

IX

INTOXICACIONES POR EXOTOXINAS

Prof. Dr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ
Universidad Complutense

INTOXICACIONES POR EXOTOXINAS

Prof. Dr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

CONCEPTO HISTÓRICO Y ACTUAL

Existen dos formas bien diferenciadas de ejercer la acción patógena por parte de las bacterias. Una es por un mecanismo de agresión más o menos directa, que facilita la penetración y multiplicación del microorganismo en el hospedador y que puede dar lugar a microembolias o trombosis capilar por simple acumulo bacteriano, anoxia por consumo de oxígeno, acumulación de polisacáridos en capilares encefálicos o renales, formación de inmucocomplejos o desencadenar un choque séptico de fatales consecuencias, con fallo orgánico múltiple. Esto puede suceder, por ejemplo, con *Bacillus anthracis*. En otros casos gérmenes con gran capacidad de penetración a través de piel como *Brucella* van a convertirse en parásitos intracelulares quedando al abrigo de anticuerpos, antibióticos y quimioterápicos en general y con capacidad para permanecer en las células macrofágicas, impidiendo la formación del fagolisosoma o escapando de la vesícula picnocitótica por lisis de una doble membrana, al espacio citoplasmático de la célula invadida, caso de *Listeria*.

Diferentes microorganismos penetran a través de las mucosas, respiratoria como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, también capaz de invadir por vía digestiva y alcanzar posiciones intracelulares, o de *Shigella dysenteriae* que con un mecanismo “en cremallera” atravesando vacuolas en los enterocitos intestinales, previa provocación de una endocitosis por medio de una o varias enzimas, sistema que comparten algunas estirpes de *Escherichia coli* enteroinvasivo como la conocida O157 H7.

Algunos microorganismos poseen amplias baterías enzimáticas, que todavía no nos atrevemos, por tradición, a denominar toxinas en su sentido clásico y cuya finalidad es contribuir a la penetración, establecimiento y multiplicación del microorganismo capaz de elaborar estas sustancias y que se denominan Hialuronidasas, Colagenasas, Coagulasas, Lipasas, Lecitinasas, Neuraminidasas, Dornasas, etc. Estas enzimas o factores lesionantes son producidas por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* o *Clostridium perfringens*, entre otros microorganismos.

En un segundo término existe otra forma de manifestar la patogenicidad y es por medio de las llamadas exotoxinas, toxinas verdaderas, difusibles, solubles, de elevada potencia, al estilo de la botulínica, tetánica, disintérica, colérica, etc. En estos casos el agente patógeno es normalmente la toxina.

En resumen: la patogenicidad puede ejercerse por una acción de virulencia o agresión directa o por acción tóxica o toxicogenicidad.

Cuando algunos acreditados microbiólogos pretenden matizar conceptos como el de virulencia haciéndolo sinónimo al de patogenicidad o diferenciándolo al manifestar que representa una cuantificación de la acción patógena (muy virulento o escasamente virulento) o que virulencia es un atributo de estirpe y patogenicidad lo es de especie, no están aclarando conceptos sino sembrando confusión entre dos hechos claros, agresión directa y acción tóxica.

Históricamente, y a partir de los estudios de Behring y Kitasato a finales del siglo pasado, que estudian la toxina tetánica y diftérica, a cuyo conocimiento se van agregando otras toxinas, se estiman dos grandes grupos, las exotoxinas y las endotoxinas. Las exotoxinas deberían ser compuestos solubles y difusibles que la bacteria sintetiza en el curso de su desarrollo y secreta al exterior en tanto que las endotoxinas se producirían en estructuras internas y se liberarían por lisis de la bacteria.

Este concepto se mantiene por razones de tradición y didácticas pero no resiste un análisis a la luz del conocimiento actual.

En primer lugar, las llamadas exotoxinas se libebran, en una elevada proporción, por lisis de la bacteria como es el caso de las neurotoxinas botulínica y tetánica, y de otro lado, las endotoxinas son de carácter lipoproteico (LPS) y este componente se encuentra localizado en la pared celular.

Las características diferenciales entre ambos grupos son las siguientes:

- Las exotoxinas son proteínas de elevada toxicidad (10^{-3} a 10^{-9}), muy antigénicas, con elevado poder inmunogeno, de acción específica, termolábiles, detoxificables por el formol (anatoxinas o toxoides), neutralizables por la antitoxina y formadas por bacterias gram positivas o gram negativas.
- Las endotoxinas son lipopolisacáridos de reducida toxicidad (10^{-1} a 10^{-3}), escasa antigenicidad, acción inespecífica, termoestables, no convertibles en anatoxinas y únicamente son producidas por bacterias gram negativas.

Entre las exotoxinas figuran como principales la botulínica, tetánica, diftérica, colérica, enterotoxinas de *E. coli* y *S. Aureus*, disintérica, listeriolisina, fosfolipasa de *Cl. perfringens* toxina diarreica de *B. cereus*.

Toxina tetánica

Tiene un PM de 150 kDa y es codificada por un plásmido y presenta una marcada afinidad por el tejido nervioso siendo su acción central, causando una parálisis espástica, contráctil, de los músculos.

La parálisis se produce al evitar la liberación de compuestos inhibidores de la transmisión neuronal como el ácido gamma-aminobutírico, con lo que se produce una hiperfunción neuronal, con un estímulo continuo que no va a permitir la relajación muscular periódica.

La acción central de la toxina tetánica frente a la periférica de la botulínica parece ser la única diferencia, de consecuencias dispares, entre ambas.

Ambas toxinas tienen una estructura similar que proporciona reacciones antigénicas cruzadas con los anticuerpos correspondientes.

La subunidad B se fija al gangliósido GT₁ de la célula nerviosa y es la región aminoterminal de la cadena A ligera, tóxica la que penetra en el citoplasma y origina la acción enzimática de la toxina.

Las toxinas tetánica y botulínica poseen endopeptidasas que requieren zinc capaces de cortar un grupo de proteínas llamadas sinaptobrevinas que se encuentran en las vesículas sinápticas de las neuronas, responsables de la liberación de neurotransmisores y mediadores inhibitorios.

La división de las sinaptobrevinas interfiere la función de la vesícula.

La toxina tetánica producida por *C. Tetani* necesita para su formación de una herida o traumatismo que facilite un bajo potencial redox (Eh).

Son heridas anfractuosas, con mortificación de tejidos, coágulos sanguíneos o por picadura profunda.

El origen de la intoxicación no es alimentario aunque se trata de una neurotoxina de potencia cercana a la botulínica (10^{-7}) y de estructura y secuencia aminoacídica muy similar.

Toxina diftérica

La difteria comienza por una colonización de las vías respiratorias altas por *Corynebacterium diphtheriae*.

La enfermedad se transmite generalmente por vía aerógena, aunque podría llegar a la región nasofaríngea por un alimento contaminado.

En las vías respiratorias altas se forman pseudomembranas, que consisten en fibrina, células inflamatorias y corinebacterias y a veces obstruyen las vías respiratorias pero los síntomas específicos aparecen cuando la toxina pasa a la sangre y afecta a diferentes órganos.

La toxina es una proteína de 63 kDa integrada por las subunidades ligera (tóxica) y pesada (fijación).

La toxina inhibe la síntesis proteica interrumpiendo en el ribosoma la traslocación de aminoácidos por medio de la ribosilación, al catalizar la transferencia de ADP-ribosa al factor de elongación.

Esta lesión bioquímica inicial termina afectando a diversos tipos de células, en especial del músculo cardíaco y diafragma, o que puede significar la muerte por fallo cardíaco o respiratorio.

Toxina colérica

Tiene un PM de 84 kDa, carácter antigénico, termolábil y es codificada por genes cromosómicos. Presenta la estructura general de dos subunidades, la B se fija al gangliósido GM₁ de la membrana de los enterocitos, facilitando la penetración de la A, enzimática de acción tóxica, que activa una enzima, la adenilciclasa que a su vez incrementa la transformación del ATP en AMP cíclico. La activación de la adenilciclasa se debe a la ADP-ribosiltransferasa, que cataliza la transferencia de ADP-ribosa a la proteína reguladora N3 que activa el proceso.

Como consecuencia de la pérdida de electrolitos, iones de Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ y de la deshidratación se produce hemoconcentración y acidosis por desequilibrio ácido-básico lo que origina colapso y muerte del enfermo en un plazo inferior a las 48 horas.

La aparición reciente de la estirpe *Vibrio cholerae* O139 de gran virulencia está suponiendo un serio problema de salud pública a nivel mundial.

Enterotoxinas de *Escherichia coli*

Las estirpes de *E. coli* enterotoxigénico pueden producir toxinas de 3 tipos, al menos, termolábil (TL), de naturaleza y propiedades semejantes a la toxina colérica de la que se diferencia únicamente por estar codificada por plásmidos.

Su modo de acción transformando el ATP en AMP cíclico es idéntico en las dos toxinas.

Las estirpes toxigénicas deben presentar factores de colonización o adhesinas que permitan la fijación a los enterocitos de las microvellosidades intestinales. De no ser así, no se originaría la acción enterotóxica al ser expulsados los gérmenes con el bolo fecal.

Existe otra toxina termoestable (TS) y la verotoxina citotóxica, de acción similar a la toxina disentérica. Es producida por la cepa O157 H7, de carácter emergente.

ENTEROTOXINAS ESTAFILOCÓCICAS

S. aureus es capaz de producir 8 toxinas diferentes A, B, C₁, C₂, C₃, D, E y F. Tienen un PM de 25-30 kDa, son superantígenos, codificados por genes cromosómicos y reguladas por plásmidos. Actualmente se piensa que la regulación puede ser diferente en cada tipo.

La intoxicación se produce por la ingesta de la toxina preformada en los alimentos y origina vómitos y diarreas a las tres horas. En general, la letalidad es muy baja.

En 1964, pudimos demostrar que no eran enterotoxinas en sentido estricto, con una acción emética a nivel central independiente del proceso diarreico cuyo mecanismo no se conoce bien. En los años 1974-1978 tuvimos ocasión de estudiar diversos brotes de intoxicación en Barcelona y Madrid.

Toxina disentérica

Producida por *Shigella dysenteriae*, es una toxina citotóxica semejante a la verotoxina *E. coli* O157 H7. PM de 40 kDa. Se fija a las células endoteliales de los capilares y se internaliza por endocitosis originando diarreas hemorrágicas.

La toxina interfiere la síntesis de la proteína celular inactivando la unidad 60s de los ribosomas de la célula hospedadora, rompiendo la unión N-glicosídica de un residuo de adenosina en el rARN de 28s, que es un componente de la unidad ribosomal 60s.

Una interesante propiedad es que induce la muerte celular programada o apoptosis.

Enterotoxina de *Clostridium perfringens*

C. perfringens, especialmente en tipo A, puede producir una toxina en el intestino en la fase de esporulación y producir un cuadro de intoxicación alimentaria con gastroenteritis.

Se trata de una proteína de 34 kDa cuyo modo de acción no es bien conocido.

Enterotoxina de *Bacillus cereus*

Existen dos toxinas. Una de PM 50 kDa que actuaría por la vía de la adenilciclasa originando diarrea y otra de carácter emético que se asocia a la esporulación, cuyo mecanismo de acción a nivel molecular se desconoce.

Listeriolisina

Es la toxina de mayor significado patogénico, PM de 60 kDa, de carácter hemolítico, estructura similar a la estreptolisina O, codificada por un solo gen *hlyA*. Actuaría permeabilizando la membrana del fagosoma que favorecería la liberación de *Listeria monocytogenes* en el citoplasma de la célula hospedadora a fin de evadirse de la lisis bacteriana intrafagosomal.

Es la hemolisina el marcador de virulencia por antonomasia para *L. monocytogenes*.

Endotoxinas. Choque séptico

La acción de las endotoxinas en pequeña cantidad despierta reacciones de alarma de carácter general como fiebre, leunopenia, leucocitosis y trombopenia. Sin embargo, la administración de dosis altas por vía intravenosa o una infección natural de carácter septicémico, producen un cuadro grave denominado choque séptico, que supone un fallo múltiple del sistema orgánico en el que se afectan los órganos base como pulmón, riñón y cerebro.

Como consecuencia de la interacción de LPS y células se originan, al menos, tres tipos de sucesos:

- a) Producción de citoquinas incluyendo interleuquinas IL-1, 6, 8, factor de neurosis tumoral, prostaglandinas y leucotrienos.
- b) Activación en cascada de los factores de complemento.
- c) Activación seriada de los factores de coagulación.

Algunos de estos factores desencadenan un daño endotelial y la activación de la coagulación origina una coagulación intravascular diseminada que obstruye los capilares periféricos y se restringe el flujo normal de sangre. El consumo de fibrinógeno y plaquetas favorecen la hemorragia en etapas siguientes. Hay una hipotensión que afecta a los principales órganos originando un síndrome respiratorio agudo, fallo renal, delirio y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Alouf, J.E. and Freer, J.H. 1991. Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. Academic Press, London.
- Domínguez, L., Rodríguez-Ferri, E.F., Suárez, G. y Vázquez-Boland, J.A. 1989. Purification and characterization of two *Listeria ivanovi* cytolisins, a sphingomyelinase C and thiol-activated toxin (Ivanolysin D.). Infect. Immun. 57:3928-3935.
- Salyers, A.A. and Whitt, D.D. 1994. Bacterial Pathogenesis. ASM Press, Washington, D.C.
- Sirica, A.E. 1996. Cellular and Molecular Pathogenesis. Lippincott-Raven Pub., Philadelphia.
- Suárez, G. 1967 Enterotoxinas estafilocócicas. Rev. San. Hig. Publ. 42:47-81.
- Suárez, G. y Rodríguez, A. 1976. Estudio de un brote tóxico originado por enterotoxina estafilocócica del tipo mixto A y C. An. Med. Cir. Barcelona 243:63-70.

