos fecales. El diagnóstico de laboratorio se basa en la demostración del patrón característico de adherencia de tipo AD en los ensayos con células HEP-2. Se han utilizado fragmento de polinucleótidos derivados del gen *daaC* (empleado como sonda) en técnicas de sondas de ADN y el 75% de las cepas ECDA en el mundo son positivas en esta prueba, pero se han identificado falsas positivas.⁽⁵⁾



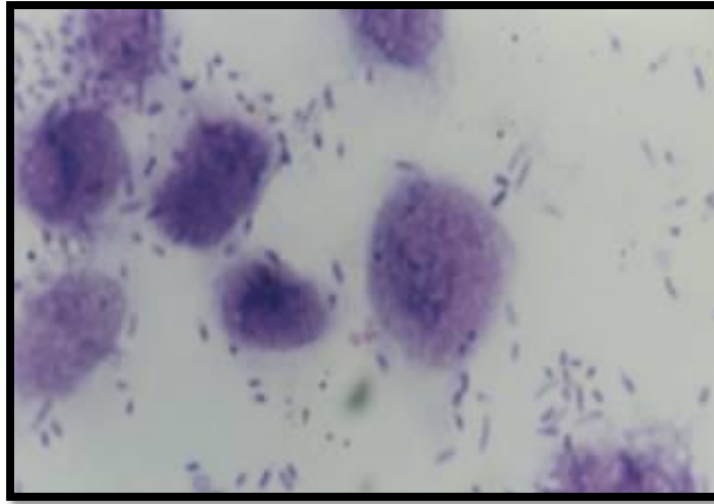


Fig. 3 Patrón de adherencia difusa células CaCo2. Control *E. coli* DAL788. (Martínez F, et al. *Klebsiella pneumoniae* y *K. oxytoca* aisladas de niños con diarrea: adherencia y citotoxicidad en líneas celulares. 2005)

| | | |
|-------------|-------------------|---|
| ECAD | Adherencia difusa | Hibridación con zona obtenida del plásmido de 65 MDa PCR (plásmido) Adherencia difusa en células HEp-2 y Hela Hibridación con sonda para la fimbria F-1845 |
|-------------|-------------------|---|

Tabla 1. Pruebas para evidenciar el mecanismo de patogenicidad (Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002).

10.6 Tratamiento

Consiste en la reposición de las pérdidas por un adecuado aporte con soluciones orales. No se ha evaluado la eficacia del tratamiento antibacteriano. Si bien el subsalicilato de bismuto reduce la duración de la diarrea y el número de deposiciones, así como también la hospitalización, no se recomienda el uso de rutina.

10.7 Prevención

Como toda enfermedad diarreaica las principales medidas de prevención estriban en el adecuado manejo de los alimentos, aseo de las manos y el control de aquellos que se dedican al transporte y almacenamiento de los alimentos. ^(6, 7)

10.8 Conclusiones

Escherichia coli forma parte importante de la microbiota intestinal del hombre y de los animales de sangre caliente, sin embargo algunas cepas han desarrollado capacidad para provocar enfermedad en el hombre; esta capacidad está dada por sus múltiples factores de virulencia como son la producción de adhesinas, enterotoxinas, citotoxinas entre otras, la cual le permiten infectar a sus huéspedes y sobreponerse a los mecanismos de defensa.

E. coli asociada a diarrea ha sido clasificada con base a criterios clínicos, epidemiológicos y moleculares, en 6 grupos. Cada grupo tiene factores de virulencia específicos que sirven para su identificación y clasificación. Estos seis grupos patógenos o patotipos de *E. coli* son : *E. coli* enterotoxigénica (ECET), enteroinvasiva (ECEI), enterohemorrágica (ECEH), enteroagregativa (ECEAgg), adherente difusa (ECAD) y enteropatógena (ECEP).

Su importancia de sus estudio reside en determinar el agente etiológico, ya que las medidas que se deben tomar para el estudio y control sanitario son diferentes en el caso de infecciones por parásitos, bacterias o virus. Las estrategias específicas incluyen las medidas de intervención (rehidratación oral, uso de antibióticos) y de promoción de la higiene (agua y alimentos limpios, manejo adecuado de excretas). El aislamiento del agente etiológico permite, además, la vigilancia epidemiológica de microorganismos de notificación inmediata como *E. coli* 0:157 H:7.

Cada día sabemos más sobre *E. coli*, pero a la vez entendemos menos, y es nuestra responsabilidad como profesional de la salud seguir continuando en el proceso de descubrimiento.

Referencias

1. Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
2. Croxen A, Finlay B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity NRM [en línea] 8, 26-38 enero 2010 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n1/fig_tab/nrmicro2265_F2.html .
3. Keith J, Westran P. Bacteriología clínica. Barcelona, España; Ed. Masson; 2005.
4. Sanches V, Tay Z. Fundamentos de microbiología y parasitología medica. México: Méndez Editores; 2003.
5. Topping M, Gally D, Low C, Matthews L, Woolhouse M. Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. NRM [en línea] (December 2008) [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 6, 904-912 . URL disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n12/fig_tab/nrmicro2029_ft.html
6. Bos J, Somers D. Microbiología y enfermedades infecciosas. México: McGraw-Hill; 2008.
7. Guadalupe R. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. SPM [en línea] 2002 [fecha de acceso 7 de agosto de 2012]; 44: 464-475. URL disponible en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000363>

Referencias de figuras

- Figura 1 URL disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342011000100004&script=sci_arttext Consultado 03/07/1013
- Figura 2 Kaper B, Nataro P, Mobley L. Pathogenic *Escherichia coli*. NRM [en línea] febrero 2004 [fecha de acceso 14 de agosto de 2012]; 2. URL disponible en <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n2/full/nrmicro818.html>
- Figura 3 URL disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342011000100004&script=sci_arttext Consultado 03/07/1013

11.1 Resultados y análisis de las evaluaciones

Como se mencionó la evaluación del material didáctico se dividió en dos etapas; en la primera de ellas se aplicó el cuestionario A, y posteriormente el cuestionario B. Se obtuvo una muestra de 46 y 40 alumnos respectivamente. Con base a los criterios de exclusión, se descartó 7 cuestionarios A y 1 cuestionario B. Analizando un total de 78 cuestionarios.

De los 78 cuestionarios admitidos, fue posible realizar el análisis de los datos utilizando análisis estadístico, así como un análisis semántico que permitió buscar correlación e interpretación a las respuestas de las preguntas abiertas.

A continuación se enuncian los resultados obtenidos antes y después de leer el manual didáctico:

Pregunta 1. ***Escherichia coli* es: Bacteria, Protozooario, Hongo, Virus.** Como se observa en las respuestas de la Tabla 1, los alumnos tienen conocimientos básicos de microbiología antes de entrar a su primer módulo de Microbiología General I, es un punto favorecedor para su desarrollo y crecimiento en la asignatura. Se establece que estos conocimientos son propios del alumno, son conocimientos adquiridos a lo largo de su formación profesional (Secundaria, Preparatoria, Universidad, etc.).

No se observan cambios con respecto a las respuestas correctas antes y después de leer el material didáctico, esto es a que la pregunta es de conocimiento general.

| Respuestas | Antes | Después |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Bacteria | 39 Alumnos (100 %) | 39 Alumnos (100 %) |
| Otros (Protozooario, Hongo, Virus) | 0 Alumnos (0 %) | 0 Alumnos (0 %) |

Tabla 1. Tabla de frecuencias de la pregunta 1.

Pregunta 2. **¿Conoces las variantes enterovirulentas de *Escherichia coli*?** Esta pregunta va encaminada a saber si la muestra de alumnos evaluados tenía un conocimiento previo de las variantes de *E. coli* y determinar que sus respuestas son dependientes del material y de lo que se vio en clase y no de un conocimiento previo. En la Tabla 2, se observa que el 100% no supo cuáles eran las variantes enterovirulentas dato que contrasta con las respuestas del segundo cuestionario, en donde 85% alumnos contestó afirmativamente la pregunta, estableciendo que el material fue favorecedor para el aprendizaje de las variantes enterovirulentas de *E. coli*, aunado al proceso de enseñanza del maestro.

| Respuestas | Antes | Después |
|------------|-----------------------|------------------------|
| Si | 0 Alumnos (100 %) | 33 Alumnos (84.6 %) |
| No | 39 Alumnos (100 %) | 6 Alumnos (15.4 %) |

Tabla 2. Tabla de frecuencias de la pregunta 2.

Pregunta 3. **En caso de que tu respuesta anterior sea “si”. ¿Cuáles son estas variedades?** Antes de proporcionarles el manual, ningún alumno encuestado sabía cuales eran las variantes enterovirulentas de *E. coli*, esto es de suponerse ya que es la primera vez que los alumnos encuestados cursaban la asignatura de Microbiología I, al hacer el análisis del segundo cuestionario se observa que un número considerable de alumnos, más del 74% de ellos nombraron entre 5 o 6 variantes enterovirulentas de *E. coli*, es un dato muy alentador ya que 29 alumnos supieron identificar y nombrar la mayoría de las variantes de *E. coli*

| Número de variantes que mencionaron: | Antes | Después |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| No supo | 39 Alumnos (100 %) | 3 Alumnos (7.7 %) |
| Uno | 0 | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Dos | 0 | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Tres | 0 | 3 Alumnos (7.7 %) |
| Cuatro | 0 | 4 Alumnos (10.3 %) |
| Cinco | 0 | 13 Alumnos (33.3 %) |
| Seis | 0 | 16 Alumnos (41.0 %) |

Tabla 3. Tabla de frecuencias de la pregunta 3.

Pregunta 4. **¿Conoces el mecanismo por el cual los microorganismos pueden provocar diarrea en el hombre?** En el manual se describen constantemente los mecanismos de patogenidad de cada variante de *E. coli*, así como un capítulo dedicado al proceso fisiológico de la diarrea. Con respecto a las respuestas de los alumnos, el 95 % de ellos (Ver Tabla 4) dice conocer o tener idea del proceso por el cual *E. coli* causa diarrea, respuesta que se comprobó en la siguiente pregunta.

| Respuestas | Antes | Después |
|------------|------------------------|------------------------|
| Si | 4 Alumnos (10.2 %) | 37 Alumnos (94.9 %) |
| No | 35 Alumnos (89.8 %) | 2 Alumnos (5.1 %) |

Tabla 4. Tabla de frecuencias de la pregunta 4.

Pregunta 5. **En caso de que tu respuesta anterior sea “si”. Describe brevemente el mecanismo.** Al realizar este tipo de preguntas abiertas estamos validando la respuesta anterior. A pesar que el 95 % de alumnos estableció conocer el mecanismo de por el cual *E. coli* causa diarrea, los resultados obtenidos con la pregunta 5 reflejan lo contrario, ya que solo el 36 % de alumnos contestó correctamente la pregunta, 33 % lo describe bien pero no concluye la idea y un 31 % lo hace de manera errónea. Posiblemente tenga que ver que los

mecanismos citados en el material didáctico lo hacen desde el punto de vista bioquímico, pudiendo dificultar su estudio y aunado a las deficiencias que el alumno pudiera tener, explicando los resultados obtenidos.

| Categorías | Antes | Después |
|---|-------------------------|-------------------------|
| No lo describe | 35 Alumnos (89.74 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Lo describe erróneamente | 4 Alumnos (10.26 %) | 12 Alumnos (30.77 %) |
| Describe correctamente | 0 Alumnos (0.0 %) | 14 Alumnos (35.90 %) |
| Empieza a describir correctamente el mecanismo, pero no concluye con su idea. | 0 Alumnos (0.0 %) | 13 Alumnos (33.33 %) |

Tabla 5. Tabla de frecuencias de la pregunta 5.

Pregunta 6. **¿Conoces la clasificación de Kauffman?** Esta pregunta estaba enfocada a evaluar el nivel de observación y retención que tiene el estudiante, ya que la respuesta solamente se menciona en el apartado 3.5 del manual. Al evaluar el cuestionario A solamente dos personas conocían la clasificación de Kauffman, en cambio al evaluar el cuestionario B solo 16 personas dijeron conocer la clasificación de Kauffman, muestra que representa al 41 % de los alumnos evaluados, la razones por las cuales el número de alumnos fue tan bajo son variadas entre ellas son: la dificultad de la pregunta, la falta de interés, etc. Un dato importante es que la unidad en donde se enseña la clasificación de Kauffman es posterior a la aplicación del segundo cuestionario, no hay que olvidar que la finalidad del material didáctico es reforzar los conocimientos visto en clase y no ser sustituto del proceso de enseñanza Maestro-Alumno.

| Respuestas | Antes | Después |
|------------|------------------------|------------------------|
| Si | 2 Alumnos (5.1 %) | 16 Alumnos (41.0 %) |
| No | 37 Alumnos (94.9 %) | 23 Alumnos (59.0 %) |

Tabla 6. Tabla de frecuencias de la pregunta 6.

Pregunta 7. **¿Tienes conocimientos de que es una *Enterobacteria*?** Esta pregunta evalúa el conocimiento general del alumno al entrar al módulo de microbiología, en la tabla 7 se observa claramente que más del 80 % de alumnos al ingresar al curso no sabían que era una enterobacteria, con forme se fue avanzando en el curso así como la disposición del material didáctico, los alumnos estuvieron relacionado que es una enterobacteria, el cual se ve reflejado en el número de alumnos (92 %) que contestaron afirmativamente en el segundo cuestionario (B). Un dato interesante fue que 3 personas no supieran que es una enterobacteria, a pesar de lo avanzado del curso tanto teórico como el laboratorio, así como la disposición del material didáctico, estos alumnos son los mismos que respondieron de forma negativa todas las preguntas.

| Respuestas | Antes | Después |
|------------|------------------------|------------------------|
| Si | 7 Alumnos (17.9 %) | 36 Alumnos (92.3 %) |
| No | 32 Alumnos (82.1 %) | 3 Alumnos (7.7 %) |

Tabla 7. Tabla de frecuencias de la pregunta 7.

Pregunta 8. **En caso de que tu respuesta anterior sea “si”. Describe brevemente las características (morfológicas, fisiológicas, etc.) de las Enterobacterias.** Como en las anteriores preguntas abiertas, la pregunta fue realizada con la finalidad de determinar si en verdad tenían conocimientos de que es una enterobacteria, por lo cual se categorizó las respuestas dadas por los alumnos en: no la describe, describe una característica y describe más de dos características, como se puede observar en los resultados de la Tabla 8, al inicio del semestre los alumnos no tenían conocimientos previos de que era una enterobacteria, conforme avanzaba el módulo tanto teoría y laboratorio, así como disponer del material didáctico, los alumnos fueron asimilando la información hasta llegar al conocimiento de cual eran las características de las enterobacterias.

Es el mismo caso en las preguntas 9,10, 11, 12

| Categorías | Antes | Después |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| No lo describe | 35 Alumnos (89.7 %) | 2 Alumnos (5.2 %) |
| Describe una característica | 3 Alumnos (7.07 %) | 3 Alumnos (7.7 %) |
| Describe dos o más características | 1 Alumnos (2.6 %) | 34 Alumnos (87.1 %) |

Tabla 8. Tabla de frecuencias de la pregunta 8.

9. ¿Conoces que es un factor de patogenicidad?

| Respuestas | Antes | Después |
|------------|------------------------|-------------------------|
| Si | 9 Alumnos (23.1 %) | 39 Alumnos (100.0 %) |
| No | 30 Alumnos (76.9 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |

Tabla 9. Tabla de frecuencias de la pregunta 9.

10. En caso de que tu respuesta anterior sea “sí”. Mencione por lo menos un factor de patogenicidad de *Escherichia coli*.

| Categoría | Antes | Después |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Ninguno | 34 Alumnos (87.2 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Contesto erróneamente | 2 Alumnos (5.1 %) | 2 Alumnos (5.1 %) |
| Uno | 3 Alumnos (7.7 %) | 37 Alumnos (94.9 %) |

Tabla 10. Tabla de frecuencias de la pregunta 10.

11. *Escherichia coli* es un microorganismo que habitualmente vive en el humano:

| Respuestas | Antes | Después |
|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Tracto respiratorio | 0 Alumnos (0.0 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Estomago | 4 Alumnos (10.3 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Tracto intestinal | 34 Alumnos (87.2 %) | 39 Alumnos (100 %) |
| Vías urinarias | 1 Alumnos (2.5 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |

Tabla 11. Tabla de frecuencias de la pregunta 11.

12. Escribe tres alteraciones a la salud que puede provocar *Escherichia coli*.

| Categoría | Antes | Después |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| Ninguno | 13 Alumnos (33.3 %) | 0 Alumnos (0.0 %) |
| Contesto una alteración | 13 Alumnos (33.3 %) | 2 Alumnos (5.2 %) |
| Contesto dos alteraciones | 7 Alumnos (17.9 %) | 24 Alumnos (61.5 %) |
| Contesto tres alteraciones | 6 Alumnos (15.4 %) | 13 Alumnos (33.3 %) |

Tabla 12. Tabla de frecuencias de la pregunta 12.

A partir de la pregunta 13, corresponden a preguntas de opinión en donde evaluamos la aceptabilidad, así como la utilidad del contenido del material didáctico, entre otros aspectos.

Pregunta 13. **¿Consideras útil el material didáctico de consulta que contenga información acerca de *Escherichia coli*?** El 100 % de los encuestados dijo que es útil el material didáctico, esta respuesta responde a la necesidad que tienen los alumnos de contar con materiales de apoyo que favorezcan su aprendizaje a lo largo de la carrera y en especial en la módulo de Microbiología General I, ya que es una de las asignaturas de la carrera con más índice de reprobación. Además or su

formato en PDF facilito su uso en cualquier momento y lugar ya sea en un celular, tablet o computadora, etc (Ver tabla13).

| Respuesta | Alumnos |
|-----------|-----------------|
| Si | 39 (100,0 %) |
| No | 0 (0,0 %) |

Tabla 13. Tabla de frecuencias de la pregunta 13.

Pregunta 14. **Con respecto al material: Variedades enterovirulentas de *Escherichia coli*. ¿Consideras que necesita ampliar la información?** A pesar que el 100 % de encuestados considera útil el material didáctico, el 23 % (Ver Tabla 14) de ellos establece que hay que ampliar o modificar el material, es un paso muy importa del desarrollo de proyecto ya que la muestra evaluada con base a la experiencia que obtuvo al leer el manual y en clase, considera que es necesario hacer estas modificaciones para mejorar el manual.

| Respuesta | Alumnos |
|-----------|----------------|
| Si | 9 (23,1 %) |
| No | 30 (76,9 %) |

Tabla 14. Tabla de frecuencias de la pregunta 14.

Pregunta 15. **En caso de que tu respuesta anterior fue “si”. ¿Qué capítulo consideras que se debe mejorar?** A estas nueve personas que dijeron que era necesario ampliar o modificar el material se les pregunto cuales serían estas modificaciones. Sus respuestas fueron categorizadas ya que mencionaron más de una, estas propuestas fueron tomadas en cuenta para realizar el material final. Que a continuación se cita.

- Anexar imágenes de la morfología colonian del capítulo II. Enterobacterias.
- Ampliar información del capítulo IV. Fisiopatología de la diarrea.
- Ampliar información del capítulo XI. *E. coli* enteroagregativa (ECEAgg)
- Ampliar información del capítulo X. *E. coli* de adherencia difusa (ECAD)
- Mejorar la redacción.
- Simplificar los mecanismo bioquímicos de las variedades enterovirulentas de *E. coli*.

Preguntas 16 y 17 corresponden a preguntas opinión. En la pregunta 16, el 97% de alumnos estableció que les pareció atractivo, ya que el manual cuenta con información actualizada, de manera completa y confiable, cuenta con imágenes y tablas que favorecen su comprensión y estudio. En la pregunta 17 el 97 % de alumnos dijo que recomendaría el material, por lo mismas razones citadas en la pregunta 16.

16.El material: Variedades enterovirulentas de *Escherichia coli*. Te pareció atractivo en cuanto a la información y elementos visuales.

| Respuesta | Alumnos |
|-----------|----------------|
| Si | 38 (97.4 %) |
| No | 1 (2.6 %) |

Tabla 16. Tabla de frecuencias de la pregunta 16.

17.¿Recomendarías el material didáctico?

| Respuesta | Alumnos |
|-----------|----------------|
| Si | 38 (97.4 %) |
| No | 1 (2.6 %) |

Tabla 17. Tabla de frecuencias de la pregunta 17.

18.Con respecto al manual: Variantes enterovirulentas de *Eschericha coli*. Escribe brevemente acerca de dicho material.

La pregunta 18 fue formulada para capturar la primera impresión del alumno sobre el material didáctico. Sus respuestas fueron variadas por lo cual se categorizado para hacer su análisis. Como se observa en la Tabla 18 todas las observaciones hechas por los alumnos son atributos que consideraron los alumnos que más les agrado al leer el manual.

| Categoría | |
|---|------|
| Información completa, actual y de fácil consulta | 51 % |
| Abundancia de imágenes y cuadros | 21 % |
| Agradable visualmente por la distribución de imágenes | 17 % |
| Estructura la información de manera adecuada | 10 % |

Tabla 18. Tabla de frecuencias de la pregunta 18

12. CONCLUSIONES

Mediante la recopilación de información de libros, artículos científicos e imágenes y mediante una elaboración sistemática del material, se elaboró el material didáctico de las variedades enterovirulentas de *E. coli*. El material didáctico fue evaluado mediante un cuestionario, el cual fue aplicado a un grupo de alumnos de una población que cursan la asignatura de la Microbiología General I de la carrera de Q.F.B. de la FES Zaragoza-UNAM, generación 2011; estableciendo, que el material fue de ayuda para su proceso de aprendizaje aunada al proceso de enseñanza del Profesor a cargo, ya que se observa una mejoría considerable en el número de respuestas correctas después de leer el material. Fortaleciendo así sus conocimientos sobre las características generales y particulares de *E. coli*.

La emisión de opiniones por parte de los alumnos a los que se aplicó el cuestionario fue diversa, entre ellas, destaca la aceptabilidad por parte de ellos, ya que el material consta de información estructura y concisa así como de imágenes y tablas las cuales son atractivas y de fácil manejo para los alumnos, permitiendo una revisión más eficiente de los temas; permitió el mejoramiento del propio material didáctico, haciéndolo con base a sugerencias de los alumnos, siendo más agradable a la población a quien va dirigido; se estableció la necesidad que tienen los alumnos de contar con materiales didácticos los cuales apoyen su aprendizaje a lo largo de la carrera; el 97 % de la población encuestada dijo que recomendarían el material didáctico variantes enterovirulentas de *E. coli*.

El material didáctico se dividió en diez capítulos que parten de lo general a lo particular como una estrategia didáctica, lo cual favoreció el estudio del mismo. Enfatizando en conceptos teóricos necesarios para el entendimiento de las variedades enterovirulentas de *E. coli*. El 77 % de la población encuestada dijo que el material es muy completo y que no era necesario ampliar la información.

Al proporcionarles el material didáctico en formato PDF ayudó a su difusión, y aprendizaje, el cual va estar favorecido por las tecnologías, haciéndolo un material atractivo a las nuevas generaciones.

Las herramientas de aprendizaje como son los materiales didácticos son necesarias para desarrollo y desempeño de los alumnos en especial en una asignatura con alto índice de reprobación como lo es Microbiología General I, este tipo de herramientas se beneficia tanto al alumno como el profesor al proporcionarles información la cual llevara al conocimiento de manera práctica y confiable.

A pesar que *E. coli* es un microorganismo comensal, la importancia de su estudio radica en su patogenicidad y sus diferentes factores de virulencia. *E. coli* puede ser un microorganismo con un alto índice de Morbilidad y hasta puede causar la muerte.

Otra importancia reside en determinar el agente etiológico en un brote epidémico, ya que las medidas que se deben tomar para el estudio y control sanitario son diferentes en el caso de infecciones por parásitos, bacterias o virus. Las estrategias

específicas incluyen las medidas de intervención (rehidratación oral, uso de antibióticos) y de promoción de la higiene (agua y alimentos limpios, manejo adecuado de excretas). El aislamiento del agente etiológico permite, además, la vigilancia epidemiológica de microorganismos de notificación inmediata como *E. coli* O:157 H:7.

El estudio de su mecanismo de patogenicidad y cuadro clínico, de las cepas de *E. coli* causantes de diarrea permite su clasificación e identificación. Por ejemplo cuando el laboratorio reporta el aislamiento de *E. coli* como patógeno, en un cuadro de diarrea, se debe tener presente su importancia como agente causal de cuadros graves de diarrea principalmente en niños menores de cinco años, adultos mayores, personas inmunodeprimidos y personas con enfermedades debilitantes. Ya que este tipo de personas tiende a desarrollar otro tipo de patología como es la colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico y el púrpura trombocitopénica trombótica que son enfermedades con una alta morbilidad y mortalidad según sea el caso.

El proceso de enseñanza-aprendizaje es complejo, implica tanto a los docentes como a los alumnos establecer una estrecha relación de retroalimentación. Existe una serie de factores que modifican el desarrollo de enseñanza-aprendizaje entre los que se destaca: los profesores tengan conocimientos sólidos y actuales; así como vocación, aptitud y actitud docente para lograr adecuados procesos de enseñanza-aprendizaje; tener los recursos necesarios como son el material y equipo necesarios para la enseñanza; recupera e impulsar el desarrollo del alumno. Por parte del alumno tener la disposición de aprender y tener ganas de esforzarse ya que es el centro del proceso de aprendizaje, es el agente activo y protagónico de su propio desarrollo.

El material didáctico de variantes enterovirulentas de *Escherichia coli* es una herramienta útil a los alumnos que cursan el Módulo de Microbiología general I, ya que refuerza los conocimientos vistos en clase y permite profundizar en el tema, no solamente de las variedades enterovirulentas de *E. coli* sino también de las generalidades de las enterobacterias, ya que el manual las contempla en los capítulos I y II, temas que conforman la carta descriptiva del Módulo de Microbiología I.

De lo anterior podemos concluir que el alumno relacionó las clases teóricas y lo aprendido en el material didáctico, lo cual se vio reflejado en las respuestas que proporcionaron en la segunda evaluación y de las cuales de manera general se observa mayor cantidad de respuestas buenas.

El material didáctico cuenta con imágenes de los mecanismos de patogenicidad así como una descripción detallada de los mismos, facilitando su aprendizaje.

Por el cual el éxito del material didáctico de las variedades enterovirulentas de *E. coli* depende tanto del alumno para tener la disposición de aprender, así como del docente para incentivar su uso.

13. PERSPECTIVAS

- Distribuir el material didáctico denominado variedades enterovirulentas de *E. coli* a los alumnos que cursen la asignatura de Microbiología General I de la carrera de Q.F.B. de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
- Realizar actualizaciones cuando sea necesario al contenido del material didáctico.
- Elaborar cuestionarios de autoevaluación por unidad para reforzar los conocimientos aprendidos.
- Facilitar y promover el acceso en línea de los materiales didácticos disponibles, así como destinar aéreas específicas en la Facultad para su consulta.
- Fomentar el uso las nuevas tecnologías de la información (TIC's) a nivel institucional.
- Proponer cursos de actualización para los Prof. de la Facultad, así como promover uso de las nuevas tecnologías y el uso de estrategias de aprendizaje.

14. REFERENCIAS

1. Cruz LY, Cruz LA. La educación superior en México tendencias y desafíos. *Avaliacao*. Jun. 2008; 13(2): 293-311.
2. Gonzalez CJ. Material didáctico electrónico para facilitar al proceso de enseñanza de la educación “O” y “D” con estudiantes del 1er. Semestre de la licenciatura de economía de la UNAM. [Tesis]. México: Universidad Pedagógica Nacional, 2007.
3. Vázquez MM. Globalización y educación superior en México. *Reencuentro*. Abril 2009; (54): 83-90.
4. Mora JL, Flores Y, Flores M, Hernández VJ, Marroquín R. Evaluación de la percepción del aprendizaje de la microbiología e inmunología en los alumnos de la carrera de Q.F.B. de la FES Zaragoza UNAM. 2010; 41(1): 44-54.
5. Desafíos de la universidad en la sociedad del conocimiento, cinco años después de la conferencia mundial sobre educación superior. 2003; (4): 1-20.
6. El medio cambiante: factor organizacional en la transición hacia la educación a distancia [en línea] [fecha de acceso 7 de enero 2014]; URL disponible:<http://www.cuaed.unam.mx/boletin/boletinesanteriores/boletinsuayed02/jorge.php>
7. Brunner J. Educación superior: desafíos y tareas. 2000; *Biol. Res.* 33 (1).
8. Ramirez L, Garcia F, Hernández M, López CE, Furlong MM, Canseco LI, et al. Análisis de las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC'S) en México [en línea] [fecha de acceso 7 de enero 2014]; URL disponible:[http://www.paginaspersonales.unam.mx/files/150/TIC en Mexico.pdf](http://www.paginaspersonales.unam.mx/files/150/TIC%20en%20Mexico.pdf)
9. El uso de las tecnologías de información y comunicación e el proceso de aprendizaje de los jóvenes y adultos. [en línea] [fecha de acceso 7 de enero 2014]; URL disponible:http://www.conevyt.org.mx/cursos/para_asesor/tics/imagen/lectura.pdf
10. Nájera RM. Panorama de la educación a distancia en la UAM. *RMDI*. 2004; 1 (1): 22-27.

11. Barnés FC. Discurso del rector al presentar el plan de desarrollo 1997-2000 y del programa de trabajo UNAM. Gaceta UNAM 1989:3, 186.
12. Parra PC. La formación de profesionista para la industria farmacéutica del año 2005. [Tesis Doctoral]. Cuernavaca, Mor.: UAEM; 2003.
13. Diccionario Enciclopédico de Educación Especial. México: Diagonal/Santillana; 1985. p.1746-1747.
14. Herrera M. Las fuentes del aprendizaje en ambientes virtuales educativos. [en línea] 2002 [fecha de acceso 01 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://www.rieoei.org/deloslectores/352Herrera.PDF>
15. Diccionario de la Real Academia Española. 20 ed. España. [en línea] 2009 [fecha de acceso 01 de julio de 2013] URL disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>
16. Guzmán A. Libro electrónico de Virología Médica (Tesis). México: FES Zaragoza-UNAM; 2012.
17. Gama R M. El libro electrónico: del papel a la pantalla. [en línea] 2002 [fecha de acceso 01 de julio de 2013]. URL disponible en: <http://www.dgbiblio.unam.mx/servicios/dgb/publicdgb/bole/fulltext/volV12002/pgs-16-22.pdf>
18. Pérez F. El uso cotidiano de los libros electrónicos. Boletín de la Asociación Andaluza de bibliotecarios (Tesis). España: Universidad de Alca; 2001.
19. Aedo I, Díaz P. Diseño de libros electrónicos educativos [en línea] 2012 [Fecha de acceso 02 de julio de 2012]. URL disponible en: http://lsi.ugr.es/~mgea/workshops/interaccion2000/trabajos/articulos/articulos/Aedo_I.pdf
20. e-Book. Libro electrónico [en línea]. 2011 [Fecha de acceso 02 de julio 2012]. URL disponible en: <http://www.myebookdesign.com/sp/disenolibroelectronico.htm>
21. Camargo J. El libro electrónico. La industria editorial en el área de la revolución digital. [en línea]. 2010 [Fecha de acceso 04 de julio de 2012]. URL disponible en: <http://libroselectronicos.wordpress.com/2007/10/13/%C2%BFque-son-los-libros-electronicos/>
22. Ciber hábitat, Ciudad de la informática. Libro electrónico. [en línea]. 2003 [Fecha de acceso 06 de julio de 2012]. URL disponible en: <http://ciberhabitat.gob.mx/biblioteca/le/index.html>.

23. Espinosa F, Guzmán A. Proceso histórico del Plan de Estudio de la Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2006; 37: 29-37.
24. Díaz F, Barriga A. Estrategias docentes par un aprendizaje significativo: una interpretación constructivista. México: McGraw Hill; 2002.

15. ANEXOS

CUESTIONARIO A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Evaluación de los conocimientos sobre *E. coli*



Nombre: _____ Grupo: _____

Instrucciones: Marque con una cruz cuando corresponda o conteste la pregunta cuando sea el caso. No hay preguntas incorrectas por lo cual se le solicita que conteste todas las preguntas de este cuestionario que será utilizando con fines académicos.

Es la primera vez que cursa el módulo de Microbiología General I. Si () No ()

1. *Escherichia coli* es:
 - a) Protozoario
 - b) Hongo
 - c) Virus
 - d) Bacteria

2. ¿Conoces las variantes enterovirulentas de *Escherichia coli*?
Si () No ()

3. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". ¿Cuáles son estas variedades?

4. ¿Conoces el mecanismo por el cual los microorganismos pueden provocar diarrea en el hombre?
Si () No ()

5. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Describe brevemente el mecanismo.

6. ¿Conoces la clasificación de Kauffman?
Si () No ()

7. ¿Tienes conocimientos acerca de que es una Enterobacteria?
Si () No ()

8. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Describe brevemente las características (morfológicas, fisiológicas, etc.) de las *Enterobacterias*.

9. ¿Conoces que es un factor de patogenicidad?
Si () No ()

10. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Mencione por lo menos un factor de patogenicidad de *Escherichia coli*.

11. *Escherichia coli* es un microorganismo que vive en el humano; colonizando principalmente:
 - a) Tracto respiratorio
 - b) Estomago
 - c) Tracto intestinal
 - d) Vías urinarias

12. Escribe tres alteraciones a la salud que puede provocar *Escherichia coli*.



CUESTIONARIO B
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Evaluación de los conocimientos sobre *E. coli*



Nombre: _____ **Grupo:** _____

Instrucciones: Marque con una cruz cuando corresponda o conteste la pregunta cuando sea el caso. No hay preguntas incorrectas por lo cual se le solicita que conteste todas las preguntas de este cuestionario que será utilizando con fines académicos.

Es la primera vez que cursa el módulo de Microbiología General I. Si () No ()

1. *Escherichia coli* es:

- a) Protozooario b) Hongo c) Virus d) Bacteria

2. ¿Conoces las variantes enterovirulentas de *Escherichia coli*?

Si () No ()

3. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". ¿Cuáles son estas variedades?

4. ¿Conoces el mecanismo por el cual los microorganismos pueden provocar diarrea en el hombre?

Si () No ()

5. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Describe brevemente el mecanismo.

6. ¿Conoces la clasificación de Kauffman?

Si () No ()

7. ¿Tienes conocimientos acerca de que es una *Enterobacteria*?

Si () No ()

8. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Describe brevemente las características (morfológicas, fisiológicas, etc.) de las *Enterobacterias*.

9. ¿Conoces que es un factor de patogenicidad?

Si () No ()

10. En caso de que tu respuesta anterior sea "sí". Mencione por lo menos un factor de patogenicidad de *Escherichia coli*.
