

T-Méd: Nunca pares de aprender...

Llevamos a todas partes la pasión por compartir conocimiento, crear comunidad y construir el futuro de la Medicina.

Clostridium

TIPS:

- **Estudiar estratégicamente**
- **Esforzarte por recordar el 90% de lo que estudias.**

Lo que aprenderás

Aprenderás como se replican Los estafilococos

Requisitos

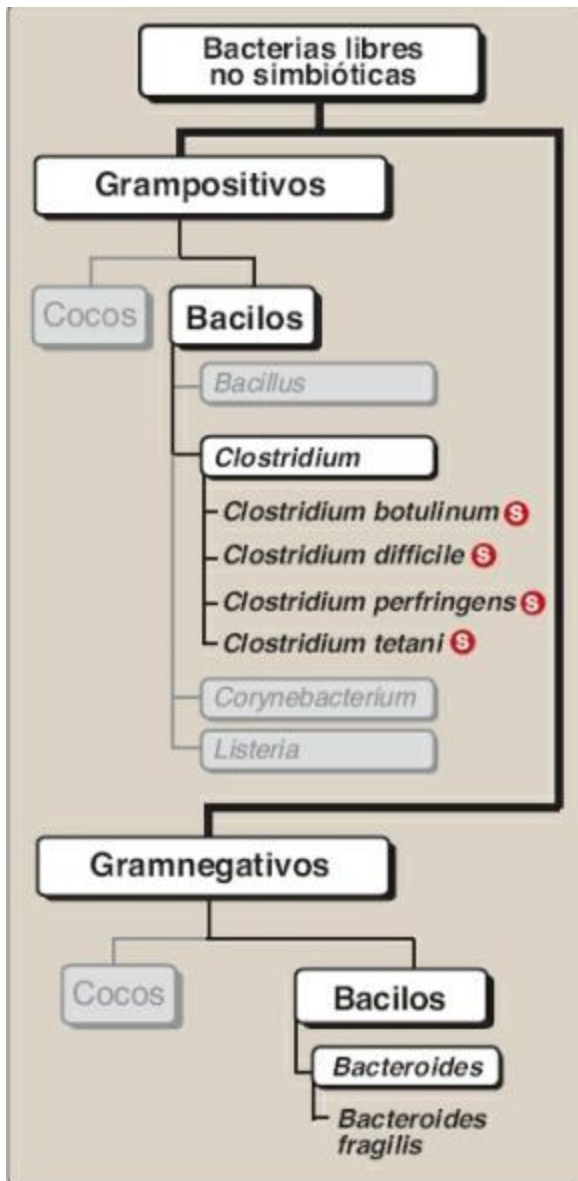
Tener conocimientos básicos de medicina, o simplemente el deseo incesante de aprender

Descripción

Estas bacterias obtienen su energía exclusivamente por fermentación o respiración anaerobia, y la presencia de oxígeno de hecho inhibe su crecimiento. Su sensibilidad al oxígeno limita las condiciones bajo las cuales estos microorganismos pueden colonizar el cuerpo humano o causar enfermedades. El género anaerobio estricto *Clostridium* está formado por bacilos grampositivos formadores de esporas asociados con infecciones de tejidos blandos y piel (p. ej., celulitis y fascitis), así como colitis y diarrea relacionadas con antibióticos. Estos microorganismos también sintetizan algunas de las exotoxinas más potentes conocidas. Por ejemplo, las toxinas de las especies específicas de clostridios causan botulismo, tétanos, gangrena gaseosa y colitis pseudomembranosa (CSM). Varios bacilos gramnegativos anaerobios, como *Bacteroides* y algunos géneros relacionados, están frecuentemente involucrados en abscesos viscerales y otros, aunque en general son infecciones polimicrobianas (mixtas) en las que también participan algunas bacterias facultativas.

¿Para quién es esta guía?

Estudiantes de medicina y enfermería, médicos, enfermeros, paramédicos, bomberos o cualquier persona avocada al área de la salud.



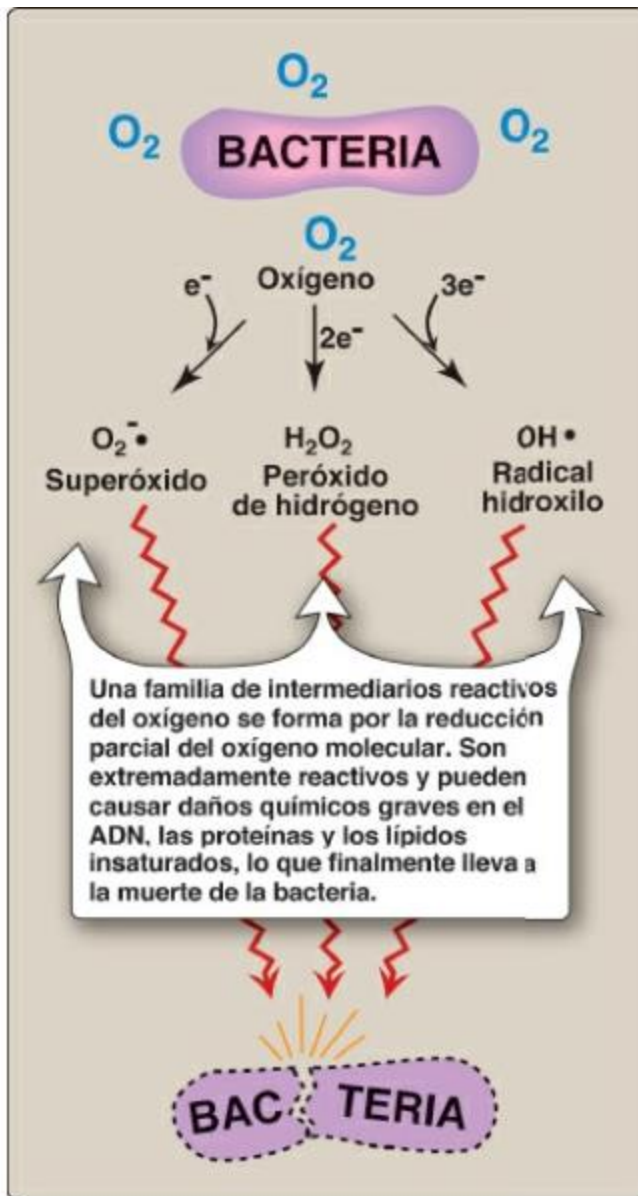
Clasificación de los microorganismos

Los clostridios son los bacilos anaerobios grampositivos de mayor importancia clínica. Otros bacilos grampositivos clínicamente importantes son aerobios. Las especies más significativas de este género incluyen *Clostridium perfringens*, que causa infecciones histotóxicas (destructoras de tejidos; mionecrosis) e intoxicación alimentaria; *Clostridium difficile*, que produce la CSM asociada con el uso de antibióticos; *Clostridium tetani*, que ocasiona el tétanos (“pasma”); y *Clostridium botulinum*, que causa el botulismo.

A. Características generales de los clostridios

Clostridium son bacilos grandes grampositivos de extremos romos. Forman endosporas, y la posición de la espora en desarrollo dentro de la célula vegetativa es útil para identificar la especie. La mayoría de las especies son móviles.

1. Fisiología. Los clostridios no pueden emplear el oxígeno libre como aceptor de electrones terminal en la producción de energía, como lo hacen los microorganismos aerobios. En su lugar, utilizan una variedad de pequeñas moléculas orgánicas (p. ej., piruvato) como aceptores finales de electrones en la generación de energía. En su estado vegetativo, los patógenos de este género también son inhibidos o dañados de forma variable por el O₂ (nota: las razones de este daño no están bien esclarecidas; una explicación es que algunos Clostridium carecen de enzimas como peroxidasas, catalasas o superóxido dismutasas; estas enzimas permiten a los aerobios destruir las especies reactivas de oxígeno, incluidos los peróxidos y los radicales hidroxilo. Sin la capacidad de producir estas enzimas desintoxicantes, los clostridios resultan dañados o se inhibe su crecimiento en condiciones aeróbicas). Clostridium crece en medios enriquecidos en presencia de un agente reductor, como la cisteína o el tioglicolato (para mantener un bajo potencial de óxido-reducción), o en una atmósfera gaseosa libre de O₂ proporcionada por una caja seca sin aire, un frasco sellado u otros dispositivos.



Efectos tóxicos de las especies reactivas de oxígeno que actúan sobre las bacterias anaerobias.

2. Epidemiología. Clostridium forma parte de la flora intestinal normal en los humanos y otros mamíferos, aunque también se puede encontrar en el suelo, las aguas residuales y los entornos acuáticos, en especial en aquellos con alto contenido orgánico. Varias especies de clostridios producen infecciones destructivas e invasivas cuando se introducen en los tejidos (p. ej., por una rotura en la piel como resultado de una cirugía o un traumatismo). Su presencia en el proceso infeccioso es oportunista y a menudo

pertenecen a la flora normal del paciente. La formación de esporas facilita su presencia en el ambiente. Las esporas son resistentes a los desinfectantes químicos y pueden soportar la radiación ultravioleta o las temperaturas de ebullición durante algún tiempo, aunque no toleran las condiciones estándar de esterilización con autoclave (121 °C durante 15 min a presión elevada).

B. Clostridium perfringens

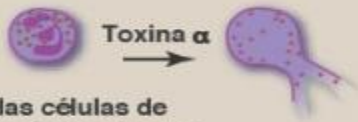
C. perfringens es un bacilo grande, inmóvil, grampositivo y encapsulado. Es ubicuo y su forma vegetativa es parte de la flora normal de la vagina y el tubo digestivo. Sus esporas se encuentran en el suelo (nota: las esporas rara vez se observan en el cuerpo o después de un cultivo in vitro). Sin embargo, cuando se introduce en un tejido, *C. perfringens* puede causar celulitis anaerobia y mionecrosis (gangrena gaseosa). Algunas cepas de *C. perfringens* también producen una forma habitual de intoxicación alimentaria.

1. Patogenia. *C. perfringens* segrega una variedad de exotoxinas, enterotoxinas y enzimas hidrolíticas que facilitan el proceso de la enfermedad .

a. Exotoxinas. *C. perfringens* elabora al menos 12 exotoxinas, designadas con letras griegas. La más importante de ellas, y la que parece ser necesaria para la virulencia en el tejido, es la toxina alfa (α). Esta toxina α es una lecitinasa (fosfolipasa C) que degrada la lecitina en las membranas de las células de los mamíferos, por lo que provoca la lisis de las células endoteliales, así como de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Otras exotoxinas de *C. perfringens* tienen efectos hemolíticos o citotóxicos y necróticos, de forma local o cuando se dispersan en el torrente sanguíneo. La perfringolisina O, o toxina theta (θ), es una hemolisina dependiente del colesterol y un importante factor de virulencia. Las cepas de *C. perfringens* se agrupan de la A a la E en función de su espectro de exotoxinas. Las cepas de tipo A, que producen tanto la toxina α como la enterotoxina, son responsables de la mayoría de las infecciones humanas por clostridios.

Clostridium perfringens

Exotoxinas

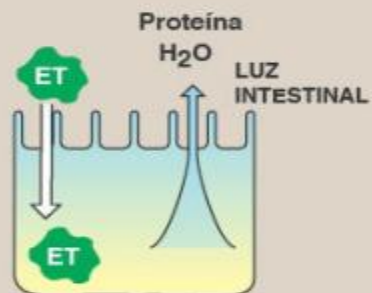


Daña las células de los mamíferos, lo que provoca la liberación de enzimas lisosómicas.

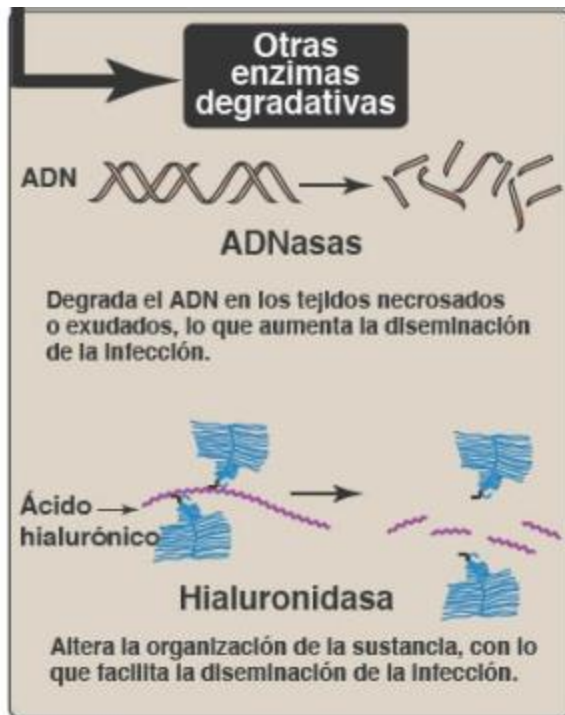


Lisa enterocitos, leucocitos y plaquetas.

Enterotoxina



La toxina altera la membrana celular; ello causa pérdida de líquidos y proteínas intracelulares.



Toxinas y enzimas degradativas producidas por *Clostridium perfringens*. ET = enterotoxina

b. Enterotoxinas. La enterotoxina de *C. perfringens*, una proteína pequeña lábil al calor, actúa en la porción inferior del intestino delgado. La molécula se une a los receptores en la superficie de la célula epitelial y altera la membrana celular, por lo que interrumpe el transporte de iones (principalmente en el íleon) y ocasiona una pérdida de líquidos y proteínas intracelulares. Las cepas productoras de enterotoxinas son particularmente resistentes al calor y sus esporas permanecen viables durante más de una hora a 100 °C, lo que incrementa su amenaza como patógenos transmitidos por los alimentos.

c. Enzimas degradativas. *C. perfringens* es un microorganismo metabólicamente vigoroso que produce una variedad de enzimas hidrolíticas, entre ellas proteasas, ADNasas, hialuronidasas y colagenasas, que licúan el tejido y promueven la propagación de la infección. Los productos de degradación resultantes sirven como nutrientes de fermentación para el metabolismo rápido de *C. perfringens*. Este microorganismo tiene uno de los tiempos de duplicación más rápidos registrados: menos de 10 min.

2. Importancia clínica. Los procesos patológicos que tienen su origen como consecuencia de la presencia de *C. perfringens* son el resultado de una combinación de infección y producción de exotoxinas o enterotoxinas más enzimas degradativas.

a. Mionecrosis (gangrena gaseosa). Las esporas clostridiales se introducen en el tejido, por ejemplo, por contaminación con suelo infectado o por transferencia endógena desde el tubo digestivo. Las heridas graves y abiertas, como las fracturas compuestas y otras lesiones que producen isquemia (p. ej., las lesiones por aplastamiento), son factores predisponentes de gran importancia. El microorganismo segrega toxina α y otras exotoxinas y ocurre la muerte celular. La producción de enzimas que descomponen la matriz extracelular facilita la propagación de la infección. La fermentación de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos tisulares produce gas, y la acumulación de burbujas de gas en los espacios subcutáneos genera una sensación de crepitación a la palpación, de ahí el nombre de “gangrena gaseosa” (nota: el gas que se acumula con rapidez es un factor de virulencia en sí mismo porque diseca a lo largo de los planos tisulares. Al separar estos espacios potenciales, los clostridios progresan mucho más rápido debido a la reducción de la resistencia que crean con el gas). La mayoría de las infecciones que terminan con una necrosis muscular se deben a especies de *Clostridium* (gangrena gaseosa) y estreptococos del grupo A. Los exudados son abundantes y tienen mal olor. A medida que avanza la enfermedad, el aumento de la permeabilidad capilar permite que las exotoxinas sean transmitidas desde el tejido dañado a otros órganos, lo que produce efectos sistémicos, como choque, insuficiencia renal y hemólisis intravascular. La mionecrosis por clostridios no tratada es invariablemente mortal a los pocos días del inicio de la gangrena.

b. Celulitis anaerobia. Esta es una infección del tejido conjuntivo en la que la propagación del crecimiento bacteriano a lo largo de los planos fasciales o aponeuróticos (fascitis) no implica la invasión del tejido muscular. Los procesos necrosantes desempeñan un papel más limitado, pero la intervención quirúrgica en general no tiene éxito (a menos que se lleve a cabo de manera muy rápida e intensiva) debido a la rápida propagación de la infección y el compromiso de la irrigación a causa de la hinchazón debajo de la fascia comprimida.

C. Clostridium botulinum

C. botulinum produce el botulismo, que tiene varias formas clínicas. El botulismo es ocasionado por la acción de una neurotoxina, la cual es uno de los venenos más potentes conocidos y provoca parálisis flácida. No se requiere contacto con el microorganismo por sí solo y la enfermedad puede deberse únicamente a la ingesta de alimentos contaminados con toxinas.

1. Epidemiología. C. botulinum se encuentra en todo el mundo en los sedimentos acuáticos y del suelo, y las esporas a menudo contaminan las verduras, la carne y el pescado. En condiciones apropiadas, incluido un ambiente estrictamente anaerobio con pH neutro o alcalino, el microorganismo germina y produce la toxina durante el crecimiento vegetativo. Como la toxina a menudo se genera en los alimentos, los brotes ocurren con frecuencia en familias o comunidades que comen juntas.

2. Patogenia. Existen varios tipos de toxina botulínica, designados de la A a la G, pero la enfermedad humana casi siempre se debe a los tipos A, B o E. Las toxinas botulínica y tetánica constituyen un conjunto homólogo de proteínas cuya neurotoxicidad se debe a la escisión proteolítica de los péptidos de una 320vesícula sináptica específica, lo que produce un fallo en la neurotransmisión. A diferencia de la toxina tetánica, que causa una contracción constante (espasmos;), las toxinas botulínicas afectan las sinapsis colinérgicas periféricas al bloquear la unión neuromuscular e inhibir la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que evita la contracción y causa una parálisis flácida . Las toxinas botulínicas y tetánicas son toxinas de tipo AB que incluyen un dominio de actividad (A) y un dominio de unión (B, binding).

3. Importancia clínica

a. Botulismo clásico. El botulismo clásico es una intoxicación alimentaria en la que un paciente comienza a experimentar dificultades para enfocar la visión, deglutir y realizar otras funciones de los nervios craneales 12-36 h después de ingerir alimentos que contienen la toxina, pero no necesariamente microorganismos viables. No hay fiebre ni signos de septicemia. Se desarrolla una parálisis progresiva de los grupos musculares estriados, y la tasa de mortalidad es de alrededor del

15%. El paciente suele morir por parálisis respiratoria. La recuperación, que implica la regeneración de los nervios dañados, es prolongada y dura varias semanas.

b. Botulismo infantil. Hoy en día, la forma más frecuente de botulismo en los Estados Unidos es el botulismo infantil, una causa de síndrome del bebé flácido . Los lactantes aún no han desarrollado una microflora colónica madura. Por lo tanto, sin competencia, *C. botulinum* puede colonizar el intestino grueso de los lactantes y producir toxinas. La toxina botulínica se produce in vivo y se absorbe lentamente. Los signos tempranos habituales son estreñimiento, problemas de alimentación, letargia y tono muscular deficiente. La suplementación de alimentos infantiles (cereales o leche maternizada) con miel cruda contaminada con *C. botulinum* puede transmitir el microorganismo. La afección es una posible causa del síndrome de muerte súbita del lactante, pero la recuperación es habitual después de un tratamiento sintomático que puede durar mucho tiempo.

c. Botulismo de las heridas. Una forma rara de botulismo ocurre cuando una herida se contamina con el microorganismo y la toxina se absorbe en ese sitio. La patogenia molecular de esta infección es similar a la del tétanos.

4. Identificación en el laboratorio. El organismo puede cultivarse e identificarse por métodos anaerobios estándar . La toxina también puede identificarse en suero, heces y comida.

5. Tratamiento y prevención. La antitoxina, que neutraliza la toxina botulínica no unida, debe administrarse tan pronto como sea posible en caso de sospecha de intoxicación botulínica. Hay un antisero de caballo trivalente (A, B, E) disponible en los Centers for Disease Control and Prevention. Puede requerirse tratamiento sintomático, incluida la ventilación mecánica. En el botulismo de las heridas y en el infantil, la infección puede tratarse con penicilina u otros antibióticos a los que es sensible el microorganismo. La toxina se inactiva a temperaturas de ebullición, aunque la eliminación de las esporas botulínicas requiere calor húmedo a alta presión (autoclave) (nota: incluso los casos más graves de botulismo no producen inmunidad).

D. Clostridium tetani

La introducción de esporas de *C. tetani*, incluso en heridas pequeñas a través de suelo contaminado, es probablemente un hecho frecuente. Sin embargo, una combinación de la extrema sensibilidad al O₂ de la forma vegetativa de *C. tetani* y la inmunización generalizada contra su exotoxina hacen que la enfermedad originada, el tétanos, sea rara en los países desarrollados. En los Estados Unidos, la enfermedad se observa con mayor frecuencia en las personas mayores que no han recibido sus refuerzos de vacunación con regularidad y cuya inmunidad ha disminuido. El crecimiento de *C. tetani* es localizado, pero el patógeno produce una potente neurotoxina que se transporta al sistema nervioso central, donde causa parálisis espástica.

1. Epidemiología. Las esporas de *C. tetani* son frecuentes en los corrales, los jardines y otros suelos. El foco más típico de infección de tétanos es una herida punzante causada, por ejemplo, por una astilla. Los cuerpos extraños introducidos o las pequeñas áreas de destrucción celular crean un nido de material desvitalizado en el que las esporas del tétanos pueden germinar y crecer. Algunas circunstancias especiales también pueden provocar tétanos, por ejemplo, quemaduras graves, cirugías o isquemia. Las drogas ilegales pueden contener esporas que se introducen por medio de inyección.

2. Patogenia. La toxina tetánica, llamada tetanospasmina, es muy potente. Se transporta desde un lugar infectado por medio del flujo neuronal retrógrado o por la sangre. Una exotoxina codificada por un plásmido de un tipo antigénico único se produce como un polipéptido único que se escinde para generar la toxina madura de dos cadenas unidas por un enlace disulfuro. El fragmento pesado (B, o subunidad de unión) media la adhesión a las neuronas y la penetración celular del fragmento liviano (A, o subunidad de actividad). La subunidad A bloquea la liberación de neurotransmisores en las sinapsis inhibitorias, lo que provoca espasmos musculares prolongados e intensos. Se ha demostrado que el fragmento A es una proteasa que escinde una pequeña proteína de la vesícula sináptica (sinaptobrevina) y suprime la secreción de neurotransmisores inhibidores, incluida la glicina y el ácido y aminobutírico.

3. Importancia clínica. El tétanos tiene un período de incubación variable de entre 4 días y varias semanas. Un tiempo más corto en general se asocia con una enfermedad más grave y heridas más cercanas al cerebro. El tétanos se presenta como una parálisis espástica, en la cual los espasmos musculares a menudo comprometen primero el sitio de la infección. Durante las primeras etapas de la enfermedad, los músculos de la mandíbula resultan afectados, por lo que la boca no se puede abrir (trismo). De manera gradual, otros músculos voluntarios se ven comprometidos y cualquier estímulo externo (p. ej., ruido o luz brillante) precipita un espasmo doloroso y, a veces, convulsiones. La muerte, que se produce en el 50-60% de los casos, suele ser el resultado de la parálisis de los músculos del tórax que provoca insuficiencia respiratoria.

4. Identificación en el laboratorio. Como el tratamiento debe iniciarse de inmediato, el diagnóstico del tétanos se basa principalmente en los hallazgos clínicos. El foco de infección a menudo es una herida trivial que puede ser difícil de localizar. *C. tetani* tiene una morfología característica, con un bacilo largo y fino y una espora terminal redonda (bacilo en forma de raqueta), como se muestra en la figura 14-8, y un crecimiento característico de enjambre en placas de agar sangre incubadas de forma anaerobia

E. *Clostridium difficile*

La diarrea, una complicación frecuente del tratamiento con antibióticos, puede variar desde deposiciones sueltas hasta una CSM potencialmente mortal. Se estima que *C. difficile* es responsable de, al menos, un cuarto de las diarreas asociadas con antibióticos (DAA) en los pacientes hospitalizados y en casi todos los casos de CSM. Una vez contaminado con *C. difficile*, el entorno (el polvo, la ropa de cama, los inodoros, etc.) está colonizado de forma persistente con esporas bacterianas, y los nuevos pacientes o residentes se colonizan fácilmente. Estos corren un mayor riesgo de desarrollar efectos intestinales adversos después del tratamiento con antibióticos.

1. Patogenia. *C. difficile* es un componente menor de la flora normal del intestino grueso. Cuando el tratamiento antimicrobiano suprime las especies predominantes en esta comunidad, *C. difficile* prolifera. Las cepas patógenas producen dos polipéptidos tóxicos, llamados toxinas A y B. La toxina A provoca una secreción excesiva de líquidos, pero

también estimula una respuesta inflamatoria y tiene cierto efecto citopático en el cultivo de tejidos.

La toxina B es una citotoxina. En los cultivos tisulares, interrumpe la síntesis de proteínas y provoca la desorganización del citoesqueleto. Ambas toxinas, A y B, son glucosiltransferasas que glucosilan e inactivan las proteínas de unión al trifosfato de guanosina de la familia Rho.

2. Importancia clínica. Prácticamente todos los antibióticos se han descrito como factores predisponentes para la DAA y la colitis por clostridios . Los medicamentos implicados con mayor frecuencia son la clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas. La gravedad de la enfermedad varía mucho, desde una diarrea leve hasta diversos grados de inflamación del intestino grueso o una CSM fulminante. El exudado pseudomembranoso, compuesto por moco, fibrina, células inflamatorias y residuos celulares que recubren un epitelio ulcerado, se observa mejor mediante endoscopia. La CSM a menudo comienza cierto tiempo después del cese del tratamiento farmacológico o puede recurrir después de lo que debería ser un tratamiento adecuado. Esto es consecuencia de la estabilidad y la persistencia de las esporas formadas por *C. difficile*.

3. Identificación en el laboratorio. *C. difficile* puede cultivarse de heces e identificarse mediante procedimientos anaerobios de rutina, pero las pruebas más rápidas y útiles están dirigidas a demostrar la producción de toxinas en extractos de heces. Los inmunoanálisis enzimáticos para las exotoxinas A y B han reemplazado a los análisis inmunológicos o de citotoxicidad en cultivos tisulares previos. También existen estrategias de detección que se basan en la reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento. La interrupción de los fármacos predisponentes y la administración de líquidos en general conducen a la resolución de los síntomas. Sin embargo, las

recurrencias son frecuentes. En general, se agrega metronidazol oral o vancomicina. La reconstitución de la flora colónica normal del hospedero ayuda a su recuperación.