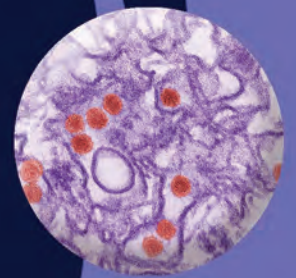
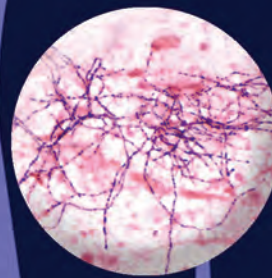
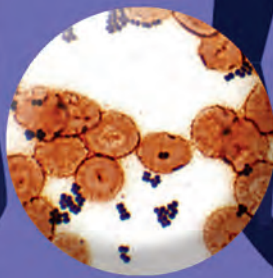
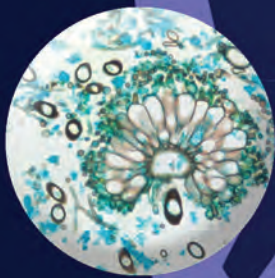
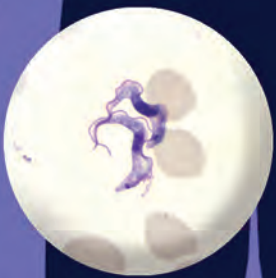




Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

Microbiología médica

NOVENA EDICIÓN



PATRICK R. MURRAY
KEN S. ROSENTHAL
MICHAEL A. PFALLER



ELSEVIER

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

MICROBIOLOGÍA MÉDICA

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Microbiología médica

NOVENA EDICIÓN

Patrick R. Murray, PhD, F(AAM), F(IDSA)

Vice-President, Microbiology
Sparks, Maryland;
Adjunct Professor, Department of Pathology
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Ken S. Rosenthal, PhD

Professor of Immunology
Augusta University/University of Georgia Medical Partnership
Athens, Georgia;
Emeritus Professor,
Northeastern Ohio Medical University
Rootstown, Ohio

Michael A. Pfaller, MD, F(CAP), F(AAM), F(IDSA)

Consultant
JMI Laboratories
North Liberty, Iowa
Professor Emeritus
University of Iowa College of Medicine
Iowa City, Iowa





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Medical Microbiology, 9th edition
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2016, 2013, 2009, 2005, 2002, 1998, 1994 and 1990
ISBN: 978-0-323-67322-8

This translation of *Medical Microbiology*, 9th ed, by Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal and Michael A. Pfaller, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Medical Microbiology*, 9.ª ed., de Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal y Michael A. Pfaller, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Microbiología médica, 9.ª ed., de Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal y Michael A. Pfaller
© 2021 Elsevier España, S.L.U., 2017, 2013, 2009, 2006, 2002.
ISBN: 978-84-9113-808-2
eISBN: 978-84-1382-032-3

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Dr. Alberto Delgado-Iribarren García-Campos

Jefe de Sección de Microbiología
Fundación Hospital Alcorcón
Profesor Asociado de Microbiología
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición
Depósito legal: B. 1.427 - 2021
Impreso en España

Índice de capítulos

Prefacio, vii
Agradecimientos, ix
Dedicatoria, xi

SECCIÓN 1

Introducción, 1

- 1 *Introducción a la microbiología médica*, 2
- 2 *El microbioma humano en la salud y en la enfermedad*, 6
- 3 *Esterilización, desinfección y antisepsia*, 12

SECCIÓN 2

Principios generales del diagnóstico de laboratorio, 17

- 4 *Microscopia y cultivo in vitro*, 18
- 5 *Diagnóstico molecular*, 24
- 6 *Diagnóstico serológico*, 30

SECCIÓN 3

Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria, 37

- 7 *Elementos de las respuestas protectoras del huésped*, 38
- 8 *Respuestas innatas del huésped*, 49
- 9 *Respuestas inmunitarias específicas contra antígenos*, 64
- 10 *Respuestas inmunitarias a los microorganismos infecciosos*, 83
- 11 *Vacunas antimicrobianas*, 104

SECCIÓN 4

Bacteriología, 113

- 12 *Clasificación, estructura y replicación de las bacterias*, 114
- 13 *Metabolismo y genética de las bacterias*, 127
- 14 *Mecanismos de patogenicidad bacteriana*, 142
- 15 *Papel de las bacterias en la enfermedad*, 152
- 16 *Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas*, 161

- 17 *Agentes antibacterianos*, 169
- 18 *Staphylococcus y cocos grampositivos relacionados*, 178
- 19 *Streptococcus y Enterococcus*, 191
- 20 *Bacillus*, 210
- 21 *Listeria y bacterias grampositivas relacionadas*, 217
- 22 *Mycobacterium y bacterias ácido-alcohol resistentes relacionadas*, 226
- 23 *Neisseria y géneros relacionados*, 241
- 24 *Haemophilus y bacterias relacionadas*, 250
- 25 *Enterobacteriaceae*, 257
- 26 *Vibrio y bacterias relacionadas*, 271
- 27 *Pseudomonas y bacterias relacionadas*, 278
- 28 *Campylobacter y Helicobacter*, 286
- 29 *Otros bacilos gramnegativos*, 293
- 30 *Clostridium*, 307
- 31 *Bacterias anaerobias no formadoras de esporas*, 318
- 32 *Treponema, Borrelia y Leptospira*, 327
- 33 *Mycoplasma*, 340
- 34 *Rickettsia, Ehrlichia y bacterias relacionadas*, 343
- 35 *Chlamydia*, 353

SECCIÓN 5

Virología, 361

- 36 *Clasificación, estructura y replicación vírica*, 362
- 37 *Mecanismos de patogenia vírica*, 378
- 38 *Papel de los virus en las enfermedades*, 388
- 39 *Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades víricas*, 396
- 40 *Fármacos antivirales y control de las infecciones*, 403

- 41** *Papilomavirus y poliomavirus*, 411
- 42** *Adenovirus*, 421
- 43** *Virus del herpes humanos*, 428
- 44** *Poxvirus*, 450
- 45** *Parvovirus*, 456
- 46** *Picornavirus*, 461
- 47** *Coronavirus y norovirus*, 472
- 48** *Paramixovirus*, 478
- 49** *Ortomixovirus*, 490
- 50** *Rabdovirus, filovirus y bornavirus*, 500
- 51** *Reovirus*, 507
- 52** *Togavirus y flavivirus*, 515
- 53** *Bunyaviridae y Arenaviridae*, 527
- 54** *Retrovirus*, 533
- 55** *Virus de las hepatitis*, 550
- 56** *Enfermedades por priones*, 565
- SECCIÓN 6**
Micología, 571
- 57** *Clasificación, estructura y replicación de los hongos*, 572
- 58** *Patogenia de las micosis*, 578
- 59** *Papel de los hongos en la enfermedad*, 587
- 60** *Diagnóstico de laboratorio de las micosis*, 589

- 61** *Fármacos antifúngicos*, 600
- 62** *Micosis superficiales y cutáneas*, 612
- 63** *Micosis subcutáneas*, 622
- 64** *Micosis sistémicas causadas por hongos dimórficos*, 632
- 65** *Micosis oportunistas*, 649
- 66** *Micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida*, 675

SECCIÓN 7
Parasitología, 685

- 67** *Clasificación, estructura y replicación de los parásitos*, 686
- 68** *Patogenia de las parasitosis*, 693
- 69** *Papel de los parásitos en la enfermedad*, 697
- 70** *Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis*, 699
- 71** *Fármacos antiparasitarios*, 708
- 72** *Protozoos intestinales y urogenitales*, 716
- 73** *Protozoos sanguíneos y tisulares*, 729
- 74** *Nematodos*, 750
- 75** *Trematodos*, 768
- 76** *Cestodos*, 779
- 77** *Artrópodos*, 791
- Índice alfabético**, 809

Nuestros conocimientos sobre microbiología e inmunología están en constante expansión; si además se construye una buena base teórica desde el principio, resultará mucho más sencillo entender los avances en el futuro.

La microbiología médica puede resultar un campo desconcertante para el inexperto. Durante el aprendizaje de la microbiología nos enfrentamos a numerosas preguntas: ¿cómo consigo memorizar todos los nombres?, ¿qué agentes infecciosos producen cada enfermedad?, ¿por qué?, ¿cuándo?, ¿quién presenta riesgo?, ¿existe tratamiento? Sin embargo, todas estas dudas pueden englobarse en una pregunta fundamental: **¿qué información necesito conocer para diagnosticar y tratar a un paciente infectado?**

Es cierto que existen diversas teorías acerca de lo que el estudiante necesita saber y cómo enseñárselo, lo que supuestamente justifica la gran cantidad de libros de microbiología que han inundado las librerías en los últimos años. Aunque no reclamamos la posesión del método perfecto para la enseñanza de la microbiología médica (algo que en realidad no existe), hemos basado las revisiones de esta obra en la experiencia adquirida a lo largo de años de enseñanza a estudiantes de medicina, residentes y médicos que se están especializando en enfermedades infecciosas, así como en el trabajo invertido en las ocho ediciones anteriores.

Hemos intentado presentar con claridad y concisión los conceptos básicos de la microbiología médica, de forma que sean de utilidad para diferentes tipos de lectores. El texto está redactado de un modo sencillo, con la esperanza de proporcionar explicaciones simples de conceptos complejos. En esta edición, nuestro reto ha sido mejorar aún más el proceso de aprendizaje, y hemos usado las nuevas tecnologías a través de StudentConsult.com (recursos en inglés) para optimizar el acceso al material. En la edición previa, al inicio de los capítulos sobre microorganismos se añadieron **resúmenes** y **palabras clave**, y en la versión electrónica en inglés se proporcionaban enlaces a las secciones correspondientes en cada capítulo. En la versión electrónica de la novena edición hemos añadido una **presentación en Power Point, en inglés, sobre enfermedades infecciosas que presenta los microorganismos por sistemas de órganos y por patologías, con hipervínculos al capítulo correspondiente del libro**. Esto facilitará el estudio de la disciplina para quienes tengan un plan de estudio con un abordaje por sistemas o por patologías.

Al igual que en las ediciones previas, se han incluido **figuras** nuevas y mejoradas para ayudar en el aprendizaje. Los **detalles** se resumen en forma de tablas, en lugar de intercalarse a lo largo del texto, y se incluyen ilustraciones a todo color para favorecer un aprendizaje más visual. Los **casos clínicos** ponen de manifiesto la necesidad de vincular los conocimientos correspondientes a las ciencias básicas con la práctica clínica. Los **aspectos más relevantes** se destacan en **cuadros** para ayudar a los estudiantes en su revisión; y las **preguntas** y los casos clínicos abordan aspectos importantes de cada capítulo. Las secciones correspondientes a bacterias, virus, hongos y parásitos comienzan con un capítulo que resume las enfermedades microbianas y también proporciona **material de repaso**.

Nuestros conocimientos microbiológicos e inmunológicos están aumentando con rapidez, gracias a los nuevos y fasci-

nantes descubrimientos en todas las áreas. Nos hemos servido de nuestra experiencia como autores y docentes para incluir en esta obra la información y las explicaciones que creemos más relevantes. Todos los capítulos han sido cuidadosamente actualizados y ampliados para incluir nuevos descubrimientos importantes desde el punto de vista médico. En cada uno de ellos hemos intentado presentar el material que creemos que puede ayudar a que el estudiante aumente su interés y obtenga un conocimiento claro acerca de la importancia de cada microorganismo y las enfermedades que provoca.

Con cada edición de *Microbiología médica* perfeccionamos y actualizamos nuestra presentación. En esta novena edición se recogen muchos cambios, tanto en la versión impresa como en la electrónica. El libro comienza con una introducción general a la microbiología y capítulos sobre el microbioma humano y la epidemiología de las enfermedades infecciosas. El microbioma humano (es decir, la población normal de microorganismos que residen en nuestros cuerpos) puede considerarse ya como otro sistema orgánico con un número de células 10 veces superior al de las células humanas. Esta microbiota educa la respuesta inmunitaria, ayuda a digerir los alimentos y nos protege de otros microorganismos dañinos. Otros capítulos de la sección introductoria presentan las técnicas empleadas por los microbiólogos y los inmunólogos, y vienen seguidos de los capítulos dedicados al sistema inmunitario funcional. Se destacan los avances recientes en la identificación rápida de los microorganismos. Se describen las células y los tejidos que componen el sistema inmunitario, y a continuación se presentan capítulos actualizados sobre la inmunidad innata, la inmunidad específica del antígeno, la inmunidad antimicrobiana y las vacunas. Cada una de las secciones sobre bacterias, virus, hongos y parásitos se introduce con los capítulos relevantes de ciencias básicas, y a continuación con un capítulo resumen que destaca las enfermedades microbianas específicas antes de profundizar en la descripción de los microorganismos individuales, el «desfile de microbios».

Cada capítulo sobre microorganismos específicos comienza con un resumen que incluye palabras clave. Al igual que en ediciones anteriores, se ofrecen numerosos cuadros con resúmenes, tablas, fotografías clínicas y casos clínicos originales. Los **casos clínicos** han sido incluidos porque creemos que los estudiantes los encontrarán especialmente interesantes e instructivos, y porque son una forma muy eficaz de presentar esta compleja materia. Cada capítulo del «desfile de microbios» comienza con preguntas relevantes para estimular y orientar a los estudiantes a medida que exploran el capítulo. Por último, los estudiantes pueden acceder a la nueva página web de StudentConsult.com (recursos en inglés), que proporciona enlaces a lecturas adicionales, fotografías clínicas, animaciones y respuestas a las preguntas introductorias y de repaso de cada capítulo. Muchas de las figuras se presentan paso a paso para facilitar el aprendizaje. Una característica muy importante de StudentConsult.com es el acceso a más de **200 preguntas prácticas de examen** que ayudarán a los estudiantes a valorar sus conocimientos en la materia y a preparar el curso y los exámenes de grado. En resumen, esta edición proporciona un texto comprensible, detalles, preguntas, ejemplos y una revisión, todo en la misma obra.

A nuestros futuros colegas: los estudiantes

A primera vista, podría parecer que el éxito en la microbiología médica depende de la memorización. Puede pensarse que la microbiología consiste únicamente en una innumerable acumulación de datos, pero en la microbiología y la inmunología existe una lógica. Como un detective médico, el primer paso consiste en conocer al villano. Los microbios establecen sus nichos en nuestros organismos; algunos son beneficiosos y nos ayudan a digerir los alimentos y a educar al sistema inmunitario, mientras que otros pueden provocar enfermedades. Su capacidad patogénica y las enfermedades que pueden resultar dependen de cómo interactúen con el huésped y de las respuestas protectoras inmunitarias e innatas que se produzcan.

Existen muchas formas de iniciarse en el aprendizaje de la microbiología y la inmunología, pero en último término, cuanto más interactúe con el material por medio de múltiples sentidos, más aprenderá y mejorará su capacidad de retentiva. Un método **divertido y efectivo** de enfocar el aprendizaje es **pensar como un médico y tratar cada microbio y sus enfermedades como si se tratase de una infección en uno de sus pacientes. Invéntese un paciente para cada infección microbiana y compare y contraste a los diferentes pacientes.** Realice representaciones y hágase las siete preguntas básicas cuando se enfrente a este material: ¿quién?, ¿dónde?, ¿cuándo?, ¿por qué?, ¿qué?, ¿cuál? y ¿cómo? Por ejemplo: ¿quién presenta riesgo de sufrir la enfermedad?, ¿dónde causa infecciones este microorganismo (región corporal y área geográfica)?, ¿cuándo es importante el aislamiento de este microorganismo?, ¿por qué puede causar enfermedades este microorganismo?, ¿cuáles son las especies y los géneros relevantes desde el punto de vista médico?, ¿qué pruebas diagnósticas deberían realizarse?, ¿cómo se trata esta infección? Cada microorganismo encontrado puede examinarse de un modo sistemático.

Utilice el siguiente acrónimo para crear un caso clínico y aprender la información esencial sobre cada microorganismo: **DIVIRDEPTS.**

- ¿Cómo se manifiesta la enfermedad (*disease*) en el paciente y cuál es el diagnóstico diferencial?
- ¿Cómo confirmaría el diagnóstico e identificaría el microorganismo causante?
- ¿Cuáles son las características de la virulencia del microorganismo?
- ¿Cuáles son los aspectos útiles y perjudiciales de las respuestas inmunitaria e innata a la infección?

- ¿Cuáles son las condiciones o los mecanismos específicos de replicación del microorganismo?
- ¿Cuáles son las características y las consecuencias de la enfermedad (*disease*)?
- ¿Cuál es la **epidemiología** de la infección?
- ¿Cómo puede **prevenirse**?
- ¿Cuál es el **tratamiento**?
- ¿Qué problemas **sociales** causa la infección microbiana?

Contestar a las preguntas de DIVIRDEPTS implica pasar por diferentes partes del capítulo para obtener la información, lo que ayuda a aprender la materia.

Familiarícese con el texto y con el material que lo acompaña y de esta forma no solo aprenderá los temas presentados, sino que además tendrá un libro de repaso para el futuro. Para cada uno de los microorganismos, aprenda de tres a cinco palabras asociadas con el microbio, las cuales estimularán su memoria (**palabras clave**, que se indican en el resumen del capítulo), y organice los conocimientos en un cuadro lógico. Desarrolle **asociaciones alternativas**. Por ejemplo, este libro presenta los microorganismos siguiendo una estructura taxonómica sistemática (denominada con frecuencia «desfile de microbios», que los autores creemos que es la forma más sencilla de explicar los microorganismos). Piense en una propiedad de virulencia determinada (p. ej., producción de toxinas) o en un tipo de enfermedad (p. ej., meningitis) y enumere los microorganismos que comparten dichas propiedades. Imagine que un enfermo ficticio está infectado por un microorganismo específico y elabore un caso clínico. Explique el diagnóstico a su enfermo imaginario y también a sus futuros compañeros de profesión. En otras palabras, no intente simplemente memorizar página tras página de datos, sino que es mejor utilizar técnicas que estimulen su mente y su comprensión de los datos presentados a lo largo de la obra, **así será más divertido**. Utilice el resumen al inicio de cada sección de microorganismos para repasar y ayudar a perfeccionar su «diagnóstico diferencial» y a clasificar los microorganismos en «cuadros» lógicos. Ningún libro de esta magnitud tendría éxito sin la contribución de numerosos profesionales. Queremos agradecer la valiosa ayuda profesional y el apoyo proporcionado por el equipo de Elsevier, especialmente Jeremy Bowes, Joanne Scott y Andrew Riley. También queremos dar las gracias a los numerosos estudiantes y a los colegas de profesión que han proporcionado consejos y críticas constructivas a lo largo de la elaboración de esta novena edición de *Microbiología médica*.

Patrick R. Murray, PhD, F(AAM), F(IDSA)

Ken S. Rosenthal, PhD

Michael A. Pfaller, MD, F(CAP), F(AAM), F(IDSA)

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los editores y al personal que nos ha ayudado a desarrollar y elaborar este libro.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

A todo aquel que utilice este libro, esperamos que su lectura sea tan beneficiosa como ha sido para nosotros su elaboración.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

30 Clostridium

El género *Clostridium* está compuesto por un conjunto grande y heterogéneo de bacilos esporulados anaerobios. Los patógenos como *C. tetani* y *C. botulinum*, los microorganismos responsables del tétanos y el botulismo, respectivamente, son bien reconocidos y tienen significación histórica. La enfermedad causada por *C. difficile* ha evolucionado en los últimos años como una complicación infecciosa del empleo de los antibióticos tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. Otras especies de clostridios son patógenos bien reconocidos.

1. *Clostridium perfringens* es una causa importante de mionecrosis. ¿Qué factores de virulencia son los responsables de esta enfermedad?
2. La intoxicación alimentaria causada por *C. perfringens* y *C. botulinum* está provocada por la ingesta de toxinas (intoxicación). Compare las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades.
3. ¿Qué enfermedad está causada por *C. septicum* y qué población de pacientes es más susceptible?

Las respuestas a estas preguntas están disponibles en www.StudentConsult.com.

Resúmenes Microorganismos clínicamente significativos

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Palabras clave

Formador de esporas, portador fecal, toxinas A y B, diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa.

Biología y virulencia

- Bacilos aerobios grandes caracterizados por la formación abundante de esporas, un crecimiento rápido y la producción de ácidos grasos volátiles.
- La mayoría de las cepas producen dos toxinas: una enterotoxina que atrae a los neutrófilos y estimula la liberación de citocinas y una citotoxina que aumenta la permeabilidad de la pared intestinal y ocasiona diarrea.
- La formación de esporas permite al microorganismo persistir en el hospital y resistir a los intentos de descontaminación.
- La resistencia a antibióticos como la clindamicina, las cefalosporinas y las fluoroquinolonas permite a *C. difficile* sobrecrecer a la flora intestinal normal y ocasionar enfermedad en pacientes expuestos a estos antibióticos.

Epidemiología

- Coloniza el intestino de una pequeña proporción de individuos sanos (<5%).
- La exposición a antibióticos se asocia al sobrecrecimiento de *C. difficile* y la posterior enfermedad (infección endógena).

Enfermedades

- Diarrea asociada a antibióticos: diarrea aguda que por lo general se desarrolla a los 5-10 días del inicio del tratamiento antibiótico; puede ser breve y autolimitada o más prolongada con episodios recidivantes de diarrea.
- Colitis pseudomembranosa: forma más grave de enfermedad por *C. difficile*, con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; placas blanquecinas (seudomembranas) que se forman encima del tejido colónico intacto; puede progresar al fallecimiento.

Diagnóstico

- La enfermedad por *C. difficile* se confirma con la detección de la citotoxina o la enterotoxina o los genes de la toxina en las heces del paciente.

Tratamiento, prevención y control

- Debe suspenderse la administración de los antibióticos implicados.
- El tratamiento con metronidazol y vancomicina se debe utilizar en la enfermedad grave; se han usado trasplantes fecales de bacterias colónicas de personas sanas para tratar la enfermedad recurrente.
- La recidiva es frecuente, debido a que los antibióticos no afectan a las esporas; un segundo ciclo de tratamiento con el mismo antibiótico suele tener éxito, aunque pueden ser necesarios ciclos múltiples.
- Se debe limpiar a fondo la habitación del hospital después del alta del paciente.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Palabras clave

Formador de esporas, mionecrosis, sepsis, intoxicación alimentaria.

Biología y virulencia

- Bacilos grampositivos grandes y rara vez se observan esporas.
- Morfología de las colonias diferentes y crecimiento rápido.
- Produce muchas toxinas y enzimas que lisan las células de la sangre y destruyen los tejidos, determinando enfermedades como sepsis devastadoras, hemólisis masivas y necrosis muscular.
- Produce una enterotoxina termolábil que se une a receptores en el epitelio del intestino delgado y determina pérdida de líquidos e iones (diarrea acuosa).

Epidemiología

- Ubicuos; presentes en la tierra, el agua y el tubo digestivo de los seres humanos y de los animales.

- El tipo A es el responsable de la mayoría de las infecciones en el ser humano.

Enfermedades

- Las intoxicaciones alimentarias se deben a productos cárnicos contaminados (cordero, aves de corral, salsa de carne) que se mantienen a temperaturas entre 5 y 60 °C, lo que permite que crezca un gran número de microorganismos.
- Las infecciones de tejidos blandos se asocian típicamente a una contaminación por bacterias de las heridas o traumatismos localizados.

Diagnóstico

- Se reconocen de forma fiable en las muestras tisulares teñidas con Gram (bacilos grandes grampositivos rectangulares).
- Crecen rápidamente en cultivo con una morfología de las colonias y un patrón hemolítico característicos.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento rápido es primordial en las infecciones graves.
- Las infecciones graves requieren un desbridamiento quirúrgico y un tratamiento con dosis elevadas de penicilina.
- El tratamiento de las intoxicaciones alimentarias es sintomático.
- El cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica previenen la mayoría de las infecciones.

CLOSTRIDIUM TETANI

Palabras clave

Formador de esporas, ambiental, neurotoxina, heridas contaminadas, tétanos, vacuna.

Biología y virulencia

- Microorganismos extremadamente sensibles al oxígeno, lo que dificulta mucho la detección en cultivo.
- El factor de virulencia fundamental es la tetanospasmína, una neurotoxina termolábil que bloquea la liberación de neurotransmisores (ácido gamma-aminobutírico, glicina) en las sinapsis inhibitorias.

(Continúa)

Resúmenes Microorganismos clínicamente significativos (cont.)

Epidemiología

- Ubicuo; las esporas se encuentran en la mayoría de los suelos y pueden colonizar el tubo digestivo de los seres humanos y los animales.
- La exposición a las esporas es frecuente, pero la enfermedad es infrecuente, excepto en los países en vías de desarrollo donde hay un difícil acceso a la vacunación y a los cuidados médicos.
- El riesgo es mayor en las personas con una inmunidad inducida por la vacunación inadecuada.
- La enfermedad no induce inmunidad.

Enfermedades

- La enfermedad se caracteriza por espasmos musculares y afectación del sistema nervioso autónomo.

Diagnóstico

- El diagnóstico se basa en la presentación clínica y no en las pruebas de laboratorio.
- La microscopía y el cultivo tienen una sensibilidad baja y ni la toxina tetánica ni los anticuerpos se suelen detectar.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento requiere una combinación de desbridamiento de la herida, terapia antibiótica (penicilina, metronidazol), inmunización pasiva con globulina antitoxina y vacunación con el toxoide tetánico.
- La prevención consiste en la vacunación, que son tres dosis de toxoide tetánico seguidas de dosis de recuerdo cada 10 años.

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Palabras clave

Formador de esporas, ambiental, neurotoxina, botulismo transmitido por alimentos y del lactante, no hay vacuna.

Biología y virulencia

- Se producen varias toxinas botulínicas distintas, pero la enfermedad humana se produce principalmente por los tipos A y B; los tipos E y F se asocian también a enfermedad humana.
- La toxina botulínica impide la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que bloquea la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas, ocasionando una parálisis flácida.

Epidemiología

- Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en el suelo en todo el mundo.
- Relativamente pocos casos de botulismo en Estados Unidos pero es prevalente en los países en vías de desarrollo.
- El botulismo del lactante es la forma más común de todas en Estados Unidos; asociado con la ingesta de tierra o alimentos contaminados (sobre todo miel).

Enfermedades

- El botulismo transmitido por alimentos se caracteriza por visión borrosa, boca seca, estreñimiento y dolor abdominal con debilidad progresiva de los músculos periféricos y parálisis flácida.

- El botulismo del lactante comienza con signos inespecíficos pero progresa a parálisis flácida.
- Otras formas de botulismo son el botulismo de las heridas y el botulismo por inhalación.

Diagnóstico

- El diagnóstico de botulismo alimentario se confirma demostrando actividad de la toxina en el alimento implicado o el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente.
- El botulismo del lactante se confirma detectando la toxina en las heces o el suero de los lactantes o cultivando el microorganismo en las heces.
- El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo en la herida.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento incluye la combinación de administración de metronidazol o penicilina, la antitoxina botulínica trivalente y ventilación asistida.
- La germinación de las esporas en la comida se previene al mantener la comida a un pH ácido, con alto contenido de azúcar (p. ej., las conservas de fruta) o mediante el almacenamiento de los alimentos a 4 °C o menos.
- La toxina es termolábil, por lo que se puede destruir al calentar la comida durante 10 minutos a 60-100 °C.

Históricamente, el grupo de bacilos grampositivos anaerobios capaces de formar **endosporas** fue clasificado en el género *Clostridium*; sin embargo, algunos miembros de relevancia clínica de este género pueden clasificarse erróneamente. Rara vez se logra demostrar la presencia de esporas en el caso de algunas especies (*C. perfringens*, *C. ramosum*), otras especies son aerotolerantes y son capaces de crecer en medios de agar expuestos a aire (como *C. tertium*, *C. histolyticum*) y algunos clostridios se tiñen de manera constante como gramnegativos (p. ej., *C. ramosum*, *C. clostridioforme*). No debería sorprender que el uso de las técnicas de secuenciación genética haya provocado la reorganización de este heterogéneo grupo de microorganismos en distintos conjuntos que representan muchos nuevos géneros; sin embargo, la mayoría de las especies de *Clostridium* con importancia clínica se agrupan en el grupo de homología I y siguen dentro del género *Clostridium*. Estas bacterias constituyen el eje de este capítulo (tabla 30.1).

Los clostridios son **ubicuos** en el suelo, el agua y las aguas residuales, y forman parte de la flora microbiana normal del aparato digestivo de los animales y el ser humano. La mayoría de los clostridios son saprofitos inoocuos, pero algunos son patógenos del ser humano bien conocidos con unos antecedentes comprobados de producción de enfermedades, como la **diarrea** y la **colitis** (*C. difficile*), la **intoxicación alimentaria** (*C. perfringens*), el **tétanos** (*C. tetani*), el **botulismo** (*C. botulinum*) y la **mionecrosis** o **gangrena gaseosa** (*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. sordellii*) (tabla 30.2; cuadro 30.1). La importante capacidad patógena de los clostridios se puede atribuir a: 1) la capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales adversas mediante la formación de esporas; 2) el rápido crecimiento en un ambiente enriquecido y privado de oxígeno, y 3) la síntesis de numerosas toxinas histolíticas, enterotoxinas y neurotoxinas.

Clostridium difficile

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. difficile es un bacilo anaerobio de gran tamaño (0,5 a 1,9 por 3,0 a 17 μm) que forma libremente esporas *in vivo* y en cultivo. Los microorganismos crecen rápidamente en el cultivo, si bien las células vegetativas (células sin una espora) mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno. *C. difficile* produce una amplia variedad de ácidos grasos volátiles que le dan ese olor característico a «corral» en el cultivo.

PATOGENIA E INMUNIDAD

C. difficile produce dos toxinas: una **enterotoxina (toxina A)** y una **citotoxina (toxina B)**. La enterotoxina es quimiotáctica para los neutrófilos, con infiltración de polimorfonucleares en el íleon, lo que da lugar a la liberación de citocinas. Asimismo, la toxina A ejerce un efecto citopático que altera la unión intercelular estrecha, incrementa la permeabilidad de la pared intestinal, y una ulterior diarrea. La citotoxina provoca la despolimerización de la actina, con posterior destrucción del citoesqueleto celular tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro*. A pesar de que ambas toxinas parecen interaccionar de manera sinérgica en la patogenia de la enfermedad, las cepas negativas para la enterotoxina A aún son capaces de producir enfermedad. Por otra parte, la producción de una o ambas toxinas no parece bastar para provocar enfermedad (p. ej., el estado de portador de *C. difficile* y la presencia de concentraciones elevadas de toxinas son frecuentes en los niños pequeños, mientras que la enfermedad no lo es). Las «proteínas de la capa superficial» bacteriana desempeñan una destacada función en la unión del patógeno

TABLA 30.1 Clostridios importantes

Microorganismos	Origen histórico
<i>Clostridium</i>	<i>closter</i> , huso
<i>C. botulinum</i>	<i>botulus</i> , salchicha (el primer brote de importancia se asoció a una salchicha insuficientemente ahumada)
<i>C. difficile</i>	<i>difficile</i> , difícil (difícil de aislar y crecer; en referencia a la extrema sensibilidad al oxígeno de este microorganismo)
<i>C. perfringens</i>	<i>perfringens</i> , que atraviesa (asociado a una necrosis tisular de gran invasividad)
<i>C. septicum</i>	<i>septicum</i> , putrefactor (asociado a septicemia y una elevada mortalidad)
<i>C. tertium</i>	<i>tertium</i> , tercero (tradicionalmente, el tercer anaerobio aislado con una frecuencia mayor a partir de las heridas de guerra)
<i>C. tetani</i>	<i>tetani</i> , relacionado con la tensión (la enfermedad causada por este microorganismo se caracteriza por los espasmos musculares)

TABLA 30.2 Clostridios patógenos y enfermedades humanas asociadas^a

Especies	Enfermedad humana	Frecuencia
<i>C. difficile</i>	Diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa	Frecuente
<i>C. perfringens</i>	Infecciones de tejidos blandos (p. ej., celulitis, miositis supurativa, mionecrosis o gangrena gaseosa), intoxicación alimentaria, enteritis necrosante, septicemia	Frecuente
<i>C. septicum</i>	Gangrena gaseosa, septicemia	Infrecuente
<i>C. botulinum</i>	Botulismo	Infrecuente
<i>C. tetani</i>	Tétanos	Infrecuente
<i>C. tertium</i>	Infecciones oportunistas	Infrecuente
<i>C. sordellii</i>	Gangrena gaseosa, síndrome del shock séptico	Infrecuente

^aOtras especies de clostridio se han asociado con enfermedad humana, pero lo han hecho fundamentalmente como patógenos oportunistas, o se observan en raras ocasiones. Además, algunas especies (p. ej., *C. clostridioforme*, *C. innocuum*, *C. ramosum*) se aíslan con frecuencia pero rara vez se asocian con enfermedad.

al epitelio intestinal, la cual posibilita la producción localizada de toxinas y el ulterior daño tisular.

EPIDEMIOLOGÍA

C. difficile forma parte de la microflora intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y algunos pacientes hospitalizados. A diferencia de la creencia original de que la enfermedad por *C. difficile* se limita a los pacientes hospitalizados, actualmente se reconoce que una proporción importante de individuos con esta afección desarrollan síntomas fuera del ámbito hospitalario. En la mayoría de los casos hay un antecedente reciente de exposición a una institución asistencial, donde adquirieron el patógeno. La enfermedad se desarrolla en los individuos que reciben antibióticos debido a que estos fármacos alteran la microflora entérica normal, permitiendo el crecimiento excesivo de estos microorganismos relativamente

CUADRO 30.1 Enfermedades por clostridios: resúmenes clínicos

Clostridium difficile

Diarrea asociada a antibióticos: suele aparecer una diarrea aguda entre 5 y 10 días después del comienzo del tratamiento antibiótico (en especial, con clindamicina, penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas); puede ser breve y desaparecer de manera espontánea o bien presentar una evolución más prolongada.

Colitis pseudomembranosa: la forma más grave de enfermedad por *C. difficile* con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; se observan placas blanquecinas (pseudomembranas) sobre tejido del colon intacto en la colonoscopia.

Clostridium perfringens

Infecciones de tejidos blandos

Celulitis: edema localizado y eritema con formación de gas en tejidos blandos; generalmente es indolora.

Miositis supurativa: acumulación de pus (supuración) en los planos musculares sin necrosis muscular ni síntomas sistémicos.

Mionecrosis: destrucción rápida y dolorosa de tejido muscular; diseminación sistémica con mortalidad elevada.

Gastroenteritis

Intoxicación alimentaria: inicio rápido de espasmos musculares y diarrea acuosa en ausencia de fiebre, náuseas o vómitos; duración corta y resolución espontánea.

Enteritis necrosante: destrucción necrosante aguda del yeyuno con dolor abdominal, vómitos, diarrea sanguinolenta y peritonitis.

Clostridium tetani

Tétanos generalizado: espasmos musculares generalizados y afectación del sistema nervioso autónomo en la enfermedad grave (p. ej., arritmias cardíacas, fluctuaciones de la presión arterial, sudoración profusa, deshidratación).

Tétanos localizado: espasmos musculares limitados a un área localizada de infección primaria.

Tétanos neonatal: infección neonatal que afecta principalmente al muñón umbilical; mortalidad muy elevada.

Clostridium botulinum

Botulismo alimentario: cursa con visión borrosa, xerostomía, estreñimiento y dolor abdominal; evoluciona a debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos con parálisis flácida.

Botulismo del lactante: síntomas iniciales inespecíficos (p. ej., estreñimiento, llanto débil, fallo de medro) que evolucionan a parálisis flácida y parada respiratoria.

Botulismo de las heridas: las manifestaciones clínicas son idénticas a las de la enfermedad alimentaria, si bien el período de incubación es más prolongado y se caracteriza por un número menor de síntomas digestivos.

Botulismo por inhalación: la exposición por inhalación a la toxina del botulismo provoca un inicio súbito de la sintomatología (parálisis flácida, insuficiencia pulmonar) y una elevada mortalidad.

resistentes, o haciendo al paciente más vulnerable a la adquisición exógena de *C. difficile*. La enfermedad se desarrolla cuando el microorganismo prolifera en el colon y sintetiza sus toxinas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Hasta mediados de la década de 1970 no se apreció la relevancia clínica de *C. difficile* (v. cuadro 30.1). Este patógeno se aislaba muy raras veces en cultivos fecales y se desconocía su papel en la enfermedad en seres humanos. Los estudios sistemáticos

Caso clínico 30.1 Colitis por *Clostridium difficile*

Limaye y cols. (*J Clin Microbiol* 38:1696, 2000) publicaron una presentación clásica de enfermedad por *C. difficile* en un hombre de 60 años que recibió un trasplante de hígado 5 años antes de su ingreso hospitalario para valorar un cuadro de dolor abdominal espasmódico y diarrea intensa. Tres semanas antes de su ingreso había recibido un ciclo de 10 días de duración con trimetoprima-sulfametoxazol por vía oral por una sinusitis. A la exploración física el paciente estaba febril, con una palpación moderadamente dolorosa del abdomen. La tomografía computarizada abdominal reveló un engrosamiento del colon derecho sin abscesos. La colonoscopia puso de manifiesto numerosas placas blanquecinas con una mucosa eritematosa friable compatible con colitis pseudomembranosa. Se instauró un tratamiento empírico con metronidazol oral y levofloxacino intravenoso. El inmunoanálisis de heces para la toxina A de *C. difficile* fue negativo, pero se detectó la toxina de este patógeno tanto en el cultivo como en los análisis de citotoxicidad (la demostración del filtrado de heces causa citotoxicidad de los cultivos celulares que se neutraliza mediante antisueros específicos contra las toxinas de *C. difficile*). El tratamiento se modificó a vancomicina oral y el paciente respondió con resolución de la diarrea y del dolor abdominal. Este es un ejemplo de enfermedad grave por *C. difficile* después de la exposición a antibióticos en un paciente inmunodeprimido, con la presentación característica de colitis pseudomembranosa. Los problemas diagnósticos con los inmunoanálisis son de sobra conocidos y actualmente han sido sustituidos por análisis de reacción en cadena de la polimerasa dirigidos hacia los genes de la toxina. El metronidazol es en la actualidad el tratamiento de elección, aunque la vancomicina es una alternativa aceptable.

muestran ahora que *C. difficile* productor de toxina es la causa más frecuente de enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos, desde una diarrea autolimitada y relativamente benigna hasta una colitis pseudomembranosa grave y potencialmente mortal (figs. 30.1 y 30.2) (caso clínico 30.1).

En 2003 se describieron casos de esta enfermedad asociados a una cepa muy virulenta (denominada Q27) de *C. difficile* en comunidades y hospitales de Canadá, Estados Unidos y Europa. Esta cepa causó una forma más grave de enfermedad, con elevada mortalidad, elevada frecuencia de recaídas y más complicaciones. Inicialmente se creyó que esta mayor virulencia se relacionaba con una mayor producción de toxina combinada con la presencia de una segunda toxina, la **toxina binaria**. Sin embargo, ahora se sabe que la virulencia de *C. difficile* es más compleja y no se puede atribuir a genotipos específicos, sino que se atribuye a múltiples fenotipos virulentos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El aislamiento del microorganismo en el coprocultivo confirma la colonización, pero no la enfermedad, por lo que el diagnóstico de la enfermedad por *C. difficile* se confirmaba tradicionalmente mediante la demostración de la presencia de la enterotoxina o la citotoxina en una muestra fecal procedente de un paciente con síntomas clínicos compatibles con esta entidad o la detección de genes de la toxina A y B de *C. difficile* directamente en muestras clínicas por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Actualmente se dispone de análisis moleculares comerciales con

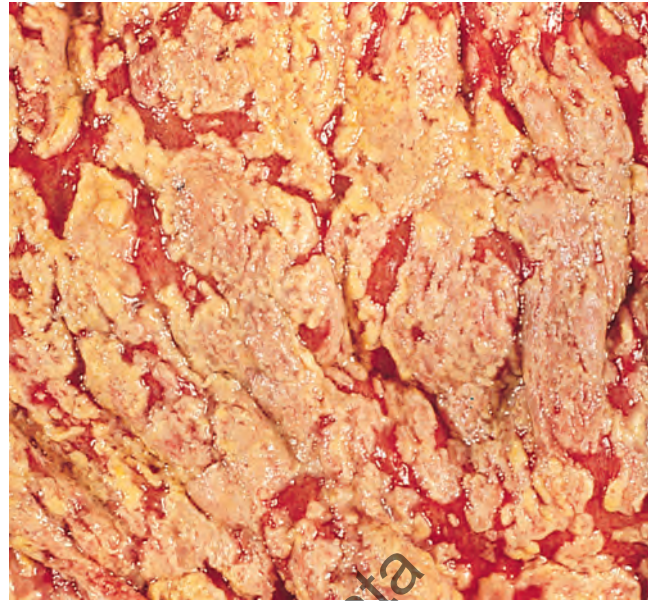


Fig. 30.1 Colitis asociada a antibióticos: corte macroscópico de la luz del colon. Obsérvense las placas blancas de fibrina, la mucosidad y las células inflamatorias que recubren la mucosa intestinal normal roja.

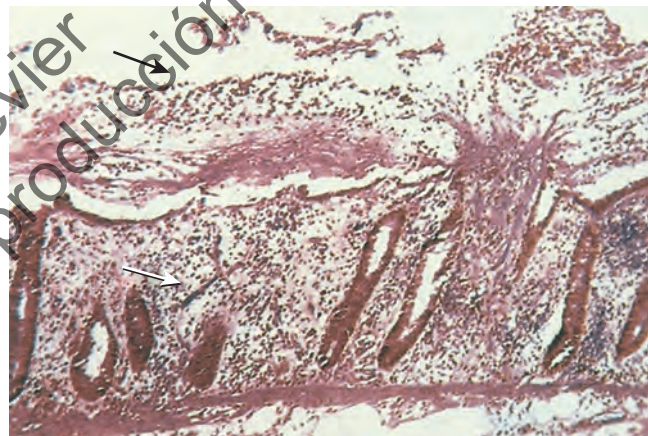


Fig. 30.2 Colitis asociada a antibióticos producida por *Clostridium difficile*. Sección histológica del colon que revela una intensa respuesta inflamatoria, con la «placa» (flecha negra) característica que recubre la mucosa intestinal intacta (flecha blanca) (tinción de hematoxilina-eosina). (De Lambert, H.P., Farrar, W.E. [eds.], 1982. *Infectious Diseases Illustrated*. Gower, London, UK)

sensibilidad y especificidad elevadas que proporcionan resultados pocas horas después de recogida la muestra.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La retirada de los antibióticos implicados (p. ej., ampicilina, clindamicina, fluoroquinolonas) suele ser suficiente para mejorar la enfermedad leve. Sin embargo, es necesario el tratamiento específico con **metronidazol** o **vancomicina** para el control de la diarrea o la colitis graves. Puede haber recaídas de hasta el 20 o el 30% de los pacientes después de finalizar la terapia, porque solo las formas vegetativas de *C. difficile* mueren con los antibióticos; las esporas son resistentes. Una segunda tanda de tratamiento con el mismo antibiótico suele ser de utilidad, aunque están bien descritas las recaídas múltiples en algunos pacientes. Una estrategia novedosa para tratar la enfermedad recurrente consiste en la infusión de

contenido fecal desde un donante sano («rePOOPulate», repoblación fecal) en el intestino de un paciente enfermo. Los «trasplantes fecales» han logrado un éxito notable, lo que ilustra el hecho de que *C. difficile* no se establece cuando existe una población entérica sana de bacterias. Es difícil prevenir la enfermedad porque el microorganismo es frecuente en los hospitales, fundamentalmente en las zonas adyacentes a los pacientes infectados (como camas, aseos). Las esporas de *C. difficile* son difíciles de eliminar, a no ser que se apliquen medidas estrictas de limpieza y mantenimiento; por tanto, el microorganismo puede contaminar el ambiente durante muchos meses y puede constituir el principal origen de los brotes nosocomiales de la enfermedad por *C. difficile*.

Clostridium perfringens

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. perfringens es un bacilo grampositivo rectangular de gran tamaño (0,6 a 2,4 × 1,3 a 19 μm) (fig. 30.3), que rara vez forma esporas, ya sea en condiciones in vivo o tras su cultivo in vitro, importante característica que diferencia a esta especie de otros clostridios. Las colonias de *C. perfringens* son también características por su crecimiento y extensión rápidos en los medios de laboratorio y la producción de β-hemólisis en los medios que contienen sangre (fig. 30.4). La síntesis de una o más de las «principales toxinas letales» por *C. perfringens* (toxinas alfa, beta, épsilon y iota) se utiliza para subdividir a las cepas en cinco tipos (de A a E).

PATOGENIA E INMUNIDAD

La **toxina alfa**, producida por los cinco tipos de *C. perfringens*, es una lecitinasa (fosfolipasa C) capaz de lisar eritrocitos, plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Esta toxina provoca una hemólisis masiva junto con un incremento de la permeabilidad vascular y de la hemorragia (la cual se ve potenciada por la destrucción de las plaquetas), destrucción tisular, toxicidad hepática y disfunción miocárdica (bradicardia, hipotensión). La **toxina beta** es la responsable de la estasis intestinal, la destrucción de la mucosa con formación de lesiones necróticas y la evolución a una enteritis necrótica. La **toxina épsilon**, una protoxina, se activa por la tripsina y aumenta la permeabilidad vascular de la pared del tubo digestivo. La **toxina iota**, la cuarta toxina letal que produce *C. perfringens* de tipo E, tiene una actividad necrosante y aumenta la permeabilidad vascular.

La **enterotoxina** de *C. perfringens* es sintetizada principalmente por las cepas A y su actividad se ve potenciada por la exposición a tripsina. La enterotoxina se produce durante la fase de transición desde las células vegetativas hasta las esporas, y se libera en el entorno alcalino del intestino delgado cuando las células están sometidas a las fases finales de la formación de esporas (**esporulación**). La enterotoxina liberada se une a los receptores de la membrana del borde en cepillo del epitelio del intestino delgado en el íleon (fundamentalmente) y en el yeyuno, pero no en el duodeno. La inserción de la toxina en la membrana celular modifica su estructura y conlleva una alteración de la permeabilidad de membrana y la pérdida de líquidos e iones. Por otra parte, la enterotoxina también actúa como un superantígeno que estimula la actividad de los linfocitos T.

EPIDEMIOLOGÍA

C. perfringens tipo A habita con frecuencia en el aparato digestivo del ser humano y de los animales, y tiene una amplia distribución en la naturaleza, fundamentalmente en el suelo y en el agua contaminados por heces. Las esporas se forman en

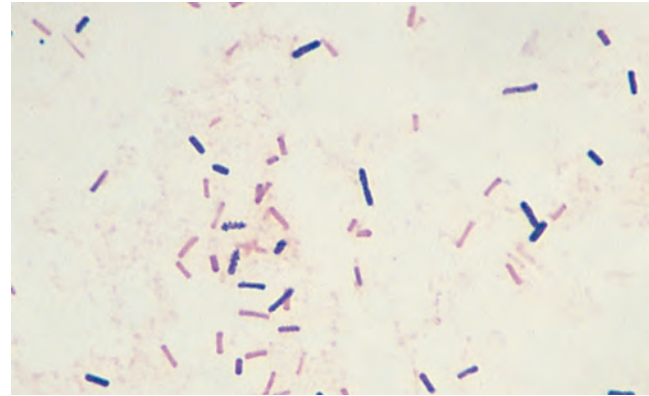


Fig. 30.3 Tinción de Gram de *Clostridium perfringens* en una muestra de una herida. Obsérvense la forma rectangular de los bacilos, la presencia de muchos bacilos decolorados que parecen gramnegativos y la ausencia de esporas y células sanguíneas.



Fig. 30.4 Crecimiento de *Clostridium perfringens* en agar sangre de cordero. Obsérvense las colonias planas que crecen de forma extendida y la actividad hemolítica del microorganismo. *C. perfringens* se puede identificar de manera preliminar por el hallazgo de una zona de hemólisis completa (producida por la toxina θ) y una zona más amplia de hemólisis parcial (producida por la toxina α), en combinación con la morfología microscópica característica.

condiciones ambientales adversas y pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados. Las cepas de los tipos B a E no sobreviven en el suelo, pero pueden colonizar el aparato digestivo de los animales y algunas veces del ser humano. *C. perfringens*, sobre todo el tipo A, origina la mayoría de las infecciones en el ser humano, incluidas las infecciones de tejidos blandos, las intoxicaciones alimentarias, la enteritis necrosante y la septicemia.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

C. perfringens puede causar una variedad de infecciones de tejidos blandos, que incluyen **celulitis** (fig. 30.5), fascitis o **miositis supurativa** y **mionecrosis** o gangrena gaseosa con formación de gas en el tejido blando. La mionecrosis por clostridios suele deberse a *C. perfringens*, aunque otras especies, sobre todo *C. septicum*, también pueden producirla. Es una enfermedad que pone en peligro la vida e ilustra el gran potencial de virulencia de los clostridios histotóxicos. El inicio de la enfermedad, caracterizado por un intenso dolor, se suele desarrollar a lo largo de la semana siguiente a la introducción de los clostridios en un tejido como consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica.



Fig. 30.5 Celulitis por clostridios. Los clostridios se pueden introducir en los tejidos durante la cirugía o por una herida traumática. Este paciente había sufrido una fractura abierta de la tibia. Cinco días después de la lesión, la piel se decoloró y se formaron ampollas y necrosis. Había un exudado serosanguinolento y gas subcutáneo, pero no había indicios de necrosis muscular. El paciente se recuperó sin incidencias. (De Lambert, H.P., Farrar, W.E. [eds.], 1982. *Infectious Diseases Illustrated*. Gower, London, UK.)

Este inicio se ve pronto seguido por una extensa necrosis muscular, *shock*, insuficiencia renal y muerte, a menudo durante los 2 días siguientes al comienzo del cuadro. El examen macroscópico del músculo muestra tejidos necróticos desvitalizados. El gas que se ve en los tejidos está producido por la actividad metabólica de las bacterias que se dividen rápidamente (de ahí el nombre de **gangrena gaseosa**). La tinción de Gram del tejido o exudado tomado de la herida de un paciente con mionecrosis por *C. perfringens* pone de manifiesto la presencia de un gran número de bacilos grampositivos rectangulares en ausencia de células inflamatorias (debido a la lisis causada por las toxinas sintetizadas por los clostridios). Las toxinas de los clostridios originan habitualmente hemólisis y hemorragia importantes (v. cuadro 30.1).

La **intoxicación alimentaria por clostridios** (caso clínico 30.2), una intoxicación relativamente frecuente pero que en muchas ocasiones se pasa por alto, se caracteriza por: 1) un período de incubación breve (de 8 a 12 horas); 2) una presentación clínica que incluye espasmos abdominales y diarrea acuosa, pero que no cursa con fiebre, náuseas ni vómitos, y 3) una evolución clínica de duración menor de 24 horas. La enfermedad es consecuencia del consumo de productos cárnicos (como ternera, pollo y pavo) contaminados por un gran número de células (10^8 a 10^9 microorganismos) de *C. perfringens* tipo A productor de enterotoxina. El mantenimiento de alimentos contaminados a temperaturas inferiores a 60 °C posibilita la germinación de las esporas que han sobrevivido al proceso de cocinado y su posterior multiplicación hasta alcanzar unas elevadas concentraciones. La refrigeración rápida de los alimentos después de su preparación evita este crecimiento bacteriano. Por otro lado, el recalentamiento de los alimentos a 74 °C destruye la enterotoxina termolábil.

La **enteritis necrosante** (también denominada **enteritis necroticans** o **pig-bel**) es un proceso necrosante agudo infrecuente que afecta al yeyuno y se caracteriza por un dolor abdominal agudo, vómitos, diarrea sanguinolenta, ulceración del intestino delgado y perforación de la pared intestinal, lo que origina peritonitis y *shock*. La mortalidad de los pacientes

Caso clínico 30.2 Gastroenteritis por *Clostridium perfringens*

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron dos brotes de gastroenteritis por *C. perfringens* asociados al consumo de ternera picada durante las celebraciones del día de San Patricio (MMWR 43:137, 1994). El 18 de marzo de 1993 el Cleveland City Health Department recibió llamadas telefónicas de 15 personas que enfermaron tras consumir carne picada comprada en una charcutería. Tras dar publicidad al brote, 156 personas más contactaron con el Health Department refiriendo una historia parecida. Además de diarrea, el 88% de los pacientes tenían dolores cólicos abdominales y el 13% vómitos, que aparecieron una media de 12 horas tras la ingesta de la carne implicada. Una investigación demostró que la tienda había adquirido 700 kg de carne cruda curada en sal y la dejó cocer durante 3 horas a partir del día 12 de marzo, para posteriormente dejarla enfriar a temperatura ambiente y luego refrigerarla. Durante los días 16 y 17 de marzo esta carne fue sacada del frigorífico, calentada a 48,8 °C y servida. Los cultivos de la carne demostraron más de 10^5 colonias de *C. perfringens* por gramo. El Health Department recomendó que cuando no sea posible servir la carne de forma inmediata tras cocinarla, se debería enfriar con rapidez en hielo y posteriormente refrigerarla. Antes de servirla, se debería haber calentado al menos hasta 74 °C para destruir la enterotoxina termolábil.

afectados por esta infección se acerca al 50%. La toxina beta producida por *C. perfringens* tipo C es la responsable de esta entidad. La enteritis necrótica es más frecuente en Papúa Nueva Guinea, aunque se describen casos esporádicos en otros países. Esto es consecuencia de los hábitos alimentarios de la población, en la que la enfermedad puede seguir al consumo de carne de cerdo contaminada, poco hecha, acompañada de batata. La batata contiene un inhibidor termorresistente de la tripsina que protege a la toxina beta contra su inactivación por la tripsina. Otros factores de riesgo de la enfermedad son la exposición a un gran número de microorganismos y la malnutrición (con pérdida de la actividad proteolítica que inactiva la enterotoxina).

El aislamiento de *C. perfringens* o de otras especies de clostridios de los hemocultivos constituye un motivo de alarma. Sin embargo, más de la mitad de las cepas carecen de significación clínica, y representan una bacteriemia transitoria o, con más frecuencia, la contaminación del cultivo por clostridios que colonizan la piel. Los pacientes con una **septicemia** clínicamente relevante que complica otras infecciones (como mionecrosis, enteritis necrosante) se manifestarán con un cuadro llamativo con hemólisis masiva y *shock* séptico devastador.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El laboratorio se limita a desempeñar un papel de confirmación en el diagnóstico de las infecciones de tejidos blandos por clostridios debido a que el tratamiento se debe instaurar inmediatamente. La detección al microscopio de bacilos grampositivos en las muestras clínicas, generalmente en ausencia de leucocitos, puede ser un hallazgo muy útil como consecuencia de la morfología característica de estos microorganismos. El cultivo de estas bacterias anaerobias también resulta relativamente sencillo. En condiciones adecuadas, *C. perfringens* se puede dividir cada 8-10 minutos, por lo que su crecimiento en los medios de agar y en los caldos de hemocultivo

se puede detectar después de una incubación de solo unas horas. La implicación de *C. perfringens* en una intoxicación alimentaria se demuestra mediante el aislamiento de más de 10^5 microorganismos por gramo de alimento, o más de 10^6 bacterias por gramo de heces recogidas el primer día siguiente al inicio de la enfermedad. Se han desarrollado inmunoanálisis para la detección de la enterotoxina en las muestras fecales. Sin embargo, la intoxicación alimentaria por clostridios es sobre todo un diagnóstico clínico y habitualmente no se emplean cultivos ni inmunoanálisis en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de esta infección.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones de tejidos blandos asociadas a *C. perfringens*, como la miositis supurativa y la mionecrosis, se deben tratar de manera intensiva mediante intervenciones de **desbridamiento quirúrgico** y **altas dosis de penicilina**. El tratamiento con oxígeno hiperbárico se ha usado en estas infecciones, aunque sus resultados no son concluyentes. A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades es desfavorable y su mortalidad comprende entre un 40 y un 100%. Las infecciones de tejidos blandos menos graves y localizadas se pueden tratar con éxito mediante el desbridamiento y la administración de penicilina.

Las intoxicaciones alimentarias por clostridios se tratan con rehidratación oral y en los casos graves con líquidos y electrolitos por vía intravenosa. No se recomienda el tratamiento antibiótico, ya que se trata de una enfermedad que se resuelve de forma espontánea (es decir, la diarrea elimina las bacterias del tubo digestivo y la microflora intestinal normal vuelve a establecerse por sí sola).

La exposición a *C. perfringens* es difícil de evitar como consecuencia de la distribución ubicua de estos microorganismos. La enfermedad requiere la introducción de los clostridios en tejidos desvitalizados y el mantenimiento de un ambiente anaerobio favorable para el crecimiento bacteriano. Por tanto, el cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica pueden ser muy importantes en la prevención de la mayoría de las infecciones.

Clostridium tetani

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. tetani es un bacilo esporulado móvil de gran tamaño ($0,5 \times 2 \times 2$ a $18 \mu\text{m}$). El microorganismo produce esporas terminales redondeadas que le dan el aspecto de palillo de tambor. Al contrario que *C. perfringens*, *C. tetani* tiene dificultades para crecer debido a su gran sensibilidad a la toxicidad del oxígeno y, cuando se detecta su desarrollo en medios de agar, aparece generalmente formando una película sobre su superficie en lugar de colonias separadas. Las bacterias tienen actividad proteolítica, aunque son incapaces de fermentar carbohidratos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Aunque las células vegetativas de *C. tetani* mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno, la formación de esporas permite al microorganismo sobrevivir en las condiciones más adversas. De mayor significación es la producción de dos toxinas por *C. tetani*, una hemolisina lábil al oxígeno (**tetanolisina**) y una neurotoxina termolábil codificada por un plásmido (**tetanospasmina**). El plásmido que porta el gen de la tetanospasmina no es conjugativo, de modo que una cepa no toxigénica de *C. tetani* no se puede transformar en otra toxigénica. La tetanolisina está relacionada serológicamente con la estreptolisina O y las hemolisinas producidas por *C. perfringens* y *Listeria monocytogenes*;

sin embargo, se desconoce cuál es la significación clínica de la tetanolisina, ya que el oxígeno y el colesterol sérico la inhiben.

La tetanospasmina se produce durante la fase estacionaria de crecimiento, se libera cuando la célula se lisa y es responsable de las manifestaciones clínicas del tétanos. La tetanospasmina (una **toxina A-B**) se sintetiza como un único péptido de 150.000 Da y se escinde en una subunidad ligera (cadena A) y en una subunidad pesada (cadena B) por una proteasa endógena cuando la célula libera la neurotoxina. Las dos cadenas permanecen unidas por un enlace disulfuro y por fuerzas no covalentes. El dominio de unión a carbohidratos de la cadena pesada (100.000 Da), la porción carboxilo-terminal, se une a receptores de ácido siálico específicos (p. ej., polisialogangliósidos) y otras glucoproteínas adyacentes en la superficie de las neuronas motoras. Las moléculas intactas de toxina se internalizan en vesículas endosómicas y se transportan desde el axón neuronal hacia el soma de la neurona motora localizado en la médula espinal. En este compartimento, el endosoma se acidifica y provoca un cambio conformacional en el dominio N-terminal de la cadena pesada, su inserción en la membrana endosómica y el paso de la cadena ligera de la toxina al citoplasma celular. La cadena ligera es una **endopeptidasa de zinc** que escinde algunas proteínas clave implicadas en el tráfico y la liberación de los neurotransmisores. En concreto, la tetanospasmina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de los neurotransmisores inhibidores** glicina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ello comporta una actividad sináptica excitadora carente de regulación en las neuronas motoras que provoca una **parálisis espástica**. La unión de la toxina es irreversible, por lo que la recuperación depende de la formación de nuevas terminaciones axónicas.

EPIDEMIOLOGÍA

C. tetani es **ubicuo**. Se encuentra en el suelo fértil y coloniza de manera transitoria el aparato digestivo de muchos animales, incluido el ser humano. Las formas vegetativas de *C. tetani* son muy sensibles a la toxicidad del oxígeno, pero los microorganismos forman esporas con facilidad y pueden sobrevivir en la naturaleza durante períodos prolongados. La enfermedad es relativamente infrecuente en Estados Unidos debido a la alta incidencia de inmunidad que ha logrado la vacunación. En 2017 se describieron solo 33 casos y la enfermedad afecta principalmente a pacientes ancianos con una disminución de la inmunidad. Sin embargo, el tétanos origina todavía muchas muertes en países en vías de desarrollo donde no se dispone de vacunación o esta no se efectúa de una forma rigurosa. Se estima que ocurren más de 1 millón de casos cada año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad comprendida entre un 30 y un 50%. Al menos la mitad de las muertes se registra en neonatos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El período de incubación del tétanos varía desde unos pocos días hasta semanas. La duración del período de incubación está directamente relacionada con la distancia de la herida primaria al sistema nervioso central (caso clínico 30.3; v. cuadro 30.1).

El **tétanos generalizado** es la forma más frecuente. La afectación de los músculos maseteros (**trismo**) es el signo inicial en un gran número de pacientes. La sonrisa característica que resulta de la contracción mantenida de los músculos faciales se conoce como **risa sardónica** (fig. 30.6). Otros signos precoces son el babeo, la sudoración, la irritabilidad y los espasmos persistentes de la espalda (**opistótonos**) (fig. 30.7). El sistema nervioso autónomo está afectado en los pacientes con enfermedad más grave; los signos y síntomas incluyen arritmias cardíacas, fluctuaciones de la tensión arterial, sudoración profusa y deshidratación.

Caso clínico 30.3 Tétanos

La siguiente es una historia típica de un paciente con tétanos (CDC, *MMWR* 51:613-615, 2002). Un hombre de 86 años acudió al médico por haberse clavado una astilla en la mano derecha 3 días antes mientras trabajaba en el jardín. No recibió vacuna de toxoide tetánico ni inmunoglobulina tetánica. A los 7 días desarrolló faringitis y pasados 3 días más acudió al hospital local con dificultad para hablar, deglutir y respirar, y con dolor torácico y desorientación. Fue ingresado con un diagnóstico de ictus. Al cuarto día de ingreso, desarrolló rigidez de nuca e insuficiencia respiratoria que obligaron a realizar una traqueostomía con ventilación mecánica. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos, donde se estableció el diagnóstico clínico de tétanos. A pesar del tratamiento con toxoide e inmunoglobulina tetánica, el paciente falleció 1 mes después del ingreso. Este caso ilustra que *C. tetani* es ubicuo en el suelo, que puede contaminar heridas relativamente menores y que puede progresar de forma inexorable con síntomas neurológicos si no se trata a los pacientes.

Otra forma de enfermedad por *C. tetani* es el **tétanos localizado**, en donde la enfermedad permanece confinada a la musculatura del lugar de la infección primaria. Una variante es el **tétanos cefálico**, en el que la localización primaria de la infección es la cabeza. Al contrario de lo que ocurre en los sujetos aquejados de tétanos localizado, el pronóstico del tétanos cefálico es muy desfavorable.

El **tétanos neonatal** (*tetanus neonatorum*) se asocia de forma característica a una infección inicial del muñón umbilical que progresa hasta generalizarse. La mortalidad infantil es superior al 90%, y hay trastornos del desarrollo en los supervivientes. Esta enfermedad se restringe de manera casi exclusiva a los países en vías de desarrollo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico del tétanos, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades por clostridios, se elabora a partir de la presentación clínica. La detección microscópica de *C. tetani* o su recuperación a partir de un cultivo es útil, pero generalmente no permite establecer el diagnóstico. Los resultados de los cultivos únicamente son positivos en alrededor del 30% de los pacientes con tétanos, ya que la enfermedad se puede producir con un número relativamente pequeño de microorganismos y las bacterias de crecimiento lento mueren rápidamente cuando se exponen al aire. En el paciente no se detecta la toxina ni los anticuerpos dirigidos contra la toxina debido a que esta se une con rapidez a las neuronas motoras para ser internalizada. Si se aísla el microorganismo en el cultivo, la producción de toxina por la cepa así aislada se puede confirmar mediante la prueba de neutralización de la antitoxina tetánica en ratones (una técnica que tan solo se lleva a cabo en laboratorios de referencia).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La mortalidad asociada al tétanos ha disminuido de forma ininterrumpida a lo largo del siglo pasado como consecuencia, en gran medida, de la disminución de la incidencia del tétanos en Estados Unidos. La mortalidad más elevada se registra en los recién nacidos y en los sujetos en los que el período de incubación es inferior a 1 semana.

El tratamiento del tétanos requiere el **desbridamiento** de la herida primaria (la cual puede mostrar un aspecto inocuo),



Fig. 30.6 Espasmo facial y risa sardónica en un paciente con tétanos. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)



Fig. 30.7 Un niño con tétanos y opistótonos, como resultado de los espasmos persistentes de los músculos de la espalda. (De Emond, R.T., Rowland, H.A.K., Welsby P., 1995. *Colour Atlas of Infectious Diseases*, third ed. Wolfe. London, UK.)

la administración de **penicilina** o **metronidazol** para destruir las bacterias y reducir la producción de toxina, la **vacunación pasiva** con inmunoglobulina tetánica humana para neutralizar la toxina libre y la **vacunación** con el toxoide tetánico, ya que la infección no confiere inmunidad. El metronidazol y la penicilina tienen una actividad equivalente contra *C. tetani*; sin embargo, algunos autores recomiendan el tratamiento con metronidazol porque la penicilina, al igual que la tetanospasmina, inhibe la actividad del GABA, lo que puede producir excitabilidad del sistema nervioso central. La toxina unida a las terminaciones nerviosas se encuentra protegida contra la acción de los antibióticos. Por tanto, los efectos tóxicos se deben controlar sintomáticamente hasta restablecer la regulación de la transmisión sináptica. La vacunación con una serie de tres dosis de toxoide tetánico seguida de dosis de recuerdo cada 10 años es muy eficaz para prevenir el tétanos.

Clostridium botulinum

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. botulinum, el agente etiológico del botulismo, engloba un grupo heterogéneo de bacilos anaerobios formadores de esporas, de tamaño grande (0,6 a 1,4 × 3 a 20,2 μm) y necesidades nutricionales exigentes. Estas bacterias se subdividen en cuatro grupos en función

de sus propiedades fenotípicas y genéticas, y representan con claridad cuatro especies que tradicionalmente se han clasificado dentro de una única especie, *C. botulinum*. Se han descrito siete toxinas botulínicas antigénicamente diferentes (de la A a la G); la enfermedad en el ser humano se asocia a los tipos A, B, E y F. Otras especies de clostridios son capaces de producir toxinas botulínicas, como *C. butyricum* (toxina tipo E), *C. baratii* (toxina tipo F) y *C. argentinense* (toxina tipo G). La enfermedad del ser humano rara vez se ha relacionado con *C. butyricum* y *C. baratii*, y no se ha demostrado de manera concluyente su asociación a *C. argentinense*.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Al igual que sucede en el caso de la toxina del tétanos, la toxina fabricada por *C. botulinum* es una proteína precursora de 150.000 Da (toxina A-B) formada por una pequeña subunidad (cadena ligera o cadena A) con actividad de **endopeptidasa de zinc** y una subunidad no toxigénica de gran tamaño (cadena pesada o cadena B). A diferencia de la neurotoxina del tétanos, la toxina de *C. botulinum* forma complejos con proteínas no tóxicas que protegen a la neurotoxina durante su estancia en el tubo digestivo (lo cual resulta innecesario para la toxina del tétanos). La porción carboxilo-terminal de la cadena pesada de la toxina botulínica se une a receptores específicos de ácido siálico y a glucoproteínas (distintas de las ocupadas por la tetanosospasmina) de la superficie de neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. Asimismo, a diferencia de la tetanosospasmina, la neurotoxina de *C. botulinum* permanece en la zona de unión neuromuscular. La acidificación del endosoma estimula la liberación de la cadena ligera mediada por la cadena pesada N-terminal. A continuación, la endopeptidasa de la toxina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de acetilcolina**, inhibiendo la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas. Puesto que la excitación del músculo precisa de la presencia de acetilcolina, la presentación clínica del botulismo es una **parálisis flácida**. Como en el caso del tétanos, la recuperación de la función tras un episodio de botulismo exige la regeneración de las terminaciones neuronales.

EPIDEMIOLOGÍA

C. botulinum se suele aislar a partir del suelo y de las muestras de agua en todo el mundo. En Estados Unidos, las cepas del tipo A se encuentran fundamentalmente en los terrenos neutros o alcalinos del oeste del río Misisipi; las cepas del tipo B se localizan principalmente en los suelos orgánicos ricos de la región oriental del país, y las cepas del tipo E se detectan solamente en los suelos húmedos. A pesar del frecuente aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras edáficas, la entidad es infrecuente en Estados Unidos. En 2017, se notificó un total de 177 casos, incluidos 137 casos de botulismo en lactantes.

Se han identificado las cuatro formas siguientes de botulismo: 1) la forma clásica o botulismo alimentario; 2) el botulismo del lactante; 3) el botulismo de las heridas, y 4) el botulismo por inhalación. En Estados Unidos se observan anualmente menos de 25 casos de **botulismo alimentario**; la mayoría de los casos se asocian al consumo de conservas de elaboración casera (toxinas de los tipos A y B), y alguna vez lo hacen con el consumo de pescado en conserva (toxina tipo E). El alimento puede no parecer en mal estado, pero incluso con solo probarlo puede producirse un cuadro clínico completo. El **botulismo del lactante** es más frecuente, y se ha asociado al consumo de alimentos (miel, leche infantil en polvo) contaminados por esporas de *C. botulinum* e ingesta de tierra y polvo contaminados por esporas (que actualmente es la fuente de exposición más frecuente en los lactantes). La incidencia del **botulismo de las heridas** no se conoce, pero la enfermedad es muy rara. El

Caso clínico 30.4 Botulismo alimentario por zumo de zanahoria envasado

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron un brote de botulismo de origen alimentario por zumo de zanahoria contaminado (MMWR 55:1098, 2006). El 8 de septiembre de 2006 tres pacientes acudieron al hospital del Condado de Washington, Georgia, por parálisis de pares craneales con parálisis flácida descendente progresiva que conllevó insuficiencia respiratoria. Los pacientes habían comido juntos el día anterior. Como se sospechó botulismo, se empezó el tratamiento con antitoxina botulínica. Los síntomas neurológicos no progresaron, pero los pacientes siguieron ingresados en el hospital con respirador. Un estudio demostró que los pacientes habían consumido zumo de zanahoria comercial. Se detectó toxina botulínica de tipo A en el suero y las heces de los tres pacientes, y en los restos del zumo no consumido. Otro paciente fue también hospitalizado por insuficiencia respiratoria y parálisis descendente tras tomar zumo de zanahoria en el estado de Florida. Dado el bajo contenido ácido del zumo de zanahoria (pH 6), las esporas de *C. botulinum* pueden germinar y producir toxina si se deja el zumo contaminado a temperatura ambiente.

botulismo por inhalación supone un destacado motivo de preocupación en la era del bioterrorismo. La toxina del botulismo se ha concentrado para su diseminación en forma de partículas transportadas por el aire como arma biológica. Cuando se administra por esta vía, la enfermedad por inhalación se caracteriza por su rápido comienzo y su alta mortalidad.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los pacientes con **botulismo transmitido por los alimentos** (caso clínico 30.4) suelen presentar un cuadro de debilidad y de mareo entre 1 y 3 días después del consumo del alimento contaminado. Los signos iniciales de la enfermedad son visión borrosa y pupilas fijas y dilatadas, xerostomía (indicador de los efectos anticolinérgicos de la toxina), estreñimiento y dolor abdominal. No se observa fiebre. La debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos se desarrolla en pacientes con enfermedad progresiva (parálisis flácida), y la muerte se suele atribuir a la parálisis respiratoria. Los pacientes conservan la sensibilidad durante toda la enfermedad. A pesar del tratamiento intensivo, la enfermedad continúa su evolución como consecuencia de la unión irreversible de la neurotoxina, lo cual inhibe la liberación de los neurotransmisores excitadores durante un período prolongado de tiempo. La recuperación completa de los afectados necesita muchas veces meses o años, o hasta que las terminaciones nerviosas afectadas vuelvan a crecer. La mortalidad de los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos, que anteriormente se acercaba al 70%, se ha reducido al 5-10% debido al perfeccionamiento del tratamiento complementario, fundamentalmente en el abordaje de las complicaciones respiratorias (v. cuadro 30.1).

El **botulismo del lactante** (caso clínico 30.5) se describió por primera vez en 1976 y actualmente constituye la forma más frecuente de botulismo en Estados Unidos. En contraposición con el botulismo alimentario, esta enfermedad se debe a la acción de una neurotoxina producida *in vivo* por las células *C. botulinum* que colonizan el aparato digestivo de los lactantes. Aunque los adultos están expuestos a estos microorganismos en la dieta, *C. botulinum* es incapaz de sobrevivir en su intestino. Sin embargo, en ausencia

Caso clínico 30.5 Botulismo del lactante

En enero de 2003 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron cuatro casos de botulismo del lactante (*MMWR* 52:24, 2003). A continuación, se describe uno de los casos. Un lactante de 10 semanas de vida con antecedentes de estreñimiento durante el primer mes fue ingresado en el hospital con dificultad para succionar y deglutir durante 2 días. El lactante estaba irritable y había perdido la expresión facial, además de tener debilidad muscular generalizada y estreñimiento. Se necesitó ventilación mecánica durante 10 días por insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de botulismo del lactante se estableció a los 29 días de los primeros síntomas cuando se detectó *C. botulinum* productor de toxina de tipo B en los cultivos enriquecidos de las heces. El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa contra el botulismo (BIG-IV) y recibió el alta totalmente recuperado a los 20 días. A diferencia del botulismo alimentario, el diagnóstico del botulismo del lactante se realiza identificando el microorganismo en las heces del niño.

de microorganismos intestinales competidores, el patógeno se puede establecer en el aparato digestivo de los lactantes. Esta entidad afecta de forma característica a los niños menores de 1 año (sobre todo de edades comprendidas entre 1 y 6 meses), y los síntomas son inespecíficos en su fase inicial (p. ej., estreñimiento, llanto débil o «fallo de medro»). Se puede desarrollar una enfermedad progresiva con parálisis flácida e insuficiencia respiratoria; sin embargo, la mortalidad de los casos demostrados de botulismo del lactante es muy baja (1-2%). Algunas muertes de niños que se atribuyen a otras causas (p. ej., síndrome de la muerte súbita del lactante) podrían deberse, en realidad, a casos de botulismo.

Como su nombre indica, el **botulismo de las heridas** se desarrolla como consecuencia de la producción de toxina de *C. botulinum* en las heridas contaminadas. Aunque los síntomas de la enfermedad son idénticos a los de la infección transmitida por los alimentos, el período de incubación es generalmente más largo (4 días o más), y los síntomas del aparato digestivo son menos notorios.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico clínico de botulismo alimentario se confirma mediante la demostración de la actividad de la toxina en los alimentos implicados o en el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente. El botulismo del lactante se confirma mediante la identificación de la toxina en las heces o el suero del niño o cultivando el microorganismo en las heces. El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo de la herida. Es más probable encontrar actividad de la toxina en fases iniciales de la enfermedad. Ninguna prueba de detección de botulismo alimentario dispone de una sensibilidad mayor del 60%; por el contrario, la toxina se detecta en el suero de más del 90% de los lactantes aquejados de botulismo.

El aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras contaminadas por otros microorganismos (p. ej., heces, heridas) se puede potenciar mediante el calentamiento de la muestra durante 10 minutos a 80 °C con el propósito de destruir todas las bacterias no formadoras de esporas. El cultivo de la muestra calentada en medios de cultivo anaerobios enriquecidos hace posible la germinación de las esporas termorresistentes de *C. botulinum*. La demostración de la producción de toxina (la cual se suele llevar a cabo en laboratorios de salud pública) se debe hacer con un bioensayo de ratón. Este procedimiento consiste en la preparación de dos alícuotas de la cepa, mezclando una alícuota con la antitoxina, e inoculando por vía intraperitoneal

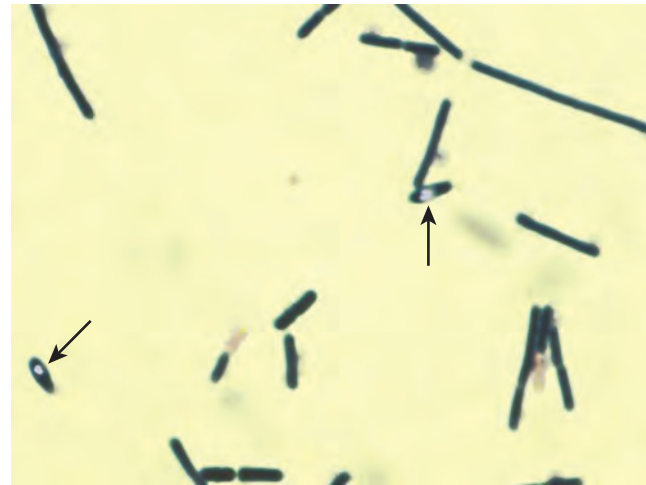


Fig. 30.8 *Clostridium septicum*: obsérvese la presencia de las esporas (flechas) en el interior de los bacilos.

cada una de las dos alícuotas en los animales. Si el tratamiento con la antitoxina confiere protección a los ratones, se confirma la actividad de la toxina. Se deben analizar muestras de los alimentos implicados, así como muestras de heces y del suero del paciente, con el fin de determinar la actividad de la toxina.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los pacientes con botulismo necesitan las siguientes medidas terapéuticas: 1) **soporte ventilatorio** adecuado; 2) eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante el uso de lavados gástricos y tratamiento con **metronidazol** o **penicilina**, y 3) la administración de la **antitoxina botulínica trivalente** contra las toxinas A, B y E para inactivar la toxina libre circulante en el torrente circulatorio. La ventilación adecuada es muy importante para disminuir la mortalidad. No se desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos después de la enfermedad, por lo que los pacientes siguen siendo vulnerables al botulismo.

La enfermedad se previene mediante la destrucción de las esporas de los alimentos (casi imposible por razones prácticas), al evitar la germinación de las esporas (al mantener los alimentos en un pH ácido o almacenados a una temperatura de 4 °C o menos) o por la destrucción de la toxina preformada (todas las toxinas del botulismo se inactivan al ser calentadas a una temperatura comprendida entre 60 y 100 °C durante 10 minutos). El botulismo del lactante se ha asociado al consumo de miel contaminada por esporas de *C. botulinum*, por lo que los niños menores de 1 año no deberían consumir este producto.

Otras especies de *Clostridium*

Se han asociado muchas otras especies de clostridios a enfermedades clínicamente significativas. Su virulencia se debe a su capacidad para sobrevivir a la exposición al oxígeno formando esporas y a la producción de muchas toxinas y enzimas diferentes. *C. septicum* (figs. 30.8 y 30.9) es un patógeno especialmente importante debido a que es una causa de mionecrosis no traumática y a menudo está presente en los pacientes con cáncer de colon silente, leucemia aguda o diabetes. Cuando existe una alteración de la integridad de la mucosa intestinal, y el organismo del paciente tiene una capacidad disminuida para desarrollar una respuesta inmunitaria eficaz contra el microorganismo, *C. septicum* se puede extender a los tejidos y proliferar rápidamente en el sitio, lo que produce gas y destrucción tisular (fig. 30.10). La mayoría de los pacientes tiene una evolución fulminante, y

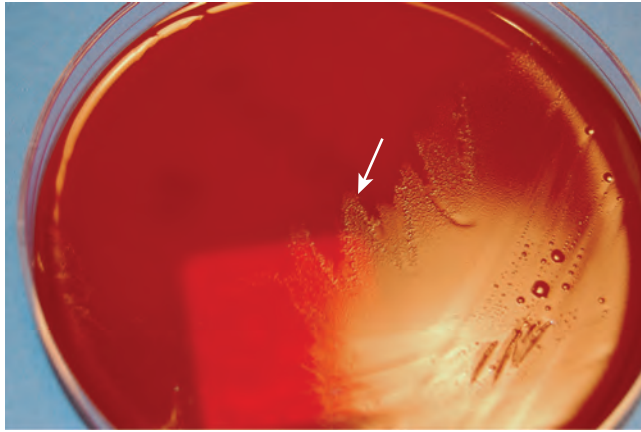


Fig. 30.9 *Clostridium septicum*: obsérvese el crecimiento que «serpentea» (flecha) sobre la superficie de la placa de agar sangre. Este crecimiento rápido expansivo es también característico de la rápida progresión de la enfermedad en los pacientes infectados.

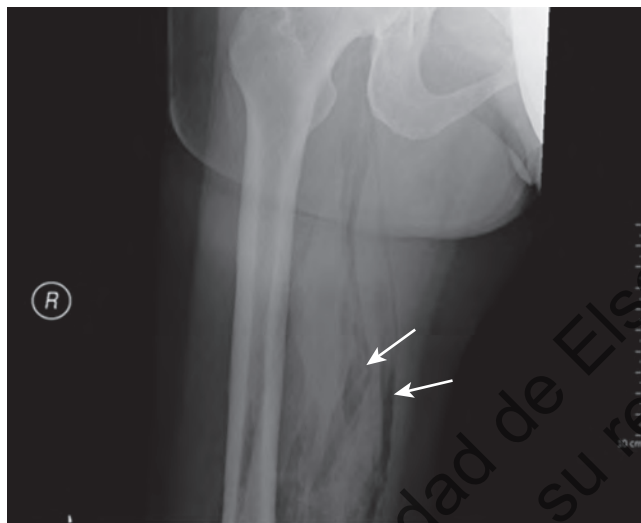


Fig. 30.10 Radiografía de la pierna de un paciente con necrosis muscular causada por *Clostridium septicum*. Obsérvese la presencia de gas alrededor del tejido (flechas).

suelen fallecer entre 1 y 2 días después de la presentación inicial. *C. sordellii* está implicado en un síndrome del shock tóxico mortal asociado al parto natural o a los abortos provocados (caso clínico 30.6). *C. tertium* es otro clostridio importante que se suele aislar en muestras de tierra. Se ha asociado fundamentalmente a infecciones de las heridas traumáticas (p. ej., heridas de guerra, caídas que causan heridas contaminadas de tierra). Este microorganismo puede plantear un reto diagnóstico porque puede crecer en medios de cultivo de agar incubados en condiciones aerobias y parece ser gramnegativo. La identificación correcta se logra con el reconocimiento de las esporas y se determina que el microorganismo crece mejor en condiciones anaerobias.

El estudio de un caso y las preguntas están disponibles en www.StudentConsult.com.

Bibliografía

- Aronoff D. *Clostridium novyi, sordellii, and tetani*: mechanisms of disease. *Anaerobe*. 2013;24:98-101.
- Bauer M, Kuijper E, van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067-1079.

Caso clínico 30.6 Síndrome del shock tóxico por *Clostridium sordellii* asociado a los abortos provocados

Se ha asociado el aborto provocado con un síndrome del shock tóxico mortal por *C. sordellii*. Esta es la descripción de la enfermedad (Fischer y cols., *N Engl J Med* 353:2352-2360, 2005). Una mujer de 22 años, previamente sana, se sometió a un aborto provocado con 200 mg de mifepristona oral seguidos de 800 µg de misoprostol vaginal. A los 5 días consultó en las urgencias de un hospital local por náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso. Estaba afebril, con taquicardia y normotensa. Al día siguiente la taquicardia persistía (130-140 lpm) y desarrolló hipotensión (presión arterial 80/40 mmHg) y la diuresis disminuyó. Los hallazgos de laboratorio indicaron hemoconcentración con neutrofilia (reacción leucemoide) y acidosis metabólica grave. Se hizo una laparotomía de urgencia y se encontró edema generalizado en los órganos pélvicos y abdominales con presencia de 1 litro de líquido peritoneal seroso. La paciente falleció durante la cirugía, 23 horas después de la presentación inicial. El estudio histológico del útero mostró una extensa inflamación con formación de abscesos, edema, necrosis y hemorragia. Se encontraron numerosos bacilos grampositivos en el endometrio y se demostró ADN de *C. sordellii* en el tejido uterino mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa específica. La endometritis y el síndrome del shock tóxico por *C. sordellii* son una complicación infrecuente, pero bien descrita, del parto natural y el aborto provocado. Es típico que esta enfermedad siga un curso fulminante, sin fiebre y con hemoconcentración.

- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-455.
- Curry S. *Clostridium difficile*. *Clin Lab Med*. 2010;30:329-342.
- Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Eng J Med*. 2005;353:2352-2360.
- Grass J, Gould L, Mahon B. Epidemiology of foodborne disease outbreaks caused by *Clostridium perfringens*, United States, 1998-2010. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:131-136.
- Kennedy CL, Smith DJ, Lyras D, et al. Programmed cellular necrosis mediated by the pore-forming α -toxin from *Clostridium septicum*. *PLoS Pathogens*. 2009;5. e1000516.
- Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, et al. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends Microbiol*. 2003;11:431-437.
- Lessa F, Mu Y, Bamberg W, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Eng J Med*. 2015;372:825-834.
- Lindstrom M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:298-314.
- McCune V, Struthers J, Hawkey P. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:201-206.
- Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathogens*. 2009;5:e1000626.
- Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl. 1):S93-S100.
- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:247-263.
- Ziakas P, Zacharioudakis I, Zervou E, et al. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS ONE*. 2015;10(2). e0117195.