



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

Toxinas Bacterianas

Moléculas que alteran el metabolismo, la fisiología o la estructura de células del huésped. Pueden ser estructurales *Endotoxinas* o secretables /exportables *Exotoxinas*. El modo de acción es variable siendo el enzimático uno de ellos.

MECANISMO de ACCIÓN

La mayoría de las toxinas actúan en conjunto y producen su efecto citopatológico a través de la acción de la toxina per sé y en coadyuvancia con enzimas extracelulares.

Si se inocula un cultivo celular o un ratón con Toxinas Bacterianas se produce daño celular o muerte de la célula u organismo dependiendo de la
TOXINA EXCLUSIVAMENTE

DONDE ACTUAN LAS TOXINAS BACTERIANAS ?

SNC

TUBO DIGESTIVO

PIEL Y PARTES BLANDAS

APARATO RESPIRATORIO

MIOCARDIO

SISTEMA INMUNOLOGICO

SISTEMA HEMATOLOGICO

Neurotoxinas

C.tetani:

Bacilo gram + anaerobio esporulado.

Hábitat : Suelo.Heces de animales(caballos).

TOXINAS Tetanoespamina/tetanolisina.

C.botulinum

Gram +

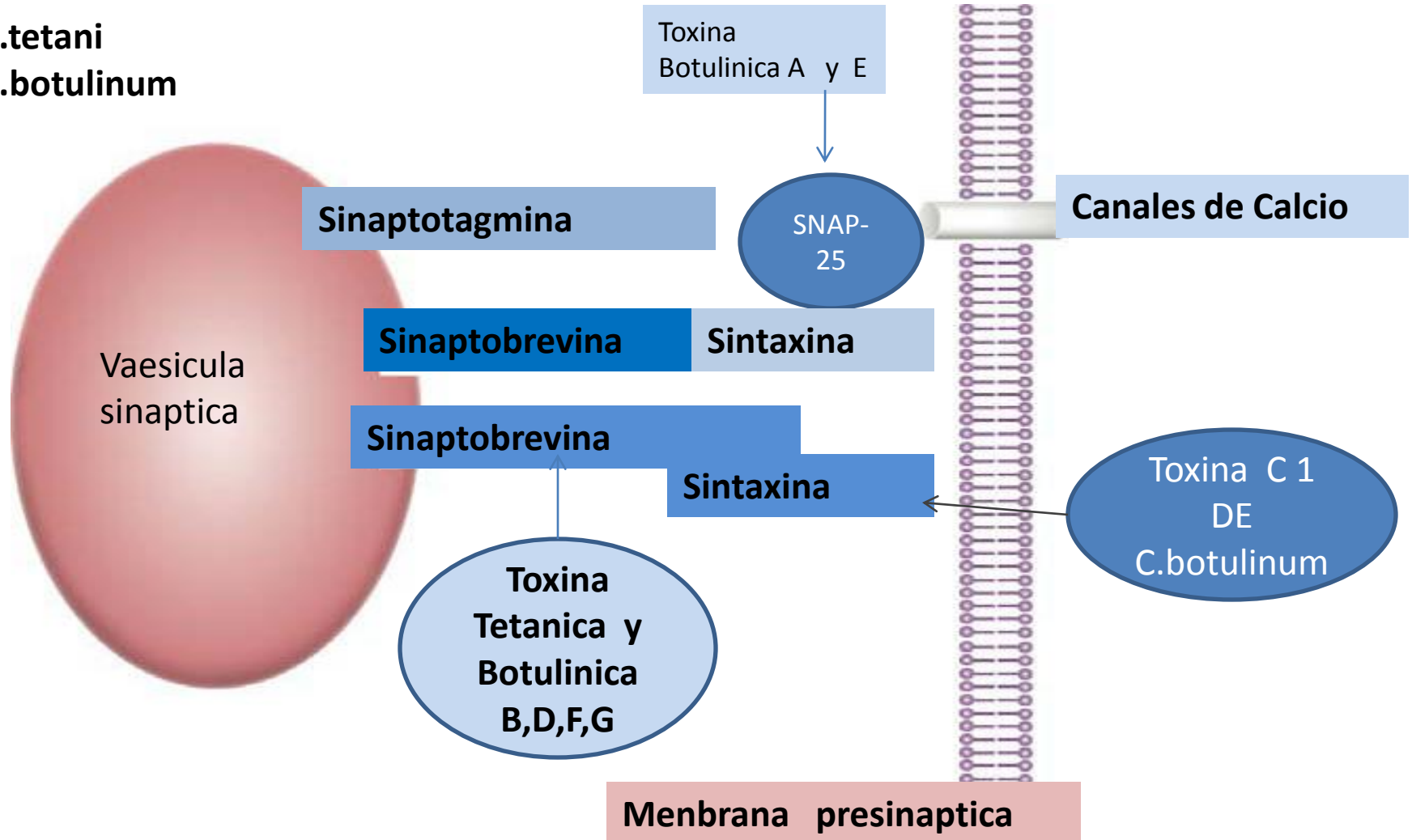
Habitat :Tracto G.I ,aguas

Toxinas:A.B.C.D.E.G



Neurotoxinas

C.tetani
C.botulinum



NEUROTOXINAS

Clostridium tetani

No es un Organismo invasivo.

La infección permanece localizada en el sitio de tejido desvitalizado ,donde se encuentran las esporas.

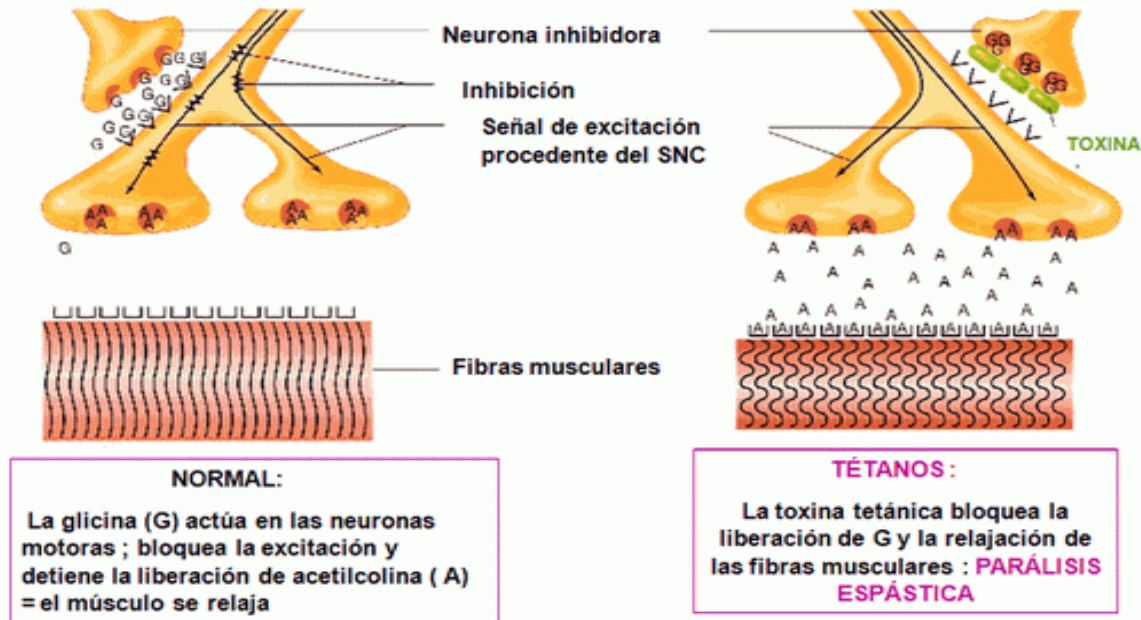
La enfermedad esta marcada por la toxemia generada por la tetanoespasmina.

La germinación de la espora y el desarrollo a organismo vegetativo dependerá de :

- 1-Tejido Necrotico
- 2- Sales de Ca
- 3- Infección piogena asociada,

Todo esto establecerá un potencial de oxido reduccción bajo.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TOXINA TETÁNICA



Tetanoespasmina :

Toxina clivada por una proteasa bacteriana en dos péptidos. Se une a receptores pre sinápticos de la neurona motora. Migra en forma retrograda a través del axón hacia la medula espinal y el cerebro. Se difunde a los terminales de células inhibitorias ,glicinérgicas y gama aminobutíricas. La toxina degrada la synaptobrevina ,se inhibe la liberación de glicina y gamma amino butírico manteniéndose la motoneurona permanentemente contraída. La dosis letal en humanos es de 1ug/kg . *Es la toxina mas letal conocida.*

Fisiopatología de la Infección por Clostridium Tetani

La toxina tetánica compuesta por sus dos unidades tetanospasmina y tetanolisina se disemina por vía linfática y sanguínea. Ingresa al sistema nervioso a través de las terminales presinápticas de las alfa motoneuronas inferiores donde puede producir falla en la transmisión neuromuscular.

UNA VEZ QUE LA TOXINA SE INTRODUJO EN LA NEURONA YA NO RESULTA ACCESIBLE PARA SU NEUTRALIZACIÓN.

Posteriormente por transporte axonal retrogrado llega hasta los cuerpos de las neuronas a nivel de SNC y Cordon Medular. Una vez que ingresó difunde a las terminales de las células inhibitorias donde bloquea la liberación de los neurotransmisores inhibitorios. La administración de Inmunoglobulina o antitoxina como tratamiento del tétanos es útil solo para la toxina **circulante**.

NEUROTOXINAS

Clostridium Tetani **Epidemiologia:.**

Distribución mundial

>1.000.000 de Muertes al año en el mundo; la gran mayoría en países en desarrollo

Afecta Individuos en época Neonatal :500.000 muertes al año

Abortos ilegales

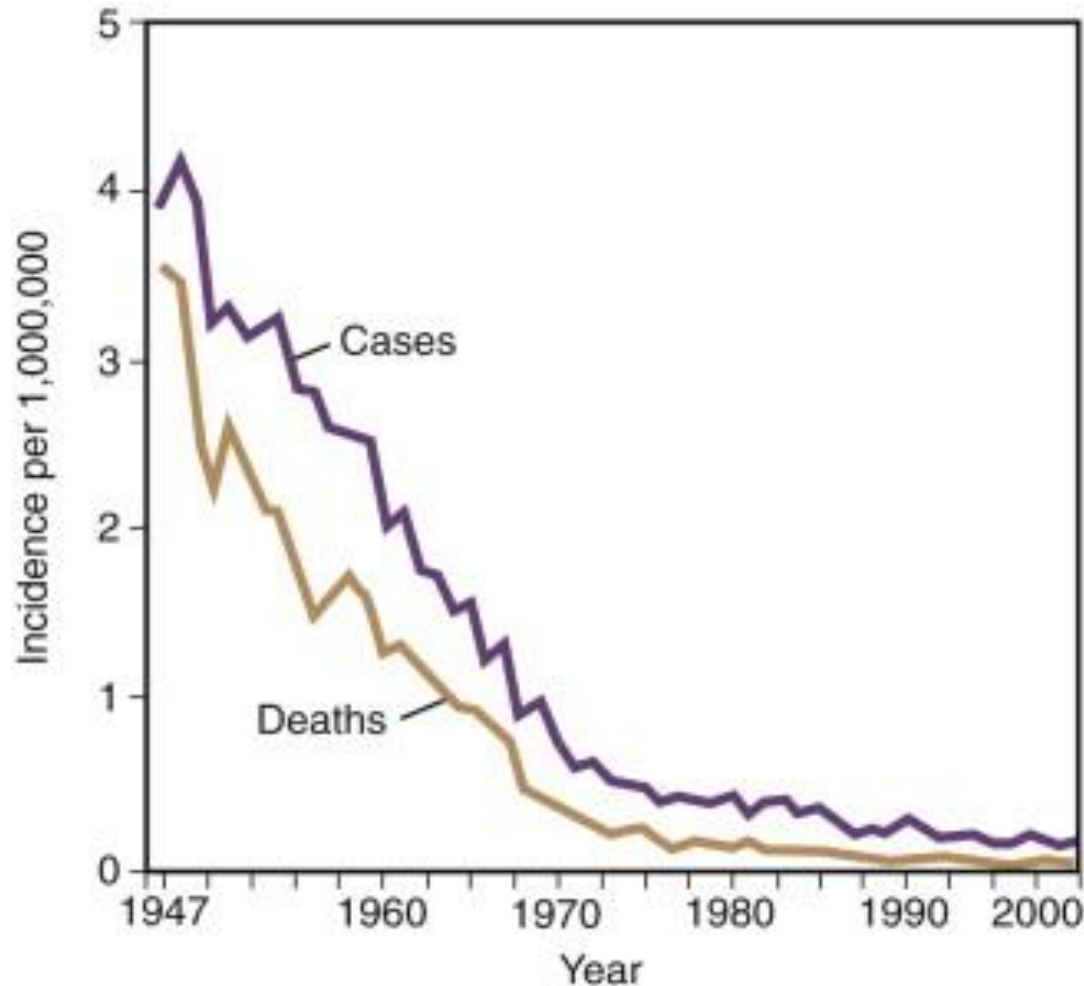
Inadecuada profilaxis e inmunización en regiones agrarias de países en desarrollo

No son posibles medidas de control sobre el bacilo debido a su amplia diseminación y sobrevida a través de las esporas

Reported cases and deaths from

tetanus in the United States, 1947 to 2000.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52:1-8.



Diagnóstico de Tétanos

Clinico



NEUROTOXINAS

Diagnóstico de Tétanos.

Toma de la muestra: **Tejido desvitalizado.**

BACTERIAS
MORFOLOGIA
DE BASTONES.



Siembra en medios para anaerobios es util ?

El aislamiento de la
bacteria puede ser
positivo aún con adecuada
inmuizacion

El aislamiento de la bacteria no asegura
que contenga el plasmido productor de
toxina

NEUROTOXINAS

Prevención:

Profilaxis

Inmunización Adecuada

Toxoide 1 dosis 2 al mes 3 al año

**Inmunoglobulina : Solo actúa sobre la
toxina circulante**

Higiene de las Heridas

NEUROTOXINAS



Córdoba, 18 de Abril de 2012

ALERTA ANTE CASO DE BOTULISMO ALIMENTARIO

El Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba, a través del Área de Epidemiología informa sobre la ocurrencia de un caso de botulismo alimentario ocurrido en la localidad de Carcarañá, provincia de Santa Fe con antecedentes de consumo de conserva en escabeche elaborado en la localidad de Villa María, Córdoba.

El caso fue notificado por la Dirección de Epidemiología de la provincia de Santa Fe y se trata de un paciente de sexo masculino mayor de edad oriundo de la localidad de Carcarañá, Santa Fe. El mismo se encuentra internado con asistencia respiratoria mecánica en el Hospital Italiano de Rosario. Según lo informado, el paciente comenzó con síntomas el mismo día de consumo del alimento. Se trata de un escabeche de riñón comprado en la provincia de Santa Fe, pero elaborado en la localidad de Villa María, Córdoba. **Por esta razón se solicita a la población en general que pudiera haber comprado productos de la fábrica de escabeche DESEARES que evite su consumo y remita el alimento de inmediato a su municipio para su correcta eliminación.**

El Área de Epidemiología de la provincia de Córdoba junto a la Secretaría de Alimentos

NEUROTOXINAS

Clostridium Botulinum
A-B-C-D-E- F-G

Botulismo

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA

CONTAMINACION DE HERIDAS

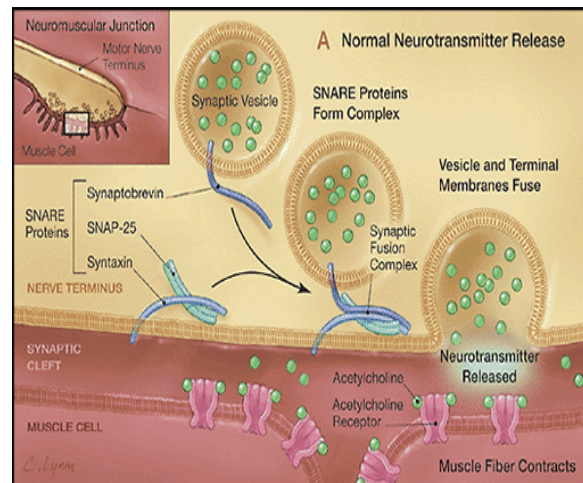
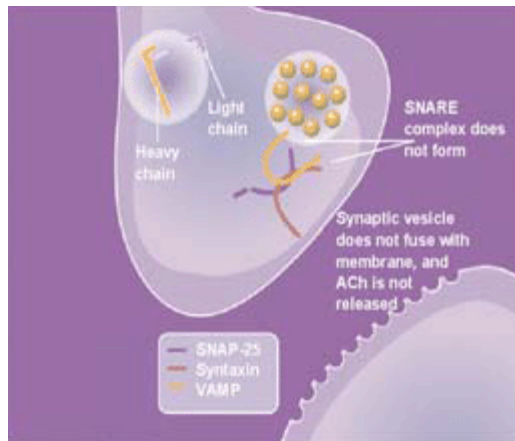
BOTULISMO DEL INFANTE

BOTULISMO DE CAUSA DESCONOCIDA

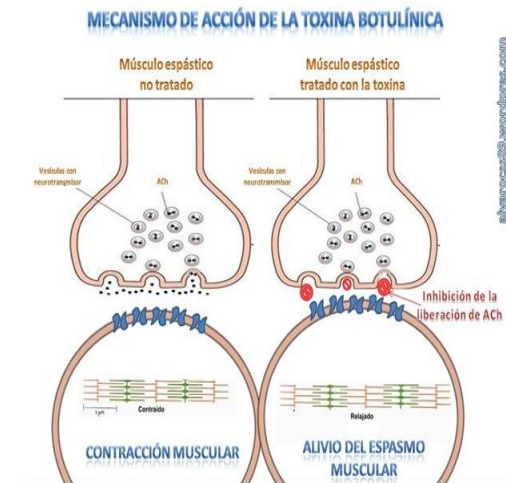
NEUROTOXINAS

Mecanismo de acción:

La toxina botulínica es la mas potente toxina natural. A-B-E. Se libera por autólisis bacteriana o durante su crecimiento. Se absorbe por tubo digestivo y se une al terminal presináptico de la motoneurona motora del SNP y nervios craneales. Se destruye por exposición al calor por 20 minutos a 100°. La E se relaciona a botulismo en infantes *No es una infección es una intoxicación alimentaria* por ingesta de la toxina liberada en la sustancia ingerida. En los infantes la toxina se libera en el Tracto GI.



MICROBIOLOGÍA II



NEUROTOXINAS

Diagnostico microbiológico de Botulismo:

Dosaje de toxina en sangre, Secreciones gastricas, materia fecal, alimento

Neutralización con antitoxina.

En infantes la toxina deberá rescatarse del intestino.

La confirmacion del tipo de toxina se obtiene en el 75% de los casos

PCR



Porque protección ? Si se trata de una intoxicación alimentaria?

Descripción de casos donde la puerta de entrada es una lesión.

ENTEROTOXINAS

Clostridium difficile



COCO + Esporulado. Anaerobio estricto.
Habitante del Tracto GI. Heces



Epidemiología

Habita intestino grueso del 2 al 4% de los adultos..Su portación aumenta con la edad (hasta el 20% en ancianos.)

Tiempo de exposición a los ATB

Tiempo de Internación

La forma esporulada se genera ante situaciones de adversidad y la forma vegetativa muere al aire.

Las esporas sobreviven años y son su mejor forma de transmisión

Aislado en animales domesticos.

Aumentó la incidencia de 0,68 a 1,2 en pacientest hospitalizados.

Factores de riesgo : Deterioro cognitivo.Nutrición Enteral. Incapacidad motora

Las esporas habitan el ambiente hospitalario en Tensiometros-Sábanas-

ENTEROTOXINAS

Fisiopatología

1. Pérdida de la microbiota por tto ATB
2. Sobrevive aún con altas concentraciones de ATB
3. Las esporas germinan al tiempo que los ATB alcanzan la concentración inhibitoria minima antes de recuperarse la biota normal

ENTEROTOXINAS

Tcd A = **Enterotoxina**

Tcd B = **Citotoxina**

Causa muerte celular actuando sobre el citoesqueleto de la célula. Induce la liberación de citoquinas proinflamatorias. Destrucción de las proteínas de unión entre las células.

Diagnóstico

Toma de la muestra : Heces

Detección de ambas toxinas es el **Gold Standard**. Ambas producen un efecto citopatotóxico en cultivos celulares.

EIA .

Diagnostico Histopatologico : **Microabscesos pseudomembranas**

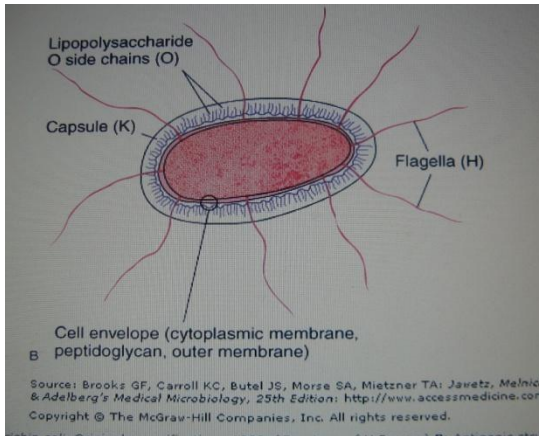
ENTEROTOXINAS

C. perfringens tipo A

- Intoxicacion alimentaria**
- Citotoxina**
- Periodo de incubación 7 a 15 hs**
- Vomitos,diarrea**
- Autolimitada**

ENTEROTOXINAS

ENTEROBACTERIAS



- Bacilo gram negativo $0.5-2 \times 2-4 \mu\text{m}$;
- citocromo oxidasa negativo;
- fermentador de glucosa;
- anaerobio facultativo

ENTEROTOXINAS

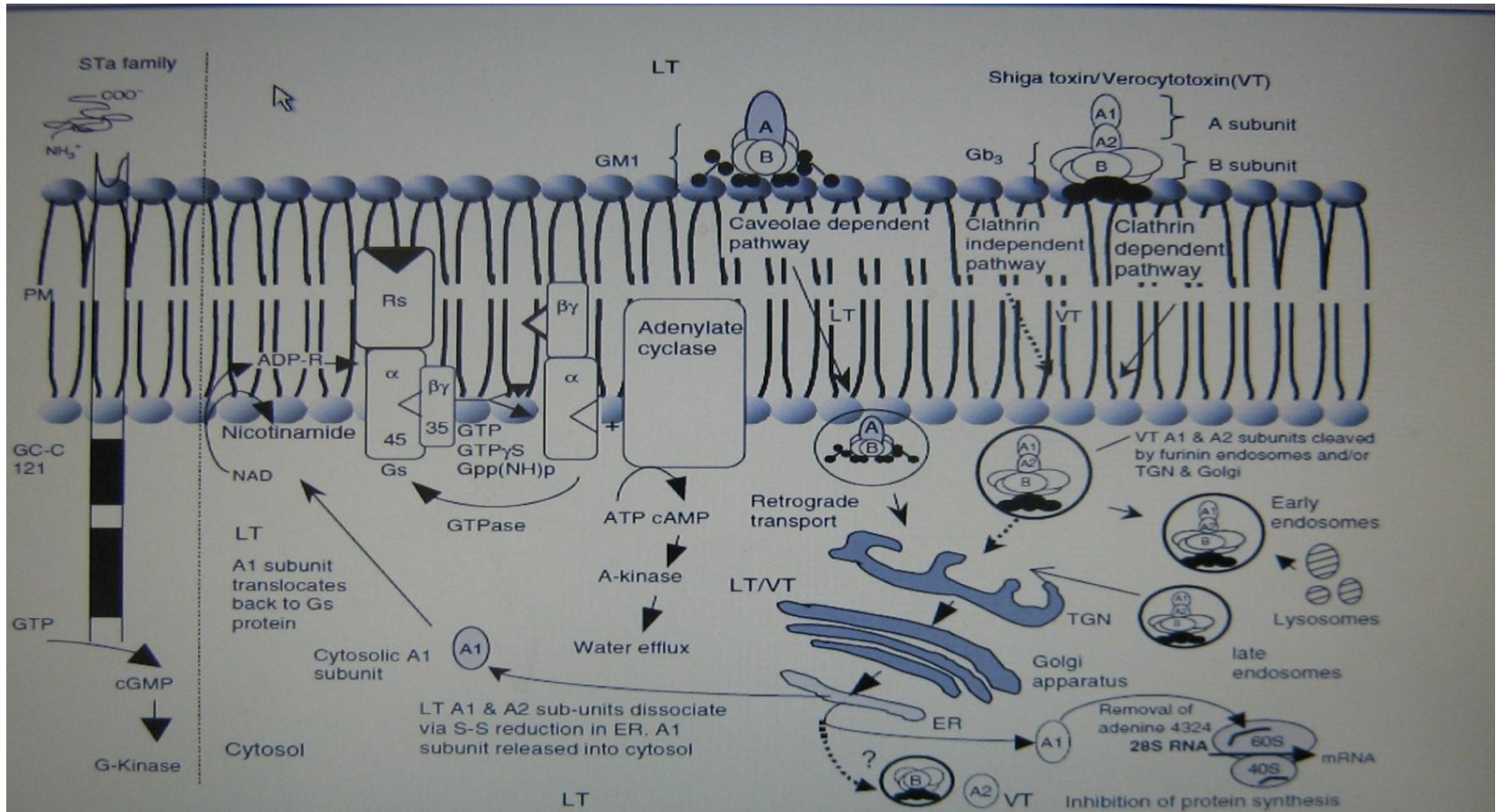
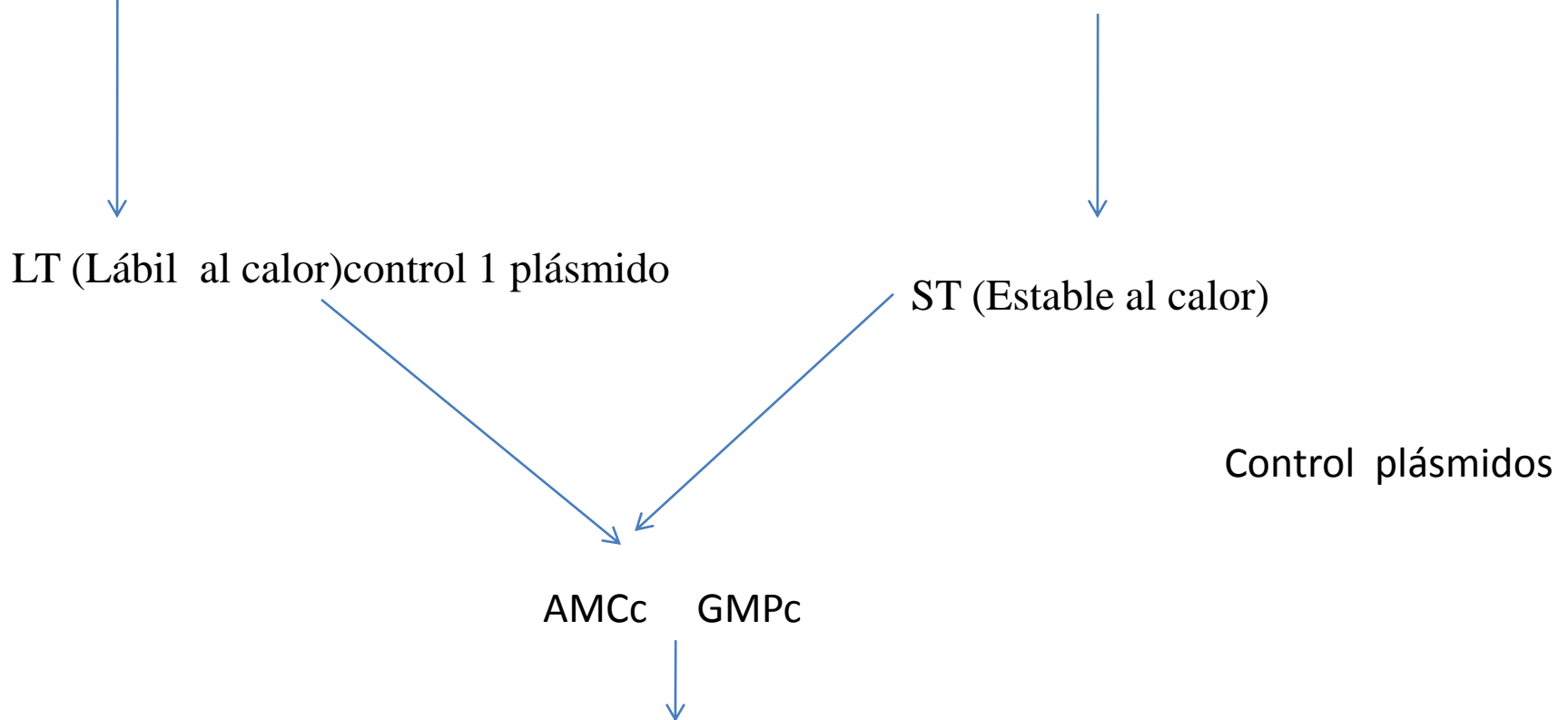


Figure 28.1 Molecular pathogenesis of three *E. coli* toxins. (ST) Binding of the 18–19 amino acid peptide, heat-stable enterotoxin (ST), to an extracellular domain of membrane-spanning enzyme guanylate cyclase (GC-C) increases accumulation of cyclic GMP (cGMP) which activates G kinase. This leads to altered

Esquema representativo de toxinas de E.COLI

ENTEROTOXINAS

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGENICA



ENTEROTOXINAS

Escherichia Coli Enterohemorrágica

SHIGA TOXINA 1-2 = ACCION CITOTOXICA

Participa en la activación de la respuesta inmune y en la inducción de apoptosis.

Induce Rta proinflamatoria en el huésped contribuyendo al daño del tejido intestinal

La respuesta inflamatoria localizada ,con liberación de citoquinas TNF- α e IL -1 exacerba el daño vascular generado por acción directa de la toxina.

Síndrome Uremico Hemolítico –Colitis Hemorrágica

ENTEROTOXINAS

Diagnóstico

Toma de la muestra : Heces .Alimentos

Cultivo:Medio de Mc Conkey

**PCR PARA DETECCION DE SECUENCIA GENETICA
RESPONSABLE DE LA PRODUCCIÓN DE TOXINAS.**

PCR de los medios de cultivo para identificación de Cepa toxigénica

ENTEROTOXINAS

Pseudomonas aeruginosa

Suelo-Aire-Patógeno oportunista –IIH

A: Toxina tipo A/B con función ADP-ribosilante. Ribosila el factor de elongación 2 (EF-2) inhibiendo la síntesis de proteínas.
Se libera al entorno por un sistema de secreción tipo II.

Toxinas EXO : son cuatro proteínas inyectadas directamente a la célula huésped

EXO U= Fosfolipasa

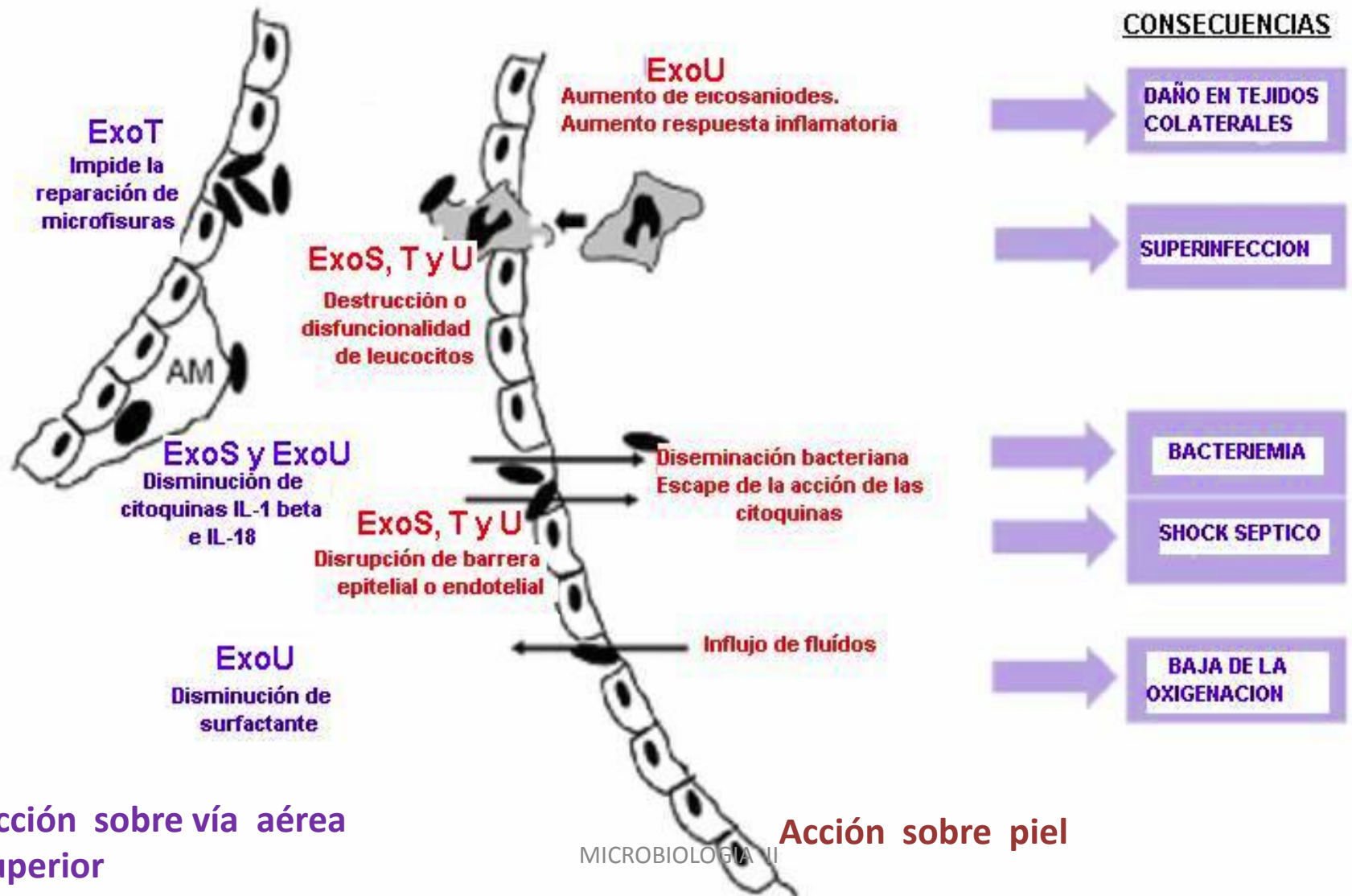
EXO Y = Adenilato ciclasa

EXO S=

EXO T=

Actividad de elastasa la elastasa se considera una EXOENZIMA. Favorece la diseminación por daño de la matriz extracelular.

Toxinas Bacterianas



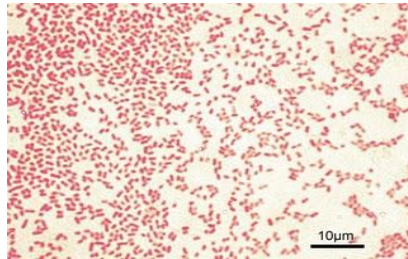
ENTEROTOXINAS

DIAGNÓSTICO:

Toma de muestra : Hemocultivos
Secreciones Respiratorias
Piel y partes blandas
Uocultivo



Microscopia:



Otros



ENTEROTOXINAS

Staphylococcus aureus

A,E,G,J,K,R,

Superantigenos

Resistentes a Enzimas digestivas

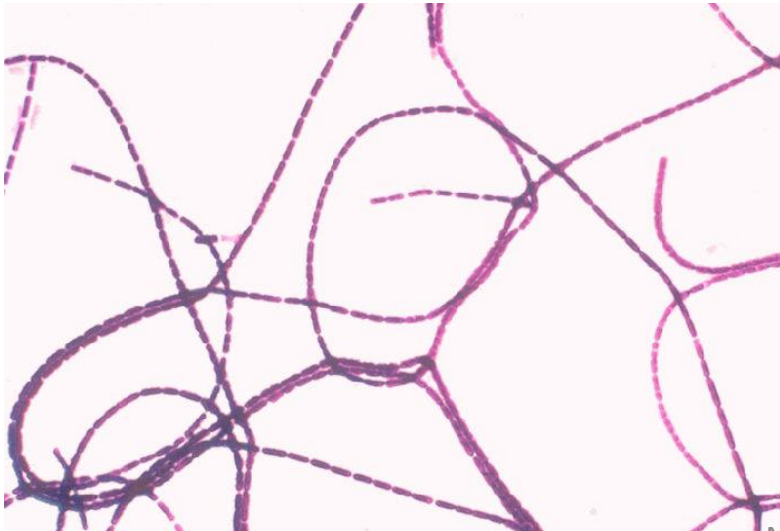
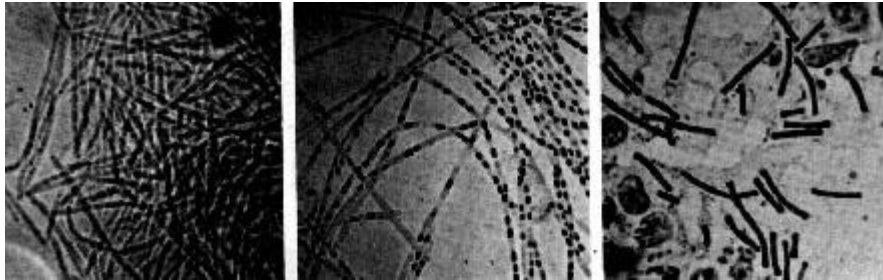
Producen intoxicación alimentaria

Nauseas –vómitos -diarrea

TOXINAS BACTERIANAS

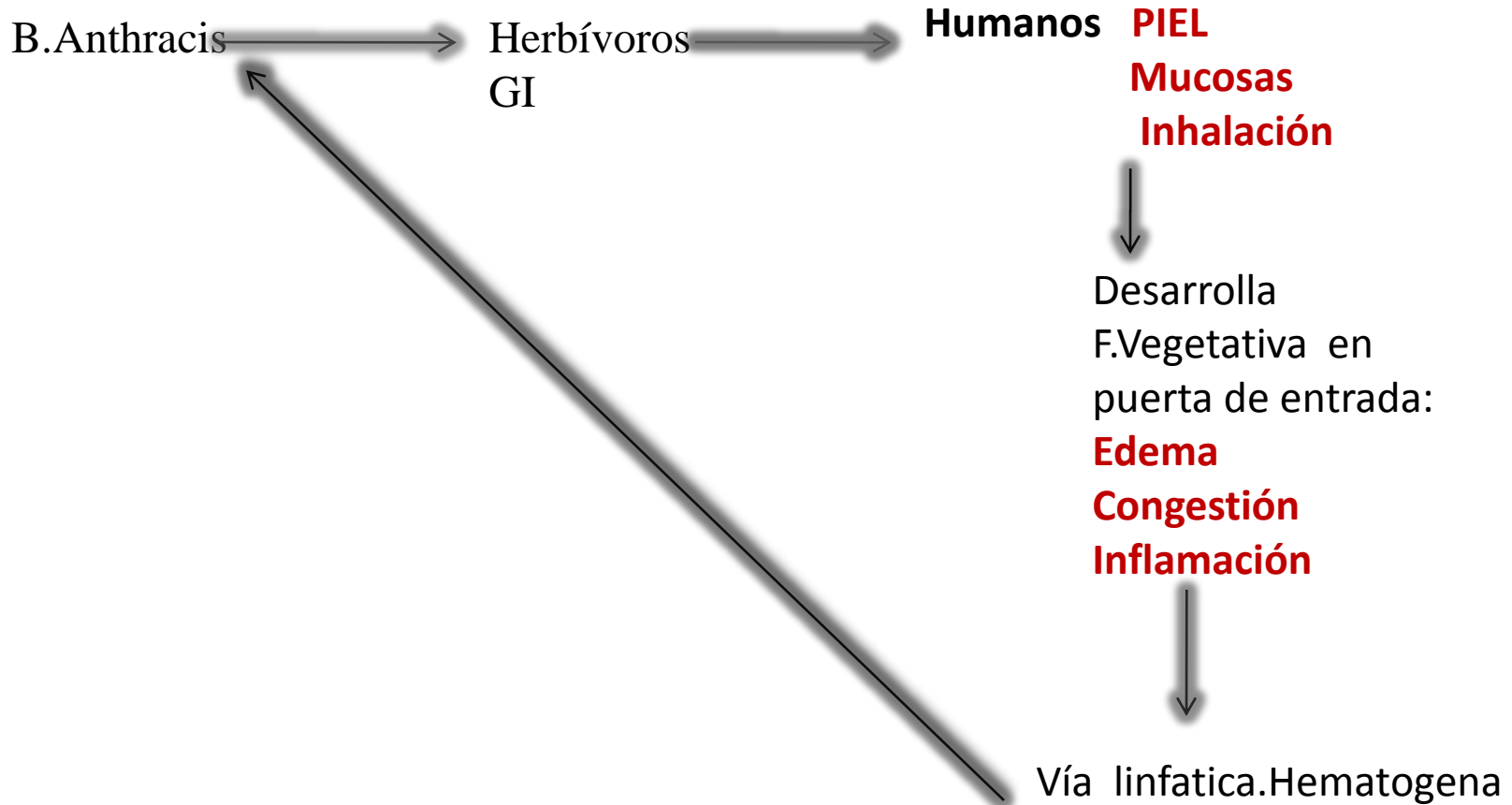
BACILLUS ANTHRACIS

Utilizado por R.Koch

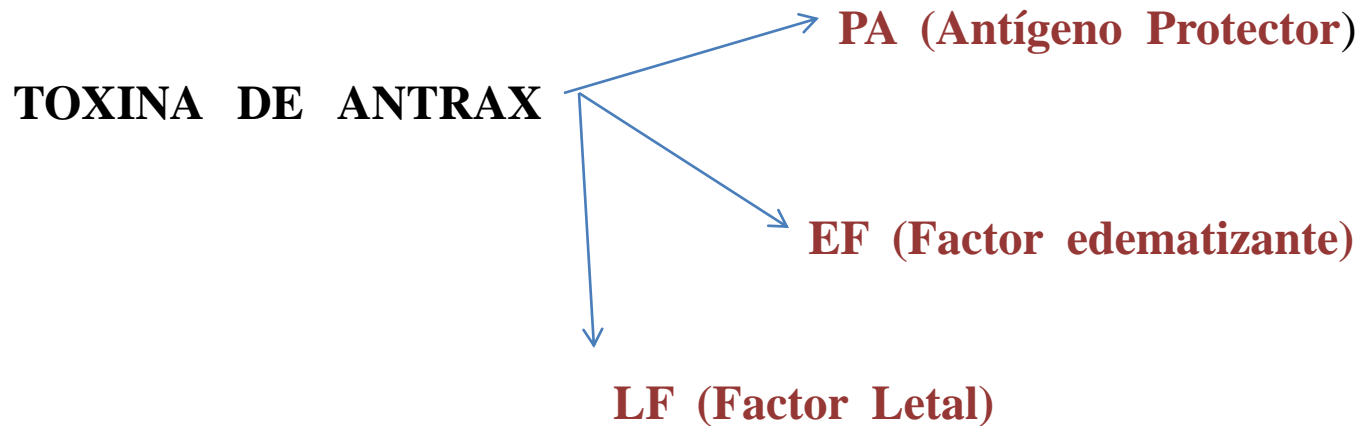


Bacillus anthracis Gram-positivo ,
1.0–1.2×3.0–5.0µm. Aparecen en
cadenas inmoviles

Toxinas Bacterianas



Toxinas Bacterianas



Ántrax cutáneo 95%

Ántrax Inhalatorio 5% Diseminado-Shock Septico-Mediastinitis Hemorrágica

Ántrax mucoso (muy poco frecuente en Humanos)

Toxinas Bacterianas

Diagnostico

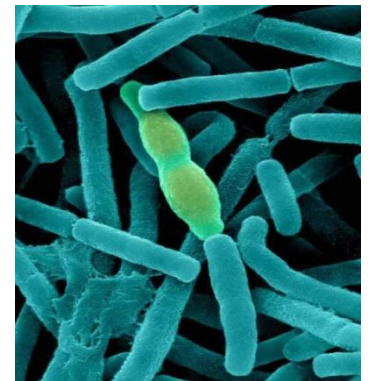
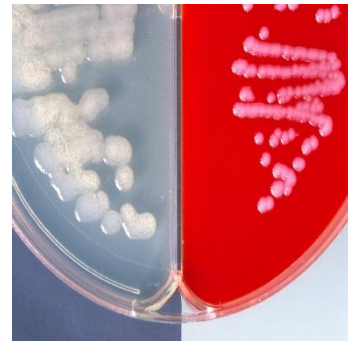
Toma de muestra:

Sangre
Herida
Secrecion purulenta
Esputo

Microscopia : Bastones GRAM+ EN CADENA
(IF)

Medios de Cultivo :
Agar Sangre

ELISA toxinas



Toxinas Bacterianas

Inmunización La vacuna contiene “antígeno protector” purificado del organismo. Esta indicada en personas cuya actividad laboral las expone al organismo.



Prevención y Control

La esporas permanecen viables en los suelos por muchos años.

Su persistencia no depende solo del reservorio animal sino de lo difícil que resulta su erradicación de un área endémica

Bacillus anthracis continúa siendo un patógeno obligado y su persistencia parece debida a reiteradas fases de replicación en un reservorio animal

Difteria

Ag.etiologico : *Corynebacterium diphtheriae*

Transmision :

El humano es el único husped natural de *Cor. diphtheriae*. Tanto los organismos toxigenicos como los no toxigenicos residen el tracto respiratorio superior y se transmiten por gotas de flugge. The organismo puede tambien infectar la piel en sitios lesionados

Patogenesis Inhibición de la síntesis proteica de células eucariotas

DIFTERIA

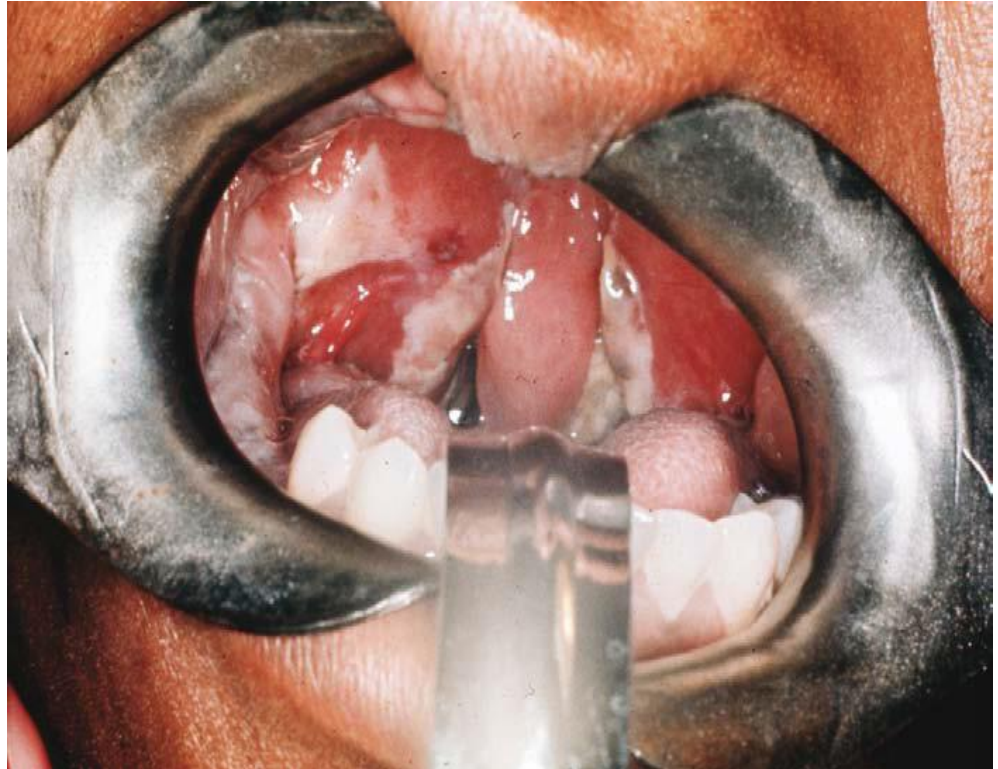
DIAGNOSTICO

Aislamiento del organismo y
toxina,

PCR para toxina

Tratamiento

Antitoxina



Difteria

Inmunización y Prevención

Vacuna: Toxoide Difterico. 2,4,6 meses de edad
Refuerzo al año y 6 años
Refuerzos cada 10 años

Toxinas Bacterianas

Clostridium perfringens

Ubicuo.

Heridas en anaerobiosis.

**Responsable de Intoxicación
alimentaria.**

Componente menor de la F.G.I.

**Coloniza vagina en el 5% de
mujeres.**

**Puede producir
infección diseminada.**

Mionecrosis

Gangrena Gaseosa

Gangrena uterina

Toxinas Bacterianas

C.perfringens

Alfa Toxina Tipo A

Lecitinasa. Su accion letal es proporcional a la velocidad con que cliva la lecitina ,un importante constituyente de la membrana celular.

Theta toxina

Necrosis y hemolisis

Enzimas

DNASA HIALUNORIDASA

Enterotoxina

Causa de intoxicacion alimentaria .Diarrea a las 6-18 hs de la ingesta

Toxinas Bacterianas

Fisiopatología

Huesped

- Lesiones mal Perfundidas
- Heridas en DBT
- Esporas desde el ambiente o GI

Gérmén

- Alfa Toxina
- Theta toxina

Diagnóstico: Toma muestra de tejidos,
Heridas

Observacion Microscopica : Bacilos Gram +

Cultivo : Agar sangre ,Tioglicolato,medios enriquecidos con huevo
Antitoxina para identificar toxina correspondiente



Toxinas Bacterianas

Estafilococo **aureus**
epidermidis
saprophiticus

Observación
Microscopica

COCOS + apareados o en racimos

Meticilino R

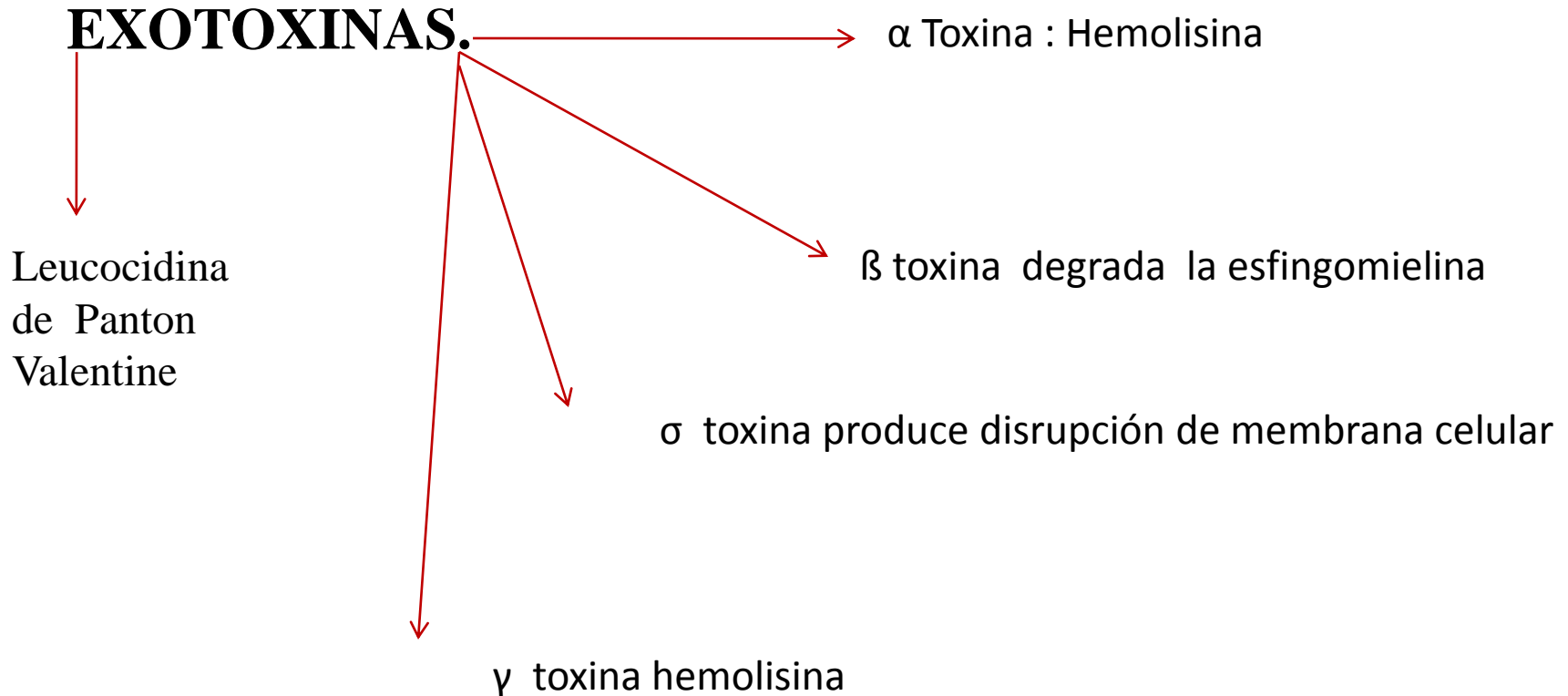
Catalasa+

β lactamasa

R.Mediada por
plasmidos

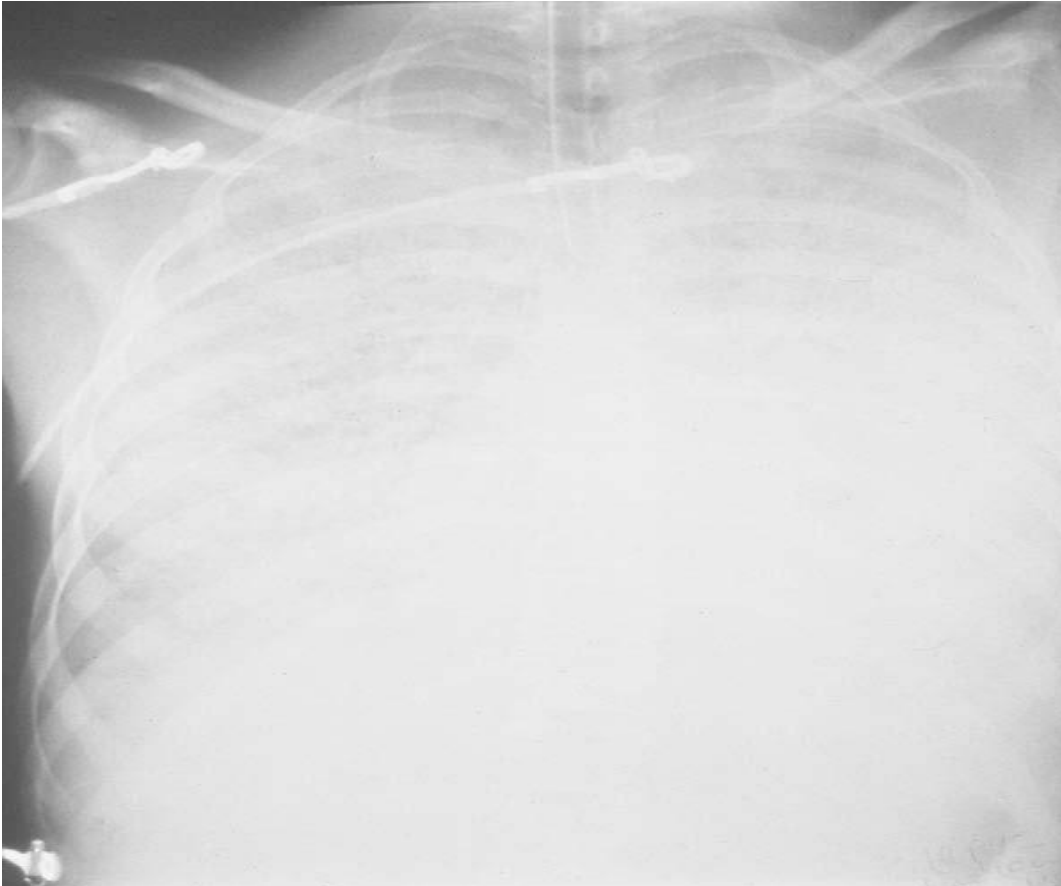
tolerancia

Toxinas Bacterianas



TODAS SON CAPACES DE PRODUCIR LISIS DE GLOBULOS BLANCOS POR LESION EN LA MEMBRANA CELULAR CON LIBERACION DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Panton-Valentine



Lesiones en piel y neumonia
hemorragica en adultos
jóvenes

TOXINAS BACTERIANAS

TOXINAS EXFOLIATIVAS

```
graph TD; A[TOXINAS EXFOLIATIVAS] --> B[Epidermolitica TIPO A]; A --> C[Epidermolitica TIPO B]; B --> D[Resistente a la ebullicion. Determinada por cromosomas.]; C --> E[Lábil al calor, mediada por plásmidos]; D --> F[ACCIÓN: Responsables del síndrome de piel escaldada, producido por descamación de la piel a causa de la disolución de mucopolisacarido de la matriz de la epidermis.]; E --> F;
```

Epidermolitica TIPO A

Resistente a la ebullicion. Determinada por cromosomas.

Epidermolitica TIPO B

Lábil al calor, mediada por plásmidos

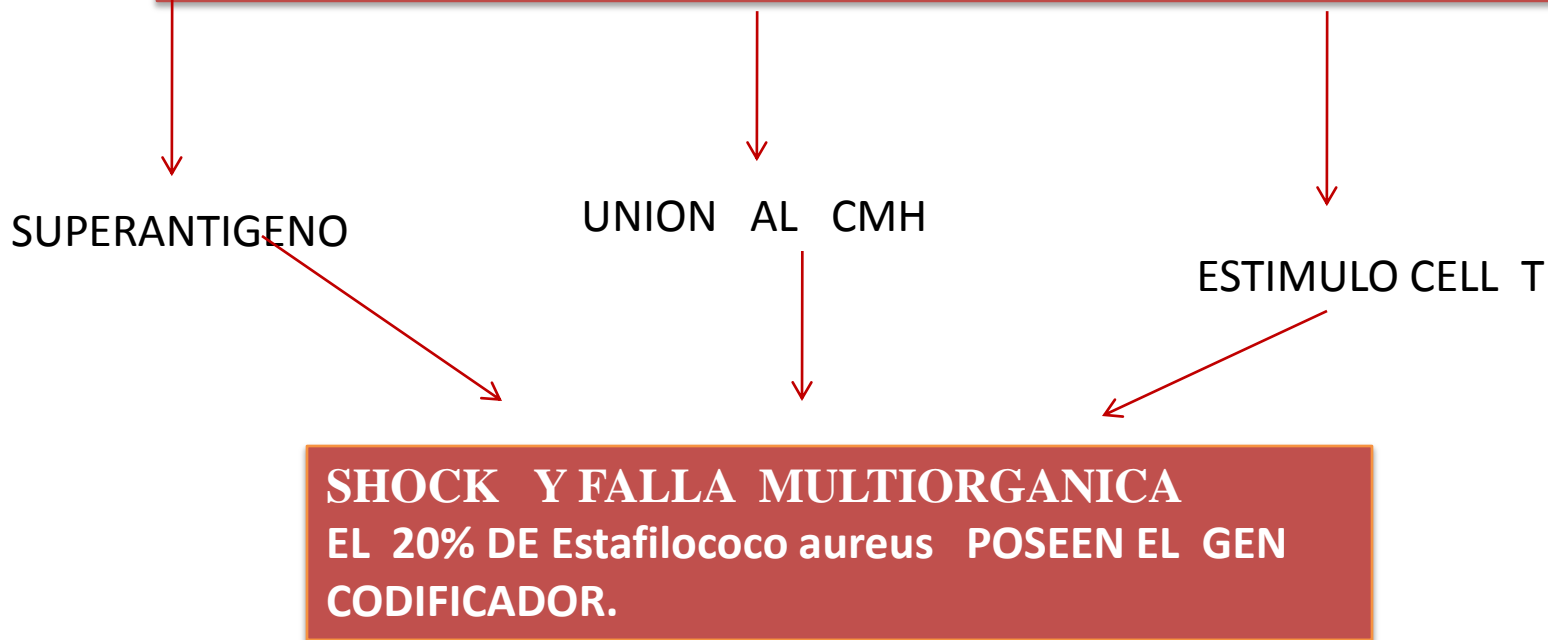
ACCIÓN : Responsables del síndrome de piel escaldada , producido por descamación de la piel a causa de la disolución de mucopolisacarido de la matriz de la epidermis.

Síndrome de la piel escaldada



Toxinas Bacterianas

Síndrome de shock toxico TSST-1



Toxinas Bacterianas

Fisiopatología:

La patogenicidad de una determinada cepa de *Estafilococo aureus* radica en el efecto combinado de factores extracelulares, toxinas y propiedades invasivas de la cepa

Los *Estafilococo aureus* patogénicos producen *coagulasa* y son *hemolíticos*.

Toxinas Bacterianas

DIAGNÓSTICO

Estafilococo aureus

Toma de la muestra :

Hemocultivo

Abscesos

Hueso

LCR

Pulmon

Orina

Puncion por piel sana

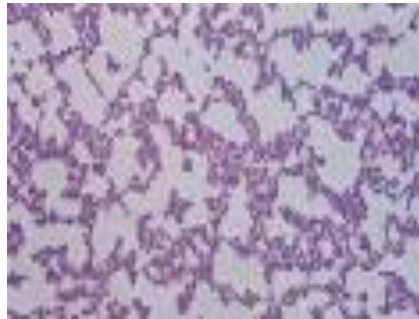
Toxinas Bacterianas

Cultivo: Agar Sangre



Gram : Cocos + en racimo

Test enzimáticos



TOXINAS BACTERIANAS

Streptococcus piogenes Grupo A

Estreptococo : coco Gram +

Productores de exotoxinas: DNAasas A-B-C-D



Hialuronidasa

Estreptoquinasa

Exotoxina b

C5a Peptidasa

Actúan como superantígenos, que estimulan las células T por Unión al CMH II

Las células T activadas liberan citoquinas.

Responsables de mionecrosis

Síndrome de Shock toxico por Estreptococo piogenes

Cualquier infección producida por Estreptococo piogenes asociada a shock

Factores predisponentes

**Edad
DBT
Inmunosupresión
Trauma
Alcoholismo
Procedimientos QX**

Puerta de entrada

**Vagina
Faringe
Piel
mucosas
Dermolipectomias**