

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE BACTERIAS Y VIRUS

Aprendizaje basado en problemas y estudio de
casos

Guía de talleres 2019

ACTUALIZADA AÑO 2020

Roxana Cannistraci, Víctor Giayetto, Silvia González, Ana Littvik, Teresa López, Elena Márquez, Gabriela Peirotti, Silvia Nates, Pedro Rodríguez, García Biganzoli, Leonardo Ferreyra y Jorge Pavan

Catedra de Bacteriología y Virología Mèdicas.
Facultad de Ciencias Mèdicas
Universidad Nacional de Córdoba

TALLER 4

“LAS DEFENSAS”

Temario

Sistema inmune

Generalidades, anatomía del sistema inmune. Órganos linfoides primarios y secundarios. Mecanismos de defensa innatos y adquiridos. Propiedades generales de la respuesta inmune. Respuesta inmune celular y humoral.

Activación y cinética linfocitaria. Procesamiento y presentación del antígeno. Regulación de las respuestas inmunitarias. Activación de la célula B y producción de anticuerpos. Activación de los linfocitos T. Mecanismos efectores. Respuesta inmune primaria y secundaria. Inmunización activa y pasiva.

Patogénesis de las infecciones virales.

Puerta de entrada del agente, vías de diseminación en el huésped y puerta de salida. Clasificación de las infecciones virales. Infecciones sistémicas e infecciones localizadas. Infecciones productivas y no productivas.

Cinéticas de aparición de anticuerpos y antígenos en modelos de infecciones agudas y persistentes.

La interacción agente-huésped-medio

Factores del agente, del medio y del huésped que interactúan en las infecciones virales. Cadena epidemiológica. Mecanismo de transmisión de las infecciones virales.

OBJETIVOS.

1. Identificar los diferentes factores que intervienen en la relación agente-huésped-medio a fin de comprender la causalidad de las enfermedades infecciosas.
2. Construir diferentes cadenas epidemiológicas y definir los eslabones útiles para el control y erradicación de la enfermedad, promoviendo de este modo el conocimiento para la prevención de las enfermedades infecciosas
3. Conocer el mecanismo de transmisión de las infecciones virales y su relación con la patogénesis.
4. Integrar la evolución de las infecciones virales al diagnóstico virológico y describir las cinéticas de aparición de anticuerpos y antígenos en las infecciones persistentes y en las infecciones agudas.

5. Identificar los elementos específicos e innatos de la respuesta inmune caracterizando aquellos importantes en el diagnóstico en particular la respuesta inmune primaria y la secundaria.
6. Identificar los diferentes momentos en la activación linfocitaria a fin de comprender las relaciones existentes entre distintos tipos celulares y el modo mediante el cual reconocen, proliferan y se diferencian.

“LAS DEFENSAS”

La actividad consta de dos enfoques sobre un mismo tema. La primera parte está focalizada en un escenario celular y molecular dentro del cuerpo humano. Este escenario está dado por la entrada de un agente extraño que intentará multiplicarse, en este caso una partícula de virus polio. En su intento, este virus puede matar células y por consiguiente ocasionar daños a la salud. Por lo tanto, el cuerpo humano usará y activará sus mecanismos de defensas para contrarrestar el ataque del virus polio.

De esta manera, usted participará de las acciones biológicas que el cuerpo humano desencadenala batalla para, así, comprender y entender los mecanismos básicos de defensa del cuerpo humano ante las infecciones.

En la segunda parte de la actividad, usted usará los conocimientos de la primera para dirigir su mirada a un escenario macroscópico dónde se desarrolla otro tipo de defensa: la erradicación del virus polio. Así, usted analizará la epidemiología actual de esta infección discutiendo los fenómenos biológicos y sociales que pueden influenciar o determinar la posibilidad de erradicarla. Bajo esta mirada, usted abordará conceptos y nociones concernientes a epidemiología, vacunación e inmunidad poblacional.

LA PRIMER DEFENSA: La inmunidad individual

Introducción: “la batalla se inició en la evolución de la vida”

En la evolución de la vida los organismos han descendido a partir de antepasados muy antiguos, donde presumiblemente los microorganismos han sido parte de las primeras organizaciones biológicas. Durante ese proceso, los organismos más simples, en su afán de reproducirse y propagarse, aprendieron a “invadir” a los más complejos, en donde estos últimos se transformaron en hospederos. De esa relación, surgió que algunos microorganismos lograron una especie de simbiosis con su hospedero. Pero otros, forzaron su multiplicación en su hospedador y se convirtieron en patógenos. Así fue que los distintos vertebrados e invertebrados se vieron obligados a desarrollar mecanismos de defensa en su intento de mantener un medio interno equilibrado, dando origen a lo que hoy conocemos como el sistema inmunitario; pero generando a su vez, que los

microorganismos se vieran obligados a desarrollar mecanismos de evasión de las defensas desarrolladas por sus hospederos.

Así, se originó esta batalla.

Actividad

Comencemos con la primera actividad. En ésta usted participará de la batalla dentro del hospedero. El que invade, en este caso, será el virus de la poliomielitis. Para esto, deberá imaginar una invasión de virus polio dentro del cuerpo humano, y pensar este evento como una contienda en donde el virus intenta multiplicarse y el sistema inmune activa mecanismos para detener esa multiplicación.

Ahora, como buen estudiante de medicina, usted está alistado en el ejército del sistema inmunológico y ayudará a dar pelea contra el virus polio. Para usted será una ventaja conocer la estrategia del enemigo. En este caso la estrategia del enemigo es la fisiopatología del virus polio. Ahora, como un buen soldado que quiere vencer, se pondrá en el papel de un espía para develar la estrategia del enemigo. ¿Por dónde atacará primero?

Pregunta 1. ¿Cómo es la fisiopatología del virus polio?

Está por comenzar la infección; y se desencadenará una batalla molecular. Pero no se asuste, la invasión no lo tomará desprevenido. Usted cuenta con las armas del sistema inmune innato. Pero antes de usar dichas armas deberá responder a la siguiente pregunta: ¿Cómo el sistema inmune innato celular reconocerá al enemigo?

Pregunta 2. ¿Qué son los PAMP? ¿Qué son los RRP (receptores toll-like)?

La batalla comenzó. El virus polio está multiplicándose en alguna parte del cuerpo donde se instala el campo de batalla. Usted está organizando la resistencia y recibe los siguientes informes. Decodifíqueli y aprenderá lo que el sistema inmune innato es capaz de hacer:

Informe 1: Se han edificado barreras de contención. ¿Cuáles son las barreras naturales que nuestro cuerpo tiene contra las infecciones?

Informe 2: El interferón logró bloquear la propagación del virus en algunos sectores. ¿Cuál es el mecanismo de acción del interferón?

Informe 3: La proteína C3 se activó y ayudará a perforar las murallas enemigas. ¿Qué es y cómo actúa el complemento?

Informe 4: Las células asesinas están destruyendo los escondites del polio. ¿Qué son y como actúan las células NK (natural killers)?

Informe 5: Más fagocitos llegaron al campo de batalla. ¿Cuáles son las células fagocíticas? ¿Qué es la quimiotaxis?

Informe 6: Comunicaremos las acciones de batalla a través de las interleuquinas. ¿Qué son y cómo actúan las interleuquinas?

Pregunta 3. Las siguientes palabras le ayudarán en la comprensión y el descifrado de los informes, o mejor dicho, a entender cómo actúan cada uno de los mecanismos del sistema inmune innato: quimiotaxis, inflamación, fiebre, diapédesis, adhesión, secreción, vía alterna, vía clásica, gránulos citotóxicos, óxido nítrico, perforinas, apoptosis.

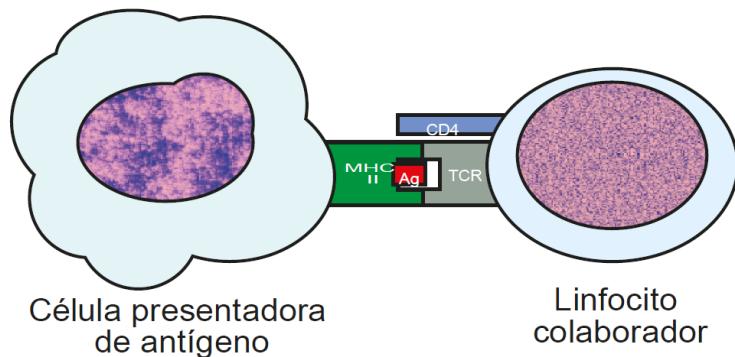
Con las armas del sistema inmune innato, usted ayudó a la contención de la infección. Pero este virus aún no está derrotado. A usted le llega un informe que lo preocupa: “A pesar de las bajas el virus se multiplica rápidamente”. La batalla todavía no está ganada, o mejor dicho, recién comienza. Entonces, ¿cómo podría definitivamente ganar esta batalla? Para esto, usted deberá usar su mejor arma; una mucho más eficaz. ¿Será un arma de destrucción masiva? Podría ser, pero mejor sería llamarla: sistema inmune adaptativo o específico.

Para usar esta arma, usted deberá imaginar que es un linfocito T que está alojado en un ganglio linfático secundario, como si fuese un soldado acuartelado que espera el llamado para ir a la batalla. En el ganglio usted no está sólo, sino que hay otros millones de linfocitos acuartelados. El nombre de su regimiento es CD4+, o también “colaboradores”. Una breve reseña histórica de su vida, y la de los otros linfocitos T acuartelados, dice que nacieron en la medula ósea, y cuando decidieron convertirse en soldados, antes de llegar al ganglio, tuvieron que hacer un entrenamiento muy específico. Ese entrenamiento lo realizaron en una base militar llamada timo. Allí, millones de linfocitos T aprendieron a diferenciar a sus propios compañeros de sus enemigos. En esa ocasión, cada linfocito recibió instrucciones para actuar frente a un invasor distinto. En ese entonces, usted fue instruido para actuar frente al virus polio. Pero esos fueron otros tiempos en los que tuvo que madurar para llegar a ser un soldado. Ahora, en medio de la infección, usted debe recordar lo aprendido en esos entrenamientos. ¿Lo recuerda?

Pregunta 4. Haga memoria y recuerde su maduración en el timo. Palabras clave: Selección negativa, selección positiva. ¿Qué función cumple el timo?

Volvamos al ganglio donde usted está ahora. Allí, inmediatamente después de la infección, un vigilante llamado macrófago, al que sus compañeros de cuartel apodaron célula presentadora de antígeno, le viene a advertir de la presencia del virus polio. Este macrófago lo busca a usted entre los millones de acuartelados y cuando lo encuentra, le presenta la evidencia de que ha ocurrido la invasión: un fragmento de una de las proteínas estructurales del virus polio que recogió en el campo de batalla; para eso tuvo que comerse y matar a un enemigo.

Pregunta 5. Responda a la siguiente pregunta: ¿por qué el macrófago le avisa a usted y sólo a usted de la invasión del virus polio? Identifique ese encuentro con el macrófago en la siguiente imagen. Describa los eventos de la presentación antigenica. Palabras claves: Diversidad, repertorio de receptores. Presentación antigenica.

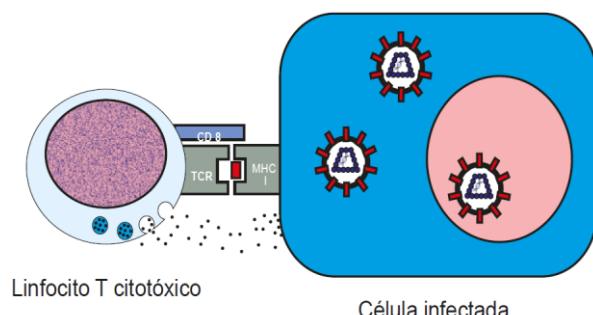


Ahora que el linfocito, o mejor dicho usted, se enteró de la invasión es momento de que cumpla la misión para la cual fue instruido: poner en marcha la respuesta inmune adaptativa o específica. Para cumplir su misión, usted va a realizar colaboraciones con otros dos regimientos de soldados y les va a dar a cada uno las instrucciones precisas para que ellos, con sus armas altamente efectivas y específicas, realicen un ataque definitivo sobre el virus polio.

Antes de llevar a cabo su misión deberá clonarse y alborotar a su cuartel. Sus clones se dividirán y diferenciarán en dos regimientos: el TH1 y el TH2. Cada uno llevará a cabo una colaboración fundamental.

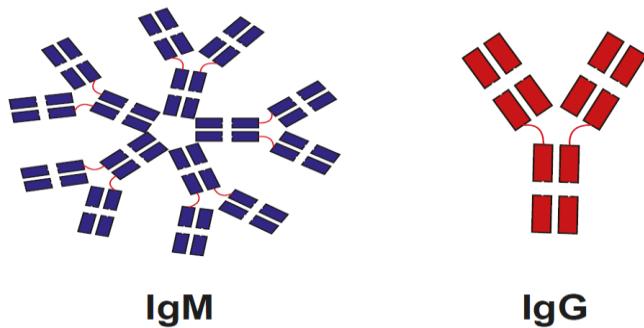
Colaboración del regimiento TH1: Activan al macrófago para que éste busque y de aviso de la invasión a otros linfocitos T que pertenecen a otro regimiento llamado CD8+, o también “citotóxicos”. El regimiento citotóxico, también entrenado para actuar contra el virus polio durante aquellos años en el timo, está capacitado para ir a cualquier lugar del organismo y matar cualquier célula en dónde se pueda estar multiplicando el virus.

Pregunta 6. ¿Como reconocen los linfocitos CD8 a las células infectadas por el virus polio y no por otro virus? ¿Cómo matan a la célula infectada? La imagen a continuación lo ayudará.



Colaboración del regimiento TH2: Sus clones activaran al regimiento de los linfocitos B para que fabriquen y secreten anticuerpos.

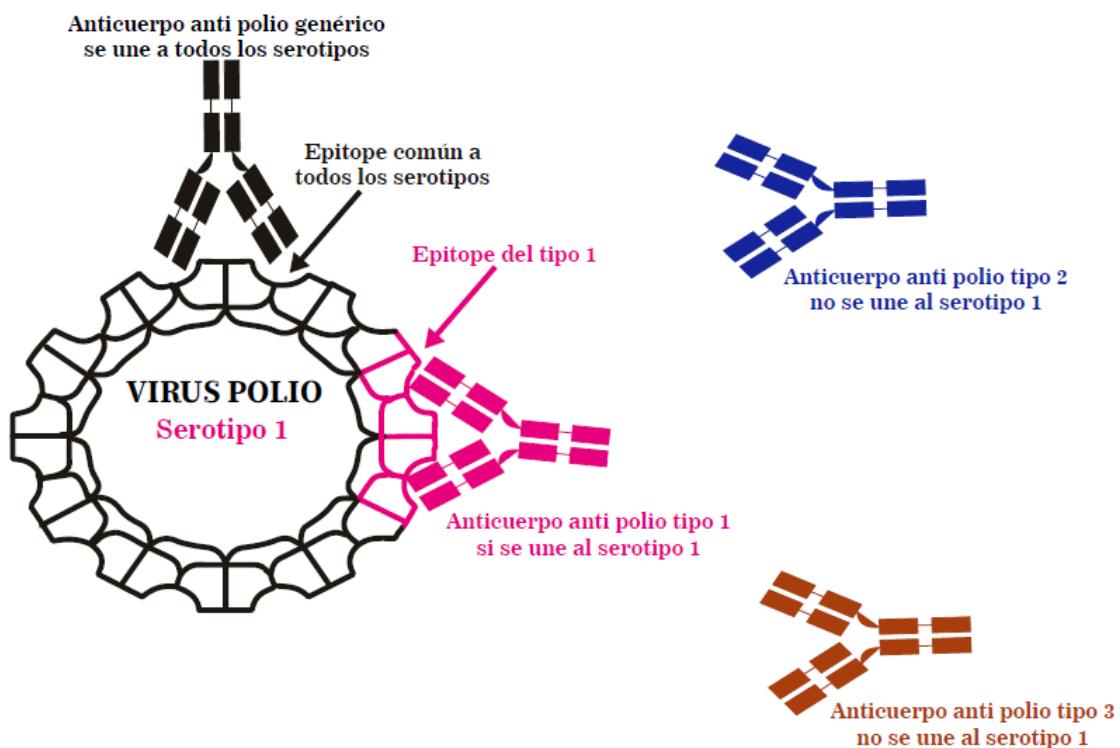
Pregunta 7. Identifique los anticuerpos de la siguiente imagen, identifique sus partes y funciones. ¿Qué característica tiene cada tipo de anticuerpo?



¡¡Urgente!! ¡¡Informe de batalla de último momento!!

El enemigo tiene tres serotipos distintos y los anticuerpos secretados contra uno de los serotipos del virus polio no han podido dar en el blanco.

Pregunta 8. ¿Qué es un serotipo? ¿Cómo podría identificar los distintos serotipos del virus polio? La siguiente imagen lo ayudará.



Los regimientos que usted activó (linfocitos citotóxicos y anticuerpos) van al campo de batalla. Allí no sólo combatirán al virus polio, sino que también se unirán con los regimientos del sistema inmune innato. Juntos, ahora sí, le dan la estocada final al invasor.

Pregunta 9. ¿Cómo se pueden unir en esta lucha las dos partes del sistema inmunológico? Las siguientes palabras lo ayudarán: Citotoxicidad mediada por anticuerpos, opsonización, vía clásica de activación del complemento.

El último reporte de batalla dice que en algunos pocos días el virus polio fue eliminado del cuerpo humano que usted defendió. Felicitaciones; ganó esta batalla molecular. O mejor dicho, entendió el funcionamiento básico del sistema inmunológico. Pero aún falta algo muy importante: ¿Qué pasaría si el enemigo volviera a invadir? Usted y los otros regimientos de linfocitos deberán hacer memoria y recordar todas las acciones bélicas.

Pregunta 10. ¿Qué es y cómo actúa la memoria inmunológica?

A pesar de su victoria en la primera batalla, la guerra contra el polio continúa. Y es que a pesar de haberlo derrotado dentro de un cuerpo humano, en el mundo hay alrededor de siete mil millones de cuerpos humanos. ¿Cómo se podrá dar una batalla poblacional? ¿Y ahora, qué estrategia se podrá usar?

LA SEGUNDA DEFENSA: La inmunidad poblacional

Introducción: La polio y su erradicación

La poliomielitis es una enfermedad viral que en su forma más severa afecta al sistema nervioso central, destruyendo las neuronas motoras de la medula espinal y produciendo en consecuencia una parálisis fláccida. En 1988 se puso en marcha una iniciativa global por la erradicación de la polio liderada por la OMS, Naciones Unidas y diversos gobiernos e instituciones internacionales. A partir de la iniciativa de erradicación del poliovirus y como resultado de los esfuerzos mundiales, los casos de poliomielitis han disminuido en más de un 99%, (de 350.000 estimados en 1988 a 37 notificados en 2016) y se han evitado más de 16 millones de casos de parálisis, con una disminución drástica en el número de países endémicos. El último caso de polio paralítico por serotipo 2 salvaje fue en la India en el año 1999; a partir de esa fecha el serotipo 2 no circula más en el mundo y en consecuencia, en Septiembre de 2015 se certificó la erradicación del serotipo 2 de polio virus. El último caso notificado por poliovirus salvaje de tipo 3 fue en Nigeria en noviembre de 2012. En las Américas, el último caso de poliomielitis salvaje se registró en el año 1991 en Perú. En Argentina el último caso de poliomielitis por infección con virus salvaje fue en 1984, en la Provincia de Salta.

Actividad

En esta actividad nos ubicaremos en otro escenario: el mundo. Ahora su objetivo es ganar la batalla contra el polio y erradicarlo, nuestro nuevo campo de batalla se dará en los países dónde aún circula el polio salvaje.

Pero, así como el linfocito T en la actividad anterior tuvo que prepararse en el timo antes de entrar en acción, usted deberá llevar a cabo un entrenamiento previo antes de erradicar el polio. Comience su preparación discutiendo el siguiente párrafo:

“La enfermedad es el resultado de la interacción entre el agente agresor y el huésped susceptible en un medio ambiente propicio, que los pone en contacto mediante la existencia de mecanismos de producción, o transmisión”.

Pregunta 1. Describa los factores que podrían influir en que una infección termine en enfermedad. Las siguientes palabras lo ayudarán: inóculo infectivo, mutación, inmunosupresión, temperatura ambiente, genética, sexo, edad, triada ecológica.

Como leyó en la introducción, a pesar de haberse eliminado de gran parte del globo, aún quedan algunos países con circulación de virus polio salvaje. Para dar esta batalla habrá que viajar a los países donde aún hay circulación del virus. Pero antes analicemos la estrategia que tiene nuestro enemigo, que en este caso es la cadena epidemiológica del virus polio.

Pregunta 2. ¿Qué es una cadena epidemiológica? Construya la cadena epidemiológica del virus polio y aprenderá a reconocer las debilidades de su enemigo.

Ahora que usted conoce la estrategia del enemigo, es hora de conocer nuestra mejor arma y de planificar el mejor esquema de ataque.

Pregunta 3. ¿Cómo es el esquema de vacunación contra esta enfermedad? ¿Qué vacunas existen? ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de ambos tipos de vacunas?

Antes de pasar a la acción quizás sea de ayuda leer a alguien que ya ha estado en el campo de batalla global:

“La India se convierte en el modelo para erradicar la polio mundial
(Mundo, 27 de Febrero de 2016)

Ellyn Ogden es el coordinador para la erradicación de polio mundial del USAID (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional). Desde Delhi nos explica el enorme esfuerzo de la India para detener la transmisión de la enfermedad.

-¿Qué ha sucedido en la India?

Ha sido un logro extraordinario, dada la cantidad de trabajo que supone vacunar a 172 millones de niños en la India.

-¿Cuáles han sido las principales estrategias para detener la transmisión?

Lo que me ha impresionado de la India es que estaban dispuestos a enfrentarse a los obstáculos. Si había un montón de niños en un área, creaban más equipos. Si los equipos no funcionaban, se les pedía que rindiesen cuentas. Si las familias no aceptaban la vacunación, encontraban la manera de convencerlas.

Se unieron para responder a las preguntas de la gente. Trabajaron en medio en las inundaciones. Por ejemplo, se dieron cuenta de que no había suficientes puestos de salud a lo largo del río Kosi y luego hubo inundaciones allí. Así que establecieron puestos de vacunación por satélite a lo largo del río para que fuese más fácil para las familias ir a vacunarse.

También se ocuparon de los inmigrantes y de los nómadas, de la gente verdaderamente marginada, y diseñaron una estrategia global para identificar y asegurarse de que los vacunadores fueran a esos lugares. Siempre estaban buscando los datos, mirando lo que les faltaba, encontrando los flecos sueltos, y cambiando sus planes para hacerles frente.

-¿Cree que habría sido posible hace cinco años?

Yo siempre pensé que era posible. Soy un optimista. Reducimos el marco de tiempo con una vacuna bivalente. En muchos países, lo pararon una vacuna trivalente. Y probamos también vacunas monovalentes.

-Explique una vacuna bivalente

Bien. La vacuna convencional que obtienes es trivalente; ofrece protección contra los tres tipos de polio, 1, 2 y 3. Pero el número 2, de tipo salvaje, no se ha dado en el mundo desde 1999. La vacuna trivalente es muy fuerte contra el número dos, pero no contra los números 1 y 3. Por lo tanto, no estaba proporcionando una inmunidad tan grande como la que necesitábamos. Hemos cambiado a una vacuna que combina el tipo 1 y el tipo 3 conjuntamente. Se forjó la inmunidad de la población en esos tipos muy rápidamente.

La calidad de las rondas (de vacunas) fue tan buena que se llegó prácticamente a todos los niños. Hicieron una lista de los hogares donde los niños estaban ausentes durante la vacunación para regresar, y realmente lo hicieron, volvieron. Siempre hay alguien que comprueba el trabajo que hacen otros.

Esta meticulosa atención al detalle ha creado la inmunidad de la población donde parece que hemos parado la transmisión.

-¿Qué pueden aprender otros países de la India?

Una de las cosas es admitir dónde tienes las lagunas. Esto no significa criticar a los países. Se trata en realidad de tener la intención de exponer los problemas y luego resolverlos. Esto significa excavar en los datos, buscar en la subpoblación, controlar a los voluntarios para ver quién está trabajando bien y quién no. Es muy difícil para los gobiernos hacer todo esto, pero dejar pasar las cosas significa que el virus sigue circulando”.

Pregunta 4. Ya conoce como usar sus armas: usted está preparado. Ahora le queda ir a su nuevo campo de batalla y erradicar esta infección. Lea y discuta el siguiente texto. ¿Por qué todavía no se pudo eliminar el poliovirus en Afganistán? ¿Qué factores sociales y/o culturales podrían estar influyendo?

“La polio reaparece en Afganistán, pero los talibanes no se fían de la ayuda internacional (The guardian, 10 de Abril del 2017)

Hace poco más de dos semanas, a una niña de 14 meses de la provincia afgana de Kunduz le diagnosticaron polio. Pocos días después, los talibanes concedieron acceso a personal sanitario hacia zonas del norte del país por primera vez en 15 años. Esto les permitió retomar un programa de vacunación contra la poliomielitis.

Hasta que fue interrumpido, lo que dejó a unos 170.000 niños de la provincia de Kunduz sin vacunas, este programa había conseguido casi erradicar esta enfermedad vírica en Afganistán. Pero la polio es una enfermedad capaz de propagarse rápidamente; un solo caso potencial puede ser suficiente para aumentar la presencia de esta enfermedad. Cuando la niña del distrito de Dasht-e-Archi en Kunduz se convirtió en la tercera menor de este año en ser diagnosticada con polio, los líderes talibanes cedieron.

Durante mucho tiempo, las autoridades locales han sido el principal obstáculo para los vacunadores en Kunduz. Qari Bashir, el jefe de Salud Pública talibán de la provincia, había solicitado la construcción de una clínica en el distrito de Char Dara para tratar a civiles y también a combatientes heridos, iguales que las clínicas en áreas controladas por el gobierno.

La desconfianza en esta región hacia la comunidad internacional se incrementó en 2011, cuando la CIA utilizó a un doctor pakistaní experto en polio, a Shakil Afridi, para rastrear a Osama bin Laden hasta Abbottabad, lugar en el que después fue eliminado...

La polio prospera donde hay desplazamientos masivos y donde el acceso de los equipos sanitarios ha quedado restringido...”