

ANTOLOGÍA

* Materia: MICROBIOLOGIA VETERINARIA
* Carrera: MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
* Semestre: 2DO CUATRIMESTRE

1ª Revisión

20/enero/2015

SAC-FOR-25-1

PRESENTACIÓN DE LA MATERIA

Gill Sans MT12 INTERLINEADO 1.5

FILOSOFÍA INSTITUCIONAL

Nuestra Universidad ha sido creada con la finalidad de ofrecer los mejores servicios Educativos, independientemente del nivel que estemos ofertando, y que sea accesible para todas las personas que tengan los deseos de seguir estudiando, buscar siempre la innovación en un sentido real, es decir, aplicarlo tener siempre ese sentido de urgencia que tanto bien le hace a todas las organizaciones, todos aquellos que participemos dentro de Nuestra Organización tratáremos siempre la forma de mejorar nuestro trabajo, y realizarlo de una manera ágil, oportuna y eficiente.

Cumplir con nuestros alumnos a través de una Educación de calidad, con nuestros docentes y personal ofreciéndoles todas las herramientas para realizar mejor su trabajo, y sobre todo realizar nuestras actividades siempre alineadas a nuestros valores ya que con ello cuidaremos nuestro prestigio, necesitamos a personas comprometidas con su entorno y que den resultados para alcanzar los máximos niveles de Productividad, y sobre todo con una profunda vocación de servicio.

Estar conscientes de que tenemos que actuar en base a nuestras fortalezas, tratar de cubrir todas nuestras debilidades, y las necesidades que demanda el mundo laboral, siempre saber que la competencia más fuerte que tenemos es con nosotros mismos y por eso trataremos de ser mejores cada día, realizando nuestro trabajo con energía, entusiasmo y pasión por hacer bien las cosas.

MISIÓN

En Nuestra Institución buscamos satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, basado en Altos Estándares de Calidad Académica, que propicie el desarrollo de los Estudiantes, los docentes y empleados. A través de la incorporación de tecnologías en el proceso Enseñanza – Aprendizaje.

1ª Revisión

20/eneo/2015

SAC-FOR-25-1

VISIÓN

A través de nuestra Misión Institucional, propiciaremos ser la mejor oferta académica en cada Región de Influencia, buscando en todo momento los más altos estándares de Calidad, el crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad, así como la incorporación de la tecnología en cada proceso de formación profesional.

VALORES

* Disciplina
* Honestidad
* Respeto
* Responsabilidad
* Equidad
* Libertad

INTRODUCCIÓN GENERAL DE LA MATERIA

Gill Sans MT12 INTERLINEADO 1.5

OBJETIVO GENERAL

CONOCER TODAS LAS CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS, FISIOLOGICA Y DE PATOGENICIDAD DE LAS BACTERIAS Y LOS HONGOS, LAS RELACIONES DE ELLOS CON SU MEDIO AMBIENTE Y LOS ANIMALES. EL ALUMNO CONOCERA Y REALIZARA LOS METODOS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS EN UN LABORATORIO DE BACTERIOLOGIA PARA LA IDENTIFICACION DE BACTERIAS Y HONGOS DE INTERES VETERINARIO.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

UNIDAD I

HISTORIA Y SITUACION ACTUAL DE LA MICROBIOLOGIA, MORFOLOGIA Y ESTRUCTURAS BACTERIANAS Y FISIOLOGIA BACTERIANA.

UNIDAD II

ESTERILIZACION Y DESINFECCION, AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS, ANTIBIOTICOS Y GENETICA BACTERIANA.

UNIDAD III

RELACION HOSPEDERO - BACTERIA, BACTERIAS DE INTERES VETERINARIO E INTRODUCCION A LA MICOLOGIA.

UNIDAD IV

ANTIMICOTICOS Y MICOSIS DE INTERES VETERINARIO.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

* DEBERÁ ESTAR ORDENADA EN ORDEN ALFABETICO, DE ACUERDO AL APELLIDO DEL AUTOR.

1.- BACTERIOLOGIA Y VIROLOGIA VETERINARIAS 2A EDICION ESPAÑOLA EDITORIAL ACRIBIA.

2.- MICROBIOLOGIA Y PATOLOGIA FROBISHER-SOMMERMEYER-GOODALE QUINTA EDICION INTERAMERICANA.



1ª Revisión

21-Junio-13

SAC-FOR-25-1

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

1.- INFORMACION ACTUALIZADA COLECTIVO DE AUTORES MICROBIOLOGIA VETERINARIA CIUDAD LA HABANA.

2.- CARTER, G. R. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN VETERINARIA DE BACTERIOLOGIA Y MICOLOGIA.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Trabajos escritos 30%

Actividades áulicas 20%

Examen 50%

Total 100%

Escala de calificaciones 7-10

Mínima aprobatoria 7

INDICE

Gill Sans MT12 INTERLINEADO 1.5

UNIDAD I (UNIDADES ACORDE A LO QUE MARCA EL PROGRAMA INSTITUCIONAL)

**OBJETIVO POR UNIDAD**

**TEMA I.1. NOMBRE: DEFINICION DE MICROBIOLOGIA.**

El estudio de la **Microbiología veterinaria** permite conocer de las bacterias y microbios que afectan directamente a los animales y los que afectan al hombre por el contacto directo con los animales.

**TEMA I.2. NOMBRE: PERSONAJES HISTORICOS RELEVANTES EN LA MICROBIOLOGIA.**

Historia de la microbiología veterinaria

La [Microbiología](http://www.ecured.cu/index.php/Microbiolog%C3%ADa) [veterinaria](http://www.ecured.cu/index.php/Veterinaria) nace en el año [1678](http://www.ecured.cu/index.php/1678) debido a los descubrimientos de animálculos realizados por [Anthony Leewenhoeck](http://www.ecured.cu/index.php?title=Anthony_Leewenhoeck&action=edit&redlink=1), quien logró visualizarlos a través de un microscopio simple fabricado por el; por ello se le considera el padre de la microbiología.

Algunos científicos en aquellos tiempos creían en la generación espontánea, la cual fue demostrada por el científico [Louis Pasteur](http://www.ecured.cu/index.php/Louis_Pasteur) sobre la presencia de microbios en grandes cantidades en el polvo del aire, además Pasteur confirmó que cuando se evitaba la entrada de este polvo en los frascos estos permanecían estériles.

En los años comprendidos entre [1877](http://www.ecured.cu/index.php/1877) y [1880](http://www.ecured.cu/index.php/1880) Pasteur descubrió accidentalmente que los microbios del cólera de las aves perdían su poder patógeno después de ser cultivados en medios artificiales y en contacto con el aire; sin embargo tenían la propiedad de inmunizar a las gallinas que resistían los cultivos virulentos del mismo germen.

**Subtema 1.3. Nombre: IMPORTANCIA DE LA BACTERIOLOGIA EN MEDICINA VETERINARIA**

Bacteriología y microbiología veterinaria

La [bacteriología](http://www.ecured.cu/index.php/Bacteriolog%C3%ADa) veterinaria limita su estudio a las bacterias como agentes etiológicos de muchas de las enfermedades infecciosas en los animales; está incluida dentro del campo de la microbiología, esta última es la rama científica de la [biología](http://www.ecured.cu/index.php/Biolog%C3%ADa) que estudia todo tipo de microbios o microorganismos vivos y no visibles a simple vista, lo que es necesario el uso del microscopio óptico o del electrónico.

Entre los microorganismos se encuentran los protozoos, los hongos, las algas, las bacterias y los virus; las ramas que se dedican a su estudio se llaman[protozoología](http://www.ecured.cu/index.php/Protozoolog%C3%ADa), [micología](http://www.ecured.cu/index.php/Micolog%C3%ADa), [ficología](http://www.ecured.cu/index.php/Ficolog%C3%ADa), [bacteriología](http://www.ecured.cu/index.php/Bacteriolog%C3%ADa) y [virología](http://www.ecured.cu/index.php/Virolog%C3%ADa), la microbiología sirve de base también al estudio de otras ciencias.

**Subtema 1.4. Nombre: SITUACION ACTUAL DE LA MICROBIOLOGIA.**

Estudio de la microbiología veterinaria

La microbiología se dedica el estudio de las condiciones que rigen la vida, al desarrollo de los microorganismos y a las alteraciones que estos provocan el organismo humano, animal y vegetal o en la naturaleza inanimada.

Dada la gran diversidad de campos que abarca la microbiología para su estudio se dividió en diferentes ramas:

* **Microbiología general:** Estudia las características generales de los microorganismos y está encaminada a descubrir la naturaleza de estos.
* **Microbiología sistemática:** Comprende la clasificación y nomenclatura de los microorganismos, y confiere el orden y la clasificación de todo el campo de la microbiología.
* **Microbiología industrial:** Incluye todos los procesos que realizan algunos microorganismos y que son utilizados en la industria, por ejemplo: (Función de las levaduras en la fabricación de alcoholes y gases), (Acción bacteriana en la fabricación del vinagre y de antibióticos, el curado del tabaco y el curtido de los cueros).
* **Microbiología agrícola:** Estudia los microorganismos relacionados con la agricultura y puede dividirse en: (Microbiología telúrica o del suelo: La cual se encarga del estudio de los microorganismos del suelo que influyen en la fertilidad de estos), (Microbiología de las plantas o fitopatológica: Estudia los microorganismos que causan enfermedades a las plantas).
* **Microbiología de los alimentos o bromatológica:** Se limita al control de los diferentes procesos y método para la preparación de los alimentos con la finalidad de prevenir alteraciones, fundamentalmente de origen microbiano, que pueden producir sabores anormales.
* **Microbiología de la leche o láctea:** Comprende el estudio de los microorganismos productores de los derivados lácteos (perjudiciales o útiles).
* **Microbiología sanitaria:** Comprende el estudio de los microorganismos del ambiente (agua, alimentos y detritus) que influyen sobre la salud.
* **Microbiología médica o clínica:** Estudia los microorganismos patógenos al hombre y a los animales y se pueden dividir en: (Microbiología humana), (Microbiología animal o veterinaria).

Campo de acción que abarca la microbiología veterinaria

La microbiología veterinaria consiste en la profilaxis y el control de todos los agentes etiológicos para los cuales se establecen las medidas higiénicas sanitarias a fin de evitar la propagación de los microorganismos en los diferentes medios que puedan contribuir su hábitat, además se prioriza la atención directa a los animales para así prevenir las diferentes enfermedades que puedan causarles determinados microbios, esto conlleva al control de los diferentes agentes etiológicos la cual se realiza mediante la puesta en práctica de medidas contra-epizoóticas y el empleo de la inmunización ante aquellas enfermedades que lo permitan, según lo establecido por el Instituto de Medicina Veterinaria (IMV).

Importancia del estudio de la microbiología veterinaria

El estudio y conocimiento de la microbiología veterinaria es de gran utilidad para esta rama, ya que es capaz de aportar el conocimiento de la etiología de todas las enfermedades infecciosas sean o no contagiosas; también permite el uso de la medicina preventiva lo que constituye el principal objetivo de la medicina veterinaria (proteger la salud de los animales con fines económicos) y como corolario proteger la salud pública. Además el conocimiento de esta disciplina es básico e imprescindible para el trabajo de bacteriólogos, micólogos, virólogos e inmunólogos en cualquier laboratorio especializado en esta rama.

La bacteriología veterinaria conforma el conocimiento de las bacterias que afectan la salud animal, la salud publica y por ende la producción de los animales domésticos, esta le permite al Medico Veterinario y Zootecnista resolver problemas que afectan la producción pecuaria además de proporcionarle apoyos sistemático que le permitan prevenir, diagnosticar, controlar y erradicar enfermedades bacterianas: procurando poner especial interés a las enfermedades zoonóticas así mismo da bases para auxiliar al MVZ en una inspección adecuada de los productos de origen animal.

Las bacterias en la Medicina Veterinaria forman parte de las etiologías de las enfermedades infecto contagiosas, zoonóticas y no zoonóticas, de importancia epidemiológica de soporte a la infectología y salud publica, lo cual justifica a la asignatura como una como una materia básica obligatoria.

**Subtema 1.5.. Nombre: RELACION ENTRE ECOLOGIA Y SALUD PUBLICA**

RELACION ECOLOGIA Y SALUD PÚBLICA

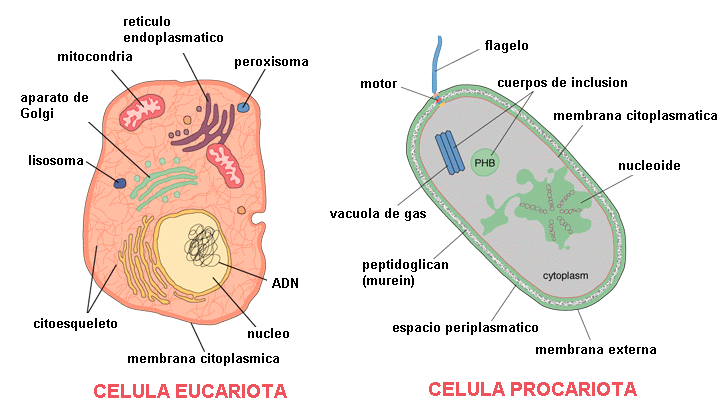
El hombre está afectado externamente por el ambiente biológico, ambiente social, ambiente físico y factor genérico.  
El equilibrio dinámico entre salud y enfermedad se busca para favorecer la calidad de vida esto está condicionado por el potencial genético del individuo más la capacidad de adaptación del hombre y la población o su ambiente, más los riesgos y peligros para la salud en el ambiente.  
Sobre la salud influye el ambiente, el estrés, los hábitos de vida, la biología, todo esto condicionara la salud.

**Salud**: su definición es variada con el tiempo en un principio es una definición estática en los 60 igual, pero influyendo otros factores hoy en día se considera dinámica, estamos dentro de un equilibrio entre salud y enfermedad.  
Siempre estaremos en un estado de libre cambio entre salud y enfermedad, en un principio tendremos la salud perfecta (física, mental, social…)pasamos a un sistema de salud si se degenera un poco más tendremos algunos índices biológicos alterados y ningún síntoma clínico, sigue progresando se alteran más índices clínicos después pasamos a una enfermedad inadvertida y no diagnosticable, se pasa a una enfermedad subclínica diagnosticable por laboratorio seguimos con una enfermedad con síntomas clínicos y de laboratorio y finalmente se progresa a una enfermedad con toda la sintomatología y gravedad.

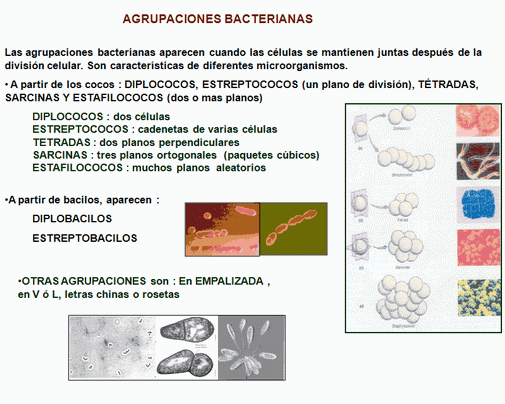
**Subtema 1.6. Nombre: DIFERENCIA ENTRE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS.**







**Subtema 1.7. Nombre: FORMAS Y AGRUPACIONES BACTERIANAS.**



1ª Revisión

21-Junio-13

SAC-FOR-25-1

**Subtema 1.8. Nombre: COMPONENTES ESTRUCTURALES.**

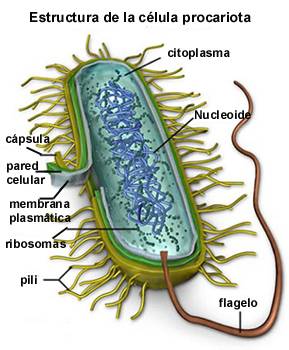
Estructura Bacteriana

INTRODUCCION

Las bacterias pertenecen al reino Procaryotae.

Son elementos unicelulares sin un nucleo verdadero.

Su tamaño aproximado es de 1-3 micras.



**ELEMENTOS BACTERIANOS**

A los elementos bacterianos los podemos dividir en:

**Elementos obligados:**

Pared bacteriana.

Membrana citoplasmatica.

Citoplasma.

Ribosomas.

Nucloide (Nucleoide) o cromosoma bacteriano.

**Elementos facultativos**:

Capsula.

Flagelos.

Fimbrias o pili.

Esporo.

Glicocalix.

Plasmidos.

Transposones.

PARED CELULAR

Se pone de manifiesto con la **tinción de Gram**:

Tincion desarrollada por Hans Christian Gram (1853-1938).

Permite dividir a las bacterias en dos grandes grupos:

[**Grampositivos y Gramnegativos**](http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/?page_id=1189)

Es una estructura compleja y fundamental para la bacteria formada por **peptidoglicanos**(mureína o glucopeptido), cuyo componentes básicos son:

El N-acetilglucosamina (NAG)

El N-acetilmurámico (NAM).

Un tetrapeptido:

Compuesto por aminoacidos que se alternan en sus configuraciones L y D. De estos aminoacidos, el D-glutamato, D-alanina y el acido mesodiaminopimelico no se encuentran en otra proteina conocida.

El **peptidoglicano** representa el 5-20 % de la composicion de la pared de las bacterias Gramnegativas y el 90 % en las Grampositivas.

Su espesor varía segun se trate de bacterias grampositivas o gramnegativas:

En las bacterias grampositivas es una capa sólida de 50-100 moleculas de peptidoglicanos

En las bacterias gramnegativas tiene un espesor de solo una o dos moleculas.

Por su **rigidez** le da su **forma peculiar** a la bacteria

La **protege** de los cambios de la presion osmótica del medio que la rodea.

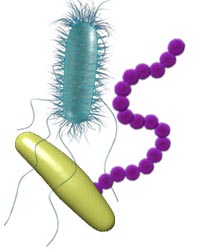
Es el lugar donde se localizan numerosos **determinantes antigénicos** que permiten diferenciar a las bacterias entre si.

La **endotoxina** de algunos grupos tambien se encuentra aquí.

La pared celular se constituye (se “fabrica”) mediante una serie de etapas enzimaticas en las que participan al menos 30 enzimas.

Es el sustrato donde actuan [**antimicrobianos**](http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/?page_id=1186) como los **beta-lactámicos.**

Participa en la division celular.



Dibujo artistico de las diferentes morfologias bacterianas (Fuente: Museo Natural de San Diego)

Dibujo artistico de las diferentes morfologias bacterianas  (Fuente: Museo Natural de San Diego)

**MEMBRANA CITOPLASMATICA**

Esta formada por **fosfolipidos** y **proteinas**, y a diferencia de las eucariotas, no contiene esteroles (excepto el mycoplasma).

Las enzimas del **transporte electronico** se encuentran aquí (produce energia).

Componentes de la **capsula** y la **pared celular** son sintetizados aquí.

Es una barrera osmótica, selectiva y activa:

Actúa como **barrera osmótica** para la célula.

Contiene sistemas de transporte para los solutos y regula el transporte de productos  
celulares hacia el exterior.

Las bacterias gramnegativas tienen dos membranas: una interna y otra externa, mientras que las grampositivas, solo poseen una membrana (interna).

Es sitio de acción de **detergentes** y antibióticos **polipeptídicos** como la polimixina (Por ejemplo: colistin).

**CITOPLASMA**

Formado 85 % por agua.

Contiene los **ribosomas** y el **cromosoma bacteriano**.

**RIBOSOMAS**

Compuestos por **ARN ribosomico**.

Su importancia radica en ser el sitio de accion de numerosos antibioticos:

Aminoglucosidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolidos y lincosamidas.

NUCLEOIDE O CROMOSOMA BACTERIANO

Llamado tambien equivalente nuclear.

No posee membrana nuclear (de alli el termino nucleoide).

Esta formado por un **unico filamento de ADN** apelotonado (superenrollado).

Confiere sus peculiaridades geneticas a la bacteria.

Regula la sintesis proteica.

CAPSULA

Estructura **polisacarida** de envoltura.

Factor de virulencia de la bacteria.

Protege a la bacteria de la **fagocitosis** y facilita la **invasion**.

Permite la diferenciacion en tipos serologicos.

FLAGELOS

Estructuras proteicas, de mayor longitud que los pili.

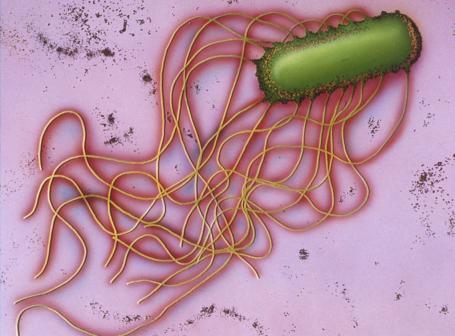
De estructura **helicoidal** y **locomotores** (responsables de la motilidad bacteriana).

Según la posicion de los flagelos tenemos bacterias:

**Monotricas**: un flagelo en un extremo o ambos.

**Logotricas**: varios flagelos en un extremo o ambos.

**Peritricas**: flagelos en toda la superficie.



**FIMBRIAS O PILI**

Son estructuras cortas parecidas a pelos. Visibles solo al Microscopio Electronico. Carentes de motilidad.

Los poseen fundamentalmente las **Gramnegativas**.

Intervienen en la **adherencia** de las bacterias al huesped.

Facilitan el **intercambio de ADN** durante la conjucion bacteriana. Tiene capacidad antigenica.

ESPORAS

Estructura presente en algunas especies bacterianas exclusivamente **bacilares**.

Le permite a la celula **sobrevivir** en condiciones extremadamente duras.

El material genetico de la celula se concentra y es rodeado por una capa protectora, que hace que la celula sea **impermeable** a la desecacion, al calor y numerosos agentes quimicos.

Se coloca en una situacion metabolica de **inercia**.

Puede permancer meses o años asi.

Cuando las condiciones son mas favorables se produce la **germinacion**, con la formacion de una celula unica que despues se reproduce con normalidad.

El esporo **no se tiñe** con los colorantes habituales y se identifica como una zona clara, redondeada u ovalada, que contrasta con el resto de la bacteria que aparece coloreada.

**GLICOCALIX**

Entramado de **fibrillas polisacaridas** situadas en posicion extracelular. Facilita la adherencia.

**PLASMIDOS Y TRANSPOSONES**

Los **plásmidos** (plasmidios) son elementos extracromosómicos compuestos por ADN de doble cadena, con frecuencia circular, autoreplicativos y autotransferibles.

Los **transposones**(genes saltarines o móviles) son elementos compuestos de ADN que pueden moverse de forma autosuficiente a diferentes partes del genoma bacteriano.

No poseen la capacidad de autoreplicarse pero pueden transferirse a traves de plasmidios.

El transposon al cambiar de posicion puede arrastrar una secuencia de ADN contigua y originar cambios fenotipicos en la bacteria.

* - **Cápsula bacteriana**: es una capa gelatinosa de espesor variable que rodea exteriormente a la célula, pero no existe en todas las bacterias. Está compuesta por polisacáridos complejos y protege a la bacteria de la desecación, de la acción de los glóbulos blancos y de los antibióticos; por ello, las bacterias patógenas con cápsula tienen mayor capacidad de infección.  
  - **Pared bacteriana**: es una envoltura rígida que rodea a todas las bacterias y permite que mantengan su forma característica.  
  Su componente fundamental es una macromolécula denominada peptidoglicano o mureína; ésta consta de largas cadenas dispuestas paralelamente y formadas por la repetición alternante de 2 aminoazúcares, la Nacetilglucosamina (NAG) y el ác. N-acetil-murámico (NAM), unidos mediante enlaces β (1-4); a cada mc. de NAM se halla unido un tetrapéptido. Los tetrapéptidos de las distintas cadenas se hallan enlazados transversalmente por pentapéptidos de Glicocola, formando una estructura reticular. Además del peptidoglicano, la pared bacteriana presenta otros componentes, lo que permite distinguir 2 tipos de bacterias:
* **Bacterias Gram positivas**. La pared está formada por varias capas superpuestas de peptidoglicano, y en su cara externa se encuentran polisacáridos y otras moléculas  
  denominadas ácidos teicoicos Se reconocen porque con la tinción de Gram adquieren color violeta oscuro.
* **Bacterias Gram negativas**. La pared está formada por una sola capa de peptidoglicano, sobre la que se halla una bicapa de lípidos y proteínas conocida como membrana externa, similar a la membrana plasmática. Se distinguen porque con la tinción de Gram adquieren color rojo.
* El comportamiento ante los antibióticos está relacionado con la estructura de esta pared. P.e., las bacterias Gram+ son más sensibles a la penicilina.  
  La pared, por su resistente estructura, además de mantener la forma de la bacteria, la protege de la lisis osmótica: dado que la presión osmótica del interior de la bacteria es muy alta, debido a la gran concentración de productos metabólicos, por ósmosis el agua tiende a entrar y si no fuera por la rigidez de la pared, la célula se hincharía y estallaría.  
  - **Membrana plasmática**: tiene idéntica estructura y similar composición a la M.P. de las cél. eucarióticas. Con el M.E. se observa que presenta una serie de repliegues hacia el protoplasma que reciben el nombre de mesosomas. En esta membrana se localizan diversos sistemas enzimáticos responsables de importantes procesos, entre los que destacan:  
  -- Control del intercambio de sustancias con el medio externo (permeabilidad selectiva).  
  -- Los procesos de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.  
  -- La síntesis de diferentes componentes de la membrana, la pared y la cápsula.  
  -- El proceso de replicación del ADN.  
  -- En las bacterias fotosintéticas, los mesosomas contienen los pigmentos, enzimas y transportadores electrónicos encargados de llevar a cabo la fotosíntesis. Por tanto, la M.P. bacteriana realiza funciones que en las células superiores se verifican en el interior de los distintos orgánulos membranosos.  
  - **Citoplasma**: presenta una gran sencillez estructural con respecto al de las células eucarióticas; observado al M.E. presenta aspecto granuloso debido a los numerosos ribosomas que contiene; éstos tienen la misma composición y estructura que en la célula eucariótica, pero son más pequeños (70S). Se observan también una gran variedad de granulaciones llamadas inclusiones, que contituyen generalmente, un depósito de sustancias de reserva, como, p.e., de glucosa, de triglicéridos, de Fe, de CO3Ca, de ácido fosfórico, etc..  
  - Material genético: en la zona central de la célula se observa una región menos densa que el citoplasma circundante y de aspecto fibroso llamada nucleoide, que no es un núcleo pues no está rodeada de membrana; en ella se localiza una molécula de ADN en doble hélice y de forma circular, asociada a proteínas no histónicas, que se conoce como “cromosoma bacteriano”. Muchas bacterias presentan también, dispersas por el citoplasma, otras moléculas de ADN circular más pequeñas llamadas plásmidos; contienen información genética para funciones específicas como la resistencia a los antibióticos.  
  - **Flagelos**: son apéndices largos y delgados que sirven como medio de locomoción. No existen en todas las bacterias y presentan una estructura diferente a los de las células eucarióticas.  
  Con el M.E. se observan 3 partes:  
  - - Filamento: es la parte más externa, constituida por moléculas de una proteína, llamada flagelina, que se disponen helicoidalmente formando un tubo hueco.  
  - - Gancho: estructura curvada que conecta el filamento con el corpúsculo basal.  
  - - Corpúsculo basal: consta de 4 discos atravesados por un túbulo proteico central y situados a nivel de la membrana y de la pared; su función es anclar el flagelo e  
  imprimirle movimiento: se cree que los discos al girar confieren un movimiento rotatorio, como el de una hélice, al filamento flagelar, lo que confiere movilidad a la bacteria.  
  El nº y disposición de los flagelos es variable: puede existir un flagelo o un penacho de flagelos en los extremos de la bacteria, o bien pueden hallarse repartidos por  
  todo el cuerpo celular.  
  - **Fimbrias o pelos**: son filamentos huecos, delgados y rectos, situados en la superficie de algunas bacterias y cuya función no está relacionada con la locomoción, sino que sirven para que la bacteria se fije a un sustrato o a otras células. Un filamento de este tipo, pero más largo, permite la transferencia de ADN de unas bacterias a otras; se denomina "pili de conjugación"

**Subtema 1.9. Nombre: nutrición.**

Nutrición microbiana

INTRODUCCIÓN

La nutrición es el proceso por el cual los seres vivos toman del medio donde habitan, los

Compuestos químicos que necesitan para llevar a cabo sus procesos energéticos y

Biosintéticos que les permiten crecer y reproducirse.

Los requerimientos nutricionales de cada grupo microbiano están dados por la composición

química de las células que los constituyen y por sus características genéticas las que

determinan sus propiedades fisiológicas y su capacidad para utilizar y transformar los

compuestos que se encuentran en el ambiente en que se desarrollan.

En general los requerimientos nutricionales de los microorganismos reflejan el ambiente

natural en que viven; este conocimiento y el uso de medios de cultivo de composición

química definida, son de primordial importancia en el estudio de la nutrición microbiana cuyas

características varían ampliamente entre los microorganismos. Algunos tienen

requerimientos nutricionales muy simples, obtienen su energía de compuestos inorgánicos y

utilizan CO2 o carbonatos como fuente de carbono, en tanto que otros requieren de

compuestos orgánicos con diferentes grados de complejidad. La fuente de nitrógeno, la

obtienen a partir de aminoácidos o nitrógeno inorgánico en diferentes estados de oxidación

incluyendo el nitrógeno molecular. Respecto a los requerimientos de oxígeno, los

microorganismos pueden vivir con diferentes concentraciones de este elemento.

En el siguiente experimento se pondrán de manifiesto el tipo de nutrición y necesidades de

oxígeno de diferentes microorganismos, para ello, estos se inocularán en dos medios de

cultivo, en el primero se variarán las fuentes de carbono y de nitrógeno y en el segundo la

tensión de oxígeno y se relacionarán sus características nutricionales con el desarrollo y las

transformaciones químicas microbianas obtenidas en los diferentes medios de cultivo.

**GENERALIDADES**

Algunos nutrientes constituyen los bloques a partir de los cuales la célula elabora

Macromoléculas estructurales y funcionales, mientras que otros sirven como donadores de

electrones (fuente de energía) y algunos más como aceptores finales de electrones sin ser

incorporados directamente al material celular. A veces un mismo nutriente puede

desempeñar todas las funciones, lo que dependerá del tipo de microorganismo y de las

condiciones ambientales.

La forma química específica bajo la cual los microorganismos adquieren el carbono,

nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno, así como su energía, es muy variable, lo que determina

que los microorganismos presenten múltiples tipos nutricionales. Una clasificación nutricional

sencilla es aquella que se basa en dos variables: la naturaleza de las fuentes de energía y de

carbono.

Con relación a la fuente de energía los microorganismos se clasifican en dos grupos:

 Fotótrofos, estos utilizan la energía electromagnética (luz) para su desarrollo.

 Quimiótrofos, que obtienen su energía a partir de la oxidación de compuestos

químicos, y que a su vez se subdividen en:

o Quimiolitótrofos (oxidación de compuestos inorgánicos)

o Quimiorganótrofos (oxidación de compuestos orgánicos)

Con respecto a la fuente de carbono, se clasifican como:

 Autótrofos, microorganismos que usan CO2 y carbonatos.

 Heterótrofos, aquellos que utilizan compuestos orgánicos.

De acuerdo con estos criterios, los microorganismos se ubican en cuatro clases nutricionales

las que se describen en el cuadro 1. No obstante, la versatilidad fisiológica de los

microorganismos determina que la clasificación expuesta no sea de ninguna manera estricta,

como lo demuestran los siguientes ejemplos: algunos microorganismos fotoautótrofos crecen

también en la oscuridad comportándose como quimioheterótrofos. Esta versatilidad se

conoce con el término de facultativo. Asimismo, algunas bacterias y algas fotoautotróficas

son incapaces de sintetizar alguno de sus constituyentes celulares a partir de CO2, por lo que

generalmente viven asociadas con otros microorganismos que le proporcionan este

componente y cuando se les cultiva en medios artificiales es necesario suministrar ese

compuesto orgánico.

Es importante recalcar que aun cuando el grupo bacteriano es, desde el punto de vista

estructural, el más simple de los microorganismos (procariotes); fisiológicamente es el más

complejo y el único en el que se encuentran todos los tipos nutricionales descritos.

\*Debido a la capacidad distintiva de crecer en medios estrictamente minerales, también se les denomina

quimiolitótrofos (de la palabra griega lithos, roca).

\*\*Estos microorganismos utilizan al mismo nutriente como fuente de carbono y de energía

A los compuestos orgánicos que actúan como precursores o como constituyentes de material

celular y que no pueden ser sintetizados a partir de compuestos de carbono más sencillos se

les llama colectivamente factores de crecimiento; éstos, por su estructura química y acción

metabólica, se dividen en tres clases:

 Aminoácidos, requeridos como constituyentes de proteínas.

 Purinas y pirimidinas, requeridos como constituyentes de los ácidos nucleicos.

 Vitaminas, representadas por diversos compuestos orgánicos que forman parte de

grupos prostéticos o centros activos de numerosas enzimas.

Con base en las necesidades de factores de crecimiento, se emplean otros dos términos:

 Protótrofos, microorganismos capaces de cubrir todas sus necesidades a partir de la

fuente principal de carbono, por lo tanto no requieren factores de crecimiento.

 Auxótrofos, son aquellos que requieren, de uno o más nutrientes orgánicos además

de la principal fuente de carbono.

El nitrógeno y el azufre se encuentran en los compuestos orgánicos de la célula,

principalmente en forma reducida como grupos amino y sulfhidrilo. Los microorganismos

toman dichos elementos en diferentes estados de oxidorreducción y pueden tener las

siguientes funciones: Fuente de nitrógeno y azufre, en cuyo caso son asimilados e incorporados al material

celular.

 La mayoría de los microorganismos fotosintéticos, muchas bacterias no fotosintéticas

y los hongos, asimilan estos dos elementos en estado inorgánico como NO3

-

y SO4

=

, y

su utilización implica una reducción preliminar; de nitratos a amoníaco y de sulfatos a

sulfuro para su incorporación al material celular, este proceso se conoce como

reducción asimiladora de nitratos o de sulfatos.

 Otros microorganismos son incapaces de efectuar esta reducción, por lo que estos

elementos deben ser proporcionados como sales de amonio, o como sulfuros, o como

compuestos orgánicos que los contengan como la cisteína. En este caso, el

aminoácido puede ser además fuente de carbono y de energía.

 Existen algunas bacterias que son capaces de utilizar el N2 atmosférico, para ello lo

reducen a amoníaco a través de un proceso también asimiIatorio denominado fijación

de nitrógeno.

Donadores de electrones, en las bacterias quimiolitótrofas, la energía se obtiene por

oxidación de amoníaco a nitritos y éstos a nitratos, como ocurre con las nitrificantes; o bien

por la oxidación de sulfuros, azufre o tiosulfatos a sulfatos como lo hace Thiobacillus

thioxidans.

Aceptores de electrones, en este caso los nitratos se reducen a nitritos, óxidos de nitrógeno

y nitrógeno elemental a través de un proceso desasimilatorio conocido como desnitrificación.

Del mismo modo los sulfatos pueden ser reducidos a sulfuros. Ambos procesos se llevan a

cabo en condiciones de anaerobiosis.

El fósforo es asimilado como fosfatos de origen inorgánico u orgánico y forma parte de las

membranas celulares, del material genético y del ATP. Concentraciones elevadas de fosfatos

inorgánicos determinan la inhibición en el crecimiento de muchos microorganismos, aunque

algunos son tolerantes.

El oxígeno, como constituyente universal de las células, es un nutrimento proporcionado en

cantidades abundantes por el agua; sin embargo, la mayoría de los microorganismos

requieren además oxígeno molecular. Respecto a la necesidad o tolerancia de esta

molécula, se tiene que los microorganismos se clasifican en cinco grupos:

 Aerobios estrictos, aquéllos que crecen de manera obligada en condiciones óxicas o

aerobias con presencia de tensiones normales de oxigeno, el que utilizan como

aceptor final de electrones para cubrir sus necesidades energéticas.

 Microaerofílicos, los que crecen en tensiones de O2 menores a las del aire o

condiciones microóxicas.

 Facultativos, emplean alternativamente oxígeno molecular u otros compuestos

inorgánicos u orgánicos como aceptores finales de electrones por lo que crecen de

acuerdo a las condiciones que prevalecen en su hábitat, aerobias o anaerobias.

 Anaerobios estrictos, aquéllos que no requieren de este elemento para su desarrollo,

y la presencia de O2 inhibe su desarrollo o incluso provoca su muerte. Tal es el caso

de las bacterias reductoras de sulfatos y de las bacterias metanogénicas que utilizan

el CO2 como aceptor de electrones y lo reducen a metano.

 Aerotolerantes, son organismos anaerobios, pero que a diferencia de los estrictos,

estos toleran el O2 y crecen en su presencia aunque no puedan utilizarlo.

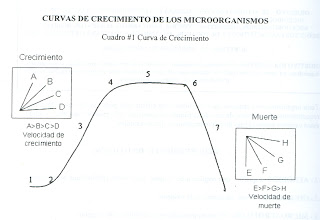
**Subtema 1.10 nombre: Requerimiento físico químico.**

Requerimientos para el Crecimiento Microbiano  
  
Ciclo de crecimiento  
El crecimiento microbiano es el aumento ordenado en constituyentes celulares que resulta en un crecimiento exponencial del número de células. Las bacterias no pueden crecer sin límite sin agotar los nutrientes disponibles y sin crear productos tóxicos.  
Un cultivo bacteriano simple y homogéneo tiene un ciclo de crecimiento como el que se representa a continuación.   
  
  
Este ciclo tiene una morfología y una división de células asincrónica. Se divide en cuatro fases:   
  
Fase de Latencia: Es la fase de adaptación al medio, existe aumento de la masa celular pero no hay aumento en el número de células.   
Fase de Crecimiento Exponencial: Es la fase donde se produce un incremento exponencial del número de microorganismos.   
Fase Estacionaria: Es la fase a la que se llega cuando se ha agotado la fuente de energía.   
Fase de Muerte: Es la fase que se caracteriza por una disminución exponencial del número de microorganismos.   
La fase de latencia puede ser inducida por un rápido cambio en las condiciones del cultivo. En un medio fresco, el largo de la fase de latencia va a depender del tamaño del inóculo, de la edad del inóculo, y de los cambios en la composición y concentración de los nutrientes que experimenten las células.   
  
  
Un pequeño volumen de inóculo transferido a un gran volumen de medio fresco va a producir una salida por difusión de iones, vitaminas y cofactores que son indispensables para la actividad de muchas enzimas intracelulares. Si las células provenientes de un medio rico son inoculadas en un medio mínimo, el tiempo de latencia puede estar afectado por el tamaño del inóculo como un resultado de los nutrientes remanentes del medio original.   
La mayoría de las bacterias se reproducen por fisión binaria cuya división celular tiene lugar en una progresión logarítmica.  
  
  
Requerimientos físicos  
Temperatura   
  
Todos los microorganismos tienen una temperatura óptima de crecimiento. Esto significa que a determinada temperatura la velocidad de duplicación (o la velocidad de crecimiento poblacional) de los microorganismos es mayor. Además presentan una temperatura mínima y máxima de crecimiento.  
Hay que tener en cuenta que no todos los microorganismos crecen en el mismo rango de temperaturas:  
  
  
Clasificación   
Rango   
Optima   
  
Termófilos   
25 - 80 °C   
50 - 60 °C   
  
Mesófilos   
10 - 45 °C   
20 - 40 °C   
  
Psicrófilo   
-5 - 30 °C   
10-20 °C   
  
  
  
  
  
  
  
  
La temperatura afecta la estabilidad de las proteínas celulares porque induce cambios conformacionales que alteran la actividad biológica de estos compuestos, especialmente la de enzimas.   
  
  
  
pH   
La mayoría de los microorganismos crecen en pH cercanos a la neutralidad, entre 5 y 9, cosa que no excluye que existan microorganismos que puedan soportar pH extremos y se desarrollen. Según el rango de pH del medio en el cual se desarrollan pueden dividirse en:   
  
  
  
Clasificación   
pH externo   
pH interno   
  
Acidófilos   
1.0 - 5.0   
6.5   
  
Neutrófilos   
5.5 - 8.5   
7.5   
  
Alcalófilos   
9.0 - 10.0   
9.5   
  
  
Los microorganismos regulan su pH interno mediante un sistema de transporte de protones que se encuentra en la membrana citoplasmática, que incluye una bomba de protones ATP dependiente.   
El rango de pH óptimo para el desarrollo de microorganismo es estrecho debido a que frente a un pH externo muy desfavorable se requiere un gran consumo de energía para mantener el pH interno.   
  
Actividad de Agua. Presión Osmótica  
El agua es el solvente en donde ocurren las reacciones químicas y enzimáticas de la célula y es indispensable para el desarrollo de los microorganismos.   
El valor mínimo de agua en el cual las bacterias pueden crecer varía ampliamente, pero el valor óptimo para muchas especies es mayor a 0.99. Algunas bacterias halófilas (bacterias que se desarrollan en altas concentraciones de sal) crecen mejor con agua = 0.80.   
Variaciones en la actividad de agua puede afectar la tasa de crecimiento, la composición celular y la actividad metabólica de la bacteria, debido a que si no disponen de suficiente cantidad de agua libre en el medio necesitaran realizar más trabajo para obtenerla y disminuirá el rendimiento del crecimiento.   
  
  
  
Potencial de Oxido-Reducción   
  
  
El Potencial de Oxido-Reducción es una medida de la tendencia del medio a donar o recibir electrones. Es crítico para el crecimiento de los microorganismos y generalmente está asociado con la presencia de oxígeno molecular disuelto en el medio el cual es muy oxidante. En medios que contienen oxígeno, en condiciones similares a las atmosféricas, el potencial redox varía entre 0,2 y 0,4 Voltios. Los anaerobios estrictos necesitan una atmósfera sin oxígeno pues deben crecer en medios reductores donde el potencial no sea mayor a -0,2 Voltios. Sin embargo, potenciales redox positivos creados por la presencia de otras sustancias químicas no afectan el crecimiento de los anaerobios más estrictos, aunque muchos anaerobios estrictos son inhibidos por potenciales mayores a -0.100 mV  
  
  
  
Requerimientos químicos  
Carbono   
Este elemento puede aportarse a los microorganismos en forma muy diversa dependiendo del tipo de metabolismo que posean. El carbono es utilizado por los microorganismos para sintetizar los compuestos orgánicos requeridos para las estructuras y funciones de la célula.   
Los microorganismos se pueden dividir en categorías nutricionales en base a dos parámetros: naturaleza de la fuente de energía y naturaleza de la fuente principal de carbono, energía y e-  
  
Energía  
  
Fototrofos: utilizan luz como fuente de energía.   
Quimiotrofos: la fuente de energía es química.   
Carbono  
  
Autótrofos: utilizan como fuente de carbono al CO2 y a partir del cual sintetizan los esqueletos carbonados de los metabolitos orgánicos.   
Heterótrofos: utilizan compuestos orgánicos como fuente de C y electrones.   
Electrones  
  
Litotrofos: utiliza moléculas inorgánicas  
  
Organotroficos: utiliza moléculas inorgánicas  
  
Combinándose estos parámetros se pueden establecer:  
Autótrofos fotolitotróficos  
  
l Heterótrofos fotoorganotroficos  
  
l Autótrofos quimiolitotroficos  
  
l Heterótrofos quimioorganotróficos  
  
  
  
Nitrógeno   
El nitrógeno es utilizado por las bacterias para formar aminoácidos, pirimidinas, purinas, etc., y puede provenir de fuentes diferentes.  
Aminoácidos, carbohidratos y lípidos cofactores de enzimas  
  
  
Oxígeno   
Basados en los requerimientos de oxígeno molecular las bacterias se pueden dividir en 5 grupos:   
  
Aerobios obligados: requieren oxígeno para el crecimiento pues dependen de este elemento para cubrir sus necesidades energéticas. El oxígeno es el aceptor final de electrones en la cadena respiratoria.   
Anaerobios obligados: crecen en ausencia total de oxígeno porque necesitan un medio muy reductor. Utilizan respiración anaerobia donde los aceptores finales de electrones pueden ser generalmente SO42-, Fumarato2- o CO32-.   
  
  
  
  
  
  
  
  
  
Anaerobios facultativos: pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno. Utilizan al oxígeno como aceptor final de electrones en la cadena respiratoria cuando está disponible, y en ausencia de oxígeno la energía la obtienen por fermentación o respiración anaerobia (generalmente el NO3- es un aceptor final de electrones en las enterobacterias).   
  
Anaerobios aerotolerantes: pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno, pero la energía la obtienen por fermentación.   
Microaerofilos: sólo pueden crecer con bajas tensiones de oxígeno porque las altas tensiones son tóxicas para este tipo de microorganismos (1 a 12% de O2 en la fase gaseosa). La energía la obtienen por respiración aeróbica, cuando no hay aceptores electrónicos terminales alternativos, o anaeróbica.   
  
  
Azufre   
El azufre puede ingresar en la célula reducido (grupos sulfhidrilos), como sulfato (debe ser reducido dentro de la célula para metabolizarse) o como aminoácidos azufrados. El azufre es utilizado para la síntesis de aminoácidos azufrados como la cisteína o metionina, que tienen un papel muy importante en la estructura terciaria de las proteínas (formación de puentes S-S) y en el sitio catalítico de enzima

Subtema. 1.11. nombre. Curva de crecimiento.

[**Curva de Crecimiento**](http://curvadecrecimientov6.blogspot.mx/2007/05/curva-de-crecimiento.html)

**CURVA DE CRECIMIENTO DE LOS MICROORGANISMOS.**



**En el crecimiento de los microorganismos se presentan varias fases:**

**1) Fase de latencia o retardo**, dura pocas horas, ya que la célula se adapta al medio en el que se encuentra. Puede haber muerte de algunos microorganismos.  
**2) Fase de aceleración positiva,** en la que las células tienen gran actividad fisiológica, apareciendo el crecimiento protoplasmático.  
**3) Fase logarítmica.-** se lleva a cabo una multiplicación exponencial de los microorganismos.  
**4) Fase de aceleración negativa,** dada por la competencia del alimento.  
**5) Fase estacionaria,** consiste en el equilibrio entre la multiplicación y muerte de los microorganismos.  
**6) Fase de Destrucción acelerada,** debido a la muerte exponencial de los microorganismos, por falta de nutrientes y el aumento de sustancias de desecho.  
**7) Fase de declive,** causada por la muerte total de los microorganismos por la acumulación de sustancias de desecho.

Subtema. 1. 12. Nombre: Metabolismo.

|  |  |
| --- | --- |
| **El metabolismo de las bacterias** | |
| Metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas necesarias para: transformar químicamente los nutrientes en las moléculas que formarán parte de una célula, obtener la energía bioquímica necesaria y mantener la integridad celular de cualquier microorganismo. Los compuestos químicos que son transformados y conforman el metabolismo se llaman metabolitos.  Para su estudio, el metabolismo puede dividirse de acuerdo con su función en la célula; así, el metabolismo central es el conjunto de reacciones capaces de transformar un azúcar como la glucosa en otras moléculas precursoras de todos los componentes celulares.  Las reacciones bioquímicas son llevadas a cabo por enzimas, las cuales son proteínas con capacidad para funcionar como catalizadores; así, varias reacciones enzimáticas generan una vía metabólica, dando como resultado la transformación de la materia prima en diferentes productos metabólicos; por ello, al practicar ingeniería de vías metabólicas en algún organismo, cada una de estas reacciones puede ser blanco de modificación |  |

**UNIDAD II**

**ESTERILIZACION Y DESINFECCION, AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS Y ANTIBIOTICOS Y GENETICA BACTERIANA.**

**Subtema 2.1. Nombre. Métodos de control físico de microorganismos.**

# FACTORES FISICOS PARA EL CONTROL DEL CRECIMIENTO BACTERIANO

## Fundamentos del control de los microorganismos

Las razones principales para controlar los microorganismos son: prevenir la transmisión de enfermedades, evitar el deterioro de los alimentos y evitar la contaminación tanto en procesos industriales que requieran cultivos puros, como en laboratorios de diagnóstico o investigación.

## Términos importantes al hablar del control de microorganismos

**Esterilización** es el efecto de destruir toda forma de vida (un objeto esterilizado es aquel que no posee ninguna forma de vida, ni siquiera esporas)

**Agente antimicrobial** es un compuesto por lo general químico que mata o interfiere con el crecimiento y actividad de los microoganismos. Se clasifica de acuerdo a su aplicación y a como actúa.

1. El **germicida** es un agente químico que mata los microorganismos pero no necesariamente las esporas (ejemplo el bactericida,  mata bacterias, el fungicida, mata hongos y el viricida mata los virus).

2.  El **agente microbiostático** es uno que inhibe el crecimiento de los microoganismos, pero no los mata (ejemplo los agentes bacteriostáticos, inhiben crecimiento bacterial).

3.  El **desinfectante** es un compuesto que mata microorganismos, pero no necesariamente las esporas. Se aplica sobre objetos inanimados.

4.  El antiséptico es parecido al desinfectante, pero éste se puede aplicar sobre tejido biológico (cuerpo).

## Condiciones que influyen en la acción microbiana

Hay ciertos factores que tienen que ser considerados a la hora de aplicar agentes químicos o físicos para el control de microorganismos.

### Concentración del agente químico Mientras más concentrado esté el agente químico, más rápido se destruirán los organismos.

**Intensidad del agente físico** Cuanto más intenso es el agente físico (calor o radiación ) más rápidamente mata a los micoorganismos.

**Tiempo de exposición** A mayor tiempo de exposición, mayor es el número de organismos destruidos.

**Temperatura** A mayor temperatura se acelera la destrucción de los organismos.

**Número de organismos**  Mientras mayor sea el número de microorganismos, más tiempo se requiere para destruirlos.

**Clase de organismo**  Las células vegetativas (las que están metabolicamente activas) son más suceptibles que la esporas bacteriales.

**Estado fisiológico de las células**Mientras más viejas sean las células, más rápido se destruyen.

### Naturaleza del medio ambiente  Algunos ambientes desfavorecen la destrucción  rápida de los microorganismos, como por ejemplo los medios viscosos.

**Factores físicos para el control de los microorganismos**

### Temperatura

La temperatura es de suma importancia para el crecimiento de los organismos. A medida que aumenta ésta por encima de la temperatura óptima de crecimiento, mayor es la velocidad  de muerte de los microorganismos. Es por ello que altas temperaturas se usan en el control microbiológico.  Las temperaturas altas pueden aplicarse de dos formas: calor húmedo (con agua) o calor seco.

El calor húmedo es mucho más eficiente que el calor seco, ya que este actúa mediante la coagulación de las proteínas celulares, por otro lado el calor seco destruye la célula por la oxidación de agentes químicos de la célula.

### Formas de aplicación de calor húmedo

1. **Vapor a presión**  Es el calor en forma de vapor saturado a presión, es el agente de esterilización más práctico y más seguro. El  autoclave es el instrumento que se utiliza para aplicar vapor a presión regulada. Se aplica a una temperatura de 121°C durante 15 minutos con 20 libras de presión. El autoclave se utiliza para esterilizar substancias, cierto tipo de cristalería y otros. Productos como grasas o aceites no se deben esterilizar en el autoclave pues el vapor no penetra bien.

2. **Tindalización o esterilización fraccionada**  Algunas substancias no pueden calentarse a temperaturas mayores de 100°C, ya que su composicón puede alterarse. Para esos casos se utiliza este método que consiste en calentar el material a 100°C tres días consecutivos con periodos de incubación entre ellos, de manera tal que las substancias vuelven a enfriarse. Esto ayuda a destruir las esporas que estén presentes, ya que germinan en los intérvalos de enfriamiento y se destruyen como células vegetativas al subir la temperatura a 100°C.

3. **Agua hirviendo**  Los materiales contaminados que se tratan con agua hirviendo no quedan esterilizados, sólo desinfectados.

4. **Pasteurización**  Es un tratamiento de calor controlado el cual es por debajo de los 100°C. El proceso puede ser de 63°C por 30 minutos, a 71°C por 15 segundos o el proceso con temperaturas extremas que es 141° C por 2 segundos. La pasteurización  no destruye todos los organismos.

### Formas de aplicación de calor seco

1. **Horno** Es el instrumento usado para la aplicación del calor seco y se usa cuando no se quiere que los materiales queden humedecidos por vapor.

2. **Incineración**  La incineración de materiales destruye los microoganismos. Se usa para esterilizar las agujas de inocular y otros materiales, además es una forma de destruir cadáveres.

Contrario al calor, las temperaturas bajas o el frío no desnaturalizan las proteínas. Las bajas temperaturas hacen que la reproducción de los microoganismos se detenga, pero no las mata. Se dice que las temperaturas bajas son microbiostáticas, mientras que las temperaturas altas son microbicidas.

### Desecación

La falta de agua detiene los procesos vitales en los microorganimos, por lo cual el crecimeinto se detiene. La desecación se logra evaporando el agua presente para lo cual se usa aire caliente. La preservación de alimentos por secado aún se utiliza.  Esta técnica tiene un efecto microbiostático, pues detiene el crecimiento bacterial, pero no mata los organismos. De hecho los microoganismos pueden preservase por secado. Cuando se seca junto con congelación el proceso se llama liofilización.

### Presión osmótica

La pared celular de las bacterias las protege de cambios en la presión osmótica del medio, pero si la presión osmótica externa es mucha, el organismo puede morir; esto sucede si las concentraciones de solutos en el medio en que crece el organismo son extremos. Altas concentraciones de sal interrumpen los procesos de transporte a través de la membrana y desnaturalizan las proteínas.

### Radiación

Ciertas formas de radiación pueden matar los microorganismos.

1. **Radiación ionizante**Los rayos X y gamma tienen un gran poder de penetración y matan los microorganismos formando iones tóxicos. Estos iones afectan toda la bioquímica de la célula. Las esporas bacteriales son más resistentes a los diferentes tipos de  radiación.

2. **Luz ultravioleta** (UV) La luz UV no tiene poder de penetración, por lo que es útil para matar microorganismos en las superficies. Las radiaciones de luz UV más germicidas son las de largo de onda de 260 nm. El principal modo de acción de la luz UV es la formación de dímeros de timina en la molécula de DNA. La luz UV se utiliza para: esterilizar salas de hospitales, para el mantenimiento de cuartos asépticos para el envasado de medicinas en la industria farmacéutica y para el tratamiento de superficies contaminadas en la industria de alimento y de leche.

**Ondas ultrasónicas (sonicación)**

En general, los microorganismos suspendidos en un líquido y somedtidos a la acción de ondas ultrasónicas de altas intensidades (20,000 ciclos/seg.) durante cierto tiempo se destruyen porque se rompe la pared celular y se pierde el contenido de la célula.

### Filtración

La filtración se emplea para esterilizar líquidos o soluciones que se afectan si se les aplica calor (sueros, algunas enzimas, vitaminas, antibióticos). Generalmente se usan filtros que tienen unos poros de 0.2 micras de diámetros. Los poros de este tamaño retienen las bacterias, pero no los virus.

Subtema 2.2. Nombre: Métodos de control químico de microorganismos.

## Factores químicos para el control de microorganismos

## El fenol y sus derivados

El fenol se adhiere a superficies inertes y proporciona lo que se llama una desinfección residual. Su acción se prolonga por varias horas. Los compuestos de fenol pueden actuar como microbicidas o microbiostáticos dependiendo de la concentración que se utilice. Los fenoles poseen efecto germicida pues dañan la membrana y desnaturalizan las proteínas bacteriales. Uno de los derivados del fenol se llama cresol; éstos tienen un efecto germicida superior al fenol. Los cresoles se usan en jabones líquidos (ej. lysol es un jabón más un cresol). Otro derivado del fenol es el hexaclorofeno, el cual se usa en jabones para las manos (en cirugía y hospitales). Un ejemplo de este último es el Phisohex.  El fenol y sus derivados por lo general no matan esporas.

### 

### Los alcoholes

Los alcoholes dañan la membrana, desnaturalizan las proteínas, disuelven lípidos y deshidratan la célula. La concentración más efectiva de alcohol es el 70% y los más utilizados son el alcohol etílico e isopropílico.

### Halógenos

Los halógenos actúan sobre los microorganismos oxidando las proteínass y enzimas esenciales. No matan las esporas. Los halógenos más comunmente usados son el cloro y el iodo.

1. El **cloro**  Es uno de los desinfectantes más usados y es microbicida contra la mayoría de los microorganismos. Se usa para limpiar las aguas contaminadas y se aplica en agua potable.

2. El **iodo**  Se utiliza comúnmente como un antiséptico y es uno de los mejores que hay para la piel. Se aplica principalmente como tintura de iodo. Es microbicida para la mayoría de los organismos. El iodo también se emplea como iodóforo (compuesto de iodo con otros agentes). Los iodóforos no manchan ni irritan, un ejemplo es el betadine.

### Metales pesados y sus compuestos

La acción antimicrobial de los metales pesados y sus compuestos se debe a la combinación del ión metálico con proteínas y las enzimas del microorganismo, dañando así el sistema.

1. **Compuestos de mercurio**Los más importantes de este grupo son los orgánicos como: mercurocromo, metiolato y metafen. Todos estos se usan como antisépticos y son principalmente microbiostáticos.

2. **Compuestos de plata**  El más que se usa es el nitrato de plata en solución al 1% y se usa en los ojos de los recién nacidos.

3. **Compuestos de cobre**  El sulfato de cobre se usa para controlar el crecimiento de algas en las piscinas.

### Tintes

Algunos tintes se usan como agentes selectivos en medios de cultivos por su efecto bacteriostático. Ejemplos de estos tintes son el cristal violeta (violeta geneciana), azul de metileno, eosina, “carbol fuchsin”, verde brillante. Estos tintes inhiben las bacterias Gram+. El modo de acción no está claro, pero se cree que intervienen en los procesos de oxidación celular.

### Jabones y detergentes

Un jabón es una sal de sodio o de potasio de un ácido graso. Los agentes que reducen la tensión superficial del agua (surfactantes) y que se emplean principalmente para la limpieza de superficies se llaman detergentes (el jabón es un ejemplo de un detergente). Los detergentes se clasifican en catiónicos, aniónicos y no-iónicos. Los detergentes catiónicos son mejores desinfectantes que los demás. Otro nombre con que se conocen a los detergentes catiónicos son cuaternarios de amonio. Estos son bacteriostáticos a bajas concentraciones y bactericidas a concentraciones mayores. Ejemplos de estos compuestos son el Zephiran y el Roccal, que se usan como antisépticos para la piel, además de usarse para el saneamiento de lecherías y plantas elaboradoras de alimentos. Estos compuestos no matan esporas.

### Acidos

Hay una serie de ácidos orgánicos que se usan como conservantes en muchos alimentos como el ácido acético, ácido benzoico, ácido láctico, ácido propiónico y ácido sórbico. El ácido baja el pH y esto desnaturaliza las proteínas. No matan las esporas.

**Subtema 2.3. Nombre. Clasificación y diferencia entre ellos de los antimicrobianos.**

**Definiciones**

**Antimicrobiano:** molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria),

sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias,

virus u hongos. Hoy en día no se utilizan moléculas de origen natural, por lo cual no

se establece más la diferenciación con quimioterápicos, término usado para referirse a las

moléculas de origen sintético y sus derivados. Utilizaremos el término antibiótico para referirnos

al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento

farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción especifica sobre alguna

estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas

concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de

nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número

de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar

la totalidad de los mismos. De acuerdo a la interacción germen-antibiótico, estos fármacos

pueden dividirse en:

**a) bactericidas:** su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana;

**: b) bacteriostáticos**

a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo

y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira

el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo.

Clasificación según el espectro de acción

Amplio: aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros

diferentes.

Reducido: antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies.

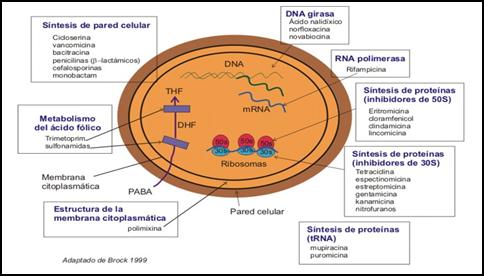
**Clasificación según el mecanismo de acción**

Es el mecanismo por el cual un antibiótico es capaz de inhibir el crecimiento o destruir una

célula bacteriana (ver figura 1). Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana,

inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del ADN, inhibidores

de la membrana citoplasmática, inhibi-dores de vías metabólicas.



**Subtema. 2.4. Nombre: resistencia bacteriana a las drogas. Natural y adquirida.**

**INTRODUCCIÓN**

Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la expectativa

de vida durante el siglo pasado se encuentra sin duda el control de numerosas enfermedades

infecciosas gracias a intervenciones como vacunas y antibióticos específicamente. La

resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas

enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los

tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas.

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

• La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso

terapéutico en humanos o animales.

• La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en

la unidad de cuidados intensivos.

• El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.

• El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo

en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

**MECANISMOS DE RESISTENCIA**

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa

fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la

resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico.

Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados

genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo

de esto es la resistencia de la Pseudomonas aeruginosa. a las bencilpenicilinas y al

trimetoprin sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina.

La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la

adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones).

En el primero se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una

Betalactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que

codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del

microorganismo.

Existen otras denominaciones de resistencia como son:

• Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la MIC

(concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efectoterapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La

susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.

• Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o

después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de

ello es la Pseudomonas spp. resistente a gentamicina y el Streptococcus pneumoniae

altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.

• Seudorresistencia: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo.

Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC

(concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones

MBC/MIC mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo.

Elementos móviles de resistencia

adquirida

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los

genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En

pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos

genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son

el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos pareados, mientras las

macroevolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los

genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud

variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética

que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según

esta capacidad.

Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser

traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias

a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de

trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de

resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la

expansión epidémica de la resistencia.

Algunos plásmidos y trasposones poseen elementos génicos denominados integrones

que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una

resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).Mecanismos de resistencia

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por

medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

• Inactivación del antibiótico.

• Alteración del sitio blanco del antibiótico.

• Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antobiótico. Son ejemplos

de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina

estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y

estreptograminas.

Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas,

actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la

síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o

cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático

amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram

negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más

aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro

grupos:

• Por localización genética (cromosomas o plásmidos).

• Por exposición genética (constitutiva o inducida).

• Por producción primaria (dependiente de microorganismo).

• Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por

plásmidos:

• Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpeni-cilinas y cefaloridina.

• Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida

por Staphylococus aureus, enterobacterias (TEM-1, SMV-1) éstas ultimas (E. coli y

Klebsiella pneumoniae respectivamente) de alta importancia pues codifican la Blactamasa

de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y

monobactámicos.

• Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.• Betalactamasas de espectro extendido.

• Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.

• Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalac-támicos y son resistentes a la

inhibición del clavulanato.

• Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo.

Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos.

Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetil

transferasa (AAC), fosfatidil transferasa (APH) y adenil transferasa (ANT o AAD). Cuando

un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo

tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas

(grupo MLS). La producción de eritromicina esterasas, cataliza la hidrólisis del anillo de

lactona del antibiótico. Se han descrito Estearasa I y II confinadas a Gram negativos.

La modificación del cloramfenicol la realiza una enzima intracelular, cloranfenicol acetil

transferasa (CAT), existente tanto en Gram positivos como en Gram negativos. Esta enzima

acetila los dos grupos hidroxilo y previene la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S.

Barreras de permeabilidad

Incluye tres componentes básicos:

• La estructura de la membrana externa de la bacteria.

• Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.

• Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos

hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de

la célula.

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

1. Entrada disminuida:

1.1. Permeabilidad de la membrana externa: claramente definida en los

microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que

constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.1.2. Permeabilidad de la membrana interna: otra forma de resistencia de la bacteria

consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico

que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en

la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos

hidrofóbicos.

1.3. Porinas: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria.

De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del

paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por Salmonella typhimurium

(OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, Serratia marcescens, E. coli y

Pseudomonas aeruginosa contra aminoglucósidos y carbapenem.

2. Eflujo activo: es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se

altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico

sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la

extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas,

cloramfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

Alteración del sitio blanco

En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la

anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc.

De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de

proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dado que es esta enzima

su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como Pseudomonas aeruginosa,

Citrobacter freundii, Escherichia coli y Staphylococcus aureus obedece a la modificación

por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV.

Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no

como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan

modificaciones de la sintetasa de hidropteorato y dihidrofolato reductasa.

La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la

extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando

cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA

polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en

Staphylococcus, N. meningitidis y H. influenzae.

Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de

múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S

es el mecanismo de resistencia de S. aureus, Bacteroides fragilis y Clostridium perfringens

a tetraciclinas, cloramfenicol y macrólidos.

El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es

poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S.

Cabe destacar en este punto los mecanismos de meticilino resistencia por producción de

una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por S. pneumoniae, la

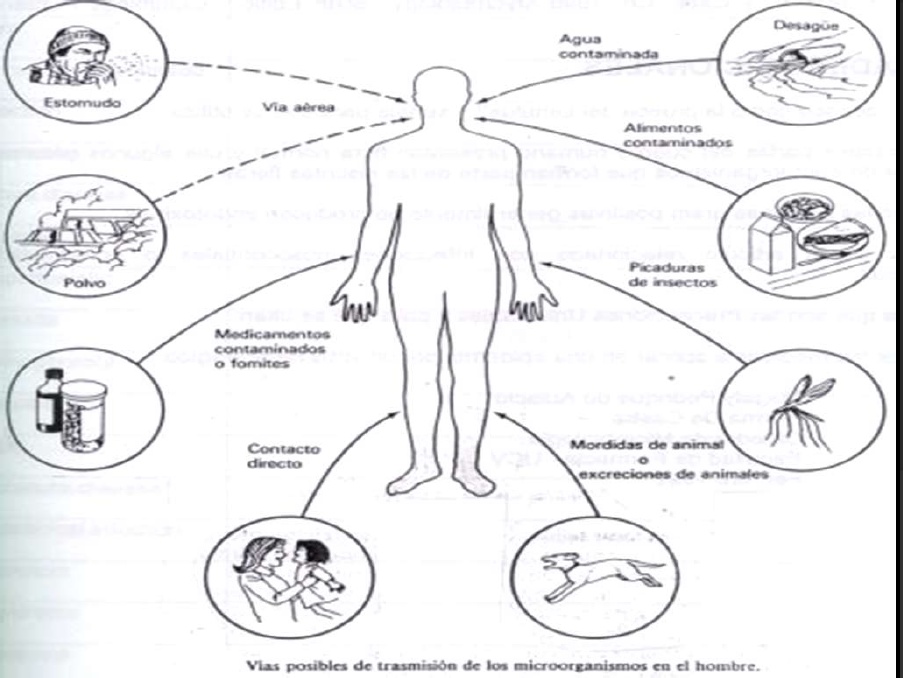
resistencia a glicopéptidos por S. aureus.

**UNIDAD III**

**RELACION HOSPEDERO – BACTERIA, BACTERIAS DE INTERES VETERINARIO E INTRODUCCION A LA MICOLOGIA.**

**Subtema. 3.1. Nombre: Patogenicidad y virulencia.**

La patogenicidad es la capacidad de un agente infeccioso de producir enfermedad en un huésped susceptible. La virulencia es un término cuantitativo que define el grado en que un patógeno puede causar enfermedad; esto a menudo está relacionado con el número de microorganismos que se requieren para causar la infección o la frecuencia de infección en una población dada y los determinantes de virulencia de la cepa (Perea et al. 1992).



**Subtema 3.1.3. Nombre: Mecanismos de defensa del hospedero: inespecíficos y específicos.**

**HUESPED RELACIÓN PARASITO:**

**MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED**

Las interacciones entre el hombre y los gérmenes o

relaciones huésped-parásito son un elemento

fundamental en cualquier discusión de microbiología

médica. Una gran variedad de términos han sido

utilizados para describir estas relaciones:

- la relación puede ser de beneficio mutuo y se

denomina simbiótica;

- las relaciones que son de beneficio para uno de los

miembros y causan poco efecto en el otro se consideran

comensalismo.

- las relaciones en que uno de los miembros obtiene un

beneficio a expensas del otro se denominan

parasitismo.

Los factores que afectan el desenlace final de la

relación huésped-parásito determinan la salud o la

enfermedad. Estas relaciones son dinámicas y el

aislamiento de un único factor responsable del

desenlace de la enfermedad es difícil de establecer. Es

más apropiado considerar estas interrelaciones como un

proceso con varias etapas.

Esto sugiere un constante cambio tanto en el germen

como en el huésped. El término parásito es

habitualmente aplicado a uno de los integrantes de esa

relación que potencialmente puede dañar células y

tejidos del otro.

Un patógeno se define como un organismo que tiene la

capacidad de causar enfermedad. Esa capacidad

depende de diversos factores, que incluyen: la dosis

infectante del germen, la puerta de entrada al

organismo y especialmente la susceptibilidad del

huésped.

Clásicamente se llama patógenos a los gérmenes que

tienen gran posibilidad de causar enfermedad cuando

son introducidos al organismo. Las bacterias patógenas

deben esta capacidad a ciertas características o

atributos de virulencia; por ejemplo Corynebacterium

diphteriae ocasiona la Difteria debido a que produce

una toxina. Cuando los mecanismos de defensa del

huésped se hallan comprometidos o totalmente

suprimidos ciertos gérmenes considerados no

patógenos pueden causar enfermedades que se

denominan infecciones oportunistas. Incluso, en ciertas

circunstancias, el agente de la enfermedad puede

provenir de la propia flora microbiana normal del

paciente; lo que se denomina infección endógena.

Desde cierto punto de vista el patógeno más exitoso no

es aquel que causa gran daño y eventualmente la

muerte del individuo, sino el que logra establecer un

balance en la relación y subsistir en el huésped. Los

parásitos que matan a sus células huéspedes

teóricamente tienden a su propia extinción. El parásito

más adaptado a su huésped debiera ser capaz de

obtener sus nutrientes causando el mínimo daño

necesario para mantener su fisiología, metabolismo y

crecimiento.

Por distintas razones muchos parásitos no han

adquirido ese estado de balance. Una razón puede ser

la naturaleza del huésped de ese parásito. Alguna de las

más severas infecciones en términos de morbilidad

(número de casos) o mortalidad (número de muertes)

son las adquiridas de animales; por ejemplo la fiebre de

Lassa causada por Arenavirus y propia de los roedores

o la peste bubónica causada por Yersinia pestis,

también propia de los roedores y transmitida por

pulgas. Otras enfermedades como Leptospirosis,

Psitacosis, o Brucelosis son propias de ciertos animales

y el hombre es solamente un huésped accidental, poco

relevante desde el punto de vista de la supervivencia

del parásito.

**MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA**

**ENFERMEDAD:**

Las enfermedades infecciosas pueden transmitirse

directamente de persona a persona o a través de

vectores, ya sean animados o inanimados.

\* Transmisión vertical: es la que ocurre de madre a hijo

durante la gestación o en el momento del parto.

La transmisión transplacentaria ocurre en forma típica

en diferentes enfermedades como rubéola, enfermedad

por Citomegalovirus e infección por VIH.

Otros gérmenes como Streptococcus ß hemolítico

grupo B, N. gonorrhoeae y virus herpes 2 entran en

contacto con el recién nacido durante su pasaje por el

canal de parto.

\*Contacto directo: numerosas enfermedades se

diseminan debido a un contacto directo entre un

huésped susceptible y un individuo infectado. Este

contacto puede ser sexual, mano-mano o a través de

gotitas de secreciones respiratorias.

Las enfermedades venéreas o de transmisión sexual se

transmiten durante las relaciones sexuales, como por

ejemplo gonorrea, sífilis, infección por HIV, herpes y

hepatitis B. En este caso el reservorio son las personas

infectadas, en general asintomáticas.

La fiebre tifoidea se disemina por contacto fecal-oral, a

través de las manos de personas portadoras.

Las secreciones respiratorias de sujetos enfermos por

ejemplo de tuberculosis, son aereosolizadas al toser y

estornudar.

\* Fomites: son vectores inanimados. Ejemplos de esto

lo constituyen utensilios de comida e higiene personal,

instrumental y equipo de hospitales como catéteres

intravasculares. Las infecciones nosocomiales o

adquiridas en el hospital pueden resultar de la

diseminación a través de equipo de tratamiento como

respiradores, instrumentos o agentes terapéuticos como

soluciones intravenosas.

\* Agua y alimentos: son los vehículos que con mayor

frecuencia se hayan implicados en la transmisión de

enfermedades infecciosas en la comunidad. A menudo

son responsables de epidemias, esto es, un aumento en

el número de casos, que supera los esperados, dentro de

una determinada comunidad. La contaminación del

agua de beber no debidamente potabilizada o la

introducción de gérmenes luego de la potabilización

son responsables de epidemias de fiebre tifoidea,

hepatitis A, shigelosis, salmonellosis, cólera, entre

otras. También alimentos crudos o mal cocidos (carne,

mariscos) o la leche no pasteurizada, y la conservación

no adecuada de los alimentos una vez preparados han

sido asociados a brotes. Los alimentos no refrigerados

luego de preparados actúan como medio de cultivo

para el crecimiento de gérmenes que han sido

introducidos durante su preparación. Los ejemplos de

alimentos contaminados más conocidos son huevos

(Salmonella), leches y cremas (Staphylococcus aureus

y Listeria spp.). Las enfermedades asociadas al

consumo de leche no pasteurizada y sus derivados son

la infección por Mycobacterium bovis y por especies de

Brucella.

Los microorganismos capaces de causar brotes

asociados a la ingesta de agua o alimentos

contaminados suelen ser excretados por personas o

animales infectados, durante la etapa de enfermedad

aguda, o en muchos casos por portadores

asintomáticos; esto es infectados que portan el germen

pero que no presentan signos ni síntomas. Estos

portadores pueden tener una enfermedad subclínica o

haberse recuperado de la etapa sintomática. En estos

casos el germen se aloja en algún tejido u órgano del

huésped y continúa excretándose aumentando así en

gran medida el potencial de transmisión.

Es de resaltar que algunas enfermedades transmitidas

por alimentos como el botulismo no son infecciones

sino que resultan de la ingestión de toxinas bacterianas

por lo que se consideran intoxicaciones.

\* Trasmisión aérea: está asociada sobre todo a la

transmisión de ciertos hongos que crecen en el suelo,

etc. y que pueden ser aerozolizados y aspirados

causando enfermedad más o menos severa.

\* Animales: Muchas enfermedades que afectan a

animales -Zoonosis- pueden ser transmitidas en forma

accidental al ser humano.

Ejemplos de estas enfermedades son la Rabia que se

transmite por la mordedura de perros infectados o la

Brucelosis.

Además de los vertebrados, los artrópodos son

importantes vectores de infecciones humanas.

Se ha demostrado que las moscas actúan como vectores

para la Shigelosis, los mosquitos transmiten la Malaria,

las garrapatas la enfermedad de Lyme y otros

artrópodos transmiten diversos virus y Rickettsia.

La dosis infectante es el número de gérmenes

requeridos para producir la infección. Para el caso de

Salmonella se requiere ingerir 105

bacterias para

causar diarrea, en cambio, para Shigella la enfermedad

se reproduce solamente en la ingesta de 10 a 100

gérmenes.

ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

INFECCIOSA:

Implícito en el estudio de la patogenia y el

establecimiento de la enfermedad infecciosa está el

concepto de que hay términos y estrategias comunes en

todas las relaciones huésped parásito ya sea que se trate

de virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos.

Por ejemplo, en todas las relaciones huésped parásito el

germen debe primero encontrar al huésped, entrar en él

y establecerse, ya sea localmente o en un sitio distante

del de entrada, donde procede a multiplicarse. Luego

de establecido, el microorganismo ejerce cierto daño en

el huésped aunque la extensión de ese daño varía

considerablemente según el germen y seguramente

también el huésped. Todas estas etapas requieren

sortear una serie de obstáculos que no son otra cosa

que los mecanismos de defensa del huésped. Algunos

autores sostienen que lo que diferencia a un parásito de

otro es la manera de sortear esos obstáculos.

El sitio por el que un germen ingresa al cuerpo se

denomina puerta de entrada. Existen diversas puertas

de entrada: por ejemplo, la piel, el tracto respiratorio, el

tracto génitourinario, y la conjuntiva. La colonización a

nivel de cada una de las posibles puertas de entrada

está limitada por la presencia de numerosos

mecanismos de defensa a esos niveles, que actúan

como barreras.

Gérmenes con receptores específicos para ciertas

células epiteliales no pueden adherirse a otras células y

por lo tanto no son capaces de causar enfermedad si

son introducidos en otros sitios del organismo. Por

ejemplo: N. gonorrhoeae se une en forma específica al

epitelio de la uretra distal o del cuello uterino.

La adhesión es el paso primero y esencial en el

establecimiento de una enfermedad infecciosa. Existen

diversos mecanismos por los cuales las bacterias y

virus se adhieren a las mucosas del huésped, muchas

veces a receptores específicos del epitelio.

La etapa siguiente puede ser la diseminación del

germen a tejidos profundos. Muchos gérmenes nunca

se diseminan más allá de la capa epitelial. Por ejemplo,

diversos virus respiratorios (influenza, parainfluenza,

rinhovirus) están habitualmente confinados a las

mucosas. La diseminación de estos virus a tejidos

subepiteliales está inhibida por la respuesta

inflamatoria, interferón y en algún caso, por la

temperatura del organismo, que es ligeramente superior

a la de la mucosa nasal.

Muchas infecciones bacterianas también están

confinadas a las mucosas. Esta es la situación con la

mayoría de los gérmenes Gram negativos. Algunas

bacterias como Shigella spp., son capaces de producir

diarrea inflamatoria debido a su capacidad de invadir

las células epiteliales y diseminarse en el epitelio

intestinal; pero nunca evaden el epitelio. La

diseminación se realiza en la mayoría de los casos por

vía sanguínea, pero esa no es la única vía posible. Por

ejemplo, los virus herpes y el virus de la rabia se

diseminan por vía neuronal.

Los macrófagos están presentes en prácticamente todos

los compartimentos del organismo y realizan una

vigilancia continua y, en combinación con otros

componentes del sistema inmune, destruyen muchos

gérmenes que circulan por la sangre.

Muchas bacterias, virus, hongos y parásitos son

retirados de la circulación y logran entrar al sistema

linfático, siendo luego inactivados en los ganglios

linfáticos. Otros son capaces de destruir al fagocito,

multiplicarse dentro de él y sobrevivir.

Ciertos gérmenes, eventualmente, desde los ganglios

linfáticos alcanzan el torrente sanguíneo y se

distribuyen por todo el organismo.

El daño producido por un germen puede ser muy

extenso, leve o incluso inaparente.

Cuando un microorganismo se multiplica en los tejidos

del huésped, causando una respuesta inmunológica

detectable pero sin signos ni síntomas, se habla de

infección subclínica o inaparente. La enfermedad es la

expresión clínica de la infección y pone en evidencia

que el daño producido a células y tejidos es lo

suficientemente extenso como para ocasionar síntomas

y signos.

El germen puede dañar al huésped en forma directa,

por la producción de toxinas, enzimas, etc. o,

indirectamente, a consecuencia de las reacciones

inmunopatológicas que determina.

En muchos casos, el huésped logra poner bajo control

al parásito, eliminarlo y reparar los daños. En otros

casos el germen no es eliminado y persiste en el

organismo por meses, años e incluso para toda la vida.

De manera característica, ciertos virus como herpes,

virus de la hepatitis b y virus de la inmunodeficiencia

humana causan infecciones crónicas.

TIPOS DE PARASITISMO:

Parásitos extracelulares: Existen gérmenes que

producen enfermedad al multiplicarse fuera de las

células y que al ser fagocitados son rápidamente

destruídos.

Estas bacterias producen enfermedad si:

- poseen mecanismos para evitar ser fagocitadas; Por

ejemplo, Streptococcus pneumoniae posee una cápsula

que inhibe la fagocitosis;

- el huésped tiene fallas en sus mecanismos de

fagocitosis.

Parásitos intracelulares obligados: Son gérmenes que

no pueden multiplicarse a menos que se encuentren en

el interior de una célula eucariota, ya que utilizan la

maquinaria enzimática de la célula huésped o toman de

ella ciertos nutrientes esenciales. Este grupo comprende

virus, Chlamydia y Rickettsia.

Parásitos intracelulares facultativos: Se trata de

bacterias u hongos que normalmente son fagocitados

por macrófagos y neutrófilos pero que poseen

mecanismos para resistir la destrucción intracelular. La

mayoría son parásitos del sistema retículo endotelial;

allí se instalan y pueden sobrevivir por períodos

prolongados. El ejemplo más claro es el de

Mycobacterium tuberculosis, pero también Listeria

monocytogenes y otros.

FACTORES QUE AFECTAN LA

SUSCEPTIBILIDAD DEL HUÉSPED

Luego del encuentro con el germen, la adecuación de

los mecanismos de defensa, determinará si se producirá

o no la enfermedad.

La susceptibilidad del huésped depende de diversos

factores tales como factores ambientales, genéticos, etc.

Factores ambientales: La posibilidad de que ocurra un

encuentro entre un potencial patógeno con su huésped

dependerá de la clase socioeconómica de este último,

su nivel cultural, sus patrones de conducta y su

ocupación. Así las personas promiscuas

experimentarán más episodios de enfermedades de

transmisión sexual; los veterinarios estarán más

expuestos a la Brucelosis y otras zoonosis y muchas

enfermedades infecciosas están estrechamente

vinculadas a la pobreza. Los trabajadores de

laboratorios clínicos, dentistas y personal de salud en

general presentan mayor exposición al virus de la

hepatitis B.

Factores genéticos: El desarrollo de la respuesta

inmune se halla bajo control genético. Ciertos genes

denominados genes de la respuesta inmune (Ir)

controlan la respuesta a antígenos específicos. Estos

genes están localizados en el complejo mayor de

histocompatibilidad o región HLA

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

La enfermedad es, sin duda, la excepción más que la

regla en la mayoría de las relaciones huésped parásito.

El huésped posee múltiples mecanismos para impedir

la adherencia, la colonización y el crecimiento de los

gérmenes. Estos mecanismos de defensa pueden ser

clasificados en innatos o inespecíficos y específicos.

Los mecanismos innatos o inespecíficos son aquellos

con los que todo sujeto nace. Estos comprenden, por

ejemplo, la integridad de la barrera cutáneo mucosa, el

contendido de ácidos grasos de la piel, el pH ácido del

estómago y ciertas enzimas presentes en lágrimas,

saliva y otros líquidos corporales. La flora normal del

organismo es otro factor muy importante que afecta a la

relación huésped parásito y contribuye a defender al ser

humano. Su eliminación por el uso de antibióticos está

en ciertos casos relacionada con enfermedades

potencialmente graves.

Ciertos mecanismos de defensa inespecíficos pueden

ser inducibles, por ejemplo, la activación del sistema

del complemento, la producción de interferón y los

procesos de inflamación y fagocitosis.

La respuesta inmune es un mecanismo de defensa

altamente específico e inducible.

Este sistema comprende la inmunidad humoral y sus

componentes las inmunoglobulinas y la inmunidad

celular representada por los linfocitos activados en

forma específica y sus productos.

La respuesta inmune está dirigida contra un germen o

bien contra ciertos antígenos de ese germen.

Nos referiremos solamente a los mecanismos de

defensa inespecíficos o innatos; para el estudio de la

respuesta inmune humoral y celular el lector deberá

consultar un texto de Inmunología.

Mecanismos de defensa inespecíficos:

Piel: La flora normal de la piel es importante para

prevenir la enfermedad. Esta flora produce ácidos

grasos libres a partir de las secreciones de las glándulas

sebáceas causando una disminución del pH de la piel

que es inhibitoria para muchos microorganismos.

Con pocas excepciones las infecciones cutáneas

ocurren sólo si se han producido soluciones de

continuidad en la piel.

La continuidad de la piel puede ser afectada por heridas

(incluyendo heridas quirúrgicas), quemaduras,

mordeduras, suturas, etc. La mayoría de las infecciones

en piel suelen ocurrir a nivel de folículos pilosos o en

orificios de las glándulas sudoríparas.

Tracto respiratorio: Muchos gérmenes capaces de

producir enfermedades graves como S. pneumoniae, H.

influenzae, Mycobacterium tuberculosis y distintos

virus respiratorios ingresan por el tracto respiratorio,

que junto con el tubo digestivo son las puertas de

entrada más comunes para los microorganismos.

Miles de partículas y microorganismos son inhalados

por una persona durante el día.

Las partículas inhaladas son en gran parte atrapadas en

la cavidad nasal por el moco, los pelos y las

anfractuosidades de sus paredes. Las secreciones

nasales contienen lisozima, una enzima que lisa las

paredes de bacterias, en especial Gram positivas.

Las partículas que llegan a los bronquios son también

barridas por el movimiento mucociliar hacia la faringe

y eventualmente deglutidas.

Unas pocas de esas partículas, lo suficientemente

pequeñas como para llegar a los alvéolos pueden ser

fagocitadas por los macrófagos al llegar a ese nivel.

Los reflejos de la tos, el estornudo y la bronco

constricción son también mecanismos de defensa del

árbol respiratorio.

Tracto gastrointestinal: La producción de ácido

clorhídrico y el pH bajo resultante a nivel gástrico es

una primera línea de defensa. Las propiedades

antimicrobianas de la bilis y jugos pancreáticos, el

peristaltismo así como la IgA secretoria y el sistema

linfático asociado a la mucosa también contribuyen a la

defensa.

Tracto genitourinario: El flujo de orina y su pH ácido

impiden la colonización del uroepitelio. La orina

arrastra en forma periódica los gérmenes que puedan

haber colonizado sectores distales de la uretra. Cuando

se produce una obstrucción urinaria hay una gran

predisposición a la infección. Las diferencias

anatómicas hacen que la uretra corta de la mujer

proporcione un acceso más fácil a los gérmenes que

habitualmente provienen del periné. En el hombre, las

secreciones prostáticas también tienen propiedades

antibacterianas.

La flora normal de la vagina en edad de

procrear está formada predominantemente por

Lactobacillus que producen metabolitos ácidos

determinando un bajo pH que inhibe a muchos

gérmenes.

El saco conjuntival es permanentemente lavado por

las lágrimas que llevan las partículas depositadas en él

hacia el conducto lacrimal y de ahí a la cavidad nasal.

La secreción lacrimal también es rica en lisozima.

Mecanismos de defensa inespecíficos e inducibles:

Inflamación:

Los gérmenes que son capaces de adherirse a las

células del epitelio del huésped inician la respuesta

inflamatoria. La inflamación representa una respuesta

relativamente primitiva a cualquier agresión externa, y

las distintas etapas de la respuesta inflamatoria son

siempre iguales, no importando si en la agresión

intervienen o no microorganismos. Se caracteriza por

cambios hemodinámicos a nivel de la microcirculación,

en especial vasodilatación y aumento de la

permeabilidad vascular que facilitan la migración de

células fagocíticas y moléculas al sitio afectado.

Diversas sustancias mediadoras están involucradas en

la respuesta inflamatoria. No nos extenderemos sobre

ella.

Complemento:

Como el estudiante recordará de cursos anteriores, es

un sistema de diversas proteínas séricas que puede ser

activado por diversas vías; la llamada clásica (o

inmune) y la alternativa (no inmune) y probablemente a

través de las lectinas.

La vía clásica se activa por complejos antígenoanticuerpo

específicos.

La vía alternativa no requiere la presencia de

anticuerpos y puede activarse por componentes

bacterianos como polisacáridos y lipopolisacáridos. Por

lo tanto esta vía es importante en la resistencia no

específica ya que es una vía rápida de activación del

complemento. Ambas vías confluyen en la activación

de C3 y la vía final común.

A través de una serie de clivajes de proteínas -que no

describiremos en detalle- se llega a la generación de

numerosos componentes activos del complemento y

fragmentos de proteína.

Funciones del complemento: Tiene diversos roles

importantes en la protección del huésped:

\* Opsonización: La adherencia de C3b a la superficie

de partículas extrañas determina un importante

aumento en la fagocitosis de la misma por parte de

macrófagos y polimorfonucleares que tienen receptores

de membrana específicos para este componente.

\* Anafilaxia: Este término se usa para describir la

actividad biológica tanto de C3a como de C5a. Estos se

unen a mastocitos y basófilos e inducen la secreción de

histamina. C3a también se une a plaquetas, causando

liberación de serotonina.

\* Quimiotaxis: C5a y el complejo C5b67 en sus formas

activa e inactiva atraen polimorfonucleares, eosinófilos

y probablemente monocitos. La interacción de C5a con

los neutrófilos estimula la liberación de enzimas

lisosomales, incrementa el metabolismo oxidativo y

vuelve a estas células más adherentes al endotelio.

\* Lisis celular: El complejo C5b6789 formado sobre la

superficie de la célula blanco genera canales estables

en la pared de la bacteria que determinan su lisis.

La deficiencia de factores del complemento también

predispone a varias infecciones bacterianas. Los

pacientes con déficit de C1, C4 y C2 tienen mayor

riesgo de desarrollar enfermedades graves por ejemplo

bacterias capsuladas.

Interferón:

Estrictamente se trata de una familia de glucoproteínas,

importantes en la inmunidad inespecífica frente a virus

y que también actúan como moduladores de la

respuesta inmune.

Mecanismos de defensa celulares inespecíficos:

Neutrófilos:

Provenientes de precursores de la médula ósea, son

células maduras, de corta vida media en sangre, que no

se dividen más y que son particularmente ricas en

estructuras requeridas para la migración y actividad

antimicrobiana. Contienen un citoesqueleto con

microtúbulos vinculados a la membrana citoplásmica y

filamentos de actinomiosina con función contráctil. Se

reconocen dos tipos de gránulos en el citoplasma: los

llamados primarios o azurófilos, ricos en

mieloperoxidasa, lisozima y proteínas catiónicas y los

gránulos secundarios o específicos que contienen

lactoferrina, lisozima y otras enzimas.

Función:

La actividad antimicrobiana de los linfocitos involucra

diferentes etapas:

1. Cambios de forma y locomoción: El estímulo de

receptores de membrana de los neutrófilos (por ej. por

sustancias quimiotácticas) altera la permeabilidad del

calcio el cual media la contracción de los filamentos de

actinomiosina. Como resultado se producen cambios en

la forma de la célula.

2. Adherencia al endotelio: Previo al egreso hacia el

tejido afectado los neutrófilos se adhieren el endotelio.

Esto es debido a una serie de sustancias particulares,

llamadas moléculas de adhesión. Este proceso se

denomina marginación

3. Diapédesis: Es el proceso de migración que ocurre

sobre todo a nivel de vénulas postcapilares. La célula

emite seudópodos que le permiten pasar entre células

endoteliales adyacentes.

4. Quimiotaxis: Está dirigida por diversos factores

segregados a nivel del foco ya sean productos

bacterianos como componentes del complemento. Por

ejemplo endotoxinas, fragmentos de la pared vascular o

enzimas bacterianas. Algunos de esos factores actúan

directamente en ausencia del suero, mientras que otros

lo hacen activando el complemento. Los factores

quimiotácticos provenientes del complemento incluyen

C3a, C5a, C5b7 y C3b.

Fagocitosis:

Es el englobamiento de partículas por parte de una

célula. Para que ello ocurra, la bacteria o antígeno debe

primero adherirse a la superficie del neutrófilo. Este

proceso requiere un reconocimiento previo por parte

del fagocito y su eficacia se ve aumentada si el

antígeno se halla recubierto por anticuerpos

específicos, como ya se explicó. Además de los

neutrófilos, los macrófagos también están involucrados

en la fagocitosis.

Los macrófagos viven en los tejidos semanas o meses.

Sus precursores son los monocitos que una vez que

pasan a los tejidos se les denomina macrófagos

tisulares.

Hay dos tipos de macrófagos; aquellos que circulan en

el organismo y los macrófagos fijos del hígado, bazo,

tejidos linfáticos, etc.

Dos pasos están involucrados en la fagocitosis:

adherencia e ingestión.

Muchas bacterias, en especial las capsuladas no se

adhieren a las células fagocíticas hasta no haber sido

cubiertas por opsoninas (IgG y C3b). Estas sustancias

facilitan la fagocitosis al actuar como ligandos entre el

organismo y la célula fagocítica.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos poseen

receptores para C3b y otros componentes del

complemento y para el sector Fc de las

inmunoglobulinas.

Luego de la adherencia se produce una invaginación en

la membrana de las células fagocíticas, formándose

fagosoma. El fagosoma luego se une al lisosoma,

formándose el fagolisosoma.

El "estallido respiratorio" es una serie de eventos

coordinados que incluyen aumento del consumo de

Oxígeno, aumento de la actividad de la vía de las

hexosas monofosfato y aumento de la producción de

diversas sustancias con propiedades antimicrobianas

que derivan del metabolismo del oxígeno como por

ejemplo el peróxido de Hidrógeno y el anión

superóxido.

La formación del fagolisosoma determina la exposición

del germen o partícula fagocitada a las sustancias

antimicrobianas del lisosoma.

Los mecanismos antimicrobianos se denominan

Oxígeno dependientes (como el peróxido, etc.) o bien

Oxígeno independientes (los del fagolisosoma).

a.Oxígeno dependientes: La fagocitosis o la unión de

IgG C5a o C3b están asociadas a un marcado aumento

del metabolismo del oxígeno en el neutrófilo. Esto

inicia el "estallido respiratorio" y el transporte de

electrones al Oxígeno disuelto y la formación de anión

superoxido (O2

-

).

Este anión es inestable y puede espontáneamente

producir peróxido de Hidrógeno, radicales hidroxilo o

radicales orgánicos libres, todos ellos son oxidantes y

poderosos agentes microbicidas.

La lactoferrina es una proteína que liga el Fe. Cuando

está saturada de hierro aumenta la formación de

radicales hidroxilo. Cataliza la oxidación de ion

clorhídrico por el H2O2 para formar ácido hipocloroso.

Dado que estas sustancias químicas son capaces de

dañar no sólo microbios sino también las células del

huésped, éstas tienen mecanismos para defenderse a sí

mismas. Esto se logra a través de enzimas como la

superoxido dismumutasa y la catalasa que convierten

los iones superoxido y el peróxido de Hidrógeno en

Oxígeno y agua. Como veremos más adelante algunas

bacterias también poseen estas enzimas.

b. Mecanismos oxígeno independientes: Incluyen el

secuestro del germen en el fagosoma donde está

privado de nutrientes, la digestión de la pared celular

de ciertas bacterias por la lisozima y otras enzimas.

El pH ácido del lisosoma causa la lisis de algunas

bacterias y la reducción de la actividad metabólica de

otras. Las proteínas catiónicas del lisosoma dañan la

pared de las bacterias.

La enzima mieloperoxidasa, presente en los neutrófilos

tiene un rol importante en los mecanismos oxígeno

dependientes.

Esta enzima aumenta los efectos de los microbicidas

del "estallido respiratorio" que como se dijo resulta en

la generación de varios metabolitos del Oxígeno

incluyendo el peróxido de Hidrógeno (H2O2), anión

superóxido (O2) Oxígeno y radicales hidroxilo (OH).

En presencia de iones como iodouro, cloruro y

bromuro contribuyen a la muerte bacteriana.

Los macrófagos también parecen llevar a cabo la

muerte microbiana por mecanismos dependientes e

independientes del O2 aunque no han sido tan bien

estudiados como en el caso de los neutrófilos.

Células "Natural killer":

Son una subpoblación de células mononucleares, de

incierto origen, que muestran citotoxicidad espontánea

frente a diversas células blanco. Estas células parecen

desempeñar una función importante en la destrucción

de células tumorales y células infectadas por virus.

Subtema 3.3. nombre: bacterias gram positivas.

# Bacteria Gram positiva

En [microbiología](http://es.wikipedia.org/wiki/Microbiolog%C3%ADa), se denominan **bacterias Gram positivas** a aquellas bacterias que se tiñen de [azul](http://es.wikipedia.org/wiki/Azul) oscuro o [violeta](http://es.wikipedia.org/wiki/Violeta_(color)) por la [tinción de Gram](http://es.wikipedia.org/wiki/Tinci%C3%B3n_de_Gram): de aquí el nombre de "Gram-positivas" o también "grampositivas".[1](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva#cite_note-Gram-1)Esta característica Química está íntimamente ligada a la estructura de la [envoltura celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Envoltura_celular) por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana. Son uno de los principales grupos de [bacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria), y cuando se tratan como [taxón](http://es.wikipedia.org/wiki/Tax%C3%B3n) se utiliza también el nombre de **Posibacteria**.[2](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva#cite_note-smith2006b-2)Las restantes son las [bacterias Gram negativas](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa).

La [envoltura celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Envoltura_celular_bacteriana) de las bacterias Gram-positivas comprende la[membrana citoplasmática](http://es.wikipedia.org/wiki/Membrana_citoplasm%C3%A1tica) y una [pared celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Pared_celular) compuesta por una gruesa capa de [peptidoglucano](http://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglucano), que rodea a la anterior. La pared celular se une a la membrana citoplasmática mediante moléculas de[ácido lipoteicoico](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_teicoico). La capa de [peptidoglicano](http://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglicano) confiere una gran resistencia a estas bacterias y es la responsable de retener el tinte durante la tinción de Gram. A diferencia de las [Gram-positivas](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacteria_Gram_-positivas&action=edit&redlink=1), las Gram-negativas presentan una segunda membrana lipídica externa a la pared celular.[3](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva#cite_note-3)

Incluyen especies tanto móviles (vía [flagelos](http://es.wikipedia.org/wiki/Flagelo_bacteriano)) como inmóviles con forma de [bacilo](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacilo) ([*Bacillus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacillus), [*Clostridium*](http://es.wikipedia.org/wiki/Clostridium), [*Corynebacterium*](http://es.wikipedia.org/wiki/Corynebacterium), [*Lactobacillus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Lactobacillus),[*Listeria*](http://es.wikipedia.org/wiki/Listeria)) o [coco](http://es.wikipedia.org/wiki/Coco_(bacteria)) (*[Staphylococcus](http://es.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus" \o "Staphylococcus)*, *[Streptococcus](http://es.wikipedia.org/wiki/Streptococcus" \o "Streptococcus)*); con gruesas paredes celulares o sin ellas (*[Mycoplasma](http://es.wikipedia.org/wiki/Mycoplasma" \o "Mycoplasma)*). Algunas especies son[fotosintéticas](http://es.wikipedia.org/wiki/Fotos%C3%ADntesis), pero la mayoría son [heterótrofas](http://es.wikipedia.org/wiki/Heter%C3%B3trofo). Muchas de estas bacterias forman [endosporas](http://es.wikipedia.org/wiki/Endospora) en condiciones desfavorables.[4](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva#cite_note-4)Realmente, no todas las bacterias del grupo son Gram-positivas (no se tiñen por la aplicación de ese método), pero se incluyen aquí por su similitud molecular con otras bacterias Gram-positivas.

## Estructura

La [célula](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula) [bacteriana](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria) está rodeada por una envoltura que, observada al microscopio electrónico, se presenta como una capa gruesa y homogénea, denominada [pared celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Pared_celular). Luego en sección (corte) se observa una estructura semejante a dos líneas paralelas separando una capa menos densa; esto corresponde a la membrana plasmática. Entre la [membrana plasmática](http://es.wikipedia.org/wiki/Membrana_plasm%C3%A1tica) y la pared celular se encuentra el[periplasma](http://es.wikipedia.org/wiki/Periplasma) o espacio periplasmático. En el interior de la membrana plasmática se encuentra el [citoplasma](http://es.wikipedia.org/wiki/Citoplasma) que está constituido por una disolución acuosa, el citosol, en el cual se encuentran [ribosomas](http://es.wikipedia.org/wiki/Ribosoma) y otros agregados de macromoléculas, y en el centro se ubica la zona menos densa llamada [nucleoide](http://es.wikipedia.org/wiki/Nucleoide), que contiene una madeja de hebras difícil de resolver (distinguir) y cuyo principal componente es el [ADN](http://es.wikipedia.org/wiki/ADN).

La pared externa de la envoltura celular de una bacteria Gram positiva tiene como base química fundamental el [peptidoglicano](http://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglicano), que es un polímero de [N-acetil-2-D-glucosamina](http://es.wikipedia.org/wiki/N-acetilglucosamina), unido en orientación ß-1,4 con [N-acetil murámico](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=N-acetil_mur%C3%A1mico&action=edit&redlink=1), a éste se agregan por el grupo lactilo cuatro o más aminoácidos. Esta molécula se [polimeriza](http://es.wikipedia.org/wiki/Pol%C3%ADmero) gran cantidad de veces, de modo que se forma una malla especial, llamada sáculo de [mureína](http://es.wikipedia.org/wiki/Mure%C3%ADna). Dicho compuesto es de vital importancia para conservar la forma y darle rigidez a la célula bacteriana (si este compuesto no existiese, la célula reventaría debido a su gran [potencial osmótico](http://es.wikipedia.org/wiki/Presi%C3%B3n_osm%C3%B3tica)).

Las siguientes características están presentes generalmente en una bacteria Gram-positiva:[5](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva#cite_note-Brock-5)

* Membrana citoplasmática.
* Capa gruesa de peptidoglicano.
* [Ácidos teicoicos](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_teicoico) y [lipoteicoicos](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%81cido_lipoteicoico&action=edit&redlink=1" \o "Ácido lipoteicoico (aún no redactado)), que sirven como [agentes quelantes](http://es.wikipedia.org/wiki/Agente_quelante) y en ciertos tipos de adherencia.
* [Polisacáridos](http://es.wikipedia.org/wiki/Polisac%C3%A1ridos) de la [cápsula](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1psula_(microbiolog%C3%ADa)).
* Si algún [flagelo](http://es.wikipedia.org/wiki/Flagelo_bacteriano) está presente, este contiene dos anillos como soporte en oposición a los cuatro que existen en bacterias Gram-negativas porque las bacterias Gram-positivas tienen solamente una capa membranal.

Tanto las bacterias Gram-positivas como las Gram-negativas pueden presentar una capa superficial cristalina denominada[capa S](http://es.wikipedia.org/wiki/Capa_S). En las bacterias Gram-negativas, la capa S está unida directamente a la [membrana externa](http://es.wikipedia.org/wiki/Envoltura_celular_bacteriana). En las bacterias Gram-positivas, la capa S está unida a la capa de péptidoglicano. Es único a las bacterias Gram-positivas la presencia de ácidos teicoicos en la pared celular. Algunos [ácidos teicoicos](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_teicoico) particulares, los ácidos lipoteicoicos, tienen un componente lipídico y pueden asistir en el anclaje del péptidoglicano, en tanto el componente lipídico sea integrado en la membrana.

Filogenia de las bacterias Gram-positivas[[editar](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacteria_Gram_positiva&action=edit&section=2)]

Se reconoce dos [filos](http://es.wikipedia.org/wiki/Filo) principales de bacterias Gram-positivas. Uno de ellos es [Firmicutes](http://es.wikipedia.org/wiki/Firmicutes" \o "Firmicutes), que incluye muchos géneros bien conocidos tales como [*Bacillus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacillus),[*Listeria*](http://es.wikipedia.org/wiki/Listeria), [*Staphylococcus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus), [*Streptococcus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Streptococcus), [*Enterococcus*](http://es.wikipedia.org/wiki/Enterococcus), y *[Clostridium](http://es.wikipedia.org/wiki/Clostridium" \o "Clostridium)*. Este filo se ha expandido con la introducción de los [Mollicutes](http://es.wikipedia.org/wiki/Mollicutes" \o "Mollicutes), bacterias similares a[*Mycoplasma*](http://es.wikipedia.org/wiki/Mycoplasma) que pierden las paredes celulares y no pueden ser teñidas por el método de Gram, pero son derivadas de tales formas. El otro filo es [Actinobacteria](http://es.wikipedia.org/wiki/Actinobacteria" \o "Actinobacteria), que incluye algunas de las bacterias más típicas de vida terrestre, desempeñando un importante papel en la descomposición de materia orgánica. Éstas y los Firmicutes son referidos, respectivamente, como grupos de [G+C](http://es.wikipedia.org/wiki/Contenido_GC) alto y bajo, basándose en el contenido de [guanosina](http://es.wikipedia.org/wiki/Guanosina) y la [citosina](http://es.wikipedia.org/wiki/Citosina) en su [ADN](http://es.wikipedia.org/wiki/ADN). Las bacterias[Deinococcus-Thermus](http://es.wikipedia.org/wiki/Deinococcus-Thermus) también presentan bandas Gram-positivas, sin embargo se clasifican con las bacterias Gram-negativas, pues son similares estructuralmente a estas.

No está claro si las bacterias Gram positivas derivan de las Gram negativas o viceversa. Si la segunda membrana (la membrana externa) es una condición derivada, los filos Firmicutes y Actinobacteria podrían ser basales entre las bacterias; de lo contrario serían probablemente grupos monofiléticos recientes. [Cavalier-Smith](http://es.wikipedia.org/wiki/Cavalier-Smith" \o "Cavalier-Smith) considera que son filos recientes y además los considera como posibles ancestros de las [arqueas](http://es.wikipedia.org/wiki/Arquea) y [eucariontes](http://es.wikipedia.org/wiki/Eucarionte), debido a que estos grupos carecen de la segunda membrana y a varias similitudes bioquímicas tales como la presencia de [esteroles](http://es.wikipedia.org/wiki/Esteroles).

**Subtema 3.4. Nombre : bacterias gram negativas.**

# Bacteria Gram negativa

En [microbiología](http://es.wikipedia.org/wiki/Microbiolog%C3%ADa), se denominan **bacterias Gram negativas** a aquellas bacterias que **NO** se tiñen de [azul](http://es.wikipedia.org/wiki/Azul) oscuro o [violeta](http://es.wikipedia.org/wiki/Violeta_(color)) por la [tinción de Gram](http://es.wikipedia.org/wiki/Tinci%C3%B3n_de_Gram), y lo hacen de un color [rosado](http://es.wikipedia.org/wiki/Rosado) tenue: de ahí el nombre de "Gram-negativas" o también "gramnegativas".[1](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-Baron-1) Esta característica está íntimamente ligada a la estructura**didérmica** dada por la [envoltura celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Envoltura_celular), pues presenta doble membrana celular (una externa y la otra citoplasmática), lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana. Son uno de los principales supergrupos de [bacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria) y cuando se tratan como [taxón](http://es.wikipedia.org/wiki/Tax%C3%B3n) se utiliza también el nombre de **Negibacteria**[2](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-smith2006b-2) o **Didermata**. Las restantes son las [bacterias Gram positivas](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_positiva).

Las bacterias Gram-negativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina [pared celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Pared_celular) de [peptidoglicano](http://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglicano), mientras que las bacterias Gram-positivas presentan sólo una membrana lipídica y la pared de peptidoglicano es mucho más gruesa. Al ser la pared fina, no retiene el colorante durante la tinción de Gram.[3](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-Gram-3)

Muchas especies de bacterias Gram-negativas causan enfermedades. Los [cocos](http://es.wikipedia.org/wiki/Coco_(bacteria)) Gram-negativos causan la [gonorrea](http://es.wikipedia.org/wiki/Gonorrea) (*[Neisseria gonorrhoeae](http://es.wikipedia.org/wiki/Neisseria_gonorrhoeae" \o "Neisseria gonorrhoeae)*), [meningitis](http://es.wikipedia.org/wiki/Meningitis) (*[Neisseria meningitidis](http://es.wikipedia.org/wiki/Neisseria_meningitidis" \o "Neisseria meningitidis)*) y síntomas respiratorios (*[Moraxella catarrhalis](http://es.wikipedia.org/wiki/Moraxella_catarrhalis" \o "Moraxella catarrhalis)*), entre otros. Los [bacilos](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacilo) Gram-negativos incluyen un gran número de especies. Algunos de ellos causan principalmente enfermedades respiratorias (*[Haemophilus influenzae](http://es.wikipedia.org/wiki/Haemophilus_influenzae" \o "Haemophilus influenzae)*, *[Klebsiella pneumoniae](http://es.wikipedia.org/wiki/Klebsiella_pneumoniae" \o "Klebsiella pneumoniae)* , *[Legionella pneumophila](http://es.wikipedia.org/wiki/Legionella_pneumophila" \o "Legionella pneumophila)*,[*Pseudomonas aeruginosa*](http://es.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas_aeruginosa)), enfermedades urinarias (*[Escherichia coli](http://es.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli" \o "Escherichia coli)*,[*Proteus mirabilis*](http://es.wikipedia.org/wiki/Proteus_mirabilis), *[Enterobacter cloacae](http://es.wikipedia.org/wiki/Enterobacter_cloacae" \o "Enterobacter cloacae)*, *[Serratia marcescens](http://es.wikipedia.org/wiki/Serratia_marcescens" \o "Serratia marcescens)*) y enfermedades gastrointestinales (*[Helicobacter pylori](http://es.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori" \o "Helicobacter pylori)*, [*Salmonella enteritidis*](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Salmonella_enteritidis&action=edit&redlink=1), [*Salmonella typhi*](http://es.wikipedia.org/wiki/Salmonella_typhi)). Otros están asociadas a [infecciones nosocomiales](http://es.wikipedia.org/wiki/Infecciones_nosocomiales) (*[Acinetobacter baumanii](http://es.wikipedia.org/wiki/Acinetobacter_baumanii" \o "Acinetobacter baumanii)*).

## Estructura

La [envoltura celular](http://es.wikipedia.org/wiki/Envoltura_celular_bacteriana) de las bacterias Gram-negativas está compuesta por una [membrana citoplasmática](http://es.wikipedia.org/wiki/Membrana_citoplasm%C3%A1tica) (membrana interna), una pared celular delgada de [peptidoglicano](http://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglicano), que rodea a la anterior, y una membrana externa que recubre la pared celular de estas bacterias.[4](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-4) Entre la membrana citoplasmática interna y la membrana externa se localiza el espacio periplásmico relleno de una sustancia denominada [periplasma](http://es.wikipedia.org/wiki/Periplasma), la cual contiene [enzimas](http://es.wikipedia.org/wiki/Enzima) importantes para la nutrición en estas [bacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria). Retienen la safranina.

La membrana externa contiene diversas proteínas, siendo una de ellas las [porinas](http://es.wikipedia.org/wiki/Porina) o canales proteícos que permiten el paso de ciertas sustancias. También presenta unas estructuras llamadas [lipopolisacáridos](http://es.wikipedia.org/wiki/Lipopolisac%C3%A1rido) (LPS), formadas por tres regiones: el polisacárido O (antígeno O), una estructura polisacárida central (KDO) y el lípido A (endotoxina).

Las bacterias Gram-negativas pueden presentar una [capa S](http://es.wikipedia.org/wiki/Capa_S) que se apoya directamente sobre la membrana externa, en lugar de sobre la pared de peptidoglicano como sucede en las Gram-positivas. Si presentan flagelos, estos tienen cuatro anillos de apoyo en lugar de los dos de las bacterias Gram-positivas porque tienen dos membranas. No presentan [ácidos teicoicos](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_teicoico) ni [ácidos lipoteicoicos](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%81cido_lipoteicoico&action=edit&redlink=1), típicos de las bacterias Gram-positivas. Las lipoproteínas se unen al núcleo de polisacáridos, mientras que en las bacterias Gram-positivas estos no presentan lipoproteínas. La mayoría no forma endosporas (*[Coxiella burnetti](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coxiella_burnetti&action=edit&redlink=1" \o "Coxiella burnetti (aún no redactado))*, que produce estructuras similares a las endosporas, es una notable excepción).

## Patogenia y tratamiento

Muchas especies de bacterias Gram-negativas causan enfermedades. Una de las varias características únicas de las bacterias Gram-negativas es la estructura de la membrana externa. La parte exterior de la membrana comprende un complejo de lipopolisacáridos cuya parte lípida actúa como una [endotoxina](http://es.wikipedia.org/wiki/Endotoxina) y es responsable de la capacidad patógena del microorganismo.[1](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-Baron-1) Este componente desencadena una respuesta inmune innata que se caracteriza por la producción de [citocinas](http://es.wikipedia.org/wiki/Citocinas) y la activación del [sistema inmunológico](http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmunol%C3%B3gico). La inflamación es una consecuencia común de la producción de citocinas, que también pueden producir toxicidad. Si la endotoxina entra en el sistema circulatorio, provoca una reacción tóxica con aumento de la temperatura y de la frecuencia respiratoria y bajada de la presión arterial. Esto puede dar lugar a un shock endotóxico, que puede ser fatal.

Esta membrana externa protege a las bacterias de varios antibióticos, colorantes y detergentes que normalmente dañarían la membrana interna o la pared celular de peptidoglicano. La membrana externa proporciona a estas bacterias resistencia a la [lisozima](http://es.wikipedia.org/wiki/Lisozima) y a la [penicilina](http://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina). Afortunadamente, se han desarrollado otros tratamientos alternativos para combatir la membrana externa de protección de estos patógenos, tales como la lisozima con EDTA, y el antibiótico [ampicilina](http://es.wikipedia.org/wiki/Ampicilina). También pueden usarse otras drogas, a saber, [cloranfenicol](http://es.wikipedia.org/wiki/Cloranfenicol), [estreptomicina](http://es.wikipedia.org/wiki/Estreptomicina) y [ácido nalidíxico](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_nalid%C3%ADxico)

## Filogenia de las bacterias Gram-negativas

Dentro del grupo de las bacterias Gram-negativas podemos distinguir dos subgrupos: [Eobacteria](http://es.wikipedia.org/wiki/Eobacteria" \o "Eobacteria) y[Glycobacteria](http://es.wikipedia.org/wiki/Glycobacteria) que se distinguen por la composición de la membrana externa. En los primeros, la membrana externa presenta solo simples fosfolípidos, mientras que en los segundos además presenta la inserción de moléculas complejas de lipopolisacáridos (la estructura típica descrita anteriormente). Por ello se considera que [Eobacteria](http://es.wikipedia.org/wiki/Eobacteria" \o "Eobacteria) son las bacterias más primitivas. Incluye a [Chlorobi](http://es.wikipedia.org/wiki/Chlorobi" \o "Chlorobi) (bacterias [fotosintéticas anoxigénicas](http://es.wikipedia.org/wiki/Fotos%C3%ADntesis_anoxig%C3%A9nica)) y a [Deinococcus-Thermus](http://es.wikipedia.org/wiki/Deinococcus-Thermus" \o "Deinococcus-Thermus)([quimiorganotrofos](http://es.wikipedia.org/wiki/Clasificaci%C3%B3n_nutricional_b%C3%A1sica) [extremófilos](http://es.wikipedia.org/wiki/Extrem%C3%B3filo)); estos últimos, aunque dan positivo en la tinción de Gram son estructuralmente similares a las bacterias Gram-negativas.

El resto de las bacterias Gram-negativas se clasifican en [Glycobacteria](http://es.wikipedia.org/wiki/Glycobacteria" \o "Glycobacteria). Las [proteobacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Proteobacteria) son uno de los grupos principales, incluyendo a *[Escherichia coli](http://es.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli" \o "Escherichia coli)*,[*Salmonella*](http://es.wikipedia.org/wiki/Salmonella) y otras [enterobacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Enterobacteria), [*Pseudomonas*](http://es.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas),[*Moraxella*](http://es.wikipedia.org/wiki/Moraxella), [*Helicobacter*](http://es.wikipedia.org/wiki/Helicobacter), [*Stenotrophomonas*](http://es.wikipedia.org/wiki/Stenotrophomonas),[*Bdellovibrio*](http://es.wikipedia.org/wiki/Bdellovibrio), [bacterias del ácido acético](http://es.wikipedia.org/wiki/Acetobacteria), *[Legionella](http://es.wikipedia.org/wiki/Legionella" \o "Legionella)* y las [proteobacterias alfa](http://es.wikipedia.org/wiki/Proteobacteria) como *[Wolbachia](http://es.wikipedia.org/wiki/Wolbachia" \o "Wolbachia)* y muchas otras. Otros grupos notables son las [cianobacterias](http://es.wikipedia.org/wiki/Cianobacteria), [espiroquetas](http://es.wikipedia.org/wiki/Spirochaetes) y las [bacterias verdes del azufre](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_verde_del_azufre) y [no del azufre](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_verde_no_del_azufre).

No está claro que la segunda membrana sea una característica primitiva o derivada. Si fuese primitiva, las bacterias Gram-negativas serían las primeras bacterias en originarse con las Gram-positivas derivándose a partir de ellas. [Cavalier-Smith](http://es.wikipedia.org/wiki/Thomas_Cavalier-Smith)[5](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-smith2006a-5)[2](http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_Gram_negativa#cite_note-smith2006b-2) considera que la doble membrana es una característica primitiva y que la segunda membrana se perdió al crecer la pared de peptidoglicano que impide la transferencia de lípidos para formar la membrana externa. La [hipótesis del citoplasma fuera](http://es.wikipedia.org/wiki/Hip%C3%B3tesis_del_citoplasma_fuera" \o "Hipótesis del citoplasma fuera) describe un posible modelo para la aparición de la doble membrana de las bacterias Gram negativas.

**UNIDAD IV**

**ANTIMICOTICOS Y MICOSIS DE INTERES VETERINARIO**

**Subtema. 4.1 Nombre. Clasificación de los hongos.**

Clasificación de los Hongos

a) CLASIFICACION SEGUN LA FORMA DE CRECIMIENTO

Hongos filamentosos

Microsporum

Trichophyton

Epidermophyton

Aspergillus

Varios géneros (que causan micetomas)

Hongos en levadura

Malassezia

Esporotrix

Histoplasma

Blastomyces

Paracoccidiodes

Cryptococcus

Candida (tambien crece en forma de seudohifa).

Hongos de crecimiento inusual

Coccidioides.

b) CLASIFICACION SEGÚN EL TIPO DE INFECCION QUE PRODUCE

Micosis superficiales

Cutáneas

Dermatofitosis

Microsporum

Trichophyton

Epidermophyton

Tiña versicolor

Malassezia

Subcutáneas

Esporotricosis

Esporotrix

Micosis profundas

Sistémica

Blastomicosis

Blastomyces

Paracoccidiodemicosis

Paracoccidiodes

Coccidiomicosis

Coccidioides

Histoplasmosis

Histoplasma

Oportunista

Criptococosis

Cryptococcus

Candidiasis

Cándida

Aspergilosis

Aspergillus

**Subtema 4.1.1. Nombre. Griseofulvina.**

# Griseofulvina

La **Griseofulvina** es un [fármaco](http://es.wikipedia.org/wiki/F%C3%A1rmaco) [antifúngico](http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%BAngico), extraído del *[Penicillium](http://es.wikipedia.org/wiki/Penicillium" \o "Penicillium)griseofulvum*, descrito por primera vez por Oxford y colaboradores en 1939. Es utilizado tanto en humanos como en animales para el tratamiento de las [micosis](http://es.wikipedia.org/wiki/Micosis) de [piel](http://es.wikipedia.org/wiki/Piel), [cabello](http://es.wikipedia.org/wiki/Cabello) y [uñas](http://es.wikipedia.org/wiki/U%C3%B1a), con la ventaja de poder utilizarse por[vía oral](http://es.wikipedia.org/wiki/V%C3%ADa_de_administraci%C3%B3n).

## [Farmacocinética](http://es.wikipedia.org/wiki/Farmacocin%C3%A9tica).

La absorción de griseofulvina a partir del tracto gastrointestinal es variable, debido a la baja [hidrosolubilidad](http://es.wikipedia.org/wiki/Solubilidad). En promedio, menos del 50% de la [dosis](http://es.wikipedia.org/wiki/Dosis" \o "Dosis)oral se absorbe; sin embargo, los alimentos grasos y la micronización (reducción del tamaño de la partícula) mejoran notablemente el grado de absorción. Los niveles máximos [plasmáticos](http://es.wikipedia.org/wiki/Plasma_sangu%C3%ADneo) se obtienen después de 4 horas de administrar el producto por vía oral, valores que se mantienen de 10 a 20 horas. La [vida media](http://es.wikipedia.org/wiki/Semivida) plasmática es de aproximadamente un día y alrededor del 50% de la dosis oral es detectado en la orina en el curso de 5 días, principalmente en forma de 6-metil griseofulvina o como [glucurónido](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Glucur%C3%B3nido&action=edit&redlink=1)conjugado.[1](http://es.wikipedia.org/wiki/Griseofulvina#cite_note-Martindale-1)

## [Mecanismo de acción](http://es.wikipedia.org/wiki/Farmacodin%C3%A1mica).

Bloquea la [tubulina](http://es.wikipedia.org/wiki/Tubulina), interfiriendo la acción de los [microtúbulos](http://es.wikipedia.org/wiki/Microt%C3%BAbulo" \o "Microtúbulo)polimerizados y por tanto inhibiendo la división del hongo. A nivel de los[queratinocitos](http://es.wikipedia.org/wiki/Queratinocito) de piel y uñas se une a la [queratina](http://es.wikipedia.org/wiki/Queratina) fomando un complejo queratina-griseofulvina sumamente estable. Cuando el [dermatofito](http://es.wikipedia.org/wiki/Dermatofito) infecta las estructuras queratinizadas, la griseofulvina se desprende y aprovecha el complejo energético del hongo para adherirse a los microtúbulos, impidiendo su división. Hasta que la célula se desprende el complejo protege de la acción de los hongos.

## [Indicaciones](http://es.wikipedia.org/wiki/Indicaci%C3%B3n_(medicina))

Infecciones por hongos sensibles del grupo de los [dermatofitos](http://es.wikipedia.org/wiki/Dermatofito) en piel, cabello y uñas:

* [*Microsporum*](http://es.wikipedia.org/wiki/Microsporum).
* [*Trichophyton*](http://es.wikipedia.org/wiki/Trichophyton).
* [*Epidermophyton*](http://es.wikipedia.org/wiki/Epidermophyton).[2](http://es.wikipedia.org/wiki/Griseofulvina#cite_note-Armijo-2)

Contraindicaciones

* No debe administrarse a pacientes con diversos tipos de [porfirias](http://es.wikipedia.org/wiki/Porfiria) o con daño [hepático](http://es.wikipedia.org/wiki/Hep%C3%A1tico) grave.
* Exacerba el [lupus eritematoso sistémico](http://es.wikipedia.org/wiki/Lupus_eritematoso_sist%C3%A9mico).
* La griseofulvina puede inducir [aneuploidía](http://es.wikipedia.org/wiki/Aneuploid%C3%ADa) en células de mamíferos expuestos al compuesto, tanto [*in vitro*](http://es.wikipedia.org/wiki/In_vitro) como *in vivo*.

No existe evidencia de la seguridad de griseofulvina durante el embarazo en humanos; en animales, la griseofulvina es[teratogénica](http://es.wikipedia.org/wiki/Teratog%C3%A9nica). No deberá usarse en el embarazo, o en mujeres que intenten quedar embarazadas en el mes siguiente al término del tratamiento.

El tratamiento asociado con grisefulvina puede disminuir la efectividad de los anavulatorios orales por lo que es necesario aumentar las precauciones anticonceptivas durante su administración y hasta un mes después de suspender el tratamiento.

Se recomienda a los hombres no procrear durante los seis meses de tratamiento con GRISEFULVINA también se recomienda en aquellos casos graves de hongos en la piel.

[Interacciones](http://es.wikipedia.org/wiki/Interacci%C3%B3n_farmacol%C3%B3gica).

* Puede disminuir el efecto de los [anticoagulantes](http://es.wikipedia.org/wiki/Anticoagulante) cumarínicos y los [anticonceptivos](http://es.wikipedia.org/wiki/Anticonceptivo) orales.
* La absorción disminuye con la administración concomitante de [fenobarbitúricos](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Fenobarbit%C3%BArico&action=edit&redlink=1).[3](http://es.wikipedia.org/wiki/Griseofulvina#cite_note-agemed-3)
* Los niveles sanguíneos y la eficacia de griseofulvina pueden ser modificados como resultado de la asociación con fenilbutazona, [sedantes](http://es.wikipedia.org/wiki/Sedante) e [hipnóticos](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipn%C3%B3tico), los cuales inducen la producción de enzimas metabólicas.

Puede suceder potencialización del alcohol etílico al ingerirlo junto con la griseofulvina, así como de fotosensibilización al exponerse a la luz natural o artificial muy intensa.

## Estructura y actividad de los antifúngicos

#### RESUMEN

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el siglo XXI, es por ello que continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más potentes. En la síntesis de estos fármacos es muy importante tener en cuenta la relación de su estructura-función, pues sobre la base de ellos se garantiza la muerte del hongo sin provocar graves daños al organismo hospedero. El presente trabajo es una revisión bibliográfica en la que se plantean las clasificaciones, mecanismo de acción, la estructura de varios de estos fármacos, algunos muy conocidos y otros en vías de desarrollo, su interacción con el sitio activo y se compara la actividad así como la toxicidad de muchos antifúngicos.

**Palabras clave**: Antifúngicos, polienos, azoles, alilaminas, lipopéptidos, pirimidinas fluoradas

El concepto de agente antifúngico o antimicótico engloba cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

La síntesis de estos fármacos comenzó en el siglo XX (fig. 1) y desde entonces no ha cesado el diseño de nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado sustancialmente en las últimas 2 décadas en relación con la aparición de la epidemia del SIDA, uso de quimioterapia intensiva en pacientes oncohematológicos, uso de fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante y la mayor utilización de dispositivos intravasculares.1-4

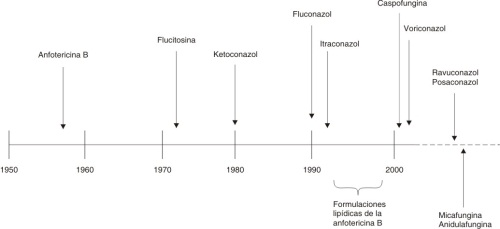
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0112205.jpg)**

FIG. 1. Historia de los antifúngicos.

Como objetivo en este resumen nos propusimos mostrar las clasificaciones, mecanismo de acción, estructura, interacción con el sitio activo y comparar la actividad biológica así como la toxicidad de muchos antifúngicos.

#### CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

Los antimicóticos incluye una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La clasificación se realiza según criterios convencionales que atienden a su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros (cuadro 1); de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido y de acuerdo con el sitio de acción (cuadro 2).

CUADRO 1. Clasificación de los antifúngicos por su estructura

|  |  |
| --- | --- |
| Polienos | Nistatina, natamicina, amfotericina B |
| Azoles | Imidazol: miconazol, clotrimazol |
| Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol |
| Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol |
| Alilaminas | Terbinafina, naftifina |
| Lipopéptidos | Papulacandinas |
| Triterpenos glicosilados |
| Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina |
| Pirimidinas fluoradas | Flucitosina |
| Otros | Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin |

CUADRO 2. Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo

|  |  |
| --- | --- |
| Antifúngicos interactuando en pared celular | Lipopéptidos |
| Antifúngicos interactuando en membrana celular | Polienos, azoles, alilaminas |
| Antifúngicos interactuando en núcleo | Pirimidinas fluoradas |

**Subtema. 4.2 Nombre. Polienos.**

#### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

La gran similitud entre las células mamíferas y fúngicas resulta un problema a la hora de diseñar la molécula antifúngica, pues esta debe ser selectiva de la célula patógena y no de la célula humana sana. Los agentes antifúngicos comúnmente son utilizados ante infecciones de las mucosas de las cuales una de cuatro están relacionadas con hongos patógenos.

El mecanismo de acción de los medicamentos que inhiben el crecimiento de hongos, depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico.2,3

###### Acción del antifúngico sobre la membrana celular del hongo

La membrana celular de la célula humana así como la de los hongos, desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo. Las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos, son aproximadamente el 25 % de la membrana celular. Sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina y en las células fúngicas el primario es el ergosterol. La diferencia del contenido de esteroles ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos. Dentro de ellos se tiene a los polienos, azoles y alilaminas.6

**Polieno.** Los medicamentos que se encuentran en este grupo, se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular .

**Azoles.** Estos inhiben a la citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14--dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroles tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo.7

**Alilaminas.** Trabajan de forma similar a los azoles, conceptualmente ellas inhiben la síntesis del ergosterol. Sin embargo, este grupo actúa en un paso temprano de la síntesis del ergosterol.

Las alilaminas inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, de esta forma disminuye la concentración de ergosterol, aumentan los niveles de escualeno, aumenta la permeabilidad de la membrana celular, se interrumpe la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo.

###### Antifúngicos que actúan sobre la pared celular del hongo

**Lipopéptidos.** La pared celular del hongo es fundamental en su viabilidad y patogenicidad. Esta sirve como cubierta protectora, le provee morfología celular, facilita intercambio de iones, la filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos. La ausencia de pared celular es otro de los blancos de acción en la terapia antifúngica.

Desde el punto de vista estructural, la pared celular de los hongos está compuesta de un complejo protéico y polisacarídico cuya composición varía en dependencia de la especie de hongo. La distribución de estas proteínas y carbohidratos en la matriz está en relación con la función de la pared celular y los procesos de osmosis y lisis. Los antifúngicos que actúan sobre ella lo hacen inhibiendo la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa. La falta de glucanos en la pared celular la vuelve débil e incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que muere.

###### Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula fúngica

**Antimetabolitos.** Un clásico antimetabolito es la fluocitosina o 5-fluorocitosina. Este fármaco es transportado por la citosina permeasa en el citoplasma de la célula fúngica, donde se convierte en 5-fluorouracil (5-FU) por la citosina diaminasa. El 5-FU es fosforilado e incorporado dentro del RNA convirtiéndose en el dexosinucleotido, el cual inhibe a la timidilato sintetasa y de esta forma impide la síntesis de proteínas de la célula. También inhibe la síntesis de la proteína fúngica, reemplazando el uracil con 5-FU en el ARN fúngino.

**Agentes misceláneos.** En esta clase se encuentra el griseofulvin, el cual inhibe la mitosis, al destruir el huso mitótico, necesario para efectuar la división celular.

#### ESTRUCTURA DE LOS ANTIFÚNGICOS

**Amfotericina B complejo lipídico (ABLC).** Es una lactona macrocíclica con estructura poliénica (fig. 2). Como con las otras formulaciones de lípidos, la meta mayor de desarrollar ABLC ha sido lograr un compuesto con la más baja toxicidad y con una eficacia similar comparada con la del compuesto amfotericina B formulación convencional.

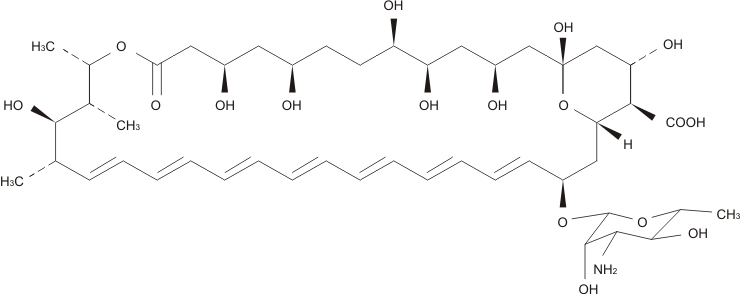
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0212205.jpg)**

FIG. 2. Estructura de la amfotericina B.

ABLC está compuesto de amfotericina del complejo B con el fosfatidilcolina del dimiristol y fosfatidilglicerol del dimiristol. La configuración de este complejo es como una cinta.

Interacción con el sitio activo: la amfotericina B forma complejos con los ergosteroles de la membrana gracias a la conformación de cinta que presenta, quedando el ergosterol atrapado en ella. La amfotericina B como rodea al ergosterol puede asociarse con este a través de asociaciones intermoleculares del tipo Van der Waals tipo London entre la parte lipofilica del fármaco y del ergosterol. También pueden formarse puentes de hidrógeno entre las regiones hidrofilicas del fármaco.

La configuración en cinta de ABLC la convierte en un complejo herméticamente condensado. Este complejo proporciona cantidad disminuida de droga libre y puede ser esta la causa de su reducida toxicidad. A pesar de ser mucho menos tóxico que la preparación convencional, puede causar efectos secundarios serios, incluyendo daño renal, reacciones alérgicas (ejemplo: fiebre, escalofríos, alteraciones de la presión sanguínea), daño en la médula ósea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Este fármaco presenta muchos nombres comerciales (cuadro 3).

CUADRO 3. Nombres comerciales de la amfotericina B

|  |  |
| --- | --- |
| Nombre | Nombre comercial |
| Amfotericina B | Fungizone |
| Amfotericina B liposomal | Abelcet |
| AmBisome |
| Amphotec |

Las marcas de amfotericina B liposomal son menos tóxicas que amfotericina B estándar. Sin embargo, amfotericina B estándar actúa más rápidamente que cualquiera de los medicamentos liposomales y generalmente es el medicamento elegido cuando la candidiasis u otra infección por hongos son graves y ponen en riesgo la vida.6-12

**Fluconazol.** Agente antifúngico ampliamente usado. Como otros triazoles, tiene 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 3). El anillo bencénico presenta 2 flúor. Su peso molecular es relativamente bajo, 306,3 Da.13

Es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino, es una base extraordinariamente débil (pKa 3,7) y no ionizable a pH fisiológico.

Su buena solubilidad en agua le hace apto para administración endovenosa, penetrando muy bien en fluidos corporales.

Interacción con el sitio activo. Este fármaco pudiera asociase con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno entre el grupo C=O de la enzima y el grupo OH del fármaco, interacción que tiene una fuerza de unas 5 kcal/mol.

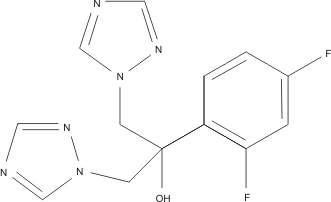
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0312205.jpg)**

FIG. 3. Estructura del fluconazol.

**Voriconazol.** Es un triazol de segunda generación de amplio espectro, derivado sintético del fluconazol (fig. 4).

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidróxilo del fármaco, así como también por posibles asociaciones Van der Walls CH3del fármaco y CH3de la enzima.

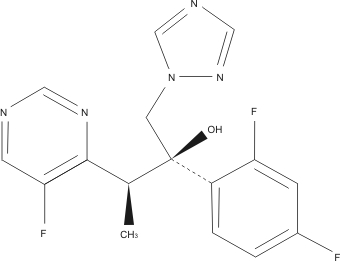
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0412205.jpg)**

FIG. 4. Estructura del voriconazol.

**Ketoconazol.** Agente antifúngico de imidazol (fig. 5). Como otros imidazoles, tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno. La formulación oral está disponible en EE.UU. desde 1981. El ketoconazol es el único miembro de la clase del imidazol que se usa actualmente para el tratamiento de infecciones sistémicas. Este antifúngico es un compuesto lipofílico, propiedad que le permite encontrarse en concentraciones altas en los tejidos grasos aunque sus concentraciones en el fluido cerebroespinal es pobre en presencia de inflamación. Su absorción oral y solubilidad es óptima a pH ácido gástrico.

Se usó muy ampliamente antes del desarrollo de nuevos, menos tóxicos, y más eficaces compuestos del triazol como fluconazol e itraconazol, pero su utilización en estos momentos ha estado limitada.

Interacción con el sitio activo: el ketokonazol pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través asociaciones Van der Walls CH3del fármaco y CH3de la enzima.

El ketoconazol es una droga de segunda línea. La afinidad de este con las membranas celulares fúngicas es menor comparada con la del fluconazol e itraconazol. El ketoconazol tiene más potencial ante las membranas celulares de mamífero y por ello induce a la toxicidad.

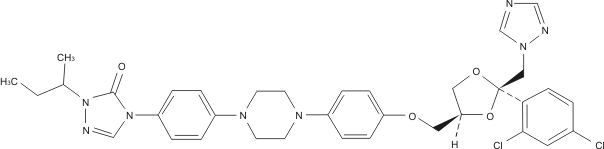
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0512205.jpg)**

FIG. 5. Estructura del ketoconazol.

**Itraconazol.** Como otros triazoles, tiene 5 estructuras de anillo que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 6). El itraconazol es un compuesto lipofilico que se distribuye en tejido grasos y su penetración en fluidos acuosos es limitada.

Interacción con el sitio activo: este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de asociaciones Van der Walls CH3del fármaco y CH3de la enzima.

Itraconazol se usa en el tratamiento de infecciones debido a la mayoría de las levaduras. Sus ventajas con respecto al fluconazol recaen en su actividad contra la mayoría de los Aspergillus y un subconjunto de Cándida.

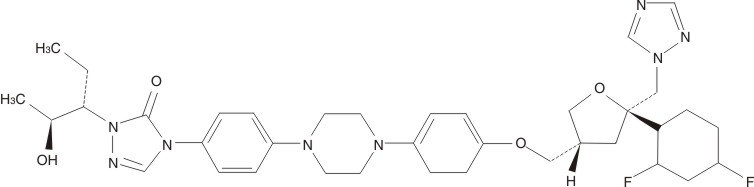
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0612205.jpg)**

FIG. 6. Estructura del itraconazol.

**Posaconazol.** Anteriormente conocido como SCH 56592, este fármaco es un triazol que se relaciona desde el punto de vista estructural con el itraconazol (fig. 7). Está desarrollándose por los farmacéuticos del Schering-arado y se encuentra actualmente en la fase III ensayos. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el OH del fármaco, así como por asociaciones Van der Walls CH3del fármaco y CH3de la enzima.

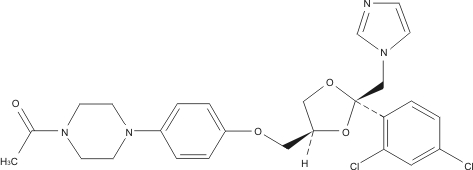
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0712205.jpg)**

FIG. 7. Estructura del posaconazol.

**Ravuconazol.** Anteriormente conocido como BMS-207147 y ER-30346, es desde el punto de vista estructural un triazol relacionado con el fluconazol y voriconazol (fig. 8). Está desarrollándose por Bristol-Myers Squibb para el uso oral. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forman entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidrógeno activo del fármaco, así como también por asociaciones Van der Walls CH3del fármaco y CH3de la enzima.

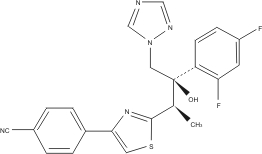
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0812205.jpg)**

FIG. 8. Estructura del ravuconazol.

**Terbinafina.** Los laboratorios SANDOZ, en su línea de investigación en la década de los 70, dio como resultado un grupo de antifúngicos sintéticos descubiertos accidentalmente durante la investigación de un producto activo para el sistema nervioso central, que resultó ser un derivado cianil llamado naftifina, a partir del que se han elaborado diferentes sustancias activas frente a hongos, como la terbinafina. La fórmula química de la terbinafina es: [(E) -N(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida]. Es un antimicótico de reciente introducción (1991), empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, tanto de uso tópico como sistémico.

Interacción con el sitio activo: se presume que ocurran asociaciones Van der Walls entre el CH3del fármaco y CH3de la enzima.

La ventaja principal de terbinafina se debe a un alto margen de seguridad en el hombre porque no tiene ningún efecto inhibitorio en el sistema citocromo P-450; es más selectiva que los derivados azólicos como el ketoconazol. En roedores y perros no se ha divulgado ninguna toxicidad o teratogenicidad embrionaria o fetal. Además, terbinafina tiene un potencial relativamente bajo de interacción con otras drogas.

**Lipopéptidos.** Se han estudiados 3 familias de compuestos inhibidores de la síntesis de glucanos: papulacandinas, equinocandinas y triterpenos glicosilados. Todas estas sustancias son productos naturales derivados de los hongos .

De la amplia variedad de familias de fármacos lipopéptidos, ha prosperado la investigación sobre las equinocandinas y se destacan como novedades importantes la aparición de la caspofungina, anidulofungina y micafungina. Las equinocandinas son lipopéptidos que fueron descubiertos en 1974. Estos lipopéptidos corresponden a hexapéptidos cíclicos, N- acilados con cadena de ácidos grasos de longitud variable. Recientemente ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasora la primera equinocandina, caspofungina acetato, cuyo nombre comercial es Cancidas.

Este lipopéptido deriva de la fermentación producida por el hongo *Glarea lozoyensi*s, como sucede con todas las equinocandinas. La inhibición específica de la síntesis de la ß 1-3 glucano, componente fundamental de la pared celular de muchos hongos, tiene un efecto funguicida que no afecta a las células de mamíferos porque carecen de este compuesto.

**Caspofunginas.** Es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos denominados equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo (fig. 9).

Interacción con e l sitio activo: formación de asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima.40

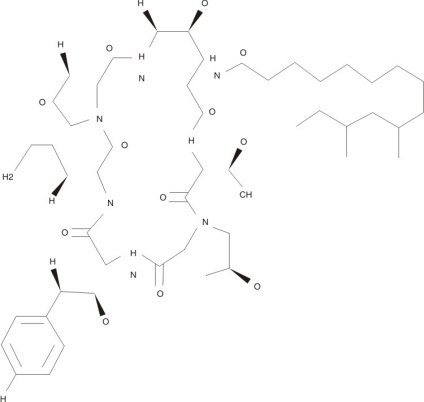
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f0912205.jpg)**

FIG. 9. Estructura de la caspofungina.

**Micafungina.** Anteriormente conocido como FK463, el micafungina es un nuevo agente antifúngico bajo investigación (fig. 10). Es un inhibidor de síntesis de glucano estructural.

Interacción con el sitio activo. son posibles las asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima, así como asociaciones Van der Walls entre el CH3 del fármaco y el CH3de la enzima. Ahora todo el segmento lipofílico del fármaco reaccina con la parte apolar de la enzima a través de interacciones tipo London. En cambio, la parte hidrofílica puede tener interacciones por puentes de hidrógeno con la enzima.

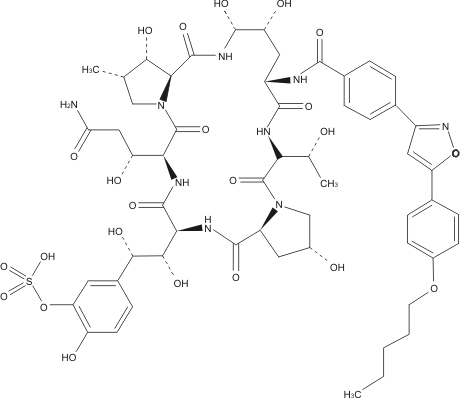
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f1012205.jpg)**

FIG. 10. Estructura de la micafungina.

**Flucitosina.** Este antifúgico se desarrolló en la década de los 50, como un potencial agente antineoplásico. La fluocitosina fue ineficiente como antitumoral pero se demostró su actividad antifúngica. Es químicamente una pirimidina (fig. 11). Se comercializa como AncobonTM por los Laboratorios de Roche.

Interacción con el sitio activo: formación de enlace covalente entre el grupo NH2 del fármaco y el carbonilo de la enzima, esta unión es irreversible.

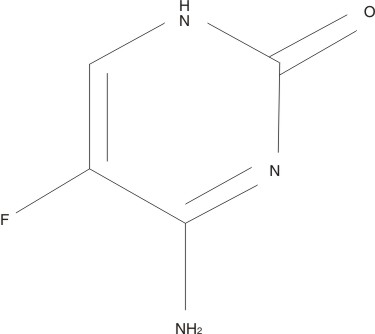
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f1112205.jpg)**

FIG. 11. Estructura de la flucitosina.

**Griseofulvin.** Primer agente antifúngico aislado de un Penicillium en 1939 (fig. 12). El compuesto es insoluble en agua. Se deposita principalmente en las células precursoras de queratina.

Se comercializa como Grifulvin V™ Ortho Dermatological, Fulvicin U/F™ y Grisactin™ Wyeth-Ayerst, Gris-PEG™ Pedinol, Fulvicin P/G™ y Grisactin Ultra™ .

Griseofulvin ha sido la droga de primera línea para el tratamiento de dermatofitosis durante muchos años. Sin embargo, comparado con el itraconazol y la terbinafina, su uso ha estado limitado. Las ventajas de estos nuevos agentes encima del griseofulvin recaen en su reducida toxicidad, la eficacia reforzada y una terapia de corta duración.

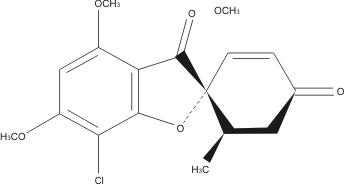
**[](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/f1212205.jpg)**

FIG. 12. Estructura del griseofulvin.

#### RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno o azufre forman parte del ciclo, pudiera considerarse un grupo farmacóforo, pues en ausencia de este las moléculas se pierden su actividad biológica contra los hongos.43

En muchos casos la aparición de anillos bencénicos con sustituyentes halogenados como cloro o flúor, cercanos al anillo de imidazol o triazol, ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula, pues le confieren lipofília y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas, ejemplo que se aprecia en los azoles

Las pirimidinas constituyen otro grupo con actividad antifúngica a partir del cual se pudieran diseñar muchos fármacos de igual actividad farmacológica.

Las estructuras que forman ciclos en los cuales se repite el grupo amida también le confieren a la molécula actividad antifúngica, tal es el caso de los lipopéptidos

Otra estructura que ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas es aquella que contiene planos ortogonales, llamadas espirocompuestos, y un ejemplo de ello lo es el griseofulvin.

Ante el diseño de fármacos con actividad biológica, los estudios QSAR son de gran importancia así como los de suceptibilidad, la unión de todos garantiza el desarrollo indetenible de agentes antifúngicos, el cual es cada vez más acelerado debido a las infecciones resistentes de muchos hongos.

Subtema. 4.5. Nombre. Definición de micosis.

# Micosis

Se denomina **micosis** (del [griego](http://es.wikipedia.org/wiki/Idioma_griego) *μυκος*, hongo) a las [infecciones](http://es.wikipedia.org/wiki/Infecci%C3%B3n) sufridas en animales o vegetales provocadas por un hongo.

Subema. 4.6. Nombre. Micosis superficiales.

### Micosis superficiales.

Las micosis son superficiales con infecciones muy prevalentes, en particular en los trópicos. Las principales son las[perraitosis](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Perraitosis&action=edit&redlink=1) o tineas o tiñas (capitis, corporis, cruris, barbae y pedis, es decir, de la cabeza, del cuerpo, de la pierna, de la barba y del pie, respectivamente), producidas por *[Trichophyton](http://es.wikipedia.org/wiki/Trichophyton" \o "Trichophyton), [Epidermophyton](http://es.wikipedia.org/wiki/Epidermophyton" \o "Epidermophyton)* y *[Microsporum](http://es.wikipedia.org/wiki/Microsporum" \o "Microsporum)*, las [candidiasis](http://es.wikipedia.org/wiki/Candidiasis" \o "Candidiasis)superficiales (*[Candida albicans](http://es.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans" \o "Candida albicans)* y tropicales), la [pitiriasis versicolor](http://es.wikipedia.org/wiki/Pitiriasis_versicolor) (*[Malazessia furfur](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Malazessia_furfur&action=edit&redlink=1" \o "Malazessia furfur (aún no redactado))*) y las [onicomicosis](http://es.wikipedia.org/wiki/Onicomicosis).

* Las micosis [cutáneas](http://es.wikipedia.org/wiki/Piel) (excepto [onicomicosis](http://es.wikipedia.org/wiki/Onicomicosis) y [tinea capitis](http://es.wikipedia.org/wiki/Tinea_capitis" \o "Tinea capitis)) responden bien al tratamiento con [antifúngicos](http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%BAngico) tópicos del tipo de los [imidazoles](http://es.wikipedia.org/wiki/Imidazol). El tratamiento por vía sistémica está recomendado en los casos de difícil tratamiento o evolución severa. El tratamiento varía en intensidad según la localización.
* Si la tinea capitis no desaparece después de una semana de tratamiento con [terbinafina](http://es.wikipedia.org/wiki/Terbinafina" \o "Terbinafina), se debe asumir que la infección es producida por *[Microsporum](http://es.wikipedia.org/wiki/Microsporum" \o "Microsporum)* y continuar el tratamiento por 2-4 semanas, hasta que se produzca la descamación.
* Para el tratamiento de [tinea](http://es.wikipedia.org/wiki/Tinea" \o "Tinea) resistente a los tratamientos convencionales se recomienda:

- Terbinafina 250 mg, oral, una vez al día, por una semana o,

- [Fluconazole](http://es.wikipedia.org/wiki/Fluconazol" \o "Fluconazol) 50 mg, oral, una vez al día durante 2 semanas, o en dosis única 150 mg una vez a la semana durante dos semanas, y en tinea pedis hasta de 4 a 6 semanas.

* El fluconazole oral se recomienda como una solución de última instancia y se lo prefiere conservar para infecciones micóticas sistémicas.

Es de notar que muchas micosis son *afecciones oportunistas* que prosperan ante una baja de las defensas del [sistema inmune](http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmune) del sujeto afectado. Tal baja puede ser causada por [distrés](http://es.wikipedia.org/wiki/Estr%C3%A9s) (estrés negativo), estados psíquicos de [ansiedad](http://es.wikipedia.org/wiki/Ansiedad) o[depresión](http://es.wikipedia.org/wiki/Depresi%C3%B3n), por el [retrovirus](http://es.wikipedia.org/wiki/Retrovirus) del [VIH-Sida](http://es.wikipedia.org/wiki/Sida) o por ciertos tratamientos quimioterapeuticos, entre otros factores. Un ejemplo típico de micosis oportunista es la [candidiasis](http://es.wikipedia.org/wiki/Candidiasis).

Subtema. 4.7. Nombre. Micosis profundas, oportunistas, y diagnostico histopatológico de micosis.

Diagnóstico histopatológico de

micosis en patología veterinaria

José Pérez y Librado Carrasco

Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Córdoba

La histopatología permite evidenciar la morfología de los hongos y evaluar su

relación con las lesiones tisulares, lo que representa una información valiosa

para el diagnóstico de micosis en patología veterinaria, especialmente en el

caso de infecciones superficiales en las que la presencia de portadores dificulta

el diagnóstico mediante otros métodos. Por otra parte, la histopatología debe

ser complementaria, siempre que sea posible, de otras técnicas diagnósticas

como el cultivo, inmunohistoquímica, serología, PCR, etc. En este trabajo se

exponen las características histopatológicas más relevantes de las principales

micosis de los animales domésticos, muchas de las cuales tienen carácter zoonósico,

y se discute su diagnóstico diferencial. Con el objeto de comparar más

fácilmente los diagnósticos diferenciales, las micosis revisadas han sido agrupadas

atendiendo a la profundidad y extensión de las infecciones y a la naturaleza

de los hongos (miceliares y dimórficos). Los procesos micóticos incluidos en

este estudio han sido: 1) micosis superficiales y subcutáneas: dermatofitosis,

seudomicetoma dermatofítico, micetoma eumicótico, foehifomicosis y malasezziasis.

2) Micosis sistémicas: aspergilosis y zigomicosis. 3) Micosis producidas

por hongos dimórficos: candidiasis, criptococosis, blastomicosis, esporotricosis,

coccidioidomicosis e histoplasmosis. 4) Infecciones por algas y otros hongos:

prototecosis y pneumocistosis.

Histopatología, Diagnóstico, Micosis, Patología Veterinaria

Las enfermedades micóticas tienen importancia en

patología veterinaria debido al carácter zoonósico de la

mayoría de estos procesos, a las pérdidas que provocan en

animales de producción y a que pueden afectar a especies

protegidas. Debido a que la mayoría de los hongos potencialmente

patógenos para el hombre y los animales son

saprofitos, su aislamiento desde una lesión, no implica

necesariamente que sean los responsables del proceso

patológico [1-4], sino que debe de acompañarse de un

estudio histopatológico que permita evidenciar la morfología

de los elementos micóticos y su relación con las

lesiones tisulares, que en ocasiones presentan un patrón

típico para algunas especies [2]. En las características

morfológicas de los hongos en los tejidos pueden influir la

orientación del corte, el tipo de tejido infectado o incluso

la respuesta inflamatoria, por lo que es conveniente que

los estudios histopatológicos sean completados con técnicas

serológicas, inmunohistoquímicas o de cultivo, especialmente

si se considera la posibilidad de infecciones

micóticas mixtas [5-8].

El diagnóstico histopatológico se realiza a partir de

muestras fijadas, generalmente en formol salino al 10%, y

en muchos casos de muestras en las que no se sospechaba

un proceso micótico, por lo que cuando se observan los

hongos no existe la posibilidad de realizar un cultivo. En

estos casos el empleo de anticuerpos específicos para ciertos

hongos sobre cortes histológicos resulta de gran utilidad

para la confirmación del diagnóstico [9,10]. Las

técnicas de tinción rutinaria utilizadas en histopatología

como la hematoxilina-eosina (HE) permiten evidenciar

algunos tipos de hongos como los dermatofitos. Sin

embargo, la mayoría de las especies de hongos potencialmente

patógenos se tiñen deficientemente con esta técnica,

por lo que son necesarias técnicas de tinción especiales

como la del ácido peryódico de Schiff (PAS), que además

ofrece una buena calidad morfológica para evaluar la

reacción tisular, la técnica de Gridley y las técnicas de

plata metenamina, como la de Grocott, que son las que

mejor tiñen la mayoría de los hongos en los cortes histoló-

gicos.

Con el objeto de hacer más práctica la descripción

de las características histopatológicas de las micosis más

comunes en los animales domésticos, las agruparemos en

superficiales y sistémicas, aunque una misma infección

puede ser en ocasiones superficial y en otras sistémica

dependiendo de la vía de contagio y de la inmunidad del

hospedador. También se incluirán las infecciones por

algas por su similitud morfológica con algunos hongos.

**MICOSIS SUPERFICIALES Y SUBCUTÁNEAS**

Dermatofitosis. Es una de las micosis de carácter

zoonósico más frecuente en las especies felina, canina,

bovina y equina. Está causada por varias especies de tres

géneros de hongos: Microsporum, Trichophyton y

Epidermophyton. La infección por hongos dermatofitos

suele quedar restringida al estrato córneo de la epidermis,

folículos pilosos, pelos y uñas. Generalmente la adaptación

entre hongo y hospedador es buena, por lo que los

dermatofitos inducen una escasa reacción inflamatoria,

especialmente Microsporum canis en gatos [4]. Por esta

razón la cantidad de portadores asintomáticos es elevada,

por lo que es necesario realizar una buena valoración de

las lesiones para evitar falsos diagnósticos positivos, especialmente

cuando se realizan raspados cutáneos, examen

con luz ultravioleta o cultivo.

Las lesiones macroscópicas más comunes son

áreas anulares de alopecia que se expanden periféricamente,

escamas, costras y en ocasiones foliculitis y pústulas.

Los cambios histológicos pueden ser imperceptibles como

ocurre en animales portadores (Figura 1) hasta una severa

perifoliculitis, foliculitis y furunculosis (Figura 2), pasando

por una dermatitis hiperplásica perivascular o intersticial

con hiperqueratosis paraqueratósica u ortoqueratósica

de epidermis y folículos pilosos [3,4]. Los elementos

micóticos observados en los tejidos suelen ser abundantes

y consisten en artrosporas esféricas u ovales de 2-3 µm de

diámetro o en hifas delgadas, septadas y ramificadas, que

se localizan en el interior (endotrix) o exterior (ectotrix)

de los folículos pilosos o en el estrato córneo de la epidermis.

Tanto las hifas como las artrosporas se tiñen basófilas

con HE, por lo que no suelen ser necesarias las

técnicas de PAS o plata metenamina para su demostración.

La morfología de las hifas y artrosporas junto a las

lesiones histológicas permiten un diagnóstico histológico

fiable de este proceso, aunque no permiten conocer la

especie o género de dermatofito [4].

Seudomicetoma dermatofítico. Es una micosis rara

que se describe principalmente en gatos de raza persa.

Consiste en la infección de la dermis y tejido subcutáneo

por Microsporum spp. o Trichophyton spp., provocando

lesiones nodulares, a veces fistulizadas con presencia de

gránulos blanquecinos en el exudado. En estos gránulos se

localizan los hongos, que son abundantes y están formados

por numerosas dilataciones semejantes a clamidosporas

de morfología y tamaño muy variables, y por hifas y

seudohifas gruesas y septadas, que se ponen de manifiesto

con las tinciones de PAS y Grocott. Estos elementos

micóticos están rodeados por numerosas células gigantes

multinucleadas, macrófagos, neutrófilos y más externamente por linfocitos [4,11,12]. El diagnóstico diferencial

incluye el micetoma eumicótico. La confirmación del

diagnóstico puede realizarse mediante cultivo a partir de

los gránulos del exudado o mediante técnicas inmunohistoquímicas.

Micetoma eumicótico. Consiste en la infección de

heridas cutáneas por hongos saprofitos que viven habitualmente

en el suelo. Está caracterizado por la formación de

lesiones subcutáneas nodulares fistulizadas con presencia

de gránulos en el exudado [4,12]. Estos gránulos pueden

ser blanquecinos (producidos por hongos no pigmentados,

los más habituales son Pseudallescheria spp.) u oscuros

(hongos pigmentados como Curvularia spp.). El patrón

histológico de las lesiones y la morfología de los elementos

micóticos asociados son muy similares a los del seudomicetoma

dermatofítico, por lo que la confirmación del

diagnóstico debe hacerse mediante cultivo [4,12].

Feohifomicosis. Es un proceso raro en los animales

domésticos, producido hasta por 70 especies de hongos

saprofitos que infectan heridas cutáneas, provocando

lesiones macroscópicas ulcerativas o nodulares. Los elementos

micóticos forman hifas pigmentadas (dematiáceas),

que son septadas y pueden ser ramificadas o no

ramificadas, así como células tipo levadura ovales o esfé-

ricas y pigmentadas [4,12]. A diferencia del micetoma

eumicótico no se forman gránulos en los tejidos.

Infecciones por Malassezia. Está descrita principalmente

en perros, producida por Malassezia pachydermatis,

una levadura que puede ser aislada en piel, canal

auditivo, recto y vagina, tanto en condiciones normales

como patológicas. En la mayoría de los casos M. pachydermatis

es un agente comensal que no provoca lesiones.

Sin embargo, cuando existen factores como excesiva

humedad, dermatitis seborreica, alérgica, o la administración

prolongada de glucocorticoides o antibióticos, prolifera

y produce lesiones cutáneas pruriginosas,

principalmente en región ventral del cuello, axila e interdigital.

Las características histológicas de estas lesiones

consisten en dermatitis hiperplásica superficial de patrón

perivascular o intersticial con predominio de linfocitos y

macrófagos. La epidermis y folículos pilosos presentan

espongiosis, exocitosis e hiperqueratosis paraqueratósica

[4,13]. Entre la queratina se localizan los organismos, que

son células tipo levadura ovaladas de 3 a 8 µm de diámetro,

que pueden diferenciarse de los restos de núcleos picnóticos

del estrato córneo mediante la técnica de PAS.

**MICOSIS SISTÉMICAS**

Aspergilosis. Es una de las micosis más frecuentes

en los animales domésticos y está producida por diferentes

especies del género Aspergillus, siendo Aspergillus

fumigatus el más frecuentemente involucrado, aunque

también se han señalado infecciones por A. flavus,

Aspergillus terreus y Aspergillus niger [7,14-16]. En las

lesiones tisulares estos hongos aparecen en forma de hifas

de paredes paralelas, septadas y ramificadas de forma

dicotómica (Figuras 3 y 4), que se tiñen débilmente con la

técnica de HE y son positivas con las técnicas de PAS,

Grocott y Gridley. Además, en los tejidos donde existe

una elevada tensión de oxigeno, como en pulmón o vías

respiratorias (Figura 4), pueden observarse conidióforos

no ramificados similares a los que crecen en los medios de

cultivo.

Las infecciones por Aspergillus spp. suelen afectar

al aparato respiratorio [3,7,14,17,18], aunque también se

han descrito formas digestivas, sistémicas, cutáneas, así

como mastitis y placentitis [1,3,6,8,14,16,19]. En la

mayoría de las ocasiones estas micosis están relacionadas

con un estado de inmunosupresión, un tratamiento prolongado

con antibióticos o la exposición del animal a una alta

tasa de conidias en el medio ambiente.

Histopatológicamente esta micosis está caracterizada

por la formación de lesiones nodulares, donde el centro

está constituido por una zona de necrosis, en la que se

pueden distinguir los elementos fúngicos, en ocasiones

dispuestos en un típico patrón radial [7,8,19]. Estas áreas

de necrosis están rodeadas por una reacción inflamatoria

muy variable dependiendo del curso de la infección. Así,

en los cursos agudos esta reacción es muy escasa y está

constituida principalmente por neutrófilos y escasos

macrófagos, acompañada por la invasión de vasos sanguí-

neos que da lugar a vasculitis y trombosis [6,7,15,16]. En

cambio, en las formas crónicas el infiltrado inflamatorio

es muy abundante y está formado por células gigantes,

macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y tejido conectivo

fibroso [8,19]. En estas formas crónicas los elementos

fúngicos pueden adoptar formas menos típicas, presentando

dilataciones terminales o formaciones bulbosas, dando

en ocasiones la apariencia de pseudohifas [17].

En el diagnóstico diferencial hay que incluir otros

hongos miceliares como los zigomicetos, de los que es

posible diferenciarlos por la morfología de las hifas. Sin

embargo, los elementos micóticos de Aspergillus spp. presentes

en las lesiones tisulares son muy similares a los de

Penicillium spp., responsable de infecciones en cavidad

nasal [20], y de Paecylomyces spp., que produce infecciones

cutáneas o sistémicas muy ocasionales en animales

inmunosuprimidos [4].

Zigomicosis. Dentro del término de zigomicosis se

incluyen las infecciones producidas por dos ordenes diferentes

los Mucorales y los Entomophthorales. Estos hongos

se caracterizan por presentar hifas de paredes

irregulares, de grosor variable, ocasionalmente septadas e

irregularmente ramificadas, y que se suelen teñir bien con

la HE y la técnica de Grocott, mientras que con la de PAS

la tinción es variable [1,4,5,7,21].

Las zigomicosis producidas por hongos del orden

Mucorales (géneros Absidia, Mucor y Rhizopus) están

caracterizadas por la alta afinidad que presentan estas

hifas por invadir los vasos sanguíneos [5,7,21], lo que

provoca una diseminación hematógena desde una lesión

inicial en tracto digestivo o respiratorio. Aunque se ha

descrito la infección por zigomicetos en todas las especies

domésticas, son quizás los rumiantes los más frecuentemente

afectados, presentando una alta prevalencia la afección

del tracto digestivo, debido a factores predisponentes

como una acidosis ruminal, tratamientos prolongados con

antibióticos u hormonas esteroideas [8,21]. Las lesiones

en tracto digestivo son de tipo ulcerativo con infiltrado

inflamatorio, compuesto principalmente por neutrófilos, y

fenómenos de trombosis [1,8,21].

Las zigomicosis producidas por hongos del orden

Entomophthorales (géneros Basidiobolus y Conidiobolus)

se presentan principalmente en climas tropicales y subtropicales,

y suelen ser de curso crónico, afectando principalmente

a la piel de las extremidades y área nasofacial. Las

lesiones son de tipo granulomatoso con amplias áreas de

necrosis central [4].

En el diagnóstico diferencial hay que incluir a

otros hongos miceliares tales como Aspergillus spp., de

los que se diferencian por la morfología de las hifas. Sin

embargo, no es posible diferenciarlas de las de Phytium

spp., que provoca lesiones cutáneas o digestivas en regiones

endémicas de climas tropicales [4].

**MICOSIS PRODUCIDAS POR HONGOS**

**DIMÓRFICOS**

Candidiasis. Está producida principalmente por

Candida albicans. Los organismos presentes en las lesiones

son células tipo levadura de morfología oval, de unas

3 a 6 µm de diámetro que crecen por gemación (blastoconidias).

Cuando las blastoconidias no se separan, forman

pseudohifas o incluso hifas verdaderas que son largas, delgadas,

de bordes paralelos, ramificadas y septadas, y que

se tiñen con las técnicas de PAS, Gram y Grocott. Esta

micosis es bastante frecuente y afecta principalmente al

tracto digestivo y piel [1,3,14], aunque en aves también

son comunes las infecciones respiratorias y sistémicas

debidas a diseminación hematógena [6,14]. Las lesiones

sistémicas en candidiasis están caracterizadas por nódulos

blanquecinos de pequeño tamaño (1-5 mm de diámetro)

en diferentes órganos. Microscópicamente estas lesiones

corresponden a granulomas con áreas de necrosis conteniendo

pseudohifas e hifas rodeadas por neutrófilos,

macrófagos y células gigantes multinucleadas que ocasionalmente

muestran elementos micóticos fagocitados [6].

En las mucosas, sin embargo, es más frecuente la observación

de numerosas blastoconidias y pseudohifas en la

superficie, acompañada de cambios en los epitelios estratificados

tales como hiperqueratosis paraqueratósica,

acantosis y degeneración hidrópica del estrato córneo.

Además, pueden existir áreas focales de necrosis del epitelio

y un crecimiento invasivo de pseudohifas, acompa-

ñado por una reacción inflamatoria con abundantes

neutrófilos [1,5].

En el diagnóstico diferencial hay que incluir a hongos

miceliares como zigomicosis (presentan hifas de

mayor grosor y bordes no paralelos), aspergilosis (las

hifas muestran ramificación dicotómica en ángulo agudo)

y en aves también hay que diferenciarla de megabacterias

(no se tiñen con la técnica de Grocott y no presentan blastoconidias).

Criptococosis. Es una zoonosis producida por

Cryptococcus neoformans, que afecta a numerosas especies

animales, con mayor prevalencia en gatos, pudiendo

ser las infecciones cutáneas o sistémicas. Las lesiones se

caracterizan por una escasa reacción piogranulomatosa,

que a pocos aumentos presenta el aspecto de burbujas

debido a la gruesa cápsula de los organismos que no se

tiñe con la HE. En las lesiones los organismos suelen ser

abundantes y de tamaño muy variable (entre 1 y 30 µm de

diámetro). La morfología puede ser esférica, elíptica o

irregular, la pared es delgada y al igual que el citoplasma

se tiñen bien con técnicas de Grocott y PAS (Figura 5). La

cápsula es gruesa y se tiñe con la técnica de mucicarmín

[4,12,18].

Blastomicosis. Es una zoonosis causada por

Blastomyces dermatitidis descrita en climas tropicales,

principalmente en América, donde afecta a varias especies.

La infección puede ser respiratoria, cutánea o diseminada,

y las lesiones son de tipo piogranulomatoso. Los

organismos, generalmente abundantes, miden de 7 a

15 µm de diámetro, son redondeados, sin cápsula y con

una doble pared gruesa. Además, suelen estar fagocitados

en el interior de vacuolas, por lo que podrían confundirse

con C. neoformans, pero a diferencia de éstos se tiñen

bien con HE, y con la técnica de mucicarmín puede comprobarse

que no tienen cápsula. Ocasionalmente se presentan

hifas o pseudohifas filamentosas en las lesiones

tisulares [4,12].

Esporotricosis. Es una zoonosis causada por

Sporothrix schenckii, que afecta principalmente al gato.

La presentación más común es la cutánea, aunque en animales

inmunosuprimidos puede provocar infecciones sistémicas.

Las lesiones son de tipo piogranulomatoso a

granulomatoso. Estos hongos son células tipo levadura

pleomórficas, redondeadas, ovales o alargadas que miden

entre 2 y 10 µm de longitud. La pared celular es refráctil,

dando la apariencia de presentar cápsula, por lo que es

necesario diferenciarlos de C. neoformans [4,12].

Coccidioidomicosis. Es una enfermedad rara, aunque

puede presentarse en áreas de América de forma

endémica afectando al hombre y a numerosas especies

animales. Está causada por Coccidioides immitis y lainfección suele ser pulmonar, cutánea o sistémica. Las

lesiones histológicas son de tipo piogranulomatoso y en

ellas los hongos suelen ser escasos, y consisten en esférulas

de 20 a 200 µm de diámetro que cuando maduran contienen

numerosas endosporas de 2-5 µm de diámetro que

se evidencian bien con la HE [3,4,12].

Histoplasmosis. Es una micosis rara producida por

Histoplasma capsulatum, un hongo que habita en suelos

húmedos con abundante materia orgánica. Afecta al hombre

y otras especies como el perro y gato. Las infecciones

suelen ser sistémicas, principalmente en animales jóvenes,

son de tipo piogranulomatoso y en ellas pueden observarse

abundantes células tipo levadura redondeadas de unas

2-4 µm de diámetro. Estos organismos son basófilos y

suelen estar en el interior de una vacuola fagocítica en el

citoplasma de los macrófagos. El diagnóstico diferencial

incluye Leishmaniosis, de la que se diferencia porque

H. capsulatum no presenta quinetoplasto y a diferencia de

Leishmania spp. se tiñe bien con PAS y Grocott [4,12].

**INFECCIONES POR ALGAS Y OTROS HONGOS**

Prototecosis. Es una infección por algas aclorófilas,

de las que se han descrito dos especies patógenas:

Prototheca wickerhamii que afecta a piel y mucosas y

Prototheca zopfii responsable de infecciones sistémicas.

Además de en el hombre la prototecosis se ha descrito en

perros, gatos y vacas. Las lesiones histológicas son granulomas

o piogranulomas, generalmente con abundante

necrosis y escaso infiltrado inflamatorio. Los organismos

suelen ser numerosos en las lesiones, tienen forma de

esférulas de 2-20 µm de diámetro, redondeadas, ovales o

poliédricas [1,22]. Cuando maduran presentan entre dos y

10 endosporas de morfología poliédrica que le confieren

un aspecto de rueda de carro característico (Figura 6). Se

tiñen ligeramente basófilas con la HE y son intensamente

positivas con el PAS y Grocott.

Pneumocystis carinii puede provocar lesiones pulmonares

en el hombre y en varias especies animales, especialmente

potros, perros, cabritos y cerdos jóvenes,

probablemente secundarias a infecciones víricas o a otras

circunstancias que provocan inmunosupresión [18]. Las

lesiones histológicas asociadas a P. carinii consisten en

una neumonía intersticial con escaso o moderado infiltrado

de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en septos

interalveolares e hiperplasia de neumocitos tipo II. En

las lesiones crónicas se produce fibrosis septal. Un hallazgo

muy característico de este proceso es la presencia de

abundante material acidófilo y de aspecto espumoso en las

luces alveolares, en el que es posible identificar los organismos,

que son esféricos, ligeramente basófilos, miden

entre 3 y 8 µm de diámetro y se tiñen intensamente con la

técnica de Grocott y débilmente con la de PAS.

**Subtema. 4.9. Nombre. Aborto micotico.**

BOVINO

Abortos. Existe un importante porcentaje de abortos

en el ganado vacuno que actualmente permanecen sin

diagnosticar, que según algunas informaciones podrían

llegar hasta el 70% . Resulta lógico sospechar que

algunos de estos casos se podrían corresponder con problemas

micóticos. Sin embargo, la dificultad del diagnóstico

es grande, debido sobre todo a que la toma de

muestras en estos procesos presenta dificultades, impidiendo

en muchos casos corroborar la sospecha de aborto

micótico, entre otras cosas por la posibilidad de contaminación

fúngica del feto posterior al aborto.

Fundamentalmente son tres los tipos de hongos

implicados en estos procesos, que por orden de importancia

serían Aspergillus, Candida y Zygomycetos.

Como en la mayor parte de los procesos micóticos

animales, es muy poco lo publicado en España, aunque ya

en 1991 se realizaron estudios en la zona de León,

observando que el 8,3% de los abortos resultaban ser

aspergilares, un porcentaje similar a lo descrito más

recientemente.

En esta especie es donde se han realizado los estudios

más completos sobre la patogenia de las aspergilosis

animales, fundamentalmente por el equipo del Dr. Jensen,

con muy importantes publicaciones en este campo. Así,

podemos destacar la relación de estos procesos con el posterior

desarrollo de aspergilosis sistémica en esas madres

o el hecho de que si bien el primer síntoma suele ser el

aborto, la entrada del hongo en la madre se produce por

vía digestiva.

Subtema. 4.10. Nombre. Mastitis Micotica.

Mamitis. Posiblemente sea ésta una de las patologías

más importantes que existen en el ganado vacuno,

tanto por sus repercusiones sanitarias como por las econó-

micas. En la mayor parte de los casos la etiología suele ser

bacteriana, y como consecuencia del abundante uso, y en

ocasiones abuso, de antibióticos en estos procesos, se va

produciendo una selección de la flora, quedando los hongos,

fundamentalmente levaduras, y principalmente del

género Candida, como agentes etiológicos de estos procesos,

inicialmente difíciles de diagnosticar al no pensar en

su posibilidad . Las mamitis por Cryptococcus son de

especial gravedad, ya que además de producir los síntomas

típicos de estos procesos, originan la destrucción total

del tejido mamario y conductos galactóforos, por lo cuál

aun siendo efectivo el tratamiento, en un gran porcentaje

de casos la producción láctea es irrecuperable .

También en bovino se han descrito mamitis producidas

por Aspergillus y otros hongos miceliares .

subtema. 4.11. Nombre. Micotoxicosis.

**GENERALIDADES**

Las micotoxicosis son enfermedades que se presentan en animales y el hombre, producidas por micotoxinas, elementos tóxicos elaborados por distintos tipos de hongos que crecen en plantas, henos, silos, granos, subproductos y otros alimentos almacenados.   
  
Son características generales de las micotoxicosis:   
  
- El veterinario interviene con frecuencia sin que identifique rápidamente la causa del problema.   
  
- Los trastornos no son transmisibles entre animales.   
  
- No dan resultados los tratamientos con antibióticos y la enfermedad es poco antigénica.   
  
- Los brotes de micotoxicosis de pastos son estacionales y están asociados con características climáticas especiales.   
  
- La enfermedad está relacionada con un alimento en particular.   
  
- El examen cuidadoso del alimento sospechoso puede revelar signos de desarrollo fúngico.   
  
- No son tóxicos acumulativos.

**TIPOS DE HONGOS**

* 1. **Hongos de campo:**  
     Fusarium   
     F. moniliforme   
     F. roseum   
     F. tricinctum   
     F. nivale   
     Alternaria sp.   
     Helminthosporium sp.   
     Cladosporium sp.   
     Penicilium    
     P. oxalicum    
     P. Funiculosum    
     P. oylopium   
     P. variables   
     P. oydrinum

**b) Hongos de almacenaje:**  
Aspergillus    
A. flavus   
A. parasiticus   
Penicillium   
  
**c) Hongos del deterioro avanzado:**  
Chaetomiun sp.    
Aspergillus   
A. clavatus   
A. fumigatus   
Scopulariopsis sp.   
Rhizopus sp.   
Mucor sp.   
Absidia sp.   
  
Los hongos de los alimentos almacenados necesitan de las siguientes condiciones:   
  
- Substrato fácilmente utilizable (carbohidratos).   
  
- Humedad en los granos (10-18%) y humedad relativa ambiente del 70% o más.   
  
- Adecuada temperatura. Esta varía con el hongo (Ej.: Aspergillus flavus puede elaborar toxinas entre 12 y 47ºC, y algunos Fusarium pueden producirla a temperaturas de congelación, pudiendo ser entonces meso-termo-psicrófilos).   
  
- Suficiente 02 (no indispensable) y CO2   
  
- La acidez es un elemento negativo para el desarrollo micótico y formación de esporas. Es necesario un pH alcalino.   
  
- El tiempo de almacenamiento es importante ya que a mayor tiempo se tiene mayor posibilidad de condiciones adversas o favorables para su desarrollo.   
  
- Puntos calientes en la masa de alimentos producidos por el desarrollo de microorganismos.   
  
- Los insectos alteran los granos y abren el camino para el desarrollo fúngico.    
  
En general hay una detoxificación de las micotoxinas por los microorganismos ruminales. A menudo este proceso altera la hidrosolubilidad y la polaridad de las micotoxinas los cuales van a influir sobre la depuración intestinal. Este metabolismo ruminal puede potencialmente aumentar o disminuir la toxicidad para el hospedador.   
  
Son claras las diferencias biológicas entre el rumen bovino y el rumen ovino. A modo de ejemplo sabemos que las bacterias y los protozoarios ruminales de ovejas son capaces de degradar las aflatoxinas B1 y G1 y la toxina T-2, con una marcada disminución de las actividades metabólicas de la microflora y microfauna endorrumial, pero consiguiendo la detoxificación de las micotoxinas mencionadas.

**EFECTOS DE LAS MICOTOXINAS**

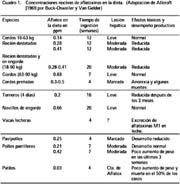
Las micotoxinas pueden causar efectos agudos y crónicos en una gran variedad de especies animales en sus distintos órganos, aparatos y/o sistemas. Dichos efectos los resumimos así:   
  
- Hepatotoxinas: producen degeneración grasa, hemorragia y necrosis del parénquima hepático.   
  
En algunos casos hay tamaño anormal del hepatocito y su núcleo (megalocitosis: pérdida de la relación tamaño del citoplasma-tamaño del núcleo).   
Hiperplasia de conductos biliares puede ocurrir en algunas micotoxinas y pueden inducir al hepatoma.   
  
En las toxicosis agudas hay ictericia, anemia hemolítica y elevación de los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas; fotosensibilización secundaria.   
  
En las toxicosis crónicas hay hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, fibrosis hepática y cirrosis. Puede haber fotosensibilización secundaria (rara).   
  
- Nefrotoxinas: el ácido oxálico y otros agentes nefrotóxicos pueden ser producto de Aspergillus y Penicillium. Producen daños tubulares y ocasionan signos y lesiones características de nefrosis tóxica tubular.   
  
- Cambios en médula ósea, eritrocitos y endotelio vascular. Los signos clínicos vistos incluyen hemorragias difusas, hematomas, debilitamiento, anemia, leucopenia y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. También aquí se incluyen los alcaloides del Claviceps purpurea y los de la Festuca que provocan gangrena de las extremidades.   
  
- Irritación directa: efectos dermonecróticos con ulceración y necrosis oral. Las hemorragias gastroentéricas son signos característicos. Muchas de estas toxinas son producidas por Fusarium.   
  
- Disturbios reproductivos y endocrinos: se produce un hiperestrogenismo, preferentemente en la hembra porcina y descenso de la fertilidad y la libido en el macho de la misma especie. Hipo o agalactia, abortos, partos prematuros, etc. Se puede reproducir la enfermedad con la aplicación de estrógenos.   
  
- Función respiratoria: por la acción del hongo Fusarium solani se produce en las batatas dañadas la transformación de una de sus sustancias en la toxina Ipomerona, la cual ha sido asociada a la formación de membrana hialina y producción de adenomatosis pulmonar.   
  
- Sistema nervioso central: efectos agudos de “tembladeras” han producido los hongos Penicillium y Claviceps a través de sus toxinas que afectan el sistema nervioso central; las mismas contienen ácido lisérgico (LSD).   
  
Otros casos de toxinas que actúan sobre el sistema nervioso central producen hiperexcitabilidad, incoordinación y/o temblores.   
  
En equinos la intoxicación con granos parasitados con Fusarium produce leucoencefalomalacia, lesión destructiva que cursa con somnolencia y muerte.   
  
- Sistema inmunitario: hay aflatoxinas y rubratoxinas que disminuyen la eficacia del sistema inmunitario, produciendo así gran susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.   
  
- Teratogénesis: Aflatoxina, Ochratoxina y citochalosina B.

**DIAGNÓSTICO DE LAS MICOTOXICOSIS**

- Es importante hacer un análisis detallado y meticuloso de los alimentos sospechosos. Los efectos tóxicos con bajos niveles de contaminación puede tardar varias semanas en aparecer.   
  
- El curso de la enfermedad y el tipo de lesiones puede estar relacionado con la clase de micotoxinas y la predisposición de cada animal.   
  
- La muestra a analizar debe ser representativa ya que sólo una parte del alimento puede estar contaminado.   
  
- Los alimentos enmohecidos por lo general son parcialmente rechazados por los animales y, esta disminución de la ingesta, también contribuye a la pérdida de peso que ocurre en algunos casos de mico-toxicosis.   
  
- El calor en exceso, cambios químicos (acidez) y la luz solar son los elementos que pueden alterar la estructura y actividad de dichos hongos.   
  
- El laboratorio es sumamente dependiente de una muestra representativa bien conservada y de una exacta y detallada historia clínica.   
  
- El número de toxinas existentes son mayores que las pruebas rutinariamente empleadas.   
  
- La presencia de hongos en el alimento no necesariamente indica presencia de micotoxinas, ya que la producción de éstas depende de la temperatura, humedad, tipo de substrato, cantidad de alimento contaminado, etc.   
  
- Algunos componentes naturales de alimentos y forrajes pueden producir resultados falsos positivos en el análisis químico del laboratorio.   
  
- Las mezclas alimenticias (raciones, pellet) son complejas y dificultan el análisis.   
  
- Ensayos biológicos de los alimentos problemas sobre grandes especies (bovinos, equinos) no son aplicables por ser muy costosos, aunque la utilización de especies menores similares es adecuada. Efectos crónicos (a los 2 ó 3 meses) pueden ocurrir y son muy difíciles de diagnosticar.   
  
- Un método químico muy empleado para la detección de micotoxinas es la cromatografía en capa fina. Para llevar a cabo esta prueba primero se debe realizar una extracción química del alimento problema. Para la mayoría de las toxinas se debe observar la cromatografía en capa fina con luz ultravioleta, las cuales reflejan distintas fluorescencia según cual micotoxina se trate. Posteriormente sobre la misma placa se realizan pruebas confirmatorias para asegurar el diagnóstico.

**AFLATOXINAS**

Las aflatoxinas son un grupo de metabolitos tóxicos producidos por Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus y Penicillium puberulum. Las mismas se hallan contaminando los granos almacenados, sobre todo cuando éstos están en área de excesiva humedad durante un largo tiempo. Los granos más frecuentemente contaminados son el sorgo, maíz, algodón y maní.   
  
Otros substratos donde han sido aislados estas micotoxinas son el arroz, mijo, soja, girasol, sésamo, olivo, nueces, almendras, avellanas, legumbres, café, cocoa, leche, pescados, subproductos derivados de ellos (harina, expeller, afrecho, afrechillos), trigo.   
  
En nuestra zona han sido detectadas en fardos y rollos de alfalfa y en malta de cervecería.   
  
Estas micotoxinas se caracterizan por ser: mutagénicas, teratogénicas, carcinogénicas e inmunodepresoras. El[Cuadro 1](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1609-91172001000200013&script=sci_arttext#tab01) nos muestra los niveles tóxicos de aflatoxinas en algunas especies (Wodan, 1968)

[](http://www.scielo.org.pe/img/revistas/rivep/v12n2/a13tab01g.jpg)

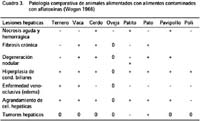
Los efectos tóxicos de las aflatoxinas dependen de las dosis y del tiempo de ingestión. También la especie y la edad son importantes. Está establecida la dosis letal 50 (DL 50) en la intoxicación aguda para patos y perros que es, aproximadamente, 1 mg/kg.   
  
En general las aves son más sensibles a las aflatoxinas que los mamíferos. El orden de susceptibilidad en aves es patos, pavos, pollitos y pollos; y en mamíferos es perros, cerditos, cerdas, terneros, cerdos de engorde, bovinos adultos, ovejas; también los caballos son sensibles.    
  
La DL 50 en el cerdo varía de 0.3-0.6 mg/kg de aflatoxina B1 por vía oral en una sola toma. Interesante es que la DL 50 para el conejo es semejante a la anterior.   
  
Dosis de 4 mg/kg en bovinos producen la muerte en 15 horas por insuficiencia hepática aguda.   
  
No hay explicación exacta de la gran resistencia en ovejas (500 mg/kg), pero se piensa que los microorganismos ruminales de esta especie modificarían las aflatoxinas haciéndoles perder gran parte de su toxicidad.   
  
Se admiten los siguientes niveles en los respectivos productos (F.D.A.):   
  
- Comida para aves 20-200 p.p.b.   
- Comida para bovinos 20 p.p.b.   
- Leche entera para consumo 0.5 p.p.b.   
  
**Patogenia**  
Las aflatoxinas actualmente reconocidas son B1, B2, G1, G2, M1, M2, B2a, G2a y P1. Las letras B y G refieren a que dichas toxinas tienen fluorescencia azul (B: Blue) o verde (G: Green) en la cromatografía en capa fina irradiándolas con luz ultravioleta. La letra M indica leche (Milk), refiriendo al lugar de eliminación de esta toxina.   
  
Químicamente las aflatoxinas son derivados difuranocumarínicos. Son estables al calor por lo que se las puede encontrar en alimentos completamente procesados.   
  
La más común en la contaminación natural es la B1. Las aflatoxinas suprimen el mensaje de síntesis del RNA. También como efecto adicional, inhibe la síntesis de DNA.   
  
En forma esquemática, las aflatoxinas interfieren en el metabolismo de:   
  
a) Síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos: la acción ejercida sobre las primeras es debida a la modificación que ocurre tanto en el ADN patrón y RNA polimerasa en la fase de translación. Ello determina que se inhiba la síntesis proteica a nivel del hepatocito con su cortejo patológico habitual.   
  
Referido a los ácido nucleicos existen dos tipos de interacción: no covalente, débil y reversible; el otro, en cambio, es covalente, irreversible y requiere ser activado metabólicamente por un sistema enzimático. Muchos de los efectos carcinogénicos y mutagénicos de las aflatoxinas y otros estructuralmente similares, han sido relacionados con micotoxinas activadas metabólicamente.    
  
La unión covalente en el enlace C2-C3 (el cual es insaturado) es lo que determina que las aflatoxinas B1 y G1 sean más activas que las B2 y G2. Es precisamente en este punto donde sucede la activación de las aflatoxinas B1 y G1 por un sistema enzimático de tipo oxidativo, llevado a cabo en el sistema retículo endoplasmático de los hepatocitos, catalizando la formación de 2,3 epóxido de aflatoxina B1.   
  
Este epóxido formado puede unirse con los ácidos nucleicos y proteínas haciéndolos biológicamente inactivos. La guanina del DNA es el blanco principal atacado por las aflatoxinas activadas. Esta unión covalente induce mutaciones que a la larga terminan en neoplasias.   
  
b) Hidratos de carbono: las aflatoxinas disminuyen los niveles de glucógeno hepático debido a la inhibición de enzimas biosintéticas como la glucógeno-sintetitasa; además producen un aumento de la actividad de las enzimas metabólicas de los precursores del glucógeno, como por ejemplo la NADP que reduce la enzima 6-fosfato deshidrogenasa.   
  
c) Lípidos: las aflatoxinas causan un aumento citosólico de los niveles NADPE, necesarios para la síntesis de ácidos grasos, pero al inhibir el transporte de triglicéridos, causan el “hígado graso”, como así también afectan el transporte de fosfolípidos y colesterol. A nivel de las mitocondrias la aflatoxina B1 inhibe el transporte de electrones entre citocromo b-citocromo c. También lo hace a nivel de la citocromo oxidasa. Además impide que se complete la fosforilación oxidativa.   
  
El daño en la síntesis proteica y la disminución de facilidad del organismo para movilizar las grasas está relacionada aparentemente con la lesión hepática (necrosis y cambios grasos) que presentan los animales afectados de aflatoxicosis en forma precoz.   
  
En el interior de los hepatocitos, las aflatoxinas se unen a macromoléculas tales como DNA, puntos endoplasmáticos para fijación de esteroides, y diversas enzimas.   
  
El primer cambio producido por la aflatoxina B1 es la modificación de la estructura del nucleolo del hepatocito (por lo menos en la rata); la lesión en éste es compatible con la unión observada de las aflatoxinas al DNA nuclear. Entre los cambios ultraestructurales posteriores se incluyen la disgregación y reducción en el número de ribosomas, la proliferación del retículo endoplasmático liso, la pérdida del glucógeno y la degeneración de las mitocondrias.   
  
Las Aflatoxinas también reducen la resistencia orgánica a ciertas enfermedades infecciosas. Está demostrado que alimentos con 0.25-0.50 ppm reducen en pollos la resistencia a algunas bacterias, protozoarios y hongos (Salmonella, coccidios, candidiasis). Hay reducción de la resistencia de los pavos (vacunados) a Pasteurella multocida con un no aparente descenso de sus anticuerpos; pero la exposición a la aflatoxina debe ser simultánea o anterior a la vacunación. Este efecto inmunológico de las aflatoxinas parece ser una depresión humoral no específica y en parte produce una alteración en los anticuerpos tisulares.   
  
En el cobayo las aflatoxinas producen un aumento de las gamma-globulinas y un descenso de las Alfa-2-globulinas, y un descenso de la concentración total de las proteínas. En ratas y cerdos las aflatoxinas inducen al carcinoma hepático y al hepatoma. También hay otras micotoxinas tumorígenas y cancerígenas. Por trabajos experimentales se determinó que las aflatoxinas incrementan los requerimientos de vitamina D en pollos.   
  
Las aflatoxinas atraviesan la barrera placentaria provocando cirrosis hepática; esto se ha comprobado en terneros nacidos de vacas que consumían durante su gestación silo de maíz contaminado. También, las aflatoxinas producen cambios en la coagulación sanguínea por alteraciones de la protrombina, Factor VII y X, y posiblemente también el Factor IX.   
  
Las aflatoxinas ingeridas son transformadas en conjugados hidrosolubles por la flora ruminal del bovino, evitando así su degradación. Estos conjugados son luego hidrolizados a nivel del cuajar, regenerando las toxinas originales, absorbiéndose en el intestino delgado y siendo transportados al hígado por una albúmina plasmática donde se metabolizan.   
  
Los metabolitos pueden ser conjugados hidrosolubles o formas liposolubles y son excretados en algunos casos por la bilis y se produce un ciclo entero-hepático de excreción-absorción de algunos metabolitos.   
  
Las aflatoxinas son eliminadas por la leche, orina y materia fecal. Su eliminación completa puede precisar de varios días, no obstante que estas micotoxinas no se almacenan en ningún tejido en particular.   
  
**Signología Clínica**  
Aguda: puede sobrevenir la muerte sin signos clínicos después de una situación de estrés (partos, viajes, etc.). Otras veces se presenta anafagia, depresión, ataxia, disnea, anemia, epistasis y melena. Ocasionalmente, se pueden presentar convulsiones. Esto se ha visto en terneros donde el cuadro clínico nervioso se presentó con ceguera, ambulación en círculos, caídas frecuentes, contracturas espasmódicas de las orejas y odontoforesis. En vacas se produjo aborto.   
  
Subaguda: estos animales presentan ictericia, hipoprotrombinemia, hematomas (principalmente subserosos y subcutáneos), enteritis hemorrágicas con prolapso rectal y ascitis. Puede sobrevenir fotosensibilización secundaria. La fotosensibilización en bovinos puede llegar a dominar el cuadro signológico con alteración en ojos, ollares y punta de la lengua.   
  
Crónica: esta forma posiblemente es la que más importancia tiene en la economía de los animales de granja. El comienzo de la aflatoxicosis crónica es insidiosa. Puede haber reducción del consumo de alimentos, disminución de la producción láctea, pelo áspero, anemia, abdomen abultado, ictericia leve y eventualmente depresión y anafagia.   
En este estado de la enfermedad es muy difícil su diagnóstico. Animales con dietas deficientes en proteínas pueden ser más severamente afectados. Alimentación continuada con bajos niveles de aflatoxinas pueden causar desarrollo de hepatomas benignos, carcinoma de conductos biliares y carcinoma hepatocelular.   
  
Otros signos de aflatoxicosis crónica es la susceptibilidad aumentada a varias enfermedades infecciosas. La aflatoxina M se elimina por la leche y puede provocar la enfermedad en los terneros lactantes. Esto también representa un peligro para la salud pública, pues se han detectado concentraciones en leche de 0.33 mg/L. También se han observado lesiones características de cirrosis hepática en terneros recién nacidos y se debe al paso de la toxina a través de la placenta. En cerdos la forma crónica produce menor conversión alimenticia. Los signos en esta especie son bastantes indefinidos. Puede haber diarrea, ictericia, ascitis y depresión inmunitaria. Los perros son muy sensibles a las aflatoxinas y el hígado es el órgano más atacado. La toxicosis crónica produce disminución del apetito y heces blandas. A medida que avanza la enfermedad hay evidencias de insuficiencia hepática.   
  
Las ovejas son muy resistentes a las aflatoxinas y necesitan recibir 2 ppm durante años para desarrollar carcinomas y tumores nasales. Pollos y particularmente pollitos pueden intoxicarse recibiendo 1-1.5 ppm de aflatoxinas B1. Los efectos en pollos son similares a los ocurridos en mamíferos con fibrosis hepática y proliferación de conductos biliares. También en las aves pueden aumentar notablemente el tiempo de protrombina y el tiempo de coagulación.   
  
También hemos visto en casos de campo referido al ganado porcino dos brotes muy significativos:   
  
- Grano de maíz partido, severamente contaminado por Aspergillus fumigatus fue ingerido por 6 cerdas en engorde (>150 kg.p.v.). La muerte ocurrió en menos de 12 horas postingestión de todas ellas con clara signología respiratoria (disnea mixta, de tipo inspiratoria y espiratoria; arrojamiento sero-espumoso por nariz; decúbito lateral abandonado y permanente). A la necropsia se observaba un evidente edema intersticial pulmonar con leve enfisema alveolar (trastorno también descripto en bovinos).   
  
- Malta de cervecería contaminada con Aspergillus clavatus fue ofrecida para su ingestión a vacas lecheras, las que “rechazaron” el alimento. Por esta razón fue ofrecida a una piara en engorde (>80 kg.p.v.). Luego de 24 horas postingestión los cerdos demostraron una signología muy llamativa: caminar en círculos, parestesia en forma de prurito idiopático, paresia del tren posterior, caídas, hiperestesia al tacto, polaquiuria, anafagia, constipación y muerte brusca.    
  
A la necropsia se constató degeneración grasa de hígado e inflamación de las mucosas gástricas y del intestino delgado (trastornos también descriptos en bovinos por este hongo).   
  
Los hongos del género Aspergillus son capaces de formar, también, micotoxinas tremorgénicas, por ejemplo, A. clavatus: Cytochalisin E, Trytoquivaline, Tryptoquivalone, Nortryptoquivaline, deoxitrytoquivaline, deoxinortryptoquivaline, nortrytoquivalone, deoxinortryptoquivalone, Patulina, y A. flavus: aflatrem y aflavinina.  
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
Los animales afectados están anémicos y tienen bajos valores de proteínas séricas. Hay aumento de la transaminasa glutámico oxalacética, fosfatasa alcalina, láctico deshidrogenasa, deshidrogenasa glutámica, gamma-glutamil transpeptidasa, elevación del índice ictérico, descenso del tiempo de excreción de la bromosulftaleína, elevación de bilirrubina directa e indirecta, disminución de la deshidrogenasa isocítrica. Todo ésto evidencia enfermedad aguda o crónica del hígado.   
  
En bovinos afectados se han observado alteraciones urinarias como proteinuria, cetonuria, glucosuria y hematuria. Así también anemia microcítica y relativa neutrofilia (30-40%).   
  
**Lesiones**  
Los cambios patológicos incluyen ictericia, petequias y equimosis difusas, gastroenteritis hemorrágica o catarral, edema de mesenterio. También se observan hemorragias subcutáneas y subserosas.   
  
Hígado: macroscópicamente se observa necrosis hemorrágica focal y cambios grasos. En la forma aguda hay hepatomegalia. En la crónica, cirrosis con hígado pálido y duro, ascitis, hidrotórax y edema de la pared de la vesícula biliar.   
  
Las alteraciones microscópicas están centradas en el hígado: Necrosis hemorrágica hepática. Cambios grasos son comunes en casos agudos. Hiperplasia de los conductos biliares con mínima necrosis de hepatocitos es característica en la subaguda o crónica (cuadro muy semejante al producido por alcaloides pirrolizidínicos).   
  
Una lesión constante para el caso de la aflatoxina B1 es la proliferación de los pequeños conductillos biliares hacia la periferia del lobulillo hepático. En casos prolongados hay extensas fibrosis interlobular y esto puede progresar hasta cirrosis.   
  
Los riñones de los bovinos afectados de aflatoxicosis son amarillentos, con su grasa perirrenal muy blanda (degeneración nutricional de la grasa). En los casos de aflatoxicosis equina comunicados (S. Angsubhakorn et al.,1981) se menciona cambios degenerativos difusos en las fibras miocárdicas y malacia focal en hemisferios cerebrales; también aumento del colesterol plasmático.   
  
**Diagnóstico**  
Una historia de contaminación por hongos de los alimentos puede ser una valiosa ayuda. Muchas veces bajos niveles de contaminación micótica no son observados. En el caso de la aflatoxina M, si la ingestión es reciente se la puede detectar en orina y leche.   
  
Bioanálisis del alimentos con patitos o análisis químicos de los mismos se utilizan para determinar la presencia de aflatoxinas.   
  
La presentación de fluorescencia azul o verde-azulado del alimento bajo luz ultravioleta es presuntivo pero no confirmatorio de aflatoxinas.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
Seneciosis: tener en cuenta historia clínica.   
  
Intoxicación por Cu: hemoglobinuria y hematuria.   
  
Leptospirosis: hemoglobinuria.   
  
Dicumarina: Signos y lesiones hemorragíparas más intensas.   
  
Salmonelosis aguda en terneros: cultivos a partir de bilis.   
  
Síndrome por muerte brusca: lesiones específicas.   
  
**Tratamiento**  
No hay tratamiento específico. Se deben administrar dietas bajas en grasas y ricas en proteínas. Agentes lipotrópicos. Evitar el estrés.   
  
Según trabajos experimentales en cabras pretratadas con cisteína, metionina y tiosulfato de sodio (solos o combinados) resistieron bastante bien las descargas de aflatoxinas. Según trabajos experimentales en conejos, la administración de oxitetraciclina en dieta con aflatoxinas tendría una acción hepatoprotectora a través de un mecanismo de competencia.    
  
Hay técnicas comerciales para detoxicar los granos contaminados a través de su tratamiento con amoníaco.

**ZEARALENONA (Vulvovaginitis porcina)**

La toxina producida por Fusarium graminearum, roseum y otros, es denominada Zearalenona o F-2, de actividad estrogénica, causando en cerdas y otras especies, aumento de la actividad y del peso uterino. Al actuar sobre la glucosa de los granos determina la formación de una beta lactona del ácido resorcílico, con marcada afinidad para los receptores celulares estrogénicos (igual hecho ocurre con D.D.T., H.P.T.E., clordane, etc.). Entonces se puede afirmar que actúa con una clara afinidad estrogénica por su comportamiento físico-químico, pero no biológico. En las cerdas produce una enfermedad conocida como vulvo vaginitis porcina.   
  
Este hongo puede crecer en granos almacenados durante largo tiempo, principalmente en el maíz. También hay casos comunicados con granos de avena, sorgo, cebada y trigo. Este hongo también se desarrolla en la hojarasca.   
  
En reiteradas oportunidades se ha constatado su presencia, aunque en proporciones vestigiales, en fardos y rollos de alfalfa. Para la producción de toxina se necesita humedad en el grano superior al 25%, un período inicial de temperatura elevada, seguido por una temperatura baja constante o intermitente.   
  
**Patogenia**  
Es conocida que la actividad de las hormonas esteroideas es medida por la unión no covalente de éstas al receptor específico que poseen las células en su interior. Esta unión (zearelenona + receptor) es transportada a los núcleos celulares en donde interactúan con receptores reservados para la cromatina e inducir la transcripción selectiva del ARN. Esta hipótesis es la base para las demás interpretaciones de la acción de la zearalenona. La unión de la zearalenona a los receptores específicos de estrógenos, está relacionado a la estructura química de éstos.   
  
Esta unión permite la formación de derivados (6’cetonas y 6' hidroxil) que compiten con los receptores del 17 betaestradiol; en otras palabras, existe una inhibición competitiva entre la zearalenona y el 17-betaestradiol por los receptores específicos, estos receptores se hallan localizados en los núcleos de las células uterinas y hepáticas. Esto determina una acción mimética de la micotoxina con respecto a los estrógenos dentro del organismo animal.   
  
**Signología clínica**  
Afecta más frecuentemente al ganado porcino, particularmente a hembras de 6 a 7 meses de edad. Los signos se notan luego de 3 a 6 días postingestión del grano contaminado.   
  
En cerdas, el cuadro típico de la vulvovaginitis incluye una clara tumefacción de la vulva, aumento del tamaño de las glándulas mamarias y crecimiento y aumento del tamaño del útero. La lesión básica es la ingurgitación de la mucosa genital. Algunas veces está abierto al cervix y entonces se puede observar la existencia de un exudado catarral por los labios vulvares; metrorragias copiosas.   
  
En muchos casos la vagina sufre un prolapso parcial (>30%) y en algunos también es dable observar prolapso de recto (> 10%). Esta especie es particularmente susceptible al prolapso de este último órgano por la falta de tejido de sostén adecuado para el mismo en la región pélvica. Algunas veces se manifiesta con estros persistentes.   
  
En cerdas preñadas puede ocurrir la reabsorción de los fetos y entrada ulterior en celo. Pueden llegar a parir una lechigada escasa pero normal o bien con algunos lechones muertos; otras veces el número de animales paridos es normal pero todos muertos; en otros casos existen malformaciones fetales, «patas abiertas», paresia de los miembros posteriores; alta mortalidad neonatal.   
  
Algunas veces la tasa de mortalidad puede ser elevada debida a cistitis secundaria, síndrome urémico y septicemia. Esta micotoxina se elimina por la leche siendo capaz de producir fenómenos de feminización en lechones machos (con cambios degenerativos en los tubos seminíferos) e hiperestrogenismo en lechones hembras (igual fenómeno es descrito en vacas y ovejas lactantes).   
  
En cerdos machos se puede observar aumento del tamaño del prepucio e incremento de la irrigación de los pezones y las glándulas mamarias primitivas.   
  
En vaquillonas alimentadas con altas cantidades de esta micotoxina se presenta pérdida de peso, exudado vaginal, ninfomanía, hipertrofia uterina con hiperplasia endometrial, desarrollo mamario exuberante, falta de concepción, muertes embrionarias y abortos.   
  
**Lesiones**  
Las lesiones están confinadas al aparato reproductor. Edema e hiperplasia del útero con el endometrio engrosado y atrofia de ovario. Hay hiperplasia de los conductos de la glándula mamaria. También hay metaplasia escamosa del cérvix.   
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
Se puede utilizar bioanálisis (alimentación en ratas) y método químico para detectar la zearalenona F-2 en alimentos.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
Fitoestrógenos (Flavonas o isoflavonas) naturales. Plantas atacadas por hongos o virus forman más fito-estrógenos.   
  
**Tratamiento**  
Supresión de la ingesta. Sintomático.

**TRICHOTECENOS**

Los trichotecenos son toxinas producidas por muchas especies de Fusarium especialmente Fusarium tricintum, siendo la más conocida de ellas la toxina T-2. Esta micotoxina ha sido aislada de granos de maíz, trigo, cebada, arroz, avena y subproductos de ellos, pastos en pie y heno.   
  
Otras micotoxinas reconocidas son:   
  
- DON (desoxinivalenol o vomitoxina) en trigo, maíz, cebada, centeno y sub productos de ellos. También en el arroz, papa y diversos alimentos.   
  
- NIV (nivalenol) junto con la DON en trigo, cebada, centeno, avena, arroz y varios subproductos derivados.   
  
- DAS (diacetoxiescirpenol) en maíz, trigo, cebada, avena, mijo, arroz y subproductos de ellos.   
  
Dichas toxinas son estables por largo tiempo en almacenamiento, no destruyéndose por los procedimientos normales de cocción.   
  
Estos son hongos muy comunes en los granos y pastos, que bajo determinadas condiciones elaboran sus toxinas. Así muchos trichotecenos son producidos a temperatura altas o bajas; Fusaritoxina T-2 puede ser producida a 8-15ºC y en algunos casos se puede producir a temperatura bajo OºC.   
  
El crecimiento miceliar óptimo se tiene entre 20 a 24ºC para F. moniliforme y entre 25 a 30ºC para F. solani.   
  
Para incrementar la producción al máximo de sus micotoxinas es necesario oscuridad total. El grado de esporulación máxima se realiza a los 8ºC.   
  
El Fusarium es un contaminante común de pastos en pie y almacenados. El trichoteceno T-2 o fusariotoxina T-2 causa toxicosis en aves, bovinos y porcinos. Varios géneros de hongos imperfectos son productores de estas micotoxinas; entre ellos figuran los géneros Trichoderma, Trichotecium, Fusarium, Stachibotrys, Gliocadium, Myrothecium, Nigrospora, Epicoccum, Alternaria, Penicillium, Caphalos porium y Calonectria.   
  
La DL 50 en porcinos y ratas de T-2 es aproximadamente 4 mg/kg. Dietas con niveles de 16 ppm de T-2 causa retardo del crecimiento en pollos parrilleros y producción de lesiones en cavidad oral con aumento del tiempo de protrombina. Ratas albinas son severamente afectadas con dietas de 5-15 ppm.   
  
Vacas lecheras bajo alimentación de campo con pastos que contienen 2 ppm de T-2 sufren toxicosis subaguda o crónica con un 20% de muertes. Los bovinos son los más sensibles a la micotoxina T-2 y dosis de 0.1 mg/kg son letales después de 65 días. Aunque no son completos los datos de esta micotoxicosis, en su forma crónica se ha visto que no tienen efectos carcinógenos en animales de experimentación.   
  
También son micotoxinas producidas por Fusarium el Factor Emético (deoxynivalenol) y el diacetoxycirpenol. (D.A.S.). La primera provoca vómitos y la segunda diarrea, dermatonecrosis y hemorragias.   
  
**Patogenia**  
Su acción tóxica es producida por varios mecanismos:   
  
a) Tienen acción sobre la síntesis proteica, actuando en forma directa sobre la fase de transcripción y translación. Esta inhibición de la síntesis proteica se produce a través de una potente acción inhibitoria de la peptil-transferasa que impide la incorporación de los aminoácidos al comienzo de la cadena polipeptídica.   
  
b) Acción citotóxica ejerciéndola, principal-mente, en aquellos tejidos de rápido crecimiento y con un muy rápido recambio, como por ejemplo médula ósea, epitelio intestinal, gónadas y tejidos linfático.   
  
La toxina T-2 actúa sobre las células linfoideas a nivel del ADN (ésto ocurre en menor proporción en las células hepáticas puesto que ellas tienen en su interior la glutation-transferasa, la cual es capaz de catalizar la conjugación de los trichotecenos); por otra parte, la proliferación de lisosomas aumenta la actividad de las enzimas hidrolíticas (ADNasas) en las células linfoides, aumentándose la sensibilidad de éstas a la micotoxina, por lo tanto actúan como agentes inmunosupresores.   
  
c) Son teratógenas y embriotóxicas y en los animales de laboratorio, inmunosupresoras. Los efectos patológicos son similares en muchas especies.   
  
Hay alteración dérmica con inflamación y necrosis. Comúnmente hay alteraciones    
digestivas como vómitos, ulceración, necrosis oral y diarrea sanguinolenta. Hay también un efecto radiomético con granulacitopenia, anemia y descenso de las proteínas inmunitarias.

[](http://www.scielo.org.pe/img/revistas/rivep/v12n2/a13tab02g.jpg)

**Signología clínica**  
Los signos son variables pero predominan sobre el tracto digestivo, el sistema vascular y de coagulación.   
  
En la forma aguda presentan gran depresión e intensos vómitos. Esto puede progresar a diarreas, en muchos casos sanguinolentas. Los efectos necróticos epiteliales de la T-2 son salivación, estomatitis, úlceras y necrosis de boca y esófago.   
  
La elevación del tiempo de protrombina se traduce con hemorragias como hematemesis, melenas, hematomas subcutáneos e intraarticulares. Fiebre, anemia e incremento de las enfermedades infecciosas son el resultado de los efectos radiomiméticos de la T-2.   
  
**Lesiones**  
Las lesiones del contacto directo de la toxina con la boca y el esófago son inflamación, exudación y necrosis. Se forman úlceras orales, sobre todo en las aves. Hay también gastritis, enteritis, contenido intestinal sanguinolento y hemorragias de la subserosa intestinal. Puede haber hemorragias en varios órganos incluidos pulmón, corazón, vejiga urinaria, riñones, subcutáneo y articulaciones. 

**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
- Tiempo de protrombina aumentado.   
- Aumento del ácido láctico en sangre.   
- Disminución del tiempo de excreción de la bromo sulftaleína.   
- Aumento de la láctico deshidrogenasa.   
- Aumento de triglicéridos totales y colesterolemia.   
- Aumento de actividad de aspartico   
- Aminotransferasa, Alanina-amino-transferasa.   
- Aumento de fosfatasa-alcalina.   
  
El diagnóstico exacto se hace por cromatografía.   
  
El bioanálisis también es muy sensible con pequeñas cantidades de toxina T-2 (0.05 ug). Así el Test para los trichotecenos consiste en lo siguiente.   
  
- Se hace la extracción química de la toxina sobre el alimento sospechoso.   
  
- Se depila el dorso de un conejo, cobayo o rata.   
  
- Con una micropipeta se depositan 10 ug de la muestra extraída en un lugar del dorso previamente marcado.   
  
Esta operación se debe repetir a las 24 hs.   
  
- Se realiza la lectura 5 días después. Si hay trichotecenos se llega a la descamación, eritema o necrosis de la piel. Hay moléculas vegetales que pueden enrojecer la piel; en general estas inflamaciones son pasajeras. La inyección intradérmica puede dar falsos positivos.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
Bovinos:   
  
-Dicamarol: signología y lesiones hemorra-gíparas más intensas.   
  
- Diarrea viral bovina: Típicas lesiones erosivas circunscriptas a aparato digestivo.   
  
- Intoxicación por helechos (Pteridium aquilinun): restringida a la región geográfica de éstos.   
  
- Salmonellosis aguda en terneros.    
  
Porcinos:   
  
-Dicumarol y anticoagulantes similares.   
  
- Salmonellosis aguda.   
  
Lesiones orales en pollos:   
  
- Candidiasis   
  
- New Castle   
  
- Viruela   
  
**Tratamiento**  
Sintomático. Transfusiones y vitamina K. Antibióticos.

**OCHRATOXINA A - CITRININA Y ÁCIDO OXÁLICO**

La ochratoxina A y citrinina son producidas por Aspergilus ochraceus y Penicillium viridicatum respectivamente. Crecen en granos y alimentos comerciales y la Ochratoxina A también puede estar en leguminosas.   
  
Entre los substratos más corrientemente afectados, podemos citar: maíz, cebada, centeno, trigo, avena, arroz, soja, legumbres y productos elaborados con estas materias primas. En nuestra región ha sido detectada en rollos y fardos de alfalfa en cantidades vestigiales o importantes (hasta 1.000 microgramos por kg de alimento problema).   
  
La Ocratoxina A a concentraciones moderadas es nefrotóxica, pero a altas concentraciones, es también, hepatóxica. La primera afecta especialmente a porcinos y ratas. Muchos casos de estas nefrotoxinas fueron registrados en Dinamarca, Suecia, USA e Irlanda.    
  
La citrinina afecta a porcinos, equinos y ovinos. También se han descripto casos en bovinos con ambas toxinas y en pollos. El hongo Fusarium niger produce ácido oxálico en henos y granos afectando básicamente a porcinos.   
  
**Patogenia**  
La ocratoxina A es capaz de actuar mediante:   
  
- Alteración de las actividades fundamentales de las mitocondrias, particularmente del tubo contorneado proximal del riñón, lo cual es capaz de desencadenar cambios ultraestructurales y fisiopatológicos, desembocando en severas y mortales nefropatías.   
  
- Inhibición de la glucógenolisis hepática lo cual acarrea acumulación de glucógeno. También a través de su acción sobre las mitocondrias del hepatocito.   
  
- Inhibición de la respuesta inmune humoral y celular.   
  
- Es teratogénica y mutagénica y, posiblemente embriotóxica.   
  
En forma análoga a las aflatoxinas, la ocratoxina A tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis proteica, actuando en la fase de translación. Este se puede ver en las células renales principalmente, mientras que en caso de las aflatoxinas se observa a nivel hepático.   
  
La ocratoxina A actúa sobre la enzima fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa a nivel renal, degradando el mRNA codificado; de igual manera la ocratoxina A inhibe en forma competitiva a la fenil-alanil-tRNA sintetitasa, impidiendo la formación de la fenil-alanil-tRNA (compuesto vital para todos los organismos vivientes en la síntesis proteica a nivel celular).   
  
Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono la ocratoxina A se tiene:   
  
- Efecto inhibidor en la formación de glucógeno hepático.   
  
- Inhibición a nivel renal de la fosfoenol-piruvatocarboxiquinasa, produciendo una disminución de la gluconeogénesis.   
  
Sobre el metabolismo de los lípidos su acción es semejante a las aflatoxinas. También actúa en el estado III de la cadena respiratoria (fosforilación), mediante un mecanismo competitivo de la ocratoxina A por la captación del ácido dicarbónico, para el funcionamiento mitocondrial.   
  
Es bien sabido que la ocratoxina A es nefrotóxica y muy poco hepatotóxica puesto que el riñón posee un mayor número de linfocitos que el hígado, siendo éstos considerados más sensibles a la micotoxina en relación a la inhibición de la síntesis proteica. Además el hepatocito tiene la capacidad de metabolizar a la Ocratoxina A, convirtiéndola en compuestos menos tóxicos.   
  
**Signología clínica**  
Altos niveles de ochratoxina A y citrinina son primariamente nefrotóxicas. Clínicamente cursa con diarrea, polidipsia y poliurea para terminar con anuria.   
  
La ochratoxina A es eliminada por heces y orina. En esta última, las concentraciones son máximas a las 6-8 hs. después de la ingesta y descienden luego de 72 hs. También podemos agregar que el hongo Fusarium niger produce ácido oxálico en fardos y granos produciendo en porcinos signos semejantes a los descritos.   
  
**Lesiones**  
Riñones amarillos-grisáceos, con o sin edema perrirenal. Puede ocurrir descamación de las células tubulares que cursa con proteinuria.   
  
Los cambios incluyen rápida degeneración hialina, principalmente en los túbulos contorneados proximales. Puede llegar a presentarse un edema perirrenal.   
  
También hay deshidratación, edema generalizado, enteritis, necrosis y atrofia del epitelio tubular, fibrosis intersticial, esclerosis y fibrosis glomerular. Hay inhibición de la glucógenolisis hepática y también puede llegar a necrosis y degeneración del mismo órgano. Algunas limitadas experiencias indican que la ochratoxina A puede ser embriotóxica, provocando abortos en vacas lecheras.   
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
- Someter a cromatografía el alimento sospechoso.   
  
- La uremia se halla elevada en los enfermos (normal 20-40 mgr/100ml).   
  
- También está elevada la creatinina (normal 1-2 mgr/100 ml).   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Intoxicación por Yuyo colorado (Amaranthus quitensis).   
  
- Vegetales que contienen oxalatos.   
  
- Bloqueos urinarios por otras causas.

**ESLAFRAMINA**

La Eslaframina o “Factor de Salivación” es una toxina producida por el hongo Rhizotocnia leguminícola, que crece en los tallos y hojas del trébol, sobre todo el rojo (Trifolium pratense), en pie y henificado, en forma de manchitas negras. El mismo necesita para su desarrollo humedad ambiente elevada y temperatura entre 25-29 ºC.   
  
Su principio tóxico, la eslaframina, es un indol-alcaloide, que es convertible por la acción enzimática de las células hepáticas en un compuesto activo, similar farmacoló-gicamente a la acetilcolina. Esta molécula activa (indol sustituido) ejerce efectos “histaminérgicos”:   
  
a) directos, o   
  
b) liberador de histamina.   
  
Su singular signología clínica está determinada por la existencia de receptores colinérgicos en las glándulas salivales y los músculos lisos del rumen del bovino.   
  
**Signología Clínica**  
Ha sido descrita en bovinos. Presentan salivación abundante como primer signo, sobreviene también lagrimeo, anafagia, diarrea, poliuria; pueden producirse tumefacciones de párpados y otras zonas de la cara. Produce espasmo de la musculatura lisa del esófago y, consecuentemente, timpanismo gaseoso, no grave.   
  
Los signos aparecen 5 ó 6 horas después de ingerido el alimento problema, desapareciendo unas 24 h más tarde.   
  
En cobayos los signos aparecen rápidamente, 30 minutos después de administrada la toxina; posiblemente su sistema enzimático hepático la active más rápidamente. En el leucograma se encontró un aumento marcado de eosinófilos (15-30%).   
  
**Lesiones**  
No han sido descritas.   
  
**Diagnóstico**  
- Es fundamental observar las manchitas negras en las hojas y/o tallos del trébol.    
  
- Aislamiento del hongo.    
  
- El cobayo es muy sensible a la eslaframina por lo tanto la reproducción experimental en él es importante.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Intoxicación por compuesto órganos-fosforados:signos parasimpaticomiméticos.   
  
- Aftosa: vesículas en boca, ubre y espacio interdigital.   
  
- BO-CO-PA: lesiones gangrenosas en extremidades.   
  
**Tratamiento**  
Atropina y antihistamínicos. Aplicación farmacológica: se la utiliza actualmente en los novillos de feed-lot en dosis de 10, 15 ó 20 microgramos/kg.p.v., en dietas con más del 60% de concentrados como un estimulante de salivación.   
  
Nota: Trifolium sp. nos puede ocasionar:   
  
- babeo (eslaframina)   
  
- Hiperestrogenismo (fitoestrógenos).   
  
- Meteorismo, particularmente espumoso.   
  
- Ácido cianihídrico en bajas proporciones.

**CLAVICEPS PASPALIS**

**Concepto**  
Esta intoxicación produce un síndrome nervioso denominado en la Argentina “Tembleque” o “Chucho”, caracterizado por producir trastornos de la locomoción y mioclonías.   
  
**Etiología**  
El Claviceps paspalis es un hongo que parasita los vegetales del género Paspalum, entre ellos el Paspalum notatum (Gramillón, Gramilla dulce o Pasto miel), Paspalum dilatatum (Pasto de Dallas en EEUU) y Paspalum distichum (sp. africana).   
  
La esclerotia de Cl. paspalis es mucho más pequeña que la del Cl. purpurea; el tamaño es semejante a la semilla del Pasto miel (2-4 mm), es esférico, duro y oscuro. Tiene también al igual que el Cl. purpurea un ciclo asexual durante el cual segrega su “miel” y los insectos favorecen la dispersión a otras flores. Tiene también un ciclo sexual dentro de la esclerotia. Esta pasa el invierno en el suelo esperando la floración de Paspalum.   
  
El ciclo es el siguiente: La esclerotia pasa todo el invierno en la superficie de la tierra y a fines de noviembre o principio de diciembre germina en el suelo y fructifica dando peritecios que encierran esporos sexuados (ascosporos); éstos son llevados por el viento o insectos (escarabajos) hasta las flores. Los esporos germinan en las flores dando un micelio filamentoso que fructifica a su vez en esporos asexuados (conidios), se forma la “miel” y los insectos diseminan los conidios.   
  
De los conidios germina un micelio filamentoso que en determinados momentos forman los órganos de resistencia o esclerotios. Hay veces que la esclerotia está contaminada en su superficie con hongos del género Fusarium dándole los mismos un color rosado naranja. El Claviceps paspalis contiene como agente tóxico un alcaloide, el LSD y derivados químicos de éste.   
  
A estas micotoxinas tremorgénicas se las ha denominado: paspalis y paspalitrenos. Las altas temperaturas y humedad favorecen el desarrollo del hongo. El LSD (alfa oxietilamida) lo contiene la esclerotia y en mayor cantidad, cuando está el hongo en estado de micelio con toda su “miel”.   
  
**Especies afectadas**  
El bovino es la especie más afectada. Más resistentes pero también sensibles son los ovinos y equinos.   
  
**Patogenia**  
Las manifestaciones clínicas dependen de los índoles y de los derivados del LSD, los cuales estimulan el S.N.C. al interferir la función neurotransmisora en el encéfalo, particularmente cerebelo.   
  
La serotonina es el transmisor más afectado por su semejanza en la estructura química con los estimulantes tipo indol, aunque otras aminas (dopamina, norepinefrina) pueden también verse afectadas en el desequilibrio central. Algunas de estas micotoxinas disminuyen selectivamente los niveles encefálicos del GABA.   
  
**Signología Clínica**  
El tiempo de ingestión para la presentación clínica depende de la carga de Claviceps paspalis que posee el Paspalum, pero por lo general tardan 10-15 días en aparecer los signos. La morbilidad es de un 5-35%. La mortalidad es ínfima y sólo se produce por accidentes secundarios debido a la signología nerviosa (fracturas, caídas en bebederos, timpanismo gaseoso por decúbitos laterales prolongados, etc).   
  
Los signos comienzan con movimientos pendulares de la cabeza, leves temblores de los músculos del cuello, tronco y extremidades. Acercándose a los animales se observa hiperexcitabilidad al ruido (hiperacusia) y movimiento, pero no al contacto, caracterizada por orejas erguidas y aumento de los temblores. Incluso cuando la signología es muy leve los temblores sólo aparecen al excitar al animal.   
  
Animales más afectados presentan marcha rígida, con sus miembros separados y al excitarlos corren en forma característica, cayendo a raíz de la rigidez de sus miembros, quedando los posteriores extendidos hacia atrás. Hay entonces astasia y ataxia cerebelosa con dismetría, hipermetría, etc.. En la marcha los miembros anteriores se elevan más de lo normal manteniéndose en extensión haciendo el “paso de ganso”. En el decúbito los animales presentan convulsiones tónicas con sus miembros rígidos y con movimientos de pedaleo y natatorios. Dejando tranquilo a los animales a los pocos minutos se levantan persistiendo los temblores.    
  
Algunas veces aparecen leves períodos diarreicos, salivación, nistagmus y lagrimeo en el transcurso de la enfermedad. El apetito no se modifica.   
Lesiones   
  
Lo único más o menos constante es el aumento de la cantidad del líquido cefalo-rraquídeo.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Tétano: hipertonicidad muscular continua. Signos más graves.   
  
- Tetania hipomagnesémica: convulsiones tónico-clónices graves.   
  
- Intoxicación por compuestos organofosfo rados: signos parasimpaticomiméticos.   
  
- Tembladeras por otras micotoxinas.   
  
**Tratamiento**  
En casos muy severos se pueden utilizar los derivados de las promacinas como tranquilizantes, pero a la sola retirada de los animales del pasto problema, sobreviene la recuperación en pocos días.

**CLAVICEPS PURPUREA (Cornezuelo del centeno). Ergotismo**

**Concepto**  
Es una enfermedad que puede manifestarse con gangrena seca de las extremidades y estimulación a nivel central del sistema nervioso.   
  
**Etiología**  
El ergotismo como enfermedad del hombre y de los animales es conocido desde hace siglos. Es producido por un hongo, Claviceps purpurea, que contiene alcaloides causantes de la intoxicación.   
  
Dichos alcaloides se denominan ergoalcaloides por prevenir del ergot, nombre común con que se denominan las esclerotias del hongo. Los ergoalcaloides tienen como características una estructura tetracíclica llamada ergolina, derivada del indol. De esta estructura general provienen los dos grandes grupos de ergoalcaloides: los derivados del LSD y los derivados de la clavina.   
  
Es de tener en cuenta que la actividad biológica está relacionada con la presencia del LSD en la molécula del ergoalcaloide, aunque éste no se encuentre nunca libre en grandes cantidades. Los tres grupos de alcaloides se denominan: ergotoxina, ergotamina y ergonovina.   
  
Los derivados del LSD pueden sufrir un cambio en la ubicación del tomo de H del Carbono 8 de la molécula por diversas causas, cambio que recibe el nombre de epimerización. Es decir que normalmente el átomo de H del C.8 que se ubica hacia atrás del plano de la molécula, pasaría adelante, produciendo el llamado epímero de la molécula que se denomina con el sufijo “imina” en vez de “ina”. Ej: Ergotamina->Epimerización->Ergotaminina.La epimerización produce la pérdida casi total de la actividad biológica de estos alcaloides.   
  
La mayor actividad del Claviceps purpurea se debe a los derivados del LSD.   
  
**Cereales que parasita**  
Centeno, de allí su denominación “cornezuelo de centeno”, pero también puede parasitar trigo, avena, cebada, moha, pasto ovillo, Ray grass, mijo. La enfermedad no solo se da en pastoreo sino en animales alimentados con raciones compuestas por granos contaminados.   
  
**Especies susceptibles**  
La enfermedad se puede presentar en cualquier especie, pero es en bovinos donde aparece con más frecuencia.  
  
**Ciclo de Claviceps purpurea**  
En la época de floración de las gramíneas susceptibles germinan las esclerotias que han permanecido durante el invierno en el suelo. Esta germinación produce estromas oscuros en las cuales se produce el ciclo sexual del hongo. Allí se forman peritecios que contienen ascos en forma de cilindros alargados que contienen ascosporas, las cuales son expulsadas al exterior y pueden llegar a las flores de los huéspedes donde invaden el ovario, destruyendo sus tejidos. Estos son reemplazados por un micelio que produce una secreción siruposa mezclada con conidias originadas también en el micelio.   
  
Los insectos son atraídos por esta secreción y se transforman en agentes de dispersión a otras flores sanas. El micelio continúa su desarrollo transformándose en un esclerotio duro de color rosado o purpúrea oscuro, de forma curvada que puede medir de 0.5 hasta 3 cm de longitud y que ocupa el lugar donde se hubiera desarrollado el grano.   
  
**Patogenia**  
Estos alcaloides ingeridos en grandes cantidades son estimulantes del sistema nervioso central. Son las ergotoxinas las que predominan en esta acción. Absorbido en pequeñas cantidades durante un período prudencial, sobre todo la ergotamina, produce vasoconstricción de las arteriolas y lesión del endotelio capilar con la consecuencia de gangrena seca.   
  
La ergonovina es la causante del efecto oxitócico de los alcaloides, pero en la práctica este efecto se ve poco. Posiblemente se deba a que la ergonovina se produce en poca cantidad o se epimeriza fácilmente.   
  
**Signología Clínica**  
- Ergotismo agudo o convulsivo: afecta principalmente a carnívoros, caballos, ovejas y en menor frecuencia a bovinos.   
  
En ovinos se han observado que los animales inician violentas corridas, muy rápidas, dando saltos hasta caer extenuados, con los miembros rígidos y con opistótono.   
En bovinos comienza con temblores musculares, vértigo, incoordinación, envaramiento e hipersensibilidad, seguido de períodos de depresión.   
Los signos aparecen 24 h después de ingerir el tóxico.   
  
- Ergotismo crónico o gangrenoso:    
  
En bovinos: se manifiesta este síndrome 10-30 días después de comenzado a ingerir el tóxico. La acción de estos alcaloides afecta principalmente las extremidades de cola, oreja y miembros, especialmente los posteriores. En éstas hay aumento leve de la temperatura, y alopecia. Lo primero en llamar la atención son las rengueras. Al principio hay inflamación con enrojecimiento y tumefacción de las partes afectadas luego sobreviene frialdad, sequedad, insensibilidad y color azulado de la zona que luego se esfacela (necrosis por gangrena seca). La lesión por lo general nunca supera la línea metatarsiana o metacarpiana.   
  
En cerdos: se produce necrosis de la punta de las orejas y cola pero lo más interesante y grave es la hipogalactia en cerdas lactantes, con muertes secundaria de cerditos lactantes, nacimiento de crías pequeñas y/o muertas; y gran mortalidad neonatal. Si algunos de los lechones sobreviven, sufren posteriormente gangrena de los bordes de los pabellones auriculares y punta de la cola.    
  
En ovinos además de las lesiones en miembros, cola y orejas se producen úlceras y necrosis en lengua, faringe, rumen, abomaso e intestino delgado.   
  
**Lesiones**  
Las ya descritas.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- La forma aguda es difícil diferenciarla de otros episodios convulsivos; debemos confirmar la presencia de la esclerotia para hacer el diagnóstico.   
  
- En la forma crónica puede darse algo semejante en las zonas frías o de nieve (gangrena por congelación).   
  
- Pie de Festuca: relacionada con la ingesta de festuca.   
  
- BO-CO-PA (Enfermedad de los eucaliptos): presencia del hongo Clavaria en bosques de eucaliptos.   
  
- Enfermedad de Deg-Nala: relacionada a la paja de arroz.   
  
- Infecciones podales crónicas: lesiones limitadas a pezuñas y espacio interdigital.   
  
- Laminitis: afección aguda.   
  
- Selenosis crónica: deformaciones exage-radas de pezuñas.   
  
- Leptospirosis y salmonelosis crónicas: ambas pueden llegar a provocar lesiones gangrenosas muy semejantes.  
  
- Fotosensibilización: afecta piel blanca.   
  
**Tratamiento**  
Consiste en retirar los animales de la ingestión del tóxico. La forma aguda cede en 48 h al igual que la crónica siempre y cuando no se haya instalado la gangrena.

**FESTUCA ARUNDINACEA (Festuca alta)**

La primera referencia con respecto a la toxicidad de la Festuca proviene de Nueva Zelanda en 1949 donde se reprodujo la enfermedad en bovinos y ovinos a lo que se la llamó “pie de festuca” o “renguera de la festuca”. En nuestro país es en el INTA de Balcarce en 1972 donde se describieron por primera vez casos de esta intoxicación.   
  
**Etiología**  
Se ha trabajado en la Festuca buscando alcaloides del grupo de los ergoalcaloides pero no se los había detectado en un principio. Se encontró un alcaloide denominado lolina, del grupo pirrolizidínico pero que no tenía acción hepatotóxica como, por ejemplo, los alcaloides del senecio.   
  
Se encontró también otro alcaloide diazofenantrénico denominado perlolina que tiene la particularidad de inhibir la digestibilidad de la celulosa “in vitro” y, también, “in vivo” por destrucción de parte de la flora ruminal, factor éste importante si se tiene en cuenta la pérdida de peso que sufren algunas veces los animales que pastan en Festuca. También se encontró en la misma, muchas especies de hongos: Stemphylum, Claviceps purpurea, Fusarium tricintum, Aspergillus terreus y sus toxinas, Acremonium coenophialum y sus toxinas.   
  
Fueron descubiertos posteriormente en la Festuca hongos sistémicos como Balansia epichae y elementos tóxicos denominados tetraenos; Epichoe styplina.   
  
En la actualidad se utiliza la cantidad detectada de ergovalina como una medida de la contaminación endofítica de la semilla de festuca.   
  
**Especies afectadas**  
Bovinos, ovinos y equinos. No se han producidos efectos tóxicos en porcinos que han permanecido largo tiempo en Festuca tóxica para bovinos.   
  
**Signología clínica**  
Después de un período que puede ir de 6-14 días (hubo casos en que se necesitó 6 meses de ingestión) aparecen los mismos signos del ergotismo crónico (Ver Claviceps purpurea). Esta enfermedad llamada “pie de Festuca” o “cojera por Festuca” afecta particularmente a la extremidad distal de los 4 miembros, algo por encima de la articulación del menudillo.   
  
Es más frecuente en el bípedo posterior, especialmente el miembro derecho. Puede afectar, también, la punta de la cola y extremo de las orejas.   
  
Histológicamente es posible constatar la reducción de la luz de las arteriolas de pequeño calibre por el aumento en el espesor de la pared del vaso sanguíneo a causa de la hipertrofia muscular de tipo concéntrica, con ulterior reducción de la luz vascular (orejas, punta de la cola, partes distales de los miembros, riñón, etc.) En esta enfermedad es importante la disminución de peso que sufren los animales. Hay un incorrecto aprovechamiento endorrumial de la celulosa (perlolina?), como así también una falta adecuada del aprovechamiento de Cu, lo cual no puede ser mitigado por su mayor ingestión “per os”.   
  
A condiciones toxicológicas iguales, la enfermedad aparece más fácilmente en invierno. La mortalidad es aproximadamente de un 10% aunque puede ser mayor. La recuperación es rápida si se retiran los animales del tóxico.   
  
Además de este síndrome clásico puede aparecer otro conjunto de signos correspondientes a distermia, caracterizada por una alta temperatura corporal que obliga a los animales a su permanencia en sombras, lagunas y barro.    
  
El pelo es largo (hipertricosis), hirsuto y se presenta bastante erecto (“asoleado”). Esto es bastante característico. Además, hay disminución notable de peso, de la producción de leche y bajos tenores de prolactina en sangre.   
  
**Sialorrea y disnea**  
Este síndrome es más frecuente en verano. Ocurre una vaso-constricción general que impide la eliminación de calor por piel; esta disipación calórica se agravaría por la erección de pelos (fenómeno posiblemente reflejo por la vasoconstricción).   
  
El organismo respondería a esta primera retención del calor con aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la temperatura corporal y ritmo cardíaco normal o inferior al normal. A excepción del ritmo cardíaco los demás signos son semejantes al estrés calórico. Histopatológicamente se puede constatar la lesión descrita precedentemente, pero en este caso afecta a las arterias de mediano calibre (riñón, piel, pulmón).   
  
Se ha determinado en los animales afectados una gran cantidad de metabolitos DOPAminérgicos y SEROTOminérgicos en los tejidos de la hipófisis; y metabolitos del 5-hidroxi-triptofano en los tejidos de la epífisis (o pineal) relacionando estos cambios detectados en el cerebro con producción animal disminuida y niveles de prolactina en suero sanguíneo disminuidos.   
  
Yeguas preñadas alimentadas con Festuca sufren involución de la glándula mamaria y partos distócicos, muerte perinatal y abortos. Esto debido a que la placenta sufre una alteración en su constitución histológica aumentando notablemente su grosor y resistencia (semejante a cuero) de allí que la misma impide el nacimiento del potrillo por su inelasticidad y dureza. También los partos son incompletos (“no largan el potrillo”) y cuando los mismo nacen las yeguas no lo suelen “tomar”. Menores niveles de prolactina en sangre (agalactia). También hay yeguas con incoordinación del tren posterior.   
  
**Profilaxis**  
Dejar pastorear el potrero problema sólo por 1-2 semanas. Luego retirarlos durante unos 10-15 días. Rotación contínua con alta carga animal.   
  
Toques medicamentosos: dosis orales de metoclopramida (antagonista de la dopamina) aumentó los niveles séricos de la prolactina en novillos pastoreando Festuca con infestación micótica endofítica.   
  
Se deduce que procesos dopaminérgicos pueden estar involucrados en la intoxicación por festuca. En cambio, en ovejas afectadas por el síndrome “asoleamiento” se redujeron sus signos clínicos con cimetidina, un bloqueador de las funciones oxidativas.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Ergotismo: relacionado con el hongo Claviceps purpurea.   
  
- BO-CO-PA: relacionado con el hongo Clavaria en bosques de eucaliptos.   
  
- Intoxicación crónica por As: grietas y fisuras en piel (actualmente poco frecuente)   
  
- Aftosa: vesículas en boca, pezones y espacios interdigitales.

**RAMARIA-FLAVO-BRUNESCENS. MAL DE LOS EUCALIPTOS (BO-CO-PA)**

Es una enfermedad gangrenosa que afecta bovinos y ovinos. Fue comunicada en Brasil, Uruguay y Argentina.   
  
La enfermedad es producida por la ingestión de macrohongos del género Clavaria (Ramaria-flavo-brunescens) que crecen en la sombra de los Eucaliptos (mal de los eucaliptos). Se sospecha que los macrohongos Clavaria serían colonizados por microhongos productores de ergotoxinas. El macrohongo tiene forma de coliflor, y puede alcanzar 8-10 cm de alto por 6-8 cm de ancho. Es de color amarillo-ocre. Tiene una vida media de 5-10 días dependiendo de las condiciones climáticas ambientales, cuando envejece se va secando y tomando un color marrón. Según trabajos experimentales la administración diaria de 20 gr/kg de peso de hongos durante 18 días produce la muerte y dosis de 36 gr/kg puede causar muerte con una sola dosis en un bovino adulto.   
  
**Signología clínica**  
Hay estomatitis y sialorrea hasta llegar a disfagia. Las úlceras están en el dorso de la lengua, encías y labios (preferentemente en la comisura). Todas estas lesiones provocan una marcada anorexia y rápida pérdida de peso. También sobrevienen costras en morro y ollares.   
  
Hay conjuntivitis y hasta hemorragias en la cámara anterior y posterior del ojo con ceguera. Pueden llegar a la queratitis.   
  
Se produce necrosis de la punta de la cola con la caída de sus pelos. A los 7-8 días (según la cantidad ingerida) se produce el desprendimiento de cuernos y más tarde de pezuñas lo que va precedido de claudicaciones.   
  
**Lesiones**  
Además de las mencionadas en boca, cola y pezuñas se presentan abomaso congestivo y con úlceras pequeñas. Los pulmones pueden presentarse congestivos de aspecto marmolado y enfisematoso. Los cobayos son interesantes para reproducir la enfermedad ya que ocurren las úlceras en boca.

**FUSARIUM MONILIFORME (LEUCOEN- CEFALOMALACIA EQUINA)**

**Concepto**  
La ingesta de granos de maíz enmohecido por Fusarium moniliforme (F. verticiloides) provoca en caballos una enfermedad con signos nerviosos denominada leucoencefalomalacia.   
  
**Etiología**  
Bajo adecuada condiciones de temperatura y humedad, crece sobre los granos de maíz (en planta o almacenada). El mismo produce una toxina con acción dañina sobre la sustancia blanca del cerebro. También se describen casos donde junto con las alteraciones nerviosas ocurre daño hepático e ictericia. El “bicho taladrador del maíz”, con los daños que provoca sobre éste, ayudaría al desarrollo del hongo.   
  
Son los caballos y mulos la especies donde se produce la enfermedad; también son sensibles los conejos.   
  
**Signología clínica**  
Pueden producirse muertes bruscas, pero por lo general va precedida de los siguientes signos: Aparente ceguera, con corridas de los animales en el potrero. Parálisis facial con caída del labio, protusión lingual y, no siempre, parálisis faringea con disfagia.   
  
Algunas veces gran somnoliencia e indiferencia al medio. Otras veces los animales se presentan hipersensibles, realizando rotaciones en círculos, con temblores musculares de los muslos, ataxia y pueden caer en decúbito lateral con movimientos de pedaleo y natatorio. Al último sobreviene depresión.   
  
Se describen algunos casos en que a los signos nerviosos lo acompañan un síndrome hepatotóxico con ictericia, edema subcutáneo y patológicamente cirrosis hepática.   
  
**Lesiones**  
Macroscópicas: hay áreas focales de leucoencefalomalacia que se sitúan frecuentemente en los polos frontales de los hemisferios cerebrales.   
  
Hay cavitaciones de unos pocos cm de diámetro hasta de gran tamaño, con sus bordes irregulares y áreas de reblandecimiento. Numerosas hemorragias rodean a las lesiones de encefalomalacia.   
  
Médula espinal: poliomalacia.   
  
Microscópicas: hay desintegración marcada de la sustancia blanca del cerebro, desapareciendo los elementos tisulares y quedando residuos celulares en las cavitaciones vacías. Estas cavitaciones están rodeadas por edema y hemorragias. Estas mismas lesiones se observan en la sustancias gris medular.   
  
Los vasos sanguíneos vecinos a la lesión tienen infiltraciones perivasculares, consistentes en eosinófilos y células plasmáticas. 

**Diagnóstico diferencial**  
- Leucoencefalomalacia con lesión nigropalidal (Cordy) (cerebro-globo pálido-substancia negra). Se presentan en equinos alimentados con Cardo estrellado o abrepuño (Centaura solstitialis).   
  
También hay descritos casos de intoxicaciones por Helechos (Pteridium aquilinum) el que produciría una carencia secundaria de vitamina B1, con su consiguiente encefalomalacia.   
  
- Encefalomielitis equina, forma letárgica.   
  
- Botulismo.   
  
- Rabia paresiante.   
  
**Tratamiento**  
Las lesiones son irreversibles por lo tanto no existe tratamiento específico.

**IPOMERONA**

Es una toxina producida por Fusarium solani, hongo que parasita las batatas. Afecta a los bovinos.    
  
Dicho hongo produce la transformación de una sustancia de las batatas que termina en ipomerona, sustancia que tiene toxicidad pulmonar produciendo edema pulmonar, membrana hialina, neumonitis, etc.

**DICUMARINA. INTOXICACIÓN POR TRÉBOL BLANCO (MELILLOTUS ALBA)**

**Concepto**  
Se caracteriza esta intoxicación por producir una alteración en el sistema de coagulación (hemostasia) con la consecuencia de hemorragias generalizadas internas y externas, determinando un síndrome purpúrico.   
  
**Etiología**  
El trébol blanco o dulce (Melillotus alba) y en menor cantidad el trébol amarillo (Melillotus officinalis) poseen como constituyente normal una sustancia denominada cumarina o cumarol. La misma bajo la acción de ciertos hongos que desarrollan por efecto de la humedad se transforma en dicumarina o dicumarol, sustancia con acción anticoagulante y altamente tóxica; tal es así que un derivado de la misma, la warfarina, se utiliza como rodenticida.   
  
Esta transformación de cumarina en dicumarina tiene lugar en el trébol henificado húmedo, ya que esta condición predispone al ataque de mohos de los géneros: Mucor, Penicillium, Fusarium y Aspergillus (todos requieren O2 para el desarrollo); por esta razón se la considera una micotoxina. En el trébol en planta puede producirse una ínfima transformación que no llega a producir alteraciones en el animal. Las diversas variedades del trébol blanco difieren en su contenido en cumarina, así la variedad cumino posee poca y la ártica es muy rica en el mismo.   
  
La frecuencia de esta enfermedad está en aumento en nuestro país debido al auge que ha tenido el trébol en los últimos años, sobre todo en las zonas marginales donde se lo henifica en forma de “rollos” de gran tamaño lo que favorece el desarrollo fúngico. También es difícil obtener heno bien seco de este vegetal debido a la suculencia de sus hojas y tallos.   
  
**Especies susceptibles**  
La enfermedad se da más frecuentemente en bovinos y dentro de éstos en los jóvenes. Además de ser sensibles, es la especie que más en contacto está con este tipo de forraje. También son sensibles los ovinos, porcinos y conejos (como animales de experimentación). Los equinos son bastante resistentes.   
  
**Patogenia**  
La dicumarina realiza su acción tóxica impidiendo la formación de protrombina o Factor II en el hígado; esta acción se debe a su competencia con la vitamina K la cual interviene en la síntesis de la protrombina. La falta de ésta, hace que no se realice normalmente la coagulación sanguínea, además, se produce una depresión de los factores VII, IX y X, disminuye la capacidad conglomerante de las plaquetas y ocasiona dilatación de los capilares con aumento de su permeabilidad. Todo ésto hace que ante cualquier traumatismo por simple que sea, se produzcan hemorragias que en algunos casos llegan a ser fatales.   
  
Esta micotoxina se elimina por la leche y posee la capacidad de atravesar la placenta. Los terneros recién nacidos provenientes de una madre con una gestación normal adolecen de una hipoprotrombinemia natural y transitoria clínicamente no manifiesta. Esta circunstancia normal es agravada en estos casos particulares de micotoxicosis.   
  
La interferencia en la síntesis de los factores de coagulación resulta de la acumulación de un metabolito natural inhibidor de la vit. K (una naftoquinona -vit.K- 2,3 epóxido). Normalmente este epóxido es reducido a vit. K, pero en presencia de dicumarol, este inhibe la reductasa y por ende su reducción.



**Signología clínica**  
Los signos son muy variados ya que dependen del lugar de asentamiento de las lesiones. Para la aparición de los primeros signos debe pasar un tiempo que va de 7 a 30 días desde el comienzo de la ingestión del tóxico. Esto depende del porcentaje de dicumarina contenido en el forraje y la cantidad que ingieren los animales. En el heno la cantidad de 0.0026% ya es nocivo, al igual que la ingestión de 2 mg/kg/día.   
  
Las manifestaciones más comunes, sobre todo en terneros, son pérdida del estado general, melenas en materia fecal, rengueras y manqueras, éstas últimas por la ubicación de los hematomas en los miembros. Las muertes sin signos premonitorios son muy frecuentes. Pueden aparecer rinorragia y/o epistaxis, hemoptisis, hematuria, gastrorragia y enterorragia, con aparición de melena y/o disentería. La temperatura rectal está dentro de los límites normales.   
  
Hay taquicardia y polipnea debido a la intensa anemia. A causa de ésto las mucosas presentan un color blanco porcelana. Se producen hemorragias copiosas en tejido subcutáneo y planos intermusculares, sobre todo en los lugares más expuestos a golpes. Estos hematomas producen dolores y molestias que en caso de estar ubicados en los miembros producen claudicaciones. Estos por lo general son visibles de forma tal que aumenta el tamaño del lugar que toman, a la palpación son fríos, casi indoloros y hay ausencia de crepitación.   
  
En terneros que se alimentan a través de enrejados los hematomas aparecen en cabeza y cuello. En vacas de ordeñe suelen ser comunes los hematomas en tarsos (por efecto del “maneado”) y costillares (roces con bretes de ordeñe). Si dichos hematomas son superficiales se pueden hacer una punción exploratoria de la que fluirá sangre muy pálida, de este modo se confirmaría su diagnóstico.   
  
Se pueden producir hemorragias alrededor de las vísceras provocando compresión y timpanismo. Las hemorragias también pueden producirse en cerebro con la consecuencia de signos nerviosos como paresia, ataxias, convulsiones y muertes. Las heridas accidentales o quirúrgicas producen hemorragias que pueden ser mortales. En vacas en lactancia la leche puede ser sanguinolenta (hemolactia por lactorragia).   
  
La dicumarina atraviesa la barrera placentaria, presentándose nacimientos de animales con hemorragias fatales en encías y ombligos. Los terneros pueden morir asintomáticamente en los primeros días de vida o pueden presentar cualquiera de los variados signos descritos. Se ha comprobado que los recién nacidos son los más sensibles a la enfermedad y la misma puede ser causa importante de muertes perinatales.   
  
**Lesiones**  
Olor “dulzón” del cadáver. Intensa anemia, sangre muy acuosa, pálida que no coagula. Se comprueban hemorragias en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en tejido subcutáneo, intermusculares, peritoneo, pericardio, cerebro, contenido intestinal, subcapsular en riñones.   
  
Los órganos que no están afectados por hemorragias se presentan sumamente pálidos y exangües, especialmente los pulmones. El hígado tiene color ocre pálido.   
  
Los terneros de pocos días pueden presentar cualquiera de las lesiones mencionadas; además en el ombligo muchas veces hay un hematoma globoso de 7-8 cm de diámetro.   
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
El recuento de glóbulos rojos suele llegar a 1.2 mill/ml. Son útiles la determinación de los tiempos de sangría, de coagulación y de protrombina los que se hallan aumentados.   
  
- Tiempo de sangría normal: 2-4 minutos.   
  
- Tiempo de coagulación normal: 3-10 minutos a 20ºC.   
  
El tiempo de protrombina precede al de coagulación por lo tanto es una buena prueba pronóstica; el mismo se mide en segundos y los normales son: 28 en bovinos, 18 en equinos 16 en cerdos, gatos, ovinos y 10 en perros.  
  
El tiempo de protrombina está dado por el tiempo de coagulación del plasma oxalatado tras agregarle una cantidad óptima de calcio (recalcificación) y trombo-quinasa. Cuanto menos protrombina hay en el plasma más lenta es la coagulación. La sangre para esta prueba debe ser recolectada en tubos que contengan 1 parte de citrato de sodio y 9 partes de sangre. La prueba debe hacerse rápidamente o bien guardarse la sangre refrigerada. El tiempo de protrombina está aumentado antes que aparezcan los signos clínicos.   
  
Es bueno utilizar conejos para probar la inocuidad o no de un heno, alimentándolos exclusivamente con éste e ir verificando diariamente el tiempo de sangría (normal 2-4 minutos).   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Mancha en terneros: Esta cursa con hipertermia al comienzo, las tumefacciones son calientes, crepitantes; hay intensa toxemia. Lesiones oscuras con gas.   
  
- Parasitosis gastrointestinales y coccidiosis en terneros: se pueden descartar por análisis coprológico, pero la mayoría de las veces suelen coexistir noxas y debemos evaluar quién es la causante de enfermedad.   
  
- Lesiones traumáticas primarias se deben descartar cuando ocurren en un solo animal.   
  
- Aflatoxinas, rubratoxinas, trichotecenos y stachybotris pueden producir síndromes hemorragíparos pero nunca de tanta magnitud.   
  
- Intoxicación por rodenticidas a base de anticoagulantes (warfarinas y pindonas).   
  
- Seneciosis en bovinos excepcionalmente puede provocar alteraciones hemorra-gíparas leves.   
  
- Síndrome purpúrico trombopático.   
  
- Síndrome purpúrico capilariopático.    
  
**Tratamiento**  
Como primera medida se debe suspender el heno tóxico. Los animales se deben manejar suavemente, sin golpes y evitando los traumatismos. El tratamiento adecuado es la administración de vitamina K en dosis masivas; no se justifica la administración de otro tipo de coagulantes debido a la falta de protrombina. La administración de vitamina K se debe realizar en dosis única de 400 mg en terneros, preferentemente por vía intravenosa y con aguja muy fina evitando traumas.   
  
La vitamina K1 es superior a la menadiona (vitamina K3 sintética). La vitamina K comienza a invertir la hipoprotrombinemia rápidamente. Además se deben realizar transfusiones de sangre entera a razón de 10 ml/kg.p.v., debiendo repetirse si fueran necesario. Las transfusiones tienen un resultado espectacular no sólo en la reversión de los signos sino también en la reabsorción de los hematomas; las mismas son prioritarias en el tratamiento ya que reponen protrombina en forma inmediata y directa.   
  
**Profilaxis**  
El heno de trébol debe ser preparado en perfecto estado de desecación y bien conservado. Según algunas pruebas experimentales el trébol henificado tóxico administrado en 1 parte y 3 partes de otro heno no provocaría alteraciones; no obstante todas estas posibilidades varían según la cantidad de dicumarina presente.

**ESPORIDESMINA (ECZEMA FACIAL)**

**Sinonimia**  
Intoxicación por Pithomices char-tarum. Intoxicación por el hongo de la pradera. Dermatitis facial.   
  
**Concepto**  
Es una dermatitis fotodinámica secundaria que ocurre bajo condiciones naturales en ovinos y bovinos, causada por un agente hepatotóxico, la esporidesmina, micotoxina presente en las esporas del hongo Pithomices chartarum, el cual aparece en otoños húmedos y cálidos en la cama de la pradera.   
  
La enfermedad corresponde a una fotosensibilización secundaria o hepatógena, debido a que el agente fotodinámico (filoeritrina) llega a la sangre periférica a consecuencia de cambios patológicos que ocurren en el hígado.   
  
**Etiología**  
La esporidesmina es la micotoxina contenida en los esporos del hongo Pithomices chartarum. Este se halla formando colonias que pueden manifestarse macrocópicamente como polvo negruzco o manchas negras en las hojas de los vegetales, pero esta característica no siempre se ve y tampoco es exclusiva de este hongo.   
  
Las especies vegetales que preferentemente son colonizadas son: Ray grass perenne (Lolium perenne), Trébol blanco (Trifolium repens), Trébol rojo (Trifolium indicus), diversas especies de Lotus, Paspalum y centeno; pero también pueden intervenir otros vegetales.   
  
**Epizootiología**  
Los esporos del hongo se encuentran entremezclados con el material vegetal muerto que se halla formando la “cama” de la pradera. El período de incubación desde la contaminación de la pastura hasta la esporulación, son generalmente, cuatro a cinco días.   
  
El eczema facial ocurre en gran escala solamente cuando en el pasto abundan plantas y hojas recién muertas, durante tiempo húmedo y cálido, el cual favorece la invasión masiva por parte del hongo. Suele plantearse este problema en otoños, después de veranos cálidos y secos, con pastos prácticamente consumidos, cuando caen lluvias copiosas, sobre un terreno aún caliente.   
  
**Patogenia**  
La esporidesmina produce hepatitis tóxica aguda y obstrucción biliar con insuficiencia hepática grave que se manifiesta por pérdida del estado general, ictericia intra y posthepática y fotosensibilización secundaria o hepatógena.   
  
Específicamente se produce una colangitis obstructiva que resulta de una hiperplasia de los conductos biliares, fibrosis y atrofia de las células hepáticas, causando un deterioro en la excreción de la filoeritrina y la bilirrubina. Por lo tanto esta inflamación resultante de los conductos biliares y la colangiolitis obliterante progresiva disminuye lentamente la velocidad del flujo biliar hasta niveles prácticamente despreciables al términos de 14 días.   
  
La esporidesmina es excretada sin modificaciones en elevadas concentraciones por bilis y orina, produciéndose edema y hemorragia en la mucosa vesical y uretral. El agente fotodinámico es la filoeritrina, producto metabólico normal de la clorofila, que es retenida por los tejidos, debido a la dificultad de su excreción a través de los conductos biliares lesionados.   
  
La frecuente observación de que tan sólo la parte izquierda del hígado se halla involucrada en el proceso se explica porque la toxina se deposita solamente en ciertas partes del hígado a favor del flujo laminar por el sistema porta. En el caso particular de los bovinos se sabe que la vena porta lleva sangre procedente del estómago, duodeno anterior, bazo y de la mayor parte del colon menor a su mitad izquierda, mientras que a la mitad derecha arriba sangre procedente de yeyuno e íleon (no sucede lo mismo en ovinos).   
  
**Signología clínica**  
La morbilidad es alta y la mortalidad puede llegar al 10%. La incidencia es mayor en vacas lecheras en producción ya que dichos animales ingieren mayor cantidad de alimento diariamente y lógicamente mayor cantidad de toxina.   
  
Los animales afectados desarrollan toxicidad rápidamente. Los fenómenos fotosensibles aparecen unos diez días después de iniciada la ingestión. La enfermedad se caracteriza inicialmente por epíforas, irritabilidad, descarga nasal e intensa ictericia. Suele haber edema de párpados, papada y patas. La temperatura está aumentada. Hay taquicardia y disnea leve. Puede llegar a haber signos nerviosos que se manifiestan por excitación y agresividad.   
  
El animal sacude la cabeza violentamente, hay repetidos signos de prurito y tenesmo urinario. La excitación se magnifica también por el intenso ardor cutáneo, a causa del cual los animales se tiran sobre alambrados, cocean objetos, se introducen en bebederos o charcos y mueven enérgicamente la cola. La vulva se presenta edematizada, con su mucosa de color naranja. La caquexia es frecuentemente observada debido a la insuficiencia hepática, seguida por la muerte en unos pocos días.   
  
Cuando las afectadas son las vacas lecheras, ellas muestran primariamente una merma de su producción láctea; bajo una exposición moderada al sol los pezones y la ubre se tornan enrojecidos y pruriginosos, frecuentemente terminan con mastitis.   
  
En su comienzo los animales se muestran excitados, se echan y se levantan, caminan trechos cortos y se echan nuevamente; realizan movimientos enérgicos de colas y orejas. Al segundo día se presenta un babeo considerable (ptialismo con sialorrea), presencia de mucus en los ollares y secreción seropurulenta en la conjuntiva; al tercer día aparece la inflamación de párpados y abundante secreción seropurulenta. El morro se presenta hiperstésico y muy congestivo, el animal se torna apático y con anafagia. La orina es oscura, Las mucosas están congestivas, edematosas e ictéricas, presentándose de color anaranjado. Las partes de piel despigmentadas son gravemente afectadas manifestándose con eritema, exudación (pelos aglutinados por un líquido seroso amarillento) y necrosis; al tacto se presenta engrosada, áspera y sin flexibilidad, luego comienza a desprenderse dejando cruentas zonas sangrantes. Se presenta a veces claudicaciones con infosura en animales muy afectados.   
  
En ovinos los signos preliminares son rápidamente seguidos (24 horas después) por edema de orejas, párpado y cara, frecuentemente también hay edema de corona, parte medial de miembros posteriores y vulva. La dermatitis puede desarrollarse sobre áreas dérmicas no protegidas por lana, con formación de vesículas y exudación de suero. A los pocos días las áreas afectadas se vuelven necróticas y costrosas, también se desarrolla ictericia. La eliminación de la toxina por orina puede ser causa de cistitis y uretritis que se manifiesta con polaquiuria, signo que va a preceder a la fotosensibilización. Así también puede ocurrir diarrea.   
  
La toxina no se elimina por leche. Importante son también los efectos que producen bajos niveles de esporidesmina que no alcanzan para producir fotosensibilización, pero la hepatotoxicidad leve es causa de descenso en la producción láctea, infertilidad, abortos y mastitis. Incluso estas alteraciones la pueden sufrir los animales luego de pasado el período agudo de la enfermedad, debido a las lesiones hepáticas residuales. Estos hígados recuperan en gran parte su funcionamiento con la formación de nuevas células hepáticas, pero frente a estrés como por ejemplo el parto, pueden estas vacas sufrir graves alteraciones y hasta muerte por insuficiencia hepática aguda.   
  
**Lesiones**  
Macroscópicamente se presenta una dermatitis de aspecto hemorrágico en morro, párpados, pliegue ano caudal, glándula mamaria y borde de pezuñas; termina con descamación y grandes zonas de necrosis de piel en la partes blancas de la misma. Son más severamente afectadas las razas Holando y Hereford, mientras que las razas de pelaje colorado o negro (Shorton y A. Angus) se afectan con menos intensidad y sólo se pueden presentar lesiones en ollares, párpados, orejas y vulva, como así también algunos casos en la periferia de la marca a fuego. Hay ictericia en cavidad abdominal.   
  
El hígado se presenta hipertrofiado, con sus bordes redondeados, finamente moteado, con la coloración amarilla verdosa por retención de los pigmentos biliares. Se halla afectada preferentemente la parte izquierda. La vesícula biliar presenta congestión de mucosa y edema de submucosa; puede estar distendida por bilis normal o mezclada con mucina (blanquecina).   
  
Los riñones están oscuros y con lesiones graves, hay inflamación de tipo necrotizante en uréteres y vejiga. La orina es de color amarillo oscuro. Es frecuente observar esplecnomegalia.   
  
Microscópicamente en hígado hay lesiones de colangiolitis y colangiohepatitis aguda con mínima reacción leucocitaria; los tractos portales se hallan engrosados por tejidos fibrosos y por la activa hiperplasia de los conductos neoformados que siguen el proceso para la recanalización de los conductos ocluidos. Hay cierto grado de necrosis de los hepatocitos, con fibrosis perilobulillar, obliteración de los conductos biliares y atrofia de las células hepáticas por presión. Hay hiperplasia cortical de las adrenales y aparición de placas escleróticas en la íntima de las arterias, venas y linfáticos del hilio hepático. Se observa bilis en los túbulos renales. Vacuolización esponjosa del tejido encefálico.   
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
La bilirrubina total esta aumentada a 1-2 mgr/100 ml (Normal 0.30 mgr/100 ml). También se produce elevación de las enzimas hepáticas: sorbitol deshidrogenasa (SD) (normal 0-5 U.I./ml), arginasa (normal 0.1-1.8 U.I./ml) y ornitina de carbamiltransferasa (OCT) (normal 1.1 U.I./ml). También la transaminasa glutamioxalacética (GOT) o AST pueden estar elevadas. Pero sumamente específica de los conductos biliares es la elevación de la gama glutamil tranpeptidasa (GGT) (normal 5 U.I./100 ml) cuya elevación nos indica en forma bastante certera una coléstasis intrahepática.   
  
Frente a la sospecha de Pithomices chartarum debemos buscar esporas en los tallos y hojas muertas que constituyen la “cama” de la pastura que es donde suelen desarrollarse. Se debe recolectar este material para investigarlo en el laboratorio de la siguiente manera:   
  
- A una pequeña porción del mismo colocada en un tubo de ensayo se le agrega agua y una gota de detergente, luego se agita, se filtra (con colador) y se centrifuga.   
  
- Se observa el centrifugado con 400 aumentos. Las esporas tienen forma de barril o granada de mano con septas transversales y longitudinales; miden entre 15-45 micras de longitud por 8-18 micras de ancho. Las septas transversales suelen ser 1-3 y las longitudinales 0-2. Hay esporas semejantes como la Alternaria con forma de pera y estriaciones transversales y longitudinales; y otras en forma de barril pero sin estas tabicaciones.   
  
El método para contar esporas modificado por F. Riet Alvariza consta de lo siguiente:   
  
- 1 gr de pasto seco al que se le agrega 50 ml de agua destilada y una gota de detergente. Se agita y se filtra.   
  
- Se centrifuga 10 minutos a 2,500 r.p.m.   
  
- Se quita el sobrenadante hasta que quedan 10 ml.   
  
- Se agitan estos 10 ml y con el mismo se carga una cámara cuenta glóbulos blancos.   
  
- Se comienza el conteo, cada espora encontrada en el cuadrado compuesto por 16 cuadraditos corresponde a 100,000 esporas por gr de pasto seco.   
  
- En cada llenada de cámara se cuentan los cuatro grandes cuadrados (compuestos cada uno por 16 cuadraditos) y se anota el número de esporas encontradas en cada uno de los grandes cuadrados. Esta operación se realiza tres veces (llenado de cámara) por lo tanto al final de la misma habremos contado 12 grandes cuadrados. Sumamos el número de esporas encontradas en los mismos y dividimos por 12 (número de cuadrados contados y luego lo multiplicamos por 100,000 (1 espora es igual a 100,000 esporas por gr de pasto).  
  
Cifras superiores a 100,000 esporas por gr de pasto son peligrosas y debe evitarse que los animales pastoreen en ese potrero.   
  
**Diagnóstico diferencial**  
- Fotosensibilización por otras etiologías que si es primaria no habrá ictericia, compromiso hepático, ni serán tan graves los signos y lesiones.   
  
- Quemaduras.   
  
- Sarna, piojos, dermatomicosis, dermato-fitosis, dermatofilosis, e hiperqueratosis (todas de evolución crónica).  
  
- Aftosa: las vesículas en pezones y espacio interdigital son importantes.   
  
- Bo-co-pa: hay lesiones gangrenosas en extremidades.   
  
**Pronóstico**  
Reservado.   
  
**Tratamiento**  
El tratamiento sobre hígado no tiene muchas posibilidades de éxito debido a la intensa lesión que se produce. La aplicación de glucosa y metionina ayudan a la evolución favorable.   
  
Para las lesiones dérmicas ver fotosensibilización.   
  
**Profilaxis**  
Se han utilizado las fumigaciones de los potreros con tiabendazoles destruyendo los esporos de Pithomices chartarum con éxito, pero resulta muy caro este procedimiento.   
  
En ovinos se realizaron ensayos con la administración de sales de zinc en dosis bastante elevadas, las que protegieron a los tejidos de los efectos de la hepatotoxina, pero dichas dosis de zinc estuvieron muy cerca de llento) y necrosis; al tacto se presenta engrosada, áspera y sin flexibilidad, luego comienza a desprenderse dejando cruentas zonas sangrantes. Se presenta a veces claudicaciones con infosura en animales muy afectados.   
  
En ovinos los signos preliminares son rápidamente seguidos (24 horas después) por edema de orejas, párpado y cara, frecuentemente también hay edema de corona, parte medial de miembros posteriores y vulva. La dermatitis puede desarrollarse sobre áreas dérmicas no protegidas por lana, con formación de vesículas y exudación de suero. A los pocos días las áreas afectadas se vuelven necróticas y costrosas, también se desarrolla ictericia. La eliminación de la toxina por orina puede ser causa de cistitis y uretritis que se manifiesta con polaquiuria, signo que va a preceder a la fotosensibilización. Así también puede ocurrir diarrea.   
  
La toxina no se elimina por leche. Importante son también los efectos que producen bajos niveles de esporidesmina que no alcanzan para producir fotosensibilización, pero la hepatotoxicidad leve es causa de descenso en la producción láctea, infertilidad, abortos y mastitis. Incluso estas alteraciones la pueden sufrir los animales luego de pasado el período agudo de la enfermedad, debido a las lesiones hepáticas residuales. Estos hígados recuperan en gran parte su funcionamiento con la formación de nuevas células hepáticas, pero frente a estrés como por ejemplo el parto, pueden estas vacas sufrir graves alteraciones y hasta muerte por insuficiencia hepática aguda.   
  
**Lesiones**  
Macroscópicamente se presenta una dermatitis de aspecto hemorrágico en morro, párpados, pliegue ano caudal, glándula mamaria y borde de pezuñas; termina con descamación y grandes zonas de necrosis de piel en la partes blancas de la misma. Son más severamente afectadas las razas Holando y Hereford, mientras que las razas de pelaje colorado o negro (Shorton y A. Angus) se afectan con menos intensidad y sólo se pueden presentar lesiones en ollares, párpados, orejas y vulva, como así también algunos casos en la periferia de la marca a fuego. Hay ictericia en cavidad abdominal.   
  
El hígado se presenta hipertrofiado, con sus bordes redondeados, finamente moteado, con la coloración amarilla verdosa por retención de los pigmentos biliares. Se halla afectada preferentemente la parte izquierda. La vesícula biliar presenta congestión de mucosa y edema de submucosa; puede estar distendida por bilis normal o mezclada con mucina (blanquecina).   
  
Los riñones están oscuros y con lesiones graves, hay inflamación de tipo necrotizante en uréteres y vejiga. La orina es de color amarillo oscuro. Es frecuente observar esplecnomegalia.   
  
Microscópicamente en hígado hay lesiones de colangiolitis y colangiohepatitis aguda con mínima reacción leucocitaria; los tractos portales se hallan engrosados por tejidos fibrosos y por la activa hiperplasia de los conductos neoformados que siguen el proceso para la recanalización de los conductos ocluidos. Hay cierto grado de necrosis de los hepatocitos, con fibrosis perilobulillar, obliteración de los conductos biliares y atrofia de las células hepáticas por presión. Hay hiperplasia cortical de las adrenales y aparición de placas escleróticas en la íntima de las arterias, venas y linfáticos del hilio hepático. Se observa bilis en los túbulos renales. Vacuolización esponjosa del tejido encefálico.   
  
**Pruebas complementarias de diagnóstico**  
La bilirrubina total esta aumentada a 1-2 mgr/100 ml (Normal 0.30 mgr/100 ml). También se produce elevación de las enzimas hepáticas: sorbitol deshidrogenasa (SD) (normal 0-5 U.I./ml), arginasa (normal 0.1-1.8 U.I./ml) y ornitina de carbamiltransferasa (OCT) (normal 1.1 U.I./ml). También la transaminasa glutamioxalacética (GOT) o AST pueden estar elevadas. Pero sumamente específica de los conductos biliares es la elevación de la gama glutamil tranpeptidasa (GGT) (normal 5 U.I./100 ml) cuya elevación nos indica en forma bastante certera una coléstasis intrahepática.   
  
Frente a la sospecha de Pithomices chartarum debemos buscar esporas en los tallos y hojas muertas que constituyen la “cama” de la pastura que es donde suelen desarrollarse. Se debe recolectar este material para investigarlo en el laboratorio de la siguiente manera:   
  
- A una pequeña porción del mismo colocada en un tubo de ensayo se le agrega agua y una gota de detergente, luego se agita, se filtra (con colador) y se centrifuga.   
  
- Se observa el centrifugado con 400 aumentos. Las esporas tienen forma de barril o granada de mano con septas transversales y longitudinales; miden entre 15-45 micras de longitud por 8-18 micras de ancho. Las septas transversales suelen ser 1-3 y las longitudinales 0-2. Hay esporas semejantes como la Alternaria con forma de pera y estriaciones transversales y longitudinales; y otras en forma de barril pero sin estas tabicaciones.   
  
El método para contar esporas modificado por F. Riet Alvariza consta de lo siguiente:   
  
- 1 gr de pasto seco al que se le agrega 50 ml de agua destilada y una gota de detergente. Se agita y se filtra.   
  
- Se centrifuga 10 minutos a 2,500 r.p.m.   
  
- Se quita el sobrenadante hasta que quedan 10 ml.   
  
- Se agitan estos 10 ml y con el mismo se carga una cámara cuenta glóbulos blancos.   
  
- Se comienza el conteo, cada espora encontrada en el cuadrado compuesto por 16 cuadraditos corresponde a 100,000 esporas por gr de pasto seco.   
  
- En cada llenada de cámara se cuentan los cuatro grandes cuadrados (compuestos cada uno por 16 cuadraditos) y se anota el número de esporas encontradas en cada uno de los grandes cuadrados. Esta operación se realiza tres veces (llenado de cámara) por lo tanto al final de la misma habremos contado 12 grandes cuadrados. Sumamos el número de esporas encontradas en los mismos y dividimos por 12 (número de cuadrados contados y luego lo multiplicamos por 100,000 (1 espora es igual a 100,000 esporas por gr de pasto).  
  
Cifras superiores a 100,000 esporas por gr de pasto son peligrosas y debe evitarse que los animales pastoreen en ese potrero. 

**Diagnóstico diferencial**  
- Fotosensibilización por otras etiologías que si es primaria no habrá ictericia, compromiso hepático, ni serán tan graves los signos y lesiones.   
  
- Quemaduras.   
  
- Sarna, piojos, dermatomicosis, dermato-fitosis, dermatofilosis, e hiperqueratosis (todas de evolución crónica).  
  
- Aftosa: las vesículas en pezones y espacio interdigital son importantes.   
  
- Bo-co-pa: hay lesiones gangrenosas en extremidades.   
  
**Pronóstico**  
Reservado.   
  
**Tratamiento**  
El tratamiento sobre hígado no tiene muchas posibilidades de éxito debido a la intensa lesión que se produce. La aplicación de glucosa y metionina ayudan a la evolución favorable.   
  
Para las lesiones dérmicas ver fotosensibilización.   
  
**Profilaxis**  
Se han utilizado las fumigaciones de los potreros con tiabendazoles destruyendo los esporos de Pithomices chartarum con éxito, pero resulta muy caro este procedimiento.   
  
En ovinos se realizaron ensayos con la administración de sales de zinc en dosis bastante elevadas, las que protegieron a los tejidos de los efectos de la hepatotoxina, pero dichas dosis de zinc estuvieron muy cerca de la dosis tóxica, razón por la cual es motivo de mayores estudios.   
  
Muy práctico sería el recuento de esporas en épocas peligrosas. También el manejo de los potreros contaminados es un tema muy importante, ya que los esporos de Pithomices se hallan en la “cama” de la pradera, por lo tanto hay que manejar la misma de tal manera que los animales coman la parte superior de la pastura evitando de este modo la ingestión de esporas.

**M.V.Z. FRANCISCO DAVID VAZQUEZ MORALES**