

V INFECCIONES POR ANAEROBIOS

DR. HARVEY B. SIMON

Consideraciones generales

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS

Las bacterias anaeróbicas dominan la microflora de las personas sanas. En el colon, los anaerobios predominan sobre las bacterias aeróbicas y facultativas en relación de 1,000: 1, y en la cavidad oral y el aparato genital femenino en 10:1. Incluso en la piel, en donde pudiera suponerse que la exposición al oxígeno atmosférico favoreciera a los aerobios, las bacterias anaeróbicas predominan en una relación de 10:1. Aunque actualmente se conocen más de 500 especies de anaerobios, sólo un pequeño número de ellos tienen importancia clínica.

La propiedad más característica de todos los anaerobios es la intolerancia al oxígeno. Por definición, los anaerobios son microorganismos incapaces de replicarse en presencia de oxígeno. Aunque Pasteur fue el primero en reconocer, en 1863, que el oxígeno es tóxico para ciertas bacterias, los mecanismos responsables de la intolerancia al oxígeno no son claros. Además, las bacterias anaeróbicas tienen sensibilidades muy variables al oxígeno. Los anaerobios estrictos crecen mejor a una tensión de oxígeno menor de 0.5 por ciento, y algunas se destruyen en 5 minutos al exponerse a concentraciones bajas de este elemento. Esta sensibilidad extrema al oxígeno puede explicarse en parte por el hecho de que muchos de esos organismos no tienen la enzima dismutasa de superóxido, que protege a las bacterias de los efectos letales del radical superóxido. Muchas de las bacterias anaeróbicas que forman la flora normal de los humanos son anaerobias estrictas. Sin embargo, la mayoría de las patógenas son anaerobios moderados, y crecen mejor con tensiones de oxígenos menores a 3 por ciento. La mayor parte de los anaerobios moderados contienen cantidades pequeñas de dismutasa de superóxido y en algunos, como *Bacteroides fragilis*, la enzima puede inducirse ante la exposición a oxígeno. Por último, algunas bacterias no son anaeróbicas estrictos a pesar de crecer mejor en ese medio. Entre estas bacterias microaerofílicas se incluyen varios organismos capaces de provocar enfermedad en humanos, como *Clostridium*, *Streptococcus*, *Actinomyces* y *Campylobacter*.

Considerado de manera aislada, el factor más importante para la virulencia de los anaerobios es un ambiente químicamente reducido. Todos los anaerobios comporten este requerimiento básico, pero su patogenicidad depende de diversos mecanismos.¹ La invasividad es uno de dichos mecanismos. Muchos anaerobios pueden producir enzimas, incluyendo a la hialuronidasa, la colagenasa y la desoxirribonucleasa (ADNasa), que pueden inducir daño tisular. Al parecer las especies *Bacteroides* producen enfermedad principalmente por invasión tisular directa; muchas de ellas sintetizan heparinasa, que las capacita para causar trombosis vasculares. Además, estos bacilos gram negativos contienen endotoxinas. Sin embargo, la endotoxina de *Bacteroides* no tiene la molécula de lípido A y es menos potente que las endotoxinas de las bacterias gram negativas aeróbicas y facultativas.² La virulencia de las

especies *Clostridium* depende de la producción de varias exotoxinas; de hecho, estas toxinas son tan potentes que puede producirse una enfermedad mortal por una infección leve o incluso no aparente por tétanos. *C. perfringens* produce toxinas que pueden ocasionar necrosis tisular masiva en periodos de tiempo sorprendentemente breves. La toxina botulínica es la más potente de todas las exotoxinas, la ingestión de apenas 1 mg puede causar parálisis letal en un hombre de 70 kg.

Además de favorecer la replicación de anaerobios, el ambiente reducido altera también los mecanismos de defensa del huésped. Los anaerobios reducen la capacidad bactericida de los leucocitos polimorfonucleares, al parecer por evitar el estallido oxidativo que suele ser responsable de la acción bactericida mediada por oxidantes. La hipoxia deteriora también la proliferación linfocitaria. Algunas bacterias anaeróbicas reducen en modo directo las defensas del huésped al producir sustancias inhibitorias. Por ejemplo, *Bacteroides* produce ácidos grasos de cadena corta que causan disminución global en la actividad microbicida de los neutrófilos.

Con frecuencia las infecciones por anaerobios incluyen varias especies bacterianas. En algunos casos existen organismos aeróbicos o facultativos junto con los anaerobios. Estas infecciones son realmente sinérgicas: las bacterias aeróbicas consumen oxígeno y, por lo tanto, proporcionan un ambiente reducido en el que los anaerobios pueden proliferar.

CUADRO CLINICO DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS

Muchas infecciones anaeróbicas se originan cerca de alguna superficie mucosa dañada. Puesto que los anaerobios predominan en la flora microbiana de la orofaringe, el colon y el aparato genital de la mujer, la mayoría de las infecciones por anaerobios son de origen endógeno. Así pues, estas infecciones dependen de un daño primario a los mecanismos de defensa del paciente, más que de la transmisión de un patógeno del medio externo.

Debido a su intolerancia al oxígeno, los anaerobios frecuentemente se relacionan con tejidos isquémicos o necrosados, con la presencia de cuerpos extraños y con la formación de abscesos. Los procesos anaeróbicos inician a menudo como infecciones de espacios cerrados, pero suelen producir necrosis progresiva y penetran los planos de los tejidos. La presencia de gas en los tejidos debe hacer pensar en una infección anaeróbica o sinergista, ya que muchos anaerobios son productores de gas. La tromboflebitis séptica casi siempre es producida por anaerobios, entre los que destaca *B. fragilis*.

Algunos otros datos orientan al clínico a sospechar una infección por anaerobios. La fetidez se relaciona comúnmente con las infecciones anaeróbicas, en particular cuando están involucradas las especies *Bacteroides*. Sin embargo, las infecciones por *Clostridium* no comparten esta tendencia a producir secreción purulenta fétida. Puesto que muchos anaerobios tienen propiedades morfológicas características, la tinción de Gram suele proporcionar la información más rápida para el diagnóstico etiológico. La ausencia de microorganismos aeróbicos en los cultivos sugiere la presencia de anaerobios; aunque la existencia de pus estéril puede indicar la presencia de micobacterias u hongos, los anaerobios son con mucha mayor frecuencia el agente causal. Finalmente, si los microorganismos aerobios o facultativos no responden al tratamiento apropiado, debe considerarse la posibilidad de una etiología anaeróbica.

Los procesos causados por infecciones polimicrobianas o sinérgicas incluyen neumonías por aspiración, abscesos pulmonares, empiemas, abscesos intrabdominales, infecciones pélvicas y ciertas infecciones necrosantes de la piel y los tejidos subcutáneos.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Si se sospecha una infección por anaerobios se requiere un tratamiento especial de la muestra por el clínico y por el laboratorista. Debido a que los anaerobios constituyen una proporción importante de la flora normal de los humanos, las muestras que hayan pasado a través de la orofaringe, las vías digestivas o el aparato genital estarán inevitablemente contaminadas y serán inútiles. Por ello, es incongruente pretender aislar patógenos anaerobios de expectoración, muestras faríngeas, lavados bronquiales, muestras cervicales o vaginales, muestras de orina y muestras de excremento. Las muestras más útiles son la sangre, los aspirados directos de abscesos o infecciones tisulares profundas, las muestras quirúrgicas de tejidos o de líquidos corporales normalmente estériles.

Es crucial llevar la muestra al laboratorio con rapidez y en condiciones anaeróbicas. Los fluidos aspirados en jeringas selladas son mucho mejores que los hisopos. Cuando es inevitable cierto retraso deben usarse medios de transporte anaeróbicos y estériles previamente reducidos.

El laboratorio de microbiología se enfrenta ante un verdadero reto para el aislamiento e identificación de los anaerobios. Se cuenta con una gran variedad de técnicas, además de que existe un progreso rápido y continuo en esta área. Se ha calculado que en alrededor de cada tres muestras procesadas en un laboratorio de microbiología equipado adecuadamente para la detección de anaerobios, se demostrará uno o más de estos gérmenes; además, en otra tercera parte se encontrarán tanto anaerobios como aerobios. En este caso, el clínico tendrá que determinar si los microorganismos identificados son patógenos.

INFECCIONES ANAEROBICAS ESPECIFICAS

Aunque las bacterias anaeróbicas pueden ser causa de una gran variedad de infecciones, existen ciertos síndromes clínicos característicos de infección por anaerobios [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Infecciones anaeróbicas específicas⁴²⁻⁵⁰

Problemas	Organismos	Tratamientos	Comentarios
Abscesos cerebrales, empiema subdural o extradural	Peptoestreptococos, especies <i>Bacteroides</i> , especies <i>Veillonella</i> , fusobacterias	Penicilina G	La flora mixta responsable de estos abscesos refleja la extensión directa desde la mastoides, los senos paranasales, los oídos o diseminación hematógena por supuración crónica en el pulmón
Sinusitis crónica	Peptoestreptococos, especies <i>Bacteroides</i> , fusobacterias	Penicilina G	Pueden recuperarse anaerobios en el 52 por ciento de los casos, principalmente se aíslan peptoestreptococos, especies <i>Bacteroides</i> y fusobacterias
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	Peptoestreptococos, especies <i>Bacteroides</i> , fusobacterias, peptococos	Penicilina G, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, drenaje quirúrgico	La aspiración de <i>Bacteroides</i> , fusobacterias, peptococos y peptoestreptococos es causa importante de neumonía por aspiración, abscesos pulmonares simples y empiema
Infecciones del aparato genital femenino	Especies <i>Bacteroides</i> , especies <i>Clostridium</i> , peptococos, peptoestreptococos	Penicilina G	Las infecciones incluyen abscesos vulvovaginales y de la glándula de Bartholin, endometritis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos y peritonitis pélvica. Los anaerobios también parecen participar asociados con aerobios como <i>Gardnerella vaginalis</i> para producir vaginitis inespecífica
Infecciones de la piel y los tejidos blandos	Especies <i>Clostridium</i> , estreptococos microaerófilos no hemolíticos, estreptococos del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos gram positivos y enterales	Cefoxitina, cefotetan, ceftizoxima, carbapenemas, drenaje quirúrgico	Las infecciones anaeróbicas de la piel y los tejidos blandos son poco comunes, pero pueden ser muy severos, los organismos aeróbicos y anaeróbicos causan gangrena sinérgica progresiva de Meleney, fascitis necrosante y gangrena de Fournier

Infecciones del hueso y las articulaciones	Especies <i>Bacteroides</i> , especies <i>Veillonella</i> , especies <i>Propionibacterium</i>	Penicilina G, clindamicina	Las manifestaciones clínicas pueden incluir hipotensión y choque, ictericia, flebitis séptica e infecciones metastásicas
Abscesos intrabdominales	Especies <i>Bacteroides</i> , bacilos gram negativos	Drenaje quirúrgico y ampicilina-sulbactam o ticarcilina-ácido clavulánico	Las infecciones incluyen abscesos del hígado, bazo, diverticular y apéndice, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, sepsis y choque séptico

Infecciones por clostridios: Clasificación

Los clostridios son bacilos gram positivos formadores de esporas, todas las especies son anaerobios obligados, pero *C. perfringens* es relativamente aerotolerante. Existen tres grupos principales de clostridios: las especies histotóxicas (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans* y *C. sordelli*), las especies enterotóxicas (*C. perfringens* y *C. difficile*), y las especies neurotóxicas (*C. tetani* y *C. botulinum*).

Enfermedades causadas por clostridios histotóxicos

Los clostridios que causan infecciones invasoras se encuentran en la porción inferior del tubo digestivo y en el suelo. *C. perfringens* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. La mayoría de las infecciones invasoras por clostridios son de origen endógeno, y se desencadenan por traumatismos, presencia de enfermedades intestinales o deficiencia en las resistencias del huésped; todos estos factores capacitan al microorganismo para tener acceso a sitios fuera de su medio habitual. El espectro de enfermedades que produce *C. perfringens* es extenso [ver tabla 2]. En la mayoría de los casos la identificación de *C. perfringens* representa sólo contaminación de la superficie de la herida.

Tabla 2 Enfermedades producidas por *Clostridium perfringens*

Con traumatismo previo

- Infección de heridas
 - Contaminación de la superficie
 - Abscesos de Welch localizados (abscesos gaseosos)
 - Celulitis anaeróbica
 - Mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa)
- Infección uterina (aborto séptico, infección uterina puerperal)
- Absceso cerebral secundario a la penetración de un cuerpo extraño
- Sepsis en quemaduras
- Peritonitis mixta secundaria a traumatismo penetrante

Sin traumatismo previo

- Gangrena gaseosa posoperatoria (después de colecistectomía o cirugía intestinal)
- Gangrena gaseosa espontánea (después de infarto o necrosis intestinal)
- Gangrena gaseosa consecutiva a inyección
- Bacteremia aislada (de úlceras de decúbito, gangrena de las extremidades)
- Septicemia (relacionada con leucemia u otras enfermedades malignas, o con alguna lesión intestinal)
- Otras infecciones (neumonía, empiema, meningitis, colecistitis, cistitis enfisematosa, pielonefritis)

Gastroenteritis

- Intoxicación por alimentos contaminados
- Enteritis necrosante

PATOGENIA

Aunque la mayor parte de las heridas graves están contaminadas con clostridios, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con dichas heridas sufrirán gangrena gaseosa. Para que ocurra la infección se requiere un bajo potencial de óxido-reducción, que permita la germinación de las esporas y la multiplicación bacteriana. Este ambiente es generado por la necrosis tisular, el deficiente aporte sanguíneo y la introducción de cuerpos extraños. Los principales determinantes de la patogenicidad de los clostridios invasores son sus potentes exotoxinas. La toxina alfa de *C. perfringens*, una lecitinasa, es la más importante, y tiene propiedades hemolíticas, necrosantes y letales. La toxina alfa lesiona las membranas que contienen complejos fosfolípido-lecitina, incluyendo las de las células de mamíferos y las membranas mitocondriales, y tiene propiedades de depresión directa sobre el miocardio. La toxina theta es otra citotoxina potente con actividad citolítica, en especial contra células endoteliales.³ Cuando ha

ocurrido la multiplicación bacteriana y producción de toxinas en el sitio de la lesión, ocurre una rápida invasión y destrucción de los tejidos sanos. La escasez de leucocitos en el exudado de una mionecrosis por clostridios puede reflejar la citotoxicidad de las toxinas alfa y theta.

INFECCIONES ESPECIFICAS

C. perfringens y otros clostridios histotóxicos son responsables de varios estados patológicos, cuya severidad oscila desde problemas relativamente benignos (abscesos de Welch, celulitis anaeróbica, hasta infecciones que causan una elevada mortalidad (mionecrosis, infección uterina después de un aborto).

Absceso de Welch

Un absceso de Welch es un acúmulo localizado de líquido oscuro y fétido en ocasiones mezclado con gas, en la cavidad de una herida. En cultivos puros se identifica *C. perfringens*. No hay invasión a los tejidos circundantes y el problema se resuelve después del drenaje espontáneo o quirúrgico.

Celulitis clostridial (anaeróbica)

Definición y etiología La celulitis anaeróbica es una infección gaseosa de gravedad moderada de la piel y los tejidos subcutáneos, que no invade los músculos ni produce el estado toxémico que se observa en la gangrena gaseosa por clostridios. Ocurre en los tejidos muertos de alguna herida sucia o mal debridada. La infección se extiende por entre los planos tisulares y se acompaña de la formación de grandes cantidades de gas (más del que suele evidenciarse en los casos de mionecrosis por clostridios).

Diagnóstico La evolución es más lenta que la observada en la gangrena gaseosa. Se produce un exudado obscuro, fluido y maloliente. La tinción de Gram revela bacilos gram positivos burdos y sin esporas, así como un número variable de leucocitos polimorfonucleares. Existe relativamente poco dolor local o cambios en la piel adyacente. La radiografía de la región afectada muestra a menudo grandes burbujas gaseosas que cruzan los planos fasciales.

Diagnóstico diferencial La presencia de gas en el tejido subcutáneo no es un signo patognomónico de infección por clostridios [ver tabla 3]. Los pacientes con diabetes mellitus son particularmente susceptibles de sufrir celulitis crepitante por bacterias intestinales o especies *Bacteroides*. Los flemones perineales, que resultan de la extensión de abscesos perirrectales, también pueden acompañarse de formación de gas; dicha inflamación es el resultado de infecciones mixtas por microorganismos facultativos y anarobios obligados. La crepitación por el aire atrapado [ver tabla 3] habitualmente puede diferenciarse de la crepitación por celulitis o mionecrosis anaeróbica, si se considera que la primera no se disemina, y por los antecedentes del paciente. Se requiere de cirugía, con inspección de la viabilidad del músculo y búsqueda de la presencia de clostridios, para distinguir la celulitis anaeróbica de la mionecrosis.

Tabla 3 Causas de gas en tejidos blandos

Causas bacterianas de celulitis crepitante no clostridial

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Peptostreptococcus*
- *Bacteroides* y *Fusobacterium*
- *Streptococcus pyogenes* (rara)
- Cultivos mixtos: especies facultativas y anaeróbicas, como en los casos de flemón perineal

Causas de crepitación después de traumatismo o manipulación

- Atrapamiento de aire en heridas abiertas, traumáticas o quirúrgicas
- Inyección de aire comprimido
- Gas liberado por irrigación de H_2O_2 a una herida
- Aire atrapado alrededor del sitio de colocación de un catéter intravenoso

Mionecrosis clostridial

Definición y etiología La mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa, miositis clostridial), es una infección muy tóxica y rápidamente progresiva, por lo general secundaria a *C. perfringens*. En un inicio ataca el músculo lesionado o desvitalizado, para luego invadir en forma agresiva el músculo contiguo normal.⁴ La gangrena gaseosa puede ocurrir en lesiones extensas, heridas penetrantes de guerra, cirugía de las vías biliares o el colon, en un intestino infartado (hernia encarcelada), en enfermedad arterial o, en muy raras ocasiones, después de una inyección intramuscular, usualmente de epinefrina. Se han reportado también casos espontáneos, no traumáticos. El periodo de incubación es corto y varía de 8 a 72 horas.

Diagnóstico El inicio es agudo, siendo el dolor local el síntoma más temprano. Después aparece palidez, angustia, taquicardia intensa, fiebre moderada y letargo; rápidamente se agrega hipotensión, choque y oliguria. La inflamación del área afectada es severa; la piel que la cubre se torna de color amarillo oscuro o bronceado. En la extremidad afectada la piel está pálida y fría por la isquemia. Existe crepitación, aunque no es muy marcada. Es evidente la presencia de una secreción fétida, líquida y oscura, con frecuencia se desarrollan vesículas que contienen un líquido negruzco y no espeso. El frotis del líquido drenado de la herida o del aspirado de una vesícula, teñido con la técnica de Gram, revela múltiples clostridios, pero pocos leucocitos. Finalmente, los cultivos revelarán los clostridios, a menudo acompañados de otros microorganismos aeróbicos o anaeróbicos. Sólo en raras ocasiones la gangrena se complica con bacteremia; no suele ocurrir hemólisis intravascular aguda.

El cuadro clínico, la apariencia de la zona afectada y la demostración de grandes bacilos gram positivos en la tinción fundamentan el diagnóstico de presunción. Debe enfatizarse que *C. perfringens* no forma esporas en los tejidos. La confirmación por cultivo de la presencia de *C. perfringens* (u otros clostridios histotóxicos) toma varios días, y no es de utilidad para el tratamiento inmediato.

Diagnóstico diferencial La definición de un síndrome clostridial específico requiere exploración quirúrgica y el examen directo del músculo sano en búsqueda de mionecrosis. En la gangrena gaseosa el músculo comprometido parece "cocinado", y carece de contractilidad; por el contrario en la celulitis por clostridios el músculo sano no está afectado.

Infección uterina

Cuando menos el 5 por ciento de las mujeres sanas alojan *C. perfringens* en su aparato genital. Casi todos los casos de infección uterina por clostridios son producidos por *C. perfringens*.

Etiología La infección ocurre en casos de aborto incompleto, ruptura prematura de membranas o terminación quirúrgica del embarazo. A partir del endometrio, los microorganismos pueden entrar y confinarse al miometrio, o bien inducir una infección diseminada, como en la forma septicémica de la infección uterina por clostridios.

Diagnóstico Durante el periodo de incubación, de 12 a 72 horas, ocurre hemorragia vaginal, fiebre leve y dolor abdominal bajo. Los síntomas generales (vómito, diarrea, taquicardia severa, fiebre elevada, calosfrío) aparecen en forma súbita. Ocurre secreción vaginal fétida, el útero y los anexos están dolorosos, y pueden existir signos de irritación peritoneal por perforación uterina. El desarrollo rápido de ictericia y hemoglobinemia se explica por hemólisis intravascular masiva que es, a su vez, secundaria a bacteremia y toxemia severas. En esta situación es común la ocurrencia de hipotensión, choque e insuficiencia renal.

Otras infecciones por clostridios

Puede presentarse hemólisis masiva asociada a bacteremias intensas por *C. perfringens* (originada por ulceraciones intestinales) en pacientes con leucemia. También ocurren bacteremias causadas por *C. septicum* y *C. perfringens* sin hemólisis en pacientes con leucemia y otras neoplasias, o en pacientes con enfermedad intestinal, úlceras de decúbito o gangrena periférica. Aunque rara, existe la endocarditis por clostridios.⁵

Ocasionalmente se encuentran clostridios como constituyentes de una flora mixta que causa peritonitis o abscesos intrabdominales después de una herida penetrante del abdomen o de perforación de un colon enfermo. *C. perfringens* y *C. ramosum* son los subtipos que se aíslan con mayor frecuencia en estos casos. Los abscesos cerebrales por clostridios pueden complicar a los traumatismos penetrantes de la cabeza; en más del 50 por ciento de los casos se han observado cavidades llenas de aire en dichas lesiones. Son raras las infecciones por clostridios de vías respiratorias y urinarias.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR CLOSTRIDIOS

Cirugía

Debe efectuarse cirugía inmediatamente para definir la naturaleza y extensión de la enfermedad, y eliminar todo el tejido infectado. El procedimiento incluye incisiones múltiples para drenaje, fasciotomía para descompresión de los compartimientos fasciales y escisión del músculo afectado. Esta cirugía puede detener la miositis localizada. Si la lesión es extensa y han ocurrido cambios irreversibles en una extremidad, es necesario efectuar amputación. Cuando hay compromiso generalizado del abdomen, es muy difícil (pero no imposible) realizar una resección extensa. Dicha resección radical es mutilante y se acompaña de problemas de pérdida de líquidos. Posteriormente se requerirá cirugía reconstructiva. El empleo temprano de oxígeno hiperbárico puede limitar la zona de necrosis muscular franca y reducir así la extensión de la debridación quirúrgica.

Para el tratamiento de la celulitis por clostridios suele ser suficiente el drenaje, la extirpación del tejido necrótico y, cuando exista indicación, la fasciotomía.

Antibióticos

Como un auxiliar al tratamiento quirúrgico, se utilizan antibióticos para eliminar microorganismos que no se retiraron con la debridación y para controlar alguna posible bacteremia. El fármaco de elección es la penicilina G (de 10 a 20 millones U/día, dividido en varias dosis, por vía intravenosa) durante 2 semanas. Cuando la tinción de Gram muestra bacilos gram negativos deben agregarse desde el principio aminoglucósidos, alguna de las nuevas cefalosporinas o una fluoroquinolona. La clindamicina, el metronidazol y el cloranfenicol son alternativas para los pacientes con alergia a la penicilina.

Oxígeno hiperbárico

Se ha utilizado oxígeno hiperbárico (que consiste en la administración de oxígeno al 100 por ciento, a una presión de 3 atm por periodos de dos horas), como coadyuvante de la debridación quirúrgica, para el tratamiento de la gangrena gaseosa por clostridios. A pesar del entusiasmo por el tratamiento con oxígeno hiperbárico, no existen estudios controlados sobre su uso en humanos, y aún debe definirse su utilidad en el manejo de la gangrena gaseosa y otras infecciones por anaerobios.

Otras medidas

Para el tratamiento de la anemia, hipovolemia y choque se requieren de transfusiones, infusiones de plasma y remplazo de electrolitos. Se ha usado una antitoxina equina polivalente en el tratamiento de la mionecrosis clostridial, pero su eficacia nunca se demostró y en la actualidad ya no está disponible.

PRONOSTICO

La tasa total de mortalidad de la gangrena gaseosa es del 15 al 30 por ciento. La gangrena gaseosa de la pared abdominal tiene una mortalidad del 50 por ciento. La mortalidad en la infección uterina posaborto causada por *C. perfringens* con hemólisis intravascular asociada es de alrededor del 50 por ciento.

Enfermedades causadas por clostridios enterotoxigénicos

INTOXICACION ALIMENTARIA

Etiología

En los Estados Unidos la intoxicación por alimentos con *C. perfringens* es superada en frecuencia sólo por la intoxicación por los estafilococos. La mayoría de las cepas de *C. perfringens* que producen intoxicación asociada a alimentos son microorganismos del tipo A, resistentes al calor. El vehículo suele ser un producto de carne que se ha guisado o hervido, y dejado luego por algunas horas antes de servirlo o recalentarlo. La cocción inicial destruye las formas vegetativas contaminantes de *C. perfringens*, pero no las esporas, resistentes al calor. Al enfriarse el alimento, las esporas germinan y se multiplican en un medio anaeróbico; así es como se ingieren grandes cantidades de microorganismos viables que se multiplican y esporulan en el intestino delgado. La esporulación se acompaña de la elaboración de una enterotoxina que desencadena el acúmulo ileal de líquido y la diarrea.

Diagnóstico y tratamiento

Aparecen cólicos abdominales y diarrea aproximadamente 12 horas después de la ingestión del alimento contaminado. Con frecuencia ocurre náusea, aunque no vómito. No hay fiebre, cefalea, ni síntomas generales. La enfermedad es moderada y tiene una evolución de 24 horas.⁶

COLITIS

Etiología

C. difficile puede colonizar el tubo digestivo de niños y adultos. El organismo se adquiere típicamente en las unidades de atención médica. Se encuentra en el suelo, animales y como parte de la flora fecal normal de los humanos. Es difícil aislarlo de las heces, pero esto puede facilitarse usando medios especiales de cultivo. El organismo se adquiere en etapas tempranas de la infancia, con frecuencia en las salas neonatales, pero a pesar de la alta frecuencia de estado de portador, los lactantes y niños pequeños son muy resistentes a los efectos clínicos de *C. difficile*, quizá porque la mucosa intestinal inmadura no tiene receptores para las toxinas del organismo. La prevalencia de cultivos positivos disminuye desde un máximo de 78 por ciento en los infantes a alrededor del 5 por ciento en los adultos sanos.⁷ Los portadores adultos asintomáticos tienen menor riesgo de desarrollar diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) que los pacientes que adquieren los organismos durante una hospitalización.⁸

Los portadores adultos pueden introducir *C. difficile* al ingresar a un servicio de atención aguda o crónica.⁹ En el hospital el organismo puede diseminarse de paciente a paciente, y los cultivos positivos de las manos sugieren que el personal médico puede transmitir la infección.¹⁰ Alrededor del 20 por ciento de todos los pacientes adquieren el organismo durante la hospitalización, pero dos terceras partes permanecen asintomáticos. En raros casos *C. difficile* puede ocasionar colitis en pacientes que no han estado expuestos antes a antibióticos. La quimioterapia contra el cáncer predispone a la infección por *C. difficile*, incluso en ausencia de tratamiento antibiótico.

La CACD es un efecto adverso ocasional del tratamiento antibiótico. El tratamiento con antibióticos administrados por vía oral o parenteral altera la microflora fecal normal y puede permitir que *C. difficile* prolifere y produzca sus dos enterotoxinas, A (enterotoxina) y B (citotoxina), que son proteínas de alto peso molecular y que pueden causar colitis asociada a antibióticos. Este síndrome se observó por primera vez en pacientes que recibían clindamicina, pero muchos otros antibióticos pueden ser responsables. El

riesgo es mayor con la clindamicina, las cefalosporinas y la ampicilina, y menor con vancomicina, metronidazol y los aminoglucósidos.¹² Los pacientes con alimentación enteral tienen especial riesgo.¹³

Diagnóstico

Los síntomas varían desde diarrea leve hasta colitis severa con fiebre, leucocitosis, cólicos abdominales y diarrea sanguinolenta.^{6,12,14} La endoscopia revela formación de pseudomembranas en alrededor de la mitad de los casos. En los casos graves existe megacolon tóxico, en especial en pacientes que han recibido agentes antiespasmódicos. Puede ocurrir perforación intestinal en la enfermedad severa, pero esto es poco común.

El diagnóstico de CACD se restablece por lo general demostrando las toxinas de *C. difficile* en las muestras de heces.¹⁵ Los estudios originales de citotoxicidad en cultivos de tejidos han sido remplazados por estudios de inmunoensayo, más rápidos y menos costosos. Al parecer la prueba de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) es más confiable que la prueba de aglutinación en látex, y se está estudiando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento

Los pacientes con colitis causada por *C. difficile* deben ser tratados con prontitud. En todos los casos debe suspenderse el antibiótico agresor. Los pacientes sintomáticos deben recibir

metronidazol o vancomicina por vía oral. La administración de cualquiera de ellos en dosis de 500 mg tres veces por día durante 10 días produce curación clínica en el 94 por ciento de los pacientes.¹⁶ El metronidazol es considerablemente menos costoso, pero se han detectado algunas cepas de *C. difficile* resistentes. Debido a que la vancomicina es activa contra todas las cepas y no se absorbe en el tubo digestivo superior, puede preferirse para los pacientes graves. En los enfermos con colitis por *C. difficile* que no toleran el tratamiento por vía oral, se ha recomendado el tratamiento intravenoso con vancomicina y metronidazol o metronidazol solo.¹⁴ La bacitracina administrada por vía oral es tan eficaz como el metronidazol o la vancomicina para aliviar los síntomas, pero menos para erradicar al organismo y sus toxinas de las heces de los pacientes. La resina colestiramina fija la toxina y puede ser útil en algunos pacientes.

Independientemente del esquema que se utilice, ocurre recaída sintomática en alrededor del 20 por ciento de los pacientes.^{17,18} Los enfermos con recaídas sintomáticas deben ser retratados, y se ha sugerido un curso prolongado con dosis progresivamente más bajas de vancomicina. La administración de la levadura *Saccharomyces boulardii* puede mejorar los resultados del tratamiento antibiótico en los pacientes con recaídas de colitis por *C. difficile*.²⁰

Debido a que *C. difficile* puede aislarse del personal asintomático del hospital y de las superficies del ambiente,¹⁰ se requieren precauciones enterales cuando se atiende a pacientes con esta infección. Se ha demostrado la diseminación interpersonal en hospitales y asilos, incluso en ausencia de uso de antibióticos. Las precauciones enterales, el lavado de manos y las restricciones en el uso de antibióticos pueden disminuir la incidencia de adquisición de *C. difficile* y el desarrollo subsecuente de la

enfermedad,^{19,21-23} pero el tratamiento antibiótico para los portadores asintomáticos no es benéfico. En raras ocasiones *C. difficile* puede ocasionar enfermedad extracolónica.²⁴⁻²⁶

Enfermedades causadas por clostridios neurotóxicos

TETANOS

El tétanos es una enfermedad aguda y potencialmente mortal causada por *C. tetani*, cuyos datos clínicos obedecen a una potente neurotoxina conocida como tetanospasmina. La enfermedad se caracteriza por rigidez generalizada y espasmos musculares intensos e intermitentes.

Etiología

C. tetani es un bacilo anaeróbico gram positivo que por lo general se encuentra en el suelo, en el intestino de los animales domésticos y, ocasionalmente, en las heces del ser humano. Las esporas se introducen en los tejidos después de una lesión penetrante. Después de que las esporas germinan, las bacterias en replicación producen la toxina tetánica, que se libera por lisis celular. Las toxinas botulínica y tetánica poseen potencias similares, y son las toxinas bacterianas más potentes que se conocen. Sólo existe un tipo antigénico de toxina tetánica, lo que hace posible que se cuente con un toxoide eficaz para inmunización.

Epidemiología

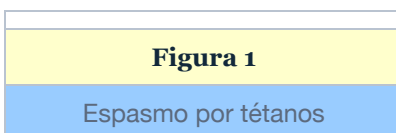
El tétanos es poco frecuente en los países industrializados por el uso diseminado de la inmunización activa. En los Estados Unidos se reportan menos de 50 casos por año, por lo menos el 87 por ciento ocurre en personas con inmunización inadecuada y el 35 por ciento en personas mayores de 60 años, lo que enfatiza la necesidad de mantener la inmunidad en los ancianos. Las poblaciones rurales, los inmigrantes y los adictos a narcóticos intravenosos tienen mayor riesgo de sufrir tétanos y ameritan especial atención para asegurar una inmunización adecuada. En los países en desarrollo el tétanos es todavía un problema importante, causando alrededor de un millón de muertes al año, la mitad de las cuales ocurre en recién nacidos.

Patogenia

El microorganismo se introduce por una laceración o herida por punción, sufrida habitualmente en el exterior. El tétanos puede ocurrir en otras condiciones, tales como embarazo (tétanos posparto y posaborto), cirugía (tétanos posoperatorio), quemaduras, vacunación, inyecciones intramusculares, gangrena, úlceras cutáneas crónicas, mordeduras de perro, lesiones penetrantes del ojo, infecciones del muñón umbilical en recién nacidos (tétanos neonatal) y adicción a narcóticos. En un 10 a 20 por ciento de los casos de tétanos no existe historia de lesión o evidencia de una herida infectada.

La toxina tetánica generada en una herida puede diseminarse en dirección central, a través de transporte intraxonal a lo largo de los nervios motores, hasta la médula espinal. La toxina puede también diseminarse por vía hematógena, y ejerce su acción sobre todo en la médula espinal, alterando el control normal del arco reflejo y suprimiendo la inhibición mediada por las neuronas internunciales. Como resultado de esta supresión, la concentración del bíceps por ejemplo, se acompaña de contracción del

músculo antagonista (el tríceps), produciendo espasmo. Al ocurrir el espasmo muscular, los rasgos clínicos característicos están determinados por la fuerza relativa de los músculos oponentes: cuando es más potente el masetero que el digástrico y milohioideo oponentes, ocurre trismus; cuando es mayor la fuerza de los extensores que los flexores de las extremidades inferiores, ocurre la extensión característica de las caderas y rodillas; la mayor potencia del bíceps causa flexión de los antebrazos. Esta combinación de flexión de las extremidades superiores y extensión de las inferiores se denomina opistótonos [ver figura 1].



Diagnóstico

El periodo de incubación entre la lesión y el inicio de los síntomas oscila entre 1 y 55 días. En más del 80 por ciento de los casos los síntomas inician antes de 14 días. La duración del periodo de incubación es un signo valioso para establecer el pronóstico en los pacientes menores de 50 años: la tasa de mortalidad se aproxima al 100 por ciento cuando el periodo de incubación es de sólo 1 o 2 días, pero se reduce a 35 a 40 por ciento cuando es mayor de 10 días.

Tétanos generalizado En ocasiones el síntoma inicial es el espasmo local en el sitio de la herida. Los síntomas iniciales son inquietud, dolor por espasmo muscular, y rigidez de la espalda, el cuello, los muslos y el abdomen. El paciente nota dificultad para abrir la boca (trismus), lo que constituye el rasgo característico del tétanos; éste es el síntoma inicial en más del 50 por ciento de los pacientes. La disfagia (causada por espasmo de los músculos faríngeos) puede ser un síntoma temprano. Los reflejos tendinosos profundos son hiperactivos, pero la respuesta plantar es flexora. En la medida que la enfermedad progresa a tétanos generalizado ocurren violentos espasmos paraespinales, abdominales y de la musculatura de las extremidades, aunque el paciente permanece consciente. El trismus y la rigidez de los músculos faciales producen risa sardónica; esta expresión simula ferocidad. Los estímulos súbitos (v.gr., una luz o un ruido brillante) pueden precipitar convulsiones tónicas, acompañadas de espasmo diafragmático, intercostal, glótico y laríngeo; ello ocasiona hipoxia y paro respiratorio. La rigidez y los espasmos musculares severos pueden, por sí mismos, inducir fiebre de 38.3 a 38.9°C [100.9 a 102.0°F].

Se ha encontrado hiperactividad simpática severa en el tétanos, lo cual sugiere que la toxina pudiera afectar directamente la porción simpática del SNC. Ocurren aislados o en combinación, hipertensión lábil, taquicardia, arritmias, diaforesis profusa, vasoconstricción severa intermitente, taquipnea e hipotensión.

Después de que las manifestaciones del tétanos han alcanzado su acmé, persisten con la misma gravedad durante cerca de una semana y después disminuyen gradualmente durante varias semanas. Puede persistir rigidez residual por varias semanas más. Entre los pacientes que han sufrido un cuadro

moderado o severo de tétanos, se requirió asistencia respiratoria durante periodos de 2 a 4 semanas, y la duración promedio de la hospitalización fue de 5 a 8 semanas.

Las principales complicaciones del tétanos son el paro respiratorio secundario a espasmos tetánicos, la neumonía por aspiración, la embolia pulmonar, los problemas cardiacos por hiperactividad simpática o cardiomiopatía y las fracturas de las vértebras torácicas por espasmos violentos.

Tétanos cefálico El tétanos cefálico es una forma peculiar de tétanos que resulta de los efectos de la toxina en el tallo cerebral, con las consecuentes repercusiones en la innervación de la mandíbula, los ojos, la cara, la lengua y los músculos faríngeos. Ocurre cuando las esporas de *C. tetani* se introducen, por efecto de un traumatismo, a la cabeza o el cuello, en heridas oculares, o bien durante el curso de una otitis media crónica. Habitualmente el trismus es el primer signo, después de haber transcurrido un periodo de incubación variable. También ocurre un tipo periférico de parálisis facial, oftalmoplejia y parálisis de los nervios craneales IX, X y XII. Lo que se encuentra como parálisis facial es en realidad unaseudoparálisis por hipertonía que compromete todos los músculos innervados por el nervio facial; los movimientos voluntarios están inhibidos. Si no se tratan, la mayoría de los casos de tétanos cefálico progresan a tétanos generalizado.

Tétanos localizado El tétanos localizado es una forma clínica poco común del padecimiento, caracterizada por espasmos dolorosos e intermitentes de los músculos en un área localizada, con frecuencia una extremidad. El inicio suele ser precedido por una herida en el área afectada. La rigidez de los músculos afectados es el síntoma inicial, ocurriendo días a varias semanas después de la lesión. La rigidez y los espasmos pueden persistir localizados en la región durante semanas y después ceder gradualmente o asociarse a la aparición rápida de trismus y tétanos generalizado en pocos días. Es posible que el tétanos autolimitado ocurra sólo en individuos con cierto grado de inmunidad o en quienes sufren heridas que contienen pocos microorganismos de *C. tetani*.

Datos de laboratorio La citología hemática, la química sanguínea y el estudio de LCR muestran valores normales. Sólo en el 30 por ciento de los casos es posible aislar a *C. tetani* de la herida, quizá por los complejos requerimientos nutricionales de este organismo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del cuadro completo de tétanos presenta pocas dificultades. La única enfermedad que se le parece es la intoxicación aguda por estricnina. El problema surge al efectuar el diagnóstico diferencial en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando el trismus es la manifestación principal. El trismus puede ocurrir también en pacientes con encefalitis, pero, en contraste con los pacientes con tétanos, dichos individuos muestran alteraciones de la conciencia. También ocurre trismus en pacientes con enfermedad intraoral, especialmente infecciones de los dientes o la mandíbula; en raras ocasiones existe en pacientes con triquinosis. En ocasiones la encefalopatía hepática se acompaña de importante rigidez y acinesia muscular, pudiendo ocurrir así trismus; la enfermedad hepática suele ser manifiesta. Un estímulo súbito, tal como el ruido de la barandilla de la cama, puede inducir el espasmo en un paciente con tétanos, pero no en quien sufre encefalopatía hepática. La histeria puede asociarse a un cuadro semejante al tétanos, particularmente en presencia de trismus.

El trismus puede también aparecer como una reacción aguda a las fenotiacinas, que se caracteriza por gesticulaciones constantes. A diferencia del tétanos, el espasmo del masetero es doloroso, intermitente y, en cierto grado, puede vencerse a voluntad. El espasmo de este pseudotétanos medicamentoso puede pasar transitoriamente de los maseteros a los músculos pterigoideos; se abre entonces la mandíbula durante un breve lapso y protruye la lengua. Esta reacción puede revertirse rápidamente con el uso de difenhidramina intravenosa.

Tratamiento del tétanos establecido

Cuidados generales El tratamiento se dirige a prevenir los espasmos musculares y las complicaciones respiratorias, a neutralizar la toxina circulante y a eliminar la fuente de la misma. El paciente con tétanos debe estar en una unidad de cuidados intensivos, en donde puede vigilársele estrechamente y recibir cuidados constantes de enfermería. Deben mantenerse al mínimo los estímulos externos (v.gr., ruido o luz intensa) que puedan precipitar los espasmos musculares. Es necesario colocar una sonda vesical.

Dado que la alimentación oral puede precipitar espasmos laríngeos o faríngeos, se inicia la administración intravenosa de líquidos y electrolitos. Después, cuando es menor el peligro de aspiración, puede colocarse una sonda nasoyeyunal, siempre y cuando se encuentre colocada una cánula endotraqueal o de traqueostomía. Los pacientes con tétanos severo y persistente se encuentran en constante peligro de aspiración, por lo que pueden requerir alimentación parenteral o gastrostomía para alimentación.

Antitoxina Al parecer la antitoxina tetánica no neutraliza la toxina que está ya fija al SNC, por lo que su administración no modifica las manifestaciones tetánicas ya presentes; sin embargo, sí neutraliza la toxina circulante. La inmunoglobulina antitetánica humana se administra por vía intramuscular, en varios sitios, en dosis total única de 3,000 a 5,000 unidades; no debe aplicarse por vía intravenosa. Se utiliza también la infiltración local de las heridas con inmunoglobulina antitetánica.

Control de los espasmos y la rigidez muscular Es indispensable el empleo de relajantes musculares. Su eficacia es mayor si se acompañan de sedantes que reduzcan la respuesta a los estímulos sensoriales. La sedación requiere una dosificación cuidadosa para evitar la depresión respiratoria; el riesgo de esta complicación puede minimizarse en la UCI.

El diazepam es el medicamento de elección y se usa ampliamente porque actúa de manera rápida como relajante muscular y produce un efecto sedante sin inducir depresión. La dosis (de 40 a 200 mg/día I.V.) es mayor que la que se utiliza en otros casos, y se regula de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Si los espasmos severos no pueden controlarse con diazepam puede requerirse de ventilación asistida y bloqueo neuromuscular para producir parálisis.

Control de la hiperactividad simpática El propanolol (0.5 a 1.0 mg/hr I.V.), bloqueador de los receptores beta adrenérgicos, se ha utilizado para el tratamiento de los síntomas de hiperactividad simpática en el tétanos, incluyendo hipertensión, taquicardia y diaforesis profusa. En los casos raros en que existe hiperactividad simpática extrema puede ser necesario agregar morfina I.V. al programa terapéutico (acompañada siempre por ventilación controlada) para el tratamiento de la disfunción autonómica.

Tratamiento con antibióticos Es dudosa la utilidad de los antimicrobianos en el tratamiento del tétanos; su único efecto benéfico sería la erradicación de las formas vegetativas de *C. tetani* en la herida, que podrían sintetizar aún más toxina. La penicilina se administra por vía intravenosa en intervalos de 6 horas en dosis total de 10 a 15 millones de unidades por semana. El metronidazol y la tetraciclina son alternativas adecuadas para los pacientes alérgicos a la penicilina.

Erradicación del sitio infectado Si es posible, se debridará la herida hasta eliminar el sitio de elaboración de toxina. Debe cultivarse material de la herida en medios aeróbicos y anaeróbicos. La cirugía se efectuará sólo después de haber administrado las dosis iniciales de inmunoglobulina antitetánica y penicilina, y de haber controlado los espasmos. La herida deberá irrigarse en forma cuidadosa y dejarse abierta. El cuidado subsecuente de la herida debe incluir la irrigación con una solución de peróxido de hidrógeno al 3 por ciento.

Administración de toxoide tetánico El paciente debe recibir de inmediato la primera dosis de toxoide tetánico absorbido. El tétanos clínico no establece inmunidad natural, por lo que es necesaria la vacunación para evitar un segundo episodio de tétanos. La administración de grandes dosis de inmunoglobulina tetánica humana no interfiere con la inmunización.

Prevención

La exposición frecuente de niños y adultos a traumatismos y la ubicuidad de *C. tetani*, destacan la necesidad de una inmunización activa eficaz.

Inmunización Los lactantes deben inmunizarse con toxoides tetánico y diftérico, en combinación con la vacuna para la tosferina (DPT), a los 2 meses de edad. Se administran dos dosis más a los 4 y 6 meses de edad. A los 18 meses y a los 4 años se aplican inyecciones de refuerzo. A los 16 años se administra una dosis de refuerzo de toxoides combinados de tétanos y difteria. Después se mantiene la inmunidad con inyecciones de refuerzo cada 10 años. Alrededor del 70 por ciento de los norteamericanos tienen niveles protectores de anticuerpos contra tétanos (> 0.15 UI/ml). Casi el 90 por ciento de los niños están protegidos, pero este porcentaje disminuye con rapidez después de los 40 años de edad, hasta menos del 30 por ciento después de los 70 años.²⁷ Los adultos que no han sido inmunizados deben recibir dos dosis de toxoide tetánico precipitado en alumbre intramuscular con 1 mes de diferencia, seguido de una dosis de refuerzo al año. Después la inmunización se mantiene por refuerzos cada década. En los países en desarrollo la inmunización de las mujeres embarazadas puede prevenir el tétanos neonatal sin teratogenicidad.²⁸ En ocasiones los individuos que reciben múltiples refuerzos experimentan reacciones de hipersensibilidad (edema local, eritema, dolor y fiebre). Debido a estos efectos adversos, a la menor incidencia del tétanos y al costo de las inmunizaciones de rutina, las autoridades de salud pública en Gran Bretaña no recomiendan ya las dosis de refuerzo para las personas que han recibido cinco dosis de toxoide tetánico.²⁹

Manejo de las heridas Alrededor de dos terceras partes de los casos de tétanos en los Estados Unidos ocurren después de lesiones por punción, laceraciones u otros traumatismos penetrantes. Debe realizarse profilaxis adecuada contra el desarrollo de tétanos inducido por traumatismos, y para ello la debridación rápida y cuidadosa es de gran importancia. Los antibióticos profilácticos no previenen el tétanos

subsecuente de modo confiable. El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha elaborado recomendaciones específicas para la profilaxis del tétanos [ver tabla 4].

Tabla 4 Recomendaciones para la profilaxis del tétanos en el manejo habitual de las heridas				
Antecedente de toxoide tetánico adsorbido	Heridas limpias y menores		Todas las demas heridas*	
	Td ⁺	IGT	Td ⁺	IGT
Desconocido o menos de tres dosis	Sí	No	Sí	Sí
Tres o más dosis ⁺⁺	No [§]	No	No	No

*Como, pero no limitado a, heridas contaminadas con tierra, heces, lodo, saliva, etc., heridas por punción, avulsiones y lesiones por misiles, machacamiento, quemaduras y congelamiento por frío.

+ Para niños menores de 7 años, se prefiere la DPT (DT si está contraindicada la vacuna contra tosferina) al toxoide tetánico solo. Para personas de 7 años o más es mejor usar el Td.

++ Si solo han recibido tres dosis de toxoide fluido, se administrará una cuarta dosis, de preferencia de toxoide adsorbido.

§ Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.

|| Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

DT-toxoides adsorbidos de difteria y tétanos (la dosis de toxoide diftérico es mayor que en la Td, la de toxoide tetánico es igual)

DPT- toxoides adsorbidos de difteria, tosferina y tétanos Td- toxoides tetánico y diftérico adsorbidos IGT-inmunoglobulina antitetánica

BOTULISMO

Como el tétanos, el botulismo es una enfermedad grave causada por una neurotoxina clostridial potente. A diferencia de la tetanoespasmina, que se une a neuronas inhibitorias y causa espasmos musculares, la toxina botulínica ataca las sinapsis colinérgicas periféricas y ocasiona debilidad que progresa a una parálisis flácida. En los Estados Unidos se reportan alrededor de 100 casos de botulismo cada año, pero un brote asociado con el uso de heroína30 y la amenaza por terrorismo internacional han renovado el interés en una enfermedad que fue detectada a principios del siglo XVII.

Etiología

Clostridium botulinum es un bacilo anaeróbico obligado, gram positivo, formador de esporas. El organismo es ubicuo y se ha aislado del suelo de prácticamente todo el mundo. Las esporas son muy duras, resistentes a la sequedad y a los extremos de temperatura que destruyen a las bacterias. Las

esporas que se introducen en los alimentos, heridas o el tubo digestivo pueden después germinar y elaborar toxina botulínica. Aunque se han identificado siete formas antigénicamente diferentes de toxina (denominadas de la A a la G), solo tres tipos (A, B y E) causan casi toda la enfermedad en los humanos.

Epidemiología

El botulismo ocurre en tres formas principales: por alimentos, por heridas y botulismo infantil. De 1973 a 1996 se reportaron cada año en los Estados Unidos alrededor de 24 casos de botulismo asociado a alimentos, tres casos de botulismo por heridas y 71 casos de botulismo infantil.³¹ Con menos frecuencia ocurre botulismo sin una causa predisponente aparente, y la colonización del tubo intestinal adulto puede causar algunos de estos casos.

El botulismo por alimentos se desarrolla cuando esporas de *C. botulinum* contaminan los alimentos. Debido a que las esporas pueden sobrevivir en una temperatura de 100 °C a la presión atmosférica pero no a la presión comercial, el botulismo ocurre más con alimentos procesados en el hogar que con alimentos enlatados en forma comercial. Las esporas que sobreviven al proceso germinarán si el alimento cocinado no se refrigera en forma apropiada. Los organismos vegetativos procesan la toxina, que es termolábil y puede destruirse hirviendo durante 10 minutos o calentando a 80 °C por 30 minutos. Sin embargo, si el alimento contaminado no se calienta lo suficiente, la toxina resiste al ácido gástrico y a la tripsina intestinal y se absorbe desde el tubo digestivo. El botulismo asociado con alimentos puede ser esporádico u ocurrir en epidemias, que suelen presentarse en restaurantes,³¹ el mayor brote norteamericano desde 1978 ocurrió en 1994, cuando 30 residentes de El Paso, Texas, enfermaron después de comer en un restaurante que preparó puré a partir de unas papas horneadas que habían estado envueltas en un papel aluminio y mantenidas a temperatura ambiente por varios días.³²

Los vegetales, carnes y peces preparados en forma inadecuada pueden ser vectores de botulismo. Alrededor de la mitad de los casos de botulismo originado por alimentos son causados por toxina tipo A, y el resto se divide en forma equitativa entre tipos B y E.³¹

El botulismo por heridas ocurre cuando *C. botulinum* o sus esporas se inoculan en una herida o tejido desvitalizado. En un medio anaeróbico las esporas germinan y los organismos vegetativos producen la toxina, que entra a la circulación. Aunque los traumatismos severos, como las lesiones por aplastamiento de una extremidad, son la causa clásica de botulismo por heridas, el uso de heroína se ha vuelto un factor predisponente en los Estados Unidos. La mayoría de los casos han ocurrido en California después de la inyección subcutánea de polvo negro de heroína proveniente de México.³⁰ Alrededor del 80 por ciento del botulismo por heridas se debe a toxina tipo A y la mayoría del resto a toxina tipo B.³¹

El botulismo infantil es causado por la ingestión de esporas de *C. botulinum*, más que de la toxina. Las esporas germinan y colonizan el tubo digestivo con organismos productores de toxina. Por lo tanto, el botulismo infantil, al igual que el botulismo por heridas, es una infección más que una intoxicación (como el botulismo por alimentos). Aunque la fuente de las esporas no se detecta en la mayoría de los casos, se ha implicado a la miel en el 15 por ciento. Las toxinas A y B causan cada una la mitad de los casos de botulismo infantil.³¹

Patogenia

A pesar de sus diferencias estructurales e inmunológicas, los siete tipos de toxina botulínica actúan en forma idéntica. Dentro de la célula se produce una protoxina menos potente, cuando se libera de la célula bacteriana esta protoxina se activa en forma enzimática constituyendo la toxina activa. Al igual que la toxina del tétanos, la toxina botulínica está compuesta de una cadena pesada (100,000 kD) unida a una cadena ligera (50,000 kD) por medio de un puente disulfuro. Una vez absorbida en el torrente sanguíneo, la toxina se une en forma irreversible a las terminaciones nerviosas presinápticas de los nervios craneales y del sistema nervioso periférico. Ya unida, la toxina evita la liberación del neurotransmisor acetilcolina, quizá por bloquear la exocitosis, el proceso por el que la acetilcolina de las vesículas sinápticas es exportada de las terminales nerviosas. Debido a que las fibras colinérgicas de las neuronas motoras inervan el músculo esquelético, la toxina produce parálisis flácida. También ocurre inestabilidad autonómica, pero las fibras adrenérgicas no se afectan.

Pueden inyectarse pequeñas dosis de toxina botulínica purificada en forma directa en los músculos para disminuir el tono muscular excesivo. La toxina se usa como terapéutica en trastornos como el blefaroespasma, el estrabismo, la distonía cervical (torticolis), la distonía laríngea (disfasia espasmódica) y la acalasia, así como para las arrugas faciales.

Diagnóstico

Aunque el botulismo por alimentos puede ir precedido por síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, dolor abdominal cólico y diarrea (en fase temprana) o constipación (en fase tardía), pronto predominan los síntomas neurológicos. En el botulismo por heridas no existen síntomas gastrointestinales y la lesión puede parecer sorprendentemente benigna, pero los síntomas neurológicos son idénticos al botulismo adquirido por alimentos. Los síntomas de pares craneales suelen ser los primeros; son característicos la visión borrosa, la diplopia, la disfagia, la disartria y la xerostomía. Ocurre parálisis motora simétrica que progresa en forma descendente, comenzando con los brazos y afectando después los músculos respiratorios y la porción inferior del cuerpo. La disfunción autonómica puede producir constipación, retención urinaria e hipotensión ortostática. No existen deficiencias sensoriales y las funciones mentales superiores son normales. Excepto en los casos de botulismo por heridas, los pacientes están afebriles. Los datos físicos reflejan alteraciones de los pares craneales y de neuronas motoras.

Los síntomas del botulismo suelen comenzar 18 a 36 horas después de la ingestión de la toxina, el periodo de incubación para el botulismo por heridas suele ser mayor. Ocurre paro respiratorio en los casos severos y se requiere ventilación mecánica para evitar la muerte. Puede ser necesario administrar apoyo ventilatorio por semanas a meses, mientras las sinapsis colinérgicas recuperan su función.

El botulismo infantil se manifiesta por letargo, constipación, problemas para la alimentación e inestabilidad, típicamente en el segundo mes de vida.

Debido a que el botulismo no es frecuente, es posible que no se piense en el diagnóstico a pesar de los datos clínicos característicos. La presencia de varios casos en una familia o comunidad y el antecedente de alimentos envasados en casa o descompuestos pueden ser claves importantes.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del botulismo incluye el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Eaton-Lambert, la miastenia gravis, los eventos cerebrovasculares, la parálisis por garrapatas y la intoxicación química. En el botulismo la citología hemática, la química sanguínea, las imágenes del sistema nervioso central y el estudio del líquido cefalorraquídeo son normales. Sin embargo, la electromiografía repetitiva rápida es muy sugestiva de botulismo si demuestra un patrón de facilitación. Puede establecerse el diagnóstico al demostrar la toxina botulínica en el suero o excremento, y también puede buscarse la toxina en los alimentos.

Tratamiento

Los enemas o catárticos pueden ser útiles para eliminar toxina no absorbida en pacientes que se evalúan pronto después de que han ingerido la toxina. Debido a que la antitoxina sólo puede neutralizar la toxina antes de que se una a las sinapsis colinérgicas, debe administrarse pronto. La dosis recomendada es de un frasco de antitoxina trivalente (tipos A, B y E) por vía intravenosa.³¹ Debido a que la única antitoxina autorizada es de origen equino, ocurren reacciones de hipersensibilidad, en ocasiones severas, en hasta el 7 por ciento de los pacientes que la reciben. Se está desarrollando una inmunoglobulina humana para el tratamiento del botulismo infantil. La antitoxina botulínica se obtiene en los Estados Unidos en los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (404-639-2206 durante horas hábiles o 404-639-2888 en horas no hábiles). Es de gran importancia reportar los casos para impedir brotes de botulismo por alimentos. El botulismo por heridas debe tratarse también con debridación quirúrgica y administración de penicilina intravenosa. Los pacientes con botulismo severo requieren de ventilación mecánica y apoyo metabólico.

Infecciones por *Bacteroides*

Todos los miembros del género *Bacteroides* son bacilos gram negativos delgados, pleomórficos, no móviles y no esporulados. Todos son anaerobios obligados, pero el patógeno principal, *B. fragilis*, es relativamente aerotolerante y es capaz de sobrevivir en presencia de oxígeno hasta durante 8 horas. Los *Bacteroides* existen en gran cantidad como parte de la flora humana normal, principalmente en la orofaringe y el colon. Muchas especies pueden participar en infecciones mixtas que se originan de lesiones a la mucosa y, como otros anaerobios, pueden infectar tejidos desvitalizados, causando mayor necrosis, formación de abscesos y de gas.

Las especies patógenas pueden dividirse en dos grupos: el de *B. fragilis*, que domina la microflora colónica, y el de *Bacteroides* orales, que reside en la orofaringe.

GRUPO DE *B. FRAGILIS*

De las nueve especies que constituyen el grupo de *B. fragilis*, *B. fragilis* es el más agresivo. Aunque otros miembros del grupo, como *B. ovatus*, *B. thetaiotamicron*, *B. distasonis* y *B. vulgatus*, son mucho más numerosos en las heces humanas; *B. fragilis* es el que causa enfermedad humana con mayor frecuencia. La virulencia de *B. fragilis* se explica por muchos factores. El más importante es que es el único miembro del grupo que tiene una cápsula de polisacárido que impide la fagocitosis y puede por sí causar

inflamación y la formación de abscesos. *B. fragilis* produce también la enzima dismutasa de superóxido y catalasa, que le permite sobrevivir en presencia de oxígeno. Otras enzimas que contribuyen a su patogenicidad son las enzimas convertidoras de sales biliares que pueden facilitar la supervivencia de los microorganismos en el tubo digestivo, una heparinasa que puede contribuir a la flebitis séptica y varias proteasas que dañan en forma directa los tejidos del huésped. Como en el caso de otras especies de *Bacteroides*, el componente lipopolisacárido de la pared celular tiene acción muy débil como endotoxina. Una enterotoxina producida por algunas cepas se ha asociado recientemente con diarrea acuosa en niños pequeños,³³ pero la toxina existe también en las heces de personas sanas.³⁴

B. fragilis es bastante frecuente en los abscesos intrabdominales, las infecciones pélvicas y la peritonitis. Es la causa más importante de bacteremia por anaerobios,^{35,36} un proceso muy grave que ocurre sobre todo en pacientes debilitados que tienen enfermedades intrabdominales o pélvicas.

Todas las cepas de *B. fragilis* producen β -lactamasas y son resistentes a la penicilina, pero las penicilinas de espectro extendido combinadas con inhibidores de la β -lactamasa (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam) son activas contra la mayoría de las cepas. Otros antibióticos β -lactámicos que son activos contra la mayoría de las cepas aisladas son cefoxitina, cefotetan, ceftizoxima, imipenem y meropenem. El metronidazol, la clindamicina, la trovafloxacina y el cloranfenicol tienen excelente actividad contra *B. fragilis*, y el metronidazol es el medicamento de elección si ocurre infección del SNC (que es poco frecuente). Debido a que es común que *B. fragilis* participe en infecciones polimicrobianas, puede ser necesario elegir un esquema de tratamiento que erradique a todos los organismos anaerobios o facultativos en forma simultánea. Por lo general, los enfermos con infecciones por *B. fragilis* requieren de debridación de los tejidos necróticos y drenaje de los abscesos.

La sensibilidad antibiótica a las especies no-fragilis del grupo de *B. fragilis* es menos uniforme que la de *B. fragilis*. Solo el metronidazol, el imipenem y el cloranfenicol tienen actividad predecible contra casi todas las cepas.

ESPECIES ORALES DE BACTEROIDES

B. melaninogenicus, reconocido en el laboratorio por su producción de pigmento oscuro, es el único miembro encapsulado del grupo de *Bacteroides* orales y es el más patógeno. Otras especies en este grupo incluyen a *B. gingivalis*, *B. denticola* y *B. intermedius*. Todos son residentes normales de la orofaringe y todos pueden participar en neumonías por aspiración y empiemas pútridos, infecciones de la cabeza y el cuello y abscesos cerebrales. Casi todos los organismos de este grupo son sensibles a la penicilina, pero se ha observado un aumento en la concentración inhibitoria mínima de penicilina para estos organismos.

Actinomicosis

CLASIFICACION Y MICROBIOLOGIA

Los actinomicetos son bacterias gram positivas cuyos filamentos ramificados, con apariencia de hifas, han sido la razón para que se les clasifique como hongos. La enfermedad humana puede estar causada por dos miembros del género de la familia Actinomycetae, *Nocardia* y *Actinomyces*. Las especies de *Nocardia* son aeróbicas y los *Actinomyces* son anaeróbicos o microaerofílicos. La especie *A. israelii*

causa la gran mayoría de las actinomicosis en humanos; es un anaerobio obligado que se localiza en los alvéolos gingivodentales y en las criptas amigdalinas. Algunos pocos casos de actinomicosis se han atribuido a las especies *A. naeslundii*, *A. eriksonii* y *A. miyerii*. *A. bovis* causa la quijada aterronada de los bovinos, pero raras veces causa enfermedad en humanos.

INFECCIONES ACTINOMICOTICAS ESPECIFICAS

La actinomicosis es una enfermedad poco común, aunque no rara.³⁹ Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres. La mayoría de los pacientes tienen sus defensas inmunes intactas. En muchos casos la actinomicosis sigue a algún fenómeno que daña la integridad de la barrera mucosa. Al igual que otras infecciones por anaerobios, la actinomicosis prospera en presencia de tejidos necróticos o cuerpos extraños, y a menudo participa en infecciones polimicrobianas. Se han reconocido múltiples variedades clínicas, pero la mayoría pueden clasificarse como cervicofaciales (alrededor de 50 por ciento de los casos), pulmonares (20 por ciento) o gastrointestinales (20 por ciento). Una cuarta categoría es la actinomicosis pélvica, que aparece en mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos para control de la fertilidad. Con menos frecuencia la actinomicosis puede afectar el sistema nervioso central, el pericardio, el endocardio, la piel y tejidos blandos, el hueso, o las vísceras intrabdominales. La enfermedad puede también manifestarse por diseminación hematógena a múltiples órganos.

Cualquiera que sea el sitio de la infección, es característico que la actinomicosis produzca inflamación granulomatosa crónica que diseca profundamente a lo largo de tejidos contiguos, sin respetar planos fasciales. En consecuencia, con frecuencia se observan trayectos fistulosos que drenan un líquido purulento o sanguinolento. Cuando están presentes, los gránulos azurófilos y los pequeños conglomerados de filamentos bacterianos (de coloración blanquecina o amarillenta), son una clave importante para el diagnóstico. Es común que la actinomicosis lleve un curso indolente, pero progresivo. En los casos típicos los síntomas están presentes durante 1 a 5 meses antes de que se establezca el diagnóstico; el 90 por ciento se diagnostican entre 1 mes y 2 años después de la aparición de los síntomas. Entre las manifestaciones más comunes se encuentran las masas, los abscesos o las fístulas, las molestias pulmonares o abdominales, la fiebre y la pérdida de peso.

Infección cervicofacial

La actinomicosis cervicofacial suele ser resultado de traumatismos bucofaciales, manipulación dental o infección gingival, en pacientes con deficiente higiene bucal.

Es usual que la manifestación inicial sea la aparición de aumento de volumen doloroso en la región de la mandíbula; clínicamente, suele sospecharse un tumor o absceso frío. En ocasiones destacan el dolor, la inflamación y la fiebre, imitando el cuadro de una infección piógena. En los casos crónicos pueden encontrarse fístulas. La infección de tejidos blandos es más común que la afección ósea. Puesto que la actinomicosis se disemina sin respetar los planos tisulares, la infección de los ganglios regionales no es un rasgo característico, aunque puede ocurrir. Es poco frecuente la extensión de la actinomicosis bucofacial a lengua, hipofaringe, laringe, órbita, las paratiroides o las glándulas lagrimales. Como en otras formas de actinomicosis, la infección cervicofacial se confunde frecuentemente con tumores,

tuberculosis, o infecciones piógenas o micóticas. El diagnóstico de actinomicosis puede establecerse por biopsia o por frotis y cultivo de la secreción que drena de las fístulas.

Infección pulmonar

La aspiración de los microorganismos de la orofaringe provoca actinomicosis pulmonar. Sin embargo, es poco común el antecedente de un episodio franco de aspiración. La enfermedad tiene una aparición insidiosa y un curso subagudo. Característicamente el cuadro se compone de tos, hemoptisis, molestias en la pared torácica, fiebre y pérdida de peso. Es menos usual que exista osteoartropatía pulmonar. Los hallazgos radiológicos son variables e incluyen infiltrados en parches, lesiones ocupativas o cavitadas. Localizada en la pleura, la infección puede extenderse directamente hacia el espacio pleural, las costillas y la pared torácica, dando origen a empiemas, osteomielitis y trayectos fistulosos. Con menos frecuencia la actinomicosis torácica puede extenderse al mediastino y semejar un cuadro de pericarditis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con carcinomas, tuberculosis, infecciones bacterianas, nocardiosis y micosis profundas.

En presencia de compromiso de la pleura o la pared torácica no suele ser problemático establecer el diagnóstico de actinomicosis. *A israelii* es parte de la flora oral normal, de manera que su aislamiento del esputo o de un lavado broncoscópico no establece el diagnóstico. Es frecuente que para llegar al diagnóstico se requiera aspiración percutánea con aguja, biopsia por broncoscopía o biopsia pulmonar a cielo abierto.

Infección gastrointestinal

La actinomicosis gastrointestinal parece ocurrir cuando existe daño previo de la mucosa intestinal que permite que los microorganismos provenientes de la boca tengan acceso a tejidos vulnerables. Puede afectarse cualquier parte del tubo digestivo, pero lo más frecuente es que ocurra invasión ileocecal, casi siempre después de una apendicitis. La enfermedad puede diseminarse al epiplón, los ganglios linfáticos mesentéricos y las vísceras intrabdominales; además, puede producir invasiones fistulosas de la pared abdominal o el periné. Los síntomas iniciales son el dolor y la fiebre, y las masas palpables y fístulas son los signos más usuales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con carcinomas, tuberculosis y enfermedad de Crohn. A menos que existan fístulas, se requiere cirugía para el diagnóstico. Si la vejiga está afectada pueden existir gránulos de azufre en la orina. Para establecer el diagnóstico puede requerirse una investigación cuidadosa por el patólogo, aun cuando se efectúe biopsia por excisión. Es importante confirmar el diagnóstico, ya que la actinomicosis requiere administración de antibióticos en el posoperatorio para evitar la enfermedad recurrente.

Infección pélvica

Si bien antiguamente era una rareza, en la actualidad la actinomicosis pélvica se reconoce con mayor frecuencia, desde que se observó su asociación con el uso de dispositivos intrauterinos en 1974. No se conoce con certeza la patogenia de la actinomicosis pélvica. La enfermedad tal vez se origine por el ascenso de los microorganismos que llegan al periné desde la orofaringe después de atravesar el tubo digestivo. Aunque por lo general no se le considera como un residente normal de los órganos genitales de la mujer, *A israelii* puede ser un saprófito relativamente frecuente en esta región. La enfermedad clínica

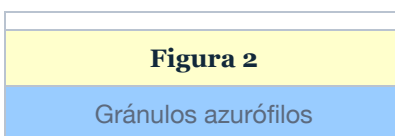
puede presentarse como endometritis, salpingo-ooritis o absceso tubo-ovárico, la invasión vesical o sistémica a partir de un foco vaginal es rara. El tratamiento óptimo para la colonización por *Actinomyces* en mujeres asintomáticas requiere de mayor estudio, y se ha sugerido el retiro del dispositivo intrauterino. No se sabe cuál es la importancia de los antibióticos en el tratamiento. Debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria pélvica. Por lo común se requiere cirugía para establecer el diagnóstico. La actinomicosis del aparato genitourinario masculino es rara, pero se ha notificado infección prostática.

Infección diseminada

Lo más frecuente es que la actinomicosis diseminada sea resultado de la diseminación hematogena de un foco pulmonar. Este es un problema poco común, que puede afectar los tejidos blandos, los huesos, el cerebro y las vísceras. En el examen físico destacan las lesiones sólidas, los abscesos y las fístulas, al igual que en las formas más comunes de actinomicosis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la actinomicosis depende de la identificación de los microorganismos por el frotis, cultivo, o ambos. Los actinomicetos son microorganismos delgados, gram positivos, filamentosos y ramificados que pueden fragmentarse en formas cocobacilares que semejan difteroides. A este respecto, los actinomicetos son idénticos a las especies de *Nocardia*. Aunque tradicionalmente se ha creído que las especies de *Nocardia* y *Actinomyces* podrían diferenciarse morfológicamente con base en que sólo las primeras son ácidorresistentes, *A. israelii* puede también ser ácidorresistente cuando se le tiñe en tejidos con tinciones modificadas de acidorresistencia. La identificación de los gránulos azurófilos en las vísceras establece el diagnóstico de actinomicosis; estas estructuras no se presentan en la nocardiosis. Macroscópicamente, los gránulos azurófilos pueden observarse como pequeñas partículas blanquecino-amarillentas, y microscópicamente como masas de filamentos bacterianos que se distribuyen en forma radiada [ver figura 2]. En la actinomicosis los cortes de tejido pueden mostrar necrosis tisular con infiltración de polimorfonucleares, formación de abscesos y fibrosis importante con aparición de trayectos fistulosos e inflamación granulomatosa.



Puesto que *A. israelii* es un anaerobio estricto, es indispensable contar con buenas técnicas para cultivo en condiciones anaeróbicas. Estos microorganismos crecerán en el medio bacteriológico rutinario, pero suelen requerir de 3 a 7 días de incubación antes de poder observarse las colonias características. En los pacientes con actinomicosis pueden también cultivarse algunas otras bacterias aeróbicas y anaeróbicas; ello es reflejo de la naturaleza polimicrobiana de muchas infecciones por anaerobios.

A menudo se requiere cirugía para el diagnóstico de la actinomicosis, y la extirpación de tejidos desvitalizados puede ser terapéuticamente útil, aunque no suele ser necesario efectuar una ablación

quirúrgica extensa.

TRATAMIENTO

Los antibióticos son la base del tratamiento; la penicilina es el medicamento de elección. Por lo general se administran dosis diarias de 10 a 20 millones de unidades por vía intravenosa durante un periodo de 2 a 4 semanas, seguidas por tratamiento oral durante 3 a 6 meses. Estos esquemas tan prolongados de tratamiento están diseñados para evitar infecciones recurrentes. En los pacientes alérgicos a la penicilina la tetracilina es el medicamento de elección; la clindamicina, la ceftriaxona,⁴⁰ y la ciprofloxacina también se han utilizado con éxito en un pequeño número de casos. Con el tratamiento antibiótico intensivo el pronóstico para los pacientes con actinomicosis es excelente.

Anaerobios con significado clínico diverso

Las especies *Fusobacterium*, bacilos gram negativos que típicamente tienen extremos en punta, residen en la orofaringe y, en menor grado, en el tubo digestivo. Seis especies *Fusobacterium* se han asociado con enfermedad humana y, de éstas, *F. nucleatum* es la más importante. Estas bacterias pueden participar en infecciones de la cabeza y el cuello (incluyendo tromboflebitis supurativa), infecciones pleuropulmonares y, con menos frecuencia, bacteremias⁴¹ o abscesos intrabdominales. Estos organismos son sensibles a la penicilina.

Los peptococos y peptoestreptococos, cocos gram positivos pequeños que son parte de la flora oral, gastrointestinal y genitourinaria normales, pueden participar en infecciones mixtas que se originan en estas regiones. Son sensibles a la penicilina.

Las especies *Veillonella* son cocos gram negativos anaeróbicos que en ocasiones se aíslan de infecciones mixtas, pero su patogenia es incierta. *P. acnes* es un bacilo anaeróbico gram positivo que es parte de la flora cutánea normal y que en ocasiones se aísla en hemocultivos, casi siempre como un contaminante. Otro bacilo anaeróbico gram positivo con muy baja virulencia es *Lactobacillus*, el miembro predominante de la flora normal de la vagina. A pesar de su baja virulencia, estos organismos pueden en ocasiones causar infecciones serias.

Bibliografía

1. Duerden BI: Virulence factors in anaerobes. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S253, 1994
2. Botta GA, Arzese A, Minisini R, et al: Role of structural and extracellular virulence factors in gram-negative anaerobic bacteria. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S260, 1994

3. Stevens DL, Bryant AE: Pathogenesis of *Clostridium perfringens* infection: mechanisms and mediators of shock. Clin Infect Dis 25(suppl 2):S160, 1997
4. Nichols RL, Smith JW: Anaerobes from a surgical perspective. Clin Infect Dis 18 (suppl 4):S280, 1994
5. Mendes CM, Oplustil CP, dos Santos TJL, et al: *Clostridium perfringens* as a cause of infectious endocarditis in a patient with a vascular prosthesis. Clin Infect Dis 22:866, 1996 [PMID 8722956]
6. Borriello SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S242, 1995
7. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al: Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients: a French multicenter study. Arch Intern Med 156:1449, 1996 [PMID 8678714]
8. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al: Primary symptomless colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet 351:633,1998 [PMID 9500319]
9. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al: *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 18:181, 1994 [PMID 8161624]
10. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 100:32, 1996 [PMID 8579084]
11. Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al: Community-acquired *Clostridium difficile* infection. J Infect 36:287,1998
12. Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 26:1027, 1998 [PMID 9597221]
13. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, et al: Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. Ann Intern Med 129:1012,1998 [PMID 9867755]
14. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT: *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 330:257, 1994 [PMID 8043060]

15. Gerding DN: Diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease: patient selection and test perfection. Am J Med 100:486, 1996
16. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 22:813, 1996 [PMID 8722937]
17. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 24:324, 1997 [PMID 9114180]
18. Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, et al: Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 26:954, 1998 [PMID 9564482]
19. Jones EM, MacGowan AP: Back to basics in management of *Clostridium difficile* infections. Lancet 351:505, 1998
20. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 271:1913, 1994 [PMID 8201735]
21. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, et al: Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. Ann Intern Med 120:272, 1994 [PMID 8080497]
22. Wilcox MH: Cleaning up *Clostridium difficile* infection. Lancet 348:767, 1996
23. Climo MW, Israel DS, Wong ES, et al: Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. Ann Intern Med 128:989, 1998 [PMID 9625685]

24. Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP: Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. Clin Infect Dis 20:1560, 1995
25. Byl B, Jacobs F, Struelens MJ, et al: Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis 22:712, 1996 [PMID 8729213]
26. Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV: Extraintestinal *Clostridium difficile*: 10 years' experience at a tertiary-care hospital. Mayo Clin Proc 73:943,1998 [PMID 9787741]
27. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 332:761, 1995 [PMID 7862178]
28. Silveira CM, Caceres VM, Dutra MG, et al: Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. Bull WHO 73:605, 1995
29. Bowie C: Tetanus toxoid for adults: too much of a good thing. Lancet 348:1187, 1996
30. Passaro DJ, Werner SB, McGee J, et al: Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. JAMA 279:859, 1998 [PMID 9516001]
31. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL: Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221,1998 [PMID 9696731]
32. Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, et al: A large outbreak of botulism: the hazardous baked potato. J Infect Dis 178:172, 1998 [PMID 9652437]
33. Sears CL, Myers LL, Lazenby A, et al: Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S142, 1995
34. Pantosti A, Menozzi MG, Frate A, et al: Detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and its toxin in stool samples from adults and children in Italy. Clin Infect Dis 24:12, 1997 [PMID 8994748]

35. Goldstein EJC: Anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S97, 1996
36. Salonen JH, Eerola E, Meurman O: Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 26:1413, 1998 [PMID 9636872]
37. Redondo MC, Arbo MDJ, Grindlinger J, et al: Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. Clin Infect Dis 20:1492, 1995 [PMID 7548498]
38. Apotheloz C, Regamey C: Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: case report and review. Clin Infect Dis 22:621, 1996 [PMID 8729199]
39. Smego RA Jr, Foglia G: Actinomycosis. Clin Infect Dis 26:1255, 1998 [PMID 9636842]
40. Skoutelis A, Petrochilos J, Bassaris H: Successful treatment of thoracic actinomycosis with ceftriaxone. Clin Infect Dis 19:161, 1994 [PMID 7948522]
41. Bourgault AM, Lamothe F, Dolce F, et al: *Fusobacterium* bacteremia: clinical experience with 40 cases. Clin Infect Dis 25(suppl 2):S181, 1997
42. Goldstein EJC: Selected nonsurgical anaerobic infections: therapeutic choices and the effective armamentarium. Clin Infect Dis 18(suppl 4):S273, 1994
43. Tanner A, Stillman N: Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S304, 1993
44. Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. Clin Infect Dis 20(suppl 2):S283, 1995
45. Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJC: Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. Clin Infect Dis 16(suppl 4):S288, 1993

46. Skiest DJ, Steiner D, Werner M, et al: Anaerobic pericarditis: case report and review. Clin Infect Dis 19:435, 1994 [PMID 7811862]
47. Finegold SM, Wexler HM: Present status of therapy for anaerobic infections. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S9, 1996
48. Snyderman DR, McDermott L, Cuchural GJ, et al: Analysis of trends in antimicrobial resistance patterns among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group species from 1990 to 1994. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S54, 1996
49. Trovafloxacin. The Medical Letter 40:30, 1998
50. Sparfloxacin and levofloxacin. The Medical Letter 39:41, 1997

Figuras

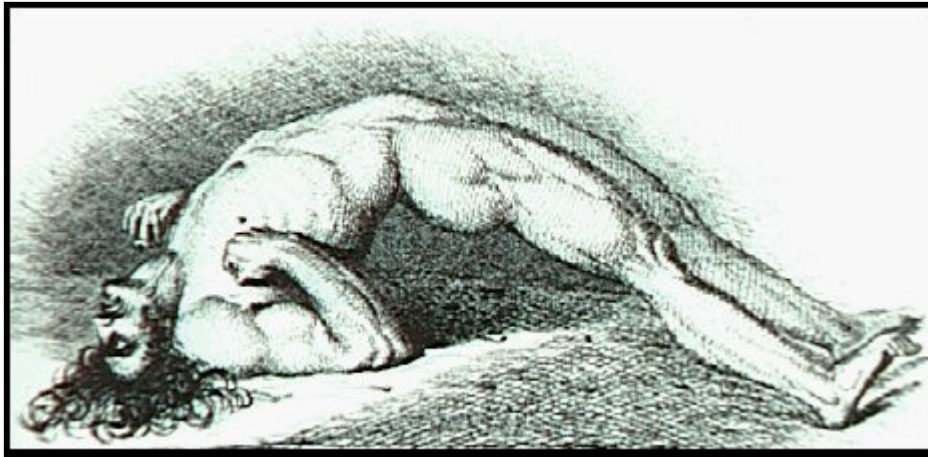


Figura 1 Espasmo por tétanos Los espasmos de un soldado herido, con tétanos, fueron ilustrados así por el cirujano y anatomista escocés Sir Charles Bell en su libro *The Anatomy and Philosophy of Expression*, publicado en 1832. Se observan los signos clásicos del tétanos: risa sardónica, trismus y opistótonos. opistótonos, flexión de las extremidades superiores y extensión de las inferiores.

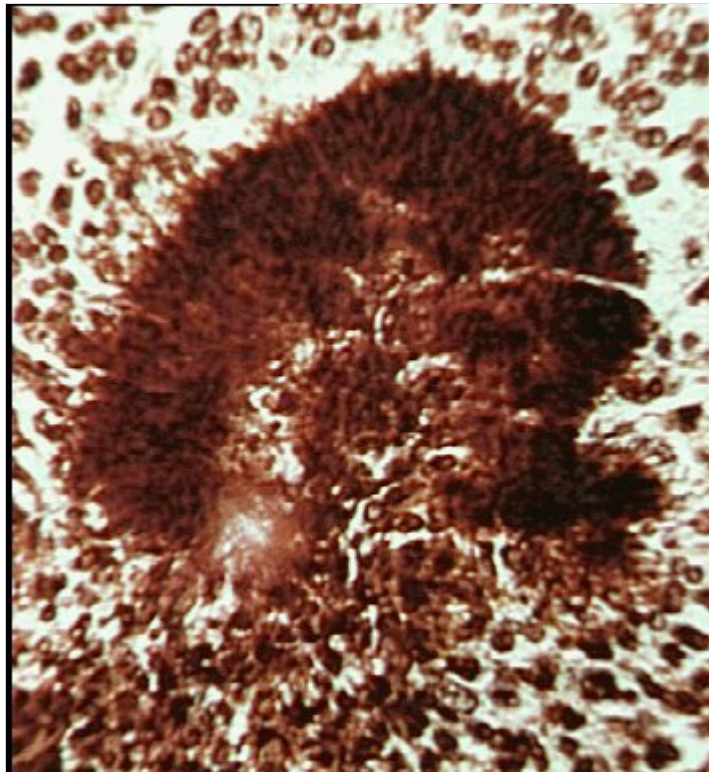


Figura 2 Gránulos azurófilos Los gránulos azurófilos consisten en masas de filamentos bacterianos que se agrupan en proyecciones radiadas. Son un hallazgo específico de actinomicosis cuando se les encuentra en infecciones viscerales.