



MICOSIS

MICROBIOLOGIA

CATEDRATICO: M.V.Z OSCAR FABIAN DIAZ SOLIS
HECHO POR: CARLOS FRANCISCO LEON GOMEZ
UNIVERSIDAD DEL SURESTE

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS
13-04-21

INDICE

Benzofuranos: griseofulvina	2
Polienos: anfotericina, nistatina	2
Imidazoles: Ketoconazoles, Clotrimazol miconazol	3
Definición de micosis	4
Pruebas de sensibilidad	4
Micosis superficiales	5
Micosis profundas	6
Micosis oportunistas	6
Aborto micotico	6
Micotoxinas y aflatoxinas	7
Anexos	10

BENZOFURANO

Antimicótico que inhibe la síntesis de ADN bloqueando la síntesis de la proteína de pared llamada quitina. Pertenece a esta familia la griseofulvina, que es útil en la infección por dermatofitos.

GRISEOFULVINA

La griseofulvina es un antibiótico antifúngico producido por ciertas especies de *Penicillium*. La griseofulvina se comercializa en varias formulaciones, la griseofulvina ejerce su actividad fungostática principalmente mediante la interrupción de la estructura del huso mitótico de la célula fúngica, lo que provoca una detención de la metafase de la división celular. El resultado es similar al efecto que la colchicina tiene en la mitosis, aunque por un mecanismo diferente de acción. La griseofulvina puede también producir un ADN defectuoso que es incapaz de replicarse. La griseofulvina es eficaz en el tratamiento de infecciones por dermatofitos superficiales, ya que se deposita en las células precursoras de queratina, creando un ambiente desfavorable para la infección por hongos. Las células, y el pelo de la piel infectada, son reemplazadas lentamente por tejido que no está infectado por el dermatofito. La griseofulvina también posee un efecto vasodilatador directo.

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 .

ANFOTERICINA

La Anfotericina B se fija ávidamente a los esteroides de las membranas de células eucariotas. Su mayor afinidad por el ergosterol de los hongos, que por el colesterol de las células de los mamíferos, explica su relativa especificidad. La consecuencia de esta fijación es una alteración de la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno. Esta alteración resulta letal para el hongo.

La afinidad que muestra hacia los esteroides de las membranas celulares contribuye al efecto tóxico que produce sobre algunas células de los mamíferos.

NISTATINA

La nistatina es un antifúngico derivado de *Streptomyces noursei*. Posee acción fungistática y fungicida frente a una variedad de hongos y levaduras incluyendo los más comúnmente implicados en la patogénesis de enfermedades en gatos y perros, *Pityrosporum canis* (también conocida como *Malassezia canis*) y *Candida albicans*. El mecanismo de acción de la nistatina es a través de la unión a

esteroles, principalmente a ergosterol, en las membranas celulares, aumentando la pérdida de iones y pequeñas moléculas a través de la membrana.

IMIDAZOLES: KETOCONAZOL, MICONAZOL, CLOTRIMAZOL.

Los azoles son fármacos que inhiben la enzima 14 α -esteroidemetilasa, impidiendo la unión de ergosterol; esto altera la estructura y función de la pared celular fúngica. Los azoles se dividen en imidazoles, que son limitados para micosis superficiales: ketoconazol, miconazol, clotrimazol.

KETOCONAZOL

Antibiótico con amplio potencial terapéutico para el manejo de micosis superficiales y profundas. Inhibe la biosíntesis del ergosterol o de otros esteroides en los organismos sensibles, lo que daña la pared celular y altera su permeabilidad; esta acción da lugar a la pérdida de elementos celulares esenciales. También inhibe la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos de los hongos y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa, acción que origina concentraciones tóxicas del peróxido de hidrógeno que puede destruir los organelos y produce necrosis tisular. *Candida albicans* inhibe la biotransformación de las blastosporas a la forma micelial invasiva. Según su concentración, puede ser fungistático o fungicida. Es muy activo contra *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, y diversos hongos superficiales: *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. También es activo contra estafilococos, estreptococos, *Bacillus anthracis* y *B. fragilis*. Se absorbe con rapidez a través de la mucosa gastrointestinal y se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando concentraciones terapéuticas en diversos tejidos y líquidos orgánicos, excepto en el líquido cefalorraquídeo, cuyas concentraciones son menores que 1% de su concentración plasmática. Esta última alcanza el máximo 1 a 4 h después de su administración, y su vida media tiene dos fases, una de 1.4 a 3.3 h y la segunda de 8 h. Sufre biotransformación en el hígado y se elimina en la bilis en forma de metabolitos inactivos; sólo un pequeño porcentaje aparece en la orina sin cambios metabólicos.

CLOTRIMAZOL

El clotrimazol es un medicamento que pertenece al grupo de los antifúngicos imidazólicos. Se utiliza para tratar infecciones causadas por hongos patógenos, actinomicetos, bacterias grampositivas y ciertos anaerobios.

Los epidermofitos del género *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, diversas especies de *Candida*, *Torulopsis glabrata* y *Trichomonas* son particularmente susceptibles a su efecto.

Actúa inhibiendo la producción de una sustancia, denominada ergosterol, que es un componente de la pared celular del hongo. El daño que se causa a la membrana no se puede reparar y esto interfiere con la capacidad de la célula para reproducirse, impidiendo su crecimiento.

MICONAZOL

El miconazol es un antifúngico imidazólico. Inicialmente desarrollado para sustituir a la anfotericina B como un agente antifúngico parenteral, pronto se descubrió, que no sólo no ofrecía la misma eficacia que la anfotericina B, pero también poseía toxicidades intrínsecas después de la administración IV. Sin embargo el miconazol se utiliza por vía tópica y por vía vaginal para las infecciones por hongos. El Miconazol proporciona un alivio de los síntomas de la candidiasis vaginal, de las infecciones de tiña, o candidiasis cutánea en unos 2-3 días. La resolución completa de estas condiciones por lo general ocurre dentro de 1-4 semanas de tratamiento con miconazol.

Como otros antifúngicos azólicos, el miconazol ejerce su efecto mediante la alteración de la membrana celular del hongo. El miconazol inhibe la síntesis de ergosterol mediante la interacción con desmetilasa 14-alfa, una enzima del citocromo P-450 que es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente esencial de la membrana. La inhibición de la síntesis de ergosterol ocasiona un aumento de la permeabilidad celular, causando la filtración de los contenidos celulares.

QUE ES MICOSIS

Las micosis constituyen un amplio grupo de enfermedades infecciosas producidas por organismos extremadamente diversificados del reino Fungi. • En Veterinaria se define una micosis como la proliferación (infección) de hongos en la piel o los órganos de un animal. Dependiendo de la localización las micosis se dividen en: • Superficial: de manera similar a las piodermas superficiales, la infección se desarrolla sobre el estrato córneo. • Profunda: la infección se desarrolla en la dermis u órganos internos.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD

La prueba de sensibilidad antimicrobiana es una de las tantas armas con las que contamos en el laboratorio para ayudar a los profesionales en medicina controlar los procesos infecciosos que se desarrolla en los pacientes.

Pero para poder desarrollar todo el potencial con que se cuenta hay que cumplir con un requisito fundamental: es necesario lograr el aislamiento del agente productor del cuadro clínico mediante los cultivos correspondientes.

Hay un axioma que no pierde actualidad y sobre el que es indispensable insistir: Primero cultivar y luego medicar.

Antes de medicar (antibióticos) a un paciente, asegúrese de que ya se hayan recolectado las muestras para realizar los cultivos que requiere un buen diagnóstico. Esto asegurará hasta un máximo las posibilidades de aislar el agente etiológico.

Contando ya con dicho agente el laboratorio puede hacer uso de las diferentes técnicas que se han desarrollado para guiar de la mejor manera posible al médico, en la escogencia del antibiótico a emplear en el control del proceso infeccioso.

MICOSIS SUPERFICIAL

Las micosis superficiales son enfermedades producidas por hongos que afectan los tejidos queratinizados, como la capa córnea de la piel, el cabello y las uñas, así como las mucosas. Las más importantes, por su frecuencia, son las dermatofitosis (tiñas), la pitiriasis versicolor y la candidiasis. También existen otras micosis superficiales como las piedras y la tiña negra, pero se presentan de forma excepcional.

La invasión micótica queda restringida a las capas más superficiales de la epidermis y, por tanto, no genera enfermedades graves, pero el huésped reacciona inmunológicamente contra el agente invasor y modifica las características clínicas de la lesión, su duración y su extensión. Si los hongos se localizan en áreas más profundas, pueden causar lesiones más infiltradas.

Las micosis superficiales son micosis muy frecuentes en países cálidos y húmedos, y se pueden presentar también en animales domésticos y salvajes.

En general, este tipo de infecciones cutáneas puede estar producido por:

- * Hongos dermatofitos.
- * Hongos levaduriformes.
- * Hongos no dermatofitos oportunistas.

DERMATOFITOS

Los dermatofitos son hongos filamentosos que atacan la queratina. Su estructura típica es la filamentosa o micelar, formada por una red de hifas. En función de sus características microscópicas, son clasificadas en géneros, de los cuales los más frecuentes son *Microsporum*, *Epidermophitum* y *Tricophyton*. Se reproducen de distinta forma según los géneros: unos lo hacen de forma asexual, por medio de esporas, y otros de forma sexual. En la actualidad se conocen unas 250.000 especies de hongos en la naturaleza, de los que más de 100.000 pertenecen al género de los dermatofitos.

LEVADURIFORMES

Los hongos levaduriformes son organismos unicelulares. Se reproducen de forma asexual. Las levaduras que causan infecciones en la piel con más frecuencia son:

- * *Candida* sp., que es una levadura oportunista
- * *Malassezia furfur*, que es una levadura lipofílica que forma parte de la flora normal de la piel y el cuero cabelludo, agente causal de la pitiriasis versicolor.

MICOSIS PROFUNDAS

Las infecciones micóticas sistémicas o profundas, son infecciones por hongos cuya puerta de entrada al cuerpo es habitualmente un sitio profundo como mucosas o un órgano interno como el pulmón, tracto gastrointestinal o los senos paranasales, cuyo mecanismo de diseminación es por vía linfohemática, con afección uni o multiparenquimatosa.

Las micosis sistémicas por patógenos verdaderos, son en general producidas por hongos dimorfos, lo que significa que el microorganismo puede tener dos formas: mohos (con hifas septadas y conidias) y otra forma habitualmente de levadura (en tejidos vivos), y producen infección en huéspedes con situación inmunológica normal. El contacto inicial suele producirse por inhalación del hongo, y ocasiona síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden variar según el estado subyacente del huésped, y muchas se desarrollan en presencia de un estado de inmunodeficiencia. La mayor parte de las infecciones se resuelven y deja en los pacientes una intensa inmunidad específica.

MICOSIS OPORTUNISTAS

Muchos hongos son oportunistas y no producen infecciones salvo que penetren en un individuo inmunodeficiente. Las causas del inmunocompromiso abarcan especialmente inmunosupresiones innatas celulares o adquiridas por Leishmaniosis, malnutrición, Cushing etc. que hace que el paciente sea susceptible de ser infectado por Criptococosis, Histoplasmosis, Esporotricosis u otra especie fúngica causa de micosis profunda o sistémica.

ABORTO MICOTICO

El aborto de origen micótico ha cobrado importancia debido a que está siendo reconocido por los servicios de diagnóstico de rutina de todos los países como una de las causas más importantes de este problema. El rango de especies de hongos involucrados en el aborto se ha venido incrementando lo mismo que sus relaciones con otras enfermedades micóticas en los animales. En este trabajo se hace una revisión de literatura sobre la etiología, epidemiología, patología, diagnóstico y tratamiento del aborto por hongos y sus toxinas con el fin de brindar a los médicos veterinarios una revisión de literatura lo más completa posible sobre el tema de los problemas reproductivos producidos por estos microorganismos

La proporción de abortos causados por infecciones fúngicas varía en función del clima y tipo de alojamiento de los animales. La mayoría del aborto micótico es causado por *Aspergillus fumigatus*. Habitualmente ocurre en forma esporádica en el último tercio de la gestación.

MICOTOXINAS

Las micotoxinas son metabolitos secundarios de origen fungico. Se trata de compuestos con una alta toxicidad tanto para los humanos como para los animales; pueden tener efectos teratogenicos, mutagenicos, carcinogenicos, inmunosupresores y tambien pueden provocar alteraciones hormonales. Tienen un bajo peso molecular y no pierden su toxicidad por tratamientos termicos o por la accion de las enzimas digestivas.

EFFECTOS 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 sustrato, 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 distinta 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 sustratos donde han sido aisladas estas micotoxinas son el arroz, mijo, soja, girasol, sésamo, olivo, nueces, almendras, avellanas, legumbres, café, cocoa, leche, pescados, subproductos derivados de ellos, trigo.

La ingestión de aflatoxinas puede producir una enfermedad conocida como aflatoxicosis.

La aflatoxina B1 es el factor que más obstaculiza el desarrollo fetal, con mayor capacidad de provocar o acelerar el cáncer, y es además el tipo de aflatoxina que provoca mayores cambios repentinos y permanentes en los genes, entre estos, puede inducir una mutación específica en el codón 249 del gen supresor P53, relacionado con la génesis de tumores.

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.

ANEXO:

1. <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/14865/micotoxinas-y-micotoxicosis-en-porcino.html#:~:text=Las%20micotoxinas%20son%20metabolitos%20secundarios,tambi%C3%A9n%20pueden%20provocar%20alteraciones%20hormonales>
2. <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/14865/micotoxinas-y-micotoxicosis-en-porcino.html#:~:text=Las%20micotoxinas%20son%20metabolitos%20secundarios,tambi%C3%A9n%20pueden%20provocar%20alteraciones%20hormonales>
3. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682758-es.html>
4. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300219
5. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90371802>
6. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/clotrimazol-via-topica>