

# Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*

Última actualización:  
Enero de 2004



the Center for  
Food Security  
& Public Health

IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine  
Iowa State University  
Ames, Iowa 50011  
Phone: 515.294.7189  
Fax: 515.294.8259  
cfsph@iastate.edu  
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR  
INTERNATIONAL  
COOPERATION IN  
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University  
College of Veterinary Medicine  
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

## Etiología

La toxina épsilon es una de 12 toxinas proteicas producidas por *Clostridium perfringens*, una bacteria anaeróbica, con forma de bastón, grampositiva y formadora de esporas. Existen cinco cepas de *C. perfringens*, designadas desde A hasta E. Cada cepa produce un espectro de toxinas único. La toxina épsilon está compuesta por tipos B y D. Esta toxina es una proteína que forma poros; provoca que las células derramen potasio y fluido. Además de la toxina épsilon, las cepas tipo D de *Clostridium perfringens* producen toxina alfa, y las cepas de tipo B producen toxinas alfa y beta. El tipo B de *C. perfringens* provoca enteritis severa en los terneros, potrillos, corderos y los lechones jóvenes. El tipo D provoca enterotoxemia en ovejas y cabras y, en raras ocasiones, en ganado bovino. Las cinco cepas pueden infectar las heridas de cualquiera de las especies.

**Tabla 1: Toxinas producidas por cepas de *Clostridium perfringens***

Cepa de <i>Clostridium perfringens</i>	Toxinas
Tipo A	alfa
Tipo B	alfa, beta, épsilon
Tipo C	alfa, beta
Tipo D	alfa, épsilon
Tipo E	alfa, iota

## Otras toxinas *C. perfringens*

Otras toxinas *C. perfringens* también son armas biológicas potenciales. La toxina alfa es una toxina necrotizante producida por las cinco cepas. La toxina purificada puede producir enfermedades pulmonares agudas graves, al igual que filtraciones vasculares, hemólisis, trombocitopenia y daño hepático. Se espera que la form aerógena sea letal. La toxina beta es una toxina necrotizante letal que se encuentra en los tipos B y C. La toxina zeta es una citosina lábil al oxígeno. Esta toxina puede dañar los vasos sanguíneos, provocando leucostasis, trombosis, perfusión disminuida e hipoxia tisular. La toxina zeta también estimula la liberación de citoquina y puede provocar choque. Dos toxinas *C. perfringens*, la enterotoxina y la toxina beta2, no están asociadas con cepas específicas. La enterotoxina es la principal toxina responsable de la intoxicación de los alimentos humanos. La toxina beta2 ha sido asociada con la enteritis en cerdos.

## Transmisión

La toxina épsilon probablemente puede ser transmitida en alimentos o agua contaminados, o por aerosol.

## Inactivación/descontaminación

Aparentemente, no se han publicado los métodos de descontaminación para la toxina épsilon. Por lo general, las proteínas pueden desnaturalizarse mediante calor.

## Infecciones en humanos

### *Toxina épsilon*

Aparentemente existe muy poca información o casi ninguna sobre los efectos de la toxina épsilon en humanos. La extrapolación a partir de estudios con animales infectados experimentalmente indica que es posible que se presenten signos neurológicos o edema pulmonar.

### *Infecciones de *Clostridium perfringens* en seres humanos*

Los tipos A y D de *C. perfringens*, que producen la toxina épsilon, raramente se aíslan de humanos. En humanos, por lo general la enfermedad la provoca las cepas tipo A, típicamente asociadas con intoxicación de alimentos sin complicaciones, y las cepas tipo C, asociadas con enteritis necrotizante. Los cinco tipos pueden ser aislados a

# Toxina épsilon de Clostridium Perfringens

partir de infecciones por heridas. *Clostridium perfringens* puede producir los siguientes síndromes en humanos.

## **Intoxicación de alimentos y enteritis necrotizante**

Los síntomas de intoxicación alimentaria por *C. perfringens* aparecen por lo general después de 8 a 22 horas de la ingestión de alimentos contaminados. Los signos clínicos pueden incluir diarrea, náuseas, calambres e inflamación abdominal severa. No es común que se observen vómitos y fiebre. Por lo general, los pacientes se recuperan en uno o dos días, pero los síntomas pueden persistir durante 1 a 2 semanas en personas mayores y en personas que padecen otras enfermedades. Es raro que se produzcan complicaciones o muertes. No se encuentran disponibles vacunas.

Las cepas tipo C producen enteritis necrotizante, también conocida como enteritis necrótica o síndrome pig-bel. Esta enfermedad es muy rara en los Estados Unidos. Se caracteriza por la infección y necrosis de los intestinos, con septicemia. Es común el desprendimiento de la mucosa y la perforación intestinal; las infecciones con frecuencia son mortales. Se encuentra disponible un toxoide.

## **Infecciones por heridas**

La contaminación de las heridas puede ocasionar gangrena gaseosa, celulitis clostridial o contaminación superficial. La gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial) resulta del crecimiento de *C. perfringens* junto con la producción de toxina en una herida; las toxinas provocan la necrosis de los tejidos locales y la posterior propagación de la bacteria y toxemia sistémica. Por lo general, los primeros síntomas son fiebre y dolor en el área afectada. A medida que la necrosis se extiende, los músculos presentan manchas de color púrpura y se edematizan, exudan un olor desagradable y presentan burbujas de gas. La toxemia resulta en hemólisis masiva, choque severo e insuficiencia renal. La gangrena gaseosa puede ser mortal en un plazo breve si no se realiza un tratamiento rápido y radical.

En casos de celulitis clostridial o contaminación superficial, los organismos no se propagan a los tejidos sanos. El comienzo de la enfermedad es más gradual, el dolor es mínimo y por lo general, no se observa toxemia sistémica. Con tratamiento, el pronóstico de la celulitis anaeróbica es bueno. En casos de contaminación superficial, la herida por lo general cicatriza normalmente; aunque en algunos casos puede haber exudado y la infección puede interferir con la cicatrización de la herida. No se dispone de vacunas para las infecciones de heridas clostridiales, incluso para la gangrena gaseosa.

## **Infecciones en animales**

### **Especies afectadas**

Las cepas de tipo B y D, que contienen la toxina épsilon, normalmente provocan la enfermedad en el ganado bovino, ovejas, cabras, cerdos y caballos. Se presume que la toxina purificada afecta a la mayoría de las especies.

## **Período de incubación**

No se ha publicado el período de incubación de la toxina épsilon administrada por vía oral o respiratoria. En cabras y corderos jóvenes, la inyección intravenosa produce signos neurológicos en el plazo de media a 3 horas; **en terneros**, después de la inyección, los signos neurológicos **aparecen después de 2 minutos a una hora**.

## **Signos clínicos**

### **Toxina épsilon**

La inyección intravenosa de la toxina épsilon provoca signos neurológicos en corderos jóvenes, cabritos y terneros. En terneros, los síntomas incluyeron recumbencia, hiperestesia, convulsiones, chapoteo, opistótonos, pérdida de conciencia y disnea. En ratas, la inyección intraperitoneal provocó edema cerebral.

### **Infecciones naturales con cepas tipo B**

En terneros, corderos y potrillos jóvenes, el tipo B de *C. perfringens* está asociado con la enterotoxemia. Los síntomas pueden incluir depresión, recumbencia y diarrea fétida y sanguinolenta. Muchos corderos mueren sin presentar signos clínicos. En terneros, los signos clínicos incluyen diarrea, disentería, dolor abdominal, opistótonos y convulsiones. Los terneros afectados pueden morir muy rápido, **pero algunos sobreviven pocos días o se recuperan**.

### **Infecciones naturales con cepas tipo D**

El tipo D de *C. perfringens* está asociado con enterotoxemia en ovejas, cabras, y rara vez, en ganado bovino o caballos jóvenes. Generalmente, se observa muerte súbita en corderos en buenas condiciones. En algunos animales puede observarse excitación, falta de coordinación, convulsiones u opistótonos. Los corderos afectados pueden golpear sus cabezas o dar vueltas en círculos. En ocasiones se produce diarrea. En ovejas adultas, los síntomas pueden incluir debilidad, falta de coordinación y convulsiones, con muerte dentro de las 24 horas.

En cabras, la evolución de la enfermedad puede ser hiperaguda, aguda o crónica. Los signos clínicos varían desde diarrea, a veces sanguinolenta, hasta muerte súbita. Es común la presencia de signos neurológicos. Después de varias semanas puede producirse la muerte.

En terneros afectados levemente, puede observarse aletargamiento durante algunos días, en ocasiones seguido de recuperación. Los terneros afectados severamente desarrollan convulsiones, manía y ceguera, ocurriendo la muerte en pocas horas.

# Toxina épsilon de *Clostridium Perfringens*

## Transmisión

No existe información específica en relación a la toxina épsilon. Por lo general, las toxinas no se transmiten desde una animal a otro, o a los humanos.

## Pruebas de diagnóstico

La toxina épsilon puede detectarse en el líquido del intestino delgado de los animales con enterotoxemia tipo B o D. Puede identificarse en una prueba de neutralización de ratón (MNT) o con los ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Se ha desarrollado una prueba de aglutinación con látex y se ha publicado un ensayo de citotoxicidad utilizando células MDCK. Si está presente, los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) pueden identificar el gen de la toxina épsilon.

## Tratamiento y vacunación

### *Toxina épsilon*

Es muy probable que el tratamiento sea de sostén. El suero hiperinmune resulta útil si se administra rápidamente después de la exposición. En ratones, una variedad de drogas, incluso reserpina, diazepam, apomorfina, gamma butirrolactona, y los derivados de las fenotiazinas y butirofenonas pueden evitar la muerte o demorar los efectos de la toxina épsilon, pero solamente si se administran antes de la exposición. Una toxina genéticamente modificada puede proteger a los ratones contra el componente letal.

### *Infecciones naturales con cepas tipo B y D*

En infecciones naturales con cepas tipo B, el suero hiperinmune y los antibióticos pueden resultar de gran utilidad. Las anatoxinas pueden evitar la enterotoxemia tipo B y D.

## Morbilidad y mortalidad

### *Toxina épsilon*

En ratones, la LD<sub>50</sub> es de 0,78 nanogramos, con administración endovenosa. En un experimento, se observaron signos neurológicos en la totalidad de los seis cabritos a los que se les administró una inyección endovenosa de 250, 185 ó 120 dosis letales de ratón al 50% (MLD50)/kg de peso, y en dos de tres cabritos a los que se les administró 60 MLD50/kg. En este experimento, la totalidad de los cinco corderos inyectados con 250 ó 120 MLD50/kg también desarrollaron signos neurológicos. No se observaron síntomas en seis cabritos y tres corderos que recibieron 15, 30 ó 45 MLD50/kg. Un cordero al que se le administró 60 MLD50/kg también permaneció normal.

### *Infecciones naturales con cepas tipo B y D*

Las infecciones del tipo B de *C. perfringens* por lo general se observan en terneros, corderos y potrillos jóvenes. La disentería en corderos por lo general ocurre

en animales de menos de 3 semanas de edad. La enterotoxemia tipo D es más común en corderos jóvenes, en especial en corderos de una sola lactancia, animales de engorde a corral y animales en pastos verdes y exuberantes. Esta enfermedad tiende a producirse después de la ingesta excesiva de alimentos, leche o granos; cualquier factor que demore el tránsito de alimento a través de los intestinos y que favorezca la producción de toxina puede predisponer a un animal a la enterotoxemia. El índice de mortalidad de casos para las infecciones con el tipo B y con el tipo D es alto.

## Lesiones post mortem

### *Toxina épsilon*

La inyección intravenosa de la toxina épsilon provoca edema pulmonar severo en cabras y terneros jóvenes, y en ocasiones en corderos. En terneros, en ocasiones se ha encontrado edema proteináceo perivascular en la cápsula interna, el tálamo y la materia blanca del cerebelo. En un estudio, el cerebro de corderos, pero no de cabras, presentaban edema proteináceo perivascular y hemorragias. En ratas, la inyección intraperitoneal de la toxina épsilon provocó edema cerebral.

### *Infecciones naturales con cepas tipo B*

La lesión más importante es la enteritis hemorrágica con ulceración de la mucosa. La región afectada de los intestinos es de color púrpura azulado profundo y se asemeja a un infarto.

### *Infecciones naturales con cepas tipo D*

El rumen y el abomaso por lo general contienen una gran cantidad de alimento. En el íleon puede observarse la alimentación no digerida. Los corderos jóvenes pueden tener algunas áreas hiperémicas en el intestino y líquido en el saco pericárdico. En animales más viejos, pueden haber hemorragias en el miocardio, petequias y equimosis en la serosa del intestino y en los músculos abdominales. También es común la presencia de edema y congestión pulmonar. En ocasiones, en cabras es común observar enteritis hemorrágica o necrótica. En algunos animales, después de muertos, los riñones rápidamente se autolisan; este signo no se presenta frecuentemente.

## Recursos de internet

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<http://www.cdc.gov>

Clostridium perfringens Genotyping

Clostridial Enteric Disease Unit, Department of Veterinary Science and Microbiology, University of Arizona

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230399>Clostridium perfringens Toxins

# Toxina épsilon de *Clostridium Perfringens*

Center for Disease Control and Prevention  
<http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>  
Material Safety Data Sheets –Canadian Laboratory Center  
for Disease Control  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index-eng.php>

Medical Microbiology  
<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC  
Defensive Operations

Part II – Biological Annex B

Clinical Data Sheets for Selected Biological Agents  
<http://www.fas.org/nuke/guide/usa/doctrine/dod/fm8-9/2appb.htm#b06>

The Merck Manual  
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

The Merck Veterinary Manual  
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

USAMRIID's Medical Management of Biological  
Casualties Handbook  
[http://biotech.law.lsu.edu/blaw/bluebook/Bluebook\\_html.htm](http://biotech.law.lsu.edu/blaw/bluebook/Bluebook_html.htm)

## Referencias

Casadevall A. "Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons." *Emerg. Infect. Dis.* 8, no. 8 (Aug 2002):833-41. 19 Dec 2002  
<<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no8/01-0516.htm>>.

"Clostridia-associated enteritis" In *The Merck Veterinary Manual*, 8th ed. Edited by S.E. Aiello and A. Mays. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 1998, pp. 244-5.

"Clostridial infections." In *The Merck Manual*, 17th ed. Edited by M.H. Beers and R. Berkow. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 1999. 7 Oct 2002  
<<http://www.merck.com/pubs/mmanual/section13/chapter157/157d.htm>>.

"*Clostridium perfringens*." In *Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook*. U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition, January 1992. 19 Dec 2002  
<<http://www.cfsan.fda.gov/~mow/chap11.html>>.

"*Clostridium perfringens*." 1998 USAF Pamphlet on the Medical Defense Against Biological Material 1998. 19 Dec 2002  
<[http://www.gulflink.osd.mil/declassdocs/af/19970211/970207\\_aadcn\\_014.html](http://www.gulflink.osd.mil/declassdocs/af/19970211/970207_aadcn_014.html)>.

"*Clostridium perfringens* genotyping." *Clostridial Enteric Disease Unit*. Aug 2003 Department of Veterinary Science and Microbiology, University of Arizona. 1 Jan 2002  
<<http://microvet.arizona.edu/research/ClostridiumWeb/genotyping.htm>>.

"*Clostridium perfringens* toxins." NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations. AMedP-6(B). Part II – Biological Annex B. Clinical Data Sheets for Selected Biological Agents. 20 Dec 2002  
<<http://www.fas.org/nuke/guide/usa/doctrine/dod/fm8-9/2appb.htm#b06>>.

"*Clostridium perfringens* toxins." May 2002 Northstar Preparedness Network. May 2002 29 Dec 2002  
<<http://www.preparednessnetwork.org/northstar/warfare/cpt.html>>.

Ebert E., V. Oppling, E. Werner and K. Cussler. "Development and prevalidation of two different ELISA systems for the potency testing of *Clostridium perfringens* beta and epsilon-toxoid containing veterinary vaccines." *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 24, no. 3 (Jul 1999):299-311.

"Enterotoxemias." In *The Merck Veterinary Manual*, 8th ed. Edited by S.E. Aiello and A. Mays. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 1998, pp. 445-447.

Ghabriel M.N., C. Zhu, P.L. Reilly, P.C. Blumbergs, J. Manavis and J.W. Finnie. "Toxin-induced vasogenic cerebral oedema in a rat model." *Acta Neurochir. Suppl.* 76 (2002):231-6.

Kadra B., J.P. Guillou, M. Popoff and P. Bourlioux. "Typing of sheep clinical isolates and identification of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* strains by classical methods and by polymerase chain reaction (PCR)." *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 24, no. 3 (Jul 1999):259-66.

Martin P.K. and R.D. Naylor. "A latex agglutination test for the qualitative detection of *Clostridium perfringens* epsilon toxin." *Res. Vet. Sci.* 56, no. 2 (Mar 1994):259-61.

# Toxina épsilon de *Clostridium Perfringens*

“MSDS- *Clostridium perfringens*.” January 2000 *Canadian Laboratory Centre for Disease Control*. 23 Dec 2002 <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/msds-ftss/msds37e.html>>.

Nagahama M and J. Sakurai.” Effect of drugs acting on the central nervous system on the lethality in mice of *Clostridium perfringens* epsilon toxin.” *Toxicon* 31, no. 4 (April 1993):427-35.

“Necrotic enteritis.” In *The Merck Veterinary Manual*, 8<sup>th</sup> ed. Edited by S.E. Aiello and A. Mays. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., 1998, pp. 1898-1899.

Oyston, P.C.F., D.W. Payne, H.L. Harvard, E.D. Williamson and R.W. Titball. “Production of non-toxic site-directed mutant of *Clostridium perfringens* e-toxin which induces protective immunity in mice.” *Microbiol.* 144 (1998): 333-341. 1 Jan 2002 <<http://mic.sgmjournals.org/cgi/reprint/144/2/333?view=reprint&pmid=9493371>>.

Payne D.W., E.D. Williamson, H. Havard, N. Modi, and J. Brown. “Evaluation of a new cytotoxicity assay for *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin.” *FEMS Microbiol. Lett.* 116, no. 2 (Feb 1994):161-7.

Schmitt C.K., K.C. Meysick and A.D. O'Brien. “Bacterial Toxins: Friends or Foes?” *Emerg. Infect. Dis.* 5, no. 2 (March- April 1999):224-34. 19 Dec 2002 <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no2/schmitt.htm>>.

Uzal F.A. and W.R. Kelly. “Effects of the intravenous administration of *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin on young goats and lambs. *J. Comp. Pathol.* 116, no. 1 (Jan 1997):63-71.

Uzal F.A., W.R. Kelly, W.E. Morris and R.A. Assis. “Effects of intravenous injection of *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in calves. *J. Comp. Pathol.* 126, no. 1 (Jan 2002):71-5.

Wells C.L. and T.D. Wilkins. “Clostridia: sporeforming anaerobic bacilli.” In *Medical Microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. Edited by Samuel Baron. New York; Churchill Livingstone, 1996. 10 Dec 2002 <<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch018.htm>>.

Copyright 2003, ISU