

PATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Dr. Jaime Madariaga Boero

Se denomina infección al establecimiento y proliferación de microorganismos patógenos en un huésped, que puede desarrollar una enfermedad infecciosa o, en ocasiones, mantenerse latente sin manifestaciones clínicas.

Los microorganismos patógenos se caracterizan por resistir la actividad fagocítica y causar un daño tisular con reacción inflamatoria e inmunológica que llega a ser clínicamente evidente.

El aislamiento de microorganismo por técnicas de Microbiología es un método sensible para identificación y confirmación, pero tiene limitaciones para distinguir entre infección, colonización y contaminación. La colonización es la presencia de microorganismos no asociada a daño tisular, la contaminación es la presencia de microorganismos ajenos al tejido en estudio, que se agregan accidentalmente al tomar o manipularla muestra.

La identificación de microorganismos en el tejido lesionado, junto con una respuesta inflamatoria característica, constituye evidencia aceptable de su rol causal en la infección.

Reconocimiento de patrones de Infección:

El patrón morfológico que adopta una determinada reacción inflamatoria e inmunitaria frente a la infección puede orientar hacia el reconocimiento del agente causal.

1. Respuesta Píogénica o supurativa: Se caracteriza por formación de pus, histológicamente hay predominio de leucocitos neutrófilos y piocitos, asociado mayoritariamente a infección por bacterias piógenas y algunos hongos.
2. Inflamación necrotizante: La presencia de necrosis es distintiva en el cuadro histológico. Necrosis de licuefacción se asocia a Bacterias Gram (-), y a amebiasis. Necrosis caseosa se asocia a micobacterias y micosis.
3. Inflamación granulomatosa: Se caracteriza por la organización de macrófagos en un granuloma epitelióide, con o sin células gigantes, consecuencia una reacción inmunitaria mediada por células frente a micobacterias, hongos y algunos parásitos.
4. Inflamación histiocítica: Predominio de macrófagos espumosos en infecciones causadas por Legionella, Leishmania, etc. También en pacientes inmunodeprimidos con infección por micobacterias.
5. Inflamación eosinófila: Predominio de leucocitos eosinófilos en infección por parásitos y algunos hongos.
6. Cambios citopáticos: No es una reacción inflamatoria como tal, sino una alteración morfológica de células infectadas por virus. Se nota presencia de inclusiones virales nucleares o citoplasmáticas, en infección por citomegalovirus (CMV), virus respiratorio sincicial (VRS), virus papiloma humano (HPV), etc.

7. Respuesta Nula: Pacientes con inmunodepresión severa, pueden mostrar ausencia de reacción inflamatoria en presencia de crecimiento descontrolado por microorganismos patógenos y saprófitos.

Identificación de microorganismos

La mayoría de los microorganismos pueden ser identificados con tinción H&E, incluyendo algunas bacterias, muchos hongos, prácticamente todos los parásitos, y cambios citopáticos asociados a infecciones virales. Como técnicas complementarias de histoquímica se emplean tinciones de PAS (Acido Peryódico-Schiff), Giemsa, eimpregnación de Plata (Grocott, Warthin-Starry) para identificación de bacterias y hongos. La tinción de Gram identifica bacterias no visibles con H&E, permitiendo la distinción clásica de bacterias Gram (+) y Gram (-). Las tinciones de Ziehl-Neelsen y Auramina son eficaces en la identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes, como las micobacterias causantes de tuberculosis y lepra.

Las tinciones de inmunohistoquímica permiten identificación más selectiva de microorganismos. Se basa en la utilización de un anticuerpo que se une selectivamente a un antígeno propio del microorganismo formando un complejo Antígeno-Anticuerpo que se hace evidente al examen microscópico mediante una coloración distintiva. Esta técnica también se usa con mucho éxito en la identificación de antígenos propios de distintas líneas celulares en tejidos normales y neoplásicos.

A pesar de que estas técnicas son muy populares y de frecuente uso en los laboratorios de Anatomía Patológica, no pueden ser considerados definitivos para un diagnóstico, ya que existen reacción cruzadas entre distintos agentes bacterianos y micóticos que comparten antígenos similares.

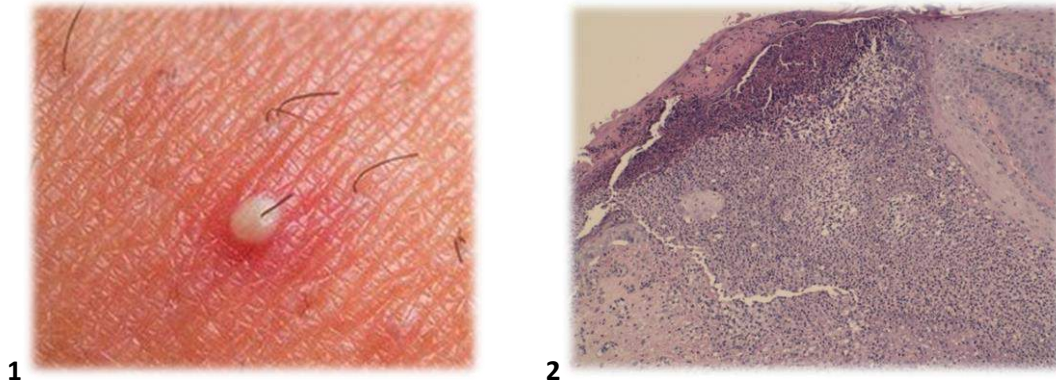
Los métodos de confirmación diagnóstica actualmente disponibles son el cultivo microbiológico y el diagnóstico molecular por técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).

Infecciones Estafilocócicas:

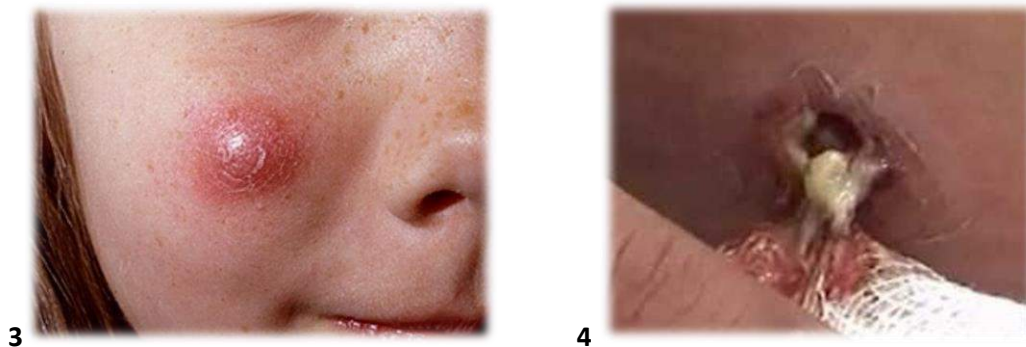
Los estafilococos son bacterias Gram (+) piógenas, que inducen respuestas inflamatorias supurativas focalizadas, abscesos y septicemia. Están presentes en la piel, ombligo, vestíbulo nasal, deposiciones, etc. Tres especies son patógenas para el ser humano: *Staphylococcus aureus*, *St. Epidermidis* y *St. Saprophyticus*. La mayoría de las infecciones estafilocócicas son causadas por *St. Aureus*, el más conocido y virulento de ellos. Son las infecciones más frecuentemente asociadas a resistencia a antibióticos, y causa frecuente de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) como las de heridas quirúrgicas.

Causan una amplia variedad de enfermedades supurativas, algunas de ellas son las siguientes:

-Infecciones cutáneas: Son comunes. Las bacterias se alojan en folículos pilosos y obstruyen conductos sudoríparos y sebáceos ocasionando una foliculitis (imagen 1 y 2).



Al involucrar a los folículos adyacentes la lesión crece formando un furúnculo (imagen 3 y 4). El orzuelo, que afecta a las pestañas con daño en glándulas de Zeis y Moll, es similar. En todos estos casos la lesión supurativa es un absceso.



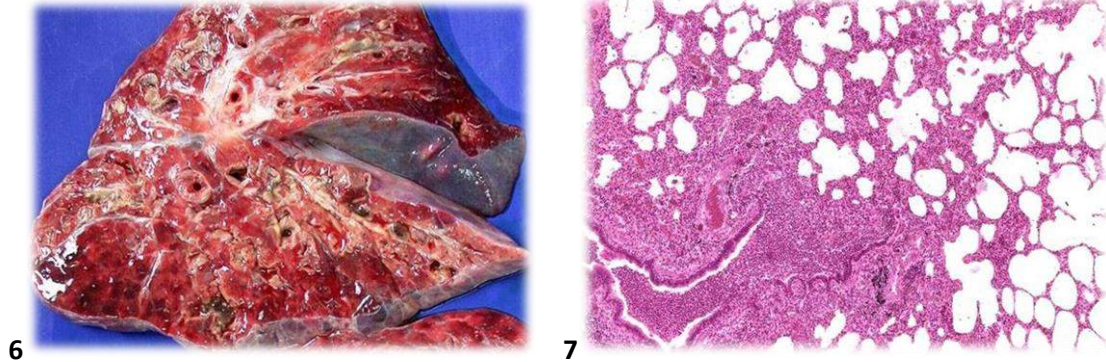
El impétigo es común en los escolares, se caracteriza por múltiples lesiones de la cara con costras mielicéricas, esta lesión se debe principalmente a estafilococos, pero también puede ser causada por estreptococos (imagen 5).



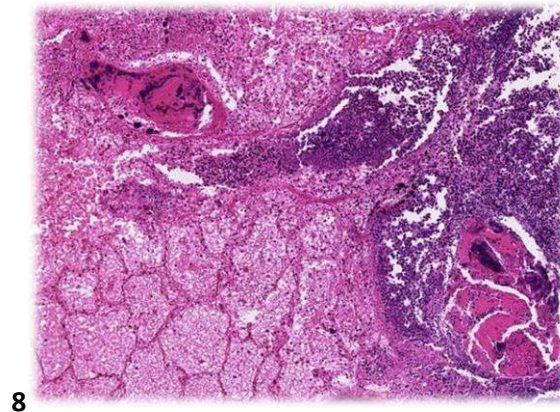
Infecciones de quemaduras y heridas quirúrgicas: Son comunes debido a contaminación por bacterias propias del paciente, y asociadas a la atención de salud en ambientes clínicos.

-Infecciones respiratorias: Incluye faringitis, bronconeumonía y sus complicaciones. La bronconeumonía ocurre en los extremos de la vida, recién nacidos y ancianos, en inmunodepresión y malnutrición. También ocurre posterior a infecciones virales de la vía respiratoria tales como influenza y sarampión. Las bacterias ingresan por inhalación desde el exterior o desde foco nasofaríngeo. El daño se focaliza en el bronquíolo respiratorio y los sacos alveolares dependientes, generando focos supurativos múltiples que dejan espacios de

parénquima sin compromiso entre ellos. Se extiende afectando uno o más lóbulos, habitualmente los inferiores, frecuentemente llega a ser bilateral. El pulmón presenta focos múltiples de consolidación rojizos, grises o amarillentos, centrados alrededor de un bronquiolo (imagen 6). Histológicamente, hay daño bronquiolar agudo con exudado supurativo que ocupa el lumen bronquial y los espacios alveolares (imagen 7).



Otro mecanismo es por diseminación bacteriana hematogena desde un foco distante, habitualmente cutáneo. Histológicamente se observa un proceso supurativo multifocal asociado a embolización vascular de colonias bacterianas (imagen 8).



Otros agentes importantes que también causan bronconeumonía son: *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y bacilos Gram (-) como *Pseudomonas* y coliformes.

-Osteomielitis: Afecta más frecuentemente a escolares y adolescentes con trauma óseo, también por diseminación hematogena de bacterias o complicación de cirugía. La infección comienza en la metafisis ósea con acumulación de pus en la médula, necrosis ósea, y avance hacia el periostio en un trayecto sinuoso que compromete tejidos blandos vecinos. Fragmentos necróticos de hueso cortical en la supuración se denominan sequestró. Otra causa importante de osteomielitis es de origen tuberculoso.

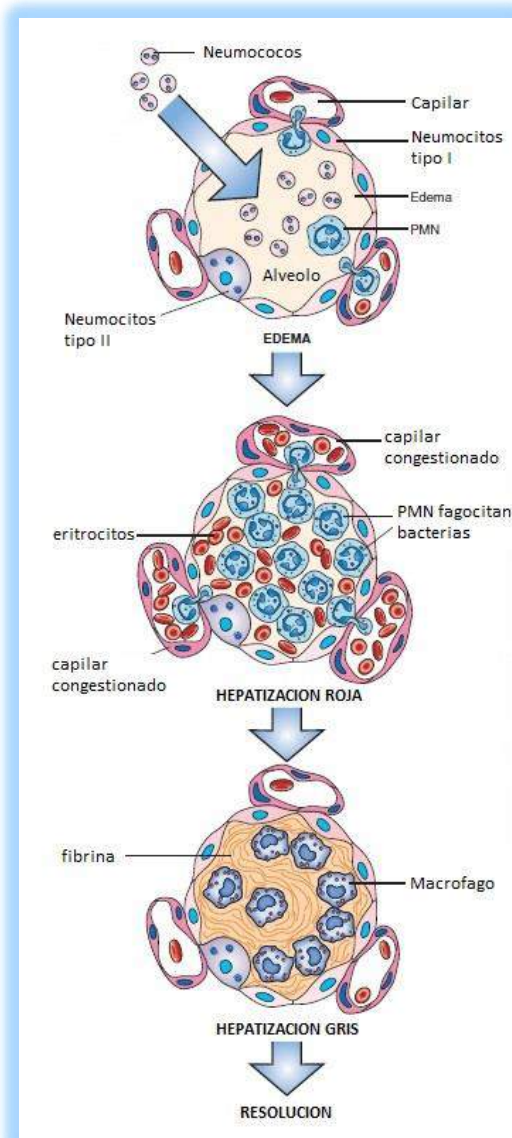
Infecciones Estreptocócicas:

Los estreptococos son bacterias Gram (+) que generan reacciones inflamatorias supurativas difusas y complicaciones no supurativas de carácter autoinmune. Hay numerosos grupos y subtipos patógenos para el ser humano, entre ellos:

-Streptococcus pyogenes también llamado estreptococo β -hemolítico Grupo A: Causa infecciones cutáneas y faríngeas por acción tóxica directa. Muy importantes son las complicaciones tardías no supurativas, como la enfermedad cardíaca reumática y la glomerulonefritis post-estreptocócica, que ocurren posterior a faringoamigdalitis y la escarlatina epidémica.

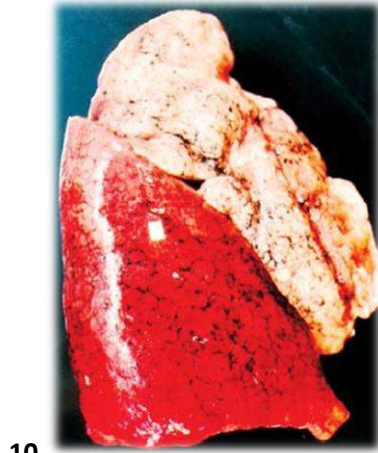
La erisipela es una grave inflamación supurativa flegmonosa de la piel y subcutáneo, que infiltra difusamente los tejidos y avanza por declive. Histológicamente, se observa infiltración difusa de los tejidos por neutrófilos y piocitos, junto con edema y congestión vascular.

-Streptococcus pneumoniae también llamado neumococo. La infección respiratoria clásica es la Neumonía lobar, esta bacteria es responsable del 90% de los casos. Es una infección propia de la comunidad que afecta a los adultos. Consiste en el compromiso supurativo difuso que afecta parte de un lóbulo, uno o más lóbulos completos con consolidación del parénquima. Laennec describió una secuencia de 4 etapas progresivas de la enfermedad, las que se observan solo en los casos no tratados con antibióticos (imagen 9):

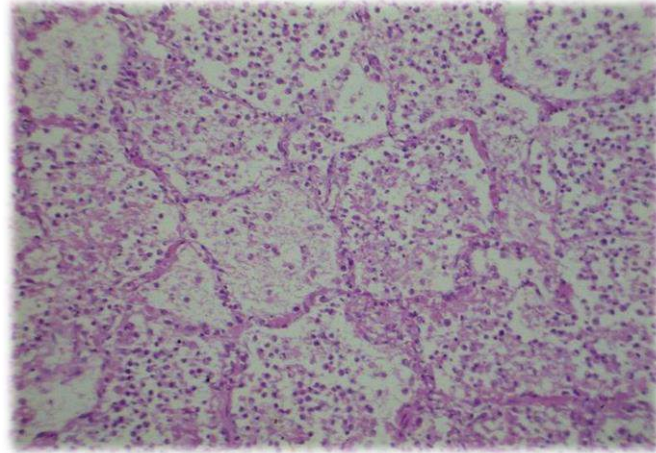


- Fase inicial o de congestión (1 a 2 días): El lóbulo afectado se ve congestivo, rojizo oscuro y de consistencia levemente aumentada. Microscópicamente hay congestión vascular, edema intraalveolar y algunos neutrófilos.

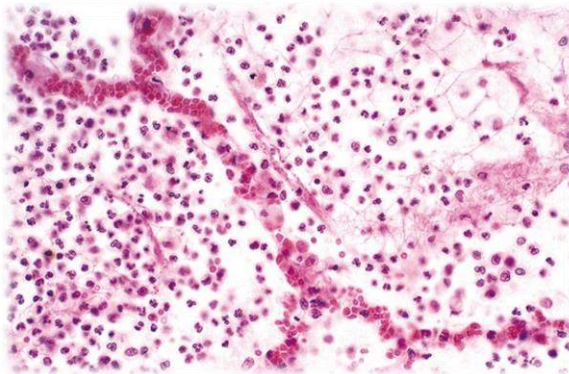
- Fase de hepatización roja (2 a 4 días): El parénquima se ve rojizo y granular, de consistencia firme, similar a la consistencia del hígado (imagen 10). Los alvéolos están difusamente ocupados por supuración, sin dejar espacios libres. El color rojizo está dado por congestión de capilares y hemorragia intralveolar (imagen 11 y 12). Con tinción Gram se identifica fagocitosis de bacterias (imagen 13).



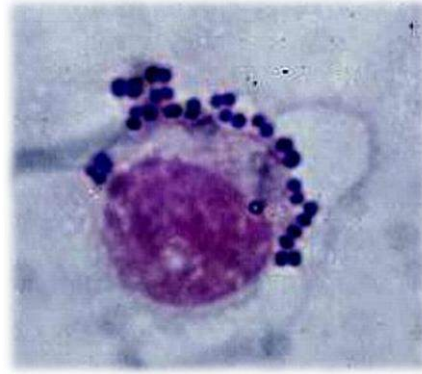
10



11



12



13

- Fase de hepatización gris (4 a 8 días): Los pulmones son muy pesados y de color gris amarillento, de consistencia firme (imagen 14). Los alvéolos contienen abundante fibrina, y los neutrófilos comienzan a ser reemplazados por macrófagos.



14

- Fase de resolución (8 a 10 días): El exudado es licuado por acción enzimática (fibrinolisis); hay gran cantidad de macrófagos que fagocitan fibrina, neutrófilos necróticos y detritus. La resolución completa se realiza en aproximadamente tres semanas.

El tratamiento antibiótico es muy efectivo logrando mejoría clínica en 48 a 72 hrs, por lo que la clásica historia natural de la enfermedad ya casi no se ve.

Infecciones por bacterias Anaeróbicas:

Son bacterias que no se desarrollan en presencia de oxígeno, forman parte de la flora normal en tejidos con baja oxigenación como la mucosa orofaríngea, mucosa vulvovaginal e intestino.

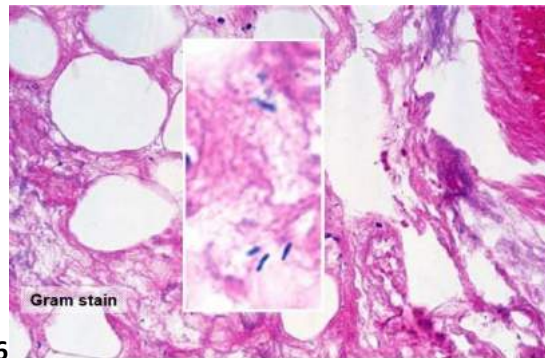
-Abscesos por Anaerobios: Estos abscesos son causados por una mezcla de bacterias anaeróbicas y aerobios facultativos. Anaerobios comensales de la orofaringe, como *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* se asocian a abscesos de cabeza y cuello. Por aspiración de saliva pueden causar absceso pulmonar. En el tracto genital femenino las *Prevotellas* son causa de abscesos tubo-ováricos y de glándulas de Bartolino.

-Clostridios: Son bacilos Gram (+) anaeróbicos, formadores de esporas. Están presentes en el tracto digestivo de animales y humanos, las esporas sobreviven en deposiciones y material orgánico en descomposición. Causan daño necrotizante por acción de exotoxinas. Las enfermedades más frecuentemente relacionadas a clostridios son:

- **Gangrena gaseosa:** Es rápidamente progresiva y fatal. Se caracteriza por masiva necrosis muscular por acción de miotoxinas, que en 80 a 90% de los casos son producidas por *Clostridium perfringens*. Los pacientes tienen el antecedente de herida traumática o procedimiento quirúrgico. Tras período de incubación de 2 a 4 días hay necrosis de licuefacción del plano muscular que avanza progresivamente, con formación de gas y olor pútrido (imagen 15 y 16). El tratamiento debe ser rápido y agresivo con cirugía y antibióticos.



15

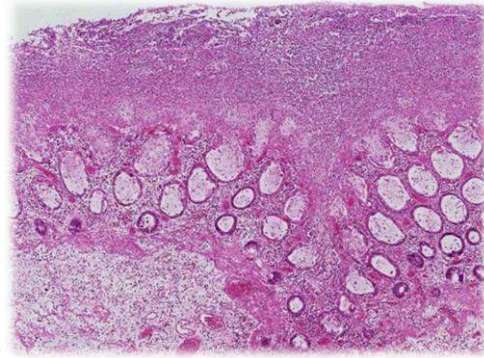


16

- **Colitis pseudomembranosa:** El uso de antibióticos orales, como clindamicina, ampicilina y cefalosporinas, puede causar diarrea por alteración de la microbiota intestinal con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* y producción de su toxina. La acción de la toxina afecta segmentos de intestino delgado o grueso, produce necrosis de la mucosa superficial con exudado denso costroso de fibrina y restos necróticos sobre las lesiones, dando el típico aspecto de pseudomembrana, se acompaña de acentuado infiltrado por leucocitos neutrófilos y congestión vascular (imagen 17 y 18). Otras bacterias como estafilococos y shigellas pueden causar un cuadro similar.



17



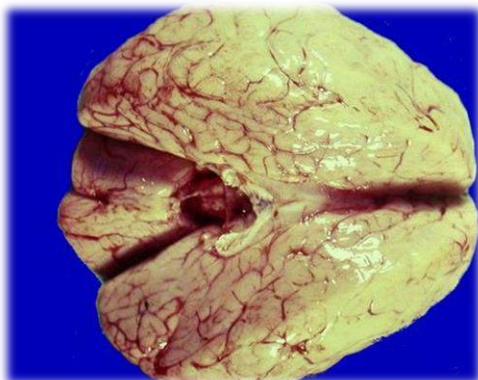
18

Infecciones por Bacterias Gram (-):

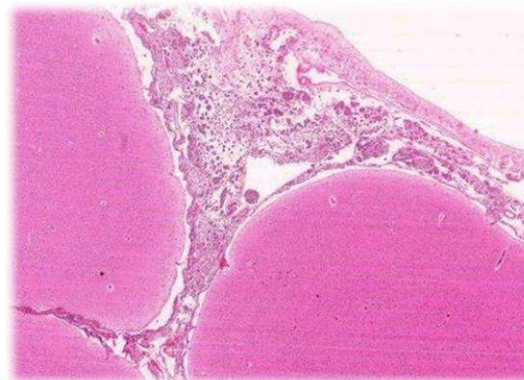
Infecciones por Neisserias: Son diplococos Gram (-). Dos son causantes de enfermedad humana la *Neisseria Meningitidis* causante de meningitis, y la *Neisseria Gonorrhoeae* causante de uretritis supurativa en el hombre, e infecciones pelvianas crónicas en la mujer asociadas a infertilidad.

-Meningitis meningocócica: Causada por *Neisseria Meningitidis*, se adquiere vía respiratoria, coloniza la orofaringe, afectando principalmente niños y adolescentes en ambientes cerrados, como sala cuna, colegios e internados, pudiendo generar brotes epidémicos. Induce una respuesta inmune que controla la mayor parte de las infecciones. La meningitis se desarrolla solo en una pequeña fracción de individuos no inmunizados previamente.

El líquido cefalorraquídeo se ve opaco por alto contenido leucocitario o francamente supurativo. Las leptomeninges muestran exudado supurativo que inicialmente sigue el trayecto de vasos sanguíneos para luego hacerse difuso, junto con congestión vascular y edema cerebral (imagen 19 y 20). Las bacterias Gram (-) pueden visualizarse microscópicamente en los casos no tratados con antibióticos.



19



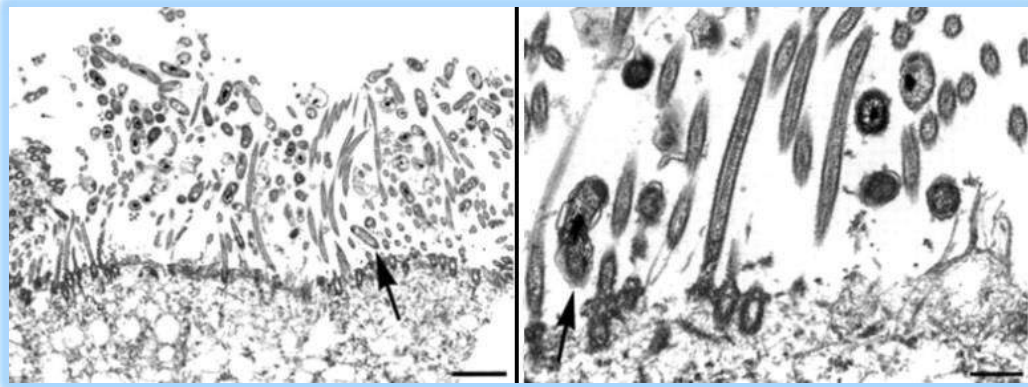
20

La mortalidad se ha reducido notablemente por el oportuno uso de antibióticos, sin embargo, aún así puede ser fatal hasta en el 10% de los casos.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen ocurre por septicemia asociada a la meningitis, causando infarto hemorrágico de glándulas suprarrenales y petequias cutáneas. También pueden ocurrir, menos frecuentemente, por meningitis neumocócica.

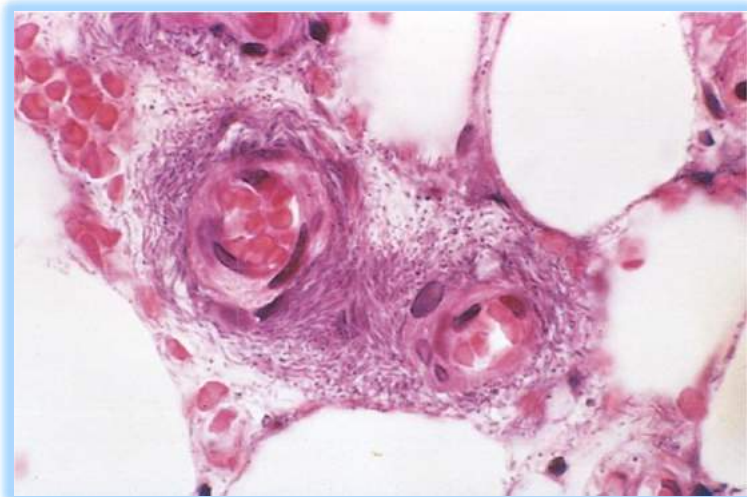
Al resolver el episodio supurativo, las leptomeninges sufren grados variables de fibrosis lo que puede causar hidrocefalia.

-Infecciones por Bordetella: La Bordetella Pertussis es el agente causal de la Tos convulsiva o Coqueluche. La bacteria coloniza los epitelios respiratorios y macrófagos, produce una toxina que paraliza los cilios y bloquea los mecanismos de defensa, con destrucción progresiva del epitelio respiratorio. El resultado es una laringotraqueobronquitis severa, con erosión de la mucosa, hiperemia y abundante exudado mucopurulento. Hay predisposición a infecciones bacterianas agregadas que agrava el cuadro. En la imagen de microscopía electrónica se identifican bordetellas en los cilios del epitelio respiratorio (imagen 21).



21

-Infecciones por Pseudomonas. La Pseudomonas aeruginosa es un importante bacilo Gram (-) comúnmente asociado a infección intrahospitalaria, a menudo fatal en infecciones del gran quemado, de la fibrosis quística y del inmunodeprimido. Produce diversas toxinas con efecto destructivo en los tejidos, facilitan su crecimiento invasivo y generan manifestaciones sistémicas de septicemia y coagulación intravascular diseminada. En el pulmón hay destrucción del surfactante, formación de neumonía necrotizante y presencia de abundantes bacterias. Histológicamente, es posible identificar daño endotelial por toxinas, generando una imagen característica de vasculitis con abundantes bacterias rodeando el vaso afectado (imagen 22).



22

Infecciones por Micobacterias

Los ejemplos más universalmente conocidos son la tuberculosis y la lepra, caracterizados por un proceso inflamatorio crónico granulomatoso.

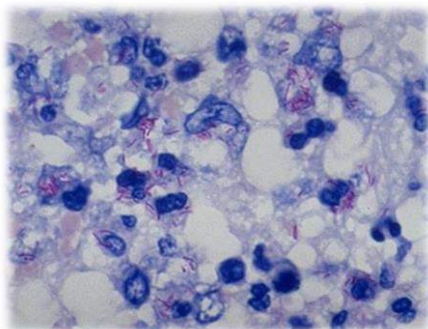
Tuberculosis:

Es un importante problema de salud pública en Chile. Un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis, asociada al subdesarrollo. En los países desarrollados está presente como complicación oportunista del SIDA.

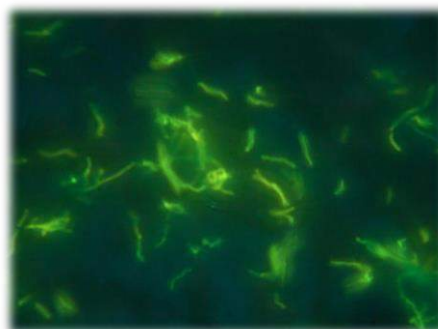
Es una enfermedad crónica granulomatosa transmisible, causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis hominis* también llamado "bacilo de Koch". Otros agentes menos frecuentes son *M. Bovis*, *M. Avium*, *M. Kansasii* y *M. Intracellulare*.

La infección ocurre principalmente por vía respiratoria, por inhalación de gotas de la tos o estornudo de personas enfermas. También puede ocurrir infección intestinal por deglución de la propia expectoración o menos frecuente por *MicobacteriumBovis* de la leche no pasteurizada.

Estos bacilos miden de 2 a 4 micras de longitud por 0,3 micras de espesor, son inmóviles, aerobios estrictos, resistentes a desinfectantes químicos, capaces de sobrevivir dentro de macrófagos en tejido altamente oxigenados, como el ápex pulmonar, la corteza renal y otros. Se identifican con tinción de Ziehl-Neelsen (imagen 23) y Auramina (imagen 24).



23



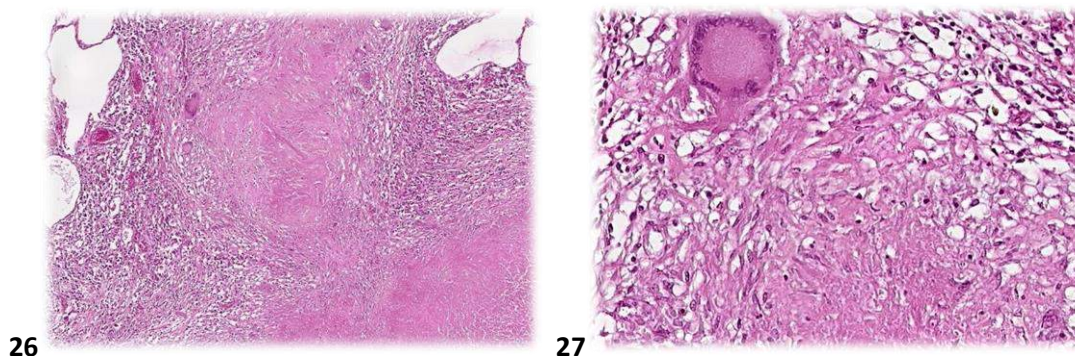
24

En cultivo de Lowenstein-Jensen son de crecimiento lento, requiriendo de 3 a 6 semanas para formar una colonia identificable. Técnicas moleculares por PCR son de elección para confirmación diagnóstica. No producen toxinas conocidas. El daño en los tejidos se debe a su capacidad para inducir respuestas inflamatorias e inmunológicas. Puede afectar cualquier órgano, pero su blanco principal es el pulmón. La lesión característica de la tuberculosis activa, es el "tubérculo" o "granuloma tuberculoso", que es una lesión inflamatoria granulomatosa crónica con necrosis central del tipo caseoso. Macroscópicamente el aspecto y consistencia de la necrosis es parecida al queso, del latín caseum (imagen 22).



25

Microscópicamente el granuloma está formado por la agrupación de macrófagos epitelióides y células gigantes de Langhans, con centro necrótico caseoso (imagen 26 y 27), además hay linfocitos y tejido fibroso periférico. Con el tiempo evoluciona hacia la fibrosis y calcificación.



Otras enfermedades pueden simular estos granulomas, pero la presencia de caseum orienta más hacia tuberculosis.

Los micobacterios no producen toxinas ni enzimas líticas, su patogenicidad se debe a la capacidad para eludir la destrucción por macrófagos y producir una respuesta inmunológica de hipersensibilidad tardía mediada por células, que eventualmente puede detener la infección. Básicamente consiste en que el micobacterio sensibiliza a linfocitos T cooperadores (CD4) para que secreten interferón-gamma, el cual es responsable de la transformación de los macrófagos a células epitelióideas, células de Langhans, y de la formación del granuloma, que engloba a los bacilos e induce su destrucción intracelular mediante secreción de reactivos nitrogenados. Los linfocitos T supresores (CD8) destruyen a los macrófagos infectados por bacilos, dando origen al centro necrótico caseoso del granuloma. En este medio caseoso carente de oxígeno, de pH menor a 6.5 y con alto contenido de ácidos grasos, los bacilos no proliferan, y se contiene la infección. Este proceso requiere 3 a 6 semanas para ser eficiente. Eventualmente, el granuloma es rodeado por fibrosis y se calcifica. La mayoría de los bacilos mueren, pero algunos sobreviven y permanecen latentes por años, pudiendo reactivarse y causar tuberculosis secundaria si el individuo cae en inmunodepresión.

Así, esta inmunidad mediada por células resulta en el desarrollo de “hipersensibilidad tisular” a los antígenos tuberculosos. Características patológicas como la cavitación y grandes áreas de caseificación son el resultado de hipersensibilidad tisular destructiva que es parte de la respuesta inmune del huésped.

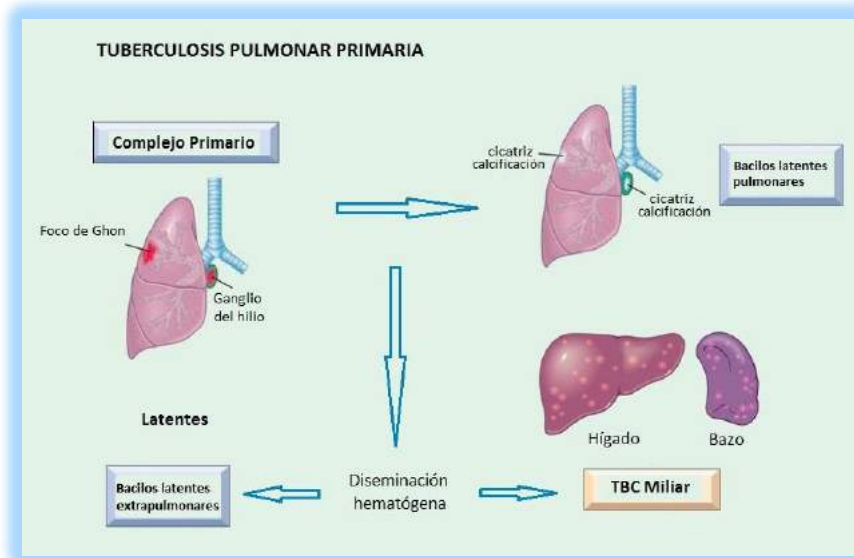
Infección tuberculosa: se refiere al crecimiento del bacilo dentro de una persona, independiente de si existen o no manifestaciones de la enfermedad.

Tuberculosis activa: Se refiere al grupo de infecciones tuberculosas que se manifiestan con enfermedad sintomática y destructiva.

Tuberculosis primaria: es el primer contacto con el bacilo, que puede seguir un curso indolente o agresivo.

Tuberculosis secundaria: se refiere a la enfermedad que se desarrolla después de la primoinfección. Principalmente ocurre como reactivación del foco tuberculoso antiguo, y menos frecuentemente, por nueva exposición a bacilos exógenos. Siempre es de la forma activa.

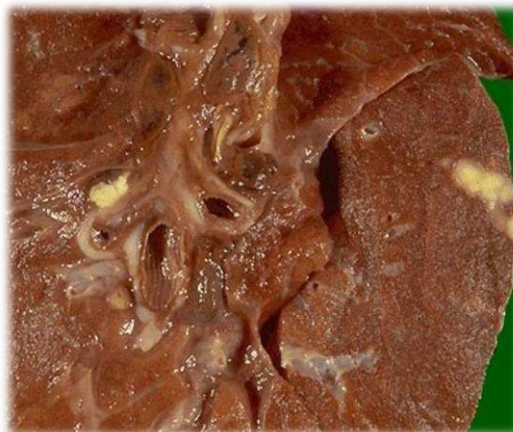
Tuberculosis primaria (imagen 28)



28

Ocurre en personas que no han tenido contacto previo con el bacilo tuberculoso. En más del 90% de los casos, esta primoinfección ocurre en el pulmón. Menos frecuentemente se ubica en el intestino, por deglución de bacilos presentes en la leche y derivados lácteos no pasteurizados.

Los bacilos llegan a las áreas mejor ventiladas del pulmón, siendo depositados en las paredes alveolares del parénquima pulmonar subpleural del segmento superior de los lóbulos inferiores o del segmento inferior de los lóbulos superiores. Los bacilos son fagocitados por macrófagos alveolares, pero permanecen viables y proliferan dentro de ellos, aparentemente debido a lípidos de la pared bacteriana que bloquean la fusión de lisosomas al fagosoma. Los macrófagos degeneran y liberan los bacilos, potenciando la atracción de nuevos macrófagos y linfocitos, lo que eventualmente causará una neumonitis tuberculosa localizada (Foco de Ghon) que corresponde a una lesión granulomatosa necrotizante de 1 a 2 cm de diámetro. Desde este punto, algunos macrófagos transportan bacilos hacia los ganglios linfáticos regionales (hilio pulmonar y mediastino), desde donde pueden pasar a la circulación sistémica y distribuirse en cualquier órgano, especialmente, ganglios linfáticos, riñones, meninges, huesos y áreas apicales del pulmón. La combinación del Foco de Ghon junto con la linfadenitis regional conforman el Complejo de Ghon o Complejo Primario (imagen 29).



29

Casi el 95% de los adultos inmunocompetentes que son infectados desarrollan inmunidad mediada por célula y hacen una enfermedad autolimitada. Las lesiones del complejo de Ghon cicatrizan y calcifican, siendo visibles en radiografías como Complejo de Ranke (imagen 30).

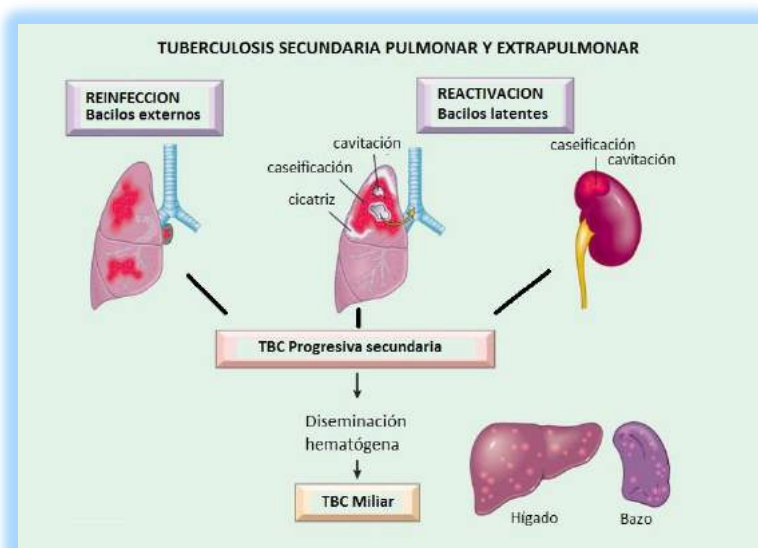


30

Si la persona infectada es inmunológicamente inmadura (ej.: niños menores de 5 años no vacunados, y grupos étnicos aislados), o inmunodeprimido (ej.: SIDA, tratamiento con corticoides) el curso de la enfermedad es completamente diferente. No tienen capacidad para coordinar la respuesta inmune de hipersensibilidad, y no pueden contener la infección. Los granulomas no se forman o lo hacen en forma incompleta, sin necrosis caseosa y los bacilos proliferan colonizando pulmón, en la forma de una bronconeumonía aguda tuberculosa con consolidación de los lóbulos medio e inferior, adenopatía hiliar y derrame pleural, generalmente sin cavitación. Además, pueden diseminarse a través de la circulación sistémica, manifestándose clínicamente como tuberculosis miliar o meningitis tuberculosa, a menudo fatal.

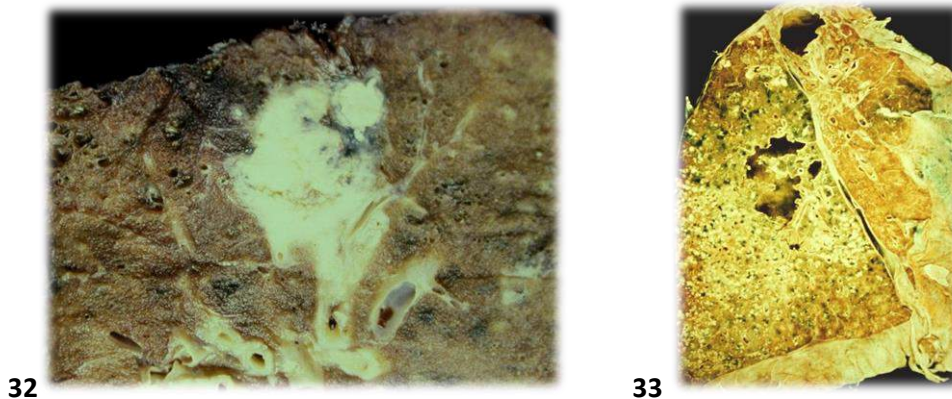
Tuberculosis Secundaria

Ocurre por proliferación de bacilos en aproximadamente el 5% de las personas que han sido expuestas previamente y que han desarrollado una respuesta inmunológica. Hay reactivación de bacilos desde antiguos granulomas cicatrizados, debido a una falla inmunológica que puede ser causada por el cáncer, tratamiento citostático, corticoides, SIDA, senilidad. También ocurre por reinfección, debido al ingreso de nuevos bacilos desde el medio ambiente, lo que ocurre en áreas de alta prevalencia y contagio. La forma secundaria puede aparecer varias décadas después de la primoinfección (imagen 31).



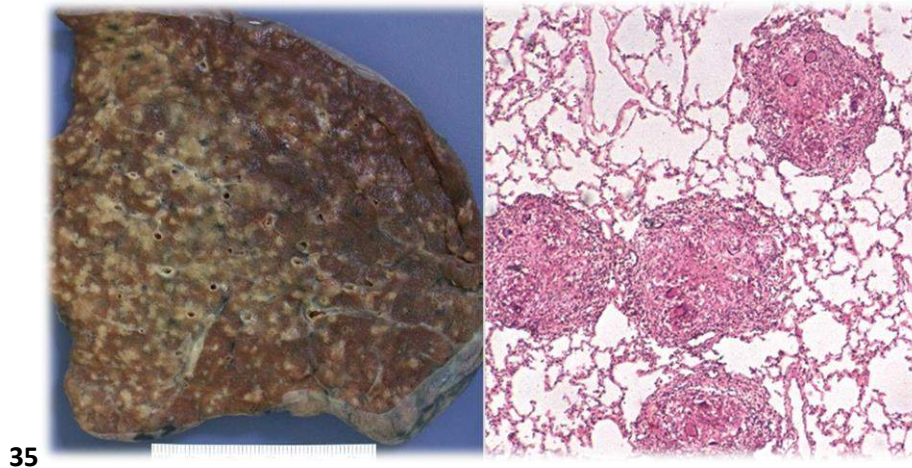
31

Los pulmones son los órganos más afectados, aunque puede manifestarse en cualquier órgano. Usualmente la lesión comienza en el segmento apical del lóbulo superior, que es el área mejor oxigenada (foco de Simon), donde proliferan los bacilos e inducen una respuesta inflamatoria. La lesión pulmonar apical mínima consiste en un área focal de 1 a 3 cm de consolidación caseosa, habitualmente a menos de 1 a 2 cm de la distancia de las superficies pleurales. Menos frecuente es que la reactivación se produzca en otras partes del pulmón. En general las lesiones pulmonares son más propensas a permanecer localizadas o progresar lentamente (imagen 30). Sin embargo, la caseificación se produce con mayor rapidez debido a que el mecanismo de hipersensibilidad mediada por células actúa frente a un antígeno conocido, produciendo extensa necrosis tisular con cavitación y formación de cavernas tuberculosas. La cavidad apical, ampliamente oxigenada, es el sitio óptimo para la proliferación de bacilos. Cuando son detectadas clínicamente ya miden 2 a 4 cm de diámetro, pero pueden alcanzar hasta 10 cm. Contienen aire, caseum y bacilos, y están rodeados por una pared con respuesta granulomatosa epitelioides y células de Langhans (imagen 32 y 33).



En general el curso de la infección apical es extremadamente variado: En la tuberculosis progresiva, el foco de Simon crece pudiendo erosionar el árbol bronquial. Los ganglios del hilio y mediastino aumentan de volumen, causando obstrucción bronquial por compresión extrínseca. Un ganglio puede erosionar el bronquio y liberar bacilos hacia la vía aérea y dar lugar a nuevas lesiones pulmonares satélites. Las lesiones activas pueden ocasionar diseminación hematológica con tuberculosis miliar sistémica, observada a simple vista como múltiples lesiones nodulares amarillentas de 1 a 2 mm de diámetro, dispersas en diversos órganos, o puede haber diseminación vía linfática ocasionando tuberculosis miliar pulmonar. Este nombre se debe a la similitud de las lesiones con las semillas de mijo. Cada una de estas lesiones corresponde a un granuloma tuberculoso (imagen 34 y 35).



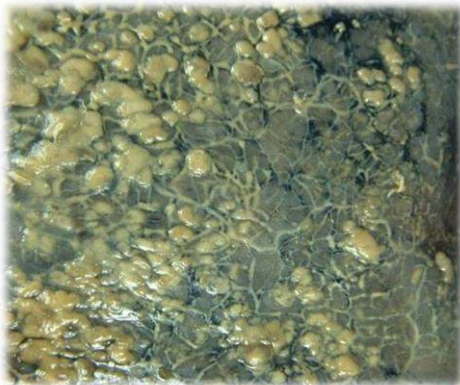


35

Los órganos más afectados son pulmones, ganglios linfáticos, riñones, glándulas suprarrenales, médula ósea, bazo, hígado y meninges. Algunos órganos son especialmente resistentes y es raro encontrar lesiones en ellos, por ejemplo, corazón, músculo estriado, tiroides y páncreas.

b. El proceso patológico puede experimentar curación, cicatrización y calcificación: Tuberculosis fibrocalcificada.

c. Puede extenderse hacia la pleura para producir pleuritis tuberculosa (imagen 36), derrame pleural, empiema tuberculoso, fibrosis y adherencias pleurales (imagen 37).



36



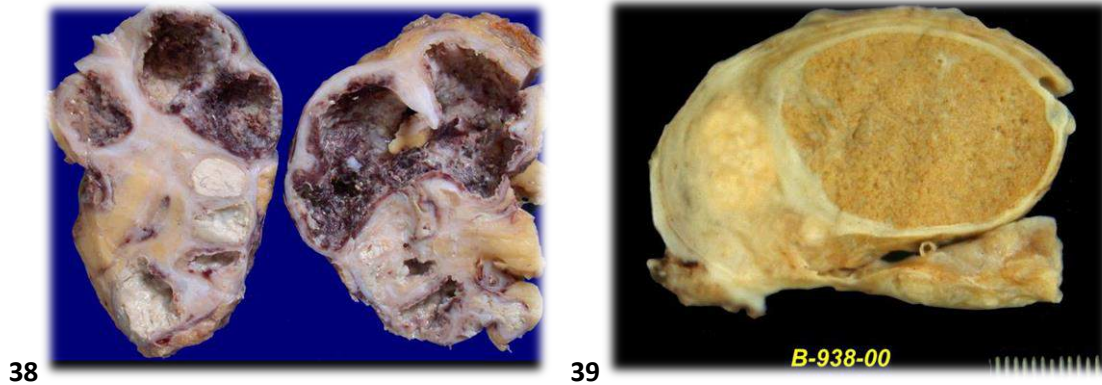
37

d. Las lesiones pulmonares pueden erosionar la pared bronquial (tuberculosis tráqueo bronquial) o pueden implantarse los microorganismos en la laringe (tuberculosis laríngea).

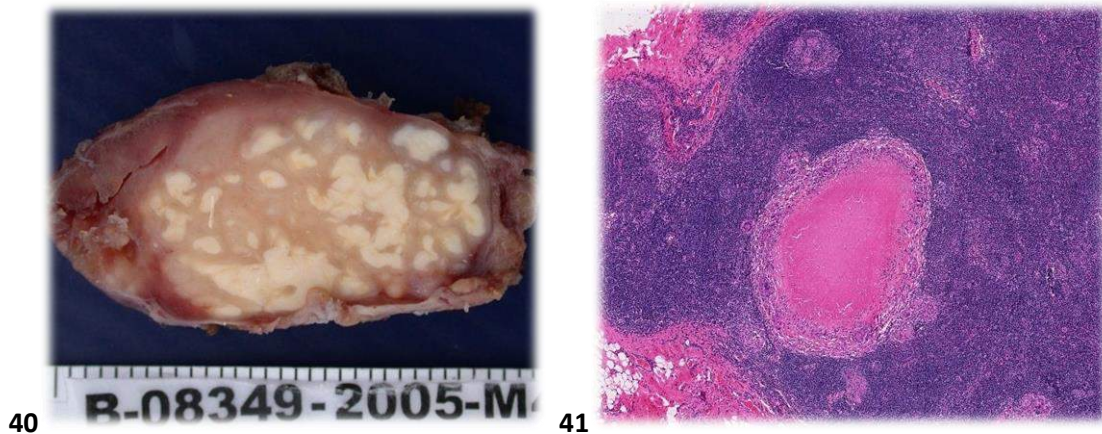
e. Los bacilos de la espectoración pueden ser deglutidos llegando a las capas linfoides del intestino delgado y grueso y causar tuberculosis intestinal.

f. La tuberculosis progresiva de órgano aislado puede ocurrir en cualquiera de los órganos afectado por una diseminación miliar. Lo más probable es que los microorganismos son destruidos con rapidez en todas las demás localizaciones a excepción del tejido concreto afectado por el proceso tuberculoso aislado. Los lugares más comunes son ganglios linfáticos cervicales, las meninges, los riñones (imagen 38), las suprarrenales, los huesos, trompas de Falopio, testículo y epidídimo (imagen 39). A partir de tales lesiones puede producirse una posterior diseminación o siembra, así por ejemplo en la tuberculosis renal es común que el

material infeccioso drene a través de la orina y cause cistitis tuberculosa. De la misma forma la salpingitis tuberculosa puede ser seguida de endometritis y pelviperitonitis tuberculosa.



g. Linfadenitis o escrófula, es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar y usualmente ocurre en la región cervical (imagen 40 y 41). En pacientes VIH (-) tiende a ser unifocal y sin evidencia de enfermedad extranodal. En pacientes VIH (+) tiende a ser multifocal, con síntomas sistémicos y compromiso de pulmón u otros órganos por tuberculosis activa.



Vacunación BCG

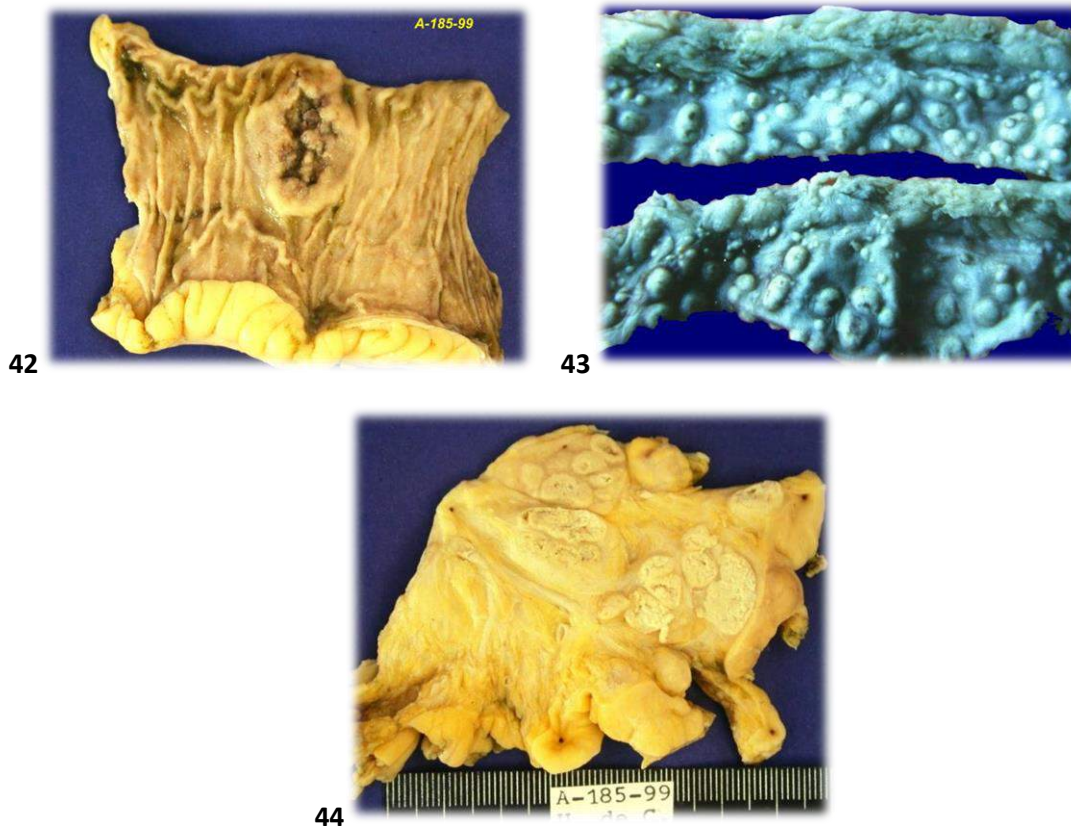
El BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) es un bacilo tuberculoso atenuado en su capacidad para producir la enfermedad, es viable y mantiene su capacidad para sensibilizar inmunológicamente al huésped. En este caso, el foco primario se desarrolla en el sitio de inoculación, habitualmente la cara externa del tercio superior del brazo izquierdo. Los bacilos atenuados son conducidos por macrófagos hasta los ganglios axilares, lesión que completa el complejo primario. Con el tiempo la lesión en ganglio axilar evoluciona hacia la calcificación.

No reduce la posibilidad de la infección tuberculosa natural, sin embargo su gran aporte es que previene el desarrollo de tuberculosis progresiva.

Tuberculosis Intestinal

Históricamente causada por el *Mycobacterium Bovis* que se transmite desde los animales infectados, a través de la leche y derivados lácteos. La pasteurización ha reducido enormemente la aparición de esta enfermedad. Actualmente el compromiso intestinal es más frecuente por la ingestión de micobacterias en alimentos contaminados y por deglución de la expectoración bacilífera.

Al ser deglutido, el bacilo elude la acción del ácido gástrico gracias a su cápsula protectora, y se instala en el intestino, particularmente en la región ileocecal. Macroscópicamente se presenta como enfermedad ulcerativa. Se caracteriza por úlceras ovales, de diversos tamaños, orientadas en forma transversal al eje del intestino (imagen 42). Al cicatrizar estas lesiones pueden causar una estrechez circunferencial o anular. La serosa está engrosada y puede presentar nódulos amarillentos que corresponden a los granulomas (imagen 43). Los ganglios mesentéricos están aumentados de tamaño y contienen granulomas caseosos (imagen 44).



Microscópicamente, se observan granulomas epitelioides en todas las capas de la pared intestinal, especialmente en las placas de Peyer y folículos linfáticos, así como en los ganglios mesentéricos.

La enfermedad de Crohn puede simular tuberculosis intestinal, ya que también es frecuente en región ileocecal y hay granulomas, sin embargo, se diferencia en que las úlceras tienden a ser longitudinales y microscópicamente los granulomas no presentan necrosis.

Espondilitis tuberculosa o Enfermedad de Pott

Invariablemente es secundaria a un foco primario preexistente. La enfermedad afecta los cuerpos vertebrales de la columna. La llegada de bacilos induce necrosis caseosa de la médula ósea, lo que lleva a la reabsorción del hueso trabecular. Al faltar la reparación ósea, se produce el colapso del cuerpo vertebral y destrucción del disco intervertebral, con deformidad de la columna por cifosis o escoliosis (imagen 45).



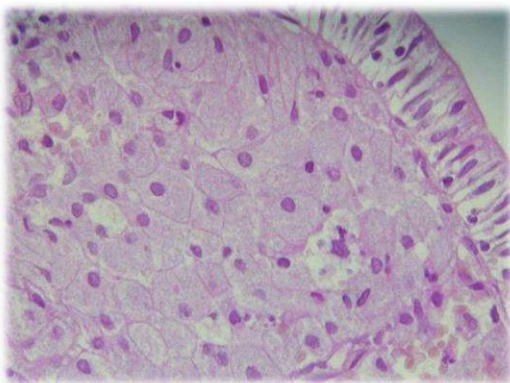
45

Si hay drenaje del material caseoso a través de los ligamentos espinales hasta el músculo psoas, se forma el llamado absceso frío (sin elementos de inflamación aguda), que puede drenar por declive a lo largo de la pelvis hasta la piel de la región inguinal.

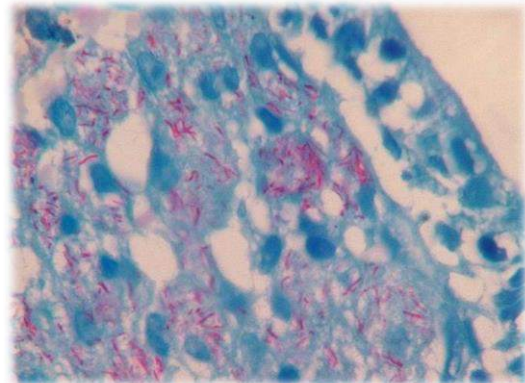
Tuberculosis y SIDA

La epidemia del SIDA a causado una reaparición de tuberculosis activa en países desarrollados por reactivación secundaria y también por reinfección. Puede ocurrir infección por *M. Tuberculosis* en etapas tempranas de la enfermedad, o por micobacterias atípicas (*M. Avium*, *M. Intracellulare*) en forma tardía cuando los pacientes tienen conteos bajos de linfocitos.

Se muestra un caso de tuberculosis intestinal con granulomas no reactivos, en un paciente con depleción linfocitaria por SIDA. El granuloma no muestra transformación epitelioides ni necrosis (imagen 44), contiene alto número de bacilos viables identificados con tinción Ziehl-Neelsen (imagen 45).



44



45

Confirmación diagnóstica:

La Baciloscopía es la observación microscópica de la expectoración con tinción de Ziehl-Neelsen, de forma rápida y barata, ayuda a detectar rápidamente los casos de tuberculosis activa pulmonar. El tiempo de detección es de 24 a 48 hrs. Su mayor valor es en la pesquisa de casos, pero no es método de confirmación.

El cultivo positivo de la bacteria en muestras clínicas es definitivo para hacer el diagnóstico de tuberculosis (sensibilidad 93%). Técnicamente no es difícil pero requiere entre 3 a 6 semanas para obtener resultados, con un "gold standard" de 21 días; lo que resulta demasiado tiempo para un diagnóstico definitivo.

Debido al prolongado tiempo para diagnosticar tuberculosis fue necesario desarrollar nuevos test diagnósticos con la sensibilidad y especificidad del cultivo pero con un tiempo diagnóstico similar a la baciloscopía. Así fue como se desarrollaron métodos moleculares de amplificación del ADN por PCR con sensibilidad de 95-96% y especificidad de 100% en casos positivos para baciloscopía; y sensibilidad de 48-87% y especificidad de 96-99% en casos negativos para baciloscopía, aumentando la detección de casos, especialmente en este último grupo, muchas veces con menor cantidad de métodos invasivos disminuyendo costos y riesgos adicionales de estos procedimientos.

Actualmente existen técnicas de amplificación del ADN por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en muestras clínicas de variado origen, fijadas en formalina y embebidas en parafina para determinar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*.

Infecciones Micóticas

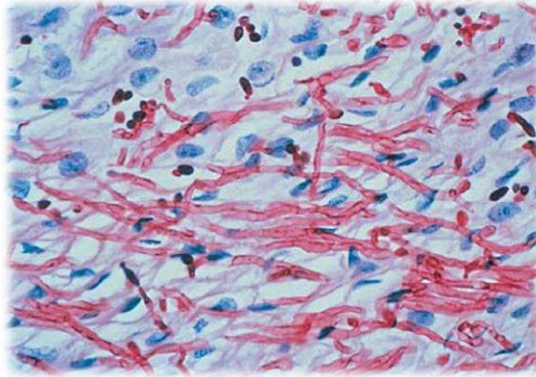
Del gran número de hongos conocidos solo unos pocos son infecciosos, actuando como oportunistas por falla de mecanismos inmunitarios, tales como estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras y corticoides. De las más frecuentes son las candidiasis y aspergilosis.

Candidiasis o Moniliasis: El agente más frecuente es *Candida Albicans*, produce infecciones mucocutáneas en boca, esófago, vagina, uñas, piel intertriginosa, habitualmente son superficiales, rara vez invasivas (imagen 46).



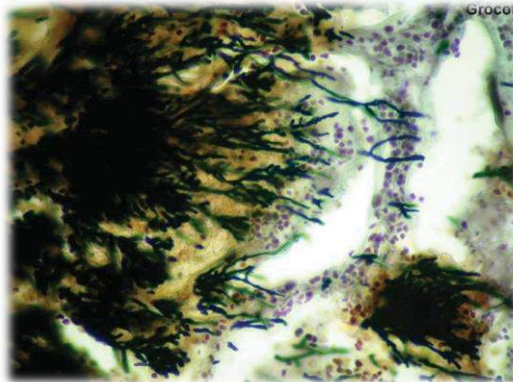
46

La candidiasis sistémica es rara, ocurre como evento terminal en la inmunodepresión severa. Los hongos ingresan a través de un foco mucocutáneo ulcerativo o por instrumentalización iatrogénica, pasan al torrente sanguíneo embolizando hacia corazón, riñones, pulmones, SNC, etc. Histológicamente se identifican hifas septadas y conidias, junto con exudado supurativo (imagen 47).



47

Aspergilosis: Es la micosis más frecuente de la vía respiratoria, habitualmente por *Aspergillus fumigatus*. En el pulmón causa bronquitis necrotizante y aspergiloma, con respuesta supurativa. Se ve como complicación en pacientes leucémicos, SIDA, terapia inmunosupresora. El aspergiloma es un conglomerado de hongos en forma de bolo que ocupa cavidades pulmonares y bronquiectasias. La diseminación hematogénea puede ser masiva con trombosis oclusiva e infarto pulmonar. Los hongos se reconocen por sus hifas septadas con ramificación dicotómica en un ambiente de supuración y necrosis (imagen48).



48

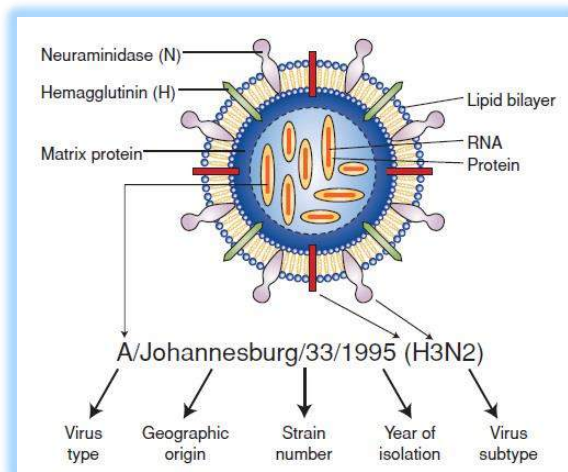
Infecciones Virales

Los virus son esencialmente parásitos intracelulares, están dentro de las más frecuentes causas de infección, aunque gran parte de ellas son asintomáticas y pueden pasar inadvertidas. Un mismo agente puede causar diferentes enfermedades en el mismo huésped, dependiente de su edad y condición inmunológica, por ejemplo, el virus varicella zoster causa varicela y herpes zoster. Dependiendo de su composición genómica pueden clasificarse como virus ARN o ADN.

Virus Influenza: Es causa frecuente de infección transmisible de vía respiratoria alta y baja, de incidencia estacionaria, alcanza su mayor impacto en los meses de invierno, en ocasiones generando alarma en la población. Pertenecen al grupo de los coronavirus, con 3 tipos

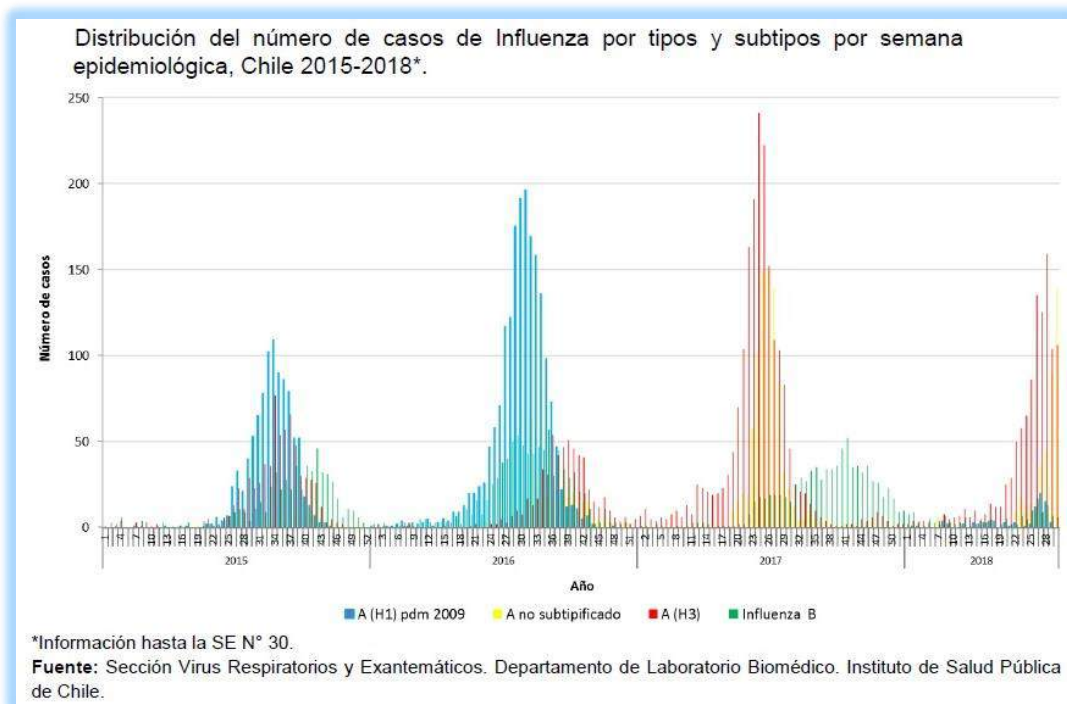
clasificados de acuerdo a las características antigénicas de su nucleoproteína: Tipo A, B y C. Los tipos B y C causan formas leves de enfermedad.

El tipo A causa mayor morbilidad incluso casos fatales. Se subclasifican de acuerdo a sus antígenos de superficie Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N) (imagen 49). Por ejemplo, el virus AH1N1 causa la “gripe porcina”, el AH5N1 causa la “gripe aviar”, etc.



49

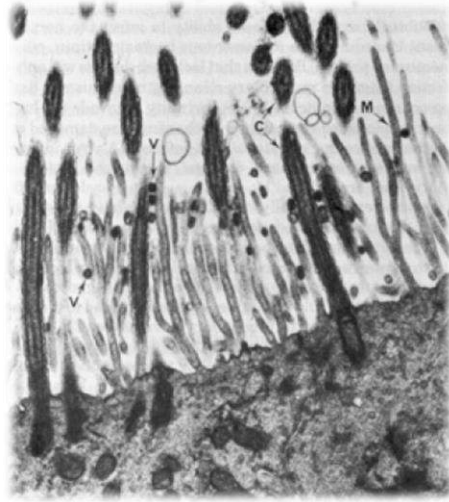
Los virus AH1N1 y AH3N2 han sido responsables del mayor número de casos de influenza en el país los últimos años (imagen 50).



50

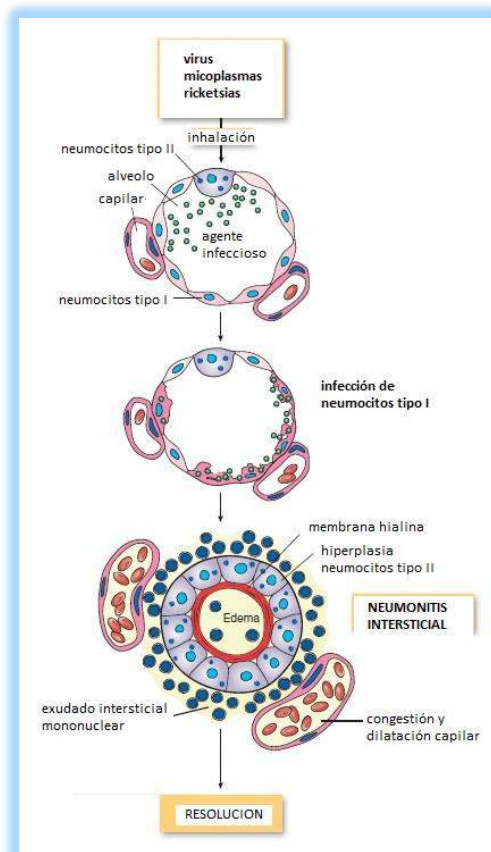
Causa daño leve y autolimitado en el tracto respiratorio alto, pero en ocasiones hay casos graves con extensión al tracto respiratorio bajo y desarrollo de neumonitis intersticial. La vía aérea muestra hiperemia con infiltrado de linfocitos y macrófagos, hay daño de la barrera mucociliar, lo que permite sobreinfección bacteriana (la microscopía electrónica muestra virus influenza en cilios respiratorios, imagen 51). En los casos más graves de compromiso pulmonar hay infiltrado

linfocitario intersticial, necrosis de neumocitos, formación de membranas hialinas y edema alveolar difuso. No hay daño citopático.



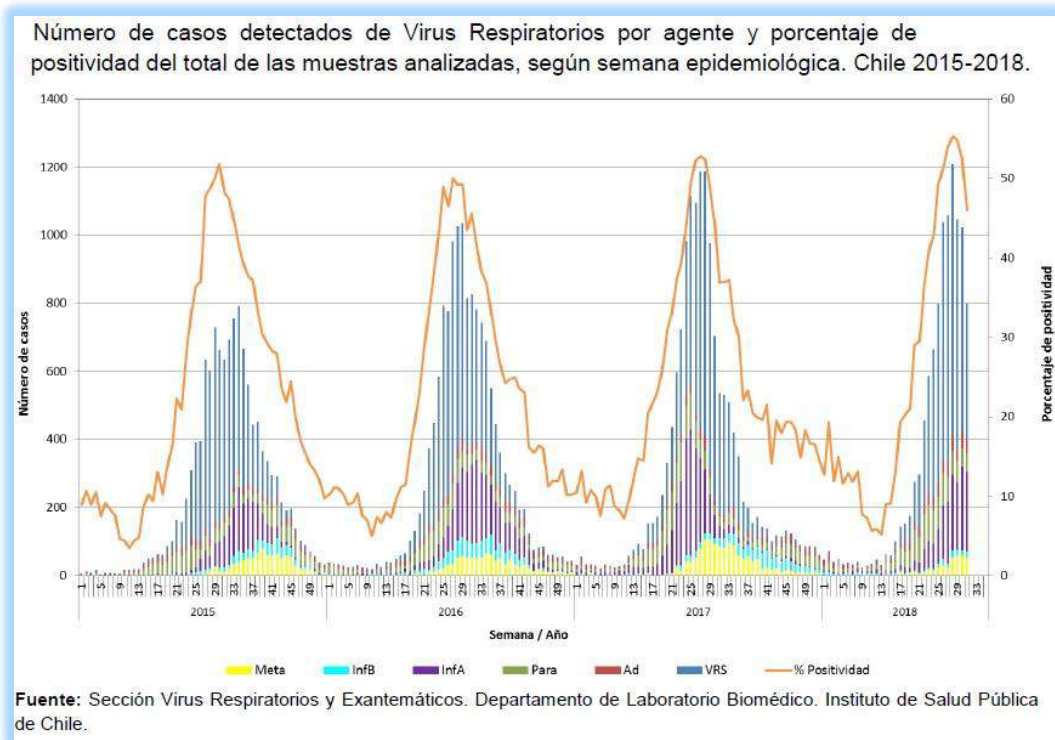
51

La neumonitis intersticial se caracteriza por infiltrado inflamatorio mononuclear en el intersticio de los tabiques interalveolares, a diferencia de las neumonías bacterianas en que el exudado es intraalveolar. Numerosos virus, micoplasmas y rickettsias que causan daño pulmonar se presentan de esta forma (imagen 52).



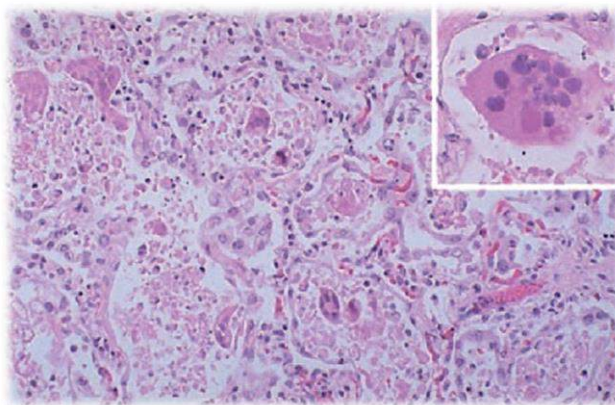
52

Virus respiratorio sincial (VRS): Importante causa de infección respiratoria baja en los meses de invierno. En imagen 53 se grafica la importancia de este virus respecto de otros causantes de infección respiratoria.



53

Afecta a niños menores de 2 años, pudiendo ser fatal en menores de 6 meses. Usualmente leve y autolimitada en niños mayores. El epitelio respiratorio es infectado por los virus, ocasionando respuesta inflamatoria aguda con desprendimiento epitelial, neumonitis intersticial y daño alveolar agudo en los casos más graves. Hay daño citopático con presencia de células gigantes multinucleadas que muestran inclusiones virales intracitoplasmáticas (imagen 54).

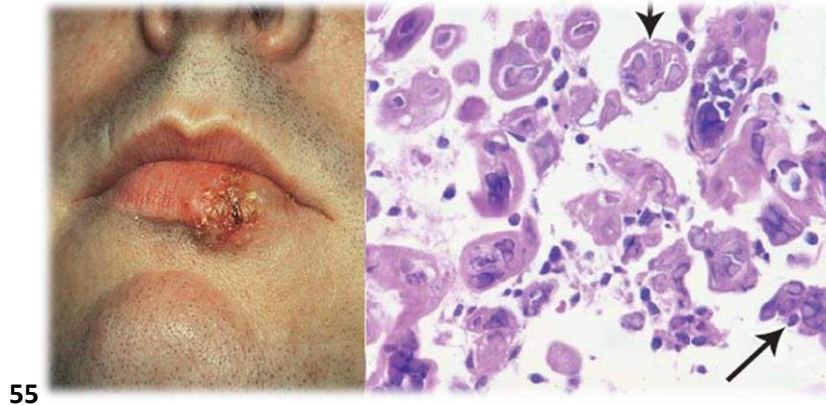


54

Virus Herpes: Son virus DNA de doble cadena, encapsulados, causantes de infecciones crónicas latentes, vale decir, infección aguda seguida de latencia asintomática y reactivación posterior. Se describen 8 tipos de Herpes que afectan a humanos ordenados en 3 grupos: Grupo alfa: Herpes simplex 1 y 2, y varicela zoster, Grupo beta: Citomegalovirus, Herpes tipo 6 y tipo 7, y Grupo gamma: virus de Epstein-Barr y Herpes tipo 8.

Herpes Simplex 1 y 2 son genéticamente similares, causan infección primaria y recurrente en piel y mucosa orofaríngea (tipo 1) y genital (tipo 2). Los virus se replican en el punto de infección formando lesiones eritematosas y vesiculares, asociadas a linfadenitis regional. Se diseminan vía axonal a las neuronas sensoriales que inervan estos sitios, donde se mantienen latentes

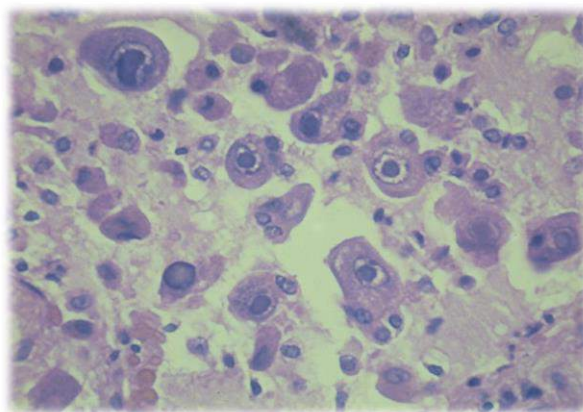
evitando el reconocimiento inmune. La reactivación puede ser repetitiva con o sin síntomas por migración de virus desde las neuronas hacia piel y mucosas. Las células infectadas muestran cambios citopáticos con inclusiones intranucleares y fusión de células que adoptan aspecto multinucleado sincicial (imagen 55). En ocasiones hay compromiso ocular con daño corneal (queratitis herpética) que puede causar ceguera. En casos graves puede haber enfermedad diseminada con neumonía, encefalitis y hepatitis.



55

Virus Varicela Zoster. En la infección aguda causa varicela, leve en niños y grave en adultos e inmunodeprimidos. En la forma latente reactivada causa herpes zoster que afecta particularmente al anciano y al inmunodeprimido.

Citomegalovirus: Se adquieren vía transplacentaria, en el canal del parto, por saliva, contacto sexual, o iatrogénica por transfusión y trasplante. Se mantienen latentes en los monocitos y se reactivan en cuadros de inmunodepresión. Causan daño citopático muy característico con crecimiento celular y nuclear. El núcleo muestra inclusión central rodeada por halo claro en forma de “ojo de Búho” (imagen 56). Causa infecciones congénitas y perinatales, las formas de infección diseminada causan necrosis e inflamación multifocal en prácticamente cualquier órgano. Particularmente, en inmunodeprimidos por SIDA es causa de neumonitis y colitis.



56