Muerte súbita en cerdas reproductoras: conociendo a *clostridium novyi*

ÁLVARO AGUARÓN & ELISABET ROCA
Veterinarios de los Servicios Técnicos de Porcino de Laboratorios Syva, S.A.U.

Nada hay más desconcertante que la aparición de muertes repentinas e inesperadas que afectan a las cerdas reproductoras, sobre todo en periparto. A los costes generales que son variables, y que afectan a todas las cerdas de una determinada región, habría que añadir los costes dependientes de la cerda muerta tales como la fase productiva en la que está, número de ciclos o el alimento consumido hasta su baja.

INTRODUCCIÓN

Dentro del porcentaje total de cerdas muertas en la explotación hay que considerar la ratio de muertes súbitas o inesperadas. Entendemos por muerte súbita de una cerda reproductora aquella que acontece sin haber habido ningún signo previo de enfermedad que nos pudiera advertir de ese desenlace.

Hay diversos factores causantes de estrés que parecen estar relacionados directamente con un incremento de la mortalidad en las cerdas y, sobre todo, con la aparición de bajas de manera inesperada. Dentro de estos factores incluimos el calor extremo (especialmente cuando se combina con un alto porcentaje de humedad), la época de celo o el exceso de condición corporal.

El período periparto, quizá porque acumula situaciones particularmente estresantes en la vida de una cerda, concentra gran parte de estas muertes súbitas. Además de la pérdida del animal, el trastorno que supone la pérdida de la camada o la necesidad de trasladar lechones recién nacidos a otra madre (si ya había parido la cerda muerta) hacen que este tipo de bajas tengan un fuerte impacto y generen una gran preocupación en el productor.

Estas muertes súbitas pueden tener un origen infeccioso o no infeccioso (intoxicaciones, accidentes o torsiones intestinales, entre otras razones). Dentro de las muertes inesperadas de etiología infecciosa, de manera global se asume que la toxiinfección por *Clostridium novyi* es la principal causa de dichas bajas. En este artículo vamos a conocer más detenidamente a esta bacteria, su diagnóstico y su control en las explotaciones de reproductoras.

CLOSTRIDIOSIS EN PORCINO

Las especies que representan al género *Clostridium* comprenden una amplia gama de bacterias grampositivas principalmente anaeróbicas, con forma de bastón y que se pueden encontrar en una gran cantidad de ambientes como los suelos, los sedimentos marinos, las aguas residuales, productos en descomposición, materiales oxidados, así como en el tracto gastrointestinal de los animales y, por lo tanto, también en sus heces.

Patotipo	Especies	Enfermedad
Neurotóxico	*Cl. botulinum*	Botulismo
	Cl. tetani	Tétanos
Histotóxico	*Cl. perfringens*	Mionecrosis, gangrena gaseosa
	Cl. septicum	Edema maligno
	Cl. chauvoei	Carbunco sintomático
	Cl. novyi	Mionecrosis, hepatitis infecciosa necrótica, hemoglobinuria bacilar
	Cl. sordelli	Mionecrosis, enteritis
Entérico	*Cl. perfringens*	Enteritis, enterotoxemia
	Cl. difficile	Diarrea, diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa

CUADRO 1 Clasificación de especies de *Clostridium* potencialmente patógenas en porcino en función de las toxinas producidas.

		Clostridium novyi			
		Tipo A	Tipo B	Tipo C	Tipo D
Toxina	α alfa	SI	SI	-	-
	β beta	-	SI	-	SI
	γ gamma	SI	-	SI	-
	δ delta	SI	-	-	-
	ε épsilon	SI	-	-	-
	η eta	-	-	-	SI
	θ theta	-	-	-	SI
	ζ dseta	-	SI	-	-

CUADRO 2 Tipos de *Clostridium novyi* en función de su producción de toxinas.

Las bacterias de este género se caracterizan por tener formas de resistencia conocidas como esporas y producir toxinas que provocan cuadros clínicos graves que incluso pueden llevar a la muerte del animal.

Debido a su omnipresencia, las infecciones por especies de *Clostridium* patógenas pueden ocurrir de múltiples maneras, desde la ingestión de alimentos contaminados con células vegetativas, esporas o toxinas, a la colonización de heridas profundas, laceraciones o quemaduras con un entorno anaeróbico favorable para su desarrollo.

Algunas especies patógenas de *Clostridium* pueden residir dentro del huésped como parte del microbioma normal o como esporas latentes sin efectos adversos aparentes. Sin embargo, alteraciones de la microbiota intestinal por el uso de antibióticos, presencia de parásitos o concomitancia con otras patologías, pueden favorecer la patogénesis de *Clostridium*.

Las exotoxinas de *Clostridium* causan daños que pueden ir de leves a mortales, afectando el tracto gastrointestinal (enterotoxinas), tejidos blandos y órganos (toxinas destructoras de tejidos o histotóxicas), o causando disfunciones neuronales (neurotoxinas).

Los cerdos se desenvuelven en estrecho contacto con sus heces y con microorganismos del suelo, siendo los del género *Clostridium* los más importantes. En el *Cuadro 1* se recogen las principales especies de este género potencialmente patógenas en el ganado porcino.

¿QUIÉN ES *CLOSTRIDIUM NOVYI*?

Clostridium novyi debe su nombre al Dr. Frederick Novy, quien descubrió este organismo en 1894. Se trata de un anaerobio obligatorio, móvil, grampositivo, no encapsulado y que produce endosporas para resistir en ambientes desfavorables. Se distribuye ampliamente por casi todos los ecosistemas.

Según las toxinas que produce, *Clostridium novyi* se clasifica en cuatro tipos: A, B, C y D (*Cuadro 2*), siendo las más relevantes desde el punto de vista de la virulencia tanto la toxina alfa como la beta.

Clostridium novyi tipo C produce sólo toxina gamma y es considerado avirulento. En el caso del *Clostridium novyi* tipo D se considera una especie diferente (*Clostridium haemolyticum*), por no producir toxina alfa, aunque sí que causa enfermedad, en concreto la hemoglobinuria bacilar en terneros.

INTERÉS EN PORCINO – CLOSTRIDIUM NOVYI TIPO B

Clostridium novyi tipo A es el agente causal más frecuente de gangrena gaseosa en cerdos aunque esta también puede ser debida a otras especies del género como *Clostridium perfringens* tipo A, *Clostridium chauvoei* y *Clostridium sordellii*, actuando en solitario o en combinación.

Pero, sin duda, el tipo de mayor importancia en producción porcina es el tipo B, responsable de la hepatitis necrótica infecciosa porcina. Su factor de virulencia principal es la toxina alfa cuya liberación produce una hepatitis necrótica que cursa con hemoglobinuria, disminución del apetito, fiebre, letargo, melenas en heces y ocasiona la muerte de los cerdos afectados.

En la necropsia de estos animales muertos podemos observar una gran distensión del hígado y la presencia de burbujas de gas que le confieren una apariencia esponjosa.

PATOGÉNESIS – LAS ESPORAS

Clostridium novyi tipo B es una bacteria grampositiva anaeróbica estricta, formadora de endosporas. Estas endosporas son importantes contribuyentes a la patogénesis antes de llegar a ser las formas vegetativas de la bacteria.
Son altamente resistentes a las condiciones ambientales. El proceso de esporulación consiste en una cascada de eventos de transcripción y post-traducción del genoma con la implicación de proteasas y fosfatasas. De igual manera, *Clostridium novyi* posee genes de germinación que inician el proceso inverso cuando se detecta un ambiente favorable.
Aunque el mecanismo no se ha dilucidado por completo, una vez que se ingieren las endosporas de *Clostridium novyi* se absorben en el intestino y llegan al hígado a través de la circulación portal y pueden propagarse a otros órganos. La bacteria puede encontrarse en el hígado de animales sanos sin producir problemas hasta que eventos que lesionan el parénquima hepático proporcionan las condiciones de anaerobiosis óptimas para que las endosporas germinen y produzcan toxinas.
Se asume que microlesiones producidas por migración de parásitos, o incluso por otras circunstancias patológicas que comprometan la estructura hepática y la aportación de oxígeno a los tejidos, son el punto inicial de multiplicación del clostridio.
Se inicia con la formación de focos necróticos en el hígado desde los cuales difunden las toxinas hacia todo el organismo. Además de la toxemia, se establece pronto una bacteremia y aparición de lesiones hemorrágicas subcutáneas que dan el aspecto oscuro y sanguinolento que describe el cuadro como "enfermedad negra".

PATOGÉNESIS – LAS TOXINAS

La principal proteína patógena de *Clostridium novyi* tipo B es la toxina alfa. La toxina alfa es producida y liberada por las formas vegetativas y su actividad monoglucosiltransferasa inactiva varias proteínas de unión a GTP en las células, lo que da como resultado la modificación y redistribución del citoesqueleto de actina. Por ello, se produce necrosis en el hígado y la superficie cortada del hígado afectado presenta una apariencia esponjosa.
La alfa toxina es un miembro de un grupo de enzimas de alto peso molecular (250 - 300 kDa) conocidas como grandes citotoxinas clostridiales o LCTs, de sus siglas en inglés *Large Clostridial Toxins*, donde también se incluyen las toxinas A y B de *Clostridium difficile*; toxinas letales y hemorrágicas de *Clostridium sordellii* y algunas cepas de *Clostridium perfringens* productoras de toxina TpeL.
Estas toxinas LCT comparten una serie de características estructurales y funcionales. Se unen a las células huésped a través de interacciones entre un dominio de unión del receptor C-terminal y receptores no notificados en las células huésped. Una vez internalizadas por endocitosis en vesículas intracelulares que acidifican, estas toxinas cortan automáticamente su dominio catalítico N-terminal, que luego se transporta al citosol. Una vez allí, el dominio catalítico glucosila e inactiva a los miembros de la familia Rho y/o Rac de pequeñas proteínas GTPasa, lo que conduce a la interrupción del citoesqueleto de actina como se ha comentado anteriormente. La alteración del citoesqueleto conduce en última instancia a la muerte celular y a la pérdida de adherencia estricta a las células vecinas. Cuando las células endovasculares se ven afectadas se produce una fuga vascular generalizada con el subsiguiente shock asociado y el fallo multiorgánico.

MUERTE SÚBITA Y *CLOSTRIDIUM NOVYI*

Definimos al principio del presente artículo la muerte súbita como aquella que acontece de manera repentina y sin la aparición apenas de signos clínicos precursores. En sentido estricto se considerarían como tales las bajas asociadas a intoxicaciones agudas por gases, electrocución, accidentes, fallos cardiacos o shock hipovolémico por torsiones intestinales o hemorragias internas masivas.
Pero en un porcentaje alto de los casos, la distensión macroscópica del cadáver, el edema generalizado, la coloración púrpura de la piel, la infiltración subcutánea con burbujas de gas, la presencia de líquido sanguinolento extravasado en las cavidades corporales, el aspecto ablandado y esponjoso de los órganos y las grandes áreas necróticas que aparecen en el hígado, nos pueden hacer sospechar que, tras esa baja

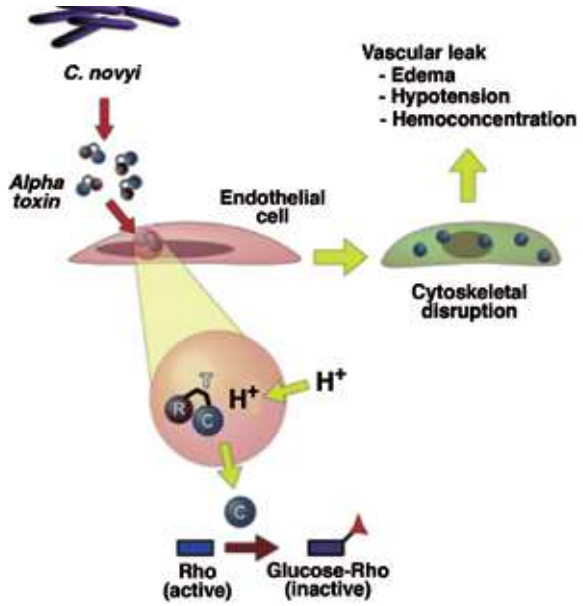

FIGURA 1

Mecanismo de intoxicación celular por toxina alfa de *C. Novyi*. Ilustración extraída de la revista *Anaerobe* 50 (2018). Autores: D.M. Aronoff y P.H. Kazanjian.

fulminante e inesperada, está presente *Clostridium novyi.*
En la gran mayoría de los casos es una circunstancia del periparto (final de la gestación o inicio de la lactancia) ya que tal vez esta fase se acompañe de algún evento fisiológico en el cuerpo de la cerda que conlleven a bajos niveles de oxígeno en los tejidos, sobre todo en el hígado, y esto pueda ser el factor desencadenante de la patogénesis anteriormente explicada.
La mayoría de las cerdas que experimentan hepatitis necrótica infecciosa son multíparas y, en general, presentan un buen estado corporal o incluso con condiciones corporales por encima de lo deseable.
Es en el verano cuando estas muertes se dan con mayor frecuencia y, cuando aparece esta patología, lo hace de manera esporádica afectando sólo a algunos animales. Por razones que no están del todo claras, en algunos individuos el microrganismo migra por el conducto biliar hacia el hígado donde se multiplica y sintetiza las toxinas que destruyen el órgano del animal vivo y sobreviene la muerte.
La bacteria solo crece en ausencia de oxígeno y es posible que algunas otras enfermedades actúen para reducir la tensión de oxígeno en el hígado y predispongan a la multiplicación. Tanto la neumonía como la enteritis pueden hacer esto. Hay incluso estudios que han relacionado un incremento de la incidencia de los casos con la prevalencia de Mal Rojo, tal vez por la vasculitis que produce *Erysipelothrix rhusiopathiae* y las condiciones de relativa hipoxia que genera en los órganos, en especial, en el hígado.
Ocasionalmente se observan brotes de la enfermedad en cerdos de engorde, particularmente en grupos grandes en corrales de paja.
Actualmente hay autores que reconocen a *Clostridium novyi* como un patógeno oportunista de tejidos desvitalizados (hipóxicos), un medio que fomenta la germinación y proliferación de esporas con la expresión concomitante de factores de virulencia y la producción de toxinas.

DIAGNÓSTICO – TOXEMIA O INVASIÓN POSMORTEM

En los casos de muerte súbita en los que sospechemos que la causa haya podido ser *Clostridium* nos deberemos siempre plantear la cuestión de si estamos ante una toxemia o simplemente vemos las consecuencias de un crecimiento y desarrollo de la bacteria una vez muerto el animal. La rápida invasión posmortem de los tejidos por clostridios de origen intestinal dificulta la identificación de la causa de muerte y puede orientar la sospecha hacia un microorganismo que realmente no ha sido el origen del problema.
En casos de muerte reciente, la asociación de dicha baja con *Clostridium novyi* es fácil de establecer por las lesiones hepáticas que se presentan pálidas y amarillentas. Pero en cuestión de horas, el cuerpo se decolorará (de verde a morado) y se habrá formado gas debajo de la piel para distenderla y la necrosis general habrá avanzado. Se puede ver

IMAGEN 1

El aspecto del hígado en el examen posmortem es importante para el diagnóstico presuntivo de *Clostridium novyi.*

secreción sanguinolenta y maloliente en la nariz y el ano.
Aunque la descomposición del cadáver en general es muy rápida, es el hígado es que más alteraciones presentará en el examen posmortem. En la necropsia lo encontraremos agrandado, decolorado, de consistencia blanda y esponjosa porque estará lleno de gas. Al corte el tejido hepático tendrá similitud con la goma espuma. Puede que veamos en dicha necropsia lesiones de enteritis hemorrágica en el intestino delgado.
El examen de un cadáver debe realizarse unas pocas horas después de la muerte ya que los cambios descritos pueden ocurrir como parte del proceso normal de descomposición después de la muerte particularmente en climas muy cálidos. La clave del control es un diagnóstico preciso que solo se puede lograr mediante un examen veterinario post-mortem temprano.

CONFIRMACIÓN LABORATORIAL

Clostridium novyi es bastante difícil de aislar y su identificación en el hígado mediante anticuerpos fluorescentes (FAT) o mediante la realización de PCR es de gran utilidad diagnóstica. La detección de la toxina letal alfa en exudados pericárdico y pleural tiene gran interés como también lo tiene la detección de lecitinasa beta, característica de *Clostridium novyi* tipo B.
En un estudio histológico del hígado se detectarán cavidades esféricas multifocales no teñidas en secciones de tejido y se observarán, mediante tinción de Gram, bacilos grampositivos en el tejido hepático.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

No siempre los datos del análisis laboratorial que nos confirman la participación de *Clostridium novyi* en la muerte súbita del animal llegan a tiempo para instaurar un tratamiento y el motivo fundamental de realizar esta ›

confirmación laboratorial es establecer una causa fehaciente de muerte para realizar una adecuada profilaxis.

No es apropiado utilizar antibióticos a largo plazo en cerdas para la metafilaxis de esta enfermedad. Y aunque el tratamiento más adecuado con antibióticos generalmente incluiría el uso de penicilina G (o betalactámicos similares), debido a que *Clostridium novyi* puede ocurrir en infecciones mixtas, se debe considerar una cobertura adecuada para otros patógenos así como el control de situaciones como la condición corporal de la cerda o las altas temperaturas que puedan predisponer a la aparición de casos

Las vacunas actuales específicas frente a clostridiosis en porcino se componen de antígenos adsorbidos en hidróxido de aluminio y su eficacia compensa sobradamente los costes de manejo y revacunaciones. Estos adyuvantes acuosos inducen respuestas muy potentes a corto plazo y requieren de revacunaciones periódicas para mantener la inmunidad.

No obstante, la investigación en este terreno continúa y existen diversas experiencias consistentes en la presentación de los antígenos en nanoemulsiones en busca de un retraso en la entrega de éste y una generación de respuestas celulares y humorales durante periodos de tiempo más largos.

Cuando se confirma que el problema es una causa esporádica de pérdidas en la granja de reproductoras por *Clostridium novyi*, u otros procesos clostridiales mediados por toxinas LCT como, por ejemplo, *Clostridium sordellii,* la vacunación específica frente a estos procesos es una opción que se debe sopesar y así elaborar un programa de vacunación en las cerdas para proporcionar la mejor protección para el rebaño en cuestión.

En cerdo blanco en crecimiento (fase de cebo) es más raro que ocurra un problema tan grave y continuo que justifique la vacunación por sistema de los animales, pero ante un brote puede ser apropiado no sólo medicar a los cerdos de forma metafiláctica para reducir la multiplicación de los clostridios sino también la vacunación de aquellos lotes de cebo que vayan a concurrir en épocas del año más conflictivas en cuanto a la prevalencia de muertes súbitas.

En el caso del cerdo ibérico, por sus especiales características en lo relativo a las condiciones medioambientales, el tiempo necesario hasta su sacrificio y la concomitancia con otras patologías, la vacunación sistemática frente a *Clostridium novyi* es una potente herramienta de control para evitar costosas pérdidas por bajas al final de la fase de crecimiento. ■

REFERENCIAS

Almond PHD, Bilkei G. Clostridium Novyi Caused Outdoor Sow Mortality in Croatia. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 118, nº 7-8 (agosto de 2005): 296-9.

Aronoff DM, Kazanjian PH. Historical and Contemporary Features of Infections Due to Clostridium Novyi. *Anaerobe* 50 (abril 2018): 80-84. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.012.

Eklund MW, Poysky FT, Peterson ME, Meyers JA. Relationship of Bacteriophages to Alpha Toxin Production in Clostridium Novyi Types A and B. *Infection and Immunity* 14, n.º 3 (1976): 793-803. https://doi.org/10.1128/IAI.14.3.793-803.1976.

Friendship CR, Bilkei G. Concurrent Swine Erysipelas and Clostridium Novyi Infections Associated with Sow Mortality in Outdoor Sows in Kenya. *The Veterinary Journal* 173, nº 3 (1 de mayo de 2007): 694-6. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.01.004.

Friendship D, Bilkei G. Mortality Caused by Clostridium Novyi in Outdoor Sows in Slovakia. *The Veterinary Record* 158, nº 17 (29 de abril de 2006): 601. https://doi.org/10.1136/vr.158.17.601.

García A, Ayuso D, Benítez JM, García WL, Martínez R, Sánchez S. Clostridium Novyi Infection Causing Sow Mortality in an Iberian Pig Herd Raised in an Outdoor Rearing System in Spain. *Journal of Swine Health and Production* 17, nº 5 (2009): 6.

Jandowsky A, Bodenthin A, Seyboldt C, Frölich K. Sudden death of outdoor housed pigs caused by Clostridium novyi. A case report. *Tierarztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 41, nº 6 (2013): 392-5.

Chang-Gi J, Seo B-J, Nazki S, Kwon Jung B, Khatun A, Yang MS, Kim SCh, et al. Characterization of Clostridium Novyi Isolated from a Sow in a Sudden Death Case in Korea. *BMC Veterinary Research* 16, nº 1 (diciembre de 2020): 127. https://doi.org/10.1186/s12917-020-02349-9.

Klose F, Schallehn G. A contribution on the active and passive vaccination against Clostridium novyi and Clostridium tetani. *Zeitschrift Fur Immunitatsforschung, Allergie Und Klinische Immunologie* 134, nº 4 (diciembre de 1967): 350-6.

Schallehn G. Pathogenicity of Clostridium novyi-strains and their behaviour to antibiotics. *Zentralblatt Fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten Und Hygiene. 1. Abt. Medizinisch-Hygienische Bakteriologie, Virusforschung Und Parasitologie. Originale* 215, nº 3 (1970): 348-59.

Noriyuki W, Kobayashi K, Hashikita G, Taji Y, Ishibashi N, Sakuramoto S, Mitsutake K, Ikebuchi K, Ebihara Y. Hepatic Gas Gangrene Caused by Clostridium Novyi. *Anaerobe* 57 (1 de junio de 2019): 90-92. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.03.018.