

4. Patogenia bacteriana

Relaciones entre hombre y bacterias.

Algunas de las bacterias que nos parasitan nos aportan beneficios concretos, como la producción de vitamina K por bacterias intestinales, y a la relación mutua la denominamos simbiosis. La mayoría de las bacterias de nuestra microbiota son comensales, es decir, comparten nuestra comida sin causar daño ni beneficio individual constatable. En conjunto en cambio la presencia de una microbiota normal equilibrada protege al individuo de la invasión por bacterias patógenas. Solo unas pocas de las muchas especies de bacterias que parasitan al huésped humano pueden causarle daño y ser la causa de enfermedades infecciosas.

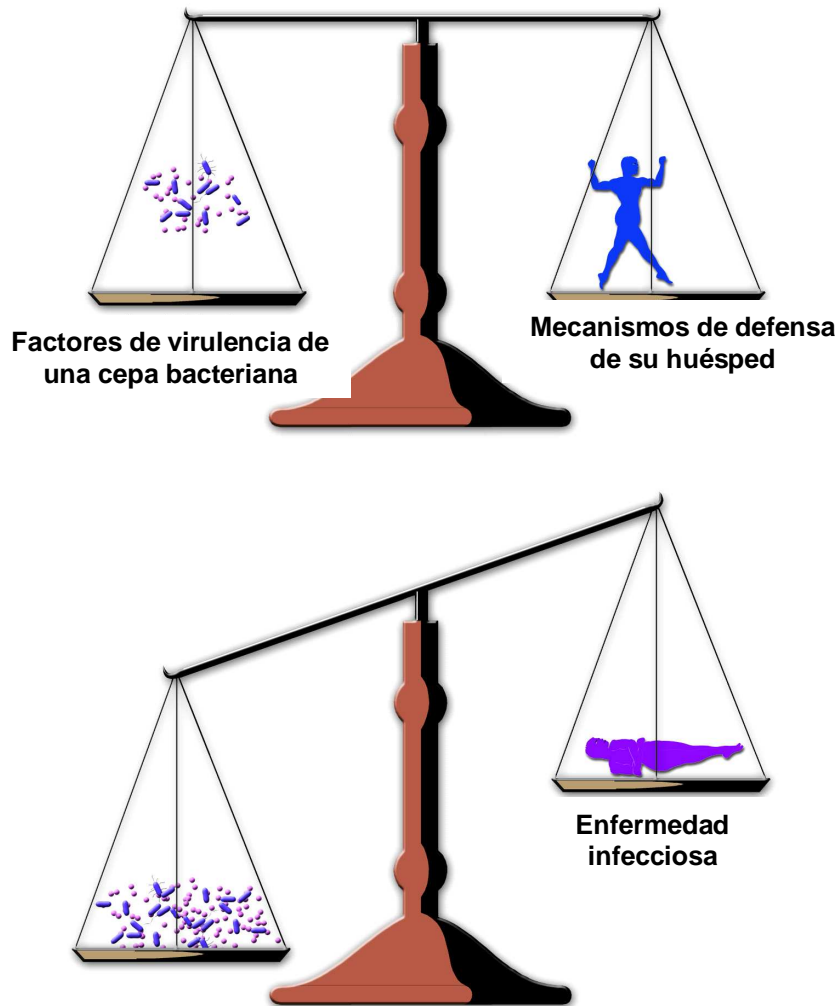
Patogenia y Virulencia.

La **patogenicidad** es la cualidad de una bacteria para producir enfermedad infecciosa en un huésped, siendo la **virulencia** la cuantificación de dicha capacidad. En condiciones prefijadas –modelo animal, vía de inoculación y tiempo- puede calcularse la dosis infectiva 50 (DL50) que es capaz de infectar al 50% de los animales. Así podemos comparar la patogenicidad de distintas especies bacterianas. Las bacterias más virulentas para el hombre, que son capaces de producir enfermedad infecciosa en cualquier huésped, incluso en previamente sanos, se denominan **patógenos primarios o verdaderos**. Las especies de *Salmonella* son patógenos primarios porque pueden causar diarrea en cualquier tipo de individuo. Las especies que únicamente son capaces de provocar enfermedad infecciosa a individuos inmunodeficientes se denominan **patógenos oportunistas**. *Pseudomonas aeruginosa* puede provocar septicemia en individuos hospitalizados pero no la provoca entre la población general.

La mayoría de las especies bacterianas no han sido hasta el momento relacionadas con ninguna enfermedad humana; por tanto, no son bacterias patógenas. Por ejemplo las especies de *Lactobacillus*, comensales de la microbiota de piel y mucosas, o *Micrococcus luteus*, saprofito ambiental común.

La clasificación en patógenos primarios y oportunistas tiene gran valor práctico pero plantea cierta contradicción. A una persona que está **sana** pero es **portadora** de *Salmonella* decirle que esta bacteria es patógena, o sea dañina, carece de sentido puesto que a ella no le causa ningún daño. De la misma forma, a medida que avanza la supervivencia del individuo hay más huéspedes susceptibles de enfermar gravemente aunque las bacterias causantes de esas infecciones son especies clasificadas como oportunistas. En todo caso al definir los patógenos con causantes de enfermedad en sujetos sanos muchas veces no es fácil definir que es un sujeto sano porque las inmunodeficiencias son a veces temporales o leves y pasan inadvertidas.

A decir verdad no es posible entender la patogenia de las bacterias aisladamente sin tener en cuenta las características de cada huésped. **La enfermedad infecciosa es el resultado de un desequilibrio entre los factores de virulencia de una cepa bacteriana particular y los mecanismos de defensa de un determinado huésped en contra de este último** (4.1.figura). El fin último de toda bacteria patógena no es dañar a su huésped, y menos aún matarlo, porque su propia población quedaría entonces desprotegida y obligada a buscar otros huéspedes. Por el contrario su mayor éxito es evolucionar para adaptarse mejor a su huésped y multiplicarse a sus expensas causándole las mínimas molestias posibles.



4.1.figura: Una enfermedad infecciosa bacteriana es la pérdida de equilibrio entre los factores de virulencia de una cepa de bacteria y los mecanismos de defensa de un determinado huésped.

Evolución del proceso infeccioso

Se denomina infección a la multiplicación en el interior del huésped de la bacteria patógena. En la mayoría de las infecciones por bacterias se diferencian las siguientes fases:

1.Colonización de la puerta de entrada. Nuestra **piel** y nuestras **mucosas** intactas son una barrera muy eficaz contra la invasión de bacterias patógenas. Aunque constantemente contactamos con miles de bacterias en nuestra vida diaria, solo unas pocas especies son capaces de **fijarse específicamente** y reproducirse en nuestra piel y mucosas, es decir, de **colonizarlas**. Y en la mayoría de los casos es necesario que la bacteria patógena colonice la o las puertas de entrada para que posteriormente sea capaz de invadir al huésped. La **adhesión** de las bacterias patógenas a las células del huésped se realiza a través de **receptores específicos** que enlazan firmemente con estructuras de la superficie bacteriana, **adhesinas**, de modo que las bacterias adheridas no sean arrastradas por el moco u otros mecanismos hacia fuera. Por eso las adhesinas son factores de virulencia de las especies bacterianas patógenas.

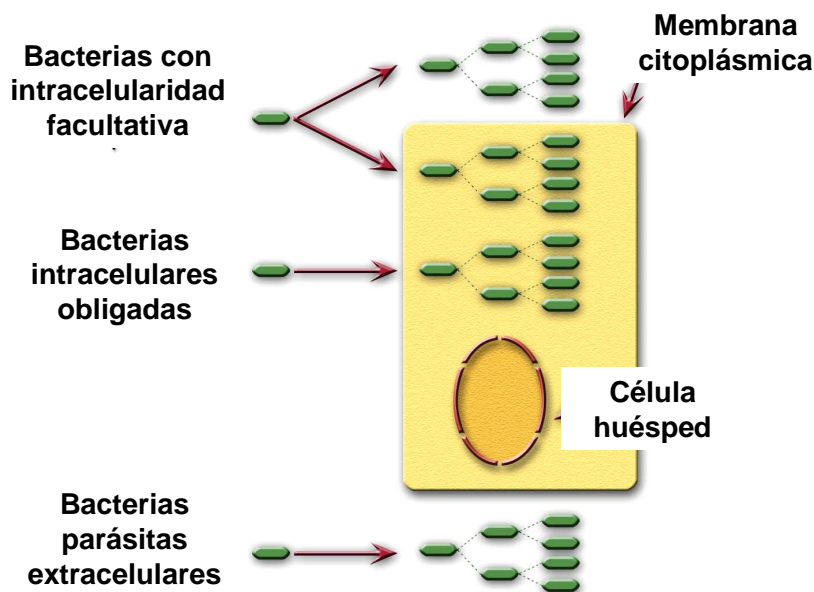
Las especies de *Borrelia* y *Rickettsia* han encontrado otra forma de atravesar nuestras barreras antifecciosas sin necesidad de adherirse a ellas: son inyectadas directamente en la sangre por vectores artrópodos que las transmiten de un huésped a otro. Salvo estas excepciones todas las bacterias patógenas colonizan primero al huésped para poder invadirlo.

2. Invasión: Desde la puerta de entrada colonizada unas pocas especies causan daño mediante las toxinas secretadas que actúan a distancia en otros tejidos pero sin provocar invasión. El clásico ejemplo de proceso exclusivamente **toxigénico** es *Corynebacterium diphtheriae*. Esta bacteria se adhiere a la faringe donde se reproduce localmente, pero excreta una toxina diftérica que a través de la sangre alcanza el corazón, riñón y otros tejidos provocando los síntomas de la difteria. Otras especies patógenas, tras colonizar un epitelio, lo invaden extendiéndose a los tejidos adyacentes y provocando una invasión cada vez más extensa. *Streptococcus pyogenes*, por ejemplo, desde la epidermis se extiende por **contiguidad** hacia la dermis, fascias e incluso al hueso.

3. Diseminación: además de la contiguidad de tejidos, desde las puertas de entrada las bacterias patógenas pueden utilizar como vehículo los vasos sanguíneos o los linfáticos para acceder rápidamente a los órganos y tejidos internos.

- Algunas (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*,...) se extienden siempre **por los espacios intercelulares** del huésped y para ellas evadir la fagocitosis es vital por lo que suelen presentar **cápsulas** como principal factor de virulencia.

- Otras son capaces de invadir y multiplicarse **dentro de las células** del huésped (4.2. figura). En la mayoría de los casos para las bacterias **la multiplicación intracelular es un estrategia** para evadir los anticuerpos y es **facultativa** (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella* o *Brucella*). En el caso de *Rickettsia*, *Coxiella* y *Chlamydia* la **intracelularidad es obligada** puesto que estas bacterias han perdido la capacidad de reproducirse autónomamente fuera de las células.



4.2.figura: Bacterias parásitas extracelulares e intracelulares.

4. Superación de los mecanismos de defensa: una vez en el interior del huésped y situadas en su tejido u órgano diana las bacterias patógenas para poder reproducirse deben superar con éxito los distintos mecanismos que opone el sistema inmune a la invasión. De hecho en la mayoría de los individuos estos mecanismos son eficaces y controlan las infecciones bacterianas. Pero las especies patógenas han adquirido y mantenido durante su evolución estructuras o estrategias para evadir la fagocitosis, la acción lítica del complemento, los anticuerpos o la citotoxicidad, y estas estructuras son por tanto importantes factores de virulencia.

5. Adaptación a las condiciones del huésped. Los factores nutricionales que escasean in vivo en el entorno de la bacteria limitan su crecimiento. Para la mayoría de las especies patógenas el elemento limitante es el hierro porque dicho elemento en su forma libre es muy escaso en la sangre, encontrándose en su mayor parte ligado a proteínas del huésped. Por eso las especies y cepas más virulentas han desarrollado unos sistemas enzimáticos de alta eficacia para fijar hierro en competencia con la lactoferrina o transferrina el huésped denominados sideróforos. Tener **sideróforos** permite a la bacteria patógena reproducirse a gran velocidad aventajando a los mecanismos inmunes por lo que son factores de virulencia importantes.

6. Daño: Las bacterias parásitas necesitan vivir a cuenta del huésped pero no necesariamente causándole un daño aparente. De hecho, muchas infecciones por bacterias “patógenas” son por completo asintomáticas. Es decir, **infección no es siempre sinónimo de enfermedad infecciosa**. Por desgracia en algunos casos la infección da lugar a un **daño directo** provocado por las bacterias o sus productos, y también a veces la **respuesta inmune** específica frente a esa infección es **causa indirecta de daño** al huésped. Durante la invasión de tejidos las bacterias pueden provocar directamente la **lisis** de células del huésped y algunas producen **exotoxinas** que por diversos mecanismos enzimáticos dañan o destruyen muchas otras células. Las gramnegativas además, produzcan o no exotoxinas, siempre poseen un componente tóxico en el lipopolisacárido de su membrana externa, es la llamada **endotoxina**. Los mecanismos de respuesta inmune frente a la infección bacteriana (inflamación, activación del sistema del complemento, la citotoxicidad, etc) cuando se producen en exceso o se cronifica la infección pueden resultar dañinos para las células del huésped. Estos son los llamados **daños inmunopatológicos o indirectos**.

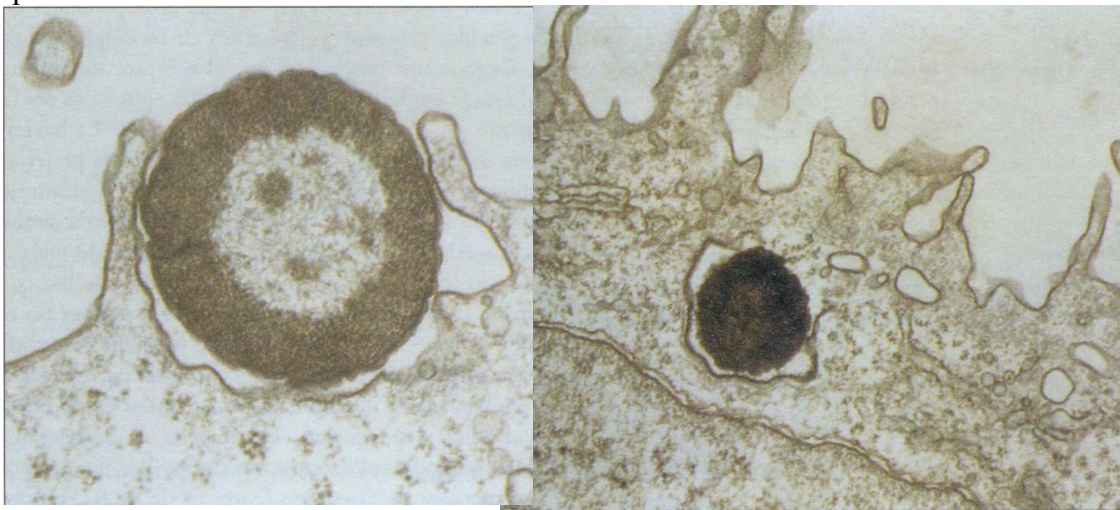
Factores de virulencia bacterianos

Según sirvan para colonizar, invadir, evitar la respuesta inmune o producir daño se clasifican en cinco grupos:

Adhesinas. Los factores de colonización o adhesinas son moléculas de la superficie bacteriana. Algunas patógenas, especialmente gramnegativas, emplean como adhesinas las **finbrias** comunes. Así se adhieren a las puertas de entrada de la infección *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*. Muchas grampositivas se adhieren mediante **proteínas de la pared**. *Streptococcus pyogenes* emplea las proteínas M y F de la pared, mientras *Staphylococcus aureus* se adhiere a través de proteínas y de los ácidos teicóicos de la pared. También las **cápsulas** y las **biopelículas** pueden ser adhesinas. *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo, se adhiere a superficies lisas mediante los polisacáridos

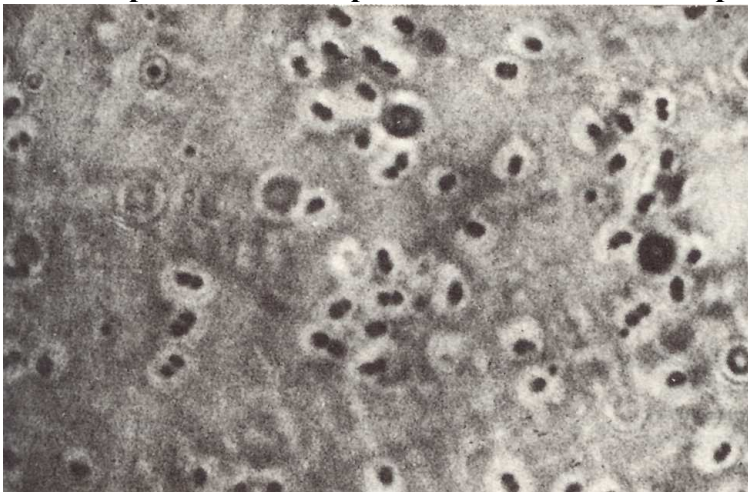
mucosos que excreta y crece formando biopelículas. *Streptococcus mutans* excreta glucano para adherirse a la superficie de esmalte de los dientes.

Invasinas. Son varias las estructuras y mecanismos implicados en la invasión de tejidos por bacterias. A veces, como en el caso de *Shigella*, los genes relacionados con la invasión se localizan en plásmidos, pero generalmente se encuentran en el cromosoma. En muchas bacterias patógenas aún no se han identificado con precisión los genes y mecanismos relacionados con su capacidad invasiva. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (4.3.figura) y en general las bacterias que **invaden** al huésped **por los espacios intercelulares**, para favorecer la invasión suelen excretar **exoenzimas** (hialuronidasas, lipasas, etc) capaces de destruir el ácido hialurónico y otras sustancias que mantienen unidas nuestras células.



4.3. figura: *Streptococcus pyogenes*. Proceso de invasión.

Factores para evadir o superar las defensas del huésped.



- **Cápsulas.** En muchas especies bacterianas las cepas que sintetizan cápsulas son más virulentas que las no capsuladas

. *Streptococcus pneumoniae* (3.4.figura), gracias a su cápsula **polisacárida**, es capaz de evadir a los macrófagos alveolares invadiendo el tracto respiratorio bajo para producir neumonía.

4.4.figura: *Streptococcus pneumoniae*. Cápsula.

Cuando una cepa virulenta de *S.pneumoniae* se cultiva repetidamente en el laboratorio deja de sintetizar cápsula. Estas cepas no capsuladas no son capaces de producir neumonía al ser inyectadas en animales lo que indica la importancia de esta cápsula como factor de virulencia.

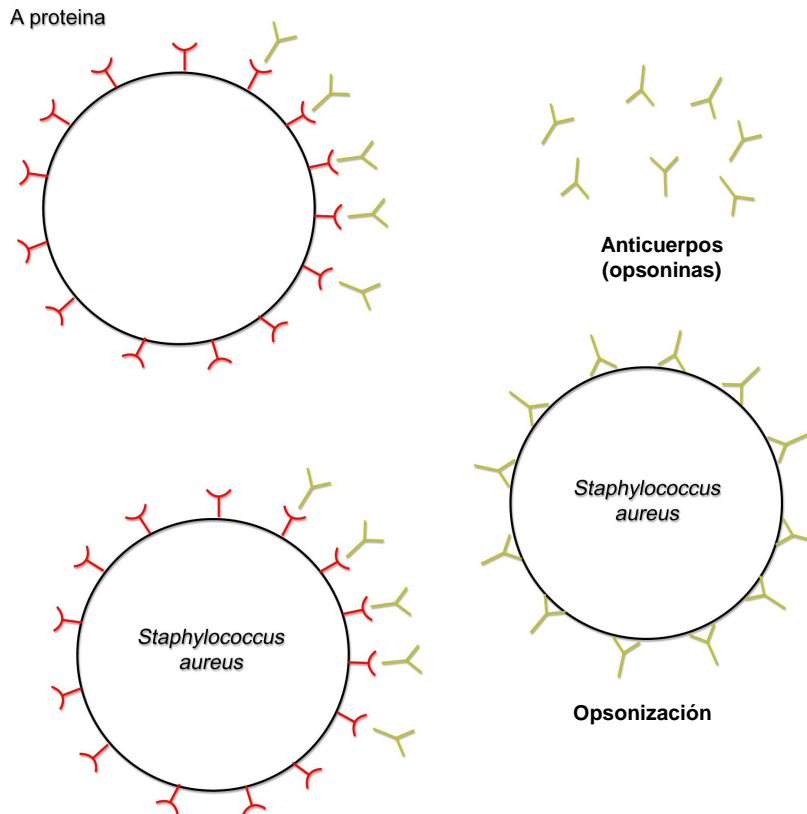
- **Intracelularidad.** Algunas bacterias parásitas como *Legionella*, *Brucella*, *Salmonella*, *Listeria* o *Mycobacterium tuberculosis* **basan su virulencia en hacer fracasar el último paso de la fagocitosis, la digestión intracelular**, y no solo no son destruidas por los fagocitos sino que se multiplican en su interior y los utilizan como vehículo para diseminarse por el organismo del huésped. *Legionella pneumophila* o *Salmonella typhimurium*, por ejemplo, **inhiben la fusión de los lisosomas con el fagosoma** en el que han sido incluidas evitando así su acidificación. *Rickettsia rickettsiae* **huye del fagosoma hacia el citoplasma** del fagocito en el que se multiplica. Incluso hay bacterias como *Coxiella burnetti* que se han adaptado para sobrevivir en el entorno ácido del fagolisosoma sin problemas. En general las bacterias que realizan su multiplicación en el interior de las células del huésped **evitan los mecanismos de defensa humorales** como el complemento y los anticuerpos, que solo les afectarán en su paso de unas células a otras.

- **Resistencia a la lisis por complemento.** En las bacterias gramnegativas las proteínas del complemento se fijan en las **cadena O del lipopolisacárido** de la membrana externa para activarse y lisis finalmente a la bacteria. Algunas gramnegativas patógenas como *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* sintetizan lipopolisacáridos con cadenas O unidas a moléculas de ácido siálico de forma que son **resistentes a la acción lítica** del complemento. Este mecanismo favorece su capacidad de diseminación a través de la sangre y les permite causar infecciones invasivas muy graves. Otras como *Salmonella* sintetizan cadenas O extraordinariamente largas, de forma que aunque fijen proteínas del complemento los complejos de ataque a la membrana se forman tan lejos de la membrana externa que no pueden afectarla. *Pseudomonas aeruginosa* en cambio excreta exoenzimas capaces de destruir las proteínas del complemento.

- **Cambios antigénicos.** Cuando una bacteria patógena cambia sus principales antígenos logra **invalidar el efecto de los anticuerpos específicos** que protegen de la **reinfección**. *Neisseria gonorrhoeae* tiene varios genes equivalentes para sintetizar proteínas de su pared y activando unos u otros **cambia de fase** antigénica de vez en cuando. Las proteínas de la nueva fase, aunque funcionalmente son equivalentes, dan lugar a respuestas de anticuerpos diferenciadas. De esta forma sufrir una infección gonocócica no necesariamente protege de una reinfección por la misma bacteria. En otros casos los cambios antigénicos se deben a **reordenamientos de un solo gen**. *Borrelia recurrentis* produce fiebre **recurrente** porque a lo largo de la infección de un huésped es capaz de cambiar sus antígenos por reordenación de los genes de virulencia. El primer episodio de fiebre remite cuando los anticuerpos generados neutralizan a las borrelias en la sangre, pero, las que quedan escondidas en algunos tejidos reordenan los genes y comienzan a sintetizar **antígenos nuevos** que no son neutralizados por los anticuerpos preformados. Tras un periodo asintomático, la nueva variante se reproduce y genera un nuevo episodio febril y así sucesivamente. En *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pyogenes*, o *Escherichia coli*, y en otras muchas especies patógenas conviven en la población bacteriana muchas **variantes antigénicas** y la respuesta de anticuerpos que protege frente a una variante es inútil contra el resto.

- **Ocultación de antígenos.** Algunas bacterias patógenas emplean moléculas del huésped invadido para tapar sus propios antígenos y protegerse así de la respuesta inmune. La **proteína A** de la pared de

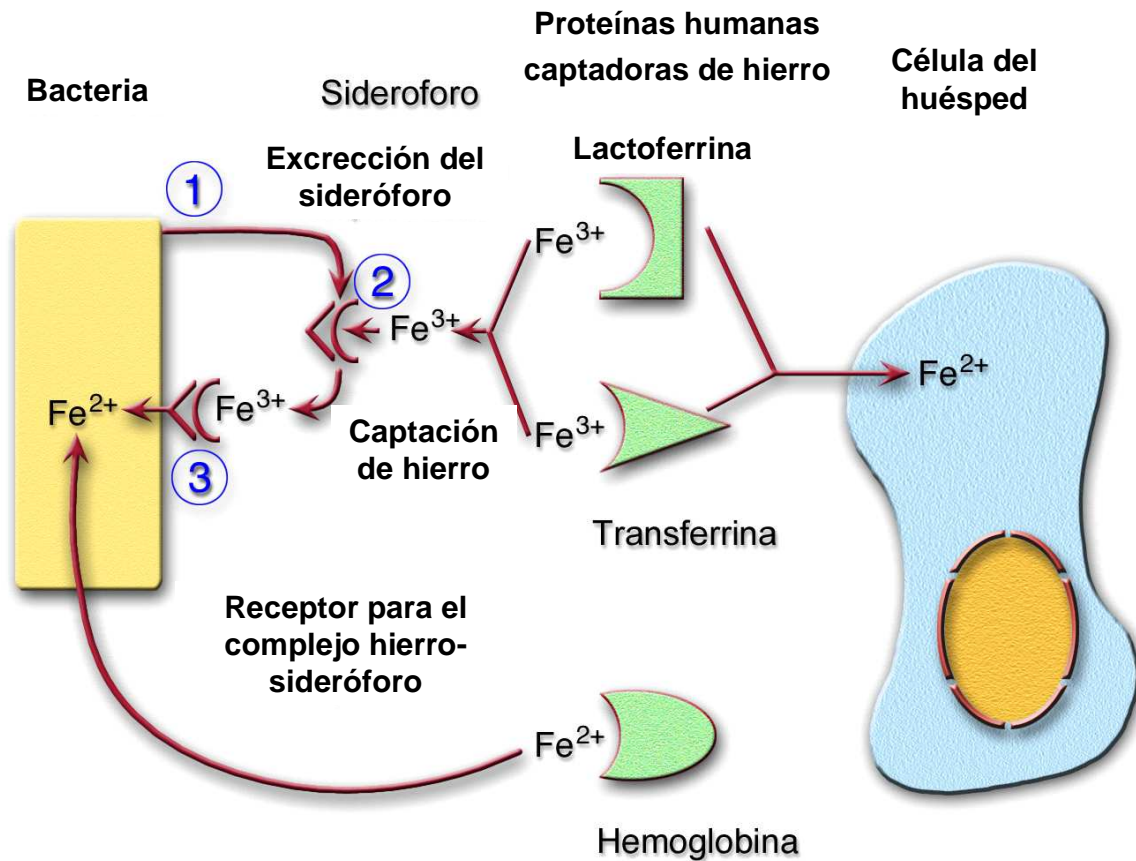
Staphylococcus aureus o la G de *Streptococcus pyogenes* unen el extremo Fc de los anticuerpos, de forma que la pared bacteriana queda cubierta de anticuerpos del revés. Esto impide la opsonización de la bacteria por anticuerpos específicos (que deben unir a los antígenos de la pared por los extremos Fab) y por tanto dificulta la fagocitosis. (4.5. figura). *Treponema pallidum*, agente de la sífilis, construye a su alrededor una **falsa cápsula** con la fibronectina del huésped.



4.5.figura: La proteína A de *Staphylococcus aureus* se une al extremo Fc de los anticuerpos y tapa los antígenos de la pared pero no los opsoniza.

- **Proteasas para Ig A.** Para facilitar la **colonización de las mucosas** que son la puerta de entrada de la infección muchas bacterias patógenas (*Neisseria*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* entre otras) excretan enzimas capaces de romper y por tanto **inactivar las IgA secretadas** diméricas. .

Sideróforos. El hierro es un factor nutricional limitante del desarrollo de las bacterias y, aunque en nuestra sangre hay mucho hierro, las bacterias parásitas no pueden utilizarlo para crecer porque está formando parte de moléculas de hemoglobina o de transferrina. Las patógenas capaces de reproducirse en la sangre sintetizan **sistemas enzimáticos** denominados sideróforos muy eficaces **para captar hierro** en competencia con estas proteínas del huésped. (4.6.figura). Por ejemplo, la **aerobactina** de *Escherichia coli*, la **meningobactina** de *Neisseria meningitidis* la enteroquelina de *Salmonella* son sideróforos. Las cepas de *Salmonella* que pierden la capacidad de sintetizar enteroquelinas debido a una mutación no son virulentas.



4.6. figura: Los sideróforos bacterianos compiten con la lactoferrina y la transferrina para captar el hierro.

Toxinas

Endotoxina. La parte lipídica del lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas, en concreto el lípido A, se denomina endotoxina porque **si es liberado** provoca **efectos tóxicos en el huésped**. Esta endotoxina o **lípido A** está formada por ácidos grasos de cadena larga y fosfato, unidos a un disacárido de glucosamina. Aunque hay pequeñas variaciones en esta composición en las distintas especies de gramnegativas, los **efectos biológicos de todas las endotoxinas son idénticos**:

- Fiebre.
- Leucopenia y después leucitosis.
- Activación del complemento.
- Mitogenicidad (activación policlonal de linfocitos).
- Síntesis de citocinas como interferón, TNF, 1-IL, 6-IL e 8-IL.
- Síntesis de prostaglandinas.
- Hipotermia.
- Necrosis de médula ósea.
- Hipotensión.
- Coagulación diseminada.
- Shock endotóxico.

Algunos de estos efectos (la activación del complemento y la síntesis de citocinas), en su justa medida, ayudan a controlar la infección, pero cuando se liberan muchas moléculas de endotoxina simultáneamente son muy perjudiciales para los órganos del

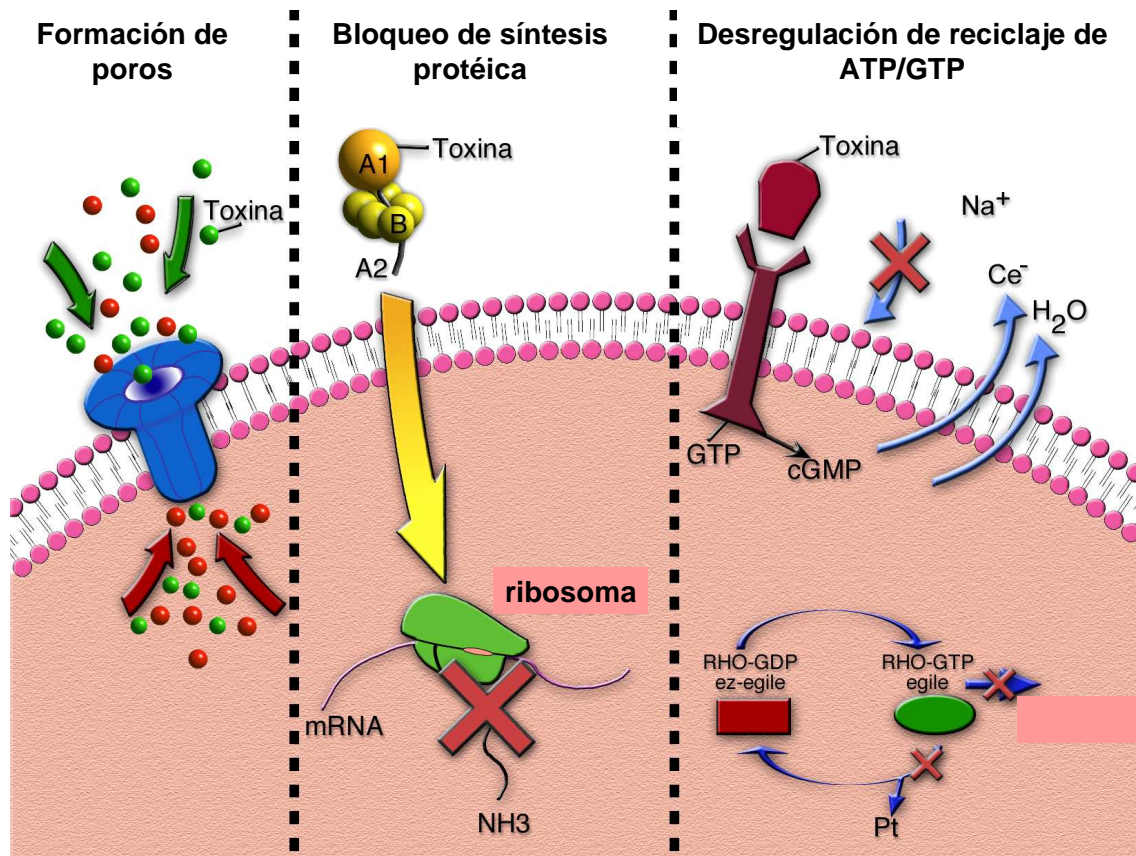
huésped y pueden provocar la muerte por **shock**. Normalmente la endotoxina forma parte de la pared y sus efectos tóxicos aparecen cuando se libera. *Neisseria meningitidis* sintetiza más lipopolisacárido del necesario para formar nuevas paredes y lo libera en la sangre a modo de vesículas que son responsables de la toxemia que produce. La endotoxina se libera también cuando las bacterias gramnegativas sufren lisis por complemento, e incluso, algunos antibióticos bactericidas pueden provocar el shock al destruir simultáneamente una población muy numerosa de bacterias en sangre.

| Características | Exotoxinas | Endotoxina |
|----------------------------|---|-------------------------|
| Naturaleza química | Protéica | Lipídica |
| Toxicidad | Muy alta | Media |
| Mecanismo de acción | Específico para cada tipo | Único |
| Termoresistencia | No | Si |
| Transformable en toxoide | Si | No |
| Immunogenicidad | Alta | Escasa |
| Existen sueros antitóxicos | Si | No |
| Producida por | Algunas grampositivas y algunas gramnegativas | Todas las gramnegativas |

4.1. tabla: Comparación de exotoxinas y endotoxina.

Exotoxinas. Son **proteínas solubles excretadas** por bacterias con efectos tóxicos a distancia para algunas células del huésped en las que encuentran receptores apropiados. Muchas patógenas, tanto grampositivas como gramnegativas, pueden producir una o varias exotoxinas distintas. A veces estas exotoxinas son el principal factor de virulencia. *Corynebacterium diphtheriae* únicamente sintetiza la **toxina diftérica** si está infectada por un bacteriófago, y las cepas de esta especie no toxigénicas que colonizan la faringe no producen difteria, porque es precisamente la toxina la responsable de los daños que se observan en esta enfermedad. Son casos similares los del **tétanos, el botulismo, el cólera** o las intoxicaciones alimentarias por *Staphylococcus aureus*. En otras bacterias se han identificado genes para exotoxinas pero la contribución de estos factores a la virulencia no está completamente aclarada. Cada tipo de exotoxina tiene un determinado **tropismo celular** de forma que puede tratarse de enterotoxinas, neurotoxinas, leucotoxinas, etc. Una vez unida a sus células diana, se introduce en el citoplasma y se activa su mecanismo de daño que puede ser de varios tipos (4.7. figura)

- **Citotoxinas.** Forman poros en la membrana de la célula diana y la lisan.
- **Inhibidoras de síntesis protéica.** También producen la muerte o necrosis de la célula afectada. Ej. La toxina diftérica o la toxina de *Shigella dysenteriae*.
- **Inhibidoras del reciclaje de ATP.** Tienen como consecuencia la acumulación del AMP en el citoplasma que a su vez provoca la salida de agua y electrolitos de la célula afectada, pero no su muerte. Ej. Toxina del cólera.
- **Superantígenos.** Activan simultáneamente un gran número de clones de linfocitos T_H lo que da lugar a una síntesis masiva de citocinas. Ej. Enterotoxinas estafilocócicas



4.7. figura: Principales mecanismos de acción de las exotoxinas bacterianas.

Metabolismo y virulencia. No siempre es fácil discriminar que genes se relacionan con la virulencia de una bacteria y cuáles no. Incluso **una reacción metabólica** más o menos habitual puede constituir un factor de virulencia importante según el contexto. Para la bacteria *Helicobacter pylori*, causante de gastritis y úlceras duodenales, ser capaz de metabolizar la urea mediante una **ureasa** para producir amoniaco es esencial para neutralizar la acidez de la mucosa gástrica que coloniza. Por tanto podemos considerar la ureasa como un factor de virulencia de esta bacteria. Para los estreptococos causantes de la caries su **metabolismo fermentativo** capaz de transformar los azúcares de la dieta en ácidos que destruyen el esmalte es determinante de su virulencia.

Movimiento y virulencia. Entre las especies bacterianas de vida libre el movimiento es un medio de colonizar nuevos ecosistemas, acercarse a los nutrientes o huir de sustancias tóxicas. Existen varios mecanismos que proporcionan a las bacterias capacidad de moverse como **los flagelos externos, los endoflagelos, los pilis tipo IV, mecanismos de deslizamiento o colas de actina**. Estos mecanismos y sus genes correspondientes aparecen en algunas bacterias tanto de vida libre como parásitas por lo que en general no se consideran factores de virulencia. Pero en casos particulares tienen una relación muy clara con ella. Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* son capaces de diseminarse para producir gonococcia arrastrándose por el epitelio genital con sus **pili tipo IV**; el rápido movimiento tipo sacacorchos que proporcionan los **endoflagelos** a las espiroquetas les permite invadir al huésped atravesando incluso la piel intacta.; *Vibrio cholerae* nada rápidamente para introducirse entre las microvellosidades intestinales mediante un potente **flagelo polar**. Los parásitos intracelulares como *Shigella* se

extienden de una célula a otra propulsándose con **colas de actina** que forman reorganizando los filamentos del citoesqueleto de la célula huésped.

Resistencia a los antibióticos y virulencia.

Adquirir genes que determinen resistencia a los antibióticos no proporciona a una bacteria más capacidad de hacer daño, pero si le da la posibilidad de seguir reproduciéndose y por tanto **expresando su virulencia en un huésped tratado** con antióticos que destruirían a las bacterias sensibles. En el caso de las patógenas oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa* **las cepas multirresistentes** son casi imposibles de tratar, y en ese sentido son “más virulentas” porque ocasionan brotes infecciosos de **alta mortalidad**.

Base genética y regulación de la virulencia

Los genes que codifican factores de virulencia **pueden localizarse en el cromosoma, plásmidos, transposones o bacteriófagos lisogénicos**. Salvo una par de excepciones las bacterias patógenas son parásitas facultativas y pueden multiplicarse en medios libres de células sin necesidad de expresar sus factores de virulencia. Sin embargo los genes relacionados con la capacidad de invadir y multiplicarse a costa de huéspedes animales pueden dar nuevas oportunidades de supervivencia a una población bacteriana cuando su entorno es hostil y por eso se consideran **genes de contingencia**. Estos genes **se han transferido** de unas especies a otras vehiculados en plásmidos, fagos o transposones y la **coevolución con el propio huésped** humano ha seleccionado a las cepas que los poseen. La posesión de un gen de virulencia no significa necesariamente que se exprese; a menudo **varios genes de virulencia** son regulados por un **mismo operón** y se activan o inactivan simultáneamente en todas las bacterias de una población en función de **factores del entorno** como la escasez de un nutriente o la temperatura. Es decir, que las bacterias tienen proteínas sensoras que recogen información del entorno, se comunican entre sí a través de señales y, tras recontar sus efectivos (quorum sensing), regulan la expresión de la virulencia como población y no como individuos.