

Libros de **Cátedra**

Zoonosis, enfermedades exóticas y emergentes

Una salud

Fernanda Josefina Coll Cárdenas
y María Cecilia Villat (coordinadoras)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS VETERINARIAS


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ZOONOSIS, ENFERMEDADES EXÓTICAS Y EMERGENTES

UNA SALUD

Fernanda Josefina Coll Cárdenas
María Cecilia Villat
(coordinadoras)

Facultad de Ciencias Veterinarias



A los estudiantes de las Ciencias comprometidos con Una salud, quienes han sido, son y serán los protagonistas fundamentales que motivaron el trabajo mancomunado de profesionales de diferentes áreas, para lograr la escritura de este libro.

Agradecimientos

A todos aquellos que colaboraron en la realización de este libro.

A la Facultad de Ciencias Veterinarias que nos brindó el espacio para llevar a cabo este proyecto posibilitándonos la interrelación de los distintos saberes materializados en esta obra.

A los colegas que de manera desinteresada nos aportaron material para algunas figuras.

A nuestros profesores que han sido nuestra guía e inspiración profesional.

Índice

Introducción	7
---------------------------	---

Capítulo 1

Estudio, diagnóstico y control de las enfermedades infecciosas.....	8
<i>Fernanda Coll Cárdenas</i>	8

Capítulo 2

Enfermedades exóticas y enfermedades erradicadas del mundo	21
<i>Ana Julia Amasino</i>	21

Capítulo 3

Pandemias y enfermedades de emergencia global actual	45
<i>Irene del Carmen Pena</i>	45

Capítulo 4

Clamidiosis, psitacosis y adiaspiromicosis.....	77
<i>Javier Aníbal Origlia, Romina Della Vedova, Verónica Amor</i>	77

Capítulo 5

Brucelosis: últimas actualizaciones diagnósticas.....	91
<i>Augusto José Palazzo</i>	91

Capítulo 6

Encefalitis; coriomeningitis linfocítica y rabia: actualización	114
<i>Marianela Patrucco, Miguel Ángel Ayala, Silvana Nora Milocco, María Cecilia Villat</i>	114

Capítulo 7

Listeriosis y agentes con resistencia a los antimicrobianos.....	150
<i>Fernanda Coll Cárdenas</i>	150

Capítulo 8

Dermatofitos; <i>Malassezia</i> ; papilomas; viruela y enfermedad de Lyme.....	166
<i>Francisco José Reynaldi, Marco Antonio Tizzano, Brenda Seif, Ana Julia Amasino</i>	166

Capítulo 9

Tularemia; criptococosis; esporotricosis y coccidioidomicosis 205

María Cecilia Villat, Susana Córdoba, Diana Rosa, Romina Della Vedova 205

Los Autores..... 226

Introducción

Esta propuesta se fundamenta en el estudio y conocimiento de las principales enfermedades infecciosas zoonóticas, exóticas y emergentes, georreferenciadas principalmente en nuestro país, vistas desde el concepto de “Una salud”, que resume que la salud humana y animal son interdependientes, estando ampliamente vinculadas con los ecosistemas donde se desarrollan. En ese sentido, muchas de estas enfermedades representan un riesgo potencial para la salud a nivel mundial debiendo ser objeto de estudio, y tenidas en cuenta en la elaboración de posibles estrategias mundiales ya que, protegiendo la sanidad y el bienestar animal, se contribuye a mejorar la salud humana y la seguridad alimentaria.

CAPÍTULO 1

Estudio, diagnóstico y control de las enfermedades infecciosas

Fernanda Coll Cárdenas

Para iniciar en el estudio de las diferentes zoonosis, enfermedades infecciosas exóticas y emergentes, es necesario primeramente definir ciertos conceptos.

Salud: Según la Organización Mundial de la salud (OMS), la salud se define como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

En tanto, en el caso opuesto, este mismo organismo define **enfermedad** como la alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.

En ese mismo sentido, una **enfermedad infecciosa** es aquella mediante la cual se ha producido un daño en el organismo debido a una **infección**, por haberse instalado un **agente infeccioso** (entrada, desarrollo y multiplicación) en el cuerpo de esa persona o animal. Entendiéndose a su vez, por tal, a una amplia variedad de agentes que se presentan con un diversificado espectro de tamaños, que en el caso de los microbianos pueden ir desde las proteínas priónicas con menos de 20 nm, los virus de 20 a 400 nm o más, las bacterias de 0,2 a 15 μm hasta los hongos de 2 a 200 μm . Una enfermedad infecciosa es el resultado de la acción del agente infectante y la respuesta inmune del hospedador.

En general, cuando la enfermedad infecciosa se transmite de los animales al humano, hablamos de una **zoonosis**, pudiendo propagarse por contacto directo o a través de los alimentos, el agua o el medio ambiente. Representan un importante problema de salud pública en todo el mundo debido a nuestra estrecha relación con los animales en el medio agrícola, la vida cotidiana (animales de compañía) y el entorno natural. Si la transmisión específicamente era del animal al hombre, antiguamente podíamos clasificarla como una **antropozoonosis**, tal el caso de la rabia, la zoonosis por *E. coli*, el carbunco, en tanto que, si era transmisible del hombre al animal, hablábamos de **zooantroponosis**, por ejemplo, en el caso de la tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* o la influenza en animales debida a virus A/H1N1. Pero ambas expresiones podían utilizarse de manera ambigua de una forma o de otra. Hoy en día se considera que cuando se produce este cruce de barrera entre

especies (del humano a los animales) corresponde el término de **zoonosis inversa**, tal el caso de la covid-19 en animales (perros, ciervos).

Las enfermedades infecciosas siempre han sido y serán parte de nuestras vidas ya que los agentes patógenos que las producen requieren de hospedadores animales, humanos y vegetales para vivir, reproducirse y diseminarse. En ese sentido, las disciplinas encargadas de mantener la salud de hombres, animales y vegetales son los pilares que sostienen el concepto de la “Salud Unitaria”.

La medicina veterinaria y la humana han sido consideradas como entidades independientes a lo largo de los siglos. Sin embargo, con el surgimiento de las diferentes pandemias, los profesionales de la salud nos hemos percatado de que ambas disciplinas, se necesitan mutuamente y requieren interactuar unidas para actuar como una sola. No es correcto tratarlas de manera independiente, ya que existe “Un solo Mundo y una sola Salud”. En ese sentido, el **concepto de "Una Salud"** resume una idea que se conocía desde hace más de un siglo: que la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a la salud de los ecosistemas en los que existen. Se concibe como un enfoque global colaborativo para comprender los riesgos para la salud humana y animal y la salud de los ecosistemas en su conjunto. Diversos organismos tales como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, ex OIE), la Organización Mundial para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas (FAO), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Niñez (UNICEF), en colaboración con el Banco Mundial y el Sistema de Coordinación para la Influenza de las Naciones Unidas (UNSIC), han establecido este concepto, con el fin de accionar de manera internacional, colaborativa, intersectorial y multidisciplinaria, para enfrentar las amenazas y reducir los riesgos de enfermedades infecciosas englobadas en la interfase: “Ecosistemas-Animales-Humanos”.

Con la globalización, el calentamiento global y los cambios en el comportamiento humano han aumentado los riesgos para que los patógenos colonicen nuevos territorios y evolucionen hacia nuevas formas. Pero estos riesgos no son solo para los humanos. Si bien la mayoría de las evaluaciones de riesgo se centran en la transmisión de patógenos de animales a humanos, la salud animal también se ve muy afectada por las enfermedades de los humanos. El SARS-CoV-2, la tuberculosis, varios virus de la influenza, entre otros, han demostrado que pueden dañar o ser fatales para diferentes especies animales.

En la Tabla 1.1 se presentan algunos datos relevantes que subrayan la importancia de considerar el concepto de “Una Salud”.

Tabla 1.1: Datos de “Una Salud”

Salud mundial	Seguridad alimentaria	Medio ambiente	Economía
El 60% de los patógenos productores de enfermedades en humanos se originan en animales domésticos o silvestres.	Cada noche, más de 800.000.000 de personas se acuestan con hambre.	Los seres humanos y el ganado tienen más probabilidad de tomar contacto con la vida silvestre cuando se pierde más del 25% de la cubierta forestal original, aumentando así la probabilidad de transmisión de enfermedades.	Las enfermedades animales representan una importante amenaza para la economía de comunidades rurales que dependen de la producción ganadera.
El 75% de los patógenos productores de enfermedades emergentes en humanos son de origen animal.	En el futuro, se necesitará más del 70% de proteína animal adicional para alimentar al mundo.	Las acciones del hombre han alterado el 75% de los ambientes terrestres y el 66% de los ambientes marinos.	Un alto porcentaje de personas dependen de la agricultura y de la ganadería para sobrevivir.
El 80% de los patógenos que pueden ser causa de bioterrorismo son de origen animal.	Más del 20% de las pérdidas mundiales en la producción animal están relacionadas con enfermedades animales.		

Nota. Fuente: OMSA, 2022

En ese sentido se han implementado diversos Planes de acción a nivel mundial por parte de la asociación de organizaciones como ser la FAO, la OMS, OMSA y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Estos planes conjuntos sobre Una Salud tienen como objetivo integrar los diferentes sistemas y capacidades de manera que permitan prevenir, predecir, detectar y responder mejor colectivamente ante las amenazas a la salud de los seres humanos, los animales, las plantas y el ambiente, contribuyendo al mismo tiempo al desarrollo sostenible. Su misión es, por ejemplo, la de apoyar y ampliar las capacidades de Una Salud para los sistemas sanitarios, la aparición o reaparición de epidemias zoonóticas, las enfermedades zoonóticas endémicas, las enfermedades tropicales olvidadas y las transmitidas por vectores, los riesgos para la inocuidad de los alimentos, la resistencia a los antimicrobianos y el ambiente.

Estudio de las enfermedades infecciosas

Para poder estudiar las diferentes enfermedades infecciosas se tienen en cuenta diferentes ítems, que sirven para calificarlas. Éstos son:

- 1- **Denominación y sinonimia:** Es el nombre de la enfermedad y en algunos casos, otras posibles formas de conocerla o llamarla.
- 2- **Definición de la enfermedad:** Son los datos para tener en cuenta con el fin de reconocer la enfermedad y caracterizarla. Debe incluir los aspectos generales y particulares de la noxa.
- 3- **Distribución geográfica:** Sirve para georreferenciar la enfermedad. Indica en qué zona, países o territorios se detecta. Dato dinámico que se debe conocer con periodicidad anual. En las enfermedades de rápida difusión, se exige la notificación inmediata.
- 4- **Epidemiología o Epizootiología:** Indica cómo se comporta la enfermedad en la población, en base a su distribución y evolución. Cuando nos referimos a una población animal, el término a utilizar es Epizootiología. Comprenden los diferentes eslabones que conforman la cadena epidemiológica de la enfermedad y, además, como las enfermedades infecciosas suelen ser transmisibles, tiene en cuenta los diferentes tipos de transmisión que pueden ocurrir.
- 5- **Etiopatogenia:** Comprende la etiología y la patogenia de la enfermedad. O sea, la causa de la infección, que en el caso de las enfermedades infecciosas es microbiana y cómo esta noxa se distribuye en el organismo, generando alteración del estado de salud. La capacidad de un microorganismo de causar enfermedad se denomina patogenicidad, siendo atributo de cada especie. A su vez, dentro de una misma especie, las diferentes cepas podrán causar más o menos daño, dependiendo de su virulencia, que en bacteriología es característica de la cepa bacteriana, estando relacionada ampliamente con el número de bacterias que se necesitan para causar una enfermedad.
- 6- **Signología-sintomatología:** Comprende el conjunto de manifestaciones de la enfermedad. En el caso de los animales hablamos de signos, que serían las manifestaciones apreciables de la alteración, en tanto en el caso de los seres humanos podemos hablar de síntomas, que serían aquellas manifestaciones que siente el enfermo.
- 7- **Patología:** Estudia morfológicamente las lesiones producidas por la enfermedad, si es macroscópicamente serán lesiones anatomopatológicas y microscópicamente, lesiones histopatológicas.
- 8- **Diagnóstico:** Son las diferentes acciones que se llevan a cabo para determinar cuál es la enfermedad de estudio. El diagnóstico de una enfermedad infecciosa es completo cuando se identifica el agente microbiano causante del caso clínico. Comprende diferentes tipos de diagnósticos: clínico, de laboratorio, diferencial.

Diagnóstico de laboratorio: Consiste en el análisis microbiológico de las diferentes muestras que evidencian la presencia y acción del agente etiológico causante de la enfermedad.

Toma de muestras: para poder arribar a un diagnóstico etiológico correcto, es indispensable contar con una buena toma de muestras. Entendiendo por tal al hecho de recoger partes o porciones de material biológico proveniente de un caso clínico o población, a partir de los cuales se

realizará la marcha microbiológica con el fin de identificar al agente causante de la lesión. Dicha muestra debe ser representativa de la enfermedad o sea procedente del sitio anatómico pertinente, tomada en el momento oportuno y en forma aséptica, habiendo minimizado las posibilidades de contaminación con la flora habitual o residente del paciente, con material y cantidad suficiente como para permitir realizar el examen en su totalidad (microscopía, cultivo, estudios complementarios, métodos moleculares), respetando las normas de la técnica de extracción y bioseguridad, recolectada en recipientes apropiados y procedido a remitir y transportarla al laboratorio en tiempo, forma y con la información conveniente. En ese sentido, toda muestra debe ser remitida con historia clínica completa y perfectamente identificada, acompañada de un Protocolo de Remisión. Indicar tratamientos y vacunaciones previas, así como la fecha y hora de obtención de la muestra. En lo posible, se debe recoger el material antes de que se inicie la terapéutica antimicrobiana. Si esto no fuera posible, deberá detallarse el tratamiento recibido por el paciente (antimicrobiano administrado y momento de la última dosis).

Las muestras para estudios microbiológicos deben tomarse empleando siempre material estéril. Para evitar que la muestra se seque y lograr una adecuada conservación, en algunos casos es necesario utilizar medios de transporte (medios con pocos nutrientes, pero con condiciones de humedad, isotonicidad, pH y presencia de algunos reductores como cisteína o tioglicolato de sodio, tales como el medio de Stuart, el de Cary-Blair y el de Amies).

Los envases usados para el envío de muestras deben ser en lo posible irrompibles, herméticos, estériles y de dimensiones adecuadas. Las precauciones por considerar varían con la clase de muestra, temperatura ambiente, transporte y duración del viaje. El tiempo entre la obtención de la muestra y su llegada al laboratorio no debe extenderse, en lo posible, más de 24 horas.

Las muestras pueden ser de animales vivos o de animales muertos. En el primero de los casos, lo ideal sería que se correspondieran con los diferentes estadios de la enfermedad, pudiendo ser, por ejemplo, secreciones (ocular, nasal, salivar, vaginal, prepucial); excreciones (orina, materia fecal); sangre, suero, LCR, líq. pleural, peritoneal, sinovial, pericárdico; material de biopsia o quirúrgico. Si es necesaria la necropsia, ésta debe guardar un orden y metodología adecuados y realizarse en el menor tiempo posible después de la muerte del animal. Para evitar la contaminación, primero se tomarán las muestras para bacteriología y virología y luego las que sean para estudios histopatológicos y parasitológicos. Las muestras de animales muertos podrán ser: a) muestras especiales (sirven para confirmar o determinar una enfermedad determinada, siendo generalmente órganos, partes de ellos o, en otros casos, animales enteros, cuando son pequeños. Se eligen para cada enfermedad en particular, por ejemplo, encéfalo en el caso de rabia, fetos abortados en el caso de brucelosis bovina) o b) muestras de rutina (sirven para estudiar varias etiologías a la vez o cuando no se tiene una orientación de una enfermedad en particular). Estas muestras son: un hueso largo (entero, pelado, libre de tendones, carne, piel, correspondiendo generalmente al metacarpo o metatarso) para estudiar microbiológicamente la médula ósea; un trozo de hígado (si presenta lesiones, se enviará una porción que abarque tejido lesionado y sano), ya que acusa el paso de los microorganismos que ingresan por el tubo digestivo y un trozo del o los órganos lesionados (riñón, intestino, músculo) (Figura 1.1).

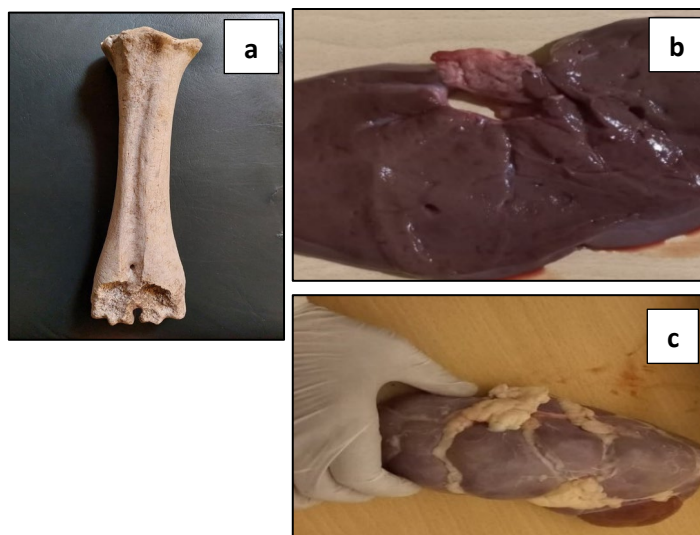


Figura. 1.1: Muestras de rutina en animales muertos. a) Hueso largo; b) Trozo de hígado; c) Trozo de órgano afectado (riñón).

Dependiendo del tipo de lesión, las muestras podrán ser recolectadas y enviadas en placas de Petri, jeringas y agujas para aspiración, tubos o viales con medio de transporte, hisopos con o sin medio de transporte, bolsas o frascos de tapa a rosca. En todos los casos, deberán ser estériles, se utilizarán en forma individual, uno para cada órgano, porción de éstos, tejido o lesión, teniendo la precaución de que no se produzcan fugas de material. Enviándolas para el caso de procedimientos microbiológicos, refrigeradas a temperaturas entre 3 y 5°C, a partir de sachet con geles refrigerantes congelados o simplemente con hielo seco, colocándolas luego, en cajas aislantes de poliestireno expandido o Telgopor (Figura 1.2). Si el envío se realiza dentro de las 24h. se procederá de esta manera, pero en caso de que se deba realizar en mayor tiempo o no se cuente con refrigeración acorde, las muestras de órganos o porciones serán trozadas y sumergidas en glicerina estéril al 33%, que actuará como bacteriostático. La información básica que acompaña a las muestras se envía debidamente protegida, dentro de un sobre y en bolsa plástica.

En el caso de muestras de mayor peligrosidad, deberá utilizarse a su vez un contenedor exterior o embalaje externo, cerrado con cinta en forma segura y rotulado demarcando el posible peligro biológico (contenedor primario rodeado de bloques refrigerados, dentro del secundario y éste dentro del terciario exterior).



Figura. 1.2: Envío de muestras refrigeradas para diagnóstico microbiológico.

Procesamiento de las muestras clínicas: Para iniciar una marcha microbiológica primero debe examinarse microscópicamente ya sea a partir de un examen directo o de una coloración que permita identificar a algunos patógenos a través de su morfología o propiedades de tinción particular. En ciertas infecciones el examen microscópico puede ser específico, así, por ejemplo, el examen en fresco por microscopía de contraste de fase o por campo oscuro puede ser útil para demostrar la presencia y movilidad de espiroquetas tales como leptospiras; mediante tinciones con Azul de lactofenol pueden identificarse micosis o confirmarse la presencia de tuberculosis a partir de la coloración de Ziehl Neelsen.

La mayor parte de los patógenos bacterianos pueden ser visualizados a partir de la coloración de Gram, así también como caracterizados morfológicamente a partir de esta tinción, rápida y simple que puede utilizarse a partir de extendidos de casi todos los líquidos o tejidos corporales. Esta coloración permite diferenciar a los microorganismos en gram positivos o negativos, en función de su pared celular y de que tomen o no el colorante principal, así también como distinguir las distintas formas, agrupaciones y tamaño de los microorganismos (Figura 1.3).

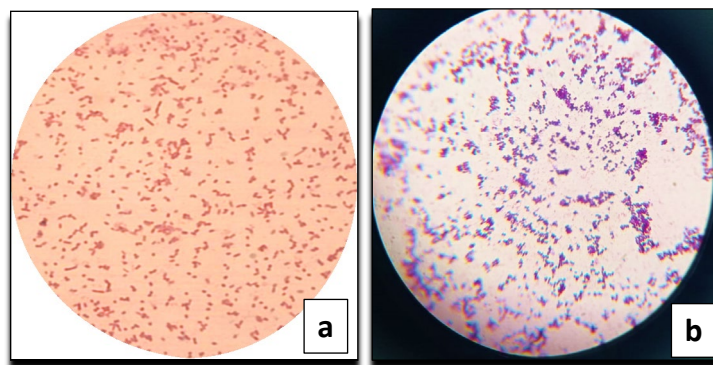


Figura. 1.3: Observación de microorganismos a partir de Coloración de Gram. a) bacilos gram negativos, b) cocos gram positivos.

Si bien los virus no pueden verse con el microscopio óptico, pueden identificarse los cambios que son inducidos por ellos en las células huésped, tales como la aparición de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en el caso del virus de la rabia o la presencia de células gigantes multinucleadas producidas por virus herpes.

Posteriormente, la marcha continúa con el aislamiento y siembra de los microorganismos en medios de cultivo específicos. En general, es posible cultivar la mayoría de las bacterias y hongos en medios artificiales, incubándolos luego en estufas a diferentes temperaturas de crecimiento. Dependiendo del tipo de microorganismo podremos utilizar medios con distinta atmósfera (aerobia, microaerófila o anaerobia). Una vez que se ha logrado desarrollar al agente en un medio para aislamiento inicial o primario, podrá continuarse el diagnóstico sembrando en otros medios o realizando pruebas especialmente diseñadas para la caracterización e identificación definitiva de dicho agente etiológico (medios selectivos, pruebas bioquímicas, sistemas de identificación API, etc.). Las pruebas exactas y la estrategia metodológica para seguir varían con los distintos grupos microbianos y el nivel taxonómico (género, especie o subespecie) de identificación requerida. Conjuntamente, se puede determinar la sensibilidad del microorganismo

a los antibióticos a partir de pruebas de antibiograma que ayudarán al clínico para realizar una terapia eficaz.

Pero no es posible cultivar todas las especies bacterianas en medios artificiales, algunas, como es el caso de las clamidias, necesitan para su desarrollo de células vivas, utilizando para tal fin, por ejemplo, líneas celulares, al igual que en el caso de los virus.

En otros casos para identificar al agente pueden realizarse otro tipo de pruebas tales como las de inmunodiagnóstico o pruebas serológicas (precipitación, aglutinación, Elisa, fijación de complemento, etc.) o métodos moleculares de diagnóstico (PCR).

En el caso de laboratorios de investigación, la marcha microbiológica puede continuar inoculando animales de experimentación en los que se intentará reproducir la enfermedad a partir del agente aislado (Figura 1.4).



Figura. 1.4: Inoculación de animal de experimentación (ratón SPF) por vía intraperitoneal.

9- Luego de efectuado el diagnóstico definitivo podrá realizarse el **tratamiento** con el fin de restablecer el estado de salud. Este, podrá ser etiológico (si ataca al agente etiológico diagnosticado), sintomático (si corrige solo las alteraciones producidas) o específico (cuando sirve únicamente para una causa determinada).

10- **Pronóstico:** Es el juicio anticipado que forma el clínico respecto a los cambios que pueden ocurrir durante el curso de una enfermedad, sobre su duración y terminación en función de los síntomas que la han precedido o la acompañan.

11- **Resolución:** Es cómo termina la enfermedad.

12- **Profilaxis o prevención:** Incluye el conjunto de acciones determinadas con el fin de erradicar, eliminar o minimizar el impacto ocurrido por la aparición de una enfermedad, tales como medidas higiénicas, profilaxis vacunal, etc.

13- **Policía sanitaria:** Según las ciencias jurídicas, la Policía sanitaria hace referencia a las acciones de control basadas en instrumentos legales ejercidas por organismos estatales y el profesional privado que pasa a estar obligado a contribuir con la acción sanitaria de un distrito o región. Dichas acciones impiden, por ejemplo, la circulación de enfermos contagiosos o que, por otra razón de sanidad, ofrezcan peligro en las fronteras de un país o afueras de una localidad.

Presentan carácter profiláctico no solo con la divulgación de conocimientos prácticos eficaces para prevenir las enfermedades, sino también con la aplicación, incluso obligatoria en ciertas ocasiones, de vacunas y otros tratamientos.

Control de las Enfermedades Infecciosas

Como expresa la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), los Servicios Veterinarios Oficiales de los diferentes países (denominado en Argentina, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA)) en conjunto con el sector privado y bajo las orientaciones de organismos internacionales de referencia, tales como OMSA, son los encargados de elaborar determinadas estrategias sanitarias con el fin de regular la exportación e importación de productos de origen pecuario en forma segura. La condición sanitaria de los países y la inocuidad de sus productos se han convertido en la principal limitante para el comercio internacional de los diferentes productos pecuarios, en un escenario de globalización y liberación de mercados. En ese sentido, las organizaciones plantean directrices con el fin de ayudar a los países a identificar las prioridades, los objetivos y la meta deseada para diferentes programas sanitarios. Dependiendo del objetivo, estos programas podrán ser: de control, eliminación o erradicación.

Los **Programas de Control**, son aquellos con los que se busca reducir la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad de una enfermedad. Se requiere de intervenciones continuadas para mantener la reducción lograda. En ese sentido, una enfermedad se considera controlada cuando, por medio de una política pública, se consigue limitar la circulación del agente infeccioso por debajo del nivel en que se mantendría, si los individuos actuaran por su cuenta para tratar de controlar la enfermedad.

El fundamento de estos programas es contar con un sistema de vigilancia efectiva sobre las diferentes prioridades y propósitos de intervención. El sistema de vigilancia consistirá en actividades de vigilancia general, reforzadas con acciones específicas según el agente patógeno. Es necesario disponer de una definición clara del caso y de los procedimientos para la investigación de los brotes y para llevar a cabo así, una respuesta correcta y concreta.

Los **Programas de eliminación de una enfermedad**, son aquellos con los que se busca la reducción a cero de la incidencia de una determinada enfermedad en un área geográfica definida. Se requieren medidas de intervención continuas para impedir el restablecimiento de la transmisión, en caso de una enfermedad infecciosa.

Una enfermedad se considera eliminada cuando se controla suficientemente para evitar que se declare una epidemia en una determinada zona geográfica.

El control y la eliminación se consiguen a nivel local, mientras que para hablar de erradicación de la enfermedad hay que haberla eliminado en todas partes.

Los **Programas de erradicación**, son aquellos con los que se busca la reducción permanente a cero de la incidencia a nivel mundial, de una infección causada por un agente específico, como resultado de intervenciones deliberadas.

La erradicación es una meta más exigente, pero presenta dos ventajas respecto al control. Primero, la rentabilidad de la erradicación puede ser muy importante si ésta además de reducir las infecciones, evita la necesidad de nuevas vacunaciones. Esto lleva a pensar que, desde una perspectiva económica, las enfermedades que se han eliminado son las principales candidatas para los futuros esfuerzos de erradicación. Segundo, los incentivos para que los países participen en una iniciativa de erradicación pueden ser mucho más poderosos que en el caso de un programa internacional de control. En consecuencia, desde la perspectiva de la rentabilidad y de las relaciones internacionales, la erradicación tiene varias ventajas. Pero, aunque la erradicación pueda ser tradicionalmente la meta de numerosos planes sanitarios, no siempre es posible alcanzarla. La epidemiología de la enfermedad, incluyendo su potencial zoonótico, junto con la disponibilidad de herramientas técnicas, las consideraciones de salud pública, social, ambiental y económica deberán determinar si la erradicación es posible o si resulta más adecuado apuntar al control manteniendo un cierto nivel de prevalencia.

Una de las principales funciones de los servicios de sanidad animal de los distintos países es combatir, controlar y si es posible, erradicar las enfermedades epizooticas más importantes, tales como fiebre aftosa, peste bovina, peste porcina africana, entre otras. En general, todas estas enfermedades tienen efectos importantes sobre la producción animal; debido a esto, solo una vez que se hayan logrado controlar, se conseguirán mejoras y luego, proseguir en la lucha contra otras enfermedades epizooticas más fáciles de eliminar. Estas enfermedades solo pueden combatirse con programas bien planificados, coordinados y ejecutados por una autoridad veterinaria central. Cuando se haya decidido que es indispensable y económicamente justificado intentar erradicar una enfermedad epizootica importante, deberán elaborarse los programas detallados para llevar a cabo la operación. Pero generalmente, el conseguir eliminar una enfermedad de todo un país es un proceso bastante largo que puede requerir varios años de lucha.

La autoridad veterinaria de cada país desarrollará un plan basado en la meta del programa. En el caso de las enfermedades zoonóticas, es indispensable una estrecha colaboración con autoridades de salud pública. El programa incluirá una revisión permanente con el fin de valorar su efectividad; será llevado a cabo por los diferentes servicios veterinarios, con la participación de los productores y otras partes interesadas y respaldado por una legislación eficaz. Se recomienda que la enfermedad sobre la cual se haga dicho programa sea de “declaración obligatoria”.

Notificación de enfermedades de denuncia obligatoria: En el sistema de Salud de nuestro país, con el fin de controlar la aparición y monitorear enfermedades declaradas de denuncia obligatoria, se creó un Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), regido según la Ley 15.465, incluyéndolas en el Manual de Normas y Procedimientos bajo la denominación de Eventos de Notificación Obligatoria (ENO), comprendiendo a las enfermedades transmisibles y vectoriales (zoonóticas). Para dicha notificación, el Sistema de Salud se divide en diferentes niveles, cada uno de ellos con determinadas responsabilidades: a) Nivel local: comprende a los

profesionales veterinarios, en contacto estrecho con la población atendida (médicos veterinarios o laboratorios veterinarios privados, estatales y de las facultades), que actúan como disparadores de la vigilancia ante el diagnóstico confirmado de ENO, poniendo en marcha los mecanismos de notificación, observación continua, monitoreo, alerta, alarma y control; b) Nivel Intermedio (Municipal): corresponde a los Centros de Zoonosis de los Municipios de las diferentes provincias. Allí, se consolida la información remitida por el Nivel Local y se identifican hechos sobre el estado de salud de las poblaciones animales, con la finalidad de intervenir para la promoción, prevención y control de focos, limitando así el impacto sobre la salud pública. Remite la información recibida al siguiente nivel; c) Nivel Central Provincial: comprende las Divisiones de Zoonosis Urbanas y Rurales del Ministerio de Salud y las Direcciones Provinciales del Ministerio de Desarrollo Agrario o similares. En este nivel, se consolida la información recibida y se registra en el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS), interviniendo en la toma de medidas, en la elaboración de estrategias de comunicación social, divulgación de boletines epidemiológicos a nivel provincial y asesoramiento para la formulación de normas para el control de las enfermedades zoonóticas; d) Nivel Central Nacional: este último nivel se encuentra dentro de la estructura del Ministerio de Salud de la Nación. Interviene en forma poblacional y normativa, realiza análisis e investigaciones para la adopción de medidas de control, elabora estrategias de comunicación social, remite la información a Organismos Internacionales, elabora y divulga boletines epidemiológicos nacionales y otros instrumentos para garantizar la retroalimentación del sistema.

En el caso de los ENO de importancia veterinaria en pequeños animales, se realizará, por un lado la vigilancia en el consultorio veterinario que ante un caso confirmado (a través de métodos complementarios aprobados en el laboratorio) el profesional informará de forma inmediata, ya sea de manera on-line o a través de planillas al Centro de Zoonosis Municipal o a la oficina de SENASA local, desde donde se continuará con la correspondiente vía de notificación y por otro lado, también se debe considerar la vigilancia de laboratorios tanto privados como los de referencia, que funcionan como “nodo” en la carga de esta información en el Módulo SISA (Sistema integrado de Información Sanitaria Argentino). Algunos ejemplos de enfermedades zoonóticas de notificación obligatoria en pequeños animales son: brucelosis canina, leishmaniasis visceral canina, rabia animal, clamidiasis aviar, leptospirosis canina, micobacterias en pequeños animales.

El SINAVE que lleva adelante el SENASA tiene como objetivo contar con información oportuna, confiable y actualizada sobre todos los aspectos inherentes a las enfermedades de notificación obligatoria, de acuerdo con lo estipulado por la OMSA. Para facilitar el proceso de notificación, las enfermedades de interés se encuentran clasificadas en grupos (Grupo I, II y III), por especie animal y síndrome de presentación en la Resolución SENASA N° 153/2021. Dentro del grupo I se encuentran las enfermedades exóticas, transfronterizas, con estatus oficial de la OMSA o aquellas enfermedades prevalentes que requieren intervención inmediata del SENASA, como pueden ser fiebre aftosa, encefalomiелitis equina, influenza aviar, peste porcina africana, pequeño escarabajo de las colmenas; rabia parejante, triquinosis, entre otras. Son denominadas como **notificables**, ya que se debe dar aviso dentro de las 24h de ocurrida la sospecha.

Respecto a los grupos II y III, los mismos agrupan aquellas enfermedades llamadas **reportables**, muchas de las cuales se encuentran bajo programas nacionales, como por ejemplo tuberculosis, brucelosis y enfermedad de Aujeszky.

Estatus sanitario oficial-Áreas libres: Con fines comerciales, desde 1998, la OMSA junto con la OMC (Organización Mundial de Comercio) han librado un acuerdo de aplicación de medidas sanitarias y fitosanitarias, para ser la encargada de reconocer oficialmente zonas libres de determinadas enfermedades. El procedimiento es voluntario y hoy en día se aplica para peste equina, peste porcina clásica, peste de pequeños rumiantes, perineumonía contagiosa bovina, también se determina el estatus de riesgo de encefalopatía espongiforme bovina y la validación de programas oficiales contra fiebre aftosa, perineumonía, peste de pequeños rumiantes y rabia canina. Dicho procedimiento, destinado a conceder, suspender o restituir el estatus oficial de enfermedad se aplica según directrices operacionales estándares que demuestran el cumplimiento de los requisitos y validan el programa de control oficial llevado a cabo.

En ese sentido, un país o una zona podrán ser reconocidos como libres de una determinada enfermedad sin necesidad de realizar un programa de vigilancia específica si la presencia de esta noxa no se ha observado nunca, se ha eliminado o no ha vuelto a estar presente durante, por lo menos, los últimos 25 años. También, en forma condicional, si por lo menos, durante los últimos 10 años, declarada la enfermedad como de notificación obligatoria, haya existido un sistema de detección precoz para todas las especies pertinentes, se hayan aplicado medidas para impedir la introducción de esta, no se haya recurrido a la vacunación y no se tenga conocimiento de la presencia de la infección en la fauna silvestre. El país autodeclarará la ausencia, la que será reconocida a nivel internacional y demostrada la no existencia a partir de sistemas de vigilancia o monitoreos de no detección.

Referencias

- Amasino, C. (2005) *Enfermedades infecciosas de los animales. Temas diagnósticos*. Editorial del autor. Cap. 1
- Amasino, C. (2017) Enfermedades infecciosas. Definiciones y conceptos. Zoonosis. En: *Enfermedades infecciosas de los animales y zoonosis*. Ed. EDULP. Cap. 1; pp. 8-15
- Bitar, N, Cecchini, E. (2007). Muestreo y diagnóstico bacteriológico. En: *Infectología y enfermedades infecciosas*. Cecchini, E.; González Ayala, S. Ed. Journal. Cap. 150; pp. 1001-1006.
- Espinoza, G. (2019) Antropozoonosis, concepto, propagación y ejemplos. Animales y biología. <https://animalesbiologia.com/noticias/antropozoonosis>
- FAO (1991). Directrices para reforzar los servicios de sanidad animal en los países en desarrollo. <http://www.fao.org/docrep>
- FAO, UNEP, WHO, and WOA (2022). One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working together for the health of humans, animals, plants, and the environment. Rome. <https://doi.org/10.4060/cc2289en>

- Guerrero Gómez, C., Sánchez Carrillo, C. (2003) *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC). Ed. Emilia Cercenado y Rafael Cantón.
- Lopardo, H. (2016) Instrucciones al paciente, toma, conservación y procesamiento inicial de las muestras destinadas al estudio microbiológico. En: *Introducción a la microbiología clínica*, Ed. EDULP. Parte II. Etapa preanalítica. Cap. 1, pp.33-38.
- Márquez, M. (2014) Zoonosis, epizootias, epidemias y antropozoonosis. Boletín 113. Sitio Argentino de Producción Animal. <https://www.produccion-animal.com.ar/Zoonosis/32-zoonosis>
- Ministerio de Salud, Pcia. de Bs As (2020). Normativa de notificación de enfermedades de denuncia obligatoria en Veterinaria en pequeños animales. <https://cypba.org/wp-content/uploads/2022/03/ENO-05-2020-1.pdf>
- OIE (2014) Directrices para el control de las enfermedades animales. https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/E_Guidelines_for_Animal_Disease_Control_final.pdf
- OMS (2021) El grupo tripartito y el PNUMA respaldan la definición de «Una sola salud» proporcionada por el Cuadro de Expertos de Alto Nivel para el Enfoque de «Una sola salud». <https://www.who.int/es/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohlep-s-definition-of-one-health>
- OMSA (2022) Código Sanitario para los Animales Terrestres. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-codigo-terrestre>
- OMSA (2022) Cruzar la barrera entre especies: covid-19, un ejemplo de zoonosis inversa. <https://www.woah.org/es/cruzar-la-barrera-entre-especies-covid-19-un-ejemplo-de-zoonosis-inversa%E2%80%AF/>
- OMSA (2022) Estatus sanitario oficial. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/sanidad-y-bienestar-animal/estatus-sanitario-oficial/>
- OMSA (2022) Una sola salud. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/una-sola-salud>
- SENASA (2024) Notificación de sospechas de enfermedades de declaración obligatoria <https://www.argentina.gob.ar/noticias/notificacion-de-sospechas-de-enfermedades-de-declaracion-obligatoria>

CAPÍTULO 2

Enfermedades exóticas y enfermedades erradicadas del mundo

Ana Julia Amasino

Enfermedades exóticas

Las enfermedades exóticas son aquellas enfermedades infecciosas transmisibles que no se encuentran en un determinado país o territorio, puesto que su presencia allí no ha sido detectada. Existe un elevado riesgo de introducción de estas enfermedades en zonas libres debido a que vivimos en un mundo globalizado, en el que hay un constante movimiento de personas, animales y productos entre diferentes regiones. Además, sufrimos un fenómeno de cambio climático notorio que favorece la redistribución de vectores transmisores de algunas de ellas. A esto se suman la intensificación de la producción animal, el mayor acercamiento entre humanos y diversas especies animales y la continua evolución de los agentes patógenos. Esta situación hace necesario contar con eficientes sistemas de vigilancia epidemiológica y medidas preventivas y de control que reduzcan al mínimo el riesgo de introducción de estas enfermedades o las detecten y permitan un rápido accionar frente a su aparición, ya que su ingreso y propagación podría traer importantes consecuencias económicas y sanitarias.

En el caso de nuestro país, podemos encontrar una amplia lista de enfermedades consideradas exóticas, muchas de las cuales se encuentran contempladas en la legislación sanitaria vigente, apareciendo también exigencias internacionales en materia de sanidad animal y salud humana que incluyen la determinación de nuestro estatus sanitario respecto a muchas de ellas. Contamos para este fin con diferentes organismos estatales que actúan como agentes de policía sanitaria a distintos niveles, ejerciendo tareas de vigilancia y control. Mediante el Artículo 1° de la Ley Nacional de Policía Sanitaria Animal N° 3959 se prevé la defensa de los ganados en el territorio de la República Argentina contra la invasión de enfermedades exóticas y, actualmente, la Resolución 153/2021 del SENASA establece algunas de estas enfermedades como de notificación obligatoria. En el presente capítulo abordaremos algunas de ellas.

Enfermedades producidas por priones: encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)

Definición

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, progresivas, producidas por la acumulación en el sistema nervioso central (SNC) de proteínas anormales denominadas priones. Se caracterizan por poseer un prolongado período de incubación, cursando con cambios de comportamiento y signos predominantemente nerviosos, generan lesiones espongiformes en el encéfalo de los afectados y tienen desenlace fatal, con una letalidad del 100%; afectan tanto a la especie humana como al resto de los mamíferos.

Etiología

La palabra prion deriva del inglés “proteinaceous infectious particle”. La teoría del prion (propuesta por el doctor S. Prusiner en 1982 y que actualmente explica la etiología de estas enfermedades) indica que las EET son producto del acúmulo en el SNC de proteínas priónicas anormales (denominadas originalmente PrP^{Sc}), las cuales generan muerte neuronal. Estas proteínas patógenas son isoformas de proteínas de membrana normales, ubicuas de los mamíferos, denominadas PrP^c (proteína priónica celular), que se hallan en células neuronales y en la glía del SNC y pueden llegar a encontrarse en tejido linfóide, las cuales están codificadas en el genoma del hospedador. Aunque ambas poseen la misma secuencia de aminoácidos, se diferencian por su estructura espacial: la forma patógena, a la que a fines de simplificación pasaremos a llamar prion, presenta gran proporción de láminas β con respecto a la de hélices α , relación que está invertida en la forma normal (Figura 2.1). Se ha determinado que la proteína anormal es capaz de transformar a otras proteínas, haciéndolas adoptar su mismo plegamiento, por lo que la presencia de la PrP^c es necesaria para que pueda ocurrir la enfermedad. Existen diferentes cepas de priones (inóculos o “strains”), con diversas denominaciones, que pueden transmitirse, siendo agentes infecciosos. Se ha comprobado que existe barrera de especie para dicha transmisión de acuerdo con la cepa que se considere, por lo cual el pasaje de priones entre especies muchas veces no es posible o resulta dificultoso. En la actualidad, la caracterización de los agentes de las diferentes EET se basa en parámetros fenotípicos (datos clínicos, histopatológicos e inmunopatológicos), bioquímicos (sensibilidad a la proteasa o punto de segmentación) y, en algunos casos, parámetros biológicos (modelos murinos).

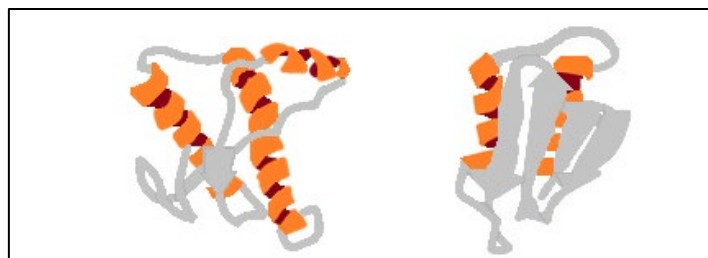


Figura. 2.1: forma normal PrPc (izquierda) y prion patógeno (derecha)

Dentro de las características de estos priones patógenos podemos mencionar que son proteínas filtrables, más pequeñas que los virus, con capacidad de auto propagarse y de ser heredables. Poseen mayor resistencia a las proteasas que otras proteínas, pudiendo ser capaces de formar agregados amiloides. Son muy resistentes, por lo que resulta difícil eliminarlos de tejidos, superficies y ambientes contaminados. Resisten la mayoría de los procesos de inactivación comercial, la esterilización tradicional en autoclave y así también, luego de 1 hora de exposición a calor seco a 360°C, conservan cierta capacidad infectante. Al no poseer material nuclear son además resistentes a cualquier procedimiento que inactive el material genético (radiaciones ionizantes, nucleasas), también a desinfectantes como el formol, son estables en una amplia gama de pH y poseen escasa solubilidad en detergentes. Algunos priones pueden durar varios años en el ambiente, siendo este medio una fuente de infección posible. Pero, en el caso de la encefalopatía espongiforme del visón (EEV), la felina (EEF) y la bovina (EEB), el ambiente no se considera de importancia para su transmisión. Otra particularidad que poseen es que resisten el ataque por enzimas digestivas. Para su eliminación se recomienda la limpieza de los equipos y superficies contaminados a fin de eliminar la materia orgánica y luego el uso de una solución de NaOH 2N o de hipoclorito de sodio con 2% de cloro activo, aplicado durante más de 1 hora o toda la noche, a 20°C. También pueden utilizarse desinfectantes fenólicos o limpiadores alcalinos, esterilización en autoclave de carga porosa a 134-138°C por 18 minutos a 2kg/cm² o combinarse métodos químicos y físicos, a fin de mejorar la eficacia de la desinfección.

Epizootiología

Las enfermedades priónicas pueden clasificarse en genéticas o familiares, esporádicas y adquiridas. Cuando su origen es genético, se debe a mutaciones puntuales en el gen que codifica la PrP^c, lo que permite la aparición de los priones anormales en el SNC. Dichas mutaciones pueden ser hereditarias, originando enfermedades familiares. También los priones pueden originarse por mutaciones espontáneas, originando casos esporádicos de enfermedad. En este caso, cuando hablamos de enfermedad esporádica, se ha hipotetizado que variaciones en el ambiente celular pueden estabilizar alguna de las formas topológicas patógenas de la proteína priónica, favoreciendo la aparición de la enfermedad, en ausencia de mutaciones en el gen. En el caso de las enfermedades adquiridas, se producen por transmisión a través de la ingesta de alimento contaminado con priones o de forma iatrogénica (comprobada en humanos) a través de

instrumental de neurocirugía contaminado e inadecuadamente esterilizado o por administración de hormona de crecimiento, trasplantes de córnea o de duramadre.

Como nombramos anteriormente, presentan un periodo de incubación (PI) bastante extenso, que suele ser de meses a años, manifestándose la enfermedad clínica en animales adultos. Así, para el scrapie (EET de ovinos y caprinos), el PI suele ser superior a un año (promedio 2 a 5 años) y el curso puede durar desde 1 semana hasta 6 meses; la forma atípica suele encontrarse en animales de mayor edad. En tanto, para la EEB, su PI es de 2 a 8 años, llegando incluso hasta los 10, y el curso subagudo a crónico (desde menos de 2 semanas hasta un año, con promedio de 1 a 2 meses).

Patogenia

En las enfermedades de origen infeccioso, se considera que los priones ingresan al organismo, luego se replican en los tejidos periféricos y, finalmente, por un fenómeno de transmigración, llegan al SNC. Una vez allí, invaden las células nerviosas, obligando a las PrP^c que encuentran a replegarse en nuevas formas patógenas, las cuales no son destruidas naturalmente por la célula, se acumulan en los endosomas y desencadenan la muerte celular. Los priones luego van pasando a otras células, continuando el proceso. Su propagación es exponencial y la velocidad de conversión es directamente proporcional al nivel de expresión de PrP^c, siendo en general un proceso lento. Al morir, las neuronas van dejando huecos en el tejido (vacuolas), lo que le brinda un aspecto esponjoso característico al microscopio óptico.

EET de importancia en Medicina Veterinaria:

1-Scrapie (tembladera, temblante du mouton, rida, prurigo lumbar)

Es la EET más antigua que se conoce (1732) y la que más se ha estudiado. Existe una forma clásica de la enfermedad y una forma atípica. El prurigo lumbar “atípico” no se relaciona clínica, patológica, bioquímica ni epidemiológicamente con el “clásico”.

Distribución geográfica y estatus sanitario

La forma clásica de la enfermedad se ha notificado en Europa Occidental, Norteamérica, Asia y África, siendo endémica en muchas partes del mundo, si bien se desconoce el verdadero estatus sanitario de muchos países; Australia y Nueva Zelanda se han mantenido libres de ella. En la forma atípica se ha visto una distribución geográfica que sugiere una enfermedad espontánea,

detectándose en Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. En Argentina nunca se registraron casos de la enfermedad.

Especies susceptibles

Afecta principalmente a ovinos (asociada a una susceptibilidad genética) y esporádicamente a caprinos. Existen diferentes cepas. El prion atípico Nor98 es capaz de infectar a ovinos genéticamente resistentes al scrapie clásico. Aún no existe evidencia de que esta enfermedad pueda ser transmitida a humanos, aunque no se descarta del todo esta posibilidad.

Epizootiología

En ovinos, la forma clásica suele producirse en aquellos genéticamente susceptibles. En el caso de la atípica, aunque puede aparecer en ovinos resistentes a la clásica, también se ha observado una influencia del genotipo en la susceptibilidad. Esta forma atípica probablemente no sea contagiosa y constituya un trastorno degenerativo de tipo espontáneo en ovinos y caprinos de edad avanzada. En tanto, en la forma clásica, la transmisión entre animales suele ser horizontal, pasando los priones de la oveja al cordero en el momento del parto, continuando la posibilidad de infección hasta el destete. Si bien podría ser posible la transmisión vertical, lo habitual es que esta ocurra después del nacimiento, cuando los recién nacidos ingieren o lamen las membranas y fluidos fetales con priones, expulsados por las hembras. Otra posible fuente de infección es la leche, que puede contenerlos, y también pueden adquirirse del ambiente a través de pasturas contaminadas o transmitirse por contacto directo entre ovinos. Los animales afectados portarán priones patógenos durante toda su vida, siendo capaces de transmitirlos incluso sin presentar signología evidente. Los tejidos ovinos en los que se han detectado priones son sistema nervioso, glándulas salivales, membrana nictitante, amígdalas, linfonodos, bazo, íleon distal, colon proximal y músculos, siendo también los fómites contaminados un elemento de propagación. En cuanto al ganado caprino, en la mayoría de los casos existe el antecedente de contacto con ovejas, sobre todo con placenta y secreciones nasales de las mismas.

Signología

Se manifiesta si el agente ingresa al SNC y depende de la cepa del prion y el genotipo o la raza ovina afectada. En general, comienza de manera insidiosa, con anomalías en el comportamiento de los animales (separación del resto del rebaño, ovinos con la mirada fija y la cabeza elevada, cuadros de confusión), luego de lo cual aparecen signos neurológicos más evidentes.

Se presentan temblores de cabeza y cuello, alteraciones de la movilidad y prurito intenso, sobre todo lumbar. Los enfermos se raspan o mordisquean la zona (se aprecia un mordisqueo reflejo al frotarles el dorso). Se producen lesiones en la piel por rascado, pérdida de lana y vellón áspero al tacto; también se observa pérdida de la condición corporal de los afectados, incluso manteniendo el apetito, que evoluciona hasta un cuadro de emaciación importante. Dentro de los signos neurológicos se presenta hiperexcitación, ataxia y andar inusual, con dificultad de colocación de los miembros posteriores al girar, balanceo de los cuartos traseros, marcha de paso o trote con gran elevación de los miembros anteriores y caídas. En algunos casos, los ovinos pueden llegar a padecer ceguera y convulsiones, chasqueo de los labios y bruxismo, así como un comportamiento anormal al beber y orinar. Hay casos raros de muerte súbita. La enfermedad avanza hasta debilidad y decúbito, con desenlace fatal. En las formas atípicas, los animales presentan signos como ataxia, incluso desde el inicio de la enfermedad, con muy poca signología de prurito.

En caprinos se han visto cuadros de apatía, con pérdida de peso y cese de la lactancia. También cambios de conducta (irritabilidad, pérdida de la curiosidad, estado de inquietud, alerta), hiperestesia, incoordinación, posturas anormales, temblores, rechinado de dientes, patadas, entre otros. El prurito es poco frecuente y abarca la zona del rabo o de la cruz. Hacia el final de la enfermedad, los animales tienen dificultad para incorporarse y desplazarse y se produce la muerte aproximadamente a los 6 meses del comienzo de los signos.

Diagnóstico diferencial

Trastornos de pequeños rumiantes adultos: ectoparasitismo, enfermedad de Aujeszky, rabia, listeriosis cerebral, enfermedad de Maedi-visna, toxemia de la preñez (cetosis), hipomagnesemia e intoxicaciones por sustancias químicas o plantas.

2-Encefalopatía espongiforme bovina (EEB, BSE, enfermedad de la vaca loca)

Afecta al ganado bovino adulto. Los primeros casos diagnosticados se produjeron en 1986 en el Reino Unido, donde las evidencias indican que pudieron originarse a partir de la ingesta de priones de origen ovino, si bien también se asociaron al reciclado del agente de EEB en la cadena alimentaria. La aparición de esta enfermedad luego derivó en el surgimiento, en 1996, de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob nueva variante (CJDnv) en humanos (actualmente Creutzfeldt-Jakob variante, CJDv), EET mortal, causada principalmente por la ingesta de alimentos con priones bovinos, que permitió comprobar el potencial zoonótico de estos priones. Hay que considerar que, hasta la fecha, existe un bajo número de casos clínicos identificados de esta variante y que se consideran seguros para la alimentación tanto la carne roja (sin hueso) como la leche y sus derivados.

Entre los priones de la EEB se incluyen al prion 'clásico' (Tipo-C) y al menos 2 priones atípicos, que se definen funcionalmente como BASE (encefalopatía espongiforme amiloidótica bovina): uno con fragmentos de masa molecular más altos que el clásico, denominado 'Tipo-H', y el otro con una menor masa molecular, llamado 'Tipo-L', que pueden representar cepas adicionales o priones de aparición espontánea. La enfermedad clásica se produce en el ganado tras la ingesta del prion a través de alimento contaminado, mientras que la atípica se cree que aparece de forma natural y espontánea, siendo casos esporádicos. A través de la vigilancia de rutina se han podido encontrar algunas de estas cepas en bovinos asintomáticos y, a pesar de que no se ha demostrado que sean transmisibles, se considera importante evitar su reciclaje y tomar las mismas medidas precautorias para su manejo.

Distribución geográfica y estatus sanitario

El mapa del estatus sanitario de diferentes países miembros de la OMSA para el año 2024 se observa en la Figura 2.2. Argentina es reconocida como país de “riesgo insignificante” de EEB. Es importante mencionar que se excluye la forma atípica en el reconocimiento.

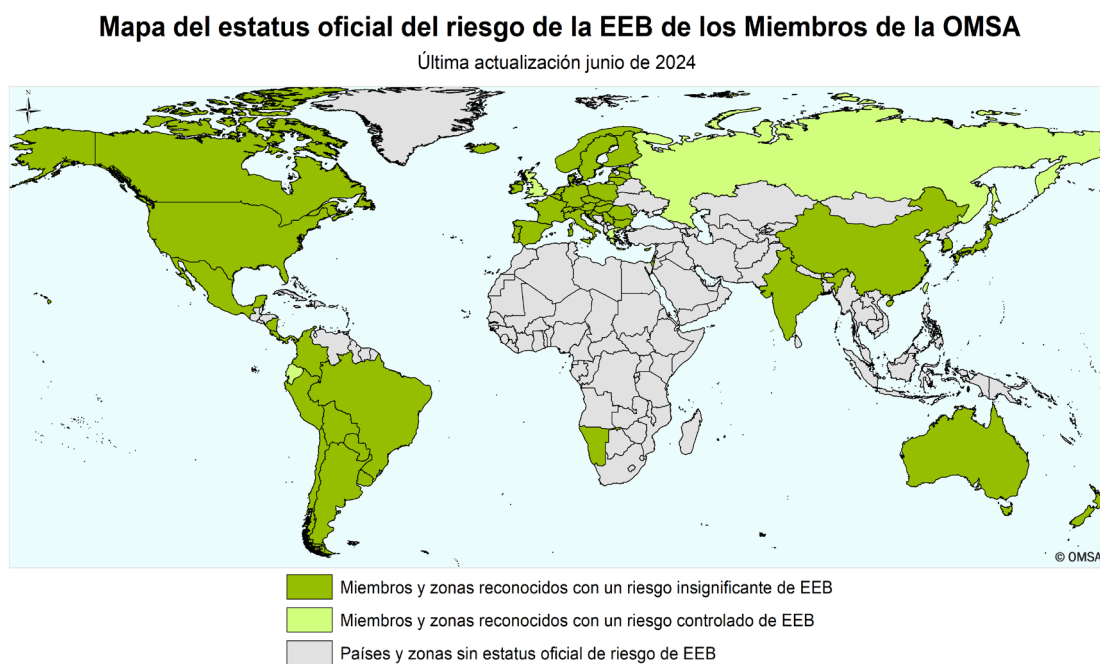


Figura. 2.2: Mapa del estatus oficial del riesgo de la EEB de los miembros de la OMSA

Especies susceptibles

Afecta a bovinos, apareciendo signología clínica generalmente a los 4-5 años de edad. Además, los priones de la EEB tienen un rango de huésped más amplio que otros, pudiendo infectar

a otras especies, tales como rumiantes exóticos, cabras y lémures de zoológico. Los agentes de la forma clásica también causan encefalopatía espongiforme felina (EEF) en gatos domésticos y salvajes en cautiverio y CJDv en humanos, considerada zoonosis.

Epizootiología

La principal forma de transmisión es por ingesta de priones de tejidos de animales infectados. Los tejidos más infectivos se encuentran listados en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OMSA como material específico de riesgo (MER) y es importante su control y exclusión de la cadena alimentaria. Estos incluyen cerebro, médula espinal, ojos e íleon, así como cráneo y columna vertebral. Han llegado a detectarse priones hacia el final de la enfermedad en otros tejidos. La infección en los bovinos suele producirse dentro de los primeros 6 meses de vida y se ha visto que las crías de los animales infectados pueden padecer la enfermedad con mayor frecuencia. La aparición de la EEB en el ganado se debió al consumo de alimentos derivados de rumiantes, como harina de carne y hueso, que se encontraban como ingredientes en los piensos, lo que llevó a la prohibición en muchos países de alimentar al ganado con estos productos. Otras formas de transmisión no han sido comprobadas. En el caso de la transmisión a humanos, la enfermedad se asocia a la ingesta de priones de EEB presentes en alimentos de origen animal y, si bien el agente no se encuentra en músculo, hay que tener en cuenta que durante la faena es fundamental evitar la contaminación de la carne con otros tejidos.

Signología

Se trata de un cuadro clínico neurológico, progresivo y debilitante, que aparece en animales adultos y culmina con postración y muerte. En general, la presencia de cambios de conducta junto con una respuesta exagerada a estímulos y anomalías en la marcha sugieren la presencia de esta enfermedad, aunque esta signología combinada no aparece en todos los casos. Se puede observar que los animales se aíslan del resto del rebaño, manifiestan cambios del estado mental (agresividad, nerviosismo, aprensión), rechinan los dientes y hay resistencia a entrar a la sala de ordeño y a ser ordeñados en vacas de tambo. Aparecen signos como hipersensibilidad con respuesta exacerbada a estímulos, cambios de postura y locomoción (ataxia del tren posterior, hipermetría, temblores, caídas, postración por dificultad para levantarse, animales con cabeza baja, cuello extendido, arqueado de lomo y separación de patas traseras) y dificultad para alimentarse, con lo que se presenta debilidad progresiva, pérdida del estado general y baja en la producción láctea. La intensidad de los signos clínicos varía, viéndose atenuados en un entorno tranquilo, o exacerbados frente a un entorno estresante o cargado de estímulos. Los signos clínicos van empeorando en el transcurso de varias semanas a meses, culminando con postración y muerte. Existen escasos reportes de casos que progresan más rápido.

Diagnóstico diferencial

Trastornos neurológicos en bovinos adultos, hipomagnesemia, cetosis nerviosa, intoxicaciones, listeriosis, neoplasias y traumatismos.

3-Otras encefalopatías espongiformes

Existen otras encefalopatías espongiformes de los animales, como la encefalopatía transmisible del visón (EEV), la enfermedad debilitante crónica (EDC o CWD) y la EEF, ya mencionada.

Diagnóstico general de las EET

Para aquellas encefalopatías cuyo estatus sanitario es requerido por la OMSA, figuran diferentes pruebas recomendadas dentro del Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres. En algunos casos, como por ejemplo en la vigilancia de estas enfermedades, resulta necesario combinar diferentes técnicas para llegar a un diagnóstico certero. En general, las muestras suelen recolectarse post mortem del SNC, pero en algunos casos de scrapie clásico y EDC, pueden realizarse pruebas in vivo a partir de biopsias de amígdalas palatinas, membrana nictitante, linfonodos superficiales o tejido linforreticular de mucosa rectal. Es importante mencionar que las EET se caracterizan por la ausencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas y porque no se generan anticuerpos contra los priones, por lo que no serían de utilidad las pruebas serológicas.

-Clínico: estas enfermedades suelen manifestarse en animales adultos y cursar con un cuadro neurodegenerativo progresivo, debilitante y mortal. Es importante tener presentes diagnósticos diferenciales con enfermedades del sistema nervioso principalmente.

-Anátomo e Histopatológico: macroscópicamente no existen lesiones de relevancia que puedan orientar al diagnóstico. Pueden hallarse lesiones inespecíficas relacionadas con golpes o caídas, pérdida de condición corporal o emaciación, pelaje áspero o seco, megaesófago, neumonía por aspiración y/o rumen con contenido anormal. Microscópicamente, las lesiones de relevancia se encuentran en SNC y son de distribución bilateral, simétrica y uniforme. Suele utilizarse como muestra el encéfalo y la médula oblongada, incluyendo la región del óbex (Figura 2.3). Aunque la histopatología se sigue utilizando para el diagnóstico, tiene menor sensibilidad que los métodos de identificación del agente, que la han sustituido como técnica de preferencia. Además, no se considera de elección por sí sola como método diagnóstico en animales sospechosos, ni para la detección de casos en vigilancia, aunque puede utilizarse en conjunto con otros métodos diagnósticos.

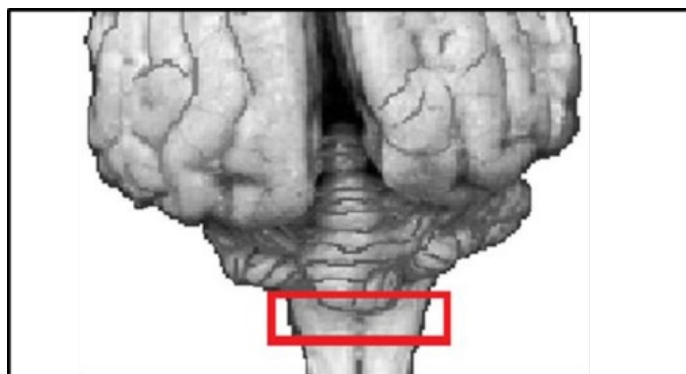


Figura. 2.3: Vista dorsal del encéfalo de un rumiante en la que se observa la región del óbex (recuadro rojo). Se debe incluir esta región en las muestras para el diagnóstico de las EET.

Las lesiones que se pueden encontrar son degenerativas, en núcleos de materia gris del tallo cerebral, donde se observan pérdida de neuronas y presencia de vacuolas neuronales, siendo lesiones con aspecto esponjiforme no inflamatorias (degeneración vacuolizante de sustancia gris y neuropila). Algunos animales sufren pocos o ningún cambio esponjiforme al inicio de la enfermedad. En scrapie, EDC y EEV, pero no en EEB, puede observarse astrocitosis en el SNC. Se puede encontrar depósito de sustancia amiloide en el encéfalo en scrapie y en algunos casos de la forma atípica de EEB, pero no suele observarse en la EEB clásica, ni tampoco en EEV ni en EEF. Aunque el bulbo raquídeo suele ser el sitio en el que más frecuentemente se observan lesiones microscópicas, en scrapie atípica presenta muy poca alteración, mientras que en cerebelo, tálamo y ganglios basales suelen identificarse lesiones mucho más constantes y manifiestas.

-Detección de SAF (fibrillas asociadas a scrapie) por microscopía electrónica: se trata de la detección de fibrillas de priones a partir de extractos de cerebro. Se utiliza tanto para el diagnóstico de scrapie como de EEB. Tiene baja sensibilidad.

-Inmunohistoquímica: se utiliza para la detección de priones en tejidos encefálicos fijados previamente. Como mencionamos anteriormente, en el scrapie clásico puede realizarse in vivo a partir de biopsia de tejidos linforreticulares o del tercer párpado (pudiendo a veces dar resultado positivo incluso durante el PI). Esta prueba no es de utilidad en scrapie atípico, ni para descartar la ausencia de la enfermedad. Tiene mayor sensibilidad que el estudio histopatológico y, junto con pruebas de inmunoelectrotransferencia, permite detectar las diferencias de conformación que existen entre los diferentes priones. Ambas pruebas suelen usarse como confirmación del diagnóstico histopatológico o de las pruebas rápidas.

-Inmunoelectrotransferencia (Western Blot): se utiliza para detectar acumulaciones de priones en tejidos no fijados y, si se realizan algunas modificaciones, podría aplicarse con éxito en tejidos previamente fijados.

-Técnicas de diagnóstico rápidas basadas en ELISA o inmunotransferencia automatizada: para diagnóstico de EEB, scrapie y EDC. También para vigilancia y pruebas en faena. En caso de ser positivas, deben confirmarse con ensayos más específicos, como inmunohistoquímica o inmunoelectrotransferencia.

-Inoculación en ratones: Únicamente para reconocimiento de cepas o validación de otras pruebas. No suele utilizarse.

Tratamiento y pronóstico

Son enfermedades mortales, que carecen de tratamiento. El pronóstico siempre es malo.

Profilaxis y medidas a considerar como policía sanitaria

En el caso del scrapie y la EDC, hay que tener en cuenta que se trata de enfermedades que se propagan horizontalmente entre animales, por lo que para reducir el riesgo de su introducción se pueden mantener rebaños cerrados, establecer medidas de vigilancia, disminuir la adquisición de ganado de otros países y controlar que los animales provengan de rebaños libres. También se utiliza el genotipado para reducir la incidencia de scrapie. Por otro lado, dado que un factor clave en la transmisión de EEB, EEV y EEV ha sido la alimentación, estas enfermedades pueden prevenirse evitando el consumo de tejidos que puedan contener priones. En ese sentido, una de las medidas fundamentales que acabó con la epidemia de EEB fue la prohibición del uso de tejidos de rumiantes (o de mamíferos) para alimentar rumiantes, así como el seguimiento de los infectados y las medidas de vigilancia. El surgimiento en el Reino Unido de la CJD^{nv}, a principios de los '90 y la posterior comprobación de su origen zoonótico, generó cambios fundamentales en el control en los mataderos e industrias cárnicas y la incorporación de medidas que evitaran la aparición de EEB en el ganado, lo que llevó a que actualmente el riesgo de transmisión de la enfermedad a humanos sea insignificante. En la alimentación humana, se encuentra prohibida en varios países la comercialización para consumo de tejidos que puedan presentar alto riesgo de transmitir EEB, así como las técnicas de faena y procesamiento que puedan permitir la contaminación de los tejidos musculares. En cuanto a la producción de productos farmacéuticos de uso veterinario y humano, y de los dispositivos de uso médico o cosmético, se tienen que respetar requisitos estrictos y evitar el uso de material de bovinos o especies en las que puedan surgir naturalmente enfermedades priónicas. El personal veterinario debe tomar precauciones al realizar necropsias o manipular tejidos y en los laboratorios se deberá trabajar con un nivel de bioseguridad 3. Pese a que en general estas enfermedades actualmente son de rara aparición y que la EEB es la única que se ha definido como zoonótica, el carácter transmisible de las mismas, sumado a que aún se desconocen algunos aspectos de su posibilidad de pasaje entre especies, hace necesario englobarlas como enfermedades de denuncia obligatoria, realizando también vigilancia activa y pasiva para detectar rápidamente su aparición, o hacer un seguimiento epidemiológico de los casos que surjan, así como el mantenimiento de medidas preventivas para evitar su propagación. Como ya mencionamos, su aparición se debe notificar ante la OMSA, estando contempladas en el Código Sanitario para los animales terrestres. En el caso de nuestro país, es

reconocido como de “riesgo insignificante” de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y se declara libre de scrapie y del resto de las EET de los animales; existiendo además un Programa Nacional de Prevención y Vigilancia de las EET de los animales (Res. SENASA Nº 901/2002), que establece la denuncia obligatoria de los casos compatibles, entre otras medidas.

Muermo (glanders, farcy)

Definición

El muermo es una enfermedad infecciosa zoonótica, aguda o crónica, frecuentemente mortal, caracterizada por la aparición de lesiones nasales, pulmonares o cutáneas, que afecta principalmente a équidos (caballos, asnos y mulas) y secundariamente a otras especies, como los humanos, producida por la bacteria *Burkholderia mallei*.

Etiología

B. mallei pertenece a la familia *Burkholderiaceae* y al género *Burkholderia*. Se trata de un bacilo gram negativo que puede tomar coloración irregular o escasa. Puede teñirse también con Wright o Giemsa. Es largo y delgado cuando se obtiene de cultivos jóvenes y pleomórfico a cocoide, si es de cultivos viejos; mide 0.3-0.5 µm de ancho x 0.7-5 µm de largo, es inmóvil, no esporulado y no capsulado. Cultivándolo en aerobiosis por 48-72 h a 37°C en medios con glicerol, desarrolla colonias en forma confluyente, color ligeramente cremoso y aspecto liso, húmedas y viscosas; también se desarrolla en agar chocolate. El agente es inactivado por calor, luz solar y es sensible a la desecación, teniendo una buena supervivencia en condiciones de elevada humedad. No suele durar más de 2 semanas en el ambiente, en buenas condiciones. Es susceptible a la mayoría de los desinfectantes comunes, como hipoclorito de sodio al 1%, etanol al 70%, glutaraldehído al 2%, cloruro de benzalconio, compuestos yodados y permanganato de potasio. Lo destruye el calentamiento a 55°C durante 10 min.

Distribución geográfica

La enfermedad fue erradicada de Australia, América del Norte y Europa. Hay casos esporádicos en algunos países de África, Medio Oriente, Asia y América del Sur. Se considera exótica para la República Argentina.

Especies susceptibles

Afecta principalmente a los équidos (caballos, asnos y mulas). También pueden contraer la enfermedad los humanos, camélidos en general y algunos carnívoros (félidos, perros, osos y lobos). Experimentalmente, el hámster y el cobayo son especies muy susceptibles.

Epizootiología

Puede propagarse fácilmente cuando muchos animales se congregan y están en estrecho contacto, sobre todo cuando existen malas condiciones de mantenimiento y alimentación. La fuente de infección son los animales enfermos, los portadores asintomáticos y los portadores aparentemente recuperados de la enfermedad, que van a eliminar el agente de manera intermitente o constante a través de sus secreciones y excreciones (tos, estornudos, exudados de lesiones), las cuales contaminan el alimento o el agua que comparten con otros animales, así como el ambiente y diferentes fómites. Las moscas pueden actuar como transportadores inanimados (vectores mecánicos). La transmisión puede ser indirecta, a través de la ingesta o el contacto con agua, alimento o elementos contaminados, o directa mediata o inmediata por vía respiratoria (microgotas o aerosoles producidos al toser o estornudar), o contacto con piel lesionada y mucosas. Hay reportes de transmisión sexual y transmisión vertical. Los carnívoros pueden contraerla por consumo de carne proveniente de animales infectados.

Patogenia

Si el ingreso del agente fue por lesiones o abrasiones de piel, se genera una infección a nivel local con ulceración que luego se irá extendiendo. Si la entrada es respiratoria o digestiva, tomará la vía sanguínea o linfática, con posterior localización nasal, pulmonar o cutánea.

Sintomatología

El PI va desde pocos días a varios meses (promedio 2-6 semanas). En algunos casos, la infección puede permanecer latente por un período prolongado. En cuanto al curso de la enfermedad, las formas agudas suelen observarse en asnos y mulas y las crónicas en los caballos, los cuales pueden llegar a sobrevivir varios años.

Existen 3 formas de presentación: **nasal, pulmonar y cutánea**. Las formas nasal y pulmonar suelen ser generalmente agudas y la forma cutánea, crónica. Cabe mencionar que las diferentes formas de presentación pueden aparecer en combinación. Algunos animales desarrollan rápidamente la enfermedad y mueren de forma aguda en pocas semanas, mientras que otros actúan

como portadores crónicamente infectados y pueden propagar la enfermedad durante años antes de manifestar signos clínicos.

-Forma nasal: encontramos pústulas, nódulos inflamatorios y úlceras profundas dentro de los cornetes nasales, con secreción uni o bilateral espesa y pegajosa, mucopurulenta y amarillenta, que puede llegar a ser sanguinolenta. Las úlceras pueden confluir e incluso producir perforación nasal, o evolucionar a cicatrices estrelladas. Hay agrandamiento uni o bilateral de linfonodos regionales, los que pueden llegar a supurar. La enfermedad puede progresar y afectar al tracto respiratorio inferior.

-Forma pulmonar: encontramos abscesos y nódulos en pulmones o algunos casos de bronconeumonía. Puede ir desde una afección inaparente o disnea leve hasta una enfermedad respiratoria grave, con fiebre y debilidad progresiva, pudiendo afectar luego al tracto respiratorio superior.

-Forma cutánea: se observa tumefacción de vasos linfáticos, con contenido purulento y abscesos nodulares en la piel a lo largo de su trayecto (yemas), que pueden romperse o ulcerarse liberando un exudado amarillo, aceitoso y espeso. Las lesiones son más frecuentes en extremidades, cara interna de los muslos y el abdomen. Las úlceras tardan en cicatrizar. Hay agrandamiento crónico de ganglios regionales. Los animales pueden presentar artritis y edema doloroso en las patas. En el caso de los machos, aparecer orquitis. La enfermedad termina progresando a un cuadro de debilitamiento general y muerte.

En general, en las formas agudas, además de los signos nasales y pulmonares, aparece fiebre, anorexia con pérdida de peso, depresión y muerte en días o pocas semanas por septicemia y falla respiratoria. En las formas crónicas, el inicio es insidioso, con debilitamiento progresivo; los animales pueden sobrevivir meses o años, con períodos de exacerbación de síntomas, pero generalmente el desenlace es fatal. En algunos casos pueden recuperarse, pero continúan como portadores, pudiendo recaer.

En los animales en los que la enfermedad está latente, pueden aparecer lesiones esporádicas en pulmones y órganos internos y signos leves como una febrícula intermitente, secreción nasal y/o disnea ocasional.

Diagnóstico

-Clínico: signos compatibles con la enfermedad. Tener en cuenta diagnósticos diferenciales como papera equina, pseudotuberculosis, linfangitis ulcerosa, linfangitis epizoótica, esporotricosis y diferentes afecciones respiratorias o cutáneas de equinos. La meloidosis (por *B. pseudomallei*) también debe ser tenida en cuenta, incluso por la posibilidad de dar reacción cruzada en muchas pruebas diagnósticas.

-Pruebas de inmunidad celular: la prueba de la malleína es una prueba de hipersensibilidad cutánea. Fue usada en los planes de erradicación de muermo y se sigue utilizando en algunos países para detectar equinos infectados, aunque no se recomienda por motivos del bienestar animal. Existen diferentes versiones de la prueba. La forma más utilizada es la inoculación

intradermopalpebral (en el párpado inferior) de 0.1 ml de PPD de malleína (fracción proteica soluble de *B. mallei*). Los reactores positivos (infectados) manifestarán una marcada tumefacción de los párpados en 24-48 h, que puede acompañarse de descarga ocular purulenta y aumento de la temperatura corporal. Los resultados de esta prueba no siempre son concluyentes y los animales pueden dar falsos positivos en pruebas serológicas posteriores, en algunos casos.

-Pruebas serológicas: para diagnóstico, vigilancia y control de importaciones. Aunque existen diferentes técnicas disponibles, la prueba de fijación del complemento (FCT) suele ser de elección. Tanto ésta como las pruebas de ELISA se consideran las más precisas y fiables para los équidos. También existen pruebas de inmunoelectrotransferencia. La reactividad cruzada y los falsos negativos, en especial en animales crónicos, debilitados y hembras preñadas, pueden ser un inconveniente en el diagnóstico.

-Microbiológico: aislamiento mediante cultivo e identificación del microorganismo. Sirve para confirmar un diagnóstico de muermo en equinos. Puede ser difícil su aislamiento en animales al inicio de la enfermedad o en casos de infección subclínica. Lo ideal es tomar la muestra de lesiones cerradas o sin contaminar. Para determinar la identidad de las cepas sospechosas pueden realizarse pruebas bioquímicas o PCR. La microbiología solo se realiza en laboratorios de referencia.

-Pruebas biológicas: inoculación en cobayos. En machos genera a los pocos días una orquitis intensa (signo de Strauss).

-Otras pruebas: PCR y real time PCR. Se encuentran disponibles también espectros MALDI-TOF y anticuerpos monoclonales específicos para la detección del agente.

Las recomendaciones de la OMSA para el diagnóstico se encuentran en el Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres.

Tratamiento y pronóstico

El pronóstico es malo teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad zoonótica y que no se aconseja tratar a los animales dado que pueden llegar a convertirse en portadores asintomáticos y continuar transmitiendo el agente. Siendo una enfermedad exótica para nuestro país, resulta de suma importancia evitar su ingreso a través de medidas de control de importación y vigilancia, así como lograr su detección precoz en caso de aparición para lograr la eliminación de los casos positivos, si los hubiera.

Profilaxis y medidas a considerar como policía sanitaria

Al ser un agente que fue utilizado como arma biológica durante la Primera Guerra Mundial, fue establecida la prohibición de su uso para este fin por la Convención Internacional sobre la Prohibición del Desarrollo, Producción y Almacenamiento de Armas Bacteriológicas (Biológicas) y Tóxicas y sobre su Destrucción.

Resulta importante mencionar que la transmisión entre humanos es poco frecuente y que estos son hospedadores secundarios, estando asociada a riesgo laboral, ya que suele afectar al personal que trabaja con animales; también se debe tener en cuenta que, aunque poco frecuente, se trata de una zoonosis mortal para la cual no hay vacunas disponibles. Debido a que la infección puede ser por contacto directo con animales infectados o con sus secreciones, y por contacto indirecto a través de fómites, comida, tierra y agua contaminados, es fundamental tomar medidas precautorias cuando se trabaja con animales potencialmente infectados y, en el caso de los laboratorios, es fundamental trabajar con un nivel adecuado de bioseguridad.

Gracias a las medidas de control que realizan los servicios veterinarios de los diferentes países y los programas de control existentes, se ha podido reducir la prevalencia de esta enfermedad en el mundo. Se considera enfermedad de declaración obligatoria ante la OMSA y, para los países en los que no se encuentra, se han formulado recomendaciones para importar équidos y se exige que los animales posean Certificado Veterinario Internacional donde conste que no presentaron signos clínicos y que provienen o estuvieron durante al menos 6 meses antes de su transporte en un país exportador libre de muermo. Dado que en Argentina no se encuentra la enfermedad, existe legislación sanitaria al respecto (Res. 153/2021 de SENASA). Aunque ha sido erradicada en muchas regiones, se han notificado algunos brotes recientes que alertan sobre la posibilidad de su resurgimiento. En países que presentan la enfermedad, el tratamiento de los casos clínicos en animales no es opción adecuada para su control, siendo recomendada en cambio la detección precoz, la eliminación de los positivos y la prevención de su propagación.

Peste equina africana (peste equina, african horse sickness)

Definición

La peste equina africana es una enfermedad infecciosa viral transmitida por vectores artrópodos del género *Culicoides*, que afecta a todas las especies de équidos generando alteraciones respiratorias y circulatorias.

Etiología

El virus de la peste equina africana (VPEA) pertenece al género *Orbivirus* de la familia *Reoviridae*. Se trata de un virus desnudo que mide 60-80 nm y posee ARN bicatenario, con simetría icosaédrica. Existen 9 serotipos antigénicamente diferentes del virus (del 1 al 9), presentando cierta reacción cruzada entre los serotipos 1 y 2, 3 y 7, 5 y 8, 6 y 9. La virulencia es máxima en el serotipo 4 y mínima en el serotipo 9. No se producen reacciones cruzadas con otros orbivirus. La proteína VP2 (presente en la cápside externa), es la principal determinante de los serotipos virales y, junto con VP5 (también de la cápside externa) constituyen el sitio diana de la prueba

de neutralización vírica. Puede cultivarse en células Hela, BHK-21, MS, Vero y KC, observándose efecto citopático en células de mamífero; también puede aislarse en huevos embrionados y en ratón lactante. El virus se inactiva principalmente con calor a 72°C durante 120 min.

Distribución geográfica y estatus sanitario

Es una enfermedad enzoótica en algunas partes de África, con casos esporádicos en países del Mediterráneo. En tanto, nuestro país es reconocido por la OMSA como libre de la enfermedad. La Figura 2.4 muestra el mapa del estatus sanitario de los países miembros hasta junio de 2024.

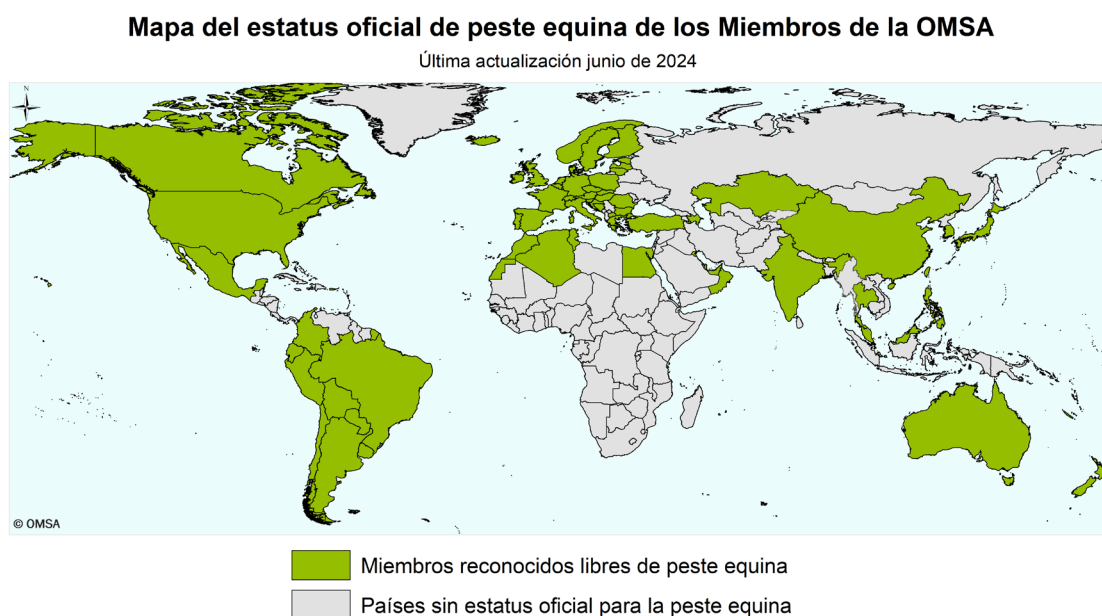


Figura. 2.4: mapa del estatus oficial de peste equina de los miembros de la OMSA.

Especies susceptibles

Afecta a los équidos, principalmente caballos y mulas; también en forma variable a los asnos. Las cebras pueden infectarse, pero manifiestan pocos signos clínicos. Se han descrito algunos casos en perros y no afecta a la especie humana.

Epizootiología

Se trata de una enfermedad transmitida por vectores artrópodos, encontrándose implicadas al menos dos especies de *Culicoides*. Su aparición es estacional y cíclica, generalmente asociada a las estaciones calurosas. Los caballos son muy susceptibles (con alta mortalidad), luego

siguen las mulas (mortalidad alrededor del 50%). Los asnos de regiones enzoóticas son muy resistentes (presentando infecciones subclínicas), mientras que los de países europeos y asiáticos son moderadamente susceptibles. Las cebras son notablemente resistentes y, si se infectan, manifiestan pocos signos clínicos. Resultan importantes en la transmisión, ya que pueden presentar una larga viremia (de hasta 40 días).

El período de incubación es de 3 a 14 días, variando según la forma de presentación, y el curso va de hiperagudo a subagudo.

Patogenia y signología

Luego de la picadura infectante, el virus se multiplica en los linfonodos regionales y luego circula por sangre unido a los hematíes, provocando lesiones endoteliales, con aumento de la permeabilidad vascular y edema, aumento de fragilidad vascular, hemorragias y trombosis que originan necrosis isquémicas. También afecta al endotelio de los vasos del corazón y pulmones.

Existen cuatro formas clínicas de la enfermedad:

-Pulmonar (hiperaguda): ocurre en animales completamente susceptibles. Posee un curso de horas a pocos días y una alta mortalidad. Inicia con fiebre y sudoración, apareciendo luego compromiso respiratorio grave, con disnea y taquipnea. Los animales adoptan una posición ortopneica; hay tos espasmódica y eliminación por ollares de abundante exudado serofibrinoso y espumoso. La disnea progresa rápidamente y se produce la muerte a las pocas horas de iniciados los signos.

-Cardíaca (subaguda): su mortalidad llega al 50% (generalmente por insuficiencia cardíaca). Inicia con fiebre y, antes que comience a bajar, aparece edema, especialmente de párpados y supraorbitario, que luego se propaga, observándose gran tumefacción en cabeza y cuello, que puede llegar al tórax (suele respetar la parte inferior de los miembros). El animal se encuentra deprimido y se echa al suelo, muriendo a los 4-8 días desde el comienzo de la fiebre o puede suceder que se recupere. Hemorragias petequiales aparecen cerca de la muerte. Puede producirse parálisis del esófago y neumonía por aspiración. Si el animal se recupera, las inflamaciones desaparecen gradualmente durante los días siguientes.

-Mixta (aguda): dura 2-3 días. Tiene rasgos de la forma cardíaca y de la pulmonar (en forma simultánea o consecutiva); en muchos casos el compromiso respiratorio es grave, en otros es leve, con edemas y muerte por falla cardíaca. La mortalidad puede llegar al 70%.

-Fiebre equina: los signos son leves y suele pasar desapercibida. Se observa en équidos resistentes. Aparece fiebre por 3-8 días, sin otros signos o con ligera conjuntivitis, anorexia y depresión. Hay remisión durante la mañana y exacerbación durante la tarde. Otros signos que pueden aparecer en forma leve son: congestión de mucosas, edema de fosas supraorbitales y aumento de frecuencia cardíaca. Los animales casi siempre se recuperan.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en caballos y mulas. Los animales recuperados presentan una fuerte resistencia frente al mismo serotipo y no quedan como portadores, pudiendo luego enfermar por otro serotipo diferente.

Diagnóstico

-Clínico y epidemiológico: hay que considerar la presencia de signos clínicos compatibles, junto a la presencia de los vectores transmisores de la enfermedad.

-Identificación viral: la detección del virus en sangre (durante la fase febril inicial) y en tejidos corporales (pulmones, bazo y ganglios linfáticos post mortem) puede lograrse mediante aislamiento viral en cultivos celulares, PCR con transcripción inversa (detección de ARN viral) y/o ELISA (para detección de antígeno). Frente a un brote, lo ideal es realizar más de una prueba diagnóstica y, en aquellos en los que vaya a utilizarse vacunación y se desconozca el serotipo actuante, resulta importante lograr la serotipificación viral a fin de utilizar un serotipo homólogo para la vacuna.

-Pruebas serológicas: los anticuerpos se pueden detectar entre los 8 a 14 días posteriores a la infección y pueden persistir por 1 a 4 años. Incluyen FCT, ELISA, inmunotransferencia y neutralización vírica (VN), también para serotipificación.

Las pruebas de laboratorio prescritas por la OMSA se encuentran en el Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres.

Diagnóstico diferencial

Algunos diferenciales para considerar son arteritis viral equina, anemia infecciosa equina, encefalitis equina, enfermedades que generan compromiso respiratorio grave, toxinas y otras causas de muerte súbita en équidos.

Tratamiento y pronóstico

Se trata de una enfermedad exótica para nuestro país, siendo de notificación obligatoria. No se aplica tratamiento. En los lugares en los que se encuentra, su gravedad depende de la forma de presentación y susceptibilidad de los afectados.

Profilaxis y medidas a considerar como policía sanitaria

Están disponibles vacunas vivas atenuadas (mono y polivalentes) para uso en caballos, asnos y mulas. Otras vacunas se encuentran en desarrollo, pero su uso aún es experimental. Al igual que en el caso del muermo, Argentina se encuentra libre de peste equina, por lo cual no se utiliza la vacunación en nuestra región. Se trata de una enfermedad contemplada en el Código Sanitario para los Animales Terrestres (OMSA) y en la legislación sanitaria de nuestro país, siendo de

denuncia obligatoria y existiendo, también, recomendaciones a tener en cuenta para la importación de los animales susceptibles a la enfermedad.

Enfermedades erradicadas del mundo

Existen únicamente dos enfermedades que han sido erradicadas a nivel mundial: la viruela humana y la peste bovina.

Viruela humana (smallpox)

Aspectos fundamentales sobre la enfermedad

La viruela humana fue una enfermedad viral altamente contagiosa y grave, que afectó a la especie humana, con una letalidad que alcanzó alrededor de un 30%, causada por el virus *Variola*, perteneciente a la familia *Poxviridae*, género *Orthopoxvirus*. Se trata de un virus grande (400 x 250 nm), con ADN bicatenario, ovalado (simetría compleja). Fueron descritas al menos 2 cepas, una más virulenta (viruela mayor o clásica) y otra menos virulenta (viruela menor o alastrim). El virus vacunal es el *Vaccinia virus*, perteneciente al mismo género. Hay que tener en cuenta que la vacuna original contra la viruela y el origen de la idea de la vacunación fue a partir del virus bovino (Edward Jenner, 1796), lo que constituyó un antes y un después en la prevención de las enfermedades infecciosas. Actualmente existen vacunas como la ACAM2000 y la JYN-NEOS como reserva frente a la posibilidad de un resurgimiento y de administración para personal con alto riesgo de exposición.

La enfermedad se transmitía por contacto directo o indirecto, principalmente a partir de la inhalación de gotas respiratorias, pero también por contacto con erupciones y costras de los enfermos, gotas de saliva, sábanas y ropa contaminadas, asociado a un contacto estrecho y prolongado entre personas. Cada caso de viruela podía originar desde 4 hasta 10 casos secundarios, pero solía diseminarse lentamente. La viruela mayor era más grave, pudiendo ser mortal en personas no vacunadas, y la menor, más leve, ya que en pocas ocasiones causaba la muerte (letalidad menor al 1%).

Luego de la infección, el virus invadía la mucosa bucofaríngea o respiratoria, multiplicándose en ganglios linfáticos regionales, produciendo una viremia y localizándose en los vasos sanguíneos pequeños de la mucosa bucofaríngea y la dermis, siendo raro el compromiso de otros órganos. El cuadro clínico solía ser el de un exantema pustuloso característico, con otros síntomas generales graves, y podía complicarse con infecciones bacterianas secundarias.

La viruela mayor comenzaba con un período prodrómico (con fiebre y malestar general, cefalea y lumbalgia), luego del cual aparecían lesiones maculopapulares en mucosa bucofaríngea y piel de la cara y los brazos, diseminándose posteriormente al tronco y las piernas. Las lesiones

en mucosas se ulceraban y las cutáneas se volvían vesículas y luego pústulas, que se convertían en costras y dejaban cicatrices graves. La muerte se producía por una respuesta inflamatoria masiva, con shock e insuficiencia multiorgánica. Existían también algunos casos de presentación hemorrágica o maligna. La viruela menor tenía síntomas similares, pero más leves.

Su erradicación

Esta enfermedad se remonta a la época de los faraones y pudo expandirse a diversas regiones gracias a los viajes y al aumento de la población, produciendo millones de muertes a lo largo de la historia. A partir de la década de 1950, se realizaron numerosas campañas de vacunación y vigilancia epidemiológica. La OMS, creada después de la 2° Guerra Mundial, propuso la erradicación de la viruela como uno de sus objetivos y en 1967 trazó la meta de lograrlo en una década. La enfermedad fue erradicada gracias a que se contaba con una vacuna eficiente; cada infección era visible y se presentaba de la misma forma, lo que permitía localizar a los pacientes y aislarlos, luego buscar a quienes habían tenido contacto con ellos y vacunarlos. Además, no existían reservorios animales, ni variantes antigénicas del virus, y éste no era capaz de sobrevivir mucho tiempo en el ambiente. Tras varias décadas de trabajo, esta enfermedad fue oficialmente declarada como erradicada del mundo por la Asamblea Mundial de la Salud en 1980 y la OMS recomendó la suspensión de la vacunación antivariólica sistemática. El último caso natural fue en 1977 en Somalia y hubo un caso fatal en 1978, asociado a una exposición accidental al virus de laboratorio. Actualmente, dado que el virus continúa existiendo, la principal preocupación por su resurgimiento se relaciona con el bioterrorismo. La aparición de casos de viruela símica puso en escenario la posibilidad de elaboración y uso de vacunas contra viruela para hacer frente al brote, en el caso de ser necesaria su contención.

Peste bovina (rinderpest)

Aspectos fundamentales de la enfermedad

La peste bovina se conoce desde el inicio de la domesticación del ganado y se considera que se originó en Asia central, logrando expandirse a través de las rutas comerciales y migratorias. Se trataba de una enfermedad viral muy contagiosa y de curso agudo, causada por un paramixovirus del género *Morbillivirus* (ARN monocatenario negativo), que afectaba a los animales biungulados (principalmente bovinos y búfalos). Se transmitía por contacto estrecho entre animales a través de microgotas o secreciones y excreciones ricas en virus provenientes de los enfermos. En el ganado vacuno, los signos más frecuentes incluían depresión, fiebre y un síndrome de estomatitis-enteritis caracterizado por erosiones en la cavidad bucal y diarrea, con deshidratación y pérdida de condición corporal, además de aliento fétido y secreciones bucales, oculares y

nasales, generalmente con muerte en 10 a 15 días. Tenía la particularidad de que los pocos animales que sobrevivían a la enfermedad adquirían inmunidad de por vida. En otras especies podía ser más leve.

Su erradicación

Es la única enfermedad de los animales que ha sido erradicada del mundo. Tuvo una enorme importancia en Europa, Asia y África, dado que, por su elevada mortalidad (hasta 100%), generó enormes pérdidas económicas y crisis alimentarias al diezmar a la población animal susceptible, lo que en 1924 motivó la creación de la ex OIE, hoy OMSA. Una vacuna eficaz contra la enfermedad logró ser desarrollada a principios del siglo XX y a fines de los años 50 se disponía de vacunas contra la peste bovina estables, inocuas y baratas para inmunizar a largo plazo al ganado susceptible. A partir de la década del '60, la OIE, la FAO y las organizaciones regionales emprendieron y coordinaron diversas campañas de vacunación a gran escala y programas de control y eliminación intensivos, logrando erradicar la peste bovina de la mayor parte del mundo. Al desaparecer la enfermedad clínica, se suspendieron las campañas de vacunación, incluso en regiones donde no había medidas eficaces contra una eventual reintroducción viral, lo que permitió que la enfermedad resurgiera y se propagara con graves consecuencias por el continente africano en la década del '80. Esto hizo necesario desarrollar vacunas, herramientas de diagnóstico y métodos de vigilancia mejor adaptados para reiniciar otra serie de programas de control y erradicación de la enfermedad. En la década del '90, las Naciones Unidas asumieron el compromiso de obtener una declaración oficial de la erradicación mundial de la enfermedad a más tardar en 2011 mediante el Programa Mundial de Erradicación de la Peste Bovina (PMEPB), coordinado por la FAO, en colaboración con la OIE y el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Es así como, tras décadas de campañas y renovados esfuerzos de los servicios veterinarios y de los propietarios de ganado, el último caso notificado fue en 2001, en Kenia, y la última vacunación se llevó a cabo en 2006. La enfermedad se declaró erradicada del mundo en 2011, en la 79ª Sesión General de la OIE (Res. N°18/79.a SG, 2011) y por la FAO, lográndose gracias a campañas de vacunación masiva de bovinos, al seguimiento serológico de los vacunados y a medidas de vigilancia para demostrar la ausencia de la enfermedad, tras el cese de la vacunación. Actualmente, las reservas de material con contenido viral siguen representando una amenaza, por lo que la OMSA y la FAO promueven el mantenimiento de la erradicación mundial y la destrucción o el almacenamiento seguro de todo material que contenga este virus, ya que continúan existiendo reservas y vacunas en varios laboratorios del mundo, principalmente en caso de un nuevo brote de la enfermedad por liberación accidental o por bioterrorismo. Se formuló así el Plan de Acción Mundial contra la Peste Bovina (PAMPB) después de la erradicación, en el que se detallan las responsabilidades de todos los países involucrados para mantener al mundo libre de la enfermedad y abordar, ante cualquier posible resurgimiento, medidas de manera rápida y eficaz; sigue siendo considerada una enfermedad de declaración obligatoria,

debiendo mantenerse los sistemas de vigilancia para su detección precoz y estableciéndose por parte de la FAO y OMSA un comité consultivo conjunto para brindar asesoramiento científico.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Smallpox. <https://www.cdc.gov/smallpox/>
- Charco, J.M., Barrio, T. y Eraña, H. (2020). Enfermedades priónicas: historia, diversidad e importancia socioeconómica como paradigma de las Enfermedades Raras. Araucaria. *Revista Iberoamericana de Filosofía, Política, Humanidades y Relaciones Internacionales*, 46, 429-451, año 23. <https://dx.doi.org/10.12795/araucaria.2021.i46.21>
- FAO (2011). Libres de la peste bovina ¿Qué sigue? <https://www.fao.org/news/story/es/item/80938/code/>
- OIE (2021). Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/>
- OMSA (2022). Código sanitario para los animales terrestres. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-codigo-terrestre/?id=169&L=1&html=resume.htm>
- OMSA (2022). Encefalopatía Espongiforme Bovina. <https://www.woah.org/es/enfermedad/encefalopatia-espongiforme-bovina/>
- OMSA (2022). Muermo. <https://www.woah.org/es/enfermedad/peste-equina/>
- OMSA (2022). Peste Equina. <https://www.woah.org/es/enfermedad/peste-equina/>
- OMSA (2022). Peste Bovina. <https://www.woah.org/es/enfermedad/peste-bovina/>
- Pena, I. del C. (2010). Priones y Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: un recorrido por su historia. *Revista Analecta Veterinaria*; 31(1), 47-60.
- Quezada, A. (2020). Los orígenes de la vacuna. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 31(3), 367-373.
- SENASA. (1900). Ley Nacional de Policía Sanitaria de los Animales N° 3959. <http://www.senasa.gob.ar/normativas/ley-nacional-3959-1900-honorable-congreso-de-la-nacion>
- SENASA. (2002). Programa Nacional de Prevención y Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) de los animales. Resolución SENASA N° 901/2002. <http://www.senasa.gob.ar/cadena-animal/bovinos-y-bubalinos/produccion-primaria/sanidad-animal/enfermedades-y-estra-sani/enfermedades-espongiformes-transmisibles-eet>
- SENASA (2021). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Animales. Resolución 153/2021. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-153-2021-348400/texto->
- Tesini, B. L. (2022). Viruela. *Manual MSD. Versión para profesionales*. <https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/enfermedades-infecciosas/poxvirus/viruela>
- The Center for Food Security & Public Health (CFSPH) (2008). Encefalopatías espongiformes transmisibles. Factsheets. pp.1-19 https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/encefalopatias_espongiformes_transmisibles.pdf

- The Center for Food Security & Public Health (2018). Glanders. Factsheets. pp. 1-7
<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/glanders.pdf>
- The Center for Food Security & Public Health. (2006). Peste equina africana. Factsheets. pp.1-4
https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/peste_equina_africana.pdf
- World Health Organization. Smallpox (2022). https://www.who.int/health-topics/small-pox#tab=tab_1
- Zaragozano, J. F. (2019). Cuarenta aniversarios de la declaración de la erradicación de la viruela en el mundo: importancia de las vacunas. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria*, 49(2), 60-61.

CAPÍTULO 3

Pandemias y enfermedades de emergencia global actual

Irene del Carmen Pena

Introducción

Enfrentar los desafíos microbiológicos hoy supone incorporar y comprender cabalmente el concepto de “Una Salud”. Los patógenos zoonóticos, otras amenazas sanitarias compartidas en la interfaz humano-animal-ambiente, la influencia de la interrelación medio ambiente-factores de riesgo en la dinámica de aparición de enfermedades, y el potencial peligro de exposición humana a patógenos animales, se deben abordar bajo un enfoque interdisciplinario, focalizando las acciones en la protección de la salud, humana y animal, y en la protección del medio ambiente y la biodiversidad, en consonancia con un desarrollo sustentable. Para esto es fundamental mantener la vigilancia epidemiológica en los animales.

En el presente capítulo se abordarán las infecciones producidas por coronavirus (Covid-19, síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), y síndrome respiratorio agudo severo (SARS), enfermedad de Ébola (EVE), y la infección por el virus Nipah.

Definiciones

Enfermedades de emergencia global actual y riesgo potencial: son aquellas de rápida expansión por todo el mundo, que producen brotes o epidemias con alto grado de infectabilidad y un fácil traslado de la enfermedad de un sector geográfico a otro.

Pandemia/Panzootia: reciben esta denominación aquellas enfermedades que se han extendido por varios países, continentes o todo el mundo, y que afectan a un gran número de individuos, por ejemplo: peste negra, influenza aviar. Para que se produzca una pandemia son condiciones necesarias: la aparición de un nuevo agente, sin circulación previa, o una nueva mutación de uno ya existente, que la población carezca de inmunidad frente a él, y que tenga la capacidad de transmitirse eficazmente de persona a persona provocando un rápido contagio entre la población. A su vez, para que sea declarado el estado de pandemia, se tienen que cumplir 2 criterios: 1- que el brote epidémico afecte a más de un continente, y 2- que los casos de cada país ya no sean importados sino provocados por transmisión comunitaria.

Enfermedades infecciosas emergentes: son enfermedades que: 1- no han ocurrido antes en humanos (difícil de establecer y probablemente raro); 2- han ocurrido anteriormente, pero afectaron solo a un pequeño número de personas en lugares aislados (primeros casos de SIDA; Ébola); o 3- han ocurrido a lo largo de la historia de la humanidad, pero solo recientemente se han reconocido como enfermedades distintas debidas a un agente infeccioso (enfermedad de Lyme, úlceras gástricas por *Helicobacter pylori*).

Según la definición del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OMSA, una enfermedad emergente se define por "una nueva aparición, en un animal, de una enfermedad, infección o infestación, que causa un importante impacto en la sanidad animal o la salud humana, consecutiva a: 1) una modificación de un agente patógeno conocido o a la propagación de este a una zona geográfica o a una especie de la que antes estaba ausente, o 2) un agente patógeno no identificado anteriormente o una enfermedad diagnosticada por primera vez". En este sentido el SARS-CoV-2 es una enfermedad emergente.

Enfermedad reemergente: resurgimiento o incremento de la incidencia de enfermedades infecciosas o transmisibles que se consideraban ya controladas, por ejemplo: tuberculosis y fiebre amarilla.

Coronavirus

Los coronavirus son un grupo de virus envueltos, ampliamente distribuidos en la naturaleza, que provocan infecciones en humanos (tanto propias como zoonóticas), en mamíferos, y en aves, especies en las que pueden ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Como ejemplos se pueden mencionar: virus de la bronquitis infecciosa de las aves (IBV); coronavirus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV); coronavirus bovino (BCV) causante de enteritis grave en terneros jóvenes; coronavirus felino (FCoV), responsable de provocar desde enteritis leve en gatos hasta peritonitis infecciosa grave en cualquier felino; coronavirus canino (CoVC) que causa cuadros respiratorios y digestivos; coronavirus turco (TCV), agente de la enteritis transmisible de los pavos; coronavirus entérico de Ferret que provoca enteritis catarral epizootica en hurones. Otras especies animales en las que se han descrito afecciones respiratorias y digestivas debidas a coronavirus son murciélagos, garzas, ratas, y belugas.

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), los clasifica dentro del orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, suborden *Cornidovirinae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, esta última con cuatro géneros *Alphacoronavirus*, con 12 subgéneros y 17 especies; *Betacoronavirus* con 5 subgéneros y 11 especies, cuenta con cuatro linajes (A, B, C, D), el linaje B incluye a SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2; *Gammacoronavirus*, con 2 subgéneros y 2 especies y *Deltacoronavirus*, con 4 subgéneros y 7 especies.

Esta amplia familia de virus recibe su nombre debido a la apariencia semejante a una corona que presentan al microscopio electrónico. Son virus envueltos, con un diámetro de 118 a 136 nm, pudiendo observarse formas filamentosas de 9 a 13 nm de diámetro. La nucleocápside de

la partícula viral, formada por el genoma al que se unen múltiples copias de la proteína N (proteína de nucleocápside), tiene estructura helicoidal, forma de ovillo, y está rodeado por la envoltura, en la que se insertan las proteínas virales. Su genoma es ARN de cadena simple, de sentido positivo, con un tamaño de 26-32 kilobases, sintetiza el total de proteínas necesarias para cumplir el ciclo de replicación completo, codifica al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral, como la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN, y 4 proteínas estructurales: glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). Se considera que todos los coronavirus provienen de un ancestro común, tienen reservorios naturales o intermediarios en animales, y poseen la capacidad de cruzar la barrera de especies.

Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan mamíferos, en los que producen enfermedad respiratoria en humanos y gastroentérica en animales, en tanto los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan aves principalmente y, en menor medida, mamíferos. Entre los coronavirus que infectan al ser humano, SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 y MERS-CoV son altamente patógenos, en tanto los coronavirus hCoV-229E, hCoVNL63 (que se habrían originado en murciélagos), hCoV-OC43 y hCoV-HKU1 (tendrían su origen en roedores) causan infecciones frecuentes del tracto respiratorio, y suelen cursar de forma leve en personas inmunocompetentes, (con fiebre, tos, disnea, malestar general, resfrío común, conjuntivitis, infección respiratoria o gastrointestinal) pero pueden provocar enfermedades graves (neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal) y causar la muerte, especialmente en individuos inmunosuprimidos, niños, y adultos mayores.

Ciclo de replicación

Los coronavirus ingresan al citoplasma de las células blanco por medio de la interacción entre la proteína S viral y su receptor la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), ubicada en la membrana celular, con actividad carboxipeptidasa, involucrada en la regulación de la presión sanguínea y la función cardíaca. En seres humanos, ACE2 se expresa en células epiteliales de pulmón e intestino delgado, blancos primarios de los coronavirus. Estos, una vez reconocido el receptor, ingresan al citoplasma por endocitosis y fusión con vesículas ácidas, que permiten la liberación de la nucleocápside; alternatively pueden fusionarse directamente con la membrana plasmática por un mecanismo dependiente de una proteasa celular que cliva a la proteína S del virus y permite exponer su péptido fusión. Una vez liberada la nucleocápside al citoplasma, comienza el ciclo de replicación viral, provocando complejos remodelamientos estructurales membranosos en las células infectadas, que protegen al virus de la acción de ribonucleasas, y posibilitan la evasión de la respuesta inmune innata. Una vez expresadas en el retículo endoplásmico, las proteínas estructurales M, S y E virales, son transportadas hacia el sitio de ensamblado, y junto con las nucleocápsides conformarán las nuevas partículas virales, las partículas maduras incluidas en el interior de las vesículas son llevadas hacia la membrana plasmática y secretadas por exocitosis.

Patogenia general

La mayoría de los coronavirus produce infección en los hospedadores susceptibles por las vías respiratoria y/o fecal-oral, siendo las células epiteliales el primer lugar de replicación viral. Además de la infección local de las vías respiratorias o entéricas, varios coronavirus pueden causar enfermedad respiratoria aguda grave. La acción patógena de estos virus dependerá del tejido y del animal infectado, así en la especie humana ingresan por vía respiratoria y replican en el interior de células epiteliales respiratorias, en tanto que en otros animales pueden causar otro tipo de manifestaciones, como por ejemplo la gastroenteritis porcina ocasionada por *Alphacoronavirus* 1. El ingreso de los viriones al interior del citoplasma de las células epiteliales respiratorias se produce por un proceso de endocitosis, una vez que la proteína S de la espícula de la cápside viral toma contacto con sus receptores en la célula diana. Las células infectadas presentan aspecto vacuolado, cilios dañados y adquieren la capacidad de formar sincitios; esto, desencadena la producción de mediadores inflamatorios, el incremento de las secreciones y la inflamación de la zona, dando origen a las manifestaciones clínicas.

Emergencia de nuevos coronavirus en la población humana

En el año 2002, emergió en la provincia de Guangdong, China, el síndrome respiratorio agudo severo (severe acute respiratory syndrome, SARS), producido por el SARS-CoV-1, y se distribuyó a 5 continentes a través de rutas aéreas.

En 2012, emergió el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus), en la Península Arábiga y fue exportado a 27 países.

En diciembre de 2019, fue descubierto en Wuhan, provincia de Hubei, China, el SARS-CoV-2, agente etiológico de la nueva enfermedad denominada Covid-19, que fue aislado y secuenciado en enero de 2020. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró la emergencia de salud pública a nivel internacional, el 11 de marzo del mismo año declaró la pandemia, y en junio de 2023 declaró el fin de la emergencia sanitaria por Covid-19. No obstante esta enfermedad continúa siendo una amenaza para la salud mundial, y se encuentra bajo monitoreo permanente.

Covid-19 (Corona virus disease)

Definición

Covid-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, que habría pasado de murciélagos a algún tipo de animal salvaje criado en cautividad en el sur de China y de ahí a humanos. Es una enfermedad zoonótica que ha pasado la barrera de especie. Se transmite por vía aerógena, por contacto estrecho con pacientes infectados. Causa infección aguda con sintomatología predominantemente respiratoria, con síntomas leves hasta casos

de enfermedad grave con compromiso de vida, especialmente en pacientes mayores de 60 años con comorbilidades crónicas; también hay casos asintomáticos, sobre todo en personas más jóvenes. Tiene la capacidad de transmitirse durante el período de incubación, antes que la persona desarrolle síntomas detectables.

Diversos estudios científicos proponen como reservorio más probable del SARS-CoV-2 a los murciélagos, ya que es muy similar a un coronavirus de estos. Si bien no hay casos documentados de transmisión directa de murciélago a humano, esto sugiere que, probablemente, hubo un huésped intermedio entre ambos, siendo el pangolín uno de los animales sindicados como tal.

Variantes del SARS-CoV-2

Al igual que el resto de los virus, el SARS-CoV-2, presenta diversos cambios a través del tiempo, la mayoría de estos con poco o ningún impacto en las propiedades del virus. Sin embargo, hay algunos cambios que pueden afectar a sus propiedades, como la facilidad de propagación, la gravedad de la enfermedad asociada, la eficacia de las vacunas, los medicamentos terapéuticos, las herramientas de diagnóstico u otras medidas sociales y de salud pública.

Desde finales de 2020, la aparición de variantes, que suponían un mayor riesgo para la salud pública mundial, llevó a implementar las categorías específicas de Variante de interés (VOI, del inglés Variant of Interest), Variante de preocupación (VOC, del inglés Variant of Concern), y Variante bajo monitoreo (VUM, del inglés Variant under monitoring), con el fin de priorizar el seguimiento, la investigación a escala mundial, y orientar la respuesta a la pandemia. Estas categorías son dinámicas y se van estableciendo nuevos criterios de clasificación en función de la aparición de nuevas variantes y subvariantes del virus. A nivel mundial, es la OMS quien emite las directivas al respecto, no obstante, las autoridades nacionales pueden optar por designar otras posibles variantes preocupantes y de interés a escala local. En marzo de 2022, la OMS englobó a las VOC/VOI/VUM en Variantes que circulan en la actualidad y Variantes anteriormente en circulación. En marzo de 2023, OMS da las siguientes definiciones de variantes:

Variante de interés (VOI): variante vírica que presenta cambios genéticos que se prevé o se sabe que afectan a características del virus como la transmisibilidad, la virulencia, la evasión de anticuerpos, la susceptibilidad a las terapias y la detectabilidad; y se ha identificado que tiene una ventaja de crecimiento sobre otras variantes circulantes en más de una región, con una prevalencia relativa y un número de casos crecientes a lo largo del tiempo, u otros impactos epidemiológicos aparentes que sugieran un riesgo emergente para la salud pública mundial.

Variante de preocupación (VOC): variante de SARS-CoV-2 que cumple con la definición de VOI y que, mediante una evaluación de riesgos realizada por el Grupo Técnico Asesor sobre la Evolución del Virus SARS-CoV-2 de la OMS (TAG-VE), y cuya asociación con un nivel de confianza moderado o alto, cumple al menos uno de los siguientes criterios en comparación con otras variantes: cambio perjudicial en la gravedad clínica de la enfermedad; o cambio en la epidemiología que afecta significativamente la capacidad de los sistemas de salud para atender a pacientes con covid-19 u otras enfermedades y, por lo tanto, requiere importantes intervenciones

de salud pública; o disminución significativa de la eficacia de las vacunas disponibles para proteger contra la enfermedad grave.

Variante bajo monitoreo (VUM): variante del SARS-CoV-2 con cambios genéticos que se sospecha que afectan las características del virus y las señales tempranas de ventaja de crecimiento en relación con otras variantes circulantes (por ejemplo, ventaja de crecimiento que puede ocurrir a nivel mundial o en una sola región de la OMS), pero para la cual hay evidencia de que el impacto fenotípico o epidemiológico sigue siendo incierto, lo que requiere un mayor seguimiento y reevaluación a la espera de nueva evidencia. Si una variante presenta un número inusualmente alto de mutaciones en sitios antigénicos conocidos, pero con muy pocas secuencias y no es posible estimar su ventaja relativa de crecimiento, dicha variante puede designarse como VUM si también existe evidencia de transmisión comunitaria en ≥ 2 países en un período de 2 a 4 semanas. La evidencia de transmisión comunitaria podría incluir que no se conozca que los casos estén relacionados con viajes; no se conozcan vínculos de transmisión entre los casos; se detecte la variante en aguas residuales, preferiblemente en más de un punto de muestreo; o exista una tendencia al alza.

Con el objeto de facilitar la comunicación a la población en general acerca de las variantes en circulación, facilitar su pronunciación y evitar la estigmatización de los países en donde se originaron, en mayo de 2021 la OMS implementó el uso del alfabeto griego para designarlas. Esta denominación no sustituye el nombre científico de las variantes.

Variantes de interés anteriormente en circulación: Épsilon (B.1.427-B.1.429); Dseta (P.2); Eta (B.1.525); Zeta (P.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1); Lambda (C.37); Mu (B.1.621). (*)

Variantes preocupantes actualmente en circulación: Ómicron (B.1.1.529), sus variantes BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 y sus linajes descendientes; formas recombinantes BA.1/BA.2, XE; subvariantes BQ.1, BQ.1.1, BR.2, CA.1, BA.2.75.2; XBB. (*)

Variantes preocupantes anteriormente en circulación: Alfa (B.1.1.7); Beta (B.1.351); Gamma (P.1), y Delta (B.1.617.2). (*)

(*) Las letras griegas de las variantes detalladas corresponden a la denominación de OMS, entre paréntesis la denominación del Linaje Pango.

A partir de marzo de 2023, las letras griegas solo se asignarán a las VOC, mientras que las VOI se denominarán utilizando sistemas de nomenclatura científica establecidos, como los utilizados por Nextstrain y Pango (p. ej., XBB.1.5/23A para la VOI más reciente). La OMS y el TAG-VE realizan evaluaciones de riesgos periódicas tanto para las VOI como para las VOC.

Distribución geográfica

La pandemia se extendió a 213 países y territorios, afectando todos los continentes. Solo, Turkmenistán, Isla Santa Elena (isla del Océano Atlántico Sur), Tokelau (archipiélago de Océania, al sur del océano Pacífico) no han reportado casos hasta el momento.

Epidemiología

La principal fuente de transmisión es la aérea/aerógena, de persona a persona, mediante gotas del tracto respiratorio y contacto cercano; personas expuestas a una alta concentración de virus, en ambientes cerrados y por un período de tiempo prolongado, situaciones tales como aglomeraciones de todo tipo, en medios de transporte, cines, supermercados, fábricas, lugares de esparcimiento, colegios, etc., facilitan la transmisión y el contagio debido al estrecho contacto entre las personas. Pacientes infectados, sintomáticos y asintomáticos, son la principal fuente de infección. El contacto con superficies contaminadas desempeña un papel mínimo en la transmisión comunitaria.

El período de incubación es de 1 a 14 días, promedio de 5 días. Aunque, con la aparición de nuevas variantes, ese tiempo se ha ido reduciendo, así el período de incubación promedio de la variante Ómicron es de 3,5 días o menos.

Sintomatología

Los síntomas de la infección aparecen después del período de incubación, y abarcan un amplio espectro. El periodo desde el inicio de los síntomas, hasta la muerte es variable y depende de la edad del paciente, del estado de su sistema inmunitario, y de otros factores como carga viral de ataque, y presencia de comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensión arterial, EPOC, asma, cáncer, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencias, obesidad severa, enfermedades hepáticas, demencia). Entre los síntomas más comunes se cuentan: temperatura corporal de aproximadamente 39°C, tos seca, rinorrea, estornudos, odinofagia, anosmia, ageusia, roncus en ambos pulmones, escalofríos, mialgia, fatiga. Síntomas menos observados pueden ser producción de esputo, cefalea, hemoptisis, diarrea.

Entre las manifestaciones extrapulmonares y complicaciones graves pueden mencionarse: afecciones cardíacas; alteraciones dermatológicas; endocrinológicas (hiperglucemia; cetoacidosis diabética); gastrointestinales; hemostáticas; neurológicas; renales; síndrome de Guillain-Barré (muy poco frecuente); septicemia, choque y fallo multiorgánico; síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés); síndrome inflamatorio multisistémico en adultos jóvenes y de mediana edad (MIS-A). Como complicaciones secundarias se presentan sobreinfecciones bacterianas multirresistentes en pacientes graves, siendo los agentes etiológicos más frecuentes *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y micosis por *Aspergillus* spp y *Candida* spp.

Patogenia

El SARS-CoV-2 ingresa al organismo por las vías aéreas superiores, desde donde llega al pulmón, al tracto digestivo, o a ambos, y de allí se dirige hacia otros órganos, dando desde forma

asintomática, o con síntomas leves, hasta formas sintomáticas severas. A través del árbol traqueobronquial, desciende a los pulmones, infectando al epitelio ciliado y a los neumocitos. El principal receptor celular es la proteína ACE2, presente en células epiteliales alveolares pulmonares y en enterocitos de intestino delgado, también en miocardio, riñones, hígado y SNC. ACE2 tiene alto grado de afinidad con la proteína S viral, lo que permite la invasión de las células y explica la eficiente propagación del virus. Secundariamente, dos lectinas tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y LSIGN y el receptor DPP4 (enzima dipeptidil peptidasa 4) también pueden actuar como receptores. En la fase aguda de la enfermedad se produce la “tormenta de citoquinas” sindicada como responsable del efecto patogénico de SARS-CoV-2. Las citoquinas y quimiocinas invaden diferentes órganos produciendo el proceso inflamatorio sistémico con afectación de corazón, encéfalo, riñones, hígado, páncreas, y vasos sanguíneos. A nivel del sistema inmune hay una respuesta masiva del huésped, con activación de la cascada del complemento, provocando por un lado, daño endotelial en forma directa, y por otra parte, los componentes C3a y C5a que reclutan leucocitos, e inducen liberación local masiva de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y γ -interferón; linfocitos, macrófagos residentes, monocitos y neutrófilos ejercen sus potentes funciones proinflamatorias, causando severas lesiones en el tejido vecino y daño masivo del epitelio alveolar y del endotelio vascular con trombosis microvascular. La inmunidad innata también es afectada, especialmente los macrófagos, donde las partículas virales cumplen su ciclo de replicación. La respuesta inmune adaptativa responde con la producción de anticuerpos, entre 7 y 12 días después de los primeros síntomas aparecen anticuerpos IgM menos específicos, luego, a partir del día 14, comienzan a ser detectables las IgG, cuya afinidad por el virus es mayor; asimismo interviene la respuesta inmune celular mediada por linfocitos T.

Las citoquinas y quimiocinas inducen la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar, produciendo neumonía viral, con mayor frecuencia bilateral, que puede complicarse con una sobreinfección bacteriana; a nivel del endotelio de vasos sanguíneos, la respuesta inflamatoria afecta la microvasculatura causando endotelitis, liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y microtrombosis en pulmones y otros órganos, y trombosis en grandes vasos. Fisiopatológicamente, la coagulopatía que se desencadena en estos casos es compleja, se desarrolla debido a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmune innata, hay una inducción de la expresión del factor tisular y de la producción de citoquinas. El aumento en la producción de citoquinas sería responsable de la inflamación pulmonar y del deterioro del intercambio gaseoso, lo que a su vez estimularía la fibrinólisis pulmonar y produciría el incremento de dímero D. El aumento en la expresión del factor tisular obra como importante activador del sistema hemostático; por otra parte, la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios producirán un desequilibrio en la producción de trombina, lo que hace que se deposite fibrina, produciendo microangiopatía y daño tisular, la degradación de la fibrina aumenta la producción de dímero D, se produce trombocitopenia y formación de coágulos dispersos en varios órganos y en grandes vasos, dando lugar a la aparición de trombosis venosa profunda en

las piernas, embolia pulmonar, coágulos en corazón, arterias, y pequeños vasos sanguíneos, causando arritmias cardíacas graves, miocarditis, accidentes cerebrovasculares, daño multiorgánico, shock, deterioro neurológico con compromiso de los centros reguladores cardio-respiratorios en el tallo cerebral, que puede resultar irreversible y conducir a la muerte.

Las consecuencias funcionales de la patogenia descrita conducen al síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) de Covid-19, con deterioro progresivo de los mecanismos de ventilación/perfusión, pérdida de reflejos de vasoconstricción hipóxica, y severa trombosis pulmonar microvascular, con elevación de lactato deshidrogenasa, proteína C Reactiva y dímero D.

En pacientes con ventilación mecánica, el principal factor de riesgo no es la neumonía per se, sino la infección bacteriana secundaria que se produce durante la evolución de la enfermedad, con sepsis generalizada, destrucción de eritrocitos, liberación de hemoglobina con separación del grupo hemo y los enlaces capaces de captar el oxígeno, lo que causa hipoxemia severa, aumento del hierro libre en circulación, tóxico potente que causa daño oxidativo a los pulmones, y aumento de ferritina, produciendo daños severos en diferentes órganos. En el SNC, SARS-CoV-2 es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, llegar al cerebro, y provocar disfunción neuronal o muerte a través de una serie de procesos que afectan a las células gliales, en especial a los astrocitos. Los cambios inflamatorios o hemodinámicos secundarios a la infección periférica también podrían contribuir al daño en tejido nervioso; además, el virus hace que las células infectadas consuman metabolitos importantes (p. ej., glutamina) y secreten moléculas neurotóxicas, dando por resultado aumento de la muerte neuronal y reducción del grosor de la capa cortical.

En pacientes diabéticos, el virus destruye los islotes pancreáticos, agravando la afección. En individuos con otras comorbilidades, tales como hipertensión arterial no diabética, cardiopatas no diabéticos, patologías oncológicas de diferentes tipos, obesidad, enfermedades autoinmunes crónicas, desnutrición, inmunodepresión, enfermedades respiratorias crónicas, la acción del SARS-CoV-2 reviste mayor gravedad y compromiso de vida.

Diagnóstico clínico y de laboratorio

La gran variedad de síntomas, y lo variable de su presentación, o su ausencia, dificultan el diagnóstico clínico de Covid-19, cuya exactitud es de moderada a baja debido a que la presencia de síntomas respiratorios, anosmia o ageusia, pueden ser sugestivos de la aparición de la enfermedad, pero también pueden serlo los síntomas extrapulmonares, como, por ejemplo: náuseas y vómitos. Hacer una muy buena anamnesis que permita correlacionar los síntomas con otros datos (historial de contactos, viajes), junto a los datos epidemiológicos locales, podría redundar en un mejor diagnóstico.

Recolección y envío de muestras

Desde el inicio de la pandemia, la OMS estableció las normativas para realizar el diagnóstico de covid-19 en muestras de pacientes que se ajustan a la definición de caso sospechoso. Dichas

normativas se han ido modificando en función de la aparición de las nuevas variantes del virus, la implementación de la vacunación, y de tratamientos farmacológicos para la enfermedad. Las muestras se deben recoger y analizar en forma rápida, todo el procedimiento operativo normalizado debe ser realizado por personal entrenado y estar bajo la dirección y supervisión de un experto de laboratorio, siguiendo estrictamente las normas de bioseguridad, las directrices sobre prevención y control de infecciones, y las reglamentaciones nacionales e internacionales relativas al transporte de mercancías peligrosas, para reducir al mínimo la posibilidad de exposición a agentes patógenos. El laboratorio que procese las muestras debe reunir condiciones de Nivel de Bioseguridad 2 (BSL2), y en el caso de realizar cultivo viral se requiere de un Nivel de Bioseguridad 3 (BSL3).

Muestras de elección: muestras respiratorias, hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios, y esputo y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades respiratorias más graves.

Muestras para ensayos complementarios: suero para pruebas serológicas, muestras pareadas obtenidas en fase aguda y convalecencia.

Las muestras para la detección viral se transportan en MTV (medios de transporte para virus) que contengan suplementos antifúngicos y antibióticos, refrigeradas, en triple envase de bioseguridad para muestras biológicas, y perfectamente identificadas como muestras para detección de SARS-CoV-2 o Covid-19.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), altamente sensible y específica, basada en la detección del genoma viral. Un resultado positivo indica una infección actual. El ARN viral puede permanecer en el cuerpo de una persona hasta 90 días después que da positivo.

Otras pruebas diagnósticas empleadas son las pruebas rápidas de detección de antígenos virales específicos mediante inmunoensayos, con similar especificidad y menor sensibilidad que la RT-PCR, los resultados se obtienen en minutos, y son menos costosas; hay pruebas de antígeno disponibles para realizar autotests, en el punto de atención o en un laboratorio, pero los resultados negativos no descartan la infección. También se puede realizar la prueba de ELISA para detección de anticuerpos IgG e IgM específicos (dirigidos a nucleocápside o proteína S viral), como ayuda en el diagnóstico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y en adultos, y para detectar anticuerpos vacunales; se emplean con fines epidemiológicos y de vigilancia de la salud pública.

En abril de 2022, la FDA autorizó para uso de emergencia, la primera prueba diagnóstica de Covid-19 (InspectIR COVID-19 Breathalyzer) que detecta mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, con alta sensibilidad y especificidad, cinco compuestos orgánicos volátiles en muestras de aliento exhalado asociados a infección por SARS-CoV-2. Los resultados se obtienen en menos de tres minutos. En caso de positividad, se consideran

presuntivos, y deben confirmarse con una prueba molecular (PCR-RT); los resultados negativos no descartan la infección.

Diagnóstico diferencial

Debido a la amplia variedad de los signos y síntomas inespecíficos que presenta la enfermedad, el diagnóstico diferencial es muy amplio y debe incluir posibles agentes patógenos respiratorios como adenovirus, otros coronavirus, *Chlamydia pneumoniae*, influenza, metapneumovirus humano (HmPV), rinovirus/enterovirus humano, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, parainfluenza, *Pneumocystis jirovecii* (pacientes inmunocomprometidos), virus sincitial respiratorio (RSV), *Streptococcus pneumoniae*, mononucleosis infecciosa, HIV agudo, neumonía viral primaria o bacteriana. Además de las enfermedades mencionadas, si el paciente presenta otros signos y síntomas, o si estos persisten y no siguen el curso clínico típico, hay que considerar trastornos no infecciosos como vasculitis y dermatomiositis. Por otra parte, si ha regresado de un viaje internacional, según el lugar, los síntomas y el momento de la presentación, hay que descartar la presencia de enfermedades como paludismo y dengue.

Tratamiento

Desde el inicio de la pandemia hasta hoy, el tratamiento de Covid-19 ha ido cambiando a medida que aparece nueva evidencia científica. La enfermedad cursa en forma bifásica con enfoques terapéuticos diferentes; los primeros 7 días se consideran de replicación viral activa, momento en el que están indicadas las terapias antivirales, los fármacos inmunomoduladores pueden resultar dañinos porque pueden prolongar el período de replicación viral; pasado el día 8, el curso de la enfermedad se considera de disfunción inmunitaria y es probable que los corticosteroides y otros inmunomoduladores sean beneficiosos para pacientes con enfermedad grave, y, en cambio, los antivirales no cumplan función alguna. Los medicamentos aprobados y hoy en uso incluyen:

Antivirales: nirmatrelvir/ritonavir (contraindicado en insuficiencia renal y hepática); remdesivir (disminuye la mortalidad e internación en individuos de alto riesgo de progresión); molnupiravir (menor eficacia, uso alternativo en pacientes ambulatorios con riesgo de progresión, contraindicado en menores de 18 años por toxicidad en huesos y cartílagos).

Corticoesteroides: de elección dexametasona, como alternativas se pueden emplear otros glucocorticoides (hidrocortisona, metilprednisolona o prednisona). Los datos que respaldan el uso de estas alternativas son más limitados que los de dexametasona.

Moduladores inmunológicos: bloqueantes del receptor de IL-6, tocilizumab inhibidores de la Janus quinasa (JAK) baricitinib, ruxolitinib y tofacitinib.

Anticuerpos monoclonales (mAb): tixagevimab/cilgavimab; bamlanivimab; etesevimab; casirivimab/imdevimab, y sotrovimab, estos dos últimos desaconsejados a partir de octubre de 2022

por la OMS ya que resultarían ineficaces contra Ómicron y sus últimas variantes. Los mAbs son producidos en laboratorio, actúan ayudando al sistema inmune a neutralizar y bloquear la entrada del virus a las células humanas. Se deben administrar en dosis única hasta 7 días del inicio de los síntomas, tienen limitaciones para el uso extendido, poseen actividad variable contra las diferentes variantes del virus, algunas pueden desarrollar resistencia.

Plasma de convaleciente de alto título (PC): con limitaciones para el uso extendido, se debe administrar por vía parenteral en la fase de viremia, los donantes deben ser convalecientes de variante circulante en el momento de la infección, y el plasma empleado debe tener alto título verificado. La OMS no recomienda el uso de PC en pacientes con covid-19 no grave, reservando su uso, dentro de ensayos clínicos, para pacientes con covid-19 grave y crítico.

Tratamiento sintomático: se emplea preferentemente paracetamol, oxigenoterapia si es necesario, profilaxis tromboembólica, y se debe considerar tratamiento antibiótico en caso de coinfección o sobreinfección bacteriana secundaria, basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos.

Vacunas

Hoy se cuenta con varias vacunas aprobadas, desarrolladas en diferentes plataformas, muy eficaces para prevenir la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte, aunque pueden no prevenir la infección por completo, contra todas las cepas del virus del SARS-CoV-2, incluidas sus variantes y sublinajes. El Grupo Asesor Estratégico de Expertos sobre Inmunización (SAGE) asesora a la OMS sobre las vacunas, la tecnología, la investigación, el desarrollo, y la prestación de servicios de inmunización y sus vínculos con otras intervenciones sanitarias. Las redes mundiales de laboratorios monitorean la evolución del virus SARS-CoV-2 para identificar rápidamente la emergencia de cualquier variante nueva.

Plataforma de vector viral no replicativo: Sputnik V: dos componentes adenovirus humanos, 5 y 26. Desarrollada por el Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología, Rusia.

AstraZeneca y Covishield: adenovirus de chimpancé ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Desarrolladas por la Universidad de Oxford y AstraZeneca, Reino Unido, y el Serum Institute de India en colaboración con la Universidad de Oxford y AstraZeneca en el contexto de una transferencia de tecnología.

Convidecia: adenovirus Ad5-nCoV no replicante que expresa la glicoproteína Spike (S) del SARS-CoV-2. Desarrollada por el Instituto de Biotecnología de Beijing (Beijing, China) y CanSino Biologics Inc.

Johnson y Johnson: adenovirus Ad26.COV2.S. Desarrollada por Compañías farmacéuticas Janssen.

Plataforma a virus inactivados: Sinopharm y CoronaVac: partículas de SARS-CoV-2 en cultivo celular (Vero Cell). Desarrolladas por Beijing Institute of Biological Products, y Sinovac Biotech, ambas de la República Popular China.

Vacuna Bharat BBV152 Covaxin de Bharat Biotech

Vacuna Valneva VLA2001 de Valneva SE, purificada y con adyuvante, a virus completo inactivado.

Sinopharm BIBP a virus inactivado completo, desarrollada por el Instituto de Productos Biológicos de Beijing de Sinopharm

Plataforma de ARN mensajero: MRNA-1273 (ARN en nanopartícula lipídica). Desarrollada por Moderna Switzerland GmbH, Estados Unidos.

Comirnaty: BNT162B2 (ARN en nanopartícula lipídica). Desarrollada por BioNTech (Mainz, Alemania) y Pfizer (Estados Unidos). Pfizer-BioNTech.

Plataforma de subunidades proteicas: vacuna NVX-CoV2373 de Novavax/Serum Institute of India.

Vacuna Corbevax (BECOV-2) de Biological E Limited.

Otras: Soberana 01 y Soberana 02. Antígeno obtenido de células de mamíferos en varias formulaciones. Soberana 02 es una vacuna conjugada, que posee un antígeno fusionado con una molécula portadora (toxina del tétano unida a la proteína S viral) para reforzar su estabilidad y eficacia. Desarrollada por el Instituto Finlay de Vacunas, Cuba.

Abdalá y Mambisa: antígeno obtenido de levadura, varias formulaciones. Mambisa formulada en spray nasal, contiene una porción de la proteína S de coronavirus y una proteína del virus de hepatitis B. Desarrollada por Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.

SARS-CoV-2 en animales

A nivel experimental, se han realizado varios estudios que confirmaron la susceptibilidad de diversas especies animales a la infección por SARS-CoV-2, no obstante, los resultados obtenidos se deben tomar con cautela debido al empleo de diversas metodologías de trabajo, al ambiente controlado de los laboratorios y al escaso número de animales estudiados. Las especies que se pueden infectar experimentalmente con SARS-CoV-2, enfermar y transmitir la infección a otros animales de la misma especie en entornos de laboratorio son: gatos domésticos, hurones, perros mapaches, visones, ciervos de cola blanca y hámsteres dorados, primates no humanos (macacos y tífes comunes, que cursan con signos similares a los humanos), murciélagos frugívoros. Los perros domésticos pueden infectarse, pero su probabilidad de transmisión sería baja ya que no se detecta el virus en los distintos órganos. Los bovinos, cerdos, aves de corral y reptiles presentan muy baja o nula susceptibilidad.

En los animales infectados experimentalmente, el periodo de incubación fue de 2 a 14 días, similar al de seres humanos; se observó presencia del virus en el tracto respiratorio, y en algunos casos, presentaron lesiones en tráquea y pulmones, asociadas con tos y disnea. La transmisión del virus se produjo a través de las gotitas respiratorias, aerosoles y secreciones respiratorias, y en algunas especies se pudo aislar el virus de heces. Entre los signos clínicos reportados se mencionan descarga nasal y ocular, tos, estornudos, dificultades respiratorias, vómito, diarrea, fiebre, inapetencia y letargia. En animales, tal como sucede en seres humanos, pueden ocurrir infecciones leves o asintomáticas.

La infección natural en animales ha sido confirmada en gatos y perros domésticos, hurones, visones, hámsteres dorados, grandes felinos (tigres, leones, leopardos de las nieves, gato pescador, lince de Canadá, pumas), coatíes, manturón o gato osuno negro, hienas, gorilas y nutrias asiáticas. Algunos ejemplares de estas especies, y en especial los felinos, presentaron signos compatibles con infección por SARS-CoV-2. La transmisión natural desde animales infectados a otros animales solo ha sido comprobada en visones. Si bien los gatos domésticos presentan una alta frecuencia de receptores ACE2 distribuidos en los sistemas respiratorio, digestivo y urinario, aun no hay suficiente evidencia que confirme la transmisión natural entre ellos.

Hay evidencia de contagio de SARS-CoV-2 desde humanos a animales (zoonosis inversa) y luego de animales a humanos y a otros animales, como ocurrió en visones de cría en Países Bajos, que se contagiaron de trabajadores de las granjas que habían padecido covid-19 en fechas anteriores, y desde los visones se produjo luego el contagio a perros y gatos de las granjas afectadas. En Hong Kong, se comunicó un potencial salto de SARS-CoV-2 desde hámsteres dorados a humanos. Se ha informado la ocurrencia de casos de infección natural en perros y gatos, originada o por un estrecho contacto con personas enfermas de covid-19, o con otros animales infectados. Varios países han reportado a la OMSA de estos casos, entre ellos podemos mencionar a nuestro país, Brasil, Chile y Uruguay. En la mayoría de los casos, los perros fueron asintomáticos, en otros, presentaron signos respiratorios leves a moderados, todos tenían historial de convivir con personas infectadas; en el caso de los gatos domésticos, se informaron infecciones naturales, tanto asintomáticas como sintomáticas, con signos clínicos de leves a moderados como depresión, fiebre, anorexia, diarrea, vómitos, afección respiratoria, mayormente tos, estornudos, y secreción ocular.

El diagnóstico de laboratorio se puede realizar por reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) de punto final o en tiempo real, amplificación isotérmica (RT-LAMP) y aislamiento viral; o mediante la detección de anticuerpos por ELISA y neutralización viral, las muestras pueden ser hisopados orofaríngeos, nasofaríngeos y rectales, simples o combinados, según sea la técnica empleada; en situaciones en que el muestreo directo represente riesgos para el animal y/o el operador se pueden emplear muestras fecales; para diagnóstico post mortem se requieren muestras de órganos internos como pulmones y miocardio.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-COV)

Definición

Enfermedad respiratoria vírica zoonótica producida por el coronavirus MERS-CoV, detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012. El reservorio animal son los camellos dromedarios. Se habría originado en murciélagos y transmitido de estos, a los camellos dromedarios. A partir de esta transmisión el virus habría sufrido una mutación que permitió su pasaje al ser humano, quien se infecta así, por contacto directo o indirecto con dromedarios infectados manifestándose la enfermedad con afecciones respiratorias.

Distribución geográfica

Se han notificado casos en 27 países: Alemania, Arabia Saudita, Argelia, Austria, Bahrein, China, Egipto, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, Francia, Grecia, Italia, Jordania, Kuwait, Líbano, Malasia, Omán, Países Bajos, Qatar, Reino Unido, República de Corea, República Islámica de Irán, Tailandia, Túnez, Turquía y Yemen. Arabia Saudita es el país con mayor número de casos humanos notificados (aproximadamente 80%), la mayoría de estos han sido consecuencia de contacto directo o indirecto con dromedarios infectados, o con personas infectadas en establecimientos de salud. Fuera de Oriente Medio, los escasos brotes detectados, han sido de personas que habrían contraído la infección en esa región y viajaron posteriormente a sus lugares de origen.

Entre agosto de 2023 y febrero de 2024, el Ministerio de Salud del Reino de la Arabia Saudita notificó a la OMS cuatro casos de MERS-CoV confirmados por laboratorio, dos de los cuales fallecieron. El seguimiento de los contactos directos de las cuatro personas afectadas no puso de manifiesto ningún caso secundario. La notificación de estos cuatro casos no modifica la evaluación general del riesgo, que se considera moderado tanto a nivel mundial como regional.

Epidemiología

Se ha demostrado que los seres humanos adquieren la infección a través del contacto directo o indirecto con dromedarios infectados. Aunque la ruta de transmisión de animales a personas no se conoce bien, los dromedarios son un reservorio importante del MERS-CoV y una fuente animal de infección en los seres humanos. En varios países, como Arabia Saudita, Egipto, Omán y Qatar, se han aislado en dromedarios cepas de MERS-CoV idénticas a las cepas humanas. La transmisión de persona a persona es posible, aunque no se transmite fácilmente a menos que haya un contacto estrecho, sin la debida protección, ocurriendo entre familiares, pacientes y profesionales sanitarios. Los mayores brotes se han registrado en establecimientos de salud de Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos y República de Corea. La transmisión sostenida de persona a persona por fuera de los entornos de atención de salud no se ha documentado.

El período de incubación medio es de 5 días, con un rango que va de 2 a 14 días. Se desconoce el período de transmisibilidad, pero se cree que se inicia tras la aparición de los primeros síntomas.

Patogenia

A diferencia de otros coronavirus, MERS-CoV reconoce el receptor celular CD26 (receptor dipeptidil peptidasa 4, DDP4 o CD26) a través de la proteína S de superficie. Esta posee dos subunidades: S1 involucrada en el reconocimiento directo del receptor celular, y S2 que participa en la fusión entre membranas celulares y virales. Ambas subunidades deben ser clivadas por

proteasas específicas de especie y de tejido, lo que determina su tropismo tisular y el rango particular de hospedadores. Algunas de las proteínas no estructurales del virus podrían estar asociadas a su alto poder patógeno, así la proteína no estructural (NS1) que interfiere con los ARN mensajeros celulares, inhibe la traducción de estos en el citoplasma sin afectar los propios, conduciendo así a una importante disminución en la síntesis de proteínas celulares.

Sintomatología

El espectro clínico del MERS va desde una infección asintomática, pasando por una forma con síntomas respiratorios leves, hasta una enfermedad respiratoria aguda severa, y muerte. La enfermedad se presenta normalmente con fiebre, tos y dificultades respiratorias. Es habitual que haya neumonía, pero no siempre. También se han registrado síntomas gastrointestinales, en particular diarrea. En su forma grave puede provocar insuficiencia respiratoria, lo que exige ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos. La enfermedad es más grave en personas de edad avanzada, inmunodeprimidos y pacientes con enfermedades crónicas tales como cáncer, neumopatía crónica, diabetes, insuficiencia renal. La tasa de letalidad es aproximadamente de 35%.

Diagnóstico

Las muestras deben ser recolectadas por personal entrenado, siguiendo estrictamente las indicaciones de bioseguridad, y con equipo de protección personal apropiado para virus respiratorios, bajo condiciones BSL-2 y según las guías para control de infecciones y manejo del biorriesgo de la OMS; se deben conservar refrigeradas (4-8°C) y ser enviadas al laboratorio, debidamente embaladas, donde serán procesadas dentro de las primeras 24 a 72 horas post extracción. En caso de no poder ser enviadas antes de ese lapso, se recomienda la congelación a -70 o -80°C hasta su envío, garantizando la cadena de frío.

Las muestras de elección incluyen esputo, lavado broncoalveolar y aspirado traqueal, debido a que las vías respiratorias bajas tienen mayor carga viral; no obstante, si por algún motivo estas no se pueden obtener, son útiles muestras del tracto respiratorio superior, un hisopado nasofaríngeo combinado con hisopado orofaríngeo, transportados en el mismo tubo con medio de transporte para virus. Para determinación de anticuerpos se emplean muestras pareadas de suero, con al menos una semana de diferencia entre la primera (en fase aguda) y la segunda; una muestra única podría tener valor diagnóstico solo si ha sido tomada como mínimo 14 días después de iniciados los síntomas. Considerando que los mecanismos de transmisión aún no han sido claramente establecidos, en un paciente confirmado, se deberían tomar muestras cada 2 a 4 días, hasta obtener 2 resultados negativos consecutivos.

El diagnóstico definitivo de un caso probable o sospechoso de infección, según criterios clínicos y epidemiológicos, se realiza mediante la detección por PCR en tiempo real (rRT-PCR) altamente sensible y específica. Para determinación de anticuerpos se pueden emplear las pruebas serológicas de ELISA, IF, microarreglos de proteínas y neutralización.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con: influenza, virus sincitial respiratorio (VSR), otros *Beta* y *Alphacoronavirus* humanos, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Legionella pneumophila*.

Tratamiento y prevención

El tratamiento es de sostén y sintomático. Actualmente no hay tratamiento específico, ni vacuna. Varias vacunas y tratamientos están en fase de desarrollo.

MERS-CoV en animales

Se han identificado varias especies animales que podrían desempeñar un papel en la transmisión del MERS-CoV a humanos. Los murciélagos están señalados como el reservorio del virus. Análisis filogenéticos indican que el MERS-CoV se generó por recombinación en camellos dromedarios, encontrándose en ellos, la misma cepa que causó el brote humano en 2015. En fecha más reciente ha surgido evidencia de que otros animales también son susceptibles a la infección por MERS-CoV, tales como los camélidos alpaca (*Vicugna pacos*) y llama (*Lama glama*), y los cerdos. Experimentalmente, son susceptibles a la infección los titíes comunes, macacos Rhesus, conejos, y murciélagos frugívoros jamaicanos, todos ellos con potencial zoonótico. Con respecto a otras especies, como cabras, ovejas o caballos, estudios in vitro sugieren que también, podrían ser susceptibles, si bien la evidencia experimental indica lo contrario. Teniendo en cuenta, la marcada susceptibilidad experimental, de varias especies animales en áreas endémicas, se deben implementar programas de vigilancia de esta enfermedad.

A nivel experimental la infección, en general, se presenta con signología respiratoria, mostrando signos clínicos más o menos leves (secreción nasal en camellos dromedarios, llamas y cerdos; en alpacas y conejos blancos de Nueva Zelanda no hubo signos clínicos), macroscópicamente no presentan lesiones, microscópicamente hay inflamación en cavidad nasal, tráquea y bronquios, rinitis leve a severa y metaplasia del epitelio del cornete (alpacas); las células diana para la replicación viral son las células epiteliales del tracto respiratorio superior.

El macaco Rhesus, primer modelo animal desarrollado para la infección por MERS-CoV, post inoculación intratraqueal desarrolló una enfermedad respiratoria de leve a moderada y transitoria similar a la de los humanos, con lesiones macroscópicas solo en pulmón, congestión y presencia

de nódulos, a nivel microscópico la principal lesión observada fue neumonía intersticial; ARN viral se detectó en hisopados nasales y orofaríngeos, en muestras de lavado broncoalveolar, y en algunas muestras de tejido del tracto respiratorio superior e inferior, el virus infeccioso solo se aisló de pulmones. La replicación viral se produjo en neumocitos tipo I y II, y el antígeno viral se localizó en sitios de neumonía. Los tíftes comunes desarrollaron enfermedad respiratoria de moderada a grave de 1 a 13 días post inoculación por múltiples vías (ocular, oral, intratraqueal e intranasal), al igual que en el caso anterior, lesiones macroscópicas estaban presentes solo en pulmón y se correlacionaron con neumonía broncointersticial de moderada a grave.

Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)

Definición

Enfermedad respiratoria aguda viral zoonótica, causada por un coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV-1). Los murciélagos de herradura chinos actúan como reservorios naturales. El SARS-CoV-1 se transmitió de gatos civeta, y perros mapaches al ser humano. La mutación de dos residuos aminoacídicos en una proteína permitió el salto de especie del SARS-CoV-1 desde la civeta asiática al humano. La enfermedad en seres humanos se caracteriza por fiebre, disnea, tos y neumonía.

Epidemiología

Se identificó por primera vez en noviembre de 2002 durante un brote surgido en la provincia de Guangdong, China. Se propagó a más de 30 países, causando un total de 8.098 contagios en todo el mundo y 774 muertes. El virus se extendió por Asia, Europa y América del Norte. China tuvo el 83% de todos los casos.

Aunque no se han informado nuevos casos desde 2004, no se debe considerar erradicado ya que el agente etiológico tiene reservorio animal, y podría resurgir. Además, se debe considerar que el coronavirus del SARS es de origen animal, y su precursor todavía está presente en poblaciones animales siendo los mercados de animales vivos que existen en China la posible interfaz animal-humano que permitió la adaptación del virus precursor a la transmisión de persona a persona.

La infección se adquiere por el aire y puede propagarse a través de pequeñas gotas de saliva de manera similar al resfrío y la influenza. Fue la primera nueva enfermedad grave fácilmente transmisible que surgió en el siglo XXI y mostró una clara capacidad de propagarse a lo largo de las rutas de los viajes aéreos internacionales. También se puede transmitir indirectamente a través de superficies contaminadas con el virus.

La mayoría de los pacientes infectados con SARS eran adultos, previamente sanos, de 25 a 70 años; hubo algunos casos sospechosos en niños menores de 15 años. La letalidad fue del 10%, llegando al 43% en pacientes de 60 años o más.

Patogenia y sintomatología

La patogenia de la enfermedad no está clara. No se sabe bien si el virus infecta directamente al pulmón por vía aérea, o si lo hace a través de viremia, luego de una replicación inicial en otro sitio, como cavidad oral, amígdalas, o tracto respiratorio superior, y si la infección secundaria de otros órganos, como intestino y riñones, se produce por otra viremia luego de replicación en pulmón. Macroscópicamente, los pulmones se observan extensamente condensados; por histopatología, se presenta daño alveolar difuso con distintos niveles de progresión y severidad. En la fase temprana de la enfermedad, hay edema pulmonar con formación de membranas hialinas; en la fase organizativa, se presentan focos con restos inflamatorios necróticos en vías aéreas pequeñas, o con tejido fibromi-xoide en el espacio alveolar, lesiones que se corresponden con la fase temprana de organización de la neumonía progresiva; también se han hallado neumocitos vacuolados, en forma de sincicios multinucleados sin inclusiones, y descamación de neumocitos hacia los espacios alveolares.

El período de incubación suele ser de 2 a 7 días, pero puede durar hasta 10 días. La enfermedad se caracteriza por una neumonía atípica rápidamente progresiva sin leucocitosis, refractaria al tratamiento antibiótico convencional. Las infecciones suelen cursar con fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), a veces escalofríos, y síntomas respiratorios (tos, disnea). Pueden ir acompañada de otros síntomas, como dolor de cabeza, malestar y dolor muscular. Después de 3 a 7 días, comienza una fase respiratoria inferior con aparición de tos seca, no productiva o disnea que puede ir acompañada de, o progresar a, hipoxemia. En los casos más graves (10 a 20% de los casos), puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e, incluso, la muerte. No suele haber exantema ni hallazgos neurológicos o gastrointestinales, aunque algunos pacientes han informado diarrea durante la etapa febril temprana. El recuento de glóbulos blancos a menudo disminuye al principio de la enfermedad, y muchas personas tienen plaquetopenia en el pico de la misma; al comienzo de la fase respiratoria, hay aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (2 a 6 veces por encima del límite superior del valor de referencia), y de la creatínfosfoquinasa CPK (puede elevarse hasta 3.000 UI/L, siendo su valor de referencia en personas adultas hasta 130 UI/L); las pruebas de coagulación también se alteran, con aumento de dímeros D y del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT), y suele haber modificaciones electrolíticas leves con hiponatremia e hipokalemia.

Diagnóstico

El diagnóstico inicial del SARS es por sospecha clínica-epidemiológica. El diagnóstico específico se realiza mediante técnicas de ELISA e IF indirecta (IFI), para detección de anticuerpos;

RT-PCR, que detecta el ácido nucleico viral; aislamiento en cultivo celular de células Vero, y detección del virus por microscopia electrónica. En el contexto clínico se emplea la serología y la PCR, que pueden diagnosticar la infección en fase aguda, aunque no la pueden descartar hasta que pase la fase de convalecencia, ya que la ausencia de anticuerpos en un suero obtenido 21 días después del inicio de la enfermedad, una PCR (-) o un cultivo (-) no excluyen el diagnóstico de infección por SARS-CoV.

Las muestras utilizadas pueden ser suero, lavado o hisopado naso y orofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar tomadas dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre. La muestra ideal es el esputo por presentar una alta concentración de partículas virales. Por su alto grado de transmisibilidad, se deben procesar en laboratorios con Nivel de Bioseguridad 3 (BSL3).

Diagnóstico diferencial

En pacientes con enfermedad respiratoria leve el diagnóstico diferencial se hace con virus respiratorios comunes (influenza, parainfluenza, adenovirus, rinovirus, VSR), coronavirus humanos conocidos, y con bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*). En ocasiones, también se debe diferenciar de virus Hantán, varicela, sarampión, enterovirus, arenavirus, rickettsias, virus Hendra y Nipah. En pacientes con neumonía el diagnóstico diferencial se hace con otras neumonías de la comunidad.

Tratamiento

No existe tratamiento específico ni vacuna, solo se hace tratamiento de sostén y sintomático.

Enfermedad de Ébola (EVE)

Definición

La Enfermedad de Ébola (EVE), antes llamada fiebre hemorrágica del Ébola, es una enfermedad infecciosa zoonótica grave, contagiosa y de alta mortalidad, con una tasa de letalidad que hoy es de aproximadamente el 50%, alcanzando en brotes anteriores tasas de 25% al 90%, producida por el virus Ébola. Se caracteriza por la presencia de fiebre, debilidad, odinofagia, dolor abdominal y muscular, cefalea, vómitos, diarrea, hemorragias y falla multiorgánica. El ser humano la contrae mediante el contacto con fluidos corporales de un animal infectado (monos, gorilas y chimpancés), propagándose en las poblaciones humanas por transmisión de persona a persona.

Su reconocimiento temprano es fundamental para controlar la propagación del virus. La prevención de la transmisión se basa en priorizar los cuidados ambientales y de contacto ante el desarrollo de epidemias.

El virus se detectó por primera vez en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (hoy Sudán del Sur) y Yambuku, situada cerca del río Ébola, que da nombre al virus (República Democrática del Congo). El brote de 2014-2016 en África Occidental, que empezó en Guinea y después se propagó a Sierra Leona y Liberia, fue el más extenso y complejo desde que se descubrió el virus, con mayor número de casos y muertes que en todos los demás brotes juntos. Aún hoy, continúa habiendo brotes en zonas endémicas, como República Democrática del Congo y Uganda.

Etiología

Pertenece a la familia *Filoviridae*, género *Ebolavirus*. Esta familia también incluye los géneros *Marburgvirus* y *Cuevavirus*. Los ébolavirus son virus pleomórficos, con forma filamentosa alargada, que pueden alcanzar grandes longitudes, de 800 o 1.000 nm, llegando hasta los 14.000 nm, con un diámetro bastante uniforme de aproximadamente 80 nm. El genoma del virus consiste en una molécula única de ARN monocatenario lineal de polaridad negativa de 19,1 kb, que codifica 7 proteínas estructurales que conforman el virión. Este está constituido por un nucleoide proteico con forma tubular de 20-30 nm de diámetro, rodeado por una cápside helicoidal de 40-50 nm, recubierta a su vez, por una membrana (envoltura viral) regularmente espiculada, integrada por una única glicoproteína estructural. El nucleoide está constituido por dos tipos de proteínas: proteína NP (estructural), y proteína L (ARN polimerasa). La cápside se conforma por varias proteínas: VP30 que le permite desdoblarse dentro de una célula hospedadora; VP35; VP24 y VP40 que forman una matriz que mantiene unidos al nucleoide con la cápside (nucleocápside viral).

Se han identificado cinco especies distintas del género *Ebolavirus*: *Ebolavirus Bundibugyo* (BDBV), *Ebolavirus Zaire* (EBOV), *Ebolavirus Reston* (RESTV), *Ebolavirus Sudan* (SUDV), y *Ebolavirus Tai Forest* (TAFV). Las especies BDBV, EBOV y SUDV se han asociado a grandes brotes de EVE en África. El virus responsable del brote en África Occidental en 2014-2016 pertenece a la especie Zaire.

Epidemiología

Se considera que los reservorios naturales del virus son los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae* (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*).

El virus del Ébola se introduce en la población humana por estrecho contacto con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales infectados, chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines, que fueron hallados muertos o

enfermos en la selva. Posteriormente, la propagación comunitaria se produce por transmisión de persona a persona, por contacto directo, a través de membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel, con órganos, sangre y secreciones corporales (heces, orina, saliva, semen) de personas infectadas, o por contacto indirecto por materiales contaminados. El virus del Ébola no se transmite a través del aire. Cuando hay contacto estrecho y no se conservan estrictamente las medidas de prevención, el personal de salud y los cuidadores de personas enfermas, están altamente expuestos, y, de hecho, en las zonas endémicas, el contagio del personal sanitario ha sido frecuente. También en ceremonias de inhumación, que implican contacto directo con el cadáver. Existiría, además, transmisión por vía sexual.

Sintomatología

El periodo de incubación tiene un rango de 2 a 21 días, con un promedio de 8 a 10 días. En los pacientes con EVE, el período de contagio comienza con la aparición de los síntomas, y permanece durante todo el período de viremia. En el 95% de los pacientes se observó el inicio de los síntomas durante los 21 días siguientes al contacto. Los síntomas iniciales son: aparición súbita de fiebre, debilidad intensa, dolores musculares, cefalea, y dolor de garganta, seguidos de vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, disfunción renal y hepática y, en algunos casos, hemorragias internas y externas. Los hallazgos de laboratorio más destacados incluyen anemia, leucopenia o leucocitosis, linfocitosis, trombocitopenia, aumento de urea y creatinina plasmáticas, alteración de los parámetros hepáticos con marcado aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y amilasa, ligera elevación de bilirrubina, marcado aumento de CPK, hipoalbuminemia, hiperlactacidemia y alteraciones hidroelectrolíticas con hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, e hipocalcemia.

En algunos pacientes que se han recuperado, el virus persiste en zonas del organismo menos accesibles al sistema inmunitario, como testículos, ojos o SNC, y en algunos fluidos corporales, como saliva, heces, orina, sudor, semen y secreción vaginal, que pueden seguir dando positivos para el virus en la PCR-RT durante periodos de hasta 9 meses. En mujeres infectadas durante el embarazo, el virus persiste en placenta, líquido amniótico y feto y si ocurre durante la lactancia, puede persistir en leche materna. Se han documentado algunos casos de enfermedad recidivante sintomática por aumento de la replicación viral.

Clínicamente la EVE presenta grandes variaciones en cuanto a gravedad, forma de presentación y duración de los síntomas, pudiéndose distinguir 4 fases: una inicial, que suele durar hasta el 3er día de enfermedad, con aparición de fiebre coincidente con la viremia, y predominio de síntomas inespecíficos; una 2da fase, desde el día 3 al 10 aproximadamente, con síntomas gastrointestinales como dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea, astenia, cefalea, inyección conjuntival, odinofagia, exantema, dolor torácico, artralgias, mialgias, las pérdidas digestivas por vómitos y diarrea junto a las pérdidas por transpiración pueden ocasionar complicaciones graves; la 3ra fase, que ocurre entre los días 7 a 12, en esta el paciente puede comenzar a recuperarse, o iniciar con deterioro de la conciencia terminando en estado de shock, coma, oliguria, anuria,

taquipnea, pulso rápido y filiforme y muerte; y, por último, una 4ta fase, a partir del día 12, que es cuando aparecen las complicaciones tardías con hemorragias gastrointestinales, infecciones secundarias, meningoencefalitis, o alteraciones neurocognitivas.

Patogenia

El virus Ébola es pantrópico, se replica activamente en el interior de macrófagos y células dendríticas, se libera al espacio extracelular, e invade ganglios linfáticos y bazo. La replicación viral en el interior de las células dendríticas, al ser estas el enlace entre la inmunidad innata y la adquirida, induce inmunodepresión por bloqueo de la maduración celular, volviéndolas ineficaces para activar a los linfocitos T. En hígado hay necrosis de hepatocitos, lo que conduce a una disfunción y disminución de la producción de factores de coagulación. En una etapa posterior, hay diseminación viral hacia fibroblastos de diferentes tejidos, y a otras poblaciones celulares, alcanzando viremias elevadas. La masiva replicación viral desencadena una importante respuesta sistémica, con liberación de sustancias pirógenas y quimiotácticas que atraen células proinflamatorias, con liberación de citoquinas, factores tisulares, e interferón (IFN), que provocan aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación; además las proteínas virales GP y VP40 activan al sistema endotelial que, junto a la liberación del factor tisular desde los macrófagos y al daño hepático, conducen a la aparición de coagulopatías. El efecto patogénico del ebolavirus también alcanza a las células endoteliales del SNC, a células corticales de las glándulas suprarrenales en las que conduce a un deterioro en la síntesis de esteroides, y a las células epiteliales y glandulares del sistema digestivo. En la respuesta inmune desencadenada por la infección interviene tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, la interacción virus-huésped reduce la respuesta innata facilitando la infección de las células. Como mecanismo de evasión del sistema inmune y para facilitar la síntesis de ARN viral, el virus interfiere a múltiples niveles con la producción de IFN, bloquea la vía Jak-STAT, altamente implicada en la regulación del sistema inmune, e interfiere con componentes proteicos de cascada de activación intracelulares que se modulan en respuesta al estrés celular.

Diagnóstico

Las muestras de elección para realizar el diagnóstico son: sangre entera tratada con EDTA de pacientes sintomáticos vivos, y secreciones bucales almacenadas en medio de transporte universal de pacientes fallecidos o en los que no sea posible la obtención de muestras sanguíneas. La manipulación de las muestras y la realización de las pruebas deben hacerse en condiciones de máxima contención biológica y procesarse en laboratorio de Bioseguridad Nivel 4 (BSL-4). Para el transporte, nacional e internacional, todas las muestras deben ser envasadas con el sistema de triple envase.

El diagnóstico se realiza por RT-PCR que detecta secuencias específicas de ARN viral en sangre u otros fluidos corporales del enfermo. Otras pruebas disponibles son ELISA; detección de antígeno; seroneutralización; microscopía electrónica (ME), aislamiento del virus en cultivo celular. El virus Ébola generalmente es detectable en muestras de sangre dentro de los 3 días siguientes a la aparición de los síntomas. La OMS recomienda para el diagnóstico sistemático, realizar pruebas de ácidos nucleicos (PAN) automatizadas o semiautomatizadas, y pruebas rápidas de detección de antígenos en zonas remotas en las que no estén disponibles las PAN para el cribado en las actividades de vigilancia, debiendo confirmarse los casos reactivos mediante PAN.

Diagnóstico diferencial

Variará según circunstancias clínicas y epidemiológicas. Antes de establecer un diagnóstico de EVE es preciso descartar otras entidades como paludismo, fiebre tifoidea, shigelosis, cólera, leptospirosis, peste, rickettsiosis, fiebre recurrente, meningitis, hepatitis y otras fiebres hemorrágicas víricas.

Tratamiento y vacunas

El tratamiento es de sostén, con rehidratación con líquidos orales o intravenosos, y sintomático, que mejoran la supervivencia. Aún no hay tratamiento específico de eficacia demostrada, están en evaluación diversas formas de hemoterapia, inmunoterapia y farmacoterapia. Las vacunas que están disponibles para EVE son las GamEvac-Combi, GamEvac-Lyo, y GamEvac del Centro Gamaleya basadas en vectores combinados, y la Ervebo de Merck Sharp & Dohme, vector virus vivo de la estomatitis vesicular, con proteína de superficie del virus Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Infección por virus Nipah (VNi)

Definición

La infección por el virus Nipah (VNi) es una zoonosis emergente que afecta tanto a animales como al ser humano, causando cuadros graves, con tasa de letalidad elevada que varía entre un 40 a 100%, producida por el virus Nipah perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. El huésped natural es el murciélago frugívoro, también conocido como "zorro volador" de la familia *Pteropodidae*, género *Pteropus*, en los que aparentemente no produce enfermedad, estando presente en orina, heces, saliva y fluidos del parto. Hasta el momento, las regiones de mayor importancia

para la salud pública son Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, donde el hospedador natural del virus está muy extendido. El VN_i puede transmitirse a los humanos a partir de animales (murciélagos, cerdos), pero también de persona a persona.

Distribución geográfica

Además de estar presente en Malasia, y Bangladesh, la enfermedad también se ha identificado periódicamente en el este de la India. El VN_i se detectó por primera vez en 1998, durante un brote de la enfermedad entre criadores de cerdos producido en Kampung Sungai Nipah, Malasia; en este primer brote el huésped intermediario fue el cerdo, en brotes posteriores no se halló huésped intermediario, y desde entonces no se han notificado nuevos brotes en la zona. Todos los brotes posteriores se han producido en el continente asiático, en Singapur en 1999, en India en 2001 y 2017. En Bangladesh hubo un primer brote en 2001, y desde entonces el país ha sufrido brotes anuales; en el ocurrido en 2004, las infecciones en humanos se debieron al consumo de savia de palma datilera contaminada por murciélagos fruteros infectados; en el Estado de Kerala hubo brotes en 2018 y 2019, y en septiembre de 2021 se notificó un caso aislado de enfermedad. Camboya, Ghana, Filipinas, Indonesia, Madagascar y Tailandia están potencialmente en riesgo de aparición de la infección, ya que se ha detectado por serología la presencia del virus en murciélagos reservorios naturales y en otras especies de murciélagos. Los sitios donde se observaron los brotes notificados se encuentran dentro del rango de hábitats de especies de *Pteropus* (*Pteropus giganteus*), presentaron un patrón estacional en invierno y primavera, y estuvieron asociados a factores tales como la temporada de reproducción de los murciélagos, el aumento de la excreción de virus por estos y la temporada de cosecha de frutas.

Si bien, hasta ahora, los pocos brotes conocidos del VN_i se han producido en Asia, se lo considera un problema de salud pública debido a que infecta a una gran variedad de animales y es causa de enfermedades graves y de elevada letalidad en la especie humana. La OMS advirtió que el virus Nipah es uno de los diez patógenos más peligrosos en términos de potencial epidémico.

Etiología

El VN_i pertenece al género *Henipavirus*, familia *Paramyxoviridae* y está emparentado con el virus Hendra.

Los henipavirus son pleomórficos, de 40 a 600 nm de diámetro, poseen una membrana lipídica que recubre una capa de proteína de matriz viral, su ARN es monocatenario no segmentado, de polaridad negativa, fuertemente unido a la proteína N (nucleocápside) y asociado con las proteínas L (grande) y P (fosfoproteína) que proporcionan actividad de ARN polimerasa durante la replicación. El genoma tiene un tamaño de 18,2 kb y contiene seis genes correspondientes a seis proteínas estructurales. Incrustados dentro de la membrana lipídica hay

pícos de trímeros de proteína F (fusión) y tetrámeros de proteína G (unión). La función de la proteína G es unir el virus a la superficie de una célula huésped a través de la efrina B2, proteína muy conservada presente en muchos mamíferos. La proteína F fusiona la membrana viral con la membrana de la célula huésped, promoviendo la liberación del contenido del virión en el interior de la célula, y la fusión de las células infectadas con las células vecinas, para formar grandes sincicios multinucleados.

Las proteínas P, V y W son sintetizadas por un proceso de edición del ARN, que implica la inserción de residuos de guanosina adicionales en el ARNm del gen P antes de la traducción, y mediante el cual el virus genera múltiples proteínas a partir de un solo gen. El número de residuos añadidos determina si se sintetizan las proteínas P, V o W. Las proteínas V y W estarían involucradas en la alteración de los mecanismos antivirales del hospedador.

Patogenia

Para que se produzca la infección es necesaria la presencia del receptor de unión a la proteína G viral, la efrina-B2/B3 (proteínas constitutivas de la membrana plasmática que participan en el desarrollo de los sistemas nervioso y cardiovascular), presente en casi todos los tejidos, con mayor expresión en tejido nervioso central, seguido de pulmón, placenta, próstata, y leucocitos; las características clínicas en pacientes sintomáticos están estrechamente relacionadas con la presencia del receptor efrina, y presentan principalmente complicaciones en SNC y respiratorias. Una vez producida la unión a la efrina (B2/B3), esta disemina el virus que, por vía hematológica, alcanza e infecta diferentes tipos de células. La alta expresión de los receptores de VN_i en SNC explicaría la presentación neurológica de la enfermedad, potencialmente letal. Por otro lado, la glicoproteína F viral hace posible la fusión con la membrana celular y la consiguiente internalización de la partícula viral al interior de la célula. Las proteínas C, V y W del VN_i le confieren la capacidad de evadir la respuesta inmune innata, debido a la capacidad que tienen de unirse a las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) a través de sus dominios N-terminales comunes encargadas de enviar señales a las citoquinas y al IFN, con lo cual se debilitan los efectos antivirales naturales.

Epidemiología

Durante los brotes iniciales en Malasia, y Singapur, la mayoría de las infecciones humanas se debieron al contacto directo con cerdos enfermos o sus secreciones contaminadas. Se cree que la transmisión se produjo a través de gotitas respiratorias o por contacto con secreciones nasofaríngeas o tejidos de cerdos enfermos. Los programas de deforestación llevados a cabo en la selva tropical modificaron el hábitat de los murciélagos, impulsándolos a buscar su alimento en los árboles frutales de las granjas donde se crían cerdos, los que quedaron expuestos al contacto con orina y heces de murciélagos, dando así lugar a la aparición de los primeros casos,

produciéndose luego, una rápida propagación a través de los establecimientos de cría intensiva. La transmisión entre granjas puede deberse a fómites o a portar el virus en la ropa, el equipo, las botas, los vehículos, etc.

Tanto en Bangladesh como en India, la fuente más probable de infección fue el consumo de frutas o sus productos, como el jugo de palmera datilera, contaminados con orina o saliva de murciélagos infectados.

Hay transmisión limitada de persona a persona entre familiares y cuidadores de pacientes infectados. La transmisión de persona a persona se produce a través del contacto directo con secreciones y excreciones humanas. No hay estudios sobre la permanencia del virus en los líquidos corporales ni en el medio ambiente, y en particular en la fruta. El riesgo de transmisión internacional a través de la fruta o sus productos, contaminados con orina o saliva de murciélagos frugívoros, se puede evitar lavando bien y pelando la fruta. Debe desecharse la fruta con signos de haber sido mordida por murciélagos.

El período de incubación de la enfermedad oscila entre 4 a 14 días, aunque se han registrado períodos de hasta 45 días.

Sintomatología

La infección humana puede ser asintomática o causar enfermedad respiratoria aguda, leve, grave, o encefalitis letal. Las personas infectadas presentan inicialmente síntomas semejantes a una gripe con fiebre, cefalea, mialgia, dolor de garganta, también vómitos, seguidos de mareos, somnolencia, alteración de la consciencia y signos neurológicos que indican encefalitis aguda. Síntomas relativamente comunes son tos, dolor abdominal, náuseas, debilidad, dificultad para tragar, y visión borrosa. Algunas personas también pueden sufrir neumonía atípica y problemas respiratorios graves, como disnea aguda. En casos graves aparece encefalitis y convulsiones, que progresan al coma en 24 a 48 horas. La mayoría de las personas que sobreviven a la encefalitis se recuperan por completo, pero aproximadamente un 20% queda con secuelas neurológicas residuales, como convulsiones y cambios de personalidad, y un pequeño número presenta recaídas o encefalitis de aparición tardía. En pacientes con enfermedad grave, su estado consciente puede deteriorarse y desarrollar hipertensión grave, taquicardia y temperatura muy alta.

Diagnóstico

Los signos y síntomas iniciales de la infección son inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico clínico y la detección de los brotes. Por otra parte, la precisión de los resultados de laboratorio puede verse afectada por la calidad, cantidad, y tipo de muestras clínicas remitidas, por el momento de obtención de estas y por el tiempo de traslado al laboratorio. El diagnóstico más preciso se obtiene durante la fase aguda y de convalecencia mediante pruebas de laboratorio y la historia clínica. Las principales pruebas empleadas, tanto en humanos como en animales, son RT-PCR,

y RT-PCR en tiempo real (qRT-PCR); pruebas serológicas de neutralización vírica (VN), detección de anticuerpos por ELISA, y aislamiento viral en cultivos celulares. ELISA se utiliza como prueba de cribado y la VN, como prueba confirmatoria.

Tratamiento

Hasta la fecha no hay medicamentos específicos ni vacunas. Se recomienda un tratamiento de apoyo intensivo para las complicaciones respiratorias y neurológicas graves. El medicamento antiviral ribavirina se probó en el brote de Malasia con resultados alentadores, aunque aún no es concluyente y se necesitan más estudios. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales experimentales para tratar la enfermedad en condiciones de uso compasivo.

El virus Nipah en animales domésticos

Esta es una enfermedad incluida en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OMSA y de notificación obligatoria. Los brotes de infección por el VN_i en cerdos y otros animales domésticos (caballos, cabras, ovejas, gatos y perros) se notificaron por primera vez durante el brote inicial de Malasia en 1998.

En cerdos es altamente contagiosa, el período de incubación es de 4 a 14 días, y los animales afectados son infecciosos durante todo este lapso. Los signos clínicos varían según la edad y la respuesta individual del animal al virus. En algunos cerdos la infección puede ser asintomática, pero en otros se presenta enfermedad febril aguda, con dificultad para respirar y síntomas neurológicos como temblores, contracciones y espasmos musculares, particularmente en cerdas y verracos, causando el síndrome respiratorio y neurológico porcino, también denominado síndrome respiratorio y encefálico porcino (PRES), o síndrome del cerdo ladrador (BPS). Excepto en lechones jóvenes, la mortalidad suele ser baja, pero la morbilidad es alta en todos los grupos de edad. Dado que estos síntomas no difieren de los de otras enfermedades respiratorias y neurológicas del cerdo, se debe sospechar infección por VN_i si los cerdos tienen también una tos inusual de ladrado o si hay casos humanos de encefalitis.

La infección natural de los perros causa un síndrome similar al moquillo con una alta tasa de mortalidad.

Los brotes de VN_i en animales han precedido a los casos humanos, motivo por el cual es esencial establecer un sistema de vigilancia de salud animal basado en el enfoque de “Una salud” que permita detectar nuevos casos y alertar rápidamente a las autoridades sanitarias veterinarias y humanas. La limpieza y desinfección sistemática y exhaustiva de las granjas de cerdos pueden ser eficaces para prevenir la infección. Ante la sospecha de un brote, las instalaciones se deben poner inmediatamente en cuarentena. Dado el elevado potencial zoonótico que presenta el VN_i, el sacrificio de los animales infectados debe realizarse con una estrecha supervisión de la inhumación o incineración de los cadáveres para reducir el riesgo de transmisión a las personas. Las

restricciones o prohibiciones del movimiento de animales de establecimientos infectados a otras zonas pueden reducir la propagación de la enfermedad.

Medidas generales de prevención y control

En las últimas décadas han aparecido virus zoonóticos, como los tratados en este capítulo, que son albergados por murciélagos, y son capaces de infectar a varias especies animales y al ser humano, en ocasiones con la participación de un animal doméstico como huésped intermedio. Esto está relacionado con un aumento del contacto entre los murciélagos y las personas, favorecido tanto por la invasión humana en el territorio de los murciélagos, como por el movimiento de los estos animales hacia las poblaciones humanas debido a cambios en la distribución de alimentos y pérdida de hábitat por actividades antrópicas. Ante esta situación, es urgente establecer medidas de prevención, cuidado, contención y control ante la aparición de casos en personas y en animales, tanto a nivel colectivo como individual, respetando la interfaz humano-animal-ambiente, promoviendo la protección de “Una salud”, del medio ambiente y la biodiversidad, y manteniendo una activa vigilancia epidemiológica en los animales.

Medidas generales de contención para control de brotes: como medidas generales se debe realizar la rápida detección de casos sospechosos y probables, establecer redes de vigilancia y sistemas de alerta temprano, proceder al aislamiento de los casos, hacer rastreo epidemiológico para identificar la/s fuente/s de infección y los contactos de personas enfermas, establecer la cuarentena de los contactos sospechosos; realizar controles de ingreso y salida de pasajeros de áreas con transmisión local de la enfermedad, desinfectar aeronaves y cruceros; diseñar y ejecutar campañas de limpieza y desinfección urbana; reducir el riesgo de transmisión de animales al ser humano; realizar campañas de educación preventiva y publicidad sobre la enfermedad en cuestión; implementar el intercambio de información epidemiológica con otros países; desarrollar y efectuar test rápidos de diagnóstico, terapias específicas y vacunas de ser posible; proceder al cierre de escuelas, universidades, lugares de esparcimiento y restricciones de viajes si es necesario; implementar un sistema de inhumación rápida y segura de cadáveres infectados; diseñar y ejecutar programas de erradicación; establecer controles estrictos de movimiento de personas, animales y transportes, limitar el comercio de animales y sus productos; impedir el acceso de animales silvestres/salvajes en explotaciones pecuarias, contar con programas de control de vectores y reservorios, y con laboratorios con nivel de bioseguridad adecuada al agente en estudio.

Medidas preventivas personales: uso de equipo de protección personal (máscara facial, barbijo/tapaboca, gafas, delantal, guantes); lavado sistemático y frecuente de manos con jabón o desinfectantes a base de alcohol; mantener distanciamiento social si es necesario; reducir el riesgo de transmisión de enfermedades de animales, o sus productos, al ser humano mediante la utilización de guantes y otras prendas protectoras apropiadas; reducir el riesgo de transmisión de persona a persona por contacto directo o estrecho con pacientes infectados, especialmente con sus líquidos corporales (empleo de equipo de protección

personal); reducir el riesgo de posible transmisión sexual (Ébola); evitar el consumo de productos de origen animal crudos o poco cocidos, y manipular con cuidado para evitar contaminaciones cruzadas (MERS, EVE, Nipah).

Referencias

- Agarwal, A., Rochwerg, B., Lamontagne, F., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Askie, L. et al. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379, doi:[10.1136/bmj.m3379](https://doi.org/10.1136/bmj.m3379). <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>
- Bedoya-Sommerkamp, M., Medina-Ranilla, J., Chau-Rodríguez, V., Li-Soldevilla, R., Vera-Albújar, Á. y García, P. (2021). Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(3), 442-51. <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/8734>
- Borroto, S., Acosta, B. (2015) MERS-CoV. Actualización. <https://files.sld.cu/sars/files/2015/07/instructivo-del-ipk-mers-co-junio-2015-red.pdf>
- Bosco-Lautha, A., Hartwiga, A., Portera, S., Gordya, P., Nehringa, M., Byasa, A., Vande Woudea, S, Ragana, I., Maisona, R., y Bowen, R. (2020). Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *PNAS*, 117(42), 26382–26388, October 20, 2020.
- Bratanich, A (2015). MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas. *Revista Argentina de Microbiología*, 47(4), 279-281.
- CDC. (2022). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- Cicuttin, G. (2022). SARS-CoV-2 en animales. Artículo de revisión. *Rev. med. vet.* 103(2), 84-90.
- Damas, J., Hughes, G., Keough, K., Painter, C., Persky, N., Corbo, M., Hiller, M., Koepfli, K., Pfenning, A., Zhao, H., Genereux, D., Swofford, R., Pollard, K., Ryder, O., Nweeia, M., Lindblad-Toh, K., Teeling, E., Karlsson, E. y Lewin, H.A. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proc Natl Acad Sci* 8,117(36), 22311-22322.
- de la Calle-Prieto, F., Arsuaga-Vicente, M., Mora-Rillo, M., Arnalich-Fernandez, F. y Arribas, J. (2016). Enfermedad por virus ébola: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 34(7), 452–46.
- Devnath, P., Masud, H. (2021). Nipah virus: a potential pandemic agent in the context of the current severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *New Microbes and New Infections*, 41, 2021,100873,
- Errecalde, J., Eddi, C.S., Marin, G. H. (2020). *Covid-19: Etiología, patogenia, inmunología, diagnóstico y tratamiento*. Edulp. ISBN: 978-987-8348-68-1. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/109277>
- Fielding, A (2020). TEMA 27: Diagnóstico clínico y tratamiento Covid-19. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2910§ionid=251450848>

- Knoops, K., Kikkert, M., Worm, S., Zevenhoven-Dobbe, J., van der Meer, Y., Koster, A., Mommaas, A., y Snijder, E. (2008). SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS biology*, 6(9), e226.
- Kolbach, M., Carrasco-Zuber, J. y Vial-Letelier, V. (2015). Ébola: caracterización, historia y manifestaciones cutáneas; lo que debemos saber. *Revista médica de Chile*, 143(11), 1444-1448
- Marruffo, M. y Guevara, M. (2015). Ébola: Un riesgo para la población en un mundo globalizado. *Salus*, 19(2), 53-60.
- Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K., Szczepanski, A., Zarebski, M., Hoang, A., Berniak, K., Wojarski, J., Zeglen, S., Baster, Z., Rajfur, Z. y Pyrc, K. (2018). Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *Journal of virology*, 92(3), e01933-17.
- Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (2021). Situación de variantes de SARS-CoV-2 en CABA y la Provincia de Buenos Aires. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/situacion-de-variantes-de-sars-cov-2-en-caba-y-la-provincia-de-buenos-aires>
- Ministerio de Salud de la Nación (2022). COVID-19 Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina. Informe técnico. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/07/vigilancia_genomica-se30.pdf
- National Institutes of Health (US) (2007). Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20370/>
- Nieto Martínez, C. (2022). Afectación pancreática del SARS-CoV-2: certezas en cuanto a la diabetes y el reto de confirmar cómo impacta en las células beta. https://espanol.medscape.com/verarticulo/5909001?reg=1#vp_2
- OMS (2021). Enfermedad por el virus del Ébola. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- OMS (2022). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- OMSA (2022). Virus de Nipah. <https://www.woah.org/es/enfermedad/virus-nipah/>
- OPS (2022). Consideraciones sobre el uso de antivirales, anticuerpos monoclonales y otras intervenciones para el manejo de pacientes con Covid-19 en América Latina y el Caribe. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55799/OPSIMSEIHCO-VID19220016_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
- PAHO (2020). Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la Covid-19. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52471/OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- PAHO (2020). MERS-CoV: Consideraciones generales para el diagnóstico por Laboratorio. <https://www.paho.org/es/node/51710>
- PAHO/WHO (2022). Síndrome respiratorio agudo severo (SARS). https://www3.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/sars_info.htm

- Reina, J y Reina, N. (2015). El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Med Clin*, 145(12), 529-31.
- Sociedad Argentina de Infectología (2022) - Guías de tratamiento para pacientes con Covid-19. <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1560-guia-de-tratamiento-para-pacientes-con-covid-19-actualizada-agosto-2022>
- Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología. (2020). INFORME SARS-CoV-2. <https://nanobiotec.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/sites/33/2020/03/Informe-SAV-AAM-SARS-CoV-2-2020.03.25.pdf?fbclid=IwAR1LDjyD8xqxyNYrWaC3wFUDIZ1-iBZ8ZjUAzA6JqYdGbxL0uP-dmrp0Ra8Y>
- Valero, N.; Larreal, Y.; Mosquera, J. y Rincón, E. (2005). Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS): Lecciones y Retos. *Investigación Clínica*, 46(1), 75-95.
- Vaqué Rafart, J. (2005). Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). *An Pediatr*, 62(1), 6-11.
- Wu, H. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo. *Revista chilena de pediatría*, 74(4), 355-365.

CAPÍTULO 4

Clamidiosis, psitacosis y adiaspiromicosis

Javier Aníbal Origlia, Romina Della Vedova, Verónica Amor

Psitacosis

Definición

La psitacosis es una importante enfermedad infecciosa, bacteriana, zoonótica, de curso agudo o crónico que afecta a las aves, humanos y otros mamíferos. La infección, generalmente es sistémica y ocasionalmente fatal producida por *Chlamydia psittaci*, una bacteria gram negativa intracelular obligada.

Historia

La primera descripción de una enfermedad que podría ser psitacosis se la debemos a Fray Bartolomeo, monje dominico enviado al Perú en 1615, quien describe "una plaga que se caracteriza por fiebre, malestar y somnolencia que se produce principalmente en los meses fríos, afecta y mata predominantemente a mujeres especialmente embarazadas". En 1879, Jacob Ritter comunica un brote de psitacosis en el que relaciona la enfermedad con loros recientemente importados. La primera epidemia importante se produjo en París en 1892, justamente en domicilios donde murieron papagayos recién importados con grandes manifestaciones morbosas. En dichos hogares enfermaron 49 individuos, de los cuales fallecieron 16. Dos años después, en 1894, Morange, también en París, investigó otra epidemia, concluyendo que los loros constituían la fuente de infección. Designó a la enfermedad con el nombre griego de esos pájaros (Psittakos). Durante las siguientes décadas, varios brotes pequeños se produjeron en distintos países de Europa. En el invierno de 1929, el doctor Enrique Barrios, en la ciudad de Córdoba (Argentina), descubre que unos casos de enfermedad respiratoria que se venían sucediendo en relación con personas que habían concurrido o adquirido aves en una feria y que la comunidad médica denominaba "neumonía maligna" era en realidad, psitacosis. Unos meses después se desata la pandemia de psitacosis que se extiende entre 1929 y 1930, principalmente en Europa y América del

Norte, llegando también a Asia, África, Oceanía y América del Sur. Durante la década de 1930, se obtuvieron aislamientos en palomas mensajeras de Sudáfrica y del oeste de los EE. UU.

Sinonimia

Ornitosis, clamidiosis aviar

Presentación

C. psittaci puede producir infecciones agudas, subclínicas o inaparentes y crónicas. En las infecciones subclínicas, las aves infectadas no desarrollan ningún signo clínico, pero actúan como portadores y eliminan el organismo de forma intermitente. La excreción puede activarse por factores de estrés, como el transporte, el cautiverio, el hacinamiento, la reproducción, la mala nutrición o enfermedades concurrentes. La psitacosis aguda es una infección generalizada que afecta a todos los órganos principales.

Etiología

La familia *Chlamydiaceae* comprende un importante grupo de bacterias intracelulares obligadas que son patógenas para los animales y los humanos. Actualmente, esta familia está dividida en un solo género (*Chlamydia*), al cual pertenece *Chlamydia psittaci* que históricamente ha sido relacionada a las aves, aunque en los últimos años también aparecen tres nuevas especies (*Chlamydia gallinacea*, *Chlamydia avium* y *Chlamydia buteonis*) y un *Candidatus* (*Chlamydia ibidis*) asociadas a hospedadores aviares.

Las clamidias, por su estructura, son bacterias gram negativas, aunque no se colorean con la tinción de Gram, son intracelulares obligadas y poseen un ciclo de reproducción bifásico con la formación de cuerpos elementales (CE), cuerpos intermedios (CI) y cuerpos reticulares (CR). Los CE tienen forma esférica y un tamaño de 0.2 a 0.4 μm , y representan las formas infecciosas, extracelulares y no activas metabólicamente. Los CR son las formas intracelulares metabólicamente activas, con un diámetro de 0.5 a 2.0 μm . Durante el ciclo se forman otras estructuras denominadas cuerpos intermedios que poseen un diámetro de 0.3 a 1.0 μm con un núcleo central electrodenso y fibras nucleoides individuales dispuestas radialmente. El ciclo se inicia cuando un CE se une a un receptor específico de una célula eucariota susceptible y es internalizado por endocitosis. Luego de entrar en la célula, la vacuola endocítica evade la fusión con los lisosomas, por lo cual no es degradada y el ciclo continúa. El CE dentro de la vacuola evoluciona a una forma laxa denominada CR en el que tiene lugar la síntesis de macromoléculas. En condiciones

favorables, dicho CR, se divide por fisión binaria y genera un crecimiento poblacional logarítmico, para luego convertirse nuevamente en CE que son liberados fuera de la célula huésped por lisis de esta o exocitosis.

Estos microorganismos están rodeados por una membrana citoplásmica trilaminar y una membrana externa también trilaminar. La membrana externa se compone de fosfolípidos, lípidos, lipopolisacáridos y proteínas, pero carece de peptidoglicano detectable.

C. psittaci se divide en distintos genotipos basados en las diferencias encontradas en la secuenciación del gen *ompA*, el cual codifica para la proteína de membrana externa. Históricamente, se han descrito 9 genotipos, pero recientemente se han incorporado 6 nuevos. En general estos genotipos tienen cierto grado de especificidad de hospedador (Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Genotipos y hospedadores de *Chlamydia*

GENOTIPO	HOSPEDADOR DE PREFERENCIA
A	PSITACIDOS, HUMANOS
B	PALOMAS, GALLINAS, PASERIFORMES, AVES SILVESTRES
C	AVES ACUATICAS, GALLINAS, PAVOS
D	AVES ACUATICAS, GALLINAS, PAVOS
E	PALOMAS, AVES ACUATICAS, GALLINAS, PAVOS, HUMANOS
F	PSITACIDOS
E/B	AVES ACUATICAS
WC	BOVINOS
M56	ROEDORES
CPX0308, 1V, R54, 6N, YP84, Mat116	PSITACIDOS, AVES SILVESTRES

Especies susceptibles

C. psittaci puede afectar a una amplia variedad de aves y mamíferos. Su presencia se ha comprobado en más de 465 especies de aves. En aves mascotas u ornato, las tasas más altas de infección se encuentran entre los psitácidos y las palomas. Entre las aves de producción, la infección reviste una gran importancia en los pavos y recientemente han aumentado los casos en patos.

El impacto de la clamidiosis en las poblaciones de aves silvestres aún es poco comprendido. Los brotes se hacen más evidentes cuando se producen mortandades masivas. Estas son más

fáciles de observar cuando se ven afectadas palomas, gaviotas, patos o gansos debido a su mayor tamaño de carcasa y al agrupamiento de individuos por su comportamiento de bandada.

Transmisión

En aves el agente se excreta principalmente a través de las heces y de las secreciones nasales. La eliminación fecal es intermitente y se puede activar por situaciones de estrés. Esta eliminación puede variar según la virulencia de la cepa, la dosis de infección y el estado inmune del hospedador, y puede extenderse por varios meses. La transmisión se produce principalmente a través de inhalación de material contaminado y a veces por ingestión. Es posible la transmisión en el nido. En algunas especies como palomas, cormoranes y garzas la transmisión de padres a pichones puede producirse por medio de la alimentación por regurgitación. En cambio, la contaminación del lugar de anidación con exudados infecciosos o materia fecal puede ser importante principalmente en otras especies como gansos o grullas. Por otra parte, *C. psittaci* se puede transmitir de ave a ave por ectoparásitos hematófagos como piojos, ácaros y moscas o, menos comúnmente, a través de mordeduras o heridas. La transmisión de *C. psittaci* por vectores artrópodos se vería facilitada en el medio ambiente del nido.

Patogenia

Después de una infección experimental por aerosol en pavos, se pudo detectar *C. psittaci* en el sistema respiratorio a las 4 h; en la sangre, el bazo, el hígado y los riñones, a las 48 h y en las heces a las 72 h, aunque los síntomas clínicos no se manifestaron generalmente hasta los 5 a 15 días después de la infección.

Una vez que ingresan al hospedador susceptible, principalmente por inhalación, los microorganismos se multiplican en los pulmones, los alvéolos y el pericardio y, por diseminación hematológica, alcanzan el hígado, el bazo y los riñones, donde se produce una mayor replicación y la producción de CR y CE. Después de 48 h, los organismos se liberan de los pulmones y los alvéolos a la sangre, el bazo, el hígado, los riñones y al medio ambiente a través de las secreciones nasales e intestinales.

Periodo de incubación

El tiempo entre las exposiciones y el inicio de la infección (período de incubación) oscila entre 3 días a varias semanas (2-8). Sin embargo, en infecciones latentes, la enfermedad activa puede verse años después de la infección.

Signología

Los signos clínicos de esta enfermedad en las aves incluyen dificultad respiratoria, descarga nasal mucopurulenta, diarrea, poliuria, letargia, anorexia, emaciación, queratoconjuntivitis, sinusitis, disturbios del sistema nervioso central y muerte, dependiendo del genotipo involucrado y la especie de ave afectada.

Patología

Los hallazgos de necropsia e histológicos no son lo suficientemente característicos para diferenciar la clamidiosis de otras enfermedades sistémicas. La gravedad de las lesiones encontradas en las aves con clamidiosis depende de varios factores que incluyen, la virulencia de la cepa, la susceptibilidad del huésped, la ruta de la exposición y cualquier otra enfermedad concurrente. En general, se observa esplenomegalia. El bazo es normalmente más suave en la consistencia y puede contener focos necróticos blancos o hemorragias petequiales en su superficie. El hígado generalmente está aumentado de tamaño, es friable, de color amarillento o verdoso, y puede presentar pequeños focos necróticos en la cápsula o superficie de corte. Los sacos aéreos pueden presentarse engrosados, turbios o cubiertos de un exudado fibrinopurulento. Los pulmones por lo general presentan congestión difusa. Puede encontrarse una pericarditis marcada que puede ser purulenta, serosa o fibrinosa. La congestión puede ser evidente en el tracto intestinal, especialmente en la superficie serosa.

Pueden ocurrir lesiones histopatológicas mínimas en casos graves o fatales de clamidiosis. El bazo puede mostrar alteración de la arquitectura asociada con histiocitosis, hiperplasia linfoide y plasmocitosis y se pueden observar áreas de necrosis. En el hígado son comunes los infiltrados periportales de heterófilos y de células mononucleares. En infecciones muy graves se observa necrosis coagulativa multifocal. Las infecciones crónicas muestran hiperplasia del conducto biliar e histiocitosis. El aumento de la actividad de las células de Kupffer en las infecciones crónicas se correlaciona clínicamente con la monocitosis. Puede estar presente también la hemosiderosis. En infecciones crónicas hepáticas se observa fibrosis significativa e infiltrados mononucleares. Las lesiones en los sacos aéreos son el resultado de una infiltración de células mononucleares (especialmente macrófagos) y de heterófilos. Los sacos aéreos pueden estar engrosados por una proliferación del epitelio y tejido conectivo. Puede estar presente también una neumonitis leve. La miocarditis puede ser difusa y en ocasiones muestra grandes áreas de necrosis que son fácilmente visibles. Los intestinos a menudo presentan una enteritis plasmocítica linfocítica, que se asocia clínicamente con la presencia de células blancas de la sangre en las heces. Puede haber necrosis aguda e infiltrado inflamatorio mixto en el riñón, y lesiones inflamatorias de la glándula adrenal y gónadas. Las lesiones cerebrales son raras. El examen de la médula ósea revela un aumento significativo en la serie granulocítica.

Diagnóstico

La detección e identificación precisa de estas bacterias como agentes causales de ciertas enfermedades ha resultado tradicionalmente un desafío diagnóstico, debido a la necesidad de disponer de instalaciones de bioseguridad para su aislamiento, mediante cultivo celular o a través de la inoculación de embriones de pollo, a los problemas relacionados con las reacciones cruzadas de las pruebas serológicas disponibles, y al hecho de ser muchas veces, responsables de enfermedades de evolución lenta e inespecífica. La disponibilidad de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos altamente específicas, sensibles y relativamente de fácil implantación, ha incrementado sensiblemente el diagnóstico de estas bacterias en los laboratorios.

El aislamiento del patógeno es considerado como la prueba “gold standard” y el método más sensible de detección para el diagnóstico de las infecciones por clamidias. El aislamiento involucra el cultivo del organismo a partir de muestras clínicas en huevos embrionados, cultivos celulares y en menor medida en animales de laboratorio. La confirmación del diagnóstico debe ser realizada por tinciones de rutina o inmunohistoquímica de las células infectadas. Una de las mayores desventajas del cultivo es que su éxito depende de un almacenamiento y transporte adecuado de la muestra para la viabilidad del microorganismo. El contar con el aislamiento del agente es de extrema importancia desde el punto de vista epidemiológico, ya que permite la tipificación y subtipificación del mismo.

El diagnóstico rápido de una infección clamidial puede ser realizado a partir de extendidos provenientes de muestras clínicas adecuadas utilizando tinciones como la de Macchiavello modificada, la de Giménez modificada, Giemsa o Ziehl-Neelsen modificada. También se pueden utilizar pruebas de inmunofluorescencia con anticuerpos fluorescentes anti LPS o anti MOMP. Además, se han desarrollado pruebas de ELISA para la detección de antígenos clamidiales como LPS o MOMP.

Los métodos de inmunohistoquímica son utilizados para evidenciar la presencia de clamidias en preparaciones histológicas y dan mejores resultados que las coloraciones histoquímicas.

El diagnóstico indirecto de las infecciones clamidiales se realiza por serología, para lo cual se utiliza la fijación del complemento, la microinmunofluorescencia y diversos enzoinmunoensayos (ELISA).

Con la introducción de métodos moleculares, particularmente PCR, las posibilidades de detección rápida, y de alta sensibilidad y especificidad de clamidias han mejorado considerablemente. Las distintas técnicas moleculares permiten la identificación a partir de muestras clínicas, como así también la identificación de especie específica y la genotipificación. La mayoría de los métodos convencionales de PCR y de PCR en tiempo real tienen como objetivo el operón de ARN ribosómico y el gen *ompA*. Actualmente, son los métodos de elección para el diagnóstico y, como mencionamos anteriormente que *C. psittaci* no es la única especie de clamidia encontrada en aves, se recomienda un enfoque jerárquico para la detección e identificación del ADN de estas bacterias que incluye una PCR de detección específica de *Chlamydiaceae* basada en las secuencias de *23S-rRNA*, en casos positivos seguida de una PCR específica de *C. psittaci*

basada en secuencias del gen *ompA* o del gen *incA*. Además, se incorporan protocolos específicos para la detección de *C. avium* y *C. gallinacea*, principalmente.

La tecnología de microarrays (micro matrices de ADN) se encuentra validada y ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico. El ensayo para la detección e identificación de *Chlamydiaceae* se basa en la amplificación por PCR del gen 23S *rRNA* y la posterior identificación de *C. psittaci* y los otros agentes aviarios, *C. avium* y *C. gallinacea*, además del resto de especies de clamidias conocidas, mediante hibridación con sondas específicas de especie. Este enfoque metodológico permite la detección de infecciones mixtas por clamidias, la identificación de especies de clamidias inesperadas y la determinación del genotipo basado en gen *ompA* de cepas de *C. psittaci* a partir de muestras clínicas.

Distintos métodos tales como secuenciación del gen *ompA*, polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y tipificación multilocus de secuencias (MLST) son utilizados para la tipificación de cepas para estudios epidemiológicos.

Tratamiento

Las tetraciclinas son los antibióticos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad. La droga de elección es la doxiciclina, la cual tiene una mejor absorción y una eliminación más lenta que otras tetraciclinas lo que permite la utilización de dosis más bajas o una administración menos frecuente del fármaco. Las dosis recomendadas son las siguientes:

Oral (PO): 25-50 mg/kg cada 24 h

En el alimento: 300 mg/kg de alimento

En el agua de bebida: 400-800 mg/L de agua

Inyectable: 75-100 mg/kg IM cada 5-7 días

Otras drogas utilizadas son la azitromicina (40 mg/kg PO cada 24 h), oxitetraciclina de larga acción (75 mg/kg IM cada 72 h). En general, cualquiera de los tratamientos mencionados se extiende entre 3 y 4 semanas o más. Se pueden encontrar efectos adversos cuando realizamos el tratamiento de Psitacosis con cualquiera de las drogas mencionadas como disminución del consumo de alimento o agua por cambios en la palatabilidad, toxicidad, irritación o necrosis del sitio de inyección, proliferación de levaduras en el tracto digestivo, entre otros.

Se debe aislar a las aves bajo tratamiento manteniendo la adecuada higiene de jaulas y ambiente, proporcionando un lugar tranquilo que evite las situaciones de estrés. Además, controlar que las aves se alimenten adecuadamente y monitorear su peso por lo menos cada 7 días. Si se utilizan suplementos de calcio o minerales, estos se deben suprimir ya que interfieren en la absorción de las tetraciclinas. Se deben hacer controles para determinar la efectividad del tratamiento por medio de pruebas moleculares (PCR) no antes de las 2 semanas posteriores a la finalización de este.

Profilaxis y control

No existe disponible ninguna vacuna para la prevención de la psitacosis. Actualmente, los tratamientos y estrategias para reducir la contaminación con estas bacterias son la mejor manera de controlar la enfermedad.

A toda persona en contacto con aves o material contaminado se debe informar sobre los riesgos potenciales para la salud. Se debe implementar el uso de adecuados elementos de protección personal (guantes, mascarillas N95 o superior, protección ocular, etc.).

Toda nueva ave adquirida o aquellas que han participado de una exposición o feria deben ser sometidas a una cuarentena de 30 días como mínimo al ingresar al establecimiento o colección, con prueba de laboratorio negativa para *C. psittaci*.

Está totalmente desaconsejado el tratamiento con antibiótico profiláctico de rutina, por los efectos adversos que pueden generar y porque podría favorecer la aparición de cepas resistentes de *C. psittaci* u otras bacterias.

Una adecuada higiene, eliminando en forma mecánica y con detergentes, todo resto de materia orgánica y desinfección debe ser llevada a cabo con productos eficaces como aquellos a base de hipoclorito de sodio o amonios cuaternarios.

Aspectos zoonóticos

Chlamydia psittaci es una bacteria zoonótica por lo cual es capaz de producir enfermedad también en humanos. En nuestro país es una enfermedad de denuncia obligatoria.

La infección en humanos por *C. psittaci*, generalmente ocurre cuando una persona inhala organismos que han sido aerosolizados de heces secas o secreciones del tracto respiratorio de aves infectadas. También se describen otros medios de exposición, que incluyen el contacto de la boca con el pico y la manipulación de tejidos o plumas de animales infectados. La mayoría de los casos en humanos se relacionan con la exposición a aves psitácidas, pero también se ha descrito la transmisión a través de aves de corral y aves silvestres (por ejemplo, palomas). La transmisión de persona a persona de *C. psittaci* ha sido reportada pero no es muy común.

La gravedad del cuadro clínico puede variar desde una enfermedad leve e inespecífica hasta una enfermedad sistémica con neumonía grave y, rara vez, la muerte. Habitualmente, luego de un periodo de incubación de 5-14 días (en ocasiones, puede ser más largo), los pacientes presentan fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, malestar general y mialgia. Por lo general, se presenta una tos no productiva y puede estar acompañada de dificultad para respirar u opresión en el pecho. En las radiografías de tórax se observan infiltrados intersticiales. Sin embargo, esta enfermedad rara vez es mortal si los pacientes reciben un diagnóstico inicial y un tratamiento adecuado. El tratamiento de elección, al igual que en los animales, como mencionamos anteriormente, es con tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina).

Otras Clamidias encontradas en aves

Chlamydia avium ha sido encontrada principalmente en palomas y psitácidos en Europa, Asia y América. Si bien los datos que relacionan a este agente con una enfermedad similar a Psitacosis en loros y palomas son limitados, cada vez se encuentran más reportes de su participación como patógeno. Se desconoce el potencial zoonótico de esta bacteria.

Chlamydia gallinacea ha sido detectada en aves domésticas como gallinas, pintadas, pavos y patos, que no mostraron signos de enfermedad en Europa, Asia, América y Oceanía. Se cree que *C. gallinacea* es un organismo endémico en pollos, con la capacidad de persistir en el tiempo. Además, esta especie fue encontrada en aves silvestres y ganado bovino sin manifestaciones clínicas de enfermedad. Experimentalmente, los pollos infectados permanecieron sin enfermedad clínica manifiesta, pero mostraron una reducción significativa del peso corporal. El potencial zoonótico de *C. gallinacea* ha sido sugerido después de un brote de neumonía atípica en trabajadores de mataderos avícolas franceses y recientemente fue detectada en trabajadores de granjas avícolas en Italia clínicamente sanos. Por lo cual debe considerarse un patógeno aviar con potencial de infectar a humanos y otros animales.

Chlamydia buteonis fue encontrada en aves rapaces de Europa y América del Norte. De los casos observados hasta ahora, parece probable que pueda causar conjuntivitis y/o signos respiratorios, o al menos ser un factor que contribuya a estas manifestaciones clínicas. Aún no se han investigado las rutas naturales de transmisión, pero, de manera análoga a la mayoría de las otras clamidias, la transmisión aérea a través de heces secas en aerosol y partículas de polvo parece posible. Se desconoce el potencial de infección zoonótica en los seres humanos.

Candidatus Chlamydia ibidis se detectó de hisopados cloacales de ibis sagrado salvaje africano (*Threskiornis aethiopicus*) en Francia y de ibis crestado (*Nipponia nippon*) en China. Tanto la infectividad y patogenicidad para las aves de corral, la fauna silvestre u otros animales y su potencial zoonótico son completamente desconocidos.

Por otro lado, *Chlamydia abortus*, *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia suis*, *Chlamydia muridarum* y *Chlamydia trachomatis* también han sido encontradas en aves.

Adiaspiromicosis

Definición

La adiaspiromicosis es una micosis pulmonar que afecta principalmente a pequeños mamíferos de las familias *Rodentia*, *Carnivora* y *Mustelidae* (ratas, ratones, conejos, zorros, armadillos, etc.). El nombre deriva de la forma del hongo en los tejidos, que desarrolla a partir de las conidias inhaladas de la forma micelial, provenientes del ambiente. La micosis fue descrita en más de 100 especies de pequeños mamíferos. Es una micosis poco frecuente en humanos, las personas afectadas suelen ser profesionales vinculados al manejo de animales de laboratorio.

Etiología

Los agentes etiológicos son hongos termo-dimorfos: *Emmonsia crescens*, *Blastomyces parvus* (anteriormente clasificada como *Emmonsia parva*) y varias especies del género *Emergomyces*. Pertenecen a la *fam. Ajellomycetaceae*.

La estructura de la adiaspora está compuesta de 3 zonas: la zona interna, la zona media que está fenestrada y la zona externa que tiene una cápsula trilaminar. Se observa en el tejido pulmonar de roedores (Figura 4.1).

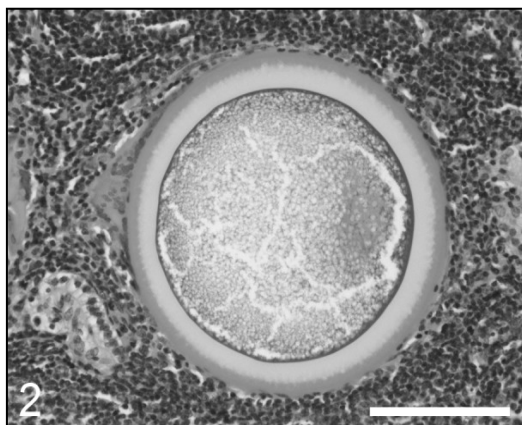


Figura 4.1. Adiaspora de 40-500 μm de diámetro

Epidemiología

E. crescens, *B. parvus* y las especies de *Emergomyces* habitan en el suelo como saprófitos, por lo tanto, la tierra contaminada constituye la fuente de infección para las personas y otros animales (saprozonosis). En América, en Argentina, Brasil, Canadá, Colombia, Estados Unidos, Guatemala, Honduras y Venezuela se comunicaron casos tanto en personas como en animales.

E. crescens es de distribución mundial y es la más prevalente. *B. parvus* se ha registrado en EE. UU., Australia, África, y el este de Europa, con un rango de hospedadores menor que *E. crescens*. Las especies del género *Emergomyces* han sido responsables de adiaspiromicosis diseminada en personas con severo compromiso de la inmunidad en Europa, Asia y África.

Afecta a más de 100 especies de mamíferos pequeños, se han reportado casos esporádicos en mamíferos domésticos como perros, animales de granja y caballos. Las personas son un hospedero accidental por la inhalación de conidias.

Vías de entrada

Como dijimos anteriormente, las conidias ingresan al hospedero por vía inhalatoria (Figura 4.2).

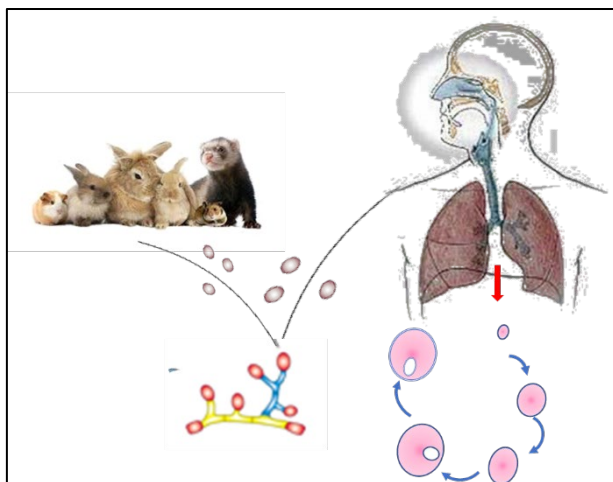


Figura. 4.2. Vía de ingreso de *Emmonsia* al organismo

Patogenia

Tanto en las personas como en los animales la infección se adquiere al inhalar las conidias de la fase micelial del hongo. Cada conidia tiene potencial de desarrollarse hasta una adiaspora dentro del parénquima pulmonar del hospedero infectado e induce una reacción inflamatoria granulomatosa. Los granulomas pueden ser solitarios o se puede generar la forma de adiaspiromicosis pulmonar diseminada.

El microorganismo se implanta en el tejido pulmonar pero no se replica o se disemina a otras partes del pulmón. La infección pulmonar en humanos es rara.

La adiaspora puede infectar al tejido pulmonar sano, el tejido enfermo o bien coexistir con otras patologías como Tuberculosis, Enfisema dependiente de esteroides, candidiasis, criptococosis y abscesos pulmonares.

El hallazgo patognomónico es la visualización de la esférula (adiaspora) en la biopsia o en tejido de necropsia.

Signología

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, o con signos leves que resuelven espontáneamente. La adiaspiromicosis es una enfermedad granulomatosa pulmonar común en zonas templadas que se caracteriza por presentar tos seca, disnea de esfuerzo, hipertermia y hemoptisis, se presenta comúnmente como nódulos de 1-2 mm de diámetro, produciendo enfermedad granulomatosa por acumulación masiva de nódulos miliares diseminados a través del parénquima pulmonar bilateral.

Los nódulos en su parte central contienen de 1-5 adiasporas de *Emmonsia* spp. y la severidad de la enfermedad depende del número de esporas inhaladas y el estado inmunológico del hospedero.

Diagnóstico

La ausencia de pruebas serológicas, la dificultad de cultivo de los agentes etiológicos desde las secreciones y/o biopsias, hace que el diagnóstico se fundamente principalmente en la microscopía. La identificación definitiva se realiza con PCR y secuenciación del ADN genómico del hongo, ya sea desde el cultivo o a partir de los tejidos.

Microscopía

Observación directa en fresco: se observan las adiasporas de 10-500 μm , a partir de secreciones, biopsias o material de necropsias. El uso de hidróxido de potasio puede mejorar la observación. Las adiasporas de *B. parvus* son uninucleadas, de pared fina y miden 10-40 μm ; *E. crescens* produce adiasporas multinucleadas de hasta 400 μm , el grosor de la pared es de 10-90 μm .

Las especies de *Emergomyces* producen en los tejidos, células levaduriformes de 3-7 μm ; puede confundirse con otros hongos dimorfos como *Histoplasma* o *Sporothrix*.

Tinciones: las adiasporas se tiñen con hematoxilina - eosina, ácido periódico de Schiff, metenamina de Gomori- nitrato de plata (Foto 4.2).

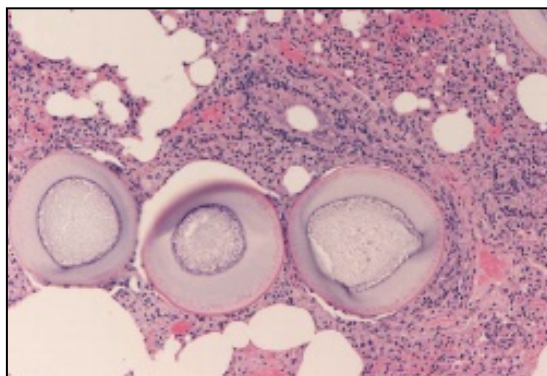


Foto 4.2. *Adiaspora*, coloración H&E x 400.
Doble membrana con material eosinófilo

Cultivos

Las adiasporas se cultivan en el medio agar Sabouraud, a 20 °C, donde el hongo desarrolla en 21 días la forma micelial, con un micelio filamentosos tabicado, hialino, conidios sésiles y superficie vellosa (Foto 4.3).



Foto 4.3. Cultivo en agar Sabouraud, presencia de conidios sésiles, micelio filamentoso tabicado hialino

La mayoría de los animales y personas que se infectan con *Emmonsia spp.*, padecen severos estados de inmunocompromiso (HIV, virus de la leucemia felina, presencia de tumores, trastornos metabólicos, etc.), lo que hace muy difícil la implementación de medidas de control y prevención con el fin de minimizar los riesgos de contagio.

La importancia de los animales como una potencial vía de diseminación de los propágulos al ambiente tanto rural como domiciliario, debería ser tenida en consideración cuando se trata de mascotas que conviven en estrecho contacto con individuos que padecen inmunosupresión severa.

Referencias

- Andersen, A. A., Franson, J. C. (2007). Avian Chlamydiosis. In: Nancy J. Thomas, D. Bruce Hunter, Carter T. Atkinson (Eds). *Infectious Diseases of Wild Birds*. (1 edition), (pp. 303-316) Iowa, Blackwell Publishing,
- Beeckman, D. S. A., Vanrompay, D. C. G. (2009). Zoonotic *Chlamydophila psittaci* infections from a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect*, 15, 11–17.
- Cadario, M.E., Frutos, M.C., Arias, M.B., Origlia, J.A., Zelaya, V., Madariaga, M.J., Lara, C.S., Re, V., Cuffini, C.G. (2017). Epidemiological and molecular characteristics of *Chlamydia psittaci* from 8 human cases of psittacosis and 4 related birds in Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 49, 323-7
- Cafarchia, C., Figueredo, L., Otranto, D. (2013) Fungal diseases of horses. *Veterinary Microbiology*, 167, 215-234, Issues 1–2, 29 November 2013. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113513000679?via%3Dihub>
- Córdoba, S., Reynaldi, F.J., Rosa, D.E. (2021) *Micología en Medicina Veterinaria. Guía de laboratorio para el diagnóstico de las micosis*. 1er ed. Libro de Cátedra. La Plata. Universidad Nacional de La Plata. ISBN 978-950-34-2009-6.
- Dickx, V., Beeckman, D. S. A., Dossche, L., Tavernier, P., Vanrompay, D. (2010). *Chlamydophila psittaci* in homing and feral pigeons and zoonotic transmission. *Journal of Medical Microbiology*, 59, 1348-1353.

- Dickx, V., Geens, T., Deschuyffeleer, T., Tyberghien, L., Harkinezhad, T., Beeckman, D. S. A., Braeckman, L., Vanrompay, D. (2010). *Chlamydophila psittaci* zoonotic risk assessment in a chicken and turkey slaughterhouse. *Journal of Clinical Microbiology*, 48, 3244–3250
- Guía de T.P. Cátedra de Micología Médica e Industrial “Prof. Dr. Pablo Negroni”. (2019) Carrera de Microbiología. F.C.V., UNLP.
- Harkinezhad, T., Geens, T., Vanrompay, D. (2009). *Chlamydophila psittaci* infections in birds: A review with emphasis on zoonotic consequences. *Veterinary Microbiology*, 135, 68–77.
- Laroucau, K., Vorimore, F., Aaziz, R., Berndt, A., Schubert, E., Sachse, K. (2009). Isolation of a new chlamydial agent from infected domestic poultry coincided with cases of atypical pneumonia among slaughterhouse workers in France. *Infection, Genetics and Evolution*, 9, 1240–1247.
- Laroucau, K., de Barbeyrac, B., Vorimore, F., Clerc, M., Bertin, C., Harkinezhad, T., Verminnen, K., Obeniche, F., Capek, I., Bebear, C., Durand, B., Zanella, G., Vanrompay, D., Garin-Bastuji, B., Sachse, K. (2009). Chlamydial infections in duck farms associated with human cases of psittacosis in France. *Veterinary Microbiology*, 135, 82–89.
- Laroucau, K., Vorimore, F., Aaziz, R., Solmonson, L., Hsia, R. C., Bavoil, P. M., Sachse, K. (2019). *Chlamydia buteonis*, a new Chlamydia species isolated from a red-shouldered hawk. *Systematic and applied microbiology*, 42(5), 125997.
- Li, Z., Liu, P., Hou, J., Xu, G., Zhang, J., Lei, Y., Zhou, J. (2020). Detection of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia ibidis* in the Endangered Crested Ibis (*Nipponia nippon*). *Epidemiology & Infection*, 148.
- Origlia, J.A., Cadario, M.E., Frutos, M.C., Lopez, N.F., Corva, S., Unzaga, M.F., Piscopo, M.V., Cuffini, C., Petruccelli, M.A. (2019) Detection and molecular characterization of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia abortus* in psittacine pet birds in Buenos Aires Province, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 51, 130–135
- Origlia, J. A., Madariaga, M. J., Correa, E. D. C., Unzaga, M. F., Piscopo, M. V., Pecoraro, M. R., Cadario, M. E. (2022). First detection of *Chlamydia avium* in healthy Amazon parrots (*Ama-zona aestiva*) in Argentina. *Brazilian Journal of Microbiology*, 54 (1), 553–557.
- Rodolakis, A., Mohamad Khalil, Y. (2010). Zoonotic potential of *Chlamydophila*. *Veterinary Microbiology*, 140, 382–391.
- Sachse, K., Vretou, E., Livingstone, M., Borel, N., Pospischil, A., Longbottom, D. (2009). Recent developments in the laboratory diagnosis of chlamydial infections. *Veterinary Microbiology*, 135, 2–21.
- Sachse, K., Laroucau, K., Vanrompay, D. (2015) Avian chlamydiosis *Curr Clin Microbiol Rep* 2, 10–21
- Seyedmousavi S., de Hoog, S., Guillot, J., Verweij, P. (2018) Emerging-and-epizootic-fungal-in-fectious-in-animals. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72093-7>
- Vanrompay, D., Harkinezhad, T., van de Walle, M., Beeckman, D., van Droogenbroeck, C., Verminnen, K., Leten, R., Martel, A., Cauwerts, K. (2007). *Chlamydophila psittaci* transmission from pet birds to humans. *Emerging Infectious Diseases*, 13, 1108–1110

CAPÍTULO 5

Brucelosis: últimas actualizaciones diagnósticas

Augusto José Palazzo

Definición

La brucelosis es una enfermedad infecciosa, zoonótica, contagiosa, de curso crónico, con manifestaciones clínicas o subclínicas, producida por bacterias del género *Brucella*. Afecta a varias especies de mamíferos, incluido el hombre, principalmente bovino, equino, porcino, ovino y caprino, causando abortos, infertilidad y falla reproductiva en las hembras, en los machos produce orquitis, epididimitis e infertilidad. Se presenta en diferentes especies de vida silvestre como hipopótamos, osos, búfalos, bisontes, caribú, camélidos, alces, hurones, ciervos, zorros, roedores, conejos, lobos, jabalíes, renos, mandriles, papiones y mamíferos marinos como delfines, ballenas, focas, manatíes, nutrias, marsopas, morsas y leones marinos. También puede aparecer la enfermedad en perros, gatos y aves de corral.

Sinonimia

Fiebre del Mediterráneo; fiebre ondulante; fiebre de Malta (en el hombre); aborto epizootico; enfermedad de Bang (en los bovinos); mal de la nuca y mal de la cruz (en equinos); epididimitis infecciosa de los carneros (en ovinos); brucelosis porcina; brucelosis canina.

Etiología

El género *Brucella* forma parte de la familia *Brucellaceae*, orden *Rhizobiales* y clase *Alphaproteobacteria*. Presenta una estrecha relación genética con ciertos agentes patógenos de las plantas y simbiontes de los géneros *Agrobacterium* y *Rhizobium*, así como con agentes patógenos de animales (*Bartonella*) y bacterias oportunistas o del suelo (*Ochrobactrum*).

Las brucelas son bacterias gram negativas, pequeños bacilos (0.5-0.7 de diámetro x 0.5-1.5 µm de longitud), con predominio de formas cocobacilares cortas. Son inmóviles, aerobias y microaerófilas, que desarrollan en medios enriquecidos y en forma lenta. No poseen cápsula, ni forman esporas. Algunas de ellas (por ej. ciertas biovariedades de *B. abortus*) requieren 10 % de

CO₂ en los primeros aislamientos para su crecimiento. Son sulfhídrico (SH₂) positivas y muestran inhibición selectiva variable frente a ciertos colorantes (fucsina, tionina, etc.). Son catalasa y oxidasa positivas y en general, no fermentan azúcares. Es patógeno intracelular, durante la infección sobrevive y se multiplica en los macrófagos. Se adaptan al pH ácido, bajos niveles de oxígeno y bajos niveles de nutrientes. No licúan la gelatina, ni modifican la leche. Carecen de toxinas y flagelos. Puede transmitirse entre especies.

Las especies del género *Brucella* son las siguientes: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella ovis*, *Brucella canis*, *Brucella neotomae*, *Brucella ceti*, *Brucella microti*, *Brucella pinnipedialis*, *Brucella inopinata*, *Brucella papionis*, *Brucella vulpis*.

Brucella melitensis, *abortus* y *suis*, que se conocen como brucelas “clásicas”, se aíslan en fase lisa de los casos clínicos y los anticuerpos aglutinantes que inducen se detectan con antígenos brucelares en fase lisa. *Brucella ovis* y *canis* se presentan habitualmente en forma rugosa y si se quiere detectar anticuerpos por aglutinación contra estas brucelas se deben usar antígenos en fase rugosa. Este aspecto de las colonias es debido a la mayor expresión del lipopolisacárido (LPS) en la superficie de cada especie: LPS-S en las lisas y LPS-R en las rugosas; aunque pueden llevarse a cabo mutaciones que afecten a la expresión del LPS. En general, las cepas lisas son las más virulentas.

También se ha establecido la existencia de diferentes biovariedades o biovares en algunas de las especies de *Brucella*. Estas biovariedades se deben a la estructura que presenta la membrana externa en cada una de ellas. La Tabla 5.1 muestra las biovariedades de esta bacteria.

Tabla 5.1: Especies de *Brucella*, hospedadores conocidos y biovariedades

Especie	Hospedadores conocidos	Biovariedades
<i>B. melitensis</i>	Cabras, bovinos, ovinos, cánidos, hombre	1-3
<i>B. abortus</i>	Bovinos, cánidos, hombre	1-9
<i>B. suis</i>	Cerdos, cánidos, hombre	1-5
<i>B. canis</i>	Cánidos, hombre	1
<i>B. ovis</i>	Ovinos	1
<i>B. neotomae</i>	Roedores	1
<i>B. ceti</i>	Delfines, marsopas, ballenas	-
<i>B. pinnipedialis</i>	Focas, elefantes marinos y morsas	-
<i>B. microti</i>	Zorros rojos, roedores de campo	-
<i>B. inopinata</i>	Desconocido	-
<i>B. papionis</i>	Mandriles	-
<i>B. vulpis</i>	Zorros rojos	-

Especies susceptibles

Brucella abortus afecta principalmente al bovino, también al hombre y otras especies como el equino, perro, búfalo y visón. *Brucella melitensis* es huésped habitual de la cabra y también ataca a las ovejas, perros y al hombre. *Brucella suis* afecta principalmente al cerdo, infectando también al hombre y otras especies como el perro, la liebre, reno y el caribú. *Brucella ovis* produce en los ovinos la epididimitis infecciosa de los carneros. *Brucella canis* afecta principalmente a los caninos y más raramente al hombre. *Brucella neotomae* se encuentra en roedores. *Brucella ceti* en los delfines, marsopas y ballenas. *Brucella pinnipedialis* en focas, elefantes marinos y morsas. *Brucella microti* en zorros rojos y roedores de campo. *Brucella papionis* en monos mandriles. *Brucella vulpis* en zorros rojos en Austria.

Las especies *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* y las de mamíferos marinos son patógenas en humanos. Sin embargo, los agentes que con mayor frecuencia causan la brucelosis humana son *B. melitensis* (98%) y *B. abortus* (2%).

Los reservorios de la fauna silvestre, tales como los cerdos salvajes, el visón, el alce y las liebres europeas complican los esfuerzos de erradicación para *B. abortus* y *B. suis*. Estas especies se han aislado también de osos, búfalos, bisontes, caribú, alces, hurones, ciervos, zorros, roedores, conejos y lobos. *B. melitensis* rara vez se encuentra en la vida silvestre, sin embargo, se han informado casos individuales en cabras montesas y rebecos o gamuza en los Alpes, en tanto, *B. ovis* y *B. canis* no se han detectado en la vida silvestre hasta la fecha.

Se ha observado infección por *B. abortus* y *B. melitensis* en el dromedario y en el camello, así como en llamas, alpacas, guanacos y vicuñas. Asimismo, se ha observado brucelosis en el búfalo doméstico, el bisonte americano y el europeo, el yak, el elk/wapití, el búfalo africano y varias especies de antílopes de África. También se han detectado especies de brucelas en armadillos de Argentina.

B. pinnipedialis y *B. ceti* causan las infecciones más comunes en los mamíferos marinos y en peces. Estas especies marinas muestran semejanza fenotípica con *B. abortus* y *B. melitensis*, ya que poseen los mismos antígenos de superficie que se utilizan comúnmente para el diagnóstico de brucelosis en bovinos, caprinos y ovinos.

Actualmente, se consideran a diversas especies de ranas como reservorios u hospedadores naturales de esta bacteria. Tanto en la rana arbórea africana como en la rana arbórea de ojos grandes de África se han aislado cepas de brucela, estando estrechamente relacionadas con las cepas de *B. inopinata*.

Patogenia

Cuando las bacterias ingresan en el organismo son fagocitadas por los neutrófilos y monocitos y transportadas por vía hematógena a las sinusoides del hígado, bazo, médula ósea y linfonodos,

donde se multiplican en los macrófagos. La aparición de la enfermedad depende de la capacidad del hospedador para impedir esta multiplicación.

Las especies de *Brucella* son patógenas intracelulares facultativas, propiedad que las mantiene protegidas de la acción de los antibióticos y de los mecanismos dependientes de anticuerpos. Esta capacidad de supervivencia intracelular determina el curso ondulante de la enfermedad, su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a formas crónicas, principalmente en humanos.

Signología

Los signos en aparato reproductor presentes en bovinos, ovinos y caprinos (abortos, orquitis, epididimitis) también aparecen en otros rumiantes como los dromedarios, los camellos, la llama, la alpaca, el guanaco, la vicuña, los bisontes americano y europeo, búfalos de agua, búfalos domésticos, búfalo africano, el yak, el elk/wapiti y varias especies de antílopes de África; sin embargo, los alces americanos infectados en forma experimental desarrollan la enfermedad de manera más grave y mueren rápidamente.

Patología

Algunos fetos abortados parecen normales; o presentan cantidades variables de edema subcutáneo y líquidos con manchas de sangre en las cavidades del cuerpo. En los fetos de rumiantes, el bazo y/o hígado pueden estar agrandados y los pulmones pueden mostrar neumonía y pleuritis fibrosa. Los abortos provocados por *Brucella* spp. generalmente están acompañados por placentitis. Los cotiledones pueden ser rojos, amarillos, normales o necróticos. En el ganado vacuno y en los pequeños rumiantes, la región intercotiledonaria tiene una apariencia típica de cuero, húmeda y con un engrosamiento focal. Puede haber exudados sobre la superficie. En los animales adultos, pueden encontrarse lesiones granulomatosas a purulentas en el tracto reproductivo del macho y de la hembra, glándula mamaria, ganglios linfáticos supramamarios y otros tejidos linfáticos, huesos, articulaciones y otros órganos y tejidos. Se puede observar endometritis de leve a grave después de un aborto, y los machos pueden tener epididimitis y orquitis unilateral o bilateral. En el ganado vacuno infectado con *B. abortus*, pueden encontrarse higromas en las rodillas, rotula, corvejón, ángulo de las ancas y entre el ligamento de la nuca y las vértebras dorsales principales.

En el caso de los mamíferos marinos, pocos animales han estado vinculados con lesiones producidas por brucelosis. Las lesiones informadas incluyen meningoencefalitis, abscesos subcutáneos, placentitis, aborto, epididimitis, orquitis purulenta o granulomatosa crónica, linfadenitis, mastitis, discoespondilitis espinal, peritonitis, un granuloma pulmonar mineralizado, abscesos hepáticos, necrosis hepática y del bazo e infiltración celular macrofágica/histiocítica en el hígado,

bazo y los ganglios linfáticos. En delfines con meningoencefalitis, las lesiones fueron descritas como meningitis no supurativa grave, crónica y generalizada que fue más grave en el tronco del encéfalo. La meningitis estaba acompañada por encefalitis periventricular. También se ha aislado *Brucella* de tejidos normales y de animales que no presentaban lesiones.

Diagnóstico

La sospecha clínica de brucelosis se debe confirmar con determinaciones microbiológicas e inmunológicas. No existe una prueba única que permita la identificación de *Brucella*. Normalmente se necesita una combinación de métodos serológicos, bacteriológicos y/o moleculares.

Diagnóstico bacteriológico

Para el diagnóstico bacteriológico de la brucelosis animal, la elección de las muestras depende en general de los signos clínicos observados. Las más adecuadas incluyen: fetos abortados (contenido gástrico, bazo y pulmones), membranas fetales, secreciones vaginales (hisopados), leche, semen y líquidos de artritis o de higromas. También sangre tomada durante los accesos febriles, especialmente en el hombre y en los caninos. Los tejidos preferidos para cultivo en los animales son los del sistema reticuloendotelial (ganglios linfáticos de la cabeza, mamarios y genitales, y el bazo), el útero inmediatamente antes o después del parto, y las ubres. No es un microorganismo exigente para su desarrollo, por lo cual dependiendo del tipo de muestra podrán sembrarse en agar brucella, agar tripticasa soya, hemocultivos, medios selectivos específicos tales como el de Kuzdas Morse.

Diagnóstico serológico

En los animales infectados la infección por *Brucella* spp. induce respuesta humoral con producción de anticuerpos, IgG e IgM, y respuesta celular con células sensibilizadas.

Respuesta humoral: los anticuerpos aparecen en suero sanguíneo a los pocos días post-infección (2 a 3 semanas). Su detección se realiza mediante diversos ensayos serológicos, en los cuales esos anticuerpos reaccionan con antígenos conocidos de *Brucella*. Según sea la reacción con que se pruebe la presencia de dichos anticuerpos, y el antígeno utilizado, se podrán investigar en el animal infectado anticuerpos aglutinantes, fijadores de complemento, o precipitantes.

Pruebas de Aglutinación para brucelosis

La detección de anticuerpos aglutinantes contra las brucelas es el método de diagnóstico utilizado con más frecuencia en medicina veterinaria para determinar la infección por *B. abortus*,

melitensis o *suis*, empleando un antígeno brucelar constituido por una suspensión de brucelas en fase lisa. En cambio, para la detección serológica de la infección por *B. canis* y *ovis*, si bien se pueden utilizar pruebas de aglutinación con antígenos rugosos, habitualmente resultan más seguros otros tipos de pruebas como la precipitación o fijación de complemento. La presencia de anticuerpos aglutinantes no guarda hasta ahora una relación conocida con fenómenos de protección contra la enfermedad, sino que indica que ese organismo está infectado con brucelas.

Clasificación de las pruebas serológicas para brucelosis

Pruebas tamiz: Son de fácil y rápida realización. Tienen buena sensibilidad. Su resultado es positivo o negativo. Su resultado positivo se debe corroborar por una o más pruebas complementarias. Ejemplo: Prueba BPA y Rosa de Bengala.

Pruebas confirmatorias y complementarias: En general se las llama así porque completan o definen resultados obtenidos por pruebas previas, o sea se aplican como pruebas confirmatorias para completar un estudio serológico. Cualquier prueba puede ser complementaria de otra en un esquema dado. Ejemplo: Prueba de aglutinación lenta en tubos o prueba de Wright, Prueba del 2-Mercaptoetanol (2-ME), prueba de Fijación del Complemento (FCT), prueba de Polarización Fluorescente (FPA), Elisa de Competición (C-Elisa).

La prueba de aglutinación rápida en placa o prueba de Huddleson actualmente se utiliza en el diagnóstico de la Brucelosis humana, únicamente.

Pruebas de vigilancia epidemiológica: sirven para obtener resultados rápidos y globales de una población determinada. Ejemplo: Prueba del anillo en leche (PAL), que permite probar simultáneamente la reactividad de muchas vacas lecheras con una sola prueba sobre una mezcla de leches enteras y Prueba de Elisa Indirecto (I-Elisa) (que se usa para leches de cabras).

Normativa vigente en la República Argentina

En el año 1996, a partir de la sanción de la Ley 24.696 de sanidad animal, se declara de interés nacional el control y erradicación de la enfermedad reconocida como brucelosis (*B. abortus*) en las especies bovina, suina, caprina y otras en todo el Territorio Nacional. A partir de allí empezaron a surgir diferentes resoluciones hasta llegar a las implementadas hoy en día. Tales como: Resolución SENASA 150/02 de restablecimiento del Programa de Control y Erradicación de Brucelosis Bovina en todo el País; Resolución 79/2003 implementación de técnica de I-ELISA en leche; Resolución 438/2006 determinando la aplicación de Pruebas tamiz: BPA; I-ELISA. Pruebas complementarias: SAT/2-ME; FPA; C-ELISA. Prueba definitoria: FCT. Vigilancia epidemiológica: PAL; I-ELISA; Resolución 736/2006: creación de la Red Nacional de Laboratorios de Ensayo y Diagnóstico; Resolución 67/2019: Programa de brucelosis. Plan Nacional de Control y Erradicación de Brucelosis Bovina. Instauración de la Determinación Obligatoria de Estatus Sanitario a Brucelosis (DOES); Resolución 77/2021: insta a cumplir con la DOES, declarándola obligatoria para rodeos de cría, ciclo completo. Se deben detectar establecimientos positivos. Certificar predios libres. Los establecimientos que tienen más de 300 vacas deben determinar el estatus de sus rodeos antes del 31 de julio del 2021, y los que tengan 300 vacas o menos, tienen

tiempo hasta el 30 de noviembre del 2021. Determinación de DOES Total: todos los tambos y cabañas y DOES Muestreo: solo cría y ciclo completo. En esta resolución también se decide mantener la vacunación obligatoria de las terneras. A partir de allí se han implementado nuevas resoluciones (525/2021 y 57/2022) extendiendo las fechas de vencimiento para intentar que la mayor cantidad de establecimientos logren determinar su estatus y cumplir con la normativa.

DOES: la realización de esta Determinación consiste en un diagnóstico serológico obligatorio, por única vez, a la totalidad de los animales susceptibles (vaquillonas, vacas y toros) de cada establecimiento con el fin de verificar la condición sanitaria de los rodeos. Debe llevarse a cabo por un veterinario privado acreditado por SENASA, en un plazo máximo de 3 años desde que entrara en vigor la norma.

Según esta resolución, todos los establecimientos ganaderos bovinos del país en los que se lleve a cabo algún tipo de actividad reproductiva del ganado bovino deben efectuarla con respecto a brucelosis, de acuerdo con alguna de las dos modalidades siguientes, según el tipo de explotación productiva:

DOES TOTAL: Esta modalidad es obligatoria para cabañas y tambos, y optativa para rodeos de cría y ciclo completo. Se debe realizar el diagnóstico serológico de la totalidad de las categorías de animales susceptibles presentes (hembras mayores de 18 meses y machos mayores de 6 meses) en el establecimiento. Si la totalidad de los animales resultan negativos el establecimiento podrá obtener la categoría de “**Establecimiento Libre de Brucelosis Bovina**”. A futuro, estos establecimientos no necesitarán un análisis serológico de los animales para realizar movimiento de reproductores.

DOES MUESTREO: Esta modalidad es obligatoria para los rodeos de cría y ciclo completo que no realicen la DOES TOTAL. Se debe realizar la determinación de estatus mediante el muestreo de un porcentaje representativo de la “categoría vaca” (mayores de 24 meses, luego de la primera parición) y de la totalidad de la “categoría toro” presentes en el establecimiento, según stock total de vacas y toros. Si la totalidad de los animales muestreados resultan negativos el establecimiento podrá obtener la categoría de “**Establecimiento negativo a brucelosis bovina**”. A futuro, estos establecimientos, seguirán necesitando el análisis serológico negativo de los animales para realizar movimientos de reproductores.

A partir de las fechas de plazo para la realización de DOES, los establecimientos ganaderos que no la hayan presentado, se consideran sin estatus sanitario y movilizarán su hacienda con destino a faena o remates feria con la leyenda “No apto China”, en el Documento de Tránsito Electrónico (DTe), hasta tanto cumplan con esta determinación obligatoria.

La finalización del saneamiento se logra al obtener dos diagnósticos negativos con un intervalo de entre SEIS (6) y DOCE (12) meses entre ambos.

El primero de los diagnósticos debe realizarse al menos SESENTA (60) días después de la eliminación del último animal reaccionante positivo. Es decir que no deben existir animales positivos al momento de realizar estos diagnósticos.

Diagrama de diagnóstico serológico de brucelosis bovina en la República Argentina:

Animales para examinar: reproductores machos mayores de 6 meses y hembras de 18 meses con vacunación certificada. Seguirán el siguiente esquema de pruebas diagnósticas (Tabla 5.2).

Tabla 5.2: Diagrama de pruebas diagnósticas serológicas

BPA I-ELISA	-Positivo: SAT/2-ME; cELISA; FCT; FPA -Negativo
FCT	-Técnica confirmatoria
PAL (MRT) I-ELISA	-Vigilancia epidemiológica en leche

Plan nacional de control y erradicación de la brucelosis bovina

El plan nacional adopta un juego de pruebas que se complementan entre sí y que se repiten con una periodicidad que refuerza su eficacia. Así, durante el saneamiento, un bovino negativo a BPA se mantiene como negativo, ya que será probado nuevamente dentro de los 2 a 4 meses (60-120 días), lapso durante el cual, si tenía la infección en camino, positivizará su resultado. En caso de seguir negativo, se lo someterá a otra prueba con igual intervalo de tiempo, por lo cual la confiabilidad de la negatividad a BPA se ve reforzada en el plan, ya que, si no se detectó en el primer análisis, lo será en los subsiguientes.

En cambio, el suero de un bovino Positivo a BPA se someterá a una dupla de pruebas confiables para corroborar que esa positividad sea cierta (la prueba de BPA es muy sensible, por lo cual se considera que si no detectó un animal como positivo se puede confiar que es negativo, pero dentro de los que detecta como positivos, puede haber falsos positivos, por lo cual se deben probar los positivos a BPA con la dupla de Wright y 2-ME).

Dentro de las pautas generales de este programa de saneamiento se incluyen:

- a. Identificar los animales en su totalidad.
- b. Animales a examinar: A los efectos del saneamiento deberán someterse a pruebas diagnósticas: b1. Los reproductores machos mayores de 6 (seis) meses; b2. Las hembras mayores de 18 meses, vacunadas entre los 3 y 8 meses de edad.
- c. Pruebas serológicas, su interpretación y criterio diagnóstico: c1. La prueba BPA se utilizará como prueba tamiz. Los animales cuyos sueros den reacción negativa en BPA, serán considerados negativos; c2. Los sueros que den reacción positiva en BPA serán examinados simultáneamente por las pruebas de Wright y 2 ME.
- d. Periodicidad de las pruebas: se harán cada 60-120 días
- e. Responsabilidad: Las acciones de saneamiento estarán obligatoriamente a cargo de un profesional veterinario acreditado, que será corresponsable junto con el productor del cumplimiento de las acciones.

Pruebas tamiz: BPA y Rosa de Bengala**Prueba BPA**

Esta prueba detecta reacciones principalmente debidas a IgG1 y algunas IgM específicas, ya que el antígeno tamponado a pH 3.6 evita que la mezcla con el suero supere el pH 4, lo cual impide la reacción de la mayoría de las IgM inespecíficas (macroglobulinas que aparecen en las infecciones de corta duración).

Lectura e interpretación de resultados:

Reacción positiva: cuando se forman grumos, aun cuando estos sean finos. No confundir con impurezas, hemólisis, etc. Estas muestras se deben someter a la realización de pruebas confirmatorias SAT/2-ME, FPA, ELISA, o FCT.

Reacción negativa: cuando la mezcla del suero y el antígeno se presenta con aspecto turbio y homogéneo, y no presenta grumos. Estas muestras se informan como negativas, y no se realizan las pruebas complementarias.

Prueba de Rosa de Bengala (RB)

Esta prueba detecta reacciones principalmente debidas a IgG1, ya que el antígeno tamporado a pH 3.6 evita que la mezcla con el suero supere el pH 4, lo cual impide la reacción de la mayoría de las IgM inespecíficas.

Lectura e interpretación de resultados:

Reacción positiva: cuando la mezcla del suero y el antígeno forma grumos, aun cuando estos sean finos. No confundir con impurezas, hemólisis, etc. Estas muestras se deben someter a la realización de pruebas confirmatorias.

Reacción negativa: cuando la mezcla del suero y el antígeno muestra aspecto turbio y homogéneo, y no presenta grumos. Estas muestras se informan como negativas y no se realizan las pruebas complementarias.

Pruebas confirmatorias y complementarias**Pruebas de seroaglutinación lenta en tubo (SAT) y 2-ME**

Las pruebas de seroaglutinación detectan la presencia de los anticuerpos IgM e IgG.

El título de un suero se determina por la más alta dilución que causa un determinado grado de aglutinación, y se expresa en unidades que corresponden al recíproco de esa dilución.

Prueba de SAT: detecta aglutinación por ambas Inmunoglobulinas (IgM e IgG).

Prueba de 2-mercaptoetanol (2-ME): es una prueba selectiva que detecta solamente la presencia de IgG.

Lectura e interpretación de resultados:

Pasado el tiempo de incubación se hace la lectura de las pruebas, contra el fondo oscuro opaco del aglutinoscopio, iluminada desde atrás con una luz fuerte que atraviese los tubos. La aglutinación del complejo antígeno-anticuerpo bajo la forma de grumos y su depósito en el fondo del tubo por gravedad determina la clarificación de la columna de líquido en el tubo, manteniendo los grumos firmes luego de una leve agitación del tubo. Dicha aglutinación es el resultado directo de la unión específica de los anticuerpos presentes en el suero con las brucelas inactivadas contenidas en el antígeno.

Las determinaciones se deben basar tanto en la claridad/turbidez de las mezclas como en el grado de aglutinación y la firmeza del grumo luego de una agitación suave del tubo.

El título de aglutinación del suero está dado por la dilución del último tubo en el que se presenta una disminución de la turbidez evidente, manteniéndose los grumos firmes a pesar de una

agitación leve. Así, por ejemplo, si esto ocurre solo en los 3 primeros tubos, el título del suero (recíproco de la dilución) es de 100 UI/ml de aglutinación. El grado de aglutinación en cada una de las diluciones puede clasificarse como: Completo (+), Incompleto (I), Negativo (-).

Aglutinación completa: el líquido de la mezcla suero-antígeno aparece límpido, translúcido, y la agitación suave no rompe los grumos.

Aglutinación incompleta: la mezcla suero-antígeno aparece parcialmente turbia y la agitación suave no rompe los grumos.

Aglutinación negativa: la mezcla suero-antígeno aparece turbia y la agitación suave no revela la presencia de grumos

Interpretación de las pruebas de aglutinación para brucelosis

La presencia de anticuerpos aglutinantes contra *Brucella* en el suero indica la existencia de una infección brucelar y su cuantificación orienta sobre la intensidad de la misma. Los criterios de interpretación de las pruebas son fijados con comités de expertos de los organismos nacionales e internacionales (SENASA, FAO, OMS, etc.).

Para la interpretación en los bovinos se los divide en vacunados y no vacunados contra la brucelosis. La vacuna que se utiliza en nuestro país es la llamada cepa 19, y consiste en una suspensión de *B. abortus* cepa 19, viva, en fase lisa. Se utiliza solamente para bovinos hembra (terneras), administrándose entre los 3 y 8 meses de edad, momento en el cual es capaz de conferir protección contra ulteriores infecciones por brucelas patógenas sin ocasionar problemas a la hembra vacunada. No se repite. No se administra a los machos.

El animal vacunado con cepa 19 produce aglutininas contra estas brucelas, o sea adquiere un título aglutinante vacunal en el suero. Por lo tanto, en las hembras bovinas vacunadas se debe considerar el título debido a la vacunación en la interpretación de esta reacción. La vacuna de uso actual tiene una concentración de *Brucella* más reducida que las originales, por lo cual se considera que las aglutininas originadas por la vacunación están estabilizadas ya a los 18 meses de edad en la hembra bovina que fuera vacunada entre los 3 y 8 meses de edad.

Así tenemos:

Bovinos no vacunados:

1/25 + = no infectado

1/50 I o más = sospechoso

1/100 + o más = infectado

Bovinos vacunados a la edad de 3 a 8 meses, mayores de 18 meses de edad:

1/50 + = no infectado

1/100 I o más = sospechoso

1/200 + o más = infectado

Prueba de vigilancia epidemiológica

Prueba del anillo en leche (PAL)

La prueba del anillo en leche es una prueba de aglutinación, que sirve para detectar anticuerpos aglutinantes contra *Brucella* en la leche de los animales infectados. La prueba debe realizarse con mezcla de leches crudas, enteras no descremadas ya que la grasa es necesaria. No se aconseja efectuarla como prueba individual (con leche de un solo animal) porque puede dar resultados erróneos: falsos negativos, zonas, etcétera. Esta prueba resulta de gran utilidad en los tambos para vigilar periódicamente la aparición de vacas rectoras. Se practica con la leche del tanque de recolección o de los tarros, mezclada, identificando de qué animales proviene la recolectada en cada tanque. También es usada por las usinas lácteas para controlar la leche que reciben. Si la prueba da positiva significa que existe por lo menos una vaca brucelosa entre las que fueron ordeñadas y recolectadas en ese recipiente, por lo cual se someterán estas vacas a una prueba individual para averiguar cuál o cuáles son las rectoras. La prueba tiene alta sensibilidad pudiendo detectar un solo animal positivo en una mezcla de 20 a 50 o más leches. Algunos autores recomiendan conservar la muestra de leche 24 horas en la heladera antes de hacer la prueba para obtener resultados más homogéneos.

Fundamento:

Los anticuerpos contenidos en la muestra de leche, reaccionan con el antígeno de *Brucella* coloreado con hematoxilina formando con él un complejo antígeno-anticuerpo que queda adherido a la superficie de los glóbulos de grasa de la leche que, por su menor densidad, ascienden a la superficie del tubo formando una capa de crema a manera de un anillo que se colorea de color púrpura azulado que, según sea el grado de reacción, varía en matices, desde una coloración intensa (test positivo) a un blanco cremoso (test negativo), el cual es indicativo de que la muestra no contiene aglutininas específicas, por lo tanto el antígeno no se fijará a los glóbulos de grasa y permanecerá uniformemente distribuido coloreando la columna de leche, en tanto la capa de crema forma un anillo de color blanco. El porcentaje de grasa de la muestra influye en la realización de la prueba ya que la formación del anillo de crema dependerá del tenor graso de la muestra.

Lectura de los resultados

Resultado negativo: luego de la incubación, la leche del tubo tiene una coloración violeta homogénea, igual que cuando se mezcló. En la parte superior puede verse una capa blanca de crema que ascendió.

Resultado positivo: de acuerdo con la intensidad se consigna: + (positivo 1 cruz), ++ (positivo 2 cruces) y +++ (positivo 3 cruces).

En el positivo + se forma en la parte superior de la columna de leche un anillo violeta, pero la leche conserva un color violeta apreciable.

En el positivo ++ se observa un anillo de color violeta intenso y la leche conserva un débil color violeta.

En el positivo +++ se observa un anillo color violeta intenso y la columna de leche es totalmente blanca.

Cualquiera de los tres tipos de positividad se considera reacción positiva.

Prueba de Polarización Fluorescente (FPA o PFA)

Fundamento:

Se basa en la rotación aleatoria de las moléculas en solución. El tamaño molecular es el factor principal que influencia la velocidad de rotación. Por ejemplo, una molécula pequeña gira a una velocidad más alta que una molécula grande. En este caso la molécula pequeña es el antígeno (*B. abortus*) marcado con isotiocianato de fluoresceína que emitirá una reacción que puede medirse por la luz polarizada. Sin embargo, si esta molécula se une a los anticuerpos en solución, aumentará su tamaño y la velocidad de rotación de las mismas descenderá, provocando una medida menor.

El ensayo de Polarización Fluorescente (FPA) para la detección de anticuerpos contra *Brucella* tiene la capacidad de ser una prueba multiespecies, permitiendo el diagnóstico presuntivo en bovinos, porcinos, caprinos, ovinos, ciervos y bisontes. Este ensayo, validado para bovinos, tiene la capacidad de distinguir animales infectados con *Brucella* de los animales vacunados con *B. abortus* cepa 19 a partir de los 3 meses post vacunación, y de los animales con reacción cruzada con bacterias Gram negativas en más del 90% de los casos.

En resumen, la prueba involucra la adición de una determinada cantidad de suero a una solución tampón de dilución en un tubo de vidrio. A continuación, la muestra es equilibrada por aproximadamente cinco minutos, posteriormente se realiza una primera lectura en el analizador fluorescente para obtener una lectura blanco de referencia (auto fluorescente). A continuación, el antígeno conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) es agregado a la solución y luego, la muestra es equilibrada nuevamente por un mínimo de dos minutos para permitir que el antígeno y el anticuerpo interactúen. Luego, la muestra es leída nuevamente en el polarizador. Si anticuerpos específicos contra *Brucella* están presentes (suero positivo), el resultado será un valor alto de unidades de milipolarización (mP). En ausencia de anticuerpos anti *Brucella* (suero negativo), el resultado es un valor bajo en mP. Las medidas de lectura se expresan en unidades de milipolarización (mP). Cada país debe efectuar su validación para determinar el punto de corte de esta. Se utilizan también sueros controles del ensayo, registrando, además, en la planilla de trabajo la temperatura ambiente al momento de realizar la prueba.

Pruebas inmunoenzimáticas: test de Elisa

Fundamento:

Visualización de la cantidad de complejos Ag-Ac formados a través de marcadores ligados a enzimas, que, en presencia de un sustrato específico, producen una reacción colorimétrica medible.

Enzimoimmunoensayo Indirecto (I-Elisa) (Para suero o leche)

Se realiza siguiendo el protocolo de los kits comerciales validados y aprobados para el diagnóstico oficial de la Brucelosis en la República Argentina con el valor de corte establecido por SENASA. Los formatos de I-Elisa muestran una gran sensibilidad y sus resultados son medidos por un lector, lo que disminuye el error de apreciación humano. En estas pruebas, los Ag generalmente vienen pegados en la microplaca, luego se agregan los sueros o leches control y problema, se incuban, se lavan para eliminar los que no se pegaron y se agrega el anti-Ac conjugado

con la enzima, que reaccionarán con los Ac específicos, luego se agrega el sustrato que será capaz de reaccionar con la enzima marcadora. Se frena la reacción y se realiza la lectura.

Elisa por Competición y Elisa de Bloqueo

En el primero de los casos (Elisa por competición) se adsorbe el antígeno lipopolisacárido liso (LPS-I) de *Brucella* sobre una microplaca. Se añade la dilución de los sueros y el anticuerpo monoclonal específico para un epítipo de la cadena O del LPS-I. Se mezclan los dos junto con el antígeno adherido y se dejan incubar. Luego, se añade el conjugado de anticuerpo anti-monoclonal conjugado con enzima. La etapa final de la prueba es la adición de la solución sustrato / cromógeno. Después de un periodo de tiempo fijo, se frena la reacción y se mide fotométricamente. Entre cada uno de los pasos del ensayo la placa debe ser lavada debidamente.

En la ausencia de anticuerpos anti *Brucella* en los sueros problemas (sueros negativos), el anticuerpo monoclonal se liga con el epítipo de la cadena O del LPS-I, lo cual es indicado en la prueba por el desarrollo de color. En el caso que el suero problema contenga anticuerpos anti *Brucella* (suero positivo) estos compiten con el anticuerpo monoclonal por sitios del epítipo e inhiben el enlace del anticuerpo monoclonal con la porción de cadena O del LPS-I, manifestándose por la ausencia de color en el ensayo. Los sueros con anticuerpos post vacunales por *B. abortus* cepa 19, compiten en menor grado con el anticuerpo monoclonal porque su afinidad, especificidad y concentración es baja, resultando usualmente en una reacción negativa (excepto los animales vacunados en los tres meses anteriores al sangrado).

En el caso del Elisa de bloqueo, sobre las placas con el LPS de *B. abortus* pegado, se depositan las muestras de suero, las cuales en el caso de contener anticuerpos específicos se unirán al antígeno. Tras eliminar el material no unido mediante lavados, se añade el anticuerpo monoclonal específico del LPS (epítipo C) conjugado con una enzima. En el caso de que las muestras contengan anticuerpos frente a LPS, estos no permitirán la unión del conjugado, mientras que, si las muestras no contienen este tipo de anticuerpos, el conjugado se unirá libremente al antígeno de la placa.

Tras sucesivos lavados para eliminar el material no unido, podremos revelar las reacciones acontecidas en la placa mediante la adición del sustrato adecuado, el cual desarrollará una reacción colorimétrica en presencia de la enzima (es decir, en presencia del monoclonal conjugado con enzima). De este modo la aparición de una reacción coloreada indicará que la muestra evaluada no contiene anticuerpos específicos del LPS de *Brucella* spp. y, la ausencia de color indicará que la muestra es positiva y contiene dichos anticuerpos.

Fijación de complemento (FCT)

La FCT está ampliamente aplicada y aceptada como prueba confirmativa pese a la complejidad de su ejecución y a la necesidad de contar con laboratorios bien equipados y con personal bien entrenado en la realización de la técnica. Es la prueba prescrita para el comercio internacional y de referencia internacional para el diagnóstico serológico de la brucelosis bovina, ovina y caprina.

La prueba permite la detección y cuantificación relativa de los anticuerpos específicos anti-brucélicos “*capaces de fijar*” el complemento (IgG1 y algunas IgM específica), cuya presencia en determinados niveles posee una gran correlación con el estado de “*Animal infectado*”.

La técnica se desarrolla en dos etapas: **en la primera** el antígeno y el suero problema (cuyo complemento se destruyó previamente por calentamiento a baño maría) se incuban en presencia de complemento de cobayo. Después de dejar reaccionar la mezcla de reactivos, se mide en **la segunda etapa** la cantidad de complemento libre (que indica la ausencia o presencia de anticuerpos antibrucelares en suero y su cantidad) mediante la incorporación de un “sistema indicador” o “sistema hemolítico” formado por eritrocitos de carneros recubiertos de anticuerpos de conejo (hemolisina) como complejo antígeno-anticuerpo alternativo.

La presencia de anticuerpos en el suero problema induce la formación de inmuno complejos en la primera etapa de la reacción que determina la activación del sistema complemento y el agotamiento de sus factores. En la segunda etapa de la reacción no existe complemento libre que pueda activarse ante la presencia del sistema hemolítico. El resultado es la ausencia de hemólisis (resultado positivo).

Alternativamente, la lisis de los eritrocitos (hemólisis) es indicadora de la existencia de complemento libre en la segunda etapa de la reacción, que no se agotó en la primera por no haberse formado inmuno complejos ante la ausencia de anticuerpos antibrucelares (resultado negativo).

Se han propuesto varios métodos para FCT que utilizan diferentes concentraciones de eritrocitos de oveja (GR) frescos o conservados (normalmente se recomienda una suspensión al 2%, 2,5% o al 3%). Los GR están sensibilizados con un volumen igual de suero anti-GR de conejo diluido (hemolisina) hasta contener varias veces (en general de dos a cinco veces) la concentración mínima necesaria para producir un 100% de lisis de los GR en presencia de soluciones titulada de complemento de cobayo.

Varios factores influyen en la elección del método: la actividad anticomplementaria de muestras de suero de baja calidad es más evidente con la fijación en frío, mientras que a 37°C aumenta la frecuencia e intensidad de las prozonas y se deben probar varias diluciones para cada muestra.

Expresión de resultados

El grado de fijación del complemento se manifiesta por la presencia (negativos) o ausencia (positivos) de hemólisis del sistema hemolítico. La reacción positiva se cuantificará mediante la determinación del título y su grado de hemólisis.

Reacción positiva

Sedimento en grado variable de los glóbulos rojos en el fondo del pocillo.

El sobrenadante estará afectado por un cierto tinte rojizo en función de la hemólisis que se haya producido. Este grado de hemólisis debe cuantificarse y consignarse mediante un sistema de cruces.

++++ Sobrenadante translúcido, en el fondo un botón de depósito de GR 0 % de hemólisis.

+++ Sobrenadante rojizo en un 25% de intensidad, en el fondo un depósito claro de GR 25% de hemólisis.

++ Sobrenadante rojizo en un 50% de intensidad, en el fondo un depósito tenue de GR 50% de hemólisis.

+ Sobrenadante rojizo en un 75% de intensidad, en el fondo un depósito muy tenue de GR 75% de hemólisis.

Negativo: sobrenadante rojo cristalino, ausencia de depósito de GR 100% de hemólisis.

Determinación del título del suero

Será la inversa de la dilución más alta que siga dando algún grado de sedimentación de los GR. Este grado de fijación será informado mediante el sistema de cruces descripto y convertido a UIFCT. En el caso de los bovinos vacunados con *Brucella abortus* S19, para el diagnóstico de las brucelas lisas (*B. abortus*), se considera un resultado positivo cualquier valor ≥ 40 UIFCT (1/8 ++). Para animales no vacunados (bovinos, caprinos, ovinos y porcinos) se considera positivo cualquier valor ≥ 20 UIFCT (1/4 ++).

Brucella ovis* y *Brucella canis

Epizootiología y transmisión

Los animales pueden infectarse porque tienen la costumbre de lamer las membranas fetales, fetos abortados, crías recién nacidas y órganos genitales de otras hembras infectadas; esto propicia que de manera accidental el personal a cargo de los rebaños se contagie. Los animales infectados excretan gran cantidad de bacterias junto con los tejidos y productos de abortos en la leche y, en menor medida, en las secreciones genitales. De esta forma se produce también la contaminación significativa del suelo, los corrales, la paja de las camas y el agua de arroyos, canales, pozos, siendo *Brucella* capaz de sobrevivir en el medio ambiente por períodos relativamente largos. También es significativa su transmisión por transfusiones sanguíneas, donación de órganos o trasplante de tejidos. Debe considerarse, además, que la mayoría de las especies de *Brucella* se encuentran también en el semen, con lo cual los machos pueden eliminar estos microorganismos durante períodos prolongados o durante toda la vida. Además, se han detectado algunas especies de *Brucella* en otras secreciones y excreciones, como la orina, heces, líquidos de higroma, saliva, y en secreciones nasales y oculares.

Las vías de contagio son: mucosas, heridas en la piel y la vía digestiva, puede incluso entrar por las vías respiratorias mediante aerosoles. La infección se transmite a través del contacto cercano y durante un pastoreo común. *Brucella* puede propagarse en fómites, como los alimentos y el agua. En condiciones de humedad alta, temperaturas bajas y de poca luz solar, estos microorganismos pueden permanecer viables durante varios meses en el agua, fetos abortados, estiércol, lana, heno, materiales de trabajo y la ropa; puede resistir la desecación, en particular cuando existe material orgánico y puede sobrevivir en el polvo y el suelo. La supervivencia es más prolongada cuando la temperatura es baja, especialmente cuando está por debajo del punto de congelación.

Patología

En los carneros infectados con *B. ovis*, las lesiones generalmente se limitan a epididimitis y orquitis. El aumento de tamaño del epidídimo puede ser unilateral o bilateral, y la cola queda afectada con mayor frecuencia que la cabeza o el cuerpo. Al cortar el órgano aparecen abscesos o granulomas con un contenido cremoso o caseoso y es comprobable un fuerte aumento del tejido conectivo intersticial. Es frecuente la presencia de adherencias entre el epidídimo con el testículo y la túnica vaginal, que hacen que los testículos no se desplacen libremente dentro de la cavidad. Puede presentarse una atrofia fibrosa en los testículos, siendo más severa en aquellos casos donde hubo gran cantidad de adherencias.

En las hembras se observa que el endometrio con frecuencia se engrosa, queda fibroso y puede tener adhesiones extensas. Aunque la placentitis no es común, en ocasiones se observa en las hembras infectadas.

En los perros con frecuencia, los cachorros abortados están parcialmente autolíticos y presentan evidencia de infección bacteriana generalizada. Las lesiones fetales pueden ser edema y congestión subcutáneos y hemorragias en la región abdominal, líquido peritoneal serosanguinolento y lesiones degenerativas en el hígado, bazo, riñones y los intestinos.

Los linfonodos se agrandan frecuentemente en los adultos afectados; estando involucrados los retrofaríngeos e inguinales, aunque también puede presentarse linfadenitis generalizada. Con frecuencia, se agranda y se endurece el bazo, apareciendo nodulaciones. También se puede observar hepatomegalia. En algunos animales infectados se observa edema testicular, dermatitis testicular, epididimitis, orquitis, prostatitis, atrofia testicular y fibrosis, así también como metritis y descarga vaginal en las hembras. Otras lesiones informadas pueden ser discoespondilitis (Figura 5.1), meningitis, encefalitis no supurativa focal, osteomielitis, uveítis y abscesos en diversos órganos internos.



Figura. 5.1. Placa radiográfica de un caso clínico de brucelosis canina. Las flechas indican la irregularidad de los bordes de las placas de los cuerpos vertebrales sugestivo de discoespondilitis múltiple.

Diagnóstico de *Brucella ovis*

B. ovis presenta inmunogenicidad cruzada con *B. canis* y ambas, son las únicas integrantes del género que son morfológicamente rugosas (cepas R), lo que les confiere la propiedad de auto aglutinar, dificultando la utilización de reacciones de seroaglutinación como en el resto de las cepas lisas de *Brucella*.

Hasta la fecha, no se han reportado casos humanos provocados por *B. ovis* y es considerada como no zoonótica. Sin embargo, en las zonas donde coexiste infección de *B. melitensis* con *B. ovis*, se requiere especial cuidado al manipular y trasladar las muestras.

Diagnóstico de laboratorio

Se realiza mediante el aislamiento bacteriológico de *B. ovis* de muestras de semen o tejidos de carneros, o secreciones vaginales, leche y tejidos de ovejas, en medios selectivos adecuados. *Brucella ovis* es similar a las otras *Brucella* spp. en su morfología, propiedades de tinción y las características culturales, excepto que da reacciones negativas a las pruebas de oxidasa y ureasa.

También pueden emplearse métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que puede proporcionar pruebas adicionales de detección. Sin embargo, se prefiere el diagnóstico indirecto basado en pruebas serológicas para el diagnóstico de rutina.

Pruebas serológicas

Fijación del complemento (FCT).

Prueba de inmunodifusión en gel de agar (IDGA).

Ensayos inmunoenzimáticos indirectos (I-ELISA).

Antígeno empleado en las pruebas: Antígenos de superficie solubles obtenidos de la cepa *B. ovis* REO 198.

La sensibilidad de las pruebas de IDGA y de I-ELISA es similar y puede ser más elevada que la FCT. Una combinación en paralelo de las pruebas de IDGA y de I-ELISA parece dar los mejores resultados en términos de sensibilidad, pero debido a su sencillez y bajo costo, la prueba IDGA es la prueba más factible para el diagnóstico de *B. ovis* en laboratorios no especializados. Debido a la falta de métodos normalizados reconocidos a nivel internacional para la IDGA y la I-ELISA, la prueba prescrita para el comercio internacional sigue siendo la FCT.

El Suero Estándar Internacional anti-*B. ovis* (Estándar Internacional 1985) es la referencia utilizada para comparar y estandarizar el resto de los patrones secundarios. Este estándar de referencia está disponible para los laboratorios de referencia nacionales y debe utilizarse para establecer los estándares secundarios o nacionales frente a los cuales puedan prepararse los estándares de trabajo que se utilizarán en el laboratorio de diagnóstico de forma sistemática.

Diagnóstico de *Brucella canis*

Brucella canis presenta inmunogenicidad cruzada con *B. ovis* y al igual que esta se presenta normalmente en fase rugosa (cepas R), y por lo tanto posee la propiedad de auto aglutinar, dificultando la utilización de reacciones de seroaglutinación como en el resto de las cepas lisas de *Brucella*. *B. canis* se presenta además en fase mucoide (cepas M). Es el agente etiológico de la brucelosis canina, enfermedad que causa importantes fallas reproductivas en esta especie, especialmente en criaderos de perros. Esta enfermedad es zoonótica, aunque rara vez aparece en humanos.

B. abortus también afecta a caninos causando abortos, muertes fetales, epididimitis, orquitis y anomalías espermáticas en los perros.

Diagnóstico clínico

Considerar infecciones por *Brucella canis* cuando se observan abortos y muertes fetales, especialmente en la última fase de la gestación, o cuando los machos presentan epididimitis y atrofia testicular. Algunos perros infectados no muestran síntomas o tienen síntomas inespecíficos tales como linfadenitis.

Diagnóstico bacteriológico

El cultivo de *Brucella canis* brinda el diagnóstico definitivo. Pueden requerirse varios cultivos para lograr una correcta detección.

El hemocultivo es el método de elección para la detección de *Brucella canis*. Los perros desarrollan bacteriemia, que puede ser intermitente, durante un plazo de 2 a 4 semanas post infección, y esta puede persistir hasta 5 años y posiblemente más.

Para aislamiento de otros materiales orgánicos (orina, semen, ganglios, bazo, hígado, médula, testículo, útero, placenta, fetos, líquidos) se puede emplear el medio selectivo de Kuzdas y Morse.

Hemocultivo

La muestra se debe extraer antes de la administración de antibióticos. En el caso que el animal ya esté bajo tratamiento antibiótico, este se debe suspender durante 5 a 7 días antes de tomar la muestra. La muestra de sangre se toma asépticamente, y se siembra en un medio líquido para hemocultivo con anticoagulante, se incuba durante 3 a 5 días. Una vez cumplido ese lapso se realiza un repique y se siembra en placas con medio para brucelas, o bien empleando el método bifásico de Ruiz-Castañeda, y se incuban en aerobiosis.

Diagnóstico serológico

La serología brinda un diagnóstico presuntivo.

Las pruebas serológicas para identificar *Brucella canis* incluyen las pruebas de aglutinación rápida en placa (RSAT), prueba de aglutinación rápida en placa con 2 mercaptoetanol (RSAT-

2ME), aglutinación en tubo, inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunodifusión en gel de agar (AGID), y test de ELISA.

Otras pruebas como la fijación del complemento (FCT) y la Inmunoelectroforesis cruzada se utilizan principalmente en investigación.

Los títulos varían entre los individuos y según sea el método de detección empleado.

Se han producido reacciones cruzadas entre *Brucella canis* y otras bacterias Gram negativas en algunas pruebas, especialmente en las de aglutinación. También se producen reacciones inespecíficas de aglutinación en algunos perros.

Algunos laboratorios cuentan con ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Prueba de aglutinación rápida en placa (RSAT)

Es la prueba tamiz que se utiliza frecuentemente, con o sin el agregado de 2 mercaptoetanol (RSAT-2ME). El antígeno para RSAT se elabora a partir de una suspensión de la cepa de *B. canis* menos mucoide (M-) y permite detectar los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de superficie de la bacteria.

Reactivos:

Suero del animal problema, solución de 2-Mercaptoetanol 0,2M, Antígeno: suspensión de *Brucella canis* cepa M-, volumen celular 6-8 %, a pH 8.5, inactivada por calor, que puede o no estar coloreado. Control positivo. Control negativo.

Lectura:

Positivo: cuando se observa aglutinación. No obstante, se debe tener en cuenta que esta prueba posee bajo valor predictivo positivo; y los animales cuyos sueros fueron positivos a esta prueba de aglutinación pueden no presentar infección, por lo tanto, se debería confirmar el resultado por hemocultivo.

Negativo: es bastante confiable, en este caso el valor predictivo negativo es alto, y en un 99% de los casos los animales con resultado negativo a esta prueba no presentan infección.

Nota: en caso de no contar con el antígeno descrito, esta prueba se puede realizar con antígeno de *Brucella ovis*.

Inmunodifusión en gel de agar para diagnóstico de infección por *B. ovis* y *canis*: Técnica en lámina de vidrio:

Antígeno: se emplea un antígeno superficial rugoso específico de *B. ovis* extraído por calentamiento de una suspensión de la bacteria en solución fisiológica bufferada a pH 7.2 purificado por centrifugación y diálisis. Se conserva liofilizado o congelado.

Lectura:

El suero control positivo y los sueros que arrojan resultado positivo evidencian una línea de precipitación ligeramente curva entre el pocillo respectivo y la ranura central.

En Brucelosis canina el antígeno precipitante superficial con componentes somáticos LPS da una línea específica.

Algunos sueros negativos pueden presentar bandas inespecíficas, que pueden llevar a error en la lectura e informe del resultado de la prueba (falsos positivos).

Diagnóstico diferencial

Tricomoniasis (*T. fetus*), vibriosis (*Campylobacter fetus*), leptospirosis, rinotraqueitis infecciosa bovina, listeriosis (*L. monocytogenes*), micosis (*Aspergillus absidia*), neosporosis (*Neospora caninum*). Infecciones por estreptococos β hemolíticos, *Escherichia coli*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Streptomyces*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Herpesvirus canino* y *Toxoplasma gondii*.

Tratamiento

Los antibióticos utilizados para tratar la brucelosis incluyen: Doxiciclina, Tetraciclinas, Estreptomicina, Gentamicina y Rifampicina entre otros.

En grandes animales el mal de la cruz y de la nuca se tratan drenando las lesiones, realizando lavajes antisépticos y aplicando tetraciclinas.

Se tratan sintómicamente las consecuencias y se efectúa el descarte en las demás especies.

En los caninos: Una combinación de Doxiciclina con Estreptomicina o Gentamicina y Tetraciclina y Rifampicina administrados por 4 a 6 semanas han mostrado ser efectivos. También se debe realizar la castración de los animales infectados.

Luego del tratamiento hacer pruebas diagnósticas al mes y a los 3 meses post tratamiento por si hay recidivas.

En humanos una de las opciones terapéuticas es 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 45 días, más 1 g de estreptomicina al día durante 15 días, también puede administrarse 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 45 días, más 15 mg de rifampicina/kg/día (600-900 mg) durante 45 días. La experiencia indica que la estreptomicina puede sustituirse por 5 mg de gentamicina/kg/día durante 7 a 10 días, pero no se dispone actualmente de ningún estudio que compare directamente las dos pautas.

Los expertos concluyeron que el tratamiento óptimo para Brucelosis no complicada debería ser doxiciclina 6 semanas ya sea combinado con rifampicina 6 semanas o con estreptomicina 2-3 semanas, pudiendo utilizarse otro aminoglucósido, gentamicina como alternativa a la estreptomicina.

En las formas de presentación con osteomielitis, endocarditis o meningitis el tratamiento debe prolongarse 4 a 6 meses, y utilizarse tres o más drogas (doxiciclina más cotrimoxazol más rifampicina con o sin aminoglucósidos).

En los casos de neurobrucelosis puede indicarse también la combinación de doxiciclina, rifampicina y cefalosporinas de tercera generación.

El tratamiento óptimo para las embarazadas, los recién nacidos y los niños menores de 8 años aún no se ha determinado; en el caso de los niños, las opciones incluyen la trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) combinada con un aminoglucósido (estreptomicina, gentamicina) o rifampicina. En el caso de Brucelosis por cepa 19 y exposiciones accidentales, recomendar y efectuar la temprana consulta médica.

Profilaxis

Vacunación de las hembras bovinas

La vacuna está elaborada con *Brucella abortus* cepa 19 (Ba 19 o B19), en fase lisa (S), liofilizada (para que se mantengan vivas), con un total de 15 a 30.000.000 de Brucelas x dosis de 2 ml. Se administra por vía subcutánea a las hembras bovinas entre los 3 y 8 meses de edad. La vacunación antibrucélica es obligatoria en todo el país, excepto en la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur. No se repite (es 1 dosis en la vida). No se usa para machos ni para otra especie. Actualmente, al haberse hecho obligatoria esta vacunación, si el establecimiento está en Plan de Control y Erradicación de la brucelosis, vacunará el veterinario acreditado. En caso contrario, se realizará conjuntamente cuando se vacuna contra fiebre aftosa.

En tanto, a partir del 14 de agosto de 2024, bajo la Resolución 957/2024, se implementa la vacunación estratégica voluntaria con Cepas RB51 y DELTAPGM. Se incorpora a animales de categoría “vaca” con una edad mayor o igual a veinticuatro (24) meses, registrada en el Sistema Integrado de Gestión de Sanidad Animal (SIGSA), las cuales deben haber sido vacunadas de terneras con Cepa 19 y se encuentren comprendidas en un período de preservicio y/o posparto.

Vacunación de otras especies

En algunas zonas de nuestro país se han realizado pruebas de vacunación de cabras con la Cepa Rev 1, en carácter de Plan regional. Esta vacuna de *B. melitensis*, biotipo 1 es a germen vivo atenuado (desarrollada por Elberg y col.), para uso en ovinos y caprinos. Es estable y tiene escasa virulencia, pero es patógena para el ser humano y si se aplica a cabras gestantes, induce el aborto, se excreta por leche e interfiere con la serología diagnóstica. Es una cepa mutante, que proviene de la cepa virulenta *B. melitensis* 6056 que posee características bacteriológicas especiales, que permiten diferenciarla de las cepas patógenas de *B. melitensis*. Se debe tener en cuenta que es necesario interrumpir el contagio y la diseminación de Brucelosis en la población caprina y ovina en el país y la generación de casos humanos, con este fin se realiza la vacunación masiva y sistemática a todo el stock caprino a partir de los 3 a 6 meses de edad (a excepción de las hembras gestantes) con dosis completa por vía conjuntival, con lo que se logra la protección inmediata de todos los animales, sin inducir respuesta de anticuerpos persistentes, y la interferencia con la serología diagnóstica no va más allá de los 6 meses.

Para los cerdos, ha sido difícil desarrollar vacunas exitosas; en general, estos animales no son vacunados excepto en China. Tampoco existen vacunas para perros ni para humanos. Las vacunas no han tenido éxito en la prevención de casos de cruz fistulosa o “mal de cruz” en los caballos.

Debe considerarse que la Brucelosis en animales es enfermedad de notificación obligatoria por Ley N° 15465 “Régimen Legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria y Resolución 422/2003 de SENASA.

Referencias

- Alvarez-Hernández, N.E., Díaz -Flores, M., Ortiz-Reynoso, M. (2015). Brucelosis, una zoonosis frecuente. *Revista de Medicina e Investigación*, 3(2), 129-133
- Ardoino, S.M., Baruta, D.A., Toso, R.E. (2006). Brucelosis canina. *Ciencia veterinaria*, 8(1), 50-61 ISSN: 1515-1883
- Cárdenas Contreras, Z.L. (2018). La Brucelosis Bovina y sus factores de Riesgo: Evolución a nivel mundial y en Colombia. Tesis de grado. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Veterinaria. Departamento de Sanidad y de Anatomía animal.1-228
- Cruz Aviña, J.R., Silva Gómez, S. E., Torres Ramírez, E., Castañeda Roldan, E. I. (2017). Transmisión vertical de brucelosis (ganado-humano-vida silvestre) en dos comunidades endémicas de Puebla, México. *Revista Latinoamericana el Ambiente y las Ciencias*, 8(18),11-25
- Glowacka, P., Żakowska, D, Naylor, K., Niemcewicz, M. y Bielawska-Drozd, A. (2018). *Brucella*. Factores de virulencia, patogenia y tratamiento. *Revista polaca de microbiología*, 67(2), 151-161
- Gómez Álamo, J. (1989). Estado actual de las Brucelosis como zoonosis transmitida por los alimentos. 30-45 <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7422768.pdf>.
- González-Barrientos, R., Morales, J.A., Hernández-Mora, G., Barquero-Calvo, E., Guzmán-Verri, C., Chaves-Olarte, E., Moreno, E. (2010). Patología de los delfines rayados (*Stenella coeruleo alba*) infectados con *Brucella ceti*. *J. Comp Pathol*, 142(4), 347-352
- Guzmán-Hernández, R.L., Contreras-Rodríguez, A., Ávila-Calderón, E.D. y Morales-García, M.R. (2016). Brucelosis: zoonosis de importancia en Mexico. *Revista chilena de Infectología*, 33(6), 656-662
- Guzmán-Verri, C., González-Barrientos, R., Hernández-Mora, G., Morales, J.A., Baquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E. y Moreno, E. (2012). *Brucella ceti* y brucelosis en cetáceos. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, art 3,1-22
- Hernández, M., González Barrientos, R., Víquez Ruíz, E., Palacios Alfaro, J.D., Bettoni Rodríguez, G., Charline Vincent, M.G., Roca-Monge, K., Ruiz Villalobos, N., Suárez Esquivel, M. Cordero-Chavarría, M, Chaves Olarte, E., Thomson, N.R., Barquero Calvo, E., Moreno, E., Guzmán Verri, C. (2021). *Brucella* sp. secuencia-tipo 27 asociado con el aborto en el cachalote enano Kogia sima. *Revista europea de investigación de la vida silvestre*, 67(63), 1-5
- OIE (2018). *Manual de la OIE sobre animales terrestres*. Cap. 3.1.4 <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/>

- OMS (2020). Brucelosis <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis>
- Robles, C.A. (2008). *Brucelosis en carneros por Brucella ovis*. Edit. INTA Bariloche.1-27 <http://hdl.handle.net/20.500.12123/10569>
- Robles, C.A. (2009). *Brucelosis caprina*. Ed. Robles, C., INTA Bariloche. 1ra edición, Bariloche, Argentina. 32 pág. ISBN 978-987-521-355-5
- Robles, C., Martinez, A. (2021). Control de la Brucelosis Bovina: Cambios en la legislación actual para acelerar el saneamiento de los rodeos. Edit. INTA. *Presencia* 32(75): 25-28 (Agosto 2021) <http://hdl.handle.net/20.500.12123/10061>
- SENASA (2019). *Brucelosis: Manual de Diagnóstico Serológico (B.abortus, B.melitensis, B. suis)*, 1-65
- SENASA (2019). Resolución 67- 2019. <http://www.senasa.gob.ar/normativas/resolucion-67-2019-senasa-servicio-nacional-de-sanidad-y-calidad-agroalimentaria>
- SENASA (2021). Resolución 77-2021. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-77-2021-347230>
- SENASA (2022). Resolución 57 y 277-2022. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-277-2022-365151>
- SENASA (2015). *Manual de diagnóstico de Brucella ovis*. p.1-219. http://www.senasa.gob.ar/prensa/Home/consulta_publica/2015/219/MANUAL_Brucella_ovis_REv_AMN_15-03-2015_sin_control_de_cambios-1.pdf
- Superintendencia de Riesgos del Trabajo (2023). Guía de actuación y diagnóstico de enfermedades profesionales. Brucelosis. p.1-16 <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/brucelosis.pdf>
- Wanke, M. M. (2004) Brucelosis Canina. *Anim. Reprod. Sci*, 2004 Jul;82-83:195-207. doi: 10.1016/j.anireprosci.2004.05.005. PMID: 15271453.
- Yantorno, M.L. (2018) Estudio de Seroprevalencia de Infección por *Brucella canis* en Veterinarios del Partido de La Plata. Tesis de Maestría. UNNOBA y Hospital General San Martin.1-56

CAPÍTULO 6

Encefalitis; coriomeningitis linfocítica y rabia: actualización

Marianela Patrucco, Miguel Ángel Ayala, Silvana Nora Milocco, María Cecilia Villat

Enfermedades producidas por arbovirus

La OMS adoptó el término arbovirus a mediados del siglo pasado, haciendo referencia a un grupo heterogéneo de virus “transportados por artrópodos” que incluyen miembros de varias familias virales y generan enfermedades con signología diversa. Representan un agrupamiento no taxonómico, de tipo epidemiológico, basado en su transmisión vectorial por artrópodos hematófagos que permiten su perpetuación y mantenimiento en la naturaleza. Se ven involucrados en la transmisión y mantenimiento de las diferentes enfermedades producidas por arbovirus, una gran diversidad de artrópodos hematófagos como jejenes, chinches, mosquitos, garrapatas y flebótomos. Muchas de estas enfermedades son consideradas emergentes/reemergentes a nivel mundial. En las enfermedades comprendidas en este Capítulo, los artrópodos que actúan como vectores pertenecen a varios géneros de la familia *Culicidae* (mosquitos).

La transmisión viral en el artrópodo puede ser vertical u horizontal. En el caso de la transmisión vertical, el vector infectado trasmite el virus a su progenie (transovárica). La transmisión horizontal puede ser venérea (entre artrópodo macho y hembra en la reproducción) u oral a través de la picadura. Esta última es la de mayor relevancia para los arbovirus. En este caso, el vector hematófago adquiere el virus por vía oral al alimentarse de un hospedador virémico con una carga viral lo suficientemente alta como para infectarlo. Una vez en el intestino medio del vector, el virus logra replicar y multiplicarse en las células epiteliales intestinales para luego dirigirse por vía hemolinfática hacia las glándulas salivales. El vector infectado será el encargado de transmitirle la enfermedad a un nuevo hospedador susceptible por la misma vía, utilizando la saliva como vehículo a través de la picadura. El tiempo transcurrido entre la infección del vector y la transmisión del virus a un nuevo hospedador se conoce como Periodo de Incubación Extrínseco y está muy influenciado por la temperatura (es menor a temperaturas altas). Se requiere un número mínimo de partículas virales para que la infección sea efectiva, superando lo que se conoce como Umbral Mínimo de Infección, a partir de la llamada Carga mínima infectante, debido a que no todas las partículas que ingresan al vector llegarán a las glándulas salivales. La

capacidad de los vectores de multiplicar y transmitir arbovirus se denomina Competencia Vectorial, correspondiendo a un grupo de características que convierten al artrópodo en un buen vector, dependiendo de la genética del vector, pero también del virus y de las condiciones ambientales. Los hospedadores susceptibles como aves o mamíferos pueden convertirse en amplificadores virales, es decir, animales que realizan viremias con altas cargas de virus. También, en el caso de aves y roedores, pueden ser generalmente utilizados en la naturaleza como reservorios amplificadores, por poseer ciclos de vida cortos y tasas de fertilidad elevadas que aseguran así, fluida cantidad de animales susceptibles. En ese sentido, las aves paseriformes son las más competentes en ese rol. Para los arbovirus estudiados en este Capítulo, los seres humanos no constituyen un eslabón amplificador, sino que son considerados hospedadores finales y accidentales, no teniendo un rol preponderante en la transmisión viral.

Los ciclos de transmisión de los arbovirus son variados, pudiendo ser simples o más complejos según la cantidad de vectores y huéspedes que involucren. En el ciclo enzoótico, el virus se mantiene en la naturaleza por largos periodos circulando en áreas geográficas definidas entre huéspedes reservorios y vectores transmisores. En el ciclo epizootico/epidémico se involucra a los huéspedes accidentales (hombre y animales domésticos) y a los vectores transmisores que pueden ser los mismos vectores que participan en el ciclo enzoótico o de otro género y especie (vectores puente). Este ciclo de infección puede aparecer y desaparecer de forma abrupta, con morbilidad y mortalidad variada.

Los cambios climáticos y demográficos de los últimos años afectan a las poblaciones de vectores y hospedadores permitiendo el ingreso de arbovirus a ecosistemas urbanos con posibilidad de generar epizootias/epidemias. Las condiciones ambientales determinan la presencia de los vectores y reservorios y con ellos, la distribución geográfica de las enfermedades arbovirales. Los casos aparecen desde el verano hasta el otoño en zonas templadas, pero en zonas tropicales puede presentarse casuística durante todo el año. Los ciclos y sus características serán descritos de manera más detallada en el desarrollo de cada enfermedad.

Encefalomiелitis equina del este, del oeste y venezolana

Definición

Las encefalomiелitis equinas del este (EEE), del oeste (EEO) y venezolana (EEV) son enfermedades infecciosas zoonóticas caracterizadas por generar signología febril y nerviosa de leve a moderada en equinos, humanos y algunas especies de aves. Son producidas por virus de la familia *Togaviridae* y transmisibles a través de la picadura de varias especies de mosquitos.

Se mantienen en un ciclo enzoótico entre vectores artrópodos y huéspedes naturales dentro de áreas geográficas con condiciones ecológicas definidas, pero hay ocurrencia de ciclos epizooticos que involucran a équidos y al ser humano causando la enfermedad con morbilidad variable.

Sinonimias

Encefalitis equinas; encefalitis del este, del oeste y de Venezuela; enfermedad del sueño; locura equina.

Etiología

Los virus de la EEE, EEO y EEV pertenecen al género *Alphavirus*, familia *Togaviridae*. Los tres virus están estrechamente relacionados, pero son antigénica y genéticamente diferentes. Son esféricos, de 60 a 70nm, envueltos por una bicapa lipídica derivada de la célula huésped, con espículas en su superficie formadas por glicoproteínas (E1 y E2). La nucleocápside es icosaédrica y está compuesta por proteína C. El genoma ARN es no segmentado y de polaridad positiva. Una parte codifica para 4 proteínas no estructurales (P1-P4), que forman un complejo enzimático necesario para la replicación viral y el resto del genoma, codifica para las proteínas de la cápside y las glicoproteínas. Son poco resistentes en el medioambiente y fácilmente cultivables en embrión de pollo y cultivos celulares.

El virus de la EEE fue clasificado antigénica y genéticamente en dos subtipos hasta la actualidad. Las variantes del subtipo presente en Norteamérica son más patógenas que las variantes del subtipo aisladas en Centroamérica y América del Sur.

El virus de la EEO forma un complejo antigénico integrado por 14 virus estrechamente relacionados y es el único de este complejo que causa enfermedad en humanos. A su vez, posee subtipos enzoóticos y epizooticos.

El complejo viral de la EEV contiene 6 subtipos virales que poseen reacciones serológicas similares pero diferentes características antigénicas y comportamiento biológico. Las variantes AB (antes consideradas variables separadas) y C del subtipo I son altamente patógenas para el hombre y los equinos y responsables de las epizootias/epidemias producidas hasta el momento. El resto de las variantes del subtipo I (D, E y F) y de los subtipos II, III, IV, V y VI son cepas enzoóticas no patógenas para equinos y poco patógenas para humanos. Cabe aclarar, que está en duda el comportamiento enzoótico de la variante I E ya que logró aislarse de equinos muertos por encefalitis en México en la década del '90.

Distribución geográfica

El virus de la EEE tiene una gran distribución en América. Está presente en el este de Canadá y zonas del centro este de EE. UU., México, Centroamérica, Islas del Caribe y América del Sur. Históricamente han ocurrido epizootias y epidemias en estas regiones, aunque la casuística ha aumentado en las últimas décadas. En Argentina fue aislado en la década del '30 e identificado en el año 50. Desde entonces, ha causado epizootias esporádicas en el norte centro del país

que, si bien no produjeron casos en humanos, se registró evidencia serológica de infección. No se han notificado casos en equinos en nuestro territorio desde fines de la década del '80, pero si se han notificado en países fronterizos.

El virus de la EEO circula en el oeste de Canadá y EE. UU, México, Centroamérica y el sur del continente. En Argentina se registraron epizootias desde 1900 en zonas templadas del país. La última notificación había sido a finales de la década del '80, pero en noviembre de 2023 inició un brote que rápidamente se extendió por varias regiones del país declarando el estado de emergencia sanitaria en todo el territorio. Se presentaron casos confirmados tanto en équidos como en humanos durante ese período.

En cuanto a la EEV, está distribuido a lo largo de las regiones tropicales y subtropicales de América afectando países como Colombia, Venezuela, Ecuador, Bolivia, Perú, Brasil, Surinam, Trinidad y Tobago, todos los países de Centroamérica, México, EE. UU, Cuba y República Dominicana. Se caracteriza por su velocidad para extenderse a otras áreas y fue responsable de grandes epizootias y epidemias en algunos de estos países. Las cepas epizooticas están presentes principalmente en Colombia y Venezuela, pero también se han registrado casos en EE. UU.; en el resto de los países circulan cepas enzoóticas. Si bien, nuestro país está libre de cepas epizooticas, se ha descripto la circulación de cepas de subtipo enzoótico (VI). Pero, hoy en día, es considerada una enfermedad exótica para Argentina.

Epidemiología

En el caso de la **EEE**, el virus circula en el ciclo natural entre aves y mosquitos ornitófilos (*Culiseta* spp) (Figura 6.1). Cuando las condiciones ambientales así lo permiten, diferentes especies de mosquitos como *Ochlerotatus* spp, *Culex* spp y *Aedes* spp entre otros, pueden convertirse en vectores puente e infectar a humanos y especies domésticas. Las aves actúan como reservorios amplificadores presentando viremias con altas cargas virales. En estos animales se ha comprobado la transmisión directa por picaje y canibalismo, principalmente en el caso de los faisanes; también a partir de secreciones y excreciones, tales como en el caso de los emús, en tanto, los pollos y las palomas, no son competentes para transmitir el virus. El virus se ha encontrado, además, en otros animales tales como roedores, algunos reptiles y anfibios en algunos países de América del Sur. Los equinos y el hombre no desarrollan viremias lo suficientemente altas como para transmitirlo a los mosquitos y se los considera huéspedes accidentales finales, si bien en algunos equinos se puede desarrollar una viremia transitoria. Se han informado, además, casos en ovejas, cerdos, vacas y perros. No hay transmisión directa entre equinos y hombre.

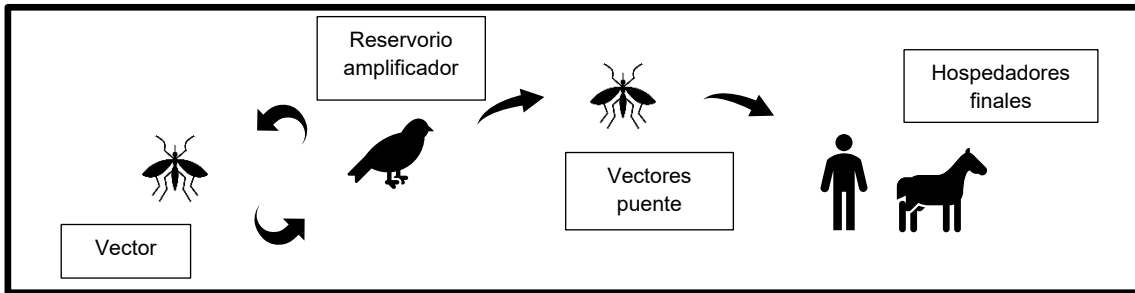


Figura. 6.1 Ciclo del virus de la EEE

Los huéspedes amplificadores propuestos para la **EEO** son las aves (principalmente gorrión y secundariamente, otras passeriformes y faisanes) que mantienen el ciclo junto con *Culex* spp. Este artrópodo es un vector enzoótico, pero también epizoótico/epidémico ya que es ornitófilo, pero en épocas cálidas puede alimentarse de mamíferos. Las liebres pueden formar parte de un ciclo enzoótico secundario con otro vector (*Aedes* spp), que también se alimenta de mamíferos. Esta especie presenta viremias prolongadas, generalmente asintomáticas, por lo que se convierte en reservorio amplificador. Se ha encontrado el virus también en otros pequeños mamíferos como ratas y conejos. El equino y el hombre, de igual manera que en la EEE, son huéspedes accidentales finales y no transmiten el virus a los mosquitos. No hay transmisión directa entre equinos y hombre (Figura 6.2).

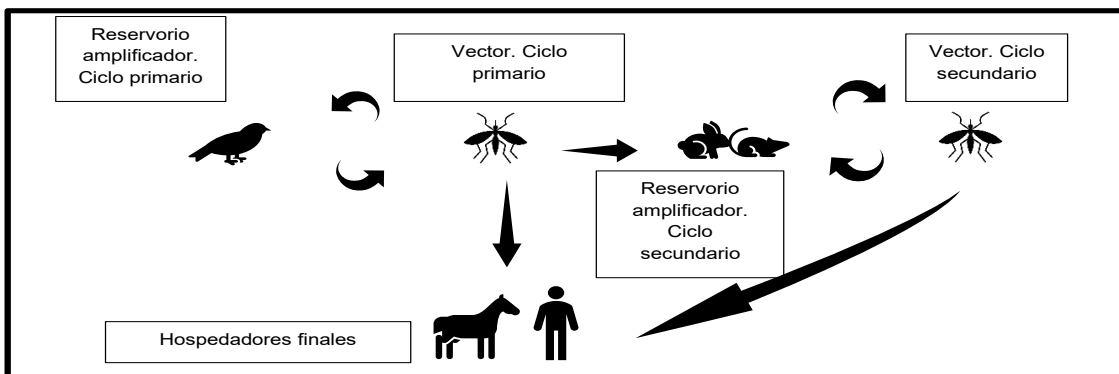


Figura. 6.2 Ciclo del virus de la EEO

Por último, para el virus de **EEV** (Figura 6.3), el ciclo enzoótico se mantiene entre pequeños roedores y vectores (*Culex* spp). Estas variantes enzoóticas no producen encefalomiелitis en equinos (salvo un caso aislado comprobado en México), pero pueden producir enfermedad clínica en humanos. En el ciclo epizoótico, en tanto se involucran vectores *Aedes* spp y *Psorophora* spp junto con los equinos que, a diferencia de las otras encefalitis, actúan como hospedadores amplificadores por presentar viremias de título elevado siendo responsables del mantenimiento de estas cepas en la naturaleza. Está en discusión si otras especies domésticas pueden ser transmisores del virus, como bovinos y cerdos. El hombre es un huésped accidental terminal,

pero puede raramente transmitir el virus a los mosquitos durante las primeras 72h de viremia. La transmisión entre equinos no está comprobada.

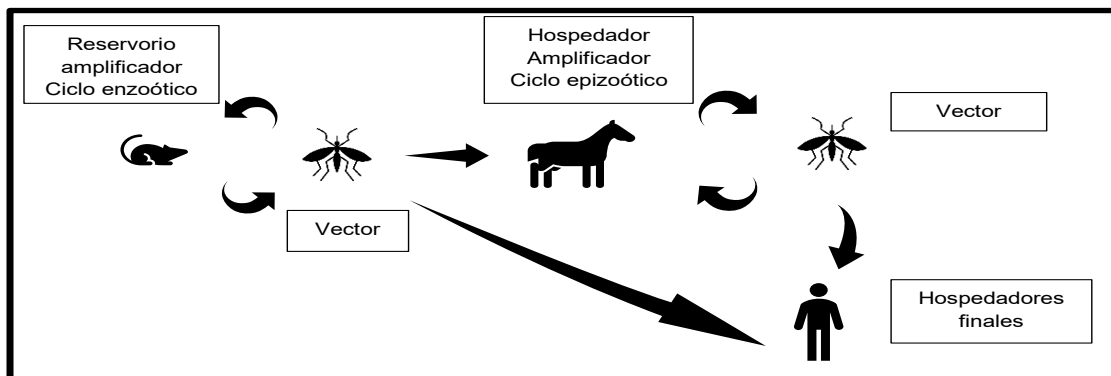


Figura. 6.3 Ciclos de cepas enzoóticas y epizooticas de virus de la EEV

La enfermedad en los animales

Los equinos son muy susceptibles a los virus de las tres encefalitis, presentando inicialmente, signos inespecíficos que pueden confundirse con otras enfermedades, tales como fiebre, decaimiento, anorexia y envaradura. La enfermedad puede progresar a signología nerviosa con alteraciones locomotoras, ataxia, caminar en círculos, hiperexcitabilidad, ceguera, somnolencia, déficit propioceptivo, rigidez en el cuello y parálisis laríngea y faríngea. Pero en el caso de la EEO, generalmente no progresan de este punto. La tasa de mortalidad para EEE es casi del 90% en los caballos con encefalitis, le sigue EEV con una mortalidad del 50%, en tanto en el caso de EEO, la enfermedad tiene mayores probabilidades de ser asintomática o leve con una tasa de mortalidad más baja que las demás. El período de incubación en equinos para EEE puede ser de 2 a 14 días, aunque generalmente es más corto, incluso 24h; en EEV, también es corto, entre 1 a 3 días, mientras que para EEO tiende a ser más largo, pudiendo llegar a 3 semanas.

En las aves, tales como faisanes y patos infectados con el virus de EEE puede presentarse fiebre, decaimiento, diarrea, ataxia, temores, parálisis de las extremidades y movimientos en círculos; en los emús se presenta con alta mortalidad y signos gastrointestinales, en tanto que en otras aves puede ser asintomática o presentar enfermedad clínica leve. La enfermedad clínica se informa con menor frecuencia en aves infectadas con el virus de la EEO. Los periodos de incubación son variables para cada especie, pero abarcan un rango de 1 a 15 días.

La enfermedad en el hombre

El hombre es más susceptible al virus de la EEE, presentando una tasa de mortalidad de 30 a 40% en las regiones endémicas. Comienza de manera súbita, con fiebre, escalofríos, y mialgia.

Los pacientes que no desarrollan signología neurológica se recuperan de la enfermedad sin mayores dificultades. En aquellos con síntomas nerviosos aparece irritabilidad, deficiencia neurológica focalizada, rigidez de cuello, confusión, somnolencia o estupor, desorientación, temblores, convulsiones y parálisis. Además, se pueden observar signos gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea. Los niños pueden desarrollar edema generalizado junto con la parálisis y es más frecuente que la signología neurológica inicie sin signos prodrómicos. En los jóvenes la enfermedad puede tener un curso bifásico, con aparente recuperación y cese de la fiebre para luego desarrollar encefalitis. En niños y pacientes jóvenes, así como en adultos mayores, la mortalidad es mayor con una tasa de 3 a 14%, siendo frecuentes las secuelas en los que sobreviven. En otros casos, también pueden aparecer infecciones asintomáticas, habiéndose observado seroprevalencia sin registro de enfermedad.

Los pacientes con EEO, si bien presentan signos similares, éstos suelen ser más leves. La signología nerviosa es de rara aparición, ocasionalmente se pueden observar signos respiratorios y generalmente, se observa una buena recuperación de los afectados. En los adultos, suele ocurrir un curso asintomático. En muy contados casos, la enfermedad puede ser mortal.

En el caso de EEV, la infección con cepas enzoóticas generalmente produce enfermedad clínica leve, mientras que las cepas epizooticas suelen presentar cuadros más graves que inician con signos inespecíficos para luego desencadenar los signos nerviosos.

El periodo de incubación en el hombre para los tres virus es generalmente de 2 a 15 días.

Diagnóstico

Como sucede en otras enfermedades, el diagnóstico presuntivo es inicialmente clínico y epidemiológico. Para arribar a un diagnóstico definitivo es necesario el uso de pruebas de laboratorio.

Si se busca la detección del agente viral las opciones son aislamiento celular, métodos moleculares buscando material genético y detección de antígenos. Para realizar el aislamiento viral con tipificación, la muestra adecuada para el virus de EEE y EEV es encéfalo (con un máximo de 5 días entre inicio de signos y muerte del animal) aunque también puede aislarse de otros tejidos como hígado y bazo. El virus de EEO difícilmente logra aislarse a partir de muestras de encéfalo ya que la aparición de signos clínicos nerviosos coincide con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y como la viremia coincide con los episodios febriles, la muestra de sangre es la más adecuada, en este caso. Los cultivos celulares que más se utilizan son de fibroblastos de embrión de pollo, líneas celulares de riñón de mono verde africano (Vero), de riñón de conejo (RK-13), o de riñón de hámster recién nacido (BHK-21). Las cepas aisladas se pueden tipificar con RT-PCR, IFD o IFI o con la prueba de la neutralización por reducción de placas que utiliza anticuerpos contra virus específicos. Para diagnosticar mediante la detección de material genético viral se utiliza la prueba de RT-PCR. En tanto, para realizar la detección antigénica, las pruebas utilizadas serán ELISA de captura de antígeno (para vigilancia en mosquitos con virus de la EEE) e Inmunohistoquímica sobre tejidos fijados.

También se pueden realizar determinaciones de anticuerpos (Ac) mediante pruebas serológicas como ELISA (no se recomienda en animales vacunados) y Neutralización por reducción de placas, que es la más específica y distingue infección para cada uno de los 3 virus. Otras opciones son FCT (es la menos útil ya que los anticuerpos que detecta aparecen tarde y no persisten) e inhibición de la hemoaglutinación (IHA). En todos los casos hay que tener en cuenta el historial de vacunación. Las muestras son pareadas y un aumento del título de Ac en 4 o más veces es considerado positivo. Puede ocurrir que la toma de muestra sea posterior al pico de producción de Ac y no se logre un incremento del título necesario. Por eso se recomienda aplicar varios métodos de identificación del agente a una misma muestra clínica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial varía con la especie y la zona geográfica en que se encuentre, teniendo en cuenta otras enfermedades endémicas en la región. Los signos clínicos son inespecíficos durante el inicio y luego similares para todas las encefalitis. No hay signos patognomónicos que nos orienten a diferenciar una de otra solo con el diagnóstico clínico. En equinos, debemos hacer diagnóstico diferencial con el resto de las encefalitis producidas por arbovirus y otras virosis como rabia, rinoneumonitis viral equina, anemia infecciosa equina, peste equina africana y enfermedad de Borna. Se debe mencionar enfermedades bacterianas como tétanos y botulismo y enfermedades parasitarias por nemátodos, babesiosis, tripanosomiasis y toxoplasmosis. También intoxicación y otras etiologías no infecciosas.

Tratamiento y Prevención

No existe tratamiento específico, es sintomatológico y se basa en el sostén del paciente según la gravedad del cuadro, tanto en el hombre como en los animales.

Hay vacunas disponibles comercialmente para los tres virus causantes de las encefalitis equinas. Son vacunas de uso veterinario a virus inactivado (EEE y EEO) o a virus atenuado (EEV). Se presentan formuladas combinadas o solas. Las disponibles y producidas en Argentina son contra el virus de la EEE y EEO, estando preparadas con multiplicación viral en cultivo celular, inactivadas. La vacunación contra el virus de la EEV está prohibida en nuestro territorio por considerarse libre de la enfermedad, pero se utiliza en otros países.

En nuestro país, por Res. N° 617/2005 se establecía la vacunación obligatoria contra los virus de EEE y EEO, previa a un traslado o movimiento de los équidos. La vacuna debía aplicarse con un mínimo de 15 días de anticipación al traslado y tenía validez anual. Hasta ese momento, según la OMSA, Argentina era el único país americano que contaba con vacunación obligatoria en equinos domésticos, en el resto de los países del continente la vacunación no era obligatoria y las acciones estaban dirigidas a notificación de casos, vigilancia

de rutina y control de fronteras. En el año 2016, esta resolución fue reemplazada por la Res. N°521/2016 dictaminando así, la no obligatoriedad de vacunación contra estas enfermedades equinas por considerarse al caballo como hospedador final que no pone en riesgo a otros animales de la misma especie o a humanos.

Tras el brote producido en 2024 la vacunación volvió a ser obligatoria como se establece en la Res. N°115/2024 para équidos de más de dos meses de edad, 15 días previos al movimiento. La vacunación es anual y debe ser registrada por profesional veterinario. Todos los Servicios Oficiales de los diferentes países recomiendan inmunizar a los équidos y realizar un control de vectores predominantemente en poblaciones de riesgo (zonas húmedas, templadas, donde conviven aves, mosquitos y equinos).

En Argentina es una enfermedad de denuncia obligatoria según Res. 153/2021. Los resultados positivos durante el último brote fueron confirmados por diagnóstico clínico, epidemiológico y de laboratorio.

Encefalitis del Nilo Occidental

Definición

La encefalitis del Nilo Occidental es una enfermedad infecciosa zoonótica producida por un virus de la familia *Flaviviridae* caracterizada por generar signología febril y en ocasiones encefalitis o meningoencefalitis en las especies susceptibles. Es transmitida por mosquitos del género *Culex* y afecta principalmente a aves, siendo estas su reservorio en la naturaleza. Los equinos, el humano y algunas otras especies de mamíferos, reptiles y anfibios son huéspedes accidentales. Está presente en Argentina.

Sinonimia

Fiebre del Nilo Occidental, encefalitis del oeste del Nilo.

Etiología

El virus del Nilo occidental (VNO) pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Es un virus ARN de 50nm de diámetro, monocatenario de sentido positivo, posee simetría icosaédrica y es envuelto, tiene proteínas estructurales (C en la cápside, M en la membrana y E en la envoltura) y no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Está incluido en un complejo junto a otros virus tales como el virus de la encefalitis de San Luis. Existen al momento dos

linajes genéticos: el linaje 1 que incluye 3 clados (1a, 1b y 1c), contiene las cepas virales responsables de los brotes más recientes, siendo las 1a las más virulentas y responsables de encefalitis graves en varias especies y el linaje 2, que generan infecciones más leves, aunque no están exentos de provocar enfermedad neuroinvasiva, demostrándose que la virulencia dependía más de la cepa viral que del linaje; en estudios recientes, se encontraron nuevas cepas que sugieren que podría haber hasta 8 linajes. Se inactiva por desinfectantes comunes, luz ultravioleta, rayos gamma y temperaturas entre los 30 y 56°C.

Distribución geográfica

Es una enfermedad de distribución mundial, a excepción de la Antártida. Localizándose ampliamente en el continente africano, desde donde se originaron las cepas que hoy se encuentran en todo el mundo. Fue aislado por primera vez en Uganda en 1937, presentándose posteriormente casos en pacientes humanos en Europa y Sudáfrica desde mediados del siglo pasado. El primer registro de la enfermedad en el continente americano fue a fines de los '90 en EE. UU y desde entonces se continúan reportando casos. En algunas zonas de Europa ocurren hasta la actualidad brotes epidémicos. En Latinoamérica, los casos humanos y animales son escasos y no ha habido epidemias/epizootias significativas hasta el momento. En Argentina, el primer reporte de caso fue en 2006 en tres equinos en Bs. As. y Entre Ríos. En 2010, se registró un pequeño brote en equinos en Córdoba. En tanto, en humanos en los últimos años se han registrado casos en algunas provincias del país. Desde el año 2000 en adelante, la casuística se ha elevado a nivel mundial, convirtiéndose en una importante amenaza para la salud pública.

Epidemiología

El virus circula en el ciclo natural, entre las aves y su vector principal el *Culex* spp., si bien también se ha encontrado en géneros como *Aedes* que pueden considerarse vectores potenciales. Experimentalmente, se comprobó la transmisión a partir de otros artrópodos como garrapatas y piojos, pero no se cree que tengan un rol epidemiológico significativo. Los reservorios naturales y amplificadores son las aves, pudiendo persistir en algunas especies por más de 3 meses, lo que lleva a la supervivencia del virus durante el invierno. Estos animales cumplen un rol fundamental en la distribución de la enfermedad por ser huéspedes migrantes que pueden transportar el virus a regiones distantes. En zonas endémicas, el virus circula entre aves amplificadoras y vectores con un ciclo enzoótico y cuando las condiciones ambientales así lo permiten, los vectores lo transmiten a equinos, humanos y otros huéspedes accidentales, pasando a ser un ciclo epizoótico. Los humanos y el equino tienen viremias limitadas, por eso implican el final de la cadena; en cambio, otros animales como el gato, cocodrilo, algunas especies de ranas y

algunas especies de ardillas presentan niveles de viremia más altos, estando aún su rol epidemiológico en discusión.

El virus también se puede transmitir, aunque en menor importancia, mediante canibalismo (aves rapaces y cuervos) y picaje, mediante la ingesta de vectores infectados en el caso de especies insectívoras y por transmisión horizontal a través de la eliminación por materia fecal y orina de especies diversas como algunas aves, roedores y reptiles. En humanos, también se han encontrado casos de personas enfermas que trabajaban en criaderos de pavos, por lo que no se descarta la posibilidad de dicha transmisión fecal-oral o por exposición de mucosas al agente viral, además de otras vías como a partir de transfusión de sangre y donación de órganos, transmisión transplacentaria y por lactancia; en tanto, en el caso de los mamíferos carnívoros se ha observado que pueden contraerlo al ingerir tejido animal infectado.

La enfermedad en los animales

Como dijimos anteriormente, las aves son el reservorio natural de la enfermedad y son importantes para la amplificación del virus. Muchas son asintomáticas y algunas, pueden tener signología leve o grave. Los signos son variados e incluyen depresión, anorexia, plumaje erizado, falta de coordinación, temblores, parálisis o paresias, nistagmo, movimientos opistótonos y muerte. Algunos animales pueden morir dentro de las primeras 12h sin signos clínicos aparentes más que decaimiento. En otros casos, la muerte se presenta tras la viremia lo que permite a más mosquitos alimentarse de esa ave convaleciente.

En cuanto a los mamíferos, principalmente en los equinos, la mayoría de los cursos suelen ser asintomáticos. Cuando la enfermedad se desarrolla clínicamente, aparece anorexia, depresión y signología neurológica con ataxia, debilidad, parálisis en miembros, dificultad en la deglución, rechinar de dientes, temblores faciales, deambulación sin rumbo, convulsiones y marcha en círculos. Pueden verse afectados los pares craneales con edema facial por dificultad al sostener la cabeza. La fiebre no siempre está presente. Los animales que se recuperan lo hacen a partir de los primeros 7 días y generalmente la recuperación es total, dependiendo esto de la gravedad del cuadro. Se han registrado varios casos de enfermedad en especies mamíferas como ovejas, vacas, perros y lobos entre otras, así como también serología positiva sin manifestaciones clínicas.

En reptiles y anfibios, la signología es la misma; los más afectados son los cocodrilos.

El periodo de incubación es aproximadamente de 3 a 15 días para todas las especies.

La enfermedad en el hombre

La mayoría de las personas infectadas suelen ser asintomáticas, sin embargo, cuando la enfermedad se desarrolla puede presentarse signología leve similar a una gripe o, en el menor

porcentaje de los casos, aparecer signos neurológicos graves. En la forma leve, denominada como fiebre del Nilo occidental, los signos más comunes son fiebre, cefalea, dolor muscular, anorexia, náuseas, odinofagia, diarrea, vómitos, dolor de garganta y conjuntivitis; también pueden presentarse lesiones dérmicas eruptivas y adenomegalia en regiones limitadas del cuerpo. Dichos signos clínicos resuelven en aproximadamente 1 semana, o en casos más graves puede aparecer fatiga crónica. En la forma neurológica grave, denominada como encefalitis o meningoencefalitis del Nilo occidental, la enfermedad afecta tejido nervioso generando por tanto dichas lesiones con signos asociados, apareciendo fiebre, dolor de cabeza, rigidez en la nuca y fotofobia con alteración de la conciencia, ataxia, incoordinación, temblores que puede desembocar en convulsión y muerte. Otro signo recurrente es la parálisis flácida aguda (síndrome polio-like) que puede presentarse con o sin signos prodrómicos y progresa con rapidez; se presenta con asimetría y puede afectar brazos y piernas; puede estar acompañado de dolor muscular en la zona lumbar y/o funcionamiento anómalo de vejiga e intestino. Los pacientes pueden requerir asistencia mecánica por parálisis respiratoria. Pueden verse afectados también, los pares craneales tales como el nervio óptico y estructuras oculares. La recuperación es variable según la gravedad del cuadro. La probabilidad de padecer la enfermedad neurológica aumenta en personas inmunosuprimidas, con comorbilidades y mayores de 70 años.

El periodo de incubación es aproximadamente de 2 a 15 días para ambas presentaciones.

Diagnóstico

Como en toda enfermedad infecciosa, se realizará un diagnóstico presuntivo basándonos en la signología clínica y luego se podrá arribar a un diagnóstico definitivo mediante pruebas de laboratorio. Para lo cual, al igual que en las anteriores encefalitis, se puede realizar la determinación del agente viral por aislamiento con tipificación, métodos moleculares buscando material genético y detección de antígenos. El aislamiento es más fácil en aves que en caballos, ya que en las primeras las viremias son más largas y con mayor título viral. Las muestras recomendadas son encéfalo y medula espinal para equinos y corazón, hígado y encéfalo para aves. También pueden realizarse aislamiento a partir de mosquitos. Las líneas celulares que más se utilizan son las RK-13 y células Vero, seguidas de BHK-21 y células de riñón de cerdo. También se puede hacer aislamiento primario en embrión de pollo o en líneas celulares de *Aedes* (C6/36) y luego pasajes a cultivos celulares de mamíferos. La confirmación del aislamiento de cepas se logra mediante tinción indirecta con anticuerpos fluorescentes de cultivos infectados o mediante métodos de detección del ácido nucleico (RT-PCR). Para la detección de material genético viral se utiliza RT-PCR a partir de muestras de encéfalo en equinos o encéfalo, corazón e hígado en aves. En tanto, la detección antigénica utilizando Inmunohistoquímica sobre tejidos fijados, es mucho más efectiva para el caso de las aves que en equinos.

Para detección de Ac se utilizan pruebas serológicas como ELISA de captura con IgM y ELISA con IgG (puede generar reacción cruzada con otros flavivirus), IHA, neutralización por reducción de placas (es la de mayor especificidad) y neutralización vírica (NV) por micro título.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en los caballos es similar a los mencionados para las otras encefalitis. En aves se puede mencionar enfermedad de Newcastle, influenza aviar y encefalitis equina del este.

Tratamiento y Prevención

Al igual que en las otras encefalitis, no hay tratamiento específico para esta enfermedad. Las acciones médicas están dirigidas al soporte del paciente y control de signos asociados.

Al momento, no existen vacunas para humanos aprobadas, sin embargo, hay algunas en instancia de ensayo clínico. Para uso en equinos están disponibles una vacuna de VNO inactivada con formalina derivada de cultivos de tejidos, una vacuna de VNO con vectores vivos, una vacuna de ADN del VNO y una vacuna quimérica.

La encefalitis producida por VNO está citada en la lista del Código Sanitario para los Animales Terrestres de OMSA, razón por la cual, los países miembros están comprometidos a mantener sistemas de vigilancia e información para declarar los casos detectados. Es una enfermedad de declaración obligatoria según la Res. 153/2021 de SENASA, formando parte también del Listado de Eventos de Notificación Obligatoria (ENO) del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de la República Argentina.

Encefalitis de San Luis

Definición

La encefalitis de San Luis (ESL) es una enfermedad infecciosa zoonótica caracterizada por presentar signología nerviosa en las especies susceptibles. Es producida por un virus de la familia *Flaviviridae* y transmitida por mosquitos del género *Culex*. Afecta principalmente a aves, siendo éstas su reservorio en la naturaleza. Los humanos y equinos son huéspedes accidentales. Está presente en Argentina.

Sinonimias

Enfermedad de Saint Louis (ESL); encefalitis letárgica tipo C.

Etiología

El virus de la encefalitis de San Luis pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Es un virus ARN de 50nm de diám., monocatenario de sentido positivo. Posee simetría icosaédrica y es envuelto. Está incluido en un complejo viral junto a otros virus entre los que se incluye el virus de la encefalitis del Nilo Occidental. Posee cepas de variada virulencia.

Distribución geográfica

La enfermedad fue descubierta en Saint Louis, EE. UU, en 1933. Actualmente, se distribuye desde el sur de Canadá hasta Argentina y no está presente fuera del continente. En nuestro país se aisló por primera vez en la década del '60 a partir de dos pacientes con enfermedad febril aguda. En años siguientes se detectó en aves (torcazas) y mosquitos. El primer brote de esta encefalitis en humanos se produjo en 2005 en Córdoba y luego en Buenos Aires en 2010. En nuestro país, según estudios serológicos, la distribución es amplia en la población general pero los casos de encefalitis no son frecuentes y se diagnostican esporádicamente.

Epidemiología

El virus de la ESL se mantiene en el ciclo natural entre aves que son el reservorio amplificador y el mosquito vector *Culex spp* aunque también participan otros géneros. Estudios realizados en Argentina determinaron que, en nuestro territorio, el principal vector es *Culex quinquefasciatus* y los principales reservorios aviares son la torcaza, la torcacita y el gorrión, entre otros. El equino y el hombre, de igual manera que en otras encefalitis arbovirales, son huéspedes accidentales finales y no transmiten el virus a los mosquitos.

La enfermedad en los animales

La infección en los animales, tanto aves como equinos, es generalmente asintomática. Los signos nerviosos aparecen en pocas ocasiones.

La enfermedad en el hombre

En el hombre, la enfermedad suele también, ser asintomática. En caso de presentarse signología puede desarrollarse un síndrome febril con cefalea (cefalea febril) con recuperación completa a los pocos días o presentarse meningitis aséptica con fiebre y cefaleas que puede progresar a meningoencefalitis con disfunción neurológica. La severidad de la enfermedad se incrementa con la edad. El registro de casos fue escaso hasta el 2000 donde aumentó en varias provincias de nuestro país. Esto se puede asociar a la aparición de nuevas cepas más patógenas y al aumento de poblaciones de reservorios en zonas urbanas y periurbanas.

El periodo de incubación se extiende de 4 a 21 días, siendo por lo general de 5 a 15 días.

Diagnóstico

Una vez establecido el diagnóstico presuntivo con base clínica y epidemiológica, se deben realizar pruebas de laboratorio que lo confirmen. Al igual que en otras encefalitis virales, es posible realizar aislamiento viral durante el período agudo de la enfermedad e identificación del agente con técnicas RT-PCR del LCR. Las pruebas serológicas se utilizan en el periodo convaleciente con esta misma muestra o con suero. Las de mayor utilización son ELISA con muestras pareadas, IHA y NV (es la más específica). Las pruebas serológicas pueden presentar reacción cruzada con otros flavivirus.

Tratamiento y Prevención

No hay tratamiento específico para esta enfermedad, se realiza tratamiento paliativo y de sostén del paciente. No existen vacunas disponibles comercialmente.

La encefalitis de San Luis no está citada en la lista del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OMSA, pero forma parte del Listado de ENO del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, República Argentina.

Medidas generales de control de enfermedades producidas por arbovirus

La única manera de prevenir la transmisión de enfermedades por arbovirus a los seres humanos y animales, o de controlar una epizootia/epidemia una vez que ha empezado, es reducir la exposición de la población frente al vector. El principal componente de cualquier Programa de prevención y control de las enfermedades de transmisión vectorial es la educación a la población

acerca de cómo se transmiten las enfermedades y cómo prevenir o reducir el riesgo de la exposición al vector. Existen algunas precauciones que los individuos pueden tomar para reducir dicha exposición, como evitar picaduras de mosquitos en épocas y horarios de actividad de vectores, principalmente en primavera-verano en horas crepusculares; no realizar actividad al aire libre en esos momentos y en caso de hacerlo, utilizar repelente con N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET) y ropa que cubra piernas y brazos, en lo posible. También se aconseja utilizar mosquiteros y evitar retener recipientes con agua estancada en las casas para reducir fuentes larvarias mediante reducción de criaderos; mantener limpias las viviendas y peri domicilios (drenar o rellenar charcos, pantanos o canales sin uso), limpiar los baldíos. En tanto, el control de las poblaciones de mosquitos adultos mediante la aplicación aérea de insecticidas se reserva generalmente como un último recurso por ser el más caro.

Enfermedad de Borna

Definición

La enfermedad de Borna es una enfermedad infecciosa, vírica, zoonótica, de curso crónico y progresivo, producida por un *Bornavirus* y transmitida por su reservorio natural, la musaraña, a otras especies entre las que encontramos ovejas, caballo y el hombre. Causa encefalitis no supratentorial con signología neurológica asociada.

Sinonimias

Encefalomiелitis europea; enfermedad de la cabeza acalorada de los caballos; enfermedad de los caballos locos.

Etiología

Es un virus perteneciente a la familia *Bornaviridae*, género *Bornavirus*, envuelto, esférico con ARN monocatenario de polaridad negativa. Mide aproximadamente 80 a 100nm. Su núcleo es denso y posee una membrana externa con espículas. No produce efecto citopático. Afecta principalmente neuronas y células gliales en menor medida. Se logra inactivar con temperaturas mayores a 56°C, pH menor a 5 o superior a 12; también es sensible a detergentes, solventes orgánicos, formaldehído y radiación ultravioleta, pero es resistente a la desecación.

En total son 16 virus agrupados en 8 especies. Hasta la actualidad, se han identificado solo tres bornavirus, agrupados en 2 especies que afectan mamíferos con potencial zoonótico, que

son el virus de la enfermedad de Borna 1 (BoDV-1) y virus de la enfermedad de Borna 2 (BoDV-2) en la especie 1 y el *Bornavirus de Ardilla variegata*-1 (VSBV-1) en la especie 2. Las otras 5 especies incluyen 12 virus que afectan a las aves y 1 a reptiles.

Distribución geográfica

La infección por el virus de la enfermedad de Borna se describió en el siglo 18 por primera vez en caballos tras un brote de enfermedad neurológica mortal en la ciudad alemana de Borna. El virus fue hallado en regiones de Europa, Japón, China, Australia y EE. UU, pero actualmente solo es endémico entre reservorios en algunas zonas de Alemania, Austria, Liechtenstein y Suiza. En Argentina es una enfermedad exótica.

Epidemiología

La fuente de infección y reservorio principal de la enfermedad es la musaraña, mamífero pequeño y salvaje, semejante a los ratones, aunque no es un roedor. Los roedores y los topillos también pueden ser reservorio secundario de la enfermedad.

El virus, aparte de su reservorio natural, puede infectar un gran número de vertebrados como caballos, ovejas, monos, vacas, cabras, conejos, ciervos, llamas, alpacas, gatos, ratas, ratones, jerbos y perros. Como comentamos anteriormente, también se han descubierto bornavirus aviares que afectan a esta especie animal.

El agente es eliminado mediante secreciones nasales, saliva y por medio de la orina y heces del huésped infectado. Hasta el momento, se cree que la principal vía de transmisión natural es la respiratoria porque el virus inhalado ingresa por vía nasal y llega al epitelio olfatorio desde donde utiliza los nervios para dirigirse hacia el encéfalo por vía axonal. En algunas especies de roedores se comprobó la transmisión transplacentaria. En el caso del hombre, las vías de transmisión propuestas son la vía respiratoria por inhalación, así también como las mordidas y arañazos provocados por animales infectados, la transmisión a través de donación de órganos (se registraron casos de encefalitis fatales en pacientes trasplantados a partir de un donante asintomático seropositivo). Esta es la única vía de transmisión interhumana comprobada hasta el momento. Experimentalmente, se logró comprobar la vía intracerebral, intramuscular, subcutánea, intradérmica e intravenosa en roedores y otras especies animales.

Patogenia

El virus ingresa generalmente, por cavidad nasal y tiene una replicación primaria en el neuroepitelio olfatorio. Luego, se produce una migración al encéfalo mediante transporte axonal. Allí,

forma cuerpos de inclusión dentro de las neuronas afectadas llamados de Joest-Degen, que son característicos de la enfermedad. Posteriormente, difunde de manera radial utilizando los nervios periféricos. Afecta principalmente el tallo y los hemisferios cerebrales provocando encefalitis no supurativa con infiltrado mononuclear.

La enfermedad en animales

El curso de la enfermedad suele ser asintomático y es frecuente encontrar Ac en animales sanos. También se pueden presentar manifestaciones clínicas neurológicas leves o graves como encefalitis aguda que lleva a la muerte del animal. Los signos clínicos varían con la especie y la edad, pero de manera general se describe: cambio de comportamiento (ansiedad, agresividad, hiperactividad, separación del rebaño, decaimiento), anorexia, parálisis y ataxia. Los caballos y ovejas afectadas gravemente por la enfermedad generalmente mueren dentro de las 5 semanas del inicio de los signos, y los sobrevivientes quedan con secuelas de por vida.

El periodo de incubación es generalmente de 2 a 3 meses, pero está influenciado por factores como cepa viral, vía de ingreso, edad y estado inmunológico del animal.

La enfermedad en el hombre

En humanos solo se han detectado casos asociados al virus de Borna mamífero. El primer caso reportado y confirmado de encefalitis en humanos fue en 2015, a causa de virus VSBV-1, antes desconocido, en tres cuidadores de *Ardilla variegata* en Alemania. En 2018, en el mismo país, se notificaron 3 casos de encefalitis mortal asociada al virus BoDV-1 en pacientes trasplantados de un donante seropositivo que falleció sin signología asociada.

La notificación de casos de encefalitis asociada a este virus es esporádica, pero el desenlace en pacientes con signología clínica suele ser mortal. Es una enfermedad con alta letalidad. En estudios realizados en los últimos años se ha encontrado seroprevalencia variable en la población general de diferentes regiones de Europa, lo que lleva a pensar que la infección puede ser también asintomática en muchos casos. Por otro lado, hay numerosos estudios que intentaron asociar la presencia de Ac contra este virus en pacientes con desórdenes psiquiátricos o neurológicos no infecciosos, pero aún no se pudo comprobar causalidad. En los casos donde aparece signología clínica, se presenta fiebre, decaimiento, falta de apetito, dolor abdominal, pudiendo derivar en signología nerviosa como entumecimiento, vértigo, dolor de cabeza, ataxia y alteración del comportamiento. Los signos empeoran y la enfermedad progresa llevando a la muerte. El periodo de incubación es aproximadamente de 3 meses.

Diagnóstico

El diagnóstico, al igual que en el resto de las encefalitis, es primero clínico y epidemiológico. En base al diagnóstico presuntivo se realizan las pruebas de laboratorio necesarias. En este caso se puede realizar examen histopatológico en muestras de encéfalo para observación de cuerpos de inclusión.

Las pruebas serológicas más utilizadas son ELISA e IF en suero y LCR. También es posible buscar material genético viral mediante RT-PCR en sangre periférica, aunque carece de valor diagnóstico por sí solo, ya que las viremias son bajas, pudiendo utilizarse en conjunto con la clínica y la serología. El diagnóstico definitivo es posible post mortem mediante demostración del virus con marcadores virales en tejido cerebral mediante detección de antígeno viral por inmunohistopatología y/o ARN viral con hibridación in situ o RT-PCR. Puede realizarse también aislamiento viral, aunque este diagnóstico es muy lento.

Tratamiento y Prevención

El tratamiento es sintomático y varía según los signos presentes. La ribavirina es un antiviral que demostró interferir con la replicación viral del virus de Borna, aunque por sus efectos secundarios su uso es controversial.

No existen a la fecha vacunas disponibles eficaces para prevenir la enfermedad. Hasta 1990 la vacunación en Alemania era obligatoria, pero luego cayó en desuso por resultar ineficiente.

Se deben tomar medidas de prevención general en las instalaciones basadas en evitar el contacto de los animales de producción (especialmente caballos y ovejas) con animales reservorios y sus excretas. En cuanto al hombre, se aconsejan medidas de higiene personal tras el contacto con animales potencialmente infectados y evitar el acúmulo de basura o dejar comida a disposición que favorezca el ingreso de roedores u otro reservorio en los hogares. En Europa no es enfermedad de declaración obligatoria ni en humanos ni en animales.

Coriomeningitis linfocítica

Definición

La coriomeningitis linfocítica (CML) es una enfermedad zoonótica viral producida por un *Arenavirus*. Es de severidad variable y se transmite a través del contacto con roedores. El ratón doméstico común (*Mus musculus*) es el reservorio principal del mismo y en menor medida el hámster. En el hombre, produce una enfermedad bifásica febril autolimitante. En casos graves, los pacientes pueden presentar encefalitis, meningitis aséptica o meningoencefalitis; las

infecciones por este virus en mujeres embarazadas pueden provocar muerte fetal o defectos congénitos, ya que se ha reconocido como un teratógeno importante. Puede afectar al personal de laboratorio que trabaja con roedores, animales trasplantados con tumores, líneas celulares de roedores, y propietarios de mascotas infectadas con el virus. Además, el virus puede alterar los resultados de las investigaciones, tanto *in vivo* como *in vitro* y en estudios experimentales de interacciones virus-huésped.

Historia

El virus de la CML (VCML) fue aislado por Charles Armstrong mientras intentaba determinar el agente responsable de una epidemia de encefalitis que se produjo en St. Louis y Kansas City, EE. UU. en el verano de 1933. Durante muchos años se consideró al ratón como principal responsable en la transmisión, hasta que, en la década de 1960, hubo tres epidemias en EE. UU., cuya fuente de infección fueron hámsteres sirios, utilizados como animales de laboratorio y como mascotas.

Sinonimia

Coriomeningitis linfocitaria; enfermedad de Armstrong.

Distribución geográfica

Se presume que está presente en todos los continentes (excluyendo la Antártida) basado en la distribución de su huésped principal. En Argentina, se notificó por primera vez a comienzos de la década de 1970, por la presencia de anticuerpos en el hombre y en roedores, y por el aislamiento de una cepa del virus en la Provincia de Córdoba. En Lituania, Alemania y EE. UU. las presentaciones más comúnmente identificadas fueron con hidrocefalia y coriorretinitis. A principios de 2021, debido a una plaga de ratones en Australia, se reportaron casos positivos de la enfermedad.

Hospedadores

Los ratones silvestres (*Mus musculus*) son los principales huéspedes y reservorios de este virus, pero a los ratones de laboratorio y los hámsteres sirios también se los considera huéspedes naturales importantes. El hombre, monos, perros, conejos, cobayos, ratas y pollos también son susceptibles al VCML. Este virus infecta también numerosas líneas celulares y tumores que se usan para trasplantes.

Epidemiología

El VCML es endémico en ratones salvajes; un estudio epidemiológico determinó que el 9% de los ratones capturados en las zonas urbanas de Baltimore (EE. UU.) están infectados con el virus. En tanto, estudios serológicos realizados en humanos demostraron que aproximadamente el 5% de los adultos estadounidenses poseen anticuerpos contra el VCML, lo cual indica una exposición e infección previas. Los humanos pueden adquirir el virus durante cualquier estación, pero la mayoría de las infecciones ocurre a fines del otoño y principios del invierno, por el movimiento estacional de los ratones hacia los hogares humanos durante la estación fría. Se desconoce la incidencia de la infección congénita debido a que este agente no está incluido dentro de los controles prenatales. Las altas prevalencias de ratones infectados y humanos seropositivos sugieren que la infección congénita por VCML es una enfermedad infra diagnosticada y que el virus es responsable de más casos de enfermedades congénitas neurológicas y oftalmológicas de lo que se ha reconocido previamente.

Etiología

El VCML, es un virus ARN de cadena simple, bisegmentado, de amplia distribución mundial. Perteneció al género *Mammarenavirus*, es decir, *Arenavirus* que afectan a los mamíferos. Este género se divide en dos grandes grupos: virus del Viejo y del Nuevo Mundo, que incluyen virus patógenos productores de fiebres hemorrágicas en humanos, tales como el virus de la Fiebre de Lassa, endémico en África, y el virus Junín (JUNV), agente causal de la Fiebre Hemorrágica Argentina, entre otros. El VCML es considerado prototipo de los arenavirus del Viejo Mundo y ha sido ampliamente utilizado como modelo experimental dada su alta homología génica y antigénica con el virus de la Fiebre de Lassa.

Existen muchas cepas de este virus que varían en su patogenicidad. Las utilizadas con fines experimentales son WE, E-350 y CA 1371.

El VCML y otros miembros del género *Arenavirus* tienen características únicas ultraestructurales. Los viriones son pleomórficos, con un diámetro de 50-300 nm (media, 110-130 nm) y constan de una envoltura membranosa con proyecciones de superficie que rodean un interior que contiene gránulos (ribosomas del huésped que miden 20-25 nm de diám.), se observan también inclusiones intracitoplasmáticas. Como nombramos anteriormente, poseen un genoma ARN de cadena simple, bisegmentado; el segmento S (small) codifica la nucleoproteína (N) y una glicoproteína precursora (GPC) que por clivaje post transduccional origina dos glicoproteínas de la envoltura viral (GP1 y GP2), relacionadas con polipéptidos únicos presentes en la envoltura externa de estos virus, que son diferentes para cada uno de ellos y sirven para su identificación, y el segmento L (large) codifica la ARN polimerasa y una pequeña proteína con capacidad de unión a metales.

Son sensibles a disolventes lipídicos, detergentes y desinfectantes como el formaldehído. Se inactivan rápidamente a valores de pH inferiores a 5.5 y superiores a 8.5.

Transmisión

El curso de la infección por el VCML del ratón depende del huésped y del organotropismo del virus. Bajo ciertas condiciones, produce una infección pantrópica y puede estar presente en sangre, LCR, orina, secreciones nasofaríngeas, heces y tejidos de huéspedes naturales y posiblemente en humanos. En colonias endémicas de ratones y hámsteres, la infección se transmite en el útero o tempranamente en el período neonatal, produciendo una infección persistente caracterizada por una viremia crónica y viruria sin signos clínicos significativos. En consecuencia, la cama y otros fómites contaminados pueden ser fuentes importantes de infección para humanos, como se demostró en numerosos brotes entre técnicos de animales de laboratorio. La exposición de ratones adultos inmunocompetentes suele dar lugar a una infección transitoria con seroconversión, aunque se puede desarrollar una infección persistente con emaciación luego del agotamiento inmunitario. Esto difiere del hámster que puede permanecer infectado en forma persistente sin importar la edad de exposición.

Una de las mayores amenazas en los bioterios de experimentación es la introducción del virus a través de trasplantes tumorales o inoculación de líneas celulares contaminadas.

La infección en humanos se produce por manipulación de tejidos, fluidos o fómites contaminados y mordeduras. La transmisión aérea está bien documentada. En el caso de infecciones en el hombre asociadas con hámsteres domésticos, la tasa de infección va a depender del tipo de alojamiento y de su ubicación en el hogar. Las jaulas de alambre abiertas se correlacionaron con la tasa más alta de infección, mientras que las cajas profundas y las peceras se asociaron con una tasa de infección más baja. De manera similar, la colocación de jaulas en un área de alta actividad humana se asoció con mayores casos de infecciones, y aquellas ubicadas en áreas con poca actividad (por ejemplo, el sótano) dieron como resultado un contagio casi nulo de los ocupantes. Además, se reportaron casos de infecciones en individuos que no tuvieron contacto físico directo con hámsteres infectados, sino que simplemente entraron en las salas donde se alojaban los animales. Estos hallazgos sugieren que la transmisión aérea juega un papel importante en la infección humana. La transmisión de persona a persona se ha documentado a través de la transmisión materno-fetal y el trasplante de órganos sólidos.

Signología en los animales

Su nombre se debe a la coriomeningitis linfocítica inducida en múltiples especies, después de la inoculación intracerebral experimental. Teniendo en cuenta que se informaron pocos brotes

naturales en colonias de ratones, podemos deducir que las infecciones asintomáticas en adultos pueden ser las más comunes.

Los signos clínicos en ratones varían mucho, según la cepa del virus, la cepa del ratón y la edad de los ratones en el momento de la infección, pero se reconocen generalmente dos formas de la infección natural:

1. Infección persistente o crónica: Esta forma se origina cuando la infección se produce en el útero o a los pocos días después del nacimiento. Hay viremia y liberación del virus durante toda la vida del animal. Los ratones presentan retraso del crecimiento y entre los 7-10 meses de edad, se produce una glomerulonefritis por inmunocomplejos, emaciación, pelo hirsuto, postura encorvada, ascitis y muerte de algunos animales.

2. Infección aguda: Esta forma ocurre cuando la infección es adquirida luego de la primera semana de vida (después del desarrollo del aparato inmune). Si bien se produce una viremia, no hay liberación del virus. El resultado es la muerte en unos pocos días o semanas, o la recuperación total del animal.

En los hámsteres, las infecciones naturales se consideran subclínicas, pero en inoculaciones experimentales del virus se observó viremia persistente, glomerulonefritis progresiva y disminución del tamaño de camada. Los hámsteres adultos suelen ser asintomáticos, mientras que los infectados a temprana edad pueden presentar retraso en el crecimiento, debilidad, conjuntivitis, deshidratación y/o temblores.

Signología en humanos

La infección por VCML da como resultado una enfermedad bifásica. El período de incubación es de 1 a 3 semanas. El inicio de los síntomas ocurre entre 8–13 días después de la exposición. Los primeros síntomas pueden durar de 5–7 días. El 33% son asintomáticos y el 50% tiene enfermedad febril sin afectación neurológica. En la primera fase los signos clínicos son: fiebre, falta de apetito, cefalea retrorbitaria, dolores musculares, malestar general, náuseas y/o vómitos, linfadenopatía y erupción maculopapular. Después de unos días de recuperación, pueden comenzar los síntomas de la segunda fase, que incluyen signos neurológicos, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, cambio en el estado mental (letargo, coma). Otros hallazgos menos frecuentes son: orquitis, miocarditis, artritis, parotiditis y neumonitis. En proporción minoritaria aparece meningitis aséptica. Rara vez se presenta encefalitis franca, parálisis ascendente, parálisis bulbar, mielitis transversa u otros signos neurológicos. Las secuelas neurológicas no son habituales en los pacientes con meningitis, pero se observan en hasta el 33% de los casos con encefalitis.

Las mujeres que se infectan con el virus durante el embarazo pueden transmitir la infección al feto. Las infecciones que ocurren durante el 1er trimestre pueden dar como resultado muerte fetal o aborto espontáneo. Las infecciones en el 2do y 3er trimestre pueden provocar defectos de nacimiento, que incluyen: ceguera (la coriorretinitis es un hallazgo común en los niños), retraso en el desarrollo, hidrocefalia y epilepsia.

En pacientes trasplantados con órganos infectados, la inmunosupresión juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Se observa: encefalopatía, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal/hepática, rechazo del órgano trasplantado, coagulopatía, trombocitopenia, y muerte.

Diagnóstico

Las pruebas de confirmación para el VCML incluyen: detección de anticuerpos IgM e IgG en el LCR y el suero; RT-PCR; cultivo viral de LCR.

Para la infección congénita por el VCML, es posible que los bebés ya no tengan el virus, por lo que se utilizan los niveles de IgM e IgG.

Los hallazgos comunes en el LCR incluyen: aumento de los niveles de proteínas, pleocitosis linfocítica, disminución de los niveles de glucosa.

Aunque se estima que la mayoría de los casos humanos son inaparentes, es importante incorporar el estudio de VCML al diagnóstico diferencial en los síndromes neurológicos y en enfermedades febriles indiferenciadas. También sería importante incorporarlo como estudio de rutina en mujeres embarazadas, ya que el virus puede atravesar la placenta y provocar una infección que puede ser fatal para el feto.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático. Las medidas necesarias dependen de la gravedad de la enfermedad. Si se desarrolla meningitis aséptica, encefalitis o meningoencefalitis, los pacientes deben ser hospitalizados y se puede considerar el tratamiento con ribavirina o antivirales.

Los medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, corticosteroides) se pueden considerar en determinadas circunstancias.

Rabia: actualización

En esta parte del Capítulo haremos hincapié en el estudio de las variantes de virus rábico de murciélago, incorporando el registro de un caso de Rabia humana producido por dicha variante, detectado en la localidad de Coronel Suárez, Provincia de Buenos Aires, Argentina y confirmado en mayo de 2021, tras ser identificado mediante secuenciación genética viral, así también como las últimas actualizaciones en la prevención que hoy se aplican.

Dentro de los principales grupos de virus que afectan el sistema nervioso de los animales y el hombre, virus neurótrofos zoonóticos, el virus de la rabia es el único representante de la familia *Rhabdoviridae*.

Definición

La rabia, también denominada hidrofobia o lisa, es una enfermedad infecciosa neurotrópica zoonótica, de origen viral, caracterizada por afectar al SNC de todas las especies de mamíferos, incluido el hombre, produciendo una encefalomiелitis aguda con signología nerviosa, excitativa o paralítica dependiendo de la especie afectada, con curso indefectiblemente fatal, en la mayoría de los casos. Usualmente, es transmitida por la mordedura de un animal eliminador del virus de la rabia. Se trata de una zoonosis de distribución mundial, con reservorios múltiples, que puede ser inmutoprevenible tanto en animales como en humanos, siendo dicha inmunización el factor fundamental para su control.

La rabia se considera una enfermedad emergente porque ha reaparecido con nuevos genotipos virales. Es una enfermedad de denuncia obligatoria.

Etiología

Los virus causantes de la rabia pertenecen a la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. Son virus envueltos por una membrana lipídica y por lo tanto lábiles a las condiciones ambientales y sensibles a la mayoría de los antisépticos, en especial a aquellos que reducen la tensión superficial. Presentan ARN monocatenario no segmentado, de sentido negativo, que codifica para las cinco proteínas constituyentes del virión: nucleoproteína (N), que induce Ac precipitantes, fijadores de complemento y también participantes en las pruebas de IF e inmunoperoxidasa; fosfoproteína (P); polimerasa (L); proteína de matriz (M) y glicoproteína (G). Ésta última tiene la doble condición de intervenir en la patogenicidad viral y a su vez constituir el antígeno que induce la producción de una respuesta inmune protectora en el individuo vacunado.

El virión tiene forma de bala, mide 180 nm de largo por 75-80 nm de ancho. Puede multiplicarse en el encéfalo de los mamíferos por inoculación intracerebral; por adaptación, desarrolla en embrión de pollo, células BHK, fibroblastos de embrión de pollo, y cultivo de células de neuroblastoma de ratón. Puede mantenerse activo varios días a 4 °C y 5 o más años a -70°C o liofilizado y mantenido a 4 °C. Resiste variaciones de pH entre 5 y 10. Se inactiva por la luz ultravioleta, el calor, los solventes de los lípidos, la cetrimida, los detergentes y las soluciones jabonosas. Sale de las células por gemación, liberándose al sobrenadante de los cultivos celulares. En las neuronas infectadas provoca la formación de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos acidófilos, diferenciados, teñidos con el colorante de Sellers de color rojo violáceo, llamados corpúsculos de Negri que corresponden a los lugares donde el virus es ensamblado. Aparecen en las células cerebrales infectadas por el virus rábico, aunque en un porcentaje de las muestras no se presentan (0,01 %).

Genotipo, variantes y ciclos del virus de la rabia en Argentina

Entre los miembros del género *Lyssavirus*, encontramos las siguientes especies: virus de la rabia (Serotipo 1 (ST1)); virus Lagos-Bat (ST 2); virus Mokola (ST 3); virus Duvenhage (ST 4); virus EBL 1 (European Bat Lyssavirus 1) (ST 5); virus EBL 2 (European Bat Lyssavirus 2) (ST 6) y virus ABL (Australian Bat Lyssavirus) (ST 7). El virus de la rabia (ST1) produce esta enfermedad en los mamíferos, incluido el hombre, siendo muy raro en aves; en tanto, los demás serotipos son agentes productores de encefalitis en diferentes especies.

Dentro del virus de la rabia, también debemos diferenciar diversos genotipos que conforman los denominados ciclos, entendiéndose por tal a la circulación del virus en un determinado ámbito a partir de sus reservorios naturales. Los ciclos se clasifican, en función de las características de dichos reservorios en ciclo terrestre (genotipos adaptados a mamíferos terrestres) y ciclo aéreo (genotipos adaptados a mamíferos aéreos quirópteros (murciélagos hematófagos y no hematófagos: insectívoros y frugívoros)) y, en función de la distribución geográfica de la enfermedad, en ciclo urbano y ciclo rural o silvestre. Pero, tanto el ciclo urbano como el rural, pueden contener virus que circulan mediante ciclos terrestre y aéreo. En Argentina, así como en toda América, se encuentra presente hasta el momento, solo el virus rábico genotipo 1, causante de la gran mayoría de las muertes humanas por rabia.

A su vez, dentro de este mismo serotipo 1 (virus de la rabia), existen diferencias estructurales en la proteína N que al ser detectadas por Ac monoclonales permiten establecer 11 variantes antigénicas distintas, cada una adaptada a determinados reservorios. Las diferentes variantes antigénicas encontradas en el país, así como su distribución geográfica, son orientativas, ya que cualquiera de las variantes virales tiene capacidad potencial para infectar a diferentes especies de mamífero en su ciclo aéreo urbano (CAU) o rural (CR). En el caso de las variantes 4, 6 y otras, suelen encontrarse como reservorios en los murciélagos insectívoros *Tadarida brasiliensis* (CAU), *Lasiurus cinereus* (CAU y CR) y *Myotis* spp, *Eptesicus* spp e *Histiotus* spp. (CAU).

Si bien los genotipos de *Lyssavirus* presentan una marcada restricción de especie, pueden producir el fenómeno de transmisión a hospederos ocasionales llamado *spill over* (desbordarse), por el cual un genotipo adaptado a un reservorio de uno de los ciclos puede infectar a un individuo perteneciente a una especie de otro ciclo.

CAU (variantes 4, 6 y otras): En este ciclo, el reservorio está constituido por murciélagos insectívoros, orden *Quiróptera*, dentro de los cuales el más común es el *Tadarida brasiliensis*.

Una vez controlado el ciclo terrestre urbano (variante 1), es importante considerar el ciclo aéreo como potencial riesgo para la población humana y animal. Así lo demuestran los casos presentados en perros y gatos por contacto con murciélagos infectados. La rabia animal puede afectar a carnívoros silvestres y quirópteros, los que a su vez pueden transmitirla a otros carnívoros y a herbívoros domésticos (bovinos, ovinos, caprinos) y a través de ellos, a los humanos; o en forma directa, desde quirópteros a humanos.

Período de incubación

Es variable. En perros, gatos y hurones domésticos/ferrets (*Mustela putorius furo*) desde 10 días a 365 días, con un promedio de 30 a 60 días. En animales de importancia económica (ADIE) desde 25 a 150 días. En mamíferos silvestres, incluidos los quirópteros: se desconoce el comportamiento biológico del virus en estos animales. En humanos, desde menos de dos semanas hasta más de un año, con un promedio de 2 a 4 meses. Los parámetros más importantes que determinan esta variabilidad son el tiempo en que el virus permanece en el sitio de entrada, la riqueza en terminaciones nerviosas de ese sitio, la distancia entre éste y el SNC, la velocidad del transporte axonal, la profundidad de la herida, la patogenicidad del genotipo/variante viral, la especie animal, la carga viral inoculada y el estado inmune del individuo.

Signos clínicos en murciélagos de todas las especies

Los murciélagos que presentan cambios etológicos como volar durante el día (comportamiento no habitual de la especie), aquellos caídos (vivos o muertos) y/o imposibilitados de volar deben considerarse como sospechosos de sufrir infección con virus de la rabia (Figura 6.4).

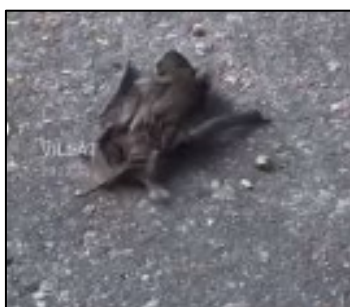


Figura. 6.4. Murciélago hallado vivo con signología nerviosa

La Figura 6.5 muestra la lesión presentada en un humano por la mordedura de un murciélago, mientras dormía.



Figura 6.5 Mordedura de murciélago en un caso humano

Diagnóstico de la rabia

El diagnóstico de la rabia comprende dos etapas que son complementarias. La primera, corresponde al diagnóstico presuntivo o sospecha de la enfermedad efectuada por el veterinario, y la segunda, al diagnóstico de laboratorio con el que se confirma o se descarta la misma.

Diagnóstico clínico

La observación clínica solamente permite determinar la sospecha, ya que la signología presentada puede variar de una especie a otra o entre individuos de la misma especie. No se debe completar el diagnóstico solo con la observación clínica y epidemiológica, ya que hay varias enfermedades neurológicas, trastornos genéticos, nutricionales y tóxicos, en la que los signos clínicos compatibles con la enfermedad pueden estar presentes.

Diagnóstico de laboratorio

Hay procedimientos de laboratorio estandarizados internacionalmente para las muestras colectadas postmortem de los animales sospechosos.

Las técnicas de laboratorio se aplican preferentemente al tejido extirpado del SNC, fragmentos de hipocampo (Asta de Ammón), corteza cerebral, cerebelo y bulbo raquídeo considerados tradicionalmente como material de elección para el estudio. Históricamente, se utilizaban tres pruebas clásicas: Investigación de los corpúsculos de Negri, IFD y el Ensayo Biológico en ratón (EB) por inoculación intracerebral, las que se pueden complementar, en los casos positivos, con la tipificación del virus actuante por prueba de Ac monoclonales o pruebas de PCR (RT-PCR). La investigación de los corpúsculos de Negri mediante la coloración de Sellers, se ha dejado de utilizar por su baja sensibilidad, dado que alrededor del 15% de los casos no presentan estos cuerpos de inclusión en el cerebro. Actualmente, en la rutina diagnóstica se realizan las pruebas de IFD y el EB, ya que ambas poseen una alta sensibilidad y especificidad analítica y como nombramos anteriormente, se puede realizar también RT-PCR de manera complementaria.

Muestras para laboratorio de diagnóstico de rabia

Los murciélagos deben remitirse enteros. El acondicionamiento de las muestras para pequeñas especies se realizará remitiéndolas refrigeradas y en tres recipientes, acompañadas de un protocolo o planilla de remisión de muestras. El recipiente primario, en el que se ubica la muestra, debe ser de plástico rígido con tapa hermética (preferentemente a rosca), de unos 500 ml (no usar frascos de vidrio) (Figura 3). Cada recipiente primario debe envolverse en material absorbente (algodón o papel absorbente) en cantidad suficiente como para absorber la totalidad de los líquidos en caso de rotura. El recipiente secundario, en el que se ubica el o los recipientes primarios, cada uno envuelto en material absorbente, debe ser de plástico rígido o de metal, con tapa hermética. Las tapas a rosca se reforzarán con medios eficaces tales como tela adhesiva, cinta de enmascarar, cinta de embalar, y el recipiente terciario, en el que se ubica el o los recipientes secundarios debe ser rígido y estanco, sugiriéndose una caja de Telgopor, cuya tapa deberá sellarse apropiadamente.

para asegurar un cierre seguro y hermético a fin de conservar correctamente las muestras. Rodeando a los recipientes secundarios, se ubicarán refrigerantes para mantener la temperatura entre 4-8°C. La planilla de remisión debe estar protegida por una doble bolsa plástica sellada herméticamente pudiendo ubicarse dentro del recipiente terciario. La muestra debe llegar al laboratorio dentro de las 48 h de remitida (Figura 6.6).



Figura 6.6. Recipiente primario conteniendo murciélago sospechoso.



Figura 6.7. Izquierda: Procedimientos para recolección y envío de murciélago sospechoso. Derecha: Caja de Telgopor utilizada como recipiente terciario.

Anatomo e histopatología

No hay lesiones anatomopatológicas específicas. Histopatológicamente, aparece encefalitis no supurativa. En el citoplasma de las neuronas del Asta de Ammón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo se observan los cuerpos de inclusión de Negri, cuya aparición confirma la enfermedad, pero la ausencia de estos **no** la excluye, ya que como nombramos anteriormente, un 15% de los casos de rabia pueden no presentarlos.

En función de los resultados obtenidos, una muestra se define como **positiva** cuando la IFD es positiva, EB: positivo y PCR: positiva; IFD: negativa, EB: positivo; IFD: positiva, EB: negativo, PCR: positiva; y es **negativa** cuando: IFD: negativa, EB: negativo y PCR: negativa.

Vigilancia, prevención y control.

La vigilancia, prevención y el control de la rabia se basan fundamentalmente en el eslabón animal, ya que, a excepción de la posibilidad de infección por aerosoles en trabajadores de laboratorios donde se manipula el virus rábico o en personal de los centros municipales de zoonosis donde se manipulan las muestras para vigilancia epidemiológica, el humano adquiere la enfermedad a través del contacto (mordedura, lamido) con el animal infectado.

La rabia es un modelo para aplicar el concepto de “Una salud”, postulando la integración y colaboración de la salud humana, veterinaria y ambiental como herramientas para intervenir en la prevención y control de la enfermedad.

Medidas de prevención

Las medidas de prevención de la rabia animal comprenden varias acciones a realizar, se citan como más importantes, la vacunación antirrábica y la tenencia responsable de animales.

Vacunación antirrábica:

La vacunación antirrábica es de carácter obligatorio en perros y gatos e incluye una primovacuna a los 3 meses de edad y revacunaciones anuales. Corresponde al tenedor responsable del animal el cumplimiento de esta exigencia legal. El certificado de vacunación antirrábica extendido y firmado por un profesional veterinario privado habilitado o perteneciente a centros de vacunación públicos oficiales constituye el comprobante del cumplimiento de esta obligación.

Vacunas: Se utilizan actualmente:

1. A virus inactivado.
 - 1.a) Vacunas antirrábicas producidas en cultivos celulares. La línea celular, BHK es la más utilizada.
 - 1.b) Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales lactantes, vacuna CRL (cerebro de ratón lactante) o Fuenzalida-Palacios.
2. A virus atenuado (se utilizan en Europa y en EE. UU para la vacunación de animales silvestres).
3. Recombinante.

Situación actual en Provincia de Buenos Aires

En la Provincia de Buenos Aires, la rabia es una enfermedad zoonótica de comportamiento endémico, hoy en día, exclusivamente de las variantes de virus rábico de ciclo aéreo. Los reservorios naturales y especies de mayor riesgo de transmisión, como nombramos anteriormente, son los quirópteros insectívoros. No se registra circulación viral de la variante terrestre desde fines de la década del '80, cuyos reservorios son los caninos y felinos domésticos, motivo por el cual, desde el año 2018, se puso en vigencia la Res. 1223 del Ministerio de Salud de la Nación, referida a los nuevos lineamientos de profilaxis post exposición antirrábica. En ese sentido, ante un accidente producido por mordida de murciélagos, caninos y/o felinos, se deben seguir determinadas pautas para ver si corresponde o no, realizar el tratamiento antirrábico en humanos.

Como no todas las lesiones que producen los animales se consideran de riesgo de contraer la enfermedad, es necesario, definir como accidente potencialmente rábico (APR) a aquel evento sanitario que se haya producido en personas, y genere cualquier tipo de herida (mordedura, rasguño) o lamido de mucosas o de piel herida, que se haya producido por animales con rabia confirmada o animales con sintomatología compatible, por animales silvestres especialmente murciélagos, zorros, monos, cuatíes o por perros, gatos, hurones domésticos imposibles de observar o no vacunados.

La decisión de la profilaxis antirrábica humana post exposición, dependerá del criterio médico y acciones conjuntas entre el médico actuante y el veterinario municipal que será responsable de desarrollar las actividades del Programa Provincial de Control de la rabia (PPCR), para ello, realizará el estudio epidemiológico del animal en cuestión, priorizando la búsqueda de los animales mordedores y la observación antirrábica correspondiente. En ese sentido, para favorecer la comunicación entre el sector humano y el veterinario, se desarrolló un formulario de notificación, “Denuncia de accidente por mordedura de animales”, instrumento de comunicación de acciones sanitarias que circula entre ambas áreas, para certificar y avalar en ambos sectores, la decisión tomada bajo determinados criterios normativos.

Las situaciones posibles de APR son, herida producida por caninos y felinos **sin** antecedentes epidemiológicos de riesgo, no sospechosos y disponibles para la observación antirrábica de 10 días, conforme Ley 8056/73, e independientemente de la gravedad de las lesiones, no se debe realizar la profilaxis post exposición, a excepción de los casos en que, durante el periodo de observación, el animal presente signos neurológicos o muera. Contrariamente, si la herida fue producida por caninos y felinos **con** antecedentes epidemiológicos de riesgo como es la procedencia de área endémica de rabia terrestre, con signos clínicos compatibles y disponibles para realizar la observación antirrábica de 10 días, e independientemente de la gravedad de las lesiones, se indicará e **iniciará** profilaxis post exposición y se **suspenderá** si al finalizar de la observación, el animal no presenta síntomas clínicos compatibles. Cuando la herida haya sido producida por caninos y felinos **con** antecedentes epidemiológicos de riesgo, con signos clínicos compatibles con la enfermedad y/o muerte del animal, se remitirá al Centro de zoonosis correspondiente al municipio donde residiera la mascota, la cabeza para derivar al Laboratorio de

diagnóstico, y se **iniciará** la profilaxis post exposición. Si el resultado del laboratorio de diagnóstico fuera negativo, está indicado **suspender** el tratamiento. Cuando la herida haya sido producida por caninos y felinos **no** disponibles para realizar la observación antirrábica, animales silvestres y murciélagos, se **iniciará** la profilaxis post exposición ya que el animal es “no observable”. En caso de no haber habido contacto con la boca o saliva de un animal sospechoso o si hubo contacto, sin evidencia de lesiones en piel o mucosas, **no se realizará** profilaxis post exposición. En mordeduras de roedores, lagomorfos (conejos, liebres, etc.) y/o herbívoros, **no se realiza** profilaxis post exposición.

Profilaxis antirrábica

Existen diferentes protocolos aprobados para realizar la profilaxis antirrábica en humanos. La utilización de estos dependerá del tipo de vacuna antirrábica disponible:

Para vacunas a cultivo celular de uso humano, se puede utilizar el esquema de “Essen modificado” de 4 dosis (los días 0, 3, 7 y 14 a 28) o el de “Zagreb” (dos dosis el día 0, y refuerzos los días 7 y 21).

En el caso de tener alto riesgo de exposición, por ejemplo, contacto con murciélago, administrar gammaglobulina en el sitio de la lesión, a razón de 20 UI/kg, dentro de los 7 días de post exposición. Esto está contraindicado si el paciente tuvo un tratamiento antirrábico anterior.

La solicitud de tratamientos antirrábicos post exposición (completos) se realizan a los Departamentos de Zoonosis Urbanas y Rurales, pertenecientes a la Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, presentando las planillas de accidentes por mordedura de cada paciente, con las firmas conjuntas del Médico humano actuante y el Veterinario del Centro de Zoonosis local, que realizó el análisis epidemiológico de cada caso.

Siempre que se inicie la profilaxis post exposición, el área de epidemiología correspondiente, debe notificar el evento al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) en el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA), a la mayor brevedad posible, seleccionando dentro del grupo de eventos: RABIA, evento: APR (Accidente Potencialmente Rábico), para cumplir con la norma vigente.

Es imperioso mantener una estrecha comunicación con el Centro de Zoonosis municipal, para localizar el animal mordedor y empezar la observación antirrábica correspondiente, según indicaciones de la Ley provincial 8.056, Decreto Reglamentario 4.669/73 de prevención y control de la rabia.

Caso de rabia humana variante murciélago en Provincia de Buenos Aires

En la Semana Epidemiológica 20, fue confirmado un caso de rabia humana variante murciélago transmitida por un gato en la Provincia de Buenos Aires. Ante este acontecimiento, el Ministerio de Salud sugirió acciones a desarrollar en todo el país que incluyeron fortalecer la cobertura

vacunal contra Rabia en caninos y felinos; reforzar en casos animales la vigilancia epidemiológica de Rabia animal y fortalecer la vigilancia epidemiológica de los APR.

En la semana epidemiológica (SE) 18 del año 2021 había sido reportado dicho caso en la localidad de Coronel Suárez, Provincia de Buenos Aires, a través del SNVS-SISA. La paciente era una mujer de 33 años, que comenzó con un cuadro clínico con debilidad en miembros superiores y alteración de la sensibilidad que se inició el día 18 de abril. Posteriormente, se sumaron signos de excitación psicomotriz, cefalea, fotofobia, alteración sensorial y midriasis que evolucionaron al estado de coma, con desenlace fatal el 13 de mayo. Interrogado el entorno familiar de la paciente, surgió como antecedente un APR, por mordedura de un gato callejero el día 6 de marzo, al que no pudo realizarse el seguimiento, ni observación antirrábica. El gato se contagió la enfermedad de un murciélago y la transmitió a la paciente. Dos meses más tarde, se remitieron muestras ante mortem de suero, LCR y biopsia de piel de la nuca, con resultado negativo. El 18 de mayo se recibió el resultado confirmando la detección de genoma del virus de la rabia (RT-PCR en tiempo real -LN34-) en muestras post mortem de médula espinal, hipocampo y cerebelo. La Figura 6.8 muestra la evolución cronológica del caso.

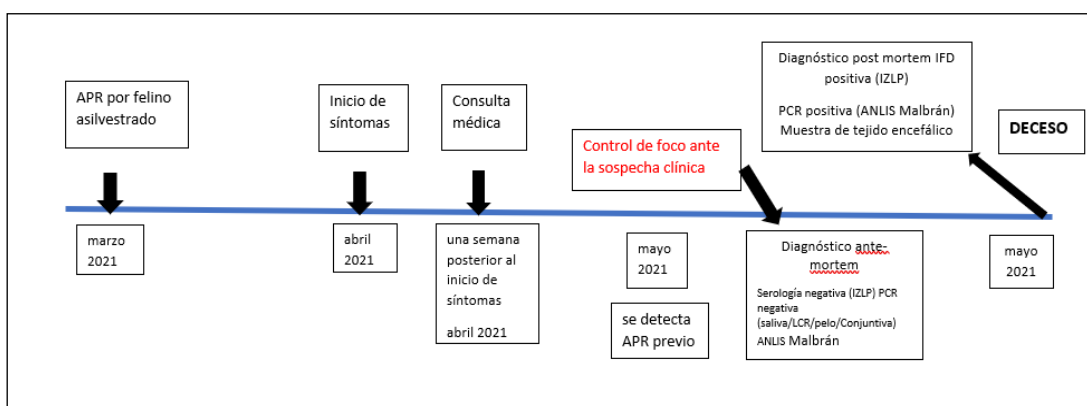


Figura 6.8. Evolución cronológica del caso de Rabia humana confirmado

A partir de este evento, en Prov. de Bs As y con el conocimiento del comportamiento endémico de la enfermedad en murciélagos, el Ministerio de Salud de la Provincia dispuso el informe técnico IF-2021-25059052-GDEBA-DVEYCBMSALGP, en función del cual: “En caso de que se confirme o sospeche que un murciélago tome contacto con un canino y/o felino, se deberán seguir las indicaciones técnicas, avaladas por la legislación vigente. Cabe aclarar que todo murciélago debe considerarse como sospechoso de rabia, hasta no ser descartado por las pruebas diagnósticas de inmunofluorescencia directa (IFD) y ensayo biológico (EB), o por métodos de biología molecular (PCR). Además, si el mismo no se encuentra disponible para diagnóstico se debe tomar como un contacto con Rabia confirmada.”

Referencias

- Acha, P., Szyfres, B. (2003). Parte II Virosis en *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales*. Organización panamericana de la salud. 3ed., Vol.2, pp. 59-403
- Amasino, C (2017) Rabia. En: *Enfermedades infecciosas de los animales y zoonosis*. Edit. Edulp, 1° Ed. Cap. 14, pp.167-187 <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/63694>
- Baker, D.G. (1998) Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clin. Microbiol. Rev.*, 11, 231-266, (1998).
- Barrantes-Rodríguez, X., Silva-de la Fuente, S., Bonilla-Vargas, J. A., y Puerto, F. I. (2006). Bornavirus y enfermedades neuropsiquiátricas. *Acta Médica Costarricense*, 48(3), 108-112.
- Beltrán, F. J., Díaz, L. A., Konigheim, B., Molina, J., Beaudoin, J. B., Contigiani, M., y Spinsanti, L. I. (2015). Evidencia serológica de circulación del virus de la encefalitis de San Luis en aves de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. *Revista argentina de microbiología*, 47(4), 312-316.
- Beltrán, F. J., Bechara, Y. I., Guido, G. G., Cicuttin, G. L., Beaudoin, J. B., y Gury Dohmen, F. E. (2014). Detección molecular de virus de encefalitis de Saint Louis en mosquitos de Buenos Aires, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 74(6), 433-436.
- Biggar, R.J., Woodall, J.P., Walter, P.D., Haughie, G.E. (1975) Lymphocytic Choriomeningitis Outbreak Associated with Pet Hamsters: Fifty-Seven Cases From New York State. *JAMA*. 1975; 232(5):494–500. doi:10.1001/jama.1975.03250050016009
- Biggar, R. J., Deibel, R. and Woodall, J. P. (1976). Implications, monitoring, and control of accidental transmission of lymphocytic choriomeningitis virus within hamster tumor cell lines. *Cancer Res.*, 36, 537-553.
- Bonthius, D.J (2012). Lymphocytic choriomeningitis virus: an underrecognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult. *Seminars in Pediatric Neurology* 19, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.002>
- Buchmeier, M. J. (2007). *Arenaviridae*: the viruses and their replication. *Fields virology*, 1792-1827.
- Caly, L., Porter, A.F., Chua, J., Collet, J., Druce, J., Catton, M., Duchene, S. (2022) Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection, Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 27(8), 1713-1715. August 2022. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2808.220119>
- CDC. (2012) Human Orf virus infection from household exposures – United States, 2009–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 61(14), 245–248, 2012 Apr 13.
- Contigiani, M.S., Díaz, L.A., Spinsanti, L., Tauro, L.B. (2016). Arbovirus. En C. Berón, R. Campos, R. Gleiser, L. Díaz-Nieto, O., Salomón, N. Schweigmann (Eds.), *Investigaciones sobre mosquitos de la Argentina*. Universidad Nacional de Mar del Plata. pp. 159-178. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/59325>
- Díaz, L. A., Quaglia, A., Flores, F. S., y Contigiani, M. S. (2011). Virus West Nile en Argentina: un agente infeccioso emergente que plantea nuevos desafíos. *El hornero*, 26(1), 5-28.

- Gorodner, J. (2021). Fiebre por virus del Nilo Occidental. *Cambio climático e impacto epidemiológico*. Universidad Nacional del Nordeste. <http://med.unne.edu.ar/index.php/3d-flip-book/salud-y-cambio-climatico>
- Fischer, S.A., Graham, M.B., Kuehnert, M.J., Kotton, C.N., Srinivasan, A., Marty, F.M. et al. (2006) Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 354, 235-2249, (2006).
- Fox, J.G; Otto, G. and Colby, L.A. (2012) Selected Zoonoses. Chapter 28. In: *Laboratory Animal Medicine*, Third Edition 2012 Elsevier Inc. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00028-6>
- Gregg, M. B. (1975). Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States. *Bull World Health Organ*, 52, 549-553.
- Hinman, A., Fraser, D., Gordon Douglas, R., Stephen Bowen, G., Kraus, A., Winkler, W., Rhodes, W. (1975) Outbreak of lymphocytic choriomeningitis virus infections in medical center personnel. *American Journal of Epidemiology*, 101(2), 103–110, February 1975.
- Hussein, A., Jääskeläinen, A.J., Barakat, A. M., Hasony, H.J., Sironen, T., Al-hello, H., Smura, T., Vapalahti, O. (2020). Lymphocytic Choriomeningitis. Virus Infections and Seroprevalence, Southern Iraq. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 3002-3006.
- Kinnunen, P. M., Palva, A., Vaheri, A., y Vapalahti, O. (2013). Epidemiology and host spectrum of Borna disease virus infections. *Journal of General Virology*, 94(2), 247-262.
- Lehmann-Grube, F., L. M. Peralta, M. Bruns, and J. Lohler. (1983). Persistent infection of mice with the lymphocytic choriomeningitis virus. Pp. 43-103. In: *Virology*, vol. 18, Virus-Host Interactions: Receptors, Persistence, and Neurological Disease, H. Fraenkel-Conrat and R. R. Wagner, eds. New York: Plenum Press.
- MacLachlan, N. J., y Dubovi, E. J. (2016). Bunyaviridae. *Fenner's veterinary virology*, 371-383.
- Mesa, F., Cárdenas, J., Villamil L.C. (2005). *Las encefalitis equinas en la salud pública*. Edit. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. OPS/OMS
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2019). Enfermedad por el virus de Borna. Evaluación rápida de riesgo. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/08.06.2018_ERR_Bornavirus.pdf
- Ministerio de Salud (2018). Guía de prevención, vigilancia y control de la Rabia en Argentina. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001234cnt-2018-12_guia-rabia.pdf
- Ministerio de Salud (2018) Reporte de casos de rabia canina en el Noroeste (NOA) del país: provincia de Salta. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/alerta-reporte-casos-rabia-canina-noroeste-salta.pdf>
- Ministerio de Salud (2021) Accidentes por contacto de murciélagos con caninos y/o felinos. IF-2021-25059052-GDEBA-DVEYCBMSALGPcontacto con murcielago.pdf
- National Research Council (1991). *Infectious Diseases of Mice and Rats*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/1429>.

- Niller, H. H., Angstwurm, K., Rubbenstroth, D., Schlottau, K., Ebinger, A., Giese, S., ... y Schmidt, B. (2020). Zoonotic spillover infections with Borna disease virus 1 leading to fatal human encephalitis, 1999–2019: an epidemiological investigation. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 467-477.
- OIE (2021). Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres 2021 <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/>
- OMSA (2022). Código Sanitario para los Animales Terrestres. <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/#ui-id-1>
- Parker, J. C., Igel, H. J., Reynolds, R. K., Lewis, Jr, A. M. y Rowe, W. P. (1976). Lymphocytic choriomeningitis virus infection in fetal, newborn, and young adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Infect. Immun.*, 13, 967-981.
- Pencole L, Sibide J, Weingertner AS, Mandelbrot L, Vauloup-Fellous C, Picone O (2022), Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: A review. *Prenatal Diagnosis* (IF 3.242) Pub Date: 2022-06-13, DOI:10.1002/pd.6192
- Peralta, R. D. C., González, M. G., y Cepeda, G. E. M. (2019). Virus del Nilo Occidental en Ecuador. *Revista MVZ Córdoba*, 24(1), 7151-7156.
- Ryan, K.J (2017). Arthropod-borne and other zoonotic viruses. In: *Sherrie Medical Microbiology*, 7ª ed. Chap. 16. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2268§ionid=176083946>
- Roiz Racero, M. (2021). El virus del Nilo Occidental: Últimos avances. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla <https://hdl.handle.net/11441/133200>
- Saavedra, M.C, Ambrosio, A.M., Riera, L., Levis, S., Sottosanti, J., Sabbatini, M. (2001). Aislamiento del virus de la Coriomeningitis linfocitaria de seres humanos. *Medicina (Buenos Aires)* 2001, 61, 837-840
- Saavedra, M.C., Ambrosio, A.M., Riera, L, y Sabbatini, M. S. (2007). Comportamiento de cepas argentinas del virus de la Coriomeningitis Linfocitaria en roedores. *Medicina (Buenos Aires)*, 67(5), 458-464.
- SENASA (2013). Revisión de la estrategia de vacunación contra el virus de la Encefalomiелitis equina del este y oeste en la República Argentina. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/estrategia_de_vacunacion_eee-eeo-1.pdf
- SENASA (2021). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Animales. Resolución 153/2021. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/348400/actualizacion>
- SENASA (2005). Sanidad Animal. Resolución 617/2005. <http://www.senasa.gob.ar/normativas/resolucion-617-2005-senasa-servicio-nacional-de-sanidad-y-calidad-agroalimentaria>
- SENASA (2016). Sanidad Animal. Resolución 521/2016. http://www.senasa.gob.ar/sites/default/files/normativas/archivos/r_senasa_521-2016_0.pdf
- Shao, J., Liang, Y., Ly, H. (2015). Human hemorrhagic fever causing arenaviruses: molecular mechanisms contributing to virus virulence and disease pathogenesis. *Pathogens*, 4, 283-306. <https://doi.org/10.3390/pathogens4020283>

CAPÍTULO 7

Listeriosis y agentes con resistencia a los antimicrobianos

Fernanda Coll Cárdenas

Listeriosis

Definición

La listeriosis es una enfermedad infecciosa, zoonótica, de distribución mundial, que afecta a una amplia variedad de especies animales, incluido el hombre, producida por *Listeria monocytogenes*, especie mencionada como responsable de la mayoría de las infecciones en los animales y la única patógena para el ser humano.

En los animales, la forma clínica de la enfermedad se presenta principalmente en los rumiantes, los cerdos rara vez la desarrollan y las aves suelen ser portadoras subclínicas. Las afecciones más frecuentes en rumiantes son abortos, encefalitis (“enfermedad de deambular en círculo”), septicemia y se ha observado asociada a mastitis. En humanos la infección puede ser no invasiva (con gastroenteritis febril) o invasiva (donde a partir de una infección inicial del intestino deriva en la invasión a otros órganos y tejidos como ser el útero grávido, el sistema nervioso central o la sangre) con sintomatología variable que puede ir desde inespecífica, semejante a una gripe leve hasta manifestaciones más severas con encefalitis, meningitis, septicemia, partos prematuros y abortos.

Etiología

La listeria es un bacilo gram positivo corto, a veces cocoide, aerobio-anaerobio facultativo, no esporulado, móvil por flagelos peritricos, dispuesto individualmente o en cadenas cortas (Figura 7.1). Por su comportamiento frente a la temperatura se lo considera mesófilo/psicrótrofo ya que se puede desarrollar también a temperatura de refrigeración. Es ubicuo en la naturaleza, encontrándose tanto en el suelo y en el agua como en el tubo digestivo de los animales. Comprende diez especies: *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. grayi* (*murrayi*), *L. innocua*, *L. marthii*, *L. rocourtae*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. fleischmanni* y *L. weihenstephanensis*, siendo las dos primeras

(*L. monocytogenes* y *L. ivanovii*) patógenas para los animales y solo *L. monocytogenes* patógena para el hombre. De los 13 serotipos de *L. monocytogenes*, los serotipos 1/2a, 1/2b y 4b son los responsables de la mayoría de los casos clínicos. Se desarrolla en medios de cultivo comunes y dentro de un amplio rango de temperatura (entre 3 a 42°C); la propiedad de crecer a bajas temperaturas es utilizada como método de enriquecimiento. Las colonias son pequeñas (de 1 a 2 mm tras uno o dos días de incubación) y lisas. En cultivos jóvenes tiene tendencia al polimorfismo, agrupándose en colonias con forma de paraguas, en tanto en cultivos más viejos pueden aparecer formando filamentos de 6 a 20 mm de longitud. Presenta como particularidad una motilidad tipo “tumbling” (movimiento giratorio) a los 25 – 30 °C, pero es inmóvil a los 35 °C. Es catalasa (+), fermenta glucosa y lactosa. No licúa gelatina ni reduce nitratos. Hidroliza bilis esculina y desarrolla en caldo cloruro de sodio 6.5%. Produce acetil metil carbinol y la mayoría de las cepas aisladas de humanos son betahemolíticas. Presenta antígenos somáticos y flagelares.

L. monocytogenes está ampliamente distribuida en la naturaleza, permaneciendo durante largos periodos gracias a su capacidad para sobrevivir e incluso crecer en condiciones de estrés. Como forma de resistencia y supervivencia en el medio ambiente tiene la capacidad de formar biofilms o biopelículas (especies de comunidades microbianas formadas por microorganismos adheridos a un sustrato, encerrados en una matriz secretada por las mismas bacterias).

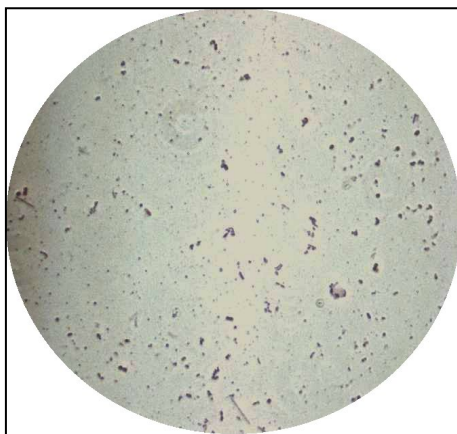


Figura.7. 1. Observación de *Listeria innocua* por coloración de Gram

Epidemiología

En la naturaleza puede aislarse del suelo, vegetales, aguas residuales, pastos o ensilados, debido a lo cual dispone de muchas oportunidades para contaminar alimentos. El consumo de alimentos contaminados es la principal vía de transmisión de la listeriosis (80-90% de los casos) pudiendo presentarse en forma esporádica o en epidemias. Sin embargo, la infección también se puede transmitir directamente de los animales infectados a los humanos (origen zoonótico, especialmente durante el parto de ovejas o vacas), a través de la vía transplacentaria y de la transmisión nosocomial (entre humanos). En el caso de la listeriosis por causa alimentaria, los alimentos más frecuentemente asociados en los humanos incluyen aquellos que, toleran el

crecimiento de *L. monocytogenes*, tienen una vida útil prolongada bajo refrigeración y se consumen sin otros tratamientos que matarían *L. monocytogenes*. Entre los ejemplos de alimentos incriminados se incluyen ciertos productos cárnicos, avícolas y de la pesca, salchichas, paté ahumado, salmón, embutidos fermentados, diversas carnes crudas, productos lácteos (quesos blandos, leche no pasteurizada) y ensaladas preparadas, entre las que se incluye ensalada de repollo y coles, brotes de soja. Puede ingresar a los establecimientos de procesado a partir de variadas formas como ser a través del calzado, vestimenta, transporte, animales portadores que excreten la bacteria o vegetales crudos contaminados. Si bien no se conocen las dosis infectivas con precisión, se ha determinado a partir de datos epidemiológicos, que los niveles de contaminación de los alimentos para producir la enfermedad deben estar por encima de los 10^4 UFC/g, aunque la infección podría también producirse por una ingesta diaria y prolongada de alimentos contaminados con niveles entre 10^1 y 10^5 UFC/g. Esta bacteria se inactiva fácilmente mediante la cocción, por lo tanto, las principales fuentes de infección son alimentos listos para el consumo. En el caso del ganado bovino, la infección puede ocurrir por el consumo de silos contaminados de baja calidad, por lo que un punto importante de control es la adecuada acidificación del mismo, de modo que se inhiba el crecimiento de este patógeno.

No todas las personas que ingieren alimentos contaminados con esta bacteria contraen la enfermedad; esto depende de la susceptibilidad y del estado de salud de cada individuo. Resultan con mayor riesgo de padecerla las mujeres embarazadas, los recién nacidos, los ancianos y los individuos inmunodeprimidos. Además, la mujer embarazada puede transmitir la enfermedad al feto a través de la placenta, con la posibilidad de ocasionar un parto prematuro, aborto o alguna alteración en el recién nacido.

Patogenia

L. monocytogenes es un patógeno intracelular facultativo que una vez ingresado, se adhiere a la célula huésped, es internalizado, invadiendo el organismo, multiplicándose intracelularmente a partir de vacuolas fagocíticas y por medio de su motilidad, propagándose de célula en célula. La infección en humanos puede ser no invasiva (gastroenteritis febril por *Listeria*) o invasiva, denominada de modo genérico listeriosis, que engloba a los casos en los que una infección inicial del tejido intestinal por *L. monocytogenes* deriva en la invasión de diversas partes del organismo, habitualmente el útero grávido, el sistema nervioso central y la sangre.

Una vez que un alimento contaminado es ingerido, *Listeria* es fagocitada por las células gastrointestinales donde evita ser destruida produciendo una hemolisina (listeriolisina O) y fosfolipasas que degradan la membrana del fagosoma evitando su digestión intracelular. Siendo fagocitada por los macrófagos, escapa hacia su citoplasma donde se multiplica y prolifera para luego traspasar a las células adyacentes, diseminándose así en el organismo sin haber sido expuesta a anticuerpos, neutrófilos o antimicrobianos del líquido extracelular. Una vez que cruza la barrera intestinal, pasa a la sangre y a los ganglios mesentéricos. De allí, migra hacia el hígado y al bazo

para multiplicarse dentro de los macrófagos hepáticos y esplénicos respectivamente, o en las células epiteliales del parénquima. Si en este momento no actúa una eficiente respuesta del sistema inmune, la bacteria continúa su multiplicación en el organismo, produciéndose bacteriemia e invasión de órganos, especialmente el cerebro y el útero grávido. Sin embargo, la enfermedad invasiva puede ocurrir también en personas sin compromiso inmunológico alguno. Estudios placentarios han demostrado que *L. monocytogenes* puede invadir la placenta, para luego ingresar al espacio intrauterino. Atravesada la barrera materno-fetal, *L. monocytogenes* puede causar aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, parto prematuro e infección fetal diseminada con muerte fetal y neonatal, lo que ocurre en aproximadamente 20 a 60% de los casos. La infección puede ocurrir en cualquier momento durante el embarazo, pero con mayor frecuencia se detecta en el tercer trimestre.

El periodo de incubación promedio de la listeriosis es de 3 semanas, con un rango que puede ir de 3 a 70 días, aunque esto dependerá de las características del paciente. Por ejemplo, el período de incubación para la enfermedad invasiva es mayor en mujeres embarazadas (2 a 4 semanas) que en no embarazadas (1 a 14 días). El período de incubación para cuadros de gastroenteritis febriles es de 24 h, durando la enfermedad en estos casos 2 a 3 días.

Signología

La forma no invasiva (gastroenteritis febril por *Listeria*) es una forma leve que afecta sobre todo a personas sanas, inmunocompetentes. Los síntomas son diarrea, náuseas, fiebre, dolor de cabeza y dolores musculares, dentro de las 9 a 32 h de infección. También se han descrito formas locales que afectan a la piel y globo ocular en trabajadores de mataderos o en veterinarios y otras personas relacionadas con animales. En este caso no existe una bacteriemia previa y la infección se produce por contacto directo con tejidos o animales contaminados.

La forma invasiva es más grave y afecta determinados grupos de riesgo como ser las embarazadas, los pacientes inmunosuprimidos, en tratamiento por cáncer, SIDA o trasplantes de órganos, los ancianos y los lactantes. Se puede manifestar inicialmente con cefaleas que luego se hacen más intensas, fiebre, vómitos, deposiciones líquidas, dolores musculares, evolucionando a cuadros de septicemia, meningitis o meningoencefalitis. Presenta generalmente, una alta tasa de mortalidad (20-30%).

Las mujeres embarazadas son propensas a sufrir bacteriemia en el 3er trimestre cursando como un cuadro pseudogripal de evolución favorable. No suele tener desenlace fatal para la madre, pero si no se instaura el tratamiento adecuado puede producirse una amnionitis e infección fetal causando aborto, nacimientos de neonatos muertos, partos prematuros de neonatos infectados con un cuadro conocido como granulomatosis infantiséptica con formación de abscesos o granulomas diseminados en diversos órganos como hígado, pulmón, bazo, riñón y cerebro con mortalidad cercana al 100%. Otro cuadro de listeriosis que afecta a neonatos aparece sin ningún tipo de manifestación clínica al momento de nacimiento, pero que a los 3 a 4 días de vida

se manifiesta con un cuadro febril y síntomas pseudocatarrales como consecuencia de una bacteriemia por *L. monocytogenes*, con meningoencefalitis. Se piensa que este tipo de infección se adquiere de la madre durante o después del nacimiento y no intraútero, como en los otros casos.

En los bovinos, la presentación clínica más frecuente de la listeriosis es la neurológica, con encefalitis que afecta principalmente el tronco encefálico y cuyo signo más notable, aunque no siempre presente, es el deambular en círculos; también puede aparecer incoordinación en la locomoción, pedaleo, movimientos opistótonos, apatía, indiferencia y en la mayoría de los casos, decúbito lateral y muerte. El período de incubación en este caso varía entre los 10 y 21 días (con máximo de 42 días) y puede verse modificado por estrés o por deficiencias del estado nutricional, entre otros factores. También pueden aparecer otras presentaciones como abortos, mastitis y afecciones con septicemia generalizada. Generalmente los animales afectados tienden a presentar una sola forma clínica.

Diagnóstico de laboratorio

Para realizar el diagnóstico de laboratorio ante una sospecha de listeriosis, las muestras clínicas que pueden enviarse son: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido amniótico, placenta, meconio, lavado gástrico o hisopado ótico en los recién nacidos, y otras muestras de fluidos infectados (líquido sinovial, pleural o pericárdico). Para realizar la observación del agente, se utiliza la tinción de Gram (Figura 1), útil para revelar la presencia de este microorganismo principalmente a partir de muestras de aspirado gástrico, tejido placentario, biopsias, LCR y líquido amniótico. La bacteria crece bien en agar sangre a 35 °C, tras 18 a 24 h de incubación en aerobiosis, formando pequeñas colonias redondeadas con β -hemólisis. Las muestras de sangre pueden inocularse en cualquier sistema convencional de hemocultivos.

Las muestras de heces, utilizadas principalmente para determinar individuos portadores, deben ser enriquecidas selectivamente para *Listeria* antes de ser sembradas en medios de cultivos selectivos. Igual procedimiento se realiza en las muestras alimentarias. En este último caso, existen diferentes marchas diagnósticas, dependiendo de la matriz alimentaria y de la normativa a seguir. Tal el caso de Procedimiento según International Standard ISO 11290-1: 2017, que se detalla a continuación y cuyo diagrama de flujo se presenta en la Figura. 7.2. Este procedimiento se aplica para realizar la detección, aislamiento e identificación de *L. monocytogenes* en muestras de alimentos. Una vez identificado el microorganismo como tal, por propiedades bioquímicas y morfológicas, la cepa debe ser enviada al Centro de Referencia Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas A.N.L.I.S “Dr. Carlos G. Malbrán”, para una mayor caracterización.

Enriquecimiento primario: Siembra de la muestra en el medio de enriquecimiento líquido selectivo Caldo Half Fraser (HFB) que contiene una concentración reducida de agente selectivo (cloruro de litio, acriflavina y ácido nalidíxico). Incubación a 30 °C durante 24 h.

Enriquecimiento secundario: Inoculación del medio de enriquecimiento líquido selectivo Caldo Fraser (FB), (que contiene una concentración completa de agente selectivo anterior), con el cultivo obtenido en el enriquecimiento primario. Incubar a 35 °C o 37 °C durante 48 h.

Estriado en placa e identificación: A partir de los cultivos anteriores, estriar en los dos medios sólidos selectivos: Agar Listeria de acuerdo con Ottaviani y Agosti (ALOA) (colonias verdeazuladas rodeadas de halo opaco) y un segundo medio sólido selectivo a elección del laboratorio, complementario al ALOA, como por ejemplo Oxford (colonias rodeadas de halo oscuro) o PAL-CAM (colonias típicas verde oliva rodeadas de halo negro). Incubar el ALOA a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y revisar después de $24 \text{ h} \pm 3 \text{ h}$ y si es necesario incubar por $24 \text{ h} \pm 3 \text{ h}$ más para observar las colonias características de *L. monocytogenes*. Incubar el segundo agar selectivo de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

Confirmación: Aislamiento de las colonias sospechosas de *L. monocytogenes* obtenidas anteriormente en Agar TSYEA (agar triptona soja extracto de levadura) y confirmación por características morfológicas y propiedades bioquímicas (prueba de catalasa, coloración de Gram, movilidad, test de hemólisis, Prueba de Camp, fermentación de azúcares).

De acuerdo con la interpretación de los resultados indicar presencia o ausencia de *L. monocytogenes* en la cantidad de muestra analizada (por g o ml para muestras líquidas).

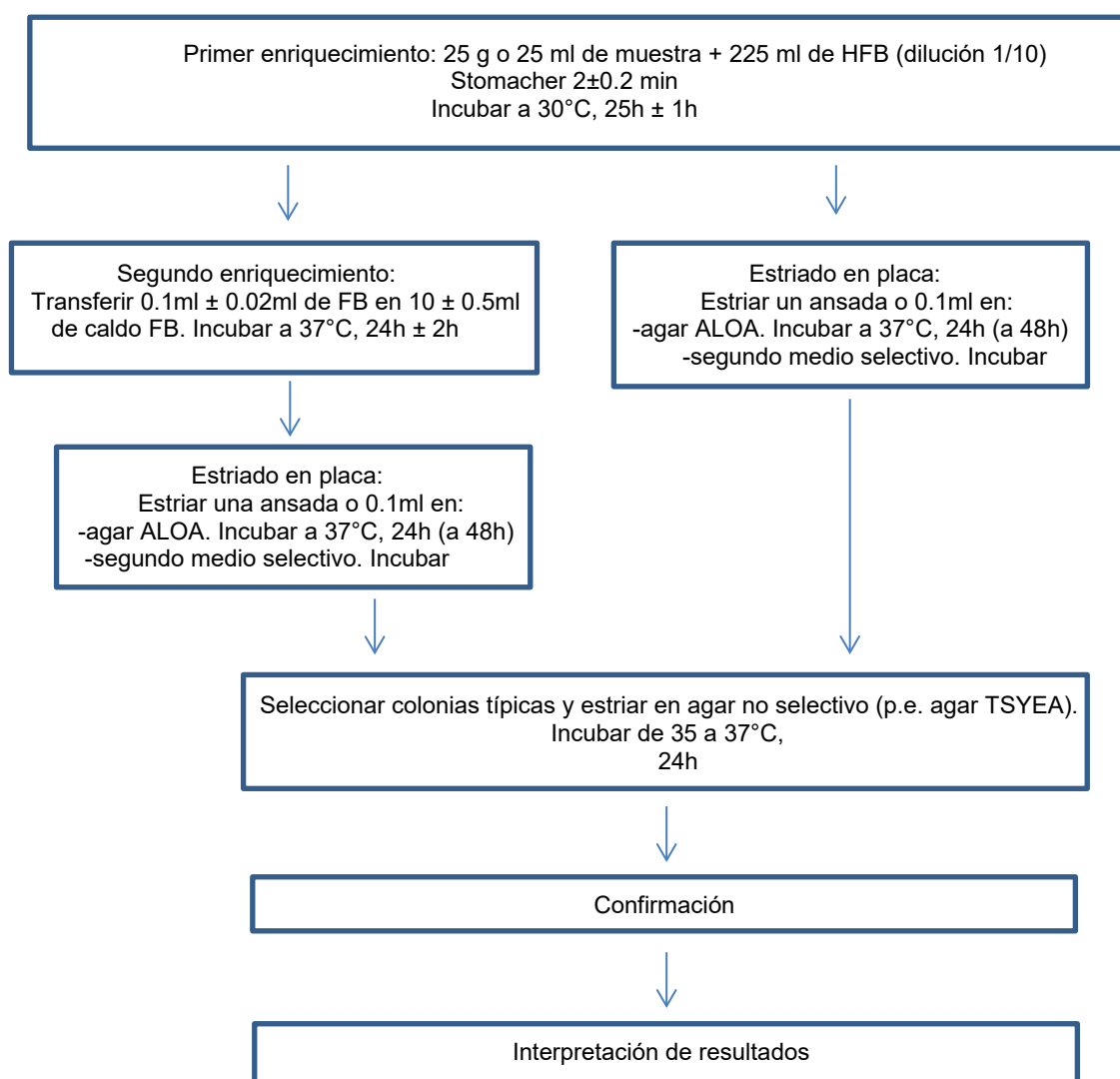


Figura. 7.2: Diagrama de flujo del procedimiento para la detección de *L. monocytogenes*.
(International Standard ISO 11290-1: 2017)

La prueba de reacción de polimerasa en cadena (PCR) es el único ensayo usado para la detección rápida de *L. monocytogenes* en muestras clínicas. Por otra parte, con fines de investigación epidemiológica, es fundamental intentar el aislamiento de la bacteria para los estudios y medidas de control posteriores.

Tratamiento

Actualmente se considera que las mejores opciones son la penicilina o la ampicilina, solas o asociadas a gentamicina. Estudios in vitro han demostrado sinergia de ampicilina y penicilina con aminoglucósidos. Esta asociación debe utilizarse en casos de granulomatosis infantiséptica o de sepsis neonatal. En aquellos pacientes con meningococcalitis pueden asociarse aminoglucósidos, administrados por vía intratecal, al tratamiento base de penicilina o ampicilina.

La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol se ha utilizado con éxito en pacientes alérgicos a penicilinas, considerándose en la actualidad la terapia alternativa en esta circunstancia.

La duración apropiada del tratamiento no está clara. Tras dos semanas de terapia se han descrito recurrencias en pacientes inmunodeprimidos. Parece conveniente, por tanto, prolongar la terapia entre tres y seis meses en estos casos. En general dos semanas parecen ser suficientes en bacteriemias mientras que en meningitis se deberían utilizar ciclos más largos.

Debe considerarse que *L. monocytogenes* es intrínsecamente resistente a cefalosporinas.

Profilaxis

Como en toda enfermedad en la que la principal vía de transmisión son los alimentos, se aconseja como medidas profilácticas aplicar buenas prácticas de manejo de los alimentos, evitando así el desarrollo de microorganismos patógenos.

Se recomienda al manipulador de alimentos:

- Lavarse las manos con agua y jabón durante 20 segundos, como mínimo.
- Lavar cuidadosamente utensilios de cocina y superficies en contacto con alimentos crudos (por ejemplo: mesadas, tablas de picar, cuchillas, etc.).
- Lavar los vegetales crudos antes de consumirlos.
- Mantener la higiene de la heladera.
- Evitar la contaminación cruzada entre alimentos crudos y cocidos o listos para consumir, mantenerlos separados durante la compra, preparación y conservación en heladera o freezer.
- Cocinar completamente los alimentos, aunque estos no vayan a consumirse en el momento, en especial los embutidos como las salchichas, chorizos, morcillas, etc.
- Refrigerar los alimentos preparados que no se consuman inmediatamente.
- En caso de recalentar alimentos ya cocidos, hacerlo a temperaturas de cocción.

- No consumir leche cruda ni productos lácteos elaborados con leche sin pasteurizar ni salchichas sin cocción previa.
- Tener una mayor precaución en la alimentación en el caso de las mujeres embarazadas y pacientes inmunocomprometidos.

La educación es una de las principales estrategias a adoptar para reducir la incidencia de listeriosis. Se debe considerar que esta enfermedad no es de notificación obligatoria en Argentina, por lo cual su incidencia puede estar enmascarada. El desarrollo de una vigilancia integrada (operativa y microbiológica en la cadena alimentaria, junto con el correcto diagnóstico etiológico y la investigación epidemiológica) permitirá el control efectivo para la rápida detección de probables brotes y asociación con el alimento involucrado, evitando así la aparición de epidemias que pueden ser causadas por la enfermedad.

Agentes con resistencia a los antimicrobianos

Cuando los microorganismos se vuelven resistentes a los medicamentos, se reducen las opciones para tratar las enfermedades que provocan. Esa resistencia a los medicamentos antimicrobianos (RAM), ocurre en todas partes del mundo y afecta a una amplia selección de microorganismos, con una creciente prevalencia que amenaza la salud humana y animal. Las consecuencias directas de una infección por estos microorganismos resistentes pueden ser, por ejemplo, enfermedades más largas, mayor mortalidad, estancias prolongadas en el hospital, pérdida de protección en el caso de los pacientes que se someten a operaciones y otros procedimientos médicos, e incremento de los costos. La RAM afecta a todos los ámbitos de la salud, implica a varios sectores y tiene efectos en el conjunto de la sociedad. Se presenta cuando los microorganismos se adaptan y crecen en presencia de antibióticos. La aparición de la resistencia va ligada a la frecuencia de uso de los antibióticos, en ese sentido, la prescripción farmacológica para contrarrestar las bacterias encontradas en diferentes tipos de enfermedades infecciosas muchas veces se aplica sin un previo cultivo bacteriano y antibiograma, disminuyendo la eficacia del fármaco al no tener un enfoque selectivo para atacar al agente infeccioso. Dado que muchos antibióticos pertenecen a la misma clase de medicamentos, la resistencia a un agente antibiótico concreto puede llevar a la resistencia a toda una clase conexas. Además, puede propagarse de forma rápida e impredecible, por ejemplo, mediante el intercambio de material genético entre diferentes bacterias, y puede afectar a la antibioterapia de un amplio número de infecciones y enfermedades. Las bacterias farmacorresistentes pueden circular en poblaciones de seres humanos y animales a través de los alimentos, el agua y el medio ambiente, y en la transmisión influyen el comercio, los viajes, la migración humana y la trashumancia. Puede haber bacterias resistentes en los animales destinados a la alimentación y en los productos alimentarios destinados al consumo humano.

Si bien la RAM es un fenómeno natural, los principales factores que determinan tanto su desarrollo como su propagación son de origen humano. Estos factores incluyen, como dijimos

anteriormente, el uso inapropiado o excesivo de antimicrobianos en humanos, animales y vegetales; la disponibilidad insuficiente de vacunas, medios de diagnóstico y tratamientos adecuados; la falta de acceso a agua potable, saneamiento e higiene; las deficiencias en materia de prevención y control de las infecciones; la transmisión de patógenos resistentes a través de la cadena alimentaria; y el mal funcionamiento de los sistemas de gestión de desechos.

La sigla ESKAPE incluye seis patógenos que exhiben resistencia a múltiples fármacos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*

Las bacterias del género *Enterococcus* son cocos gram positivos, anaerobias facultativas, que se agrupan de a pares o en cadenas y se desarrollan con una temperatura óptima a 35°C. En los seres humanos, los enterococos conforman la microbiota del tracto gastrointestinal y son de los primeros agentes causales de infecciones hospitalarias. Afectan principalmente a pacientes tratados con varios esquemas de antibióticos, individuos inmunocomprometidos, enfermos portadores de catéteres intravasculares, internados en terapia intensiva. Este microorganismo es causa importante de endocarditis, bacteriemias, infecciones del tracto urinario, neonatales, del sistema nervioso central, intrabdominales y pelvianas. Crecen usualmente en caldos a 10°C y 45°C, aunque el crecimiento óptimo es a 37°C. Pueden desarrollar a pH 9.6, con 6,5 % de NaCl y 40 % de bilis. Usualmente fermentan la lactosa, hidrolizan la esculina. Sobreviven después del calentamiento a 60 °C durante 30 min. Todas las especies de *Enterococcus* son capaces de crecer en presencia de 40 % de bilis y de hidrolizar la esculina, al igual que *Streptococcus* del grupo D, pero se diferencian de estos últimos porque muestran una respuesta positiva a la prueba de PYR (L-pirrolindonil β-naftil-amida). En medios sólidos, generalmente, se presentan como colonias incoloras a grises, que tienen de 2-3 mm de diámetro a los 2 días de incubación. En agar sangre pueden presentar hemólisis de tipo α, β o pueden ser no hemolíticos. Una misma cepa puede variar en sus propiedades hemolíticas en dependencia del animal del cual provenga la sangre empleada en el medio de cultivo. La capacidad para crecer en caldo con 6.5 % de NaCl, su poder de sobrevivencia después del calentamiento a 60 °C durante 30 min y su habilidad para crecer en medios a 10 °C y a 45 °C, son pruebas de caracterización muy útiles para la diferenciación de *Enterococcus* de *Streptococcus*. Se vuelven resistentes a la vancomicina al adquirir genes a través de plásmidos que les permiten modificar su pared celular, logrando así la inmunidad y hacer más difícil su tratamiento. Los nuevos antimicrobianos pueden ser útiles en las infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina, principalmente en el caso de oxazolidinonas (linezolid), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), lipopéptidos (daptomicin) y gliciliciclina (tigeciclina).

Staphylococcus aureus es un coco gram positivo, inmóvil y coagulasa positiva, que se agrupa formando racimos irregulares (Figura 7.3). En los humanos, se encuentra en la microbiota de la mucosa nasal entre un 20 a 40 % de la población. Las infecciones patógenas generalmente se inician por lesiones en barreras cutáneas o mucosas, lo que permite que las bacterias alcancen los tejidos adyacentes o el torrente sanguíneo, causando una variedad de patologías como bacteriemia, endocarditis, neumonía, osteomielitis, artritis y enfermedades de la piel. Produce gran

variedad de infecciones supurativas en heridas (abscesos), mastitis, endometritis, cistitis y piodermias en corderos, perros, gatos y aves. Adquiere genes específicos por medio de plásmidos, a través de los cuales genera resistencia a la penicilina, que al igual que en el caso anterior, le permiten modificar su pared celular y de esta manera cambiar los objetivos del antibiótico logrando que no tenga efecto sobre su pared celular. Desarrolla en medios de cultivo tradicionales en 18-24 h, formando colonias de 0.5-1.5 mm de diámetro, lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, con consistencia cremosa y pigmentación que va del amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides. No son muy exigentes y crecen en medios comunes que contienen peptonas y extracto de carne, si bien se desarrollan mejor si el medio contiene sangre, ácido nicotínico, tiamina y biotina. Al desarrollarse en agar sangre, la mayor parte de las cepas producen β -hemólisis o hemólisis total. Tiene la capacidad para coagular el plasma sanguíneo (coagulasa positivo), con la cual se diferencia de las demás especies. Resiste al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl (7.5%). Para el diagnóstico a partir de muestras clínicas, pueden utilizarse medios selectivos, que inhiban el desarrollo de bacterias Gram negativas, tales como el Agar manitol sal o medio de Chapman (por su elevado contenido de sal produce la inhibición de estas bacterias). Además, permite realizar la identificación presuntiva de *S. aureus* por la pigmentación amarilla, ya que al fermentar el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo (Figura 7.4). Los *Staphylococcus* coagulasa negativos no fermentan el manitol y crecen en el medio formando colonias pequeñas de color que varían de blanco a rosado. Otros medios selectivos utilizados son el Agar sangre suplementado con colistina y ácido nalidíxico o el Agar feniletanol. También, actualmente, se utilizan medios de cultivo cromogénicos específicos para la detección de *S. aureus* meticilino resistentes que, en presencia de enzimas específicas, tiñen específicamente las colonias, permitiendo la identificación. La vancomicina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de estas cepas meticilino resistentes, pero también es factible el uso de diferentes tratamientos como: nuevas cefalosporinas (ceftarolina y ceftobiprol), glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), lipoglicopéptidos (telavancina, dalbavancina y oritavancina), lipopéptidos (daptomicina) y oxazolidinonas (linezolid, tedazolid y radezolid). La prevención de estas infecciones se fundamenta en aumentar la implementación de precauciones de contacto, donde la higiene de las manos es una de las intervenciones más importantes.

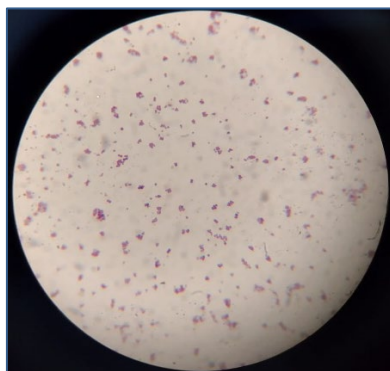


Figura. 7.3. Observación de *Staph aureus* por coloración de Gram

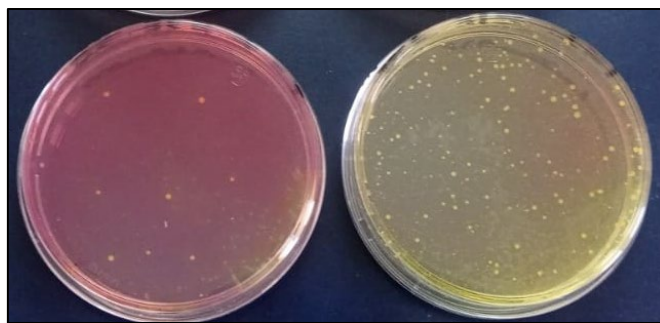


Figura. 7.4. Desarrollo de *Staph. aureus* en Agar Manitol sal.

Klebsiella pneumoniae es un bacilo largo, gram negativo (Figura 7.5), perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* aerobio anaerobio facultativo, inmóvil, generalmente capsulado, que puede considerarse habitualmente como un patógeno oportunista, ya que comúnmente causa infecciones en pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos. Se localiza normalmente en el ambiente (agua, suelos, plantas) y en mucosas de algunos mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos. Puede producir infecciones a nivel del tracto urinario y neumonías en individuos sin enfermedades de base, pero la mayoría de las infecciones son adquiridas intra-hospitalariamente o en pacientes con el aparato inmune comprometido. Además, es causante de bacteriemias, infecciones del sitio quirúrgico, del tracto biliar, peritonitis y meningitis. Como mencionamos anteriormente, puede ser habitante normal de la mucosa nasofaríngea y del intestino del ser humano, donde el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos son principalmente los reservorios indicados para la transmisión en el ambiente hospitalario. No presenta grandes exigencias nutricionales, desarrollando en la mayoría de los medios utilizados para siembra primaria de muestras clínicas tales como Agar C.L.D.E. (Cistina, Lactosa, Deficiente en Electrolitos), Agar EMB (Eosina Azul de Metileno), agar sangre, medios cromogénicos, etc. Crece observándose colonias grandes, de aspecto húmedo y bordes definidos, donde la presencia de la cápsula le confiere una característica mucosa. Por su propiedad de fermentar lactosa, dependiendo del medio de cultivo empleado, tomará diferentes tonalidades, así en Agar CLDE tendrán color blanquecino amarillento, en tanto en el EMB, serán mucoides confluentes con centro oscuro. En medios cromogénicos, gracias a la presencia de sustratos para la detección de β glucosidasa (enzima presente en estas bacterias) presentarán coloraciones específicas que le permitan diferenciarlas de *Escherichia coli*. Fermentan la glucosa, producen gas, son oxidasa negativas y catalasa positivas, reducen nitratos y nitritos. Las cepas salvajes de *Klebsiella* spp. poseen resistencia natural a la ampicilina. El uso excesivo de antimicrobianos ha llevado a la aparición de cepas portadoras de carbapenemasas, metalo- β -lactamasas y de diversas cefalosporinasas, cepas multirresistentes para las que casi no existen opciones terapéuticas. Con frecuencia, los plásmidos que codifican estas enzimas también llevan genes de resistencia para los aminoglucósidos, quinolonas y otros antimicrobianos. Si bien *K. pneumoniae* representa la amenaza más grave, también se ha informado portación de estas enzimas en aislamientos de *K. oxytoca*.

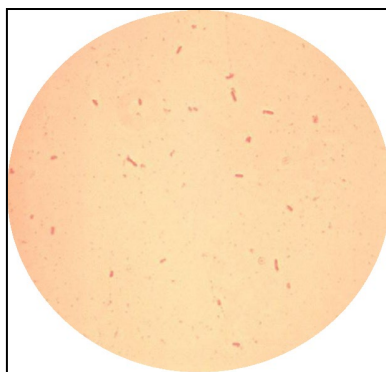


Figura. 7.5: Observación de *Klebsiella* spp. por coloración de Gram

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gram negativo, aerobio estricto, inmóvil, catalasa positivo y oxidasa negativo, con capacidad para oxidar glucosa y otras aldosas. Desarrolla de manera óptima a temperaturas entre 20 a 30 °C, encontrándose distribuido ampliamente en la naturaleza y en el medio hospitalario; debido a lo cual, se considera un patógeno nosocomial. Forma parte de la flora normal de la piel humana y es capaz de colonizar transitoriamente el tracto respiratorio superior, sin que se considere patógeno en personas sanas. Afecta principalmente pacientes inmunodeprimidos, especialmente a los que requieren ventilación mecánica. Produce múltiples infecciones nosocomiales como septicemias, neumonías, infecciones del tracto urinario, meningitis y endocarditis.

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo corto, gram negativo (Figura 7.6), aerobio, móvil, oxidasa y catalasa positiva, no fermentador de H de C, con metabolismo oxidativo, generalmente productora de diferentes pigmentos como ser piocianina, pioverdina, piomelanina, piorrubina, aunque existen también, cepas no pigmentarias. Es una bacteria que presenta distribución cosmopolita, aislándose de tierra, agua, plantas, animales y seres humanos. Por su tolerancia a una amplia variedad de condiciones físicas se comporta como patógeno oportunista responsable de infecciones comunitarias y nosocomiales. Produce comúnmente abscesos e infecciones purulentas (con pus verde amarillento o azul verdoso) en diferentes especies animales, mastitis en bovinos, enteritis y neumonías en cerdos, otitis canina bastante recurrentes y difíciles de tratar. Según el Código Alimentario Argentino (CAA) se la considera un indicador de la calidad microbiológica del agua destinada al consumo humano. Se desarrolla en medios de cultivo comunes, como agar nutritivo, donde se caracteriza por producir una coloración azul verdosa debido a la formación de pigmentos piocianina y fluoresceína, así también como un olor característico frutal por la producción de trietanolamina. El medio selectivo de elección es el Agar cetrimida que presenta el agregado de este compuesto de amonio cuaternario que inhibe una amplia variedad de otros microorganismos, incluidas determinadas especies de *Pseudomonas*; en este medio se desarrolla produciendo también, diferentes tonalidades, dependiendo de la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* de que se trate (Figura 7.6). Presenta una elevada resistencia intrínseca a múltiples antibióticos y una extraordinaria capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia, principalmente por mutaciones. La aparición cada vez mayor de cepas multirresistentes representa un problema preocupante en todo el mundo, aumentando su prevalencia en un 15 a

30%. A esto se agrega la severidad de las infecciones causadas por esta bacteria y la alta mortalidad que tienen, principalmente en los pacientes que desarrollan bacteriemia, donde la mortalidad llega al 30%. Entre las estrategias más recientes para combatirla está el uso de antibióticos en combinación (o con adyuvantes), bacteriófagos y péptidos antimicrobianos, entre otros. El enfoque combinatorio se sugiere debido a las limitaciones existentes en los agentes terapéuticos.

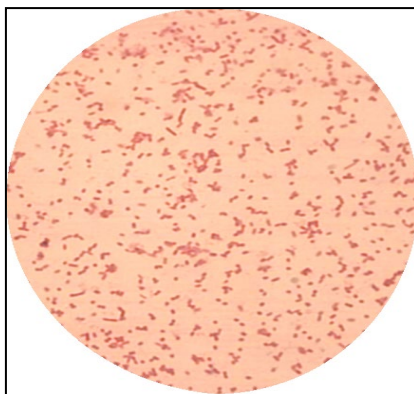


Figura. 7.6: Observación de *Pseudomonas aeruginosa* por coloración de Gram

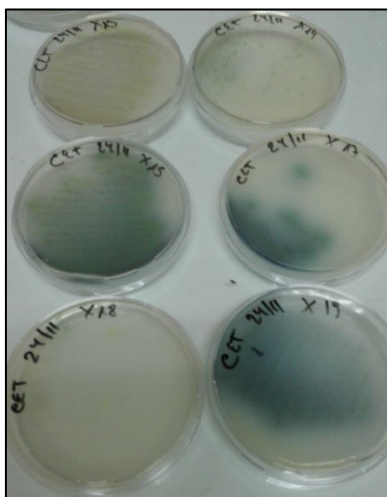


Fig. 7.7. Desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* en Agar cetrimida. Nótese las diferentes pigmentaciones.

Enterobacter spp. pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Son bacilos gram negativos, aerobios anaerobios facultativos, de 0.6-1.0 μm de diám. y 1.2-3.0 μm de longitud, móviles por flagelos y fimbrias, fermentadores de glucosa. Asociado a brotes nosocomiales y considerado como patógeno oportunista. Puede causar numerosas infecciones, incluyendo abscesos cerebrales, neumonía, meningitis, septicemia y heridas, tracto urinario (particularmente relacionada con catéteres) e infecciones intestinales/de la cavidad abdominal. *Enterobacter cloacae* y *E. aerogenes*, son las especies más frecuentemente aisladas como responsables de infecciones nosocomiales diversas. Períodos prolongados de internación, uso de antimicrobianos, presencia de dispositivos tales como catéteres intravenosos, sondas y condiciones subyacentes (quemaduras, ventilación mecánica, inmunosupresión) constituyen factores que aumentan el riesgo de infecciones por *Enterobacter* spp. Presenta resistencia natural a ampicilina, amoxicilina y

cefalosporinas de primera generación e inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico, sulbactama y tazobactama) conferida por una β -lactamasa cromosómica. Como en otras enterobacterias, se ha observado un aumento de la resistencia a antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol y quinolonas, con variaciones geográficas, por lo cual la instauración de un tratamiento antimicrobiano apropiado dependerá en primera instancia, de la detección de los diferentes mecanismos de resistencia presentes por parte del laboratorio de Microbiología.

Recientemente la OMS también ha incluido a estos patógenos en la lista de 12 bacterias contra las que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos, por lo que es importante que se difunda el conocimiento acerca de este grupo de bacterias al personal del área de la salud para que se tomen medidas contra ellas. La lista de la OMS se divide en tres categorías en función de la urgencia con que se necesitan los nuevos antibióticos para su tratamiento: **prioridad 1 o crítica, 2 o alta y 3 o media.**

El grupo de **prioridad 1 o crítica** incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como catéteres intravenosos o ventilación. Entre tales bacterias se citan: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y varias enterobacterias como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* y *Proteus*. Son microorganismos que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales a nivel sanguíneo y neumonías. Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación (los mejores antibióticos disponibles para tratar bacterias multirresistentes). En el caso de las enterobacterias, como nombramos anteriormente, tienen la característica de producir β lactamasa de espectro extendido (ESBL), enzima que dificulta el tratamiento.

Los niveles segundo y tercero de la lista –las categorías de **prioridad 2 o alta y 3 o media**– contienen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por *Salmonella*. Entre las de **prioridad 2** encontramos: *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente a la metilicina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina; *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina; *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas; *Salmonella*, resistentes a las fluoroquinolonas y *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina y a las fluoroquinolonas. En tanto que dentro de las del grupo **prioridad 3 o media**, tenemos *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina; *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina y *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas.

Una de las formas efectivas que tienen los laboratorios de Microbiología, para determinar la posible sensibilidad o resistencia a un determinado agente antimicrobiano es a partir de la realización de **Pruebas de difusión por disco o antibiogramas**. El principio de estas pruebas se viene utilizando por más de 70 años. Alexander Fleming utilizó una variante de esta técnica cuando trabajaba con la penicilina en los años cincuenta. Luego, en 1966 los doctores Bauer, Kirby, Sherris y Turck publicaron su estudio describiendo la prueba que se usa en la actualidad. Para realizarla, una vez que se han aislado colonias de un organismo que han sido identificadas

como patógenas potenciales, es necesario seleccionar las colonias; preparar una suspensión del inóculo; estandarizar la suspensión del inóculo; inocular una placa con medio Müller Hinton o similar, generalmente por hisopado luego colocar los discos de antimicrobianos; incubar la placa en estufa durante 20h y finalmente, posterior a la observación del desarrollo, medir las zonas de posible inhibición e interpretar los resultados (Figura 7.8).

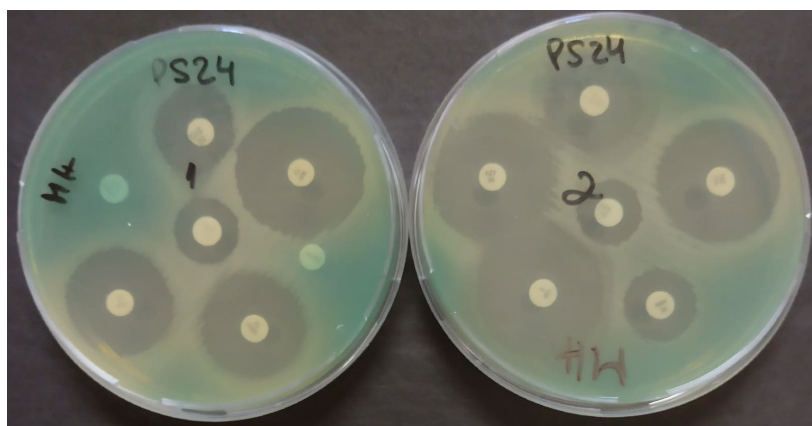


Figura. 7.8. Antibiogramas en Agar Müller Hinton de cepas de *Pseudomonas* spp.

Para tratar de contrarrestar la amenaza que supone la RAM, la investigación explora varias líneas encaminadas a descubrir y desarrollar terapias antimicrobianas eficaces. En ese sentido, algunas estrategias que se implementan y, o exploran, son: a) el uso de bacteriófagos (son virus que infectan bacterias, específicos para una población bacteriana determinada, presentan baja toxicidad y se administran por diferentes vías); b) elaboración de nuevas vacunas (existen varias en desarrollo, elaboradas contra los patógenos asociados a RAM, en etapa preclínica). En el caso particular de la Medicina Veterinaria, suelen utilizarse **autovacunas** (producto biológico elaborado con el cultivo de uno o más microorganismos aislados a partir de un animal o grupo de no más de diez animales que conviven diariamente dentro de una misma área física lo cual determina un contacto directo entre ellos. Quedan excluidos de este rubro los microorganismos objeto de planes de Lucha Sanitarios y los que por ser de riesgo a la salud humana deban manejarse en Laboratorios especialmente adecuados para este fin; c) terapia con anticuerpos monoclonales (se diseñan contra bacterias específicas); d) uso de microbiota humana natural (tiene un impacto importante para la salud del huésped y su respuesta inmunitaria. Las bacterias del tracto intestinal humano se pueden estimular para prevenir y curar las infecciones causadas por bacterias multirresistentes); e) nuevas moléculas con actividad antibacteriana naturales y sintéticas tales como microalgas, complejos de oro (III), péptidos, aceites medicinales.

Referencias

AAM (2018). Ante las alertas de la ANMAT sobre la presencia de *Listeria monocytogenes* en productos vegetales congelados. p 1-4 <https://www.aam.org.ar/novedades/367>

- Cavalieri, S., Harbeck, R., McCarter, Y., Ortez, J., Rankin, I., Sautter, R., Sharp, S. y Spiegel, C. (2005). *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*. Edit. Marie B. Coyle. ISBN 1-55581-347-X. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf>
- Cervantes García, E., García González, R., Salazar Schettino, P. (2014). Características generales del *Staphylococcus aureus*. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 61(1), 28-40, 2014.
- Galván, W., Streitenberger, N., Pellicer, K., Copes, J., Quiroga, MA., Fazzio, L. (2018) Listeriosis bovina: superficies de comedero y bebedero como posible fuente de infección en engorde a corral. *Rev. med. vet.*, 99(3), 11–17, (B. Aires) 2018.
- Guevara Díaz, J., Maldonado, M., Valadez Padilla, D., Muro Díaz, R., Matsumoto Palomares, I. (2021) Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 41(3), 111-117, julio-septiembre 2021.
- ISO 11290-1. (2017) Microbiology of the food chain. Horizontal method for the detection and enumeration of *Listeria monocytogenes* and *Listeria* spp. International Standard. Second Edition. <http://www.iso.org>
- Juan Esteban, T., Estrada Korta, O. (2015) Listeriosis. Portal veterinario <https://www.portalveterinaria.com/rumiantes/articulos/11502/listeriosis.html>
- Lopardo, H. (2016) Enterobacterias. En: *Manual de Microbiología clínica de la Asociación Argentina de Microbiología*. Vol I. Bacterias de importancia clínica. Edit. Horacio Lopardo, Silvia Predari, Carlos Vay. 1° Ed. Libro digital, pdf. ISBN: 978-987-26716-8-6, p. 100-160
- OMS (2018) Listeriosis <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>
- OMS (2022) Prioridades estratégicas de la OMS en materia de resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240041387>
- OMS (2022) La OMS publica la lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Oteo, J., Alos, J.I (1997) Listeria y listeriosis. Control de calidad de SEIMC. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/listeria.pdf>
- Rodríguez Auad, J.P (2018) Panorama de la infección por “*Listeria monocytogenes*”. *Revista Chilena Infectol*, 35(6), 649-657, 2018.

CAPÍTULO 8

Dermatofitos; *Malassezia*; papilomas; viruela y enfermedad de Lyme

*Francisco José Reynaldi, Marco Antonio Tizzano,
Brenda Seif, Ana Julia Amasino*

Dermatomicosis

Se define a las dermatomicosis como las infecciones micóticas que afectan la capa córnea de la piel y las faneras (pelos y uñas). Dentro de este grupo de micosis se encuentran las dermatofitosis, que son las micosis zoonóticas más frecuentes en animales y personas.

Dermatofitosis

Las dermatofitosis o tiñas son causadas por los siguientes géneros que pertenecen al *Phylum Ascomycota*: *Microsporum*, *Nannizzia*, *Trichophyton*, *Lophophyton*, *Paraphyton*, *Arthroderma* y *Epidermophyton*.

Es importante destacar que los dermatofitos son patógenos primarios, microorganismos especializados, queratinofílicos y queratinolíticos, por lo que colonizan estructuras queratinizadas como la capa córnea de la epidermis, el pelo, las garras, piel o plumas de los animales.

Epidemiología

Si bien los dermatofitos presentan una distribución mundial, la epidemiología que tienen está estrechamente relacionada a su hábitat. Por eso, se clasifican en función del hábitat donde naturalmente se encuentran y su especificidad respecto al huésped. Teniendo en cuenta este modo de clasificación se los agrupa en:

Geofílicos: que habitan en el suelo y pueden causar infección en animales y personas (*Nannizzia gypsea*).

Zoofílicos: son patógenos para animales y pueden infectar a las personas (*Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, etc.)

Antropofílicos: infectan a las personas y esporádicamente infectan a los animales (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, etc.).

En este contexto ambiental cabe destacar que la presencia de animales de compañía dentro de las viviendas complejiza aún más este escenario ya que permite que los artroconidios (estructura infectante) estén presentes y disponibles en diversos lugares (sillones, alfombras, cubrecamas, etc.) lo que facilita su dispersión entre los integrantes del hogar.

Entre los animales de compañía que tienen un rol fundamental en la dispersión de las dermatofitosis zoonóticas, debemos aclarar que, si bien todos los perros están involucrados, los de razas pequeñas (Pinscher, Bulldog francés, Caniche, Pekinés), son los que están más relacionados con brotes zoonóticos de tiñas, ya que en general, estos perros viven adentro de los hogares, duermen con las infancias y pasan tiempo sobre la falda o en los brazos de sus propietarios/as.

Por otro lado, los gatos resultan un eslabón muy importante en brotes zoonóticos de tiñas ya que más del 50% suelen ser portadores sanos, es decir, que no presentan signos clínicos compatibles con dermatofitosis, pero dispersan artroconidios en el ambiente, favoreciendo su diseminación.

Patogenia

Las dermatofitosis son infecciones fúngicas que pueden desarrollarse a partir de contacto directo con animales infectados, o con animales portadores sanos de artroconidios, o bien, desde el ambiente (Figura 8.1)

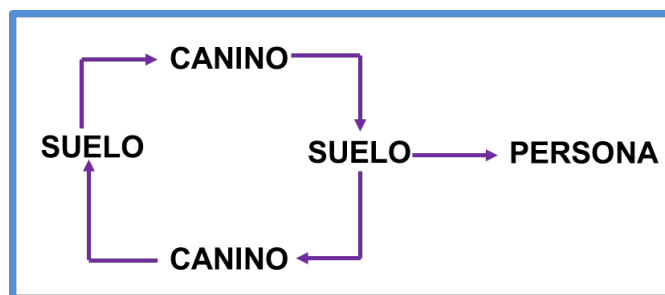


Figura 8.1. Posibles vías de infección de las dermatomicosis.

Para que se produzca una dermatofitosis, deben existir ciertas condiciones que permitan la infección micótica, entre ellas podemos mencionar determinadas características de la epidermis, como son:

- 1- Compuesta por células muertas carentes de mecanismos de defensa inmune.
- 2- Muy poco vascularizada, entonces resulta difícil una adecuada respuesta inflamatoria.
- 3- La piel está bien hidratada, contiene secreción ecrina y perspiración.
- 4- Presenta una temperatura controlada de aproximadamente 28°C.
- 5- Presenta un pH 5.5-6.7.

6- Aerobiosis.

Todas estas condiciones se encuentran principalmente desarrolladas en los pliegues del cuerpo.

A estas características propias de la piel, debemos sumar otras características propias de los dermatofitos, que permiten que ocurra la invasión del estrato córneo de la piel. Estas características son:

- 1- Contacto y adherencia de los artroconidios a los corneocitos.
- 2- Germinación de los artroconidios (hifas infectantes).
- 3- Penetración del estrato córneo por las hifas infectantes.
- 4- Formación de nuevos artroconidios dentro de las células.

El ciclo continuo a partir de los artroconidios que generan nuevos tubos germinativos que crecen y se ramifican dentro de la capa córnea engrosada, da lugar a un micelio fúngico dentro de ella. Este ciclo puede desarrollarse debido a la actividad de enzimas proteolíticas producidas y liberadas por los dermatofitos. Así, la queratina es degradada y las hifas penetran en el estrato córneo generando lesiones en la epidermis.

Signología

Sobre la piel se presentan zonas alopecicas, generalmente circulares y, si existen varias lesiones cercanas, con el tiempo confluyen en una sola más grande. Las lesiones son descamativas, costrosas.

En general, el eritema y el prurito se producen como consecuencia de contaminación bacteriana, y puede presentarse en grados diversos. La infección comienza en el punto de ingreso de las artroconidias y, a partir de ese punto, el dermatofito avanza radialmente en busca de queratina (piel y pelos). Por este motivo, el centro de la lesión tiende a la curación, dejando un aspecto de anillo o escarapela. Debido a las características queratinofílicas de los dermatofitos, los pelos de la región afectada suelen ser frágiles y quebradizos cerca de la superficie de la piel, dando el clásico aspecto alopecico a la lesión. La pérdida del pelo no es permanente a menos que el folículo haya sido dañado por un proceso inflamatorio secundario a la tiña, conocido como “*querion*”. En general, los animales jóvenes son los más afectados. Las infecciones asintomáticas son comunes en gatos y en animales adultos.

Dermatofitosis en personas

En las personas las dermatofitosis hacen referencia a la región corporal involucrada, a saber: *tinea barbae*, *tinea capitis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea manuum*, *tinea pedis*, *tinea unguium*. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones suelen ser similares a otras infecciones

bacterianas o a procesos neoplásicos, por ese motivo es fundamental confirmar microbiológicamente la sospecha clínica antes de comenzar el tratamiento antifúngico, más aún, sabiendo que los antifúngicos suelen ser hepatotóxicos o nefrotóxicos. En las personas, los dermatofitos aislados con mayor frecuencia de las lesiones son *T. rubrum*, *M. canis* y *N. gypsea*. Particularmente, la *tinea capitis* causada por *M. canis* puede generar un “*querion*”, que genera pérdida de los folículos pilosos y alopecia permanente.

Dermatofitosis en animales

Perros y gatos: En los perros, las lesiones se caracterizan por presentar alopecia, eritema, descamación y prurito en diferentes partes del cuerpo (cara, cuello, tórax, abdomen y región dorsal). Debemos destacar que la prevalencia de las dermatofitosis es más elevada en la especie felina que en la canina, aunque en los gatos se diagnostica menos debido a la existencia de portadores asintomáticos. En los caninos con frecuencia está sobre diagnosticada, ya que las lesiones son muy similares a las observadas en otras dermatosis de etiología diversa como la sarna demodéctica causada por *Demodex canis*, infecciones bacterianas, o procesos alérgicos (parche caliente), situaciones que conducen al fracaso terapéutico por un diagnóstico errado. Los dermatofitos más frecuentes de aislar son *M. canis* y *N. gypsea*.

Roedores y lagomorfos: sin dudas, la especie más frecuentemente aislada en roedores y lagomorfos (principalmente conejos) es *T. mentagrophytes*. Sin embargo, ocasionalmente suelen aislarse otras especies de *Nannizzia* spp., entre ellas, *N. persicolor*. Los roedores suelen presentar lesiones en la zona de cola, aunque la mayoría de ellos son asintomáticos. En las ratas, las lesiones pueden encontrarse en el lomo, mientras que en los cobayos las lesiones primero aparecen en la cara y luego se propagan a los miembros inferiores o al lomo. En los conejos, los más afectados son los gazapos, aunque es común observar lesiones en conejos adultos que se encuentran en casas de familia o, afectando a una gran cantidad de individuos en los conejares. Las lesiones se presentan alrededor de los ojos, la nariz y las orejas, con lesiones secundarias en las patas. La enfermedad es auto limitante.

Ganado bovino: En el ganado bovino las lesiones se presentan como placas circulares que pueden ser lesiones focales (1 cm de diámetro), generalmente localizadas en cabeza, cuello, y en ocasiones en miembros posteriores y anteriores y, en región escrotal. Las lesiones diseminadas en el cuerpo son de presentación menos frecuente, tienen un color blanco grisáceo, son de aspecto seco y están bien delimitadas. En terneros, se presentan como lesiones perioculares no pruriginosas. En vacas y vaquillonas, las lesiones se manifiestan en el pecho y las extremidades, y en los toros, se localizan principalmente en la papada y la piel de la zona intermaxilar. Las lesiones suelen resolverse espontáneamente en 2 a 4 meses.

Equinos: *Trichophyton equinum* es el agente etiológico más frecuente de Dermatofitosis equina en el mundo. Otros dermatofitos aislados con menor frecuencia comprenden *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *M. canis* y *N. gypsea*. Las lesiones suelen localizarse en las áreas de contacto con la montura, en la cara y el cuello. Se presenta como lesiones alopecicas, escamosas que tienen pelos quebradizos, a veces pueden ser lesiones pruriginosas, exudativas.

Ovinos y caprinos: Los agentes etiológicos suelen ser *T. verrucosum* y *M. canis*. Son lesiones circulares, alopecicas con escamas gruesas, localizadas en la cabeza y en la cara. Estas lesiones se hacen visibles cuando se esquila a los animales, pues se desarrollan por debajo de la lana.

Cerdos: El agente etiológico es *Nanizzia nana* y en ocasiones es zoonótico. Se desarrollan lesiones rugosas cubiertas por una escara delgada, marrón y fácilmente removible o por una región inflamada en forma de anillo que se expande. Esta Dermatofitosis suelen ser asintomática en cerdos adultos.

Aves: Los agentes más frecuentes son *L. gallinae*, y con menos frecuencia *N. gypsea* y *T. simii*, afectan principalmente a aves de corral, canarios y palomas. Las lesiones suelen presentarse en la cresta de las gallinas y, con menor frecuencia, generando zonas sin plumas en forma de anillo en cara y cuello.

Diagnóstico de laboratorio

Para arribar a un correcto diagnóstico de laboratorio es necesario realizar una adecuada toma de muestras. Las muestras de piel se toman por escarificación de la zona afectada (siempre de la periferia), con ayuda de bisturí cuyo borde cortante se haya desafilado previamente. Los pelos afectados se retiran con pinza estéril. La muestra se debe conservar preferentemente en un frasco estéril de vidrio o en sobre de papel (no se recomiendan frascos plásticos ya que la estática pega las escamas a las paredes).

Una vez en laboratorio se procede a realizar:

- 1- Observación microscópica directa en fresco:** sobre un portaobjetos limpio y desengrasado se coloca una gota de KOH 40% y se agrega una pequeña porción de la muestra (pelos, escamas de piel). El portaobjetos se lo lleva a la llama del mechero de Bunsen, se lo calienta unos segundos y se lo deja reposar 10 minutos antes de colocarle el cubreobjetos y observarlo al microscopio. La muestra con pelos parasitados (Figura 8.2), y la presencia de hifas compatibles con dermatofitos en las muestras de pacientes sintomáticos se considera positiva (Figura 8.3).

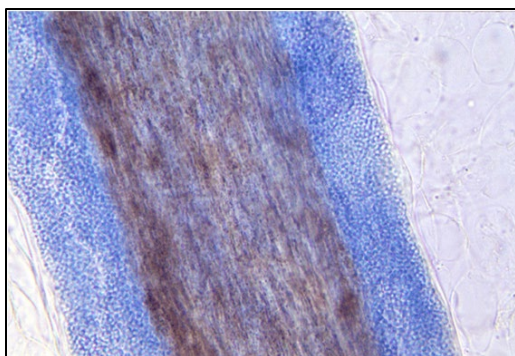


Figura 8.2. Pelo microspórico con arthroconidias desorganizadas

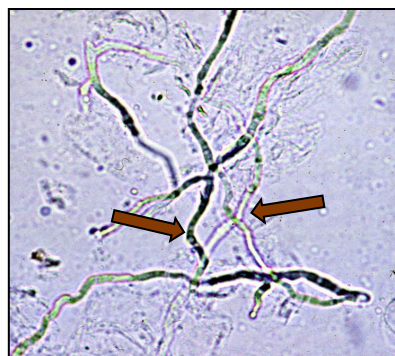


Figura 8.3. Hifas libres en la muestra

- 2- Cultivos.** Los medios de cultivo de elección son: agar papa glucosa, agar Sabouraud + antibiótico, Dermatofito Test Medium (D.T.M), Lactrimel (Leche, harina, miel), agar Sabouraud + antibiótico + cicloheximida y medio de arroz. En todos los casos el cultivo se realiza a 28°C (la única excepción es *T. verrucosum* que, si bien crece a 28°C, crece mejor a 37°C).

La identificación final se realiza teniendo en cuenta el estudio de:

- 1- Macromorfología.** Se realiza en placas de Petri con alguno de los medios de cultivo mencionados. Se debe registrar el color de la colonia, anverso, reverso, textura, forma, elevación, margen o borde, producción de pigmento con o sin liberación al medio, velocidad de crecimiento, etc.
- 2- Micromorfología.** Se debe realizar un disgregado del material proveniente del cultivo de la colonia para observar la morfología, tamaño, agrupación de las conidias. Los dermatofitos tienen micelio hialino, tabicado, con hifas en raqueta, pectinadas, espiraladas, cuerpos nodulares, candelabros fávicos, clamidosporas, etc. En caso de no observar claramente las estructuras se debe realizar un **microcultivo** que se realiza sobre una pequeña porción de medio de cultivo dispensada sobre un portaobjetos. Esta técnica nos permite observar la normal disposición del micelio de fructificación sobre el sustrato sólido del medio de cultivo. Permite estudiar la forma en que el hongo se reproduce mediante la multiplicación de sus conidias o alguna estructura fúngica en particular.
- 3- Pruebas fisiológicas:** se evalúa la producción de ureasa, requerimientos nutricionales, perforación del pelo "in vitro", tolerancia a altas temperaturas, prueba de producción de pigmentos, etc.
- 4- Identificación molecular:** entre las técnicas de biología molecular, se encuentran las determinaciones de los espacios intergénicos ITS1 e ITS2 ITS, (Internal Transcribed Spacer) que incluyen el gen 5,8S rRNA, se determinan por qPCR (Polymerase Chain Reaction- real time) y el análisis de AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism), entre otras, que se emplean para la clasificación de las especies y subespecies. Estos métodos de qPCR hasta ahora solo se han utilizado ocasionalmente en micología veterinaria. Dicha técnica, demostró ser útil para detectar dermatofitos y monitorear los establos en casos de tiña en ganados portadores.

Diagnóstico serológico

Los estudios serológicos no son una alternativa ya que, por el tipo de infección que generan y la zona donde se produce, al no existir una buena vascularización, la reacción del sistema inmune es prácticamente nula.

Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas en animales son compatibles con sarna demodéctica, infecciones bacterianas y neoplasias cutáneas. En las personas las lesiones deben diferenciarse de sarna sarcóptica, alopecias hormonales y algunas neoplasias.

Tratamiento

El tratamiento es, en primera instancia con itraconazol, y para algunas dermatofitosis se indica terbinafina o griseofulvina. Las dosis están sujetas al peso y formulaciones comerciales. Previo a la indicación del tratamiento con antifúngicos debe evaluarse el bioperfil hepático y la función renal, esto es porque los antifúngicos son hepatotóxicos y nefrotóxicos. La terbinafina y el itraconazol se administran por pulsos, entre cada pulso se valora la concentración plasmática.

Prevención

Si bien es una costumbre muy común que las mascotas permanezcan dentro de los hogares, esto no es recomendable, principalmente si dentro del hogar cohabita un miembro que padezca alguna enfermedad que comprometa su respuesta inmune, o que se encuentre inmunosuprimido. No se recomienda la sobreexposición de este tipo de pacientes con animales enfermos o portadores sanos (como los gatos).

Por otro lado, la tenencia responsable de mascotas resulta una buena práctica; se recomienda limpiar y aspirar a diario las superficies donde duermen las mascotas. Asimismo, se sugiere estar atentos a cambios en el comportamiento, como rascado excesivo, o aparición de placas alopécicas para acudir a la consulta veterinaria.

Malasseziosis

Definición

La malasseziosis es una dermatomicosis causada por especies de levaduras lipofílicas del género *Malassezia*. Estas levaduras pueden causar enfermedades de la piel como la dermatitis seborreica, foliculitis, otitis, dermatitis atópica y blefaritis seborreica.

Etiología

A la fecha se han descrito 18 especies de *Malassezia*, entre las que se encuentran especies zoonóticas (Tabla 8.1). Las especies aisladas con mayor frecuencia son *M. pachydermatis* en caninos y *M. slooffiae* en cerdos y corderos. Mientras que, en las personas las especies que prevalecen son *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. furfur*. Existen reportes de algunas especies de *Malassezia* que causan infecciones zoonóticas, por ejemplo *M. pachydermatis* como causante de infección sistémica en neonatos de humanos con bajo peso al nacer.

Esta levadura forma parte de la microbiota de la piel de los perros, en el conducto auditivo externo, y de los sacos anales. De esta forma, esta infección zoonótica está asociada a las fallas en el aseo del personal de salud luego de estar en contacto con sus mascotas infectadas por *M. pachydermatis* y antes de comenzar su rutina de trabajo.

Por otra parte, *M. slooffiae* causa lesiones cutáneas en trabajadores rurales cuyas labores se desarrollan en contacto con cerdos o corderos.

Tabla 1. Especies de *Malassezia*, presencia en piel sana y lesionada

Especies	Presencia en piel sana	Presencia en lesiones
<i>M. furfur</i>	Personas, rara vez en animales	Personas
<i>M. pachydermatis</i> , <i>M. sympodialis</i> , <i>M. globosa</i>	Perros, gatos, personas	Perros, gatos, personas
<i>M. slooffiae</i>	Cerdos, gatos, personas	Personas
<i>M. nana</i>	Gatos, caballos	Gatos, ganado bovino
<i>M. caprae</i>	Cabras	Cabras
<i>M. equina</i>	Caballos	Caballos
<i>M. cuniculi</i>	Conejos	Conejos
<i>M. brasiliensis</i> , <i>M. psittaci</i>	Loros	–
<i>M. vespertilionis</i>	Murciélagos	–
<i>M. arunalokei</i> , <i>M. dermatitis</i> , <i>M. japonica</i> , <i>M. obtusa</i> , <i>M. restricta</i> , <i>M. yamatoensis</i>	Personas	Personas

Epidemiología

Las levaduras de género *Malassezia* forman parte de la microbiota de la piel de los animales de sangre caliente, particularmente de las áreas ricas en glándulas sebáceas de la cara, cuello, tronco. No son levaduras de vida libre, siempre están asociadas a la piel de sus hospedadores.

Patogenia y signología

Se cree que existen distintos mecanismos patogénicos que desencadenan las dermatopatías por *Malassezia*. Para *M. pachydermatis* se mencionan la excesiva producción de fosfolipasas con posterior lesión cutánea, y en algunos animales la aparición de hipersensibilidad al hongo. Asimismo, la coexistencia de procesos alérgicos, afecciones seborreicas, alteraciones hormonales, enfermedades autoinmunes, predisponen la aparición de infecciones por *Malassezia*, principalmente en razas que presentan abundantes pliegues cutáneos.

En general, las lesiones cutáneas son descamativas, secas, apruriginosas (salvo que ocurra infección bacteriana). En caninos con orejas caídas (Dachshund, Basset Hound, Breton, Cocker Spaniel, Weimaraner, etc.), suelen causar otitis con producción de exudado untuoso, color borravino, marrón oscuro.

Diagnóstico de laboratorio

Toma de muestra: si la lesión es cutánea, se realiza por raspado de la zona afectada (por ejemplo, zona ventral en perro) con ayuda de bisturí. El material obtenido se colecta en placa de Petri estéril o en un portaobjetos estéril (se lo debe cubrir luego del raspado con otro portaobjetos estéril). La muestra se remite al laboratorio.

Si es una otitis se toma la muestra con hisopo estéril y se transporta al laboratorio con solución salina estéril o con medio de Stuart.

Observación microscópica

Sobre un portaobjetos limpio y seco se coloca una gota de KOH al 40%, se agrega una parte de la muestra y se pasa por la llama del mechero (esto permitirá ablandar la queratina de la muestra). Puede usarse Azul de algodón o tinta azul de marca Parker para dar contraste a la estructura fúngica.

Para el caso de una otitis, se realiza una impronta sobre un portaobjetos y se agrega KOH al 40%, además, se sugiere realizar una segunda impronta que se tiñe con Gram (se observarán levaduras con brotación monopolar de base ancha gram positivas (Figura 8.4).

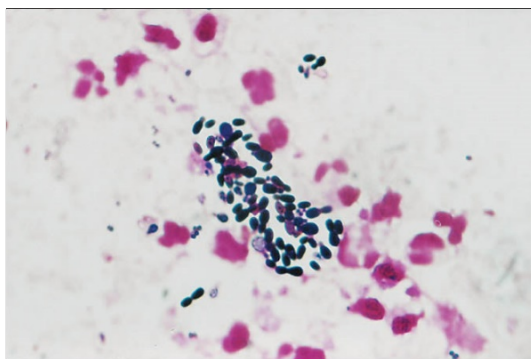


Figura. 8.4. Levaduras gram positivas de una muestra de otitis

En escamas obtenidas a partir de lesiones de piel, la observación de las estructuras parasitarias es diagnóstica de esta enfermedad. Las levaduras son esféricas de 2-8 μm de diámetro, agrupadas, asociadas con hifas de 10-25 μm de largo y 2-5 μm de ancho; las hifas pueden estar alineadas o ramificadas.

Identificación

En general, las especies que conforman este género tienen formas esféricas alargadas y se caracterizan por:

- 1- liberar ureasa al medio;
- 2- tinción positiva con Azul B de diazonium;
- 3- lípido-dependientes a excepción de *M. pachydermatis*.
- 4- crecen entre 30 y 37°C, de acuerdo a la especie en estudio.
- 5- no fermentan la glucosa.

Cultivos

Las especies de *Malassezia* son lípido y temperatura dependientes. El desarrollo en el cultivo no siempre se logra ya que son levaduras muy exigentes por lo que no es un procedimiento que se realice de rutina en el laboratorio clínico. *M. pachydermatis* es la única especie de *Malassezia* no lípido-dependiente, puede aislarse y mantenerse en medios de cultivo convencionales como el agar dextrosa Sabouraud.

Macromorfología: las colonias son elevadas, convexas, pálidas, con una superficie lisa de textura suave, color crema, pero se han reportado aislamientos rosados (Figura 8.5).



Figura. 8.5. Colonias de *M. pachydermatis* en agar Sabouraud

Para las especies lípido-dependientes se usa el medio de cultivo agar Dixon modificado; las colonias son secas, rugosas, granulares.

Micromorfología: las células de *M. pachydermatis* son pequeñas, de 2-2.5 X 4.0-5.0 μm , la base de la gemación es ancha.

Diagnóstico diferencial

En Medicina Veterinaria, si bien *Malassezia* es agente productor de enfermedad, la infección se produciría en forma secundaria a otras infecciones o patologías tales como endocrinopatías, seborreas primarias idiopáticas (por ej. en Cocker), dermatitis por contacto, etc. Puede estar asociada a infecciones por *Staphylococcus* spp.

Tratamiento

Según el cuadro clínico que se presente se elegirá una alternativa terapéutica. Para el caso de la dermatitis por *Malassezia*, el tratamiento adecuado se basa en el uso de ketoconazol vía tópica, o itraconazol vía sistémica. La cortisona puede también ser necesaria como complemento de la terapia.

Las otitis externas causadas por *Malassezia*, se tratan con miconazol, clotrimazol. Estos compuestos suelen estar combinados con antibióticos y corticoides, hecho que refleja la necesidad de tratar las infecciones bacterianas concomitantes, así como reducir la inflamación y los procesos patológicos proliferativos del canal auditivo (ej. estenosis).

Prevención

La prevención en animales resulta difícil de implementar, en parte porque las especies de *Malassezia* conforman la microbiota cutánea, y frente a alteraciones inmunológicas, endócrinas o metabólicas, pueden aparecer lesiones. La única alternativa sería corregir el déficit inmunológico u hormonal para mejorar el cuadro.

Por otro lado, para las otitis, generalmente en caninos, esta situación suele darse en perros con orejas grandes y caídas que impiden parcialmente la ventilación del conducto auditivo. Quizás una limpieza periódica en estos animales disminuiría la prevalencia de este tipo de otitis.

Finalmente, una forma de cortar la relación zoonótica sería garantizar una correcta implementación de las medidas de aseo de manos principalmente en el personal de salud que se encuentra al cuidado de neonatos o bebés con bajo peso al nacer.

Papilomatosis

Definición

La papilomatosis, es una enfermedad infecciosa de curso benigno, que puede afectar a diversidad de especies, tales como las de interés productivo (bovinos, ovinos, caprinos, equinos, conejos), animales de compañía (caninos, felinos) así también como a los seres humanos. Es

producida por un *Papilomavirus*, y está caracterizada por provocar lesiones papilomatosas generalmente en forma de verrugas, en piel y mucosas, de tamaño y extensión variable. Su distribución es mundial.

Etiología

La enfermedad está causada por un virus de la familia *Papillomaviridae*, género *Papillomavirus*. Son virus ADN, con un tamaño de 55 nm, de doble cadena, desnudos, y poseen 72 capsómeros. Permanecen viables por tiempos prolongados, conservándose activo por 90 días a 4°C o por 180 días a -70°C. Se inactiva con formalina al 10% y es sensible al calor de 60°C por 30 minutos. Resiste pH de 3 a 7.5.

Este virus es especie específico. Posee potencial oncogénico, ya que cuenta con proteínas que inhiben genes supresores de tumores, reduciendo la apoptosis e induciendo daños en el ADN, pudiendo así generar lesiones tumorales.

Epizootiología

El virus se adquiere por contacto directo e indirecto, por compartir espacios comunes con los animales infectados, a través de objetos inanimados, transmisión sexual e incluso lo pueden transportar vectores. Es eliminado al medio ambiente e ingresa al organismo a través de la presencia de lesiones o abrasiones en piel y mucosas de los animales susceptibles.

Dentro de los factores que predisponen a la presentación de esta enfermedad contamos principalmente con aquellos que generan condiciones desfavorables para los animales, como ser inmunosupresión, deficiencias nutricionales, la presencia de ectoparásitos como garrapatas o moscas que intervienen como vectores, o cualquier factor que pueda generar alteraciones en la piel, como así también los suelos pobres en minerales que pueden afectar nutricionalmente a los bovinos perjudicando la integridad de su piel y faneras.

Es fundamental tener en cuenta, el estado inmunológico del animal ya que los individuos inmunocomprometidos tienden a desarrollar papilomatosis persistentes. La respuesta inmunitaria y regresión de los papilomas se asocian con la presencia de linfocitos T CD4+ y CD8+.

Patogenia

Esta enfermedad está asociada a lesiones cutáneas primarias de diversos orígenes incluyendo las lesiones provocadas por insectos.

El virus se une a receptores de la célula e ingresa por endocitosis. La infección comienza en el estrato germinativo de la célula, luego se transporta al núcleo, allí pierde la cápside y libera el

ADN, este se transcribe y replica. Se sintetizan proteínas de la cápside. Dentro de cada célula se producen múltiples partículas virales, destruyéndose así las membranas celulares y liberándose los viriones al medio. Provoca una hiperplasia generando una mayor división de células basales y una maduración tardía de las células del estrato espinoso y granuloso, que darán lugar a la formación de los papilomas.

Signología

Aparición de verrugas en el cuerpo del animal de número y tamaño variables según la especie afectada. Estas neoplasias pueden afectar a animales de todas las edades, pero se observan principalmente en animales jóvenes entre 6 meses y dos años; los animales adultos suelen adquirir la inmunidad.

Bovinos: La papilomatosis bovina genera lesiones en piel y mucosas cutáneas, son neoplasias epiteliales benignas. Pueden provocar pérdidas económicas ya que las lesiones en piel afectan la calidad del cuero, y a su vez pueden dar lugar a miasis o dermatitis, que afectan el estado general de los animales.

Se han identificado seis tipos de virus, subdivididos en 2 subgrupos según la lesión que generan: un subgrupo A (VPB1, 2 y 5) que producen fibropapilomas y un subgrupo B (VPB 3, 4 y 6) que producen papilomas de tipo epiteliales.

Subgrupo A: -VPB 1: produce lesiones localizadas en pezones y pene, evitando cópula, ordeño y amamantamiento.

-VPB 2: se localizan en cabeza, cuello, cavidad oral y pecho. Son fibropapilomas pedunculados, de base amplia.

-VPB 5: fibropapilomas con forma de granos de arroz, ubicados en pezones y ubres.

Subgrupo B: -VBP 3: genera verrugas que protruyen, no pedunculadas, en cabeza y cuello.

-VBP 4: afecta el tracto alimentario, esófago, retículo, rumen, e intestino delgado.

-VBP 6: papilomas frondosos en pezones y ubre.

En bovinos estas lesiones alcanzan su punto máximo de desarrollo a los 4 meses, con regresión durante los 5 a 9 meses siguientes.

Caprinos: Las presentaciones suelen ser mamarias, cutáneas y genitales, pudiendo progresar a carcinomas.

Porcinos: Es rara su presentación en esta especie, pero puede provocar lesiones solitarias y/o múltiples de localización facial o genital. La infección por este virus genera inmunidad.

Equinos: Pueden presentarse como verrugas pequeñas en nariz y labios por ser zonas de abrasión, que desaparecen a los meses, por respuesta inmunitaria. Afecta a equinos de cualquier edad, raza y sexo. También pueden presentarse lesiones en ano, vulva y glándula mamaria; así como placas aurales en el interior del pabellón auricular.

Se reconoce que el virus de la papilomatosis bovina 1 y 2 afecta a equinos provocando neoplasias conocidas como sarcoide equino, que son fibrosarcomas de ubicación en ollares y labios.

Conejos: Se pueden hallar 2 presentaciones: la papilomatosis esporádica, que se presenta como nódulos pequeños pedunculados, blancos, grisáceos, en la superficie inferior de la boca, la lengua, e incluso afectando órganos internos como el esófago. La otra presentación es conocida como virus de Shope, se transmite por vectores artrópodos, provocando verrugas en cuello, hombros, orejas y abdomen.

Caninos: Se presenta principalmente en caninos jóvenes, muchas veces inmunocomprometidos, expresándose por la aparición de papilomas. Se asocia al contacto estrecho en parques, guarderías o alta densidad de población canina. El período de incubación en esta especie es de 4 a 8 semanas, es una enfermedad autolimitante, generando inmunidad para toda la vida. En este caso, se conocen dos presentaciones: la presentación oral, que se caracteriza por crecimientos múltiples de verrugas en forma de coliflor, color gris blanquecino en la cavidad oral, pudiéndose extender hasta lengua y esófago e incluso sumarse infecciones secundarias, con necrosis del tejido, halitosis y ptialismo, dificultando la masticación y deglución. Suelen tener un crecimiento de hasta 3 cm de diámetro y resolver con desaparición y regresión espontánea en 6 a 12 semanas, pero en ocasiones puede extenderse un poco más de tiempo; y la presentación cutánea que se expresa mediante nódulos múltiples en cara, párpados, labios, cuello y piel de extremidades, generalmente, alopecicos, pedunculados, circunscriptos, con un tamaño de 0.5 cm.

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y se evidencia al observar las lesiones, de número y tamaño variable, con consistencia dura, color grisáceo, con hiperplasia epitelial e hiperqueratinización.

También pueden realizarse biopsias escicionales e histopatología para confirmar el diagnóstico. Al corte, el tejido conjuntivo se observa gelatinoso a filante, ya que el estrato germinativo está degenerado; las células epiteliales conservan su grado de diferenciación, y presenta escasa infiltración inflamatoria. Pueden observarse cuerpos de inclusión intranucleares de presentación variable, así como degeneración globosa y gránulos de queratohialina.

La microscopía electrónica puede evidenciar las partículas virales o emplearse PCR para realizar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Debemos diferenciar de todas aquellas enfermedades que generen lesiones de piel y mucosas en las distintas especies. En bovinos, por ej., de viruela bovina, fiebre aftosa y granuloma inflamatorio; en caninos, de tumor venéreo transmisible (TVT), carcinoma de células escamosas (CCE), émulis, fibrosarcoma, adenoma sebáceo, tricoepitelioma e histiocitoma.

Tratamiento y Profilaxis

No suele tratarse ya que son procesos autolimitantes. Se interviene en casos puntuales tales como en bovinos si afectan el ordeño o en otras especies si interfiere en procesos vitales como la micción o la deglución.

Se pueden extirpar de manera quirúrgica, con criocirugía, electrocirugía o con cáusticos. Y se previenen o se tratan las infecciones secundarias.

Algunos tratamientos utilizados según la extensión o especie afectada pueden ser:

Autovacunas: Se pueden realizar a partir de papilomas frescos, los que se licúan, se suspenden en solución fisiológica, se filtra e inactivan con formol. Una vez obtenida, se inoculan 10ml por vía SC, pudiendo repetirse a los 14 días.

Autohemoterapia: En este caso, a partir de animales enfermos, se extraen 20 ml de sangre de la vena yugular y se inyectan de forma intramuscular. Este procedimiento se realiza una vez por semana durante tres semanas.

Sueroterapia: Se extrae sangre de vena yugular, se obtiene el suero y se lo vuelve a inocular a los animales.

Sales minerales: se suplementa a los animales con sales minerales ricas en cobre.

Antivirales como aciclovir.

Interferón-alfa (INF-alfa): Puede usarse en caninos a dosis de 1.5-2 MUI/m², tres veces por semana vía oral, endovenosa o intramuscular hasta 15 días luego de desaparecidos los papilomas.

Viruela

Generalidades

La viruela es una enfermedad que afecta a múltiples especies producida por un virus de la familia *Poxviridae* y género *Orthopoxvirus*. Este virus posee forma ovoide, con un tamaño de 300-400 nm x 170-260 nm, y ADN de doble cadena. Afecta a un gran número de especies tales como aves, conejos, ovinos, caprinos, porcinos, bovinos, equinos, monos y al ser humano. En ellos puede tener diversas formas de presentación: 1- Forma generalizada, habitual en aves, conejos, ovinos, caprinos y porcinos.; 2- Forma local, generalmente en bovinos y equinos; 3- Forma toxico sistémica y 4- Forma latente.

El género posee numerosas especies de las que detallaremos las de mayor importancia:

- viruela bovina
- viruela ovina y caprina
- viruela porcina
- viruela equina
- viruela del conejo
- viruela aviar

- viruela del mono
- viruela humana, enfermedad erradicada en 1980.
- *Vaccinia* virus, es el virus vacunal, formulado por Edward Jenner en 1796 a partir del virus de la viruela bovina. Este virus tiene presentación de forma local y posee gran cantidad de receptores, afectando a gran variedad de animales domésticos, en cambio los de origen animal son especie específicos. A su vez entre el virus animal y el vacunal no hay inmunidad cruzada, por lo que los animales pueden verse afectados por ambos.

Viruela bovina

Definición

Enfermedad infecciosa de origen viral, caracterizada por la erupción variólica localizada en mamas y pezones, raramente generalizada, producida por el virus de la viruela bovina, o el de origen vacunal, *Vaccinia* virus. El primero, taxonómicamente, clasificado como virus de la familia *Poxviridae*, género *Orthopoxvirus*, especie *Cowpox virus*. Se distribuye en Europa y Asia.

Epizootiología

Esta enfermedad se la encuentra más frecuentemente en vacas lecheras. La fuente de infección son los animales enfermos que se introducen a la población o los operarios de los rodeos recientemente vacunados con el virus *Vaccinia*. Se transmite de forma directa o indirecta, pudiendo las hembras en los tambos, adquirir la enfermedad a través de las manos de los ordeñadores ya que la enfermedad es transportada por esta vía desde los animales enfermos a los sanos; también pueden transportarla los artrópodos, ingresando el virus a través de lesiones. En el caso de los terneros, la adquieren de sus madres, al mamar.

Los virus de la viruela bovina y el *Vaccinia* comparten antígenos comunes en su estructura, por lo que presentan inmunidad cruzada.

En zonas endémicas posee una tasa de morbilidad alta, entre un 70 a 90% y mortalidad baja, de 5 a 10%.

El periodo de incubación de la enfermedad es de 3 a 6 días; el curso suele ser benigno y el individuo se cura en 21 días.

Patogenia

El virus ingresa a los tejidos a través de lesiones o erosiones de la piel, generalmente de la ubre. Inicialmente, comienza como un eritema que progresa a pápula, luego a vesículas, que al infectarse forma pústulas y progresan finalmente a costras y úlceras.

Signología

Las lesiones aproximadamente en 3 días se transforman en pápulas dolorosas a la presión, que pasan a ser vesículas, redondeadas u ovales, que contienen un líquido amarillo limón; el pus se vacía entre 10 a 14 días y queda una costra marrón que progresa a una cicatriz más o menos evidente. Generalmente, se desarrollan entre 1 a 30 lesiones por pezón. De manera excepcional se extiende a la piel de la ubre, cara interna del muslo, por debajo del vientre, o desde el orificio del pezón hacia el interior, provocando mastitis complicantes.

En terneros lactantes puede producir lesiones en labios o mucosa bucal, lo que genera dificultades para mamar y pérdida de peso, produciendo importantes pérdidas en la producción.

La superación de la viruela bovina deja inmunidad de por vida.

La infección por virus *Vaccinia*, en tanto tiene un curso más corto.

Diagnóstico

El diagnóstico inicialmente es clínico, teniendo en cuenta la epidemiología, signología y características de las lesiones.

Para realizar el diagnóstico de laboratorio, pueden enviarse biopsias de piel para histopatología o muestras de suero. El virus se puede identificar mediante microscopía electrónica (ME) o aislarse a partir de lesiones, cultivándolo en células de riñón y observando el efecto citopático. También puede realizarse Inmunofluorescencia (IF), evidenciándose la formación de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos. En el caso de las muestras de suero, pueden realizarse las pruebas serológicas de seroneutralización, IFI, ELISA, Inmunodifusión en gel de Agar (IDGA).

Se debe diferenciar de fiebre aftosa, estomatitis vesicular y dermatofitosis cutánea bovina.

Tratamiento

En general, se trata de una enfermedad autolimitante. Pero, en los casos que así lo requieran se debe limpiar y tratar las lesiones utilizando pomadas después del ordeño. En pezones dolorosos, evacuar la leche con sonda galactófora. En caso de mastitis, debe realizarse la antibióticoterapia del cuarto mamario. También pueden implementarse autovacunas a partir del líquido de las lesiones.

Profilaxis

La profilaxis está basada en mantener estricta higiene al ordeño y la detección precoz de lesiones compatibles tanto en animales como en operarios. Siempre ordeñar a los animales

enfermos al final, y hacer control de desplazamiento del ganado y de vehículos dentro de la zona infectada.

También existen vacunas a virus atenuados, cuya inmunidad dura 2 años, éstas se utilizan solo en casos de brotes de la enfermedad.

Aspectos zoonóticos

En operarios, el contacto con viruela bovina puede provocar lesiones locales conocidas como nódulos del ordeñador en manos, brazos o boca, presentando lesiones en forma de ampollas rojas. Los seres humanos pueden tener también, una presentación generalizada, cursando con fiebre, cansancio, edema local y linfadenitis. Todos los casos son extremadamente raros, han aparecido muy pocos en las últimas dos décadas, gracias a las técnicas de la ganadería industrial, que han limitado el ordeño manual.

Viruela ovina y caprina

Definición

Es una enfermedad infecciosa febril, generalizada, de gran contagiosidad y de curso leve o grave, que afecta al ganado ovino y caprino. Se caracteriza por presentar lesiones variolíticas a nivel de piel y mucosas en boca, ojos, ubre, pezones, escroto y parte interna de los muslos. Es producida por un virus del género *Capripoxvirus* o por *Vaccinia virus*. Su distribución es mundial, apareciendo principalmente en Oriente Medio, India, África, Asia y Europa.

Epizootiología

Esta enfermedad suele aparecer cuando se incorporan animales enfermos al rodeo. Los animales jóvenes son susceptibles a la enfermedad ya que una vez cursada la misma se adquiere inmunidad de por vida. La transmisión se da por contacto directo o indirecto. El contagio se produce por vía aerógena, a partir del aire o de gotitas de saliva que diseminan la enfermedad entre los animales. Los locales de alojamiento de animales enfermos pueden conservar el virus por 6 meses, ya que la oscuridad y frío favorecen la permanencia del virus en el ambiente. El virus se elimina por las mucosas y las lesiones variolíticas pudiendo perdurar el virus en las costras por meses.

Patogenia

El virus ingresa por contacto directo o por vía aerógena, pasa a sangre, y llega a piel y a órganos internos. Las lesiones variólicas tienen altas concentraciones de virus, eliminándose principalmente por lesiones cutáneas, y en menor medida por leche y saliva. En la transmisión y diseminación también pueden intervenir artrópodos. El periodo de incubación de la enfermedad es de 14 días.

Signología

La enfermedad ataca a animales de cualquier edad. Cursa con cansancio, fiebre, secreción nasal y conjuntival, tumefacción palpebral y anorexia. Luego de unos días, comienza la aparición de las lesiones variólicas en la piel de la ubre, cabeza, pudiendo en ocasiones extenderse a otras regiones como cuello, axila, ingle. Estas lesiones luego se transforman en pústulas, que culminan como costras que, una vez secas, se desprenden y caen dejando cicatrices despigmentadas.

Dentro de las complicaciones frecuentes hay que tener en cuenta las infecciones bacterianas secundarias. La mortalidad puede desencadenarse tras afecciones respiratorias y digestivas asociadas, siendo la neumonía bacteriana secundaria una de las principales causas. La morbilidad es alta en rodeos que no han tenido contacto previo con la enfermedad.

Cuando la infección se origina por *Vaccinia* virus, la afección suele ser leve y de curso corto.

El pronóstico suele ser favorable, a excepción que aparezcan infecciones secundarias o que los animales cursen una viruela ovina de tipo hemorrágica, siendo la enfermedad más grave.

Diagnóstico

El diagnóstico generalmente es clínico y epidemiológico.

Como en el caso anterior, se puede diagnosticar por histopatología (evidenciar cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos) y también por ME. Pueden aislarse y cultivarse en cultivos celulares, evidenciando un efecto citopático y a través de la obtención de suero, pueden realizarse las pruebas de FCT, IDGA e IF.

Se debe diferenciar de ectima contagioso ovino, dermatitis pustulosa y la sarna.

Profilaxis

Para la prevención de esta enfermedad hay que hacer exhaustivos controles en la importación e ingreso de los animales a los rodeos. Se aplican restricciones a los movimientos de animales y a los productos derivados. Los rodeos cercanos deben ser vigilados.

El control de la enfermedad se realiza mediante el sacrificio de los animales enfermos, eliminación de cadáveres, limpieza y desinfección de las explotaciones y establecer zonas de protección de 3km y de vigilancia de 10km, reforzando la bioseguridad en las explotaciones ovinas y caprinas.

Viruela porcina

Definición

Es una enfermedad viral, aguda, febril y contagiosa que afecta a los porcinos. Se caracteriza por presentar exantema en piel y mucosas, ocasionada por, como en los casos anteriores, dos virus antigénicamente distintos, el virus vacunal o *Vaccinia* virus, que afecta a gran cantidad de huéspedes y el de la viruela porcina, que es especie específico. Su distribución es mundial, en áreas de cría porcina.

Epizootiología

La transmisión es de forma directa e indirecta. La fuente de infección son los animales enfermos que eliminan el virus a través de lesiones variólicas, costras, saliva, secreciones oculares, contacto con instalaciones contaminadas, pudiendo ingresar también a través de vectores como piojos, moscas y mosquitos. El virus por sus características y resistencia puede sobrevivir un año en costras secas. Puede afectar a animales de cualquier edad siendo más susceptibles los lechones de 2 a 16 semanas, generando retraso en el crecimiento y pérdidas económicas. La enfermedad presenta una alta tasa de morbilidad, pero la tasa de mortalidad es baja. Tiene un período de incubación de 4 a 14 días y un curso de 2 a 3 semanas, siendo el curso benigno si los animales no presentan infecciones secundarias, adquiriendo inmunidad al curarse.

Las infecciones por virus *Vaccinia*, generalmente son raras, y asociadas a la reciente inoculación con virus vacunal de operarios de las granjas. Su periodo de incubación es de 2 a 3 días, con un curso de 5 a 7 días, desapareciendo los síntomas, rápidamente.

Signología

Los signos frecuentes son fiebre, decaimiento, anorexia, pelos erizados. La piel se observa con eritema, que en 2 a 3 días se transforman en pápulas de 2 a 3 cm con un halo rojizo, luego pasan vesículas y progresan a pústulas. Luego de una semana se forman costras que se desprenden dejando una cicatriz despigmentada. Los lechones que nacen de cerdas que han

pasado la enfermedad adquieren inmunidad materna y son inmunes de por vida. La mortalidad es de aproximadamente un 3%. Puede haber pérdidas económicas por retraso en el crecimiento de los lechones.

Diagnóstico

Al igual que en las demás especies, el diagnóstico preferentemente es clínico, haciendo una buena anamnesis y teniendo en cuenta la epidemiología local y los signos clínicos.

Para realizar el diagnóstico de laboratorio confirmatorio, la histopatología es el método de elección, donde pueden observarse cuerpos de inclusión y degeneración hidrópica en las células epidérmicas. También puede realizarse el aislamiento, multiplicando en cultivos celulares homólogos como cultivos de tejido renal porcino, en donde precisa varios pasajes para presentar efecto citopático claro (cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos y vacuolas en el núcleo). La IF es otra herramienta factible para diagnosticar la enfermedad.

Hay que diferenciarla de exantema vesicular, fiebre aftosa, estomatitis vesicular, peste porcina, mal rojo, o cualquier enfermedad que afecte la piel de los porcinos o genere lesiones cutáneas como las enfermedades parasitarias, alérgicas o nutricionales.

Profilaxis

No se recomienda vacunar a los porcinos. La mejor herramienta de profilaxis es desinfectar las camas, mantener rigurosa higiene, combatir vectores como los mosquitos y los piojos, y evaluar a los animales que ingresan a los establecimientos.

Viruela equina

Definición

Es una enfermedad infecciosa viral, benigna, de rara aparición producida por el virus *Vaccinia*. Se caracteriza por presentar 2 formas, la típica que infecta la mucosa bucal y el exantema vesículo-papuloso que puede afectar la superficie corporal y generar pústulas en la región del menudillo. Los animales susceptibles pueden ser los equinos, bovinos, porcinos y el ser humano. También llamada estomatitis pustular equina, dermatitis pustular contagiosa equina.

Epizootiología

La fuente de infección son los equinos, bovinos y los porcinos enfermos o vacunados, infectados con virus *Vaccinia*. Es una enfermedad benigna y muy contagiosa.

El virus se elimina por erupciones cutáneas, costras, saliva y secreción ocular. Se transmite por el alimento, agua contaminada, fómites, coito, manos de operadores ingresando por piel y mucosas. El periodo de incubación de la enfermedad es de 5 a 8 días.

Signología

La enfermedad provoca lesiones pox, evidenciando vesículas, pústulas y costras en mucosa bucal y en las piernas. Estas lesiones cicatrizan en 2-4 semanas.

La presentación más frecuente es la que afecta la mucosa bucal, y la otra presentación, el exantema variólico en la región del menudillo, genera tumefacción y sensibilidad en el área, con nódulos y vesículas que se rompen, luego se secan y forman costras que se desprenden. Estos animales también pueden presentar fiebre y dificultad para la aprehensión de alimentos por lo que pueden perder peso. Es más frecuente en potros de 2 a 3 años y en caso de afectar a yeguas preñadas pueden presentar abortos. Generalmente, la enfermedad tiene un pronóstico favorable.

El diagnóstico se realiza de la misma forma que en las especies anteriores.

Tratamiento y profilaxis

La enfermedad por lo general, al tener un curso benigno, no requiere tratamiento. Pueden ser útiles algunos cuidados como ofrecerles a los equinos piensos tiernos, verdes, que faciliten su masticación.

Para la profilaxis se requiere separar animales enfermos de los sanos, evitando así que la enfermedad se propague. Una vez superada la enfermedad hay que desinfectar las caballerizas. La vacuna antivariólica humana demostró eficacia.

Viruela del conejo

Definición

La viruela del conejo o mixomatosis es una enfermedad de origen viral de gran importancia económica, que afecta a conejos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*) y silvestres. Esta

enfermedad provoca lesiones en la piel y tejido subcutáneo, y la ocasiona un virus de la familia *Poxviridae*, género *Leporipoxvirus*.

Se encuentra en Sudamérica, Norteamérica, Europa, Australia. No se ha registrado en Asia, África Meridional ni Nueva Zelanda.

Epizootiología

La transmisión puede ser por contacto directo o indirecto. Los vectores como los mosquitos, moscas, tábanos, ácaros, garrapatas y pulgas tienen un rol importante en la distribución y vehiculización de esta enfermedad. La transmisión por contacto directo se limita a los criaderos con poblaciones numerosas, en donde el contacto estrecho con las secreciones oculares y nasales son un factor predisponente. Los conejos salvajes actúan como reservorio de la enfermedad. El periodo de incubación es de 4 a 10 días.

Patogenia

La enfermedad genera tumefacciones mesenquimatosas locales en la submucosa y tejido conjuntivo subcutáneo en las cercanías de las aberturas naturales de los conejos.

El virus suele ingresar por las mucosas oral o nasal, lesionando los epitelios y mucosas llegando luego, al tejido subcutáneo, pasa a las vías linfáticas y ganglios, generando así, viremias, que provocan posteriormente a los 3-4 días, lesiones en endotelios al aumentar la permeabilidad vascular. Las células mesenquimáticas van a verse afectadas, replicando el virus en el citoplasma celular.

Signología

Los animales susceptibles son los conejos, que según la especie que se vea afectada, podrán tener curso benigno o curso mortal. El conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*), cursa generalmente, la forma grave de la enfermedad, usualmente mortal. Los conejos sudamericanos (*Sylvilagus brasiliensis*), y el conejo de California (*Sylvilagus bachmani*), cursan la forma benigna.

La enfermedad se presenta mediante tumefacciones mesenquimatosas, pudiendo afectar a individuos de cualquier edad. Aparecen signos de blefaritis y conjuntivitis, con exudado purulento que en ocasiones no le permite la visión. Los labios, hocico y orejas pueden sufrir edemas generando una deformación evidente. También se manifiesta con rinitis, secreción nasal serosa, purulenta y comienzan a verse afectadas las vías respiratorias provocando disneas. También pueden verse afectadas la zona anal y genital por el contacto o al acicalarse.

La signología suele generalizarse apareciendo fiebre, anorexia, debilidad, adelgazamiento y muerte. Las lesiones que se encuentran en piel y subcutáneo, son lesiones mixomatosas, de aspecto gelatinoso, difuso o nodular.

Es una enfermedad con altas tasas de morbilidad y mortalidad; los animales mueren a las 2 a 3 semanas de enfermar, generando grandes pérdidas económicas.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la signología y las lesiones.

Puede hacerse aislamiento viral en monocapas de células renales de conejo inoculadas con material de la lesión y se observarán los efectos citopáticos característicos. También se realizan pruebas como ELISA, IDGA, IF, PCR y se observa mediante ME.

Se realiza diagnóstico diferencial con estafilococosis y pasteurelosis.

Profilaxis

Para la prevención de la mixomatosis es fundamental controlar los parásitos externos, como los mosquitos, pulgas y ácaros, ya que son los encargados de diseminar la enfermedad. Se puede realizar la vacunación con vacunas vivas, heterólogas preparadas a partir del fibroma de Shope o mediante vacunas homólogas realizadas a partir de cepas atenuadas; ambas se administran por vía subcutánea o intradérmica. También se ha desarrollado una vacuna a virus vivo, atenuada mediante una cepa recombinante del virus de la mixomatosis, que expresa la proteína de la cápside del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (VEHC) y que confiere protección doble contra la mixomatosis y el VEHC.

Es una enfermedad de denuncia obligatoria, debiéndose sacrificar a todo el lote, ya que es de altísima tasa de letalidad. Se debe hacer vacío sanitario y desinfectar los galpones con formalina al 5%.

Viruela del mono

Definición

Es una enfermedad infecciosa, zoonótica, antiguamente poco frecuente, producida por un *Orthopoxvirus*, presente principalmente en zonas de África Central y Occidental, cerca de las selvas tropicales, que puede provocar lesiones locales o sintomatología sistémica. Hoy, en día, expandida en todo el mundo.

También llamada monkey pox, viruela símica.

Distribución geográfica

Esta enfermedad es endémica en África Occidental y Central. Los casos fuera de África se relacionaban con viajes a este destino.

En julio del 2022 por la aparición de casos de viruela del mono en países donde la enfermedad no era endémica como el Reino Unido, España, Portugal, Estados Unidos y Canadá, y su rápida propagación en al menos 75 países y territorios se generó una alarma mundial, declarándose por parte de la OMS, que el brote actual de esta Viruela constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005), motivo por el cual se insta a intensificar las medidas de vigilancia epidemiológica, identificar casos y sus contactos e implementar las medidas de control necesarias ya que esta enfermedad puede propagarse y transmitirse fácilmente entre los seres humanos. Debido a este brote del año 2022, para el 30 de septiembre, los casos ya se elevaban a 69.244, afectando a países de todo el mundo, contabilizándose un total de 107 países afectados, de los que 7 son países que históricamente tenían notificación de casos y los otros 100 no tenían casos previos, dentro de los cuales debemos nombrar también al nuestro.

La viruela del mono se ha notificado en animales fuera de las zonas endémicas, en primates importados y en perritos de la pradera domésticos (roedores del género *Cynomys*), en los que la infección se introdujo inicialmente en Norteamérica a través de roedores importados. También se ha notificado la infección en un perro doméstico (género *Canis*), probablemente como resultado del contacto directo con sus dueños, que presentaban síntomas. Este ha sido el primer caso documentado de transmisión del virus de la Viruela del mono de una persona a un animal.

Etiología

La enfermedad está generada por una especie de *Orthopoxvirus* con un genoma distinto al de la Viruela humana, aunque la vacunación antivariólica protege contra esta enfermedad.

Se han reconocido 2 clados distintos: el clado de África Occidental y el de la cuenca del Congo, siendo el de África Occidental el que ha sido aislado en los casos de propagación mundial.

Epizootiología

La infección se produce por contacto directo con sangre, líquidos corporales como saliva, secreciones respiratorias, exudados de heridas, lesiones de la piel o las mucosas de animales o de seres humanos infectados con el virus. También por arañazos o mordeduras de animales al ser humano, e incluso se considera factor de riesgo el consumo de carne de mono. Otra de las vías de infección habituales es por contacto indirecto con material que contenga estos fluidos.

Entre los seres humanos, la transmisión se la asocia al contacto estrecho por tiempos prolongados, siendo más factible tomar contacto con gotitas respiratorias, fluidos corporales, lesiones, así como también el contacto que se puede tener con los fómites contaminados, ropa de cama y toallones. Las relaciones sexuales son otra forma de contagio de esta enfermedad, teniendo mucha importancia la diseminación.

El periodo de incubación de la enfermedad es de 1 a 5 días y su curso de 2 a 4 semanas.

Signología

En los seres humanos cursa con decaimiento, fiebre, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, linfadenopatía, erupción cutánea en cara, manos, pies o genitales. El enrojecimiento de la piel progresa a máculas, pápulas, vesículas o pústulas que toman forma de umbilicaciones, las que luego se presentan como costras y caen.

La tasa de mortalidad es del 3% y la de letalidad oscila en aproximadamente un 6%, mayormente en los grupos etarios más jóvenes.

En África se han descrito infecciones humanas resultantes de la manipulación de monos, ratas gigantes de Gambia o ardillas infectadas, que suele darse en áreas cercanas a bosques tropicales donde la población puede tener contacto con animales salvajes. Se cree que los roedores son el principal reservorio del virus.

Actualmente se considera de gran importancia la propagación y transmisión de persona a persona.

Diagnóstico

El diagnóstico de la viruela del simio es inicialmente clínico y epidemiológico, ya que las lesiones y signología son muy características.

Las muestras que se envían para el diagnóstico de laboratorio son a partir de las lesiones, cutáneas (techo o líquido de vesículas y pústulas), costras secas, hisopados de secreciones orales, nasales, conjuntivales y sangre. Cuando sea factible, la biopsia es una opción. Las muestras de lesiones deben almacenarse en un tubo seco y estéril (sin medios de transporte víricos) y conservarlas en refrigeración.

La prueba de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), realizada principalmente a partir de las muestras de lesiones. A menudo, las PCR practicadas a partir de muestras sanguíneas no son concluyentes porque la viremia es demasiado reciente en el momento en que se toman las muestras tras la aparición de los síntomas.

Dado que los *Orthopoxvirus* manifiestan reacción cruzada a nivel serológico, los métodos de detección de antígenos y anticuerpos no proporcionan confirmación específica de la viruela símica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de métodos serológicos ni de detección de

antígenos para el diagnóstico. Además, la vacunación reciente o antigua con una vacuna con el virus *Vaccinia* podría dar lugar a falsos positivos.

Diagnóstico diferencial

Al realizar el diagnóstico diferencial, se deben tener en cuenta los elementos que la diferencian de otras enfermedades exantemáticas como la varicela, el sarampión, las infecciones bacterianas de la piel, la sarna, la sífilis y las alergias medicamentosas. La linfadenopatía que aparece en la fase prodrómica de la enfermedad puede ser una manifestación clínica que ayude a diferenciarla de varicela o viruela humana.

Tratamiento

Generalmente, la enfermedad es autolimitante. Si bien pueden hacerse tratamientos sintomáticos y prevenir infecciones secundarias.

Son de gran utilidad los antivirales en aquellos pacientes que lo requieran por tener factores de riesgo como inmunosuprimidos, embarazadas o en período de lactancia, bebés, niños, ancianos.

Profilaxis

Dentro de los métodos de profilaxis hay que tener presente el uso de equipos de protección personal, guantes, máscaras y ropa descartable.

La vacunación antivariólica anteriormente utilizada, se comprobó que posee un 85% de eficacia para prevenir la Viruela símica, debido a la protección cruzada que brinda respuesta inmunitaria a los *Orthopoxvirus*. En la actualidad, estas vacunas originales (de primera generación) contra la Viruela ya no están disponibles para el público en general.

Se han descubierto dos nuevas vacunas que pueden utilizarse para prevenir tanto la Viruela como la Viruela símica, pero que aún no están disponibles en nuestro país: 1- ACAM2000, aprobada en 2007, que contiene virus vivo *Vaccinia* replicante atenuado, utilizada en monodosis y 2- JYNNEOS, aprobada el año 2019, basada en un virus *Vaccinia* atenuado modificado, aplicada en dos dosis.

Ante casos sospechosos se debe considerar que la viruela símica es una enfermedad de notificación obligatoria (Código sanitario para los animales terrestres, OMSA, 2022).

Enfermedad de Lyme

Definición

La enfermedad de Lyme es una enfermedad infecciosa, zoonótica, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que se transmite al hombre a través de la picadura de garrapatas del género *Ixodes* (garrapatas duras), infectadas a partir de reservorios silvestres de la enfermedad. Se caracteriza por ocasionar en los humanos desde una reacción local poco notable, hasta una afección inflamatoria multisistémica, agravada por una reacción inmune a esta bacteria. Sin tratamiento adecuado puede generar daño articular, cardíaco y/o nervioso en un período de días, semanas o meses. La enfermedad afecta a humanos, caninos, equinos, felinos (especie en la cual es más rara) y se han registrado algunos casos de enfermedad en ganado bovino y ovino.

También denominada como borreliosis de Lyme, artritis de Lyme, eritema crónico migratorio (ECM) con artritis, eritema crónico migrante.

Historia y distribución

La enfermedad se describió en 1975, en la ciudad de Lyme, Estados Unidos, a partir de la aparición de varios casos de artritis reumatoide juvenil en niños. Los intentos de aislar el microorganismo al principio fueron en vano, hasta que, en 1982, W. Burgdorfer y A. Barbour describieron y cultivaron este nuevo agente biológico a partir de sangre obtenida del tubo digestivo de una garrapata del género *Ixodes*, denominándola luego como *Borrelia burgdorferi*.

Aún no se conoce con certeza cuál es la real incidencia y distribución de esta enfermedad, debido a las características epidemiológicas y a su difícil diagnóstico. Se sabe que se encuentra distribuida predominante en el hemisferio norte: Estados Unidos, Europa (la mayoría de los países) y Asia (China, Japón y Rusia). En EE. UU. predomina en tres regiones: noreste, estados norcentrales y en la costa del Pacífico. También se ha descrito en el norte de África, Australia y Brasil.

Etiología

La enfermedad es causada por espiroquetas pertenecientes al orden *Spirochaetales*, familia *Spirochaetaceae*, género *Borrelia*.

En la actualidad, se han descrito 15 especies como parte del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido general) a nivel mundial, con diferentes localizaciones: *B. burgdorferi sensu stricto*: en EE. UU. (la mayoría de los casos del país) y Europa Occidental; *B.*

garinii, *B. afzelii* y *B. valaisiana* en Europa y partes de Asia; *B. lusitaniae* y *B. spielmanii* en Europa; *B. japónica*, *B. tanukii* y *B. turdi* en Japón; *B. sínica* y *B. yangtze* en China y *B. bissetii*, *B. andersonii*, *B. californiensis* y *B. carolinensis* en Norteamérica.

Las borrelias son microorganismos de forma helicoidal, finos y alargados, gram negativos. Están formados por un cilindro protoplasmático rodeado de una membrana celular y poseen abundantes lipoproteínas de superficie. Miden 0.2 – 0.5 µm de ancho x 3 a 30 µm de largo y presentan un número variable de entre 3 a 10 vueltas de espira (algunas llegan a presentar hasta 30). La espiral de esta espiroqueta se distingue de la de *Treponema* y *Leptospira* en que es laxa e irregular. Son móviles gracias a la presencia de 7 a 11 flagelos que se sitúan alrededor del cilindro protoplásmico. El flagelo determina el movimiento en forma de espiral o muelle de las células alrededor de su eje longitudinal, en sentido contrario a las agujas del reloj. En su cubierta exterior presentan 3 proteínas antigénicas denominadas Osp (outer surface protein) A, B y C, que son plásmidos dependientes.

Pueden observarse sin teñir mediante microscopio de fondo oscuro o de contraste de fases, ya que en fresco son invisibles a la observación con fondo claro. Además, pese a ser gram negativas, se observan mejor mediante tinción con Giemsa, colorantes de anilina, coloración vital, naranja de acridina e impregnación argéntica.

Son microorganismos microaerófilos, difíciles de cultivar debido a sus requerimientos nutricionales complejos. Crecen a 30-35 °C y pH 7.2-7.4, en el medio de cultivo líquido Barbour-Stoenner- Kelly II (BSK II), donde presentan crecimiento lento (se incuban durante 30 días, observando cada semana en campo oscuro, la presencia de desarrollo). El porcentaje de recuperación del agente a partir de muestras clínicas suele ser bajo, a diferencia del cultivo obtenido a partir de las garrapatas, el cual es relativamente más fácil.

Epizootiología

La borreliosis de Lyme es la enfermedad transmitida por vectores, más frecuente de EE. UU. y Europa, asociada principalmente a áreas rurales y suburbanas, siendo considerada endémica en algunas estas regiones. En EE. UU., los CDC comenzaron su vigilancia en 1982, al ir aumentando notablemente el número de casos año a año. En Europa, la mayor parte de los enfermos se localizan en la zona media del continente y en la Península escandinava, habiendo también una clara tendencia al aumento de casos.

Las diferentes genopecies de *B. burgdorferi* sensu lato viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos, observados en una gran variedad de especies de garrapatas que son parte del género *Ixodes*. La transmisión de la espiroqueta es fundamentalmente horizontal, a través de la picadura de estas garrapatas, por procesos de salivación, regurgitación o ambos, desde un animal infectado a uno susceptible. Estos vectores suelen encontrarse en zonas boscosas y húmedas, con vegetación densa.

Ciclo de la garrapata: Las garrapatas completan su ciclo de vida en un periodo aproximado de 2 años pasando por 4 estadios de desarrollo: huevo, larva, ninfa y adulto. Son garrapatas de 3 hospedadores, ya que, en cada estadio de larva, ninfa y adulto, suben a un animal, se alimentan por un periodo de tiempo variable, caen y mudan en el suelo al estadio siguiente. El ciclo inicia con la puesta de huevos durante la primer primavera; luego de varias semanas nacen larvas de 6 patas que, durante el verano, se alimentan de 3 a 5 días de sangre de animales pequeños (roedores, por ej.) y en el primer otoño e invierno, pasan por una etapa de reposo; durante la segunda primavera, las larvas pasan a ninfas de 8 patas en el suelo, las cuales suben y se alimentan por 3 a 4 días de diferentes especies; en el segundo verano y otoño, las ninfas mudan a adultas en el suelo y suben a alimentarse de animales generalmente más grandes, como los ciervos y posteriormente, se aparean. Los machos mueren y las hembras pasan por un período de letargo durante el segundo invierno; finalmente, durante la tercera primavera, realizan la nueva puesta de huevos y mueren.

Una vez que las larvas se alimentan de un hospedador infectado, éstas pueden adquirir la espiroqueta, mantener la infección a lo largo de toda la vida y transmitirla a hospedadores futuros. La transmisión y mantenimiento de la infección se realizaría entonces por medio de la picadura de la garrapata desde un animal silvestre infectado a otro susceptible. Por ej.: el ratón de patas blancas, hospedador fundamental de larvas inmaduras y ninfas de *I. scapularis* en el noreste de EE. UU. En este caso, al comienzo del verano, la espiroqueta pasa de las ninfas infectadas a los ratones y luego, de los ratones infectados a las larvas, que, al mudar a nuevas ninfas infectadas, iniciarán de nuevo el ciclo al año siguiente. Los humanos que transitan zonas boscosas y húmedas, de pastos altos, durante las primeras semanas del verano serían hospedadores accidentales en este ciclo y es la ninfa la principal responsable de la transmisión de la enfermedad, por ser difícil de detectar por su tamaño (aproximadamente 1 mm de diámetro) y ser más activa durante esta época, que coincide con el pico de actividades humanas al aire libre. En el caso de las garrapatas adultas, la transmisión es menos frecuente ya que son más fácilmente detectables por su tamaño, lo que permite quitarlas a tiempo.

Los reservorios animales son principalmente mamíferos pequeños y aves. En ellos *Borrelia* permanece viable durante largos periodos, permitiendo la infección del vector. Cualquier especie silvestre que forme parte del ciclo de la garrapata ayuda al mantenimiento de la infección en los focos naturales. Como dijimos anteriormente, el ratón de patas blancas (*Apodemus leucopus*), es el hospedero principal en EE. UU., mientras que *Apodemus flaviculus* en Europa. Para hospedar a las formas adultas, el venado o ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) en EE. UU. es un importante eslabón de esta cadena, ya que, a partir de él se infestan otros mamíferos menores. Otros hospederos de EE. UU. pueden ser la ardilla oriental (*Tamias striatus*), la ardilla gris (*Sciurus carolinensis*), la zarigüeya (*Didelphis virginiana*) y el mapache (*Procyon lotor*) y en Europa, los pequeños roedores silvestres (*Apodemus sylvaticus* y *Clethrionomys* spp.). Además, en las áreas endémicas, se han encontrado infectados con *Borrelia* a animales domésticos, como caninos, equinos y bovinos.

El lugar de residencia de las personas no necesariamente refleja el riesgo que poseen de contraer la enfermedad. En algunos lugares de EE. UU., los humanos han adquirido las garrapatas en parques y patios circundantes a sus viviendas, lo cual se asocia a la capacidad de las mascotas, principalmente los perros, de dispersarlas incrementando las áreas endémicas. En el caso de las aves, que también poseen esta capacidad, el riesgo es mayor, dado que pueden migrar grandes distancias transportando el vector infectado hacia sitios donde la enfermedad no se encuentra presente.

El periodo de incubación es variable, generalmente 2-30 días luego de la exposición al agente a través de la picadura del vector, momento en el que suele aparecer el eritema migrans (EM). Su curso también es variable.

Patogenia

Cuando la garrapata se alimenta de un animal infectado adquiere la borrelia. Esta bacteria, luego de atravesar el intestino del vector, circula hasta llegar a la glándula salival donde su proteína Osp C se une a la proteína Salp 15, que se encuentra presente en el sitio y que es necesaria para que se pueda transmitir la infección. Luego, la garrapata infectada se alimenta de otro hospedador susceptible, produciéndose la transmisión, para lo cual es indispensable que ésta se adhiera a la piel como mínimo durante 24 h. En el caso de infectar a un humano, luego de su ingreso, la vía de diseminación del agente podrá ser cutánea, linfática y/o hematológica.

Dentro de los factores de virulencia conocidos de *B. burgdorferi*, se encuentran las proteínas de superficie que le permiten unirse a otras proteínas, integrinas, glucosaminoglicanos y glucoproteínas de mamífero. La invasión de los tejidos es consecuencia de la adherencia del microorganismo a los distintos tipos de células tales como fibroblastos y células endoteliales. La patogenicidad estaría dada por la formación de inmunocomplejos que fijan el complemento y que se acumulan en las articulaciones del hospedador y por la acción de la interleucina 1 (IL-1), entre otros mediadores inflamatorios, sintetizada por los macrófagos y estimulada por los lipopolisacáridos de la envoltura del microorganismo, generan fiebre, liberación de neutrófilos de la médula ósea y proliferación de fibroblastos. En muchos casos, se produce un proceso autorreactivo que puede contribuir a la enfermedad.

Signología

Humanos: En los humanos la infección puede ser asintomática. En los enfermos la bacteria puede infectar cualquier tejido u órgano, permitiendo generar un amplio rango de síntomas. Las manifestaciones clínicas pueden ser tanto cutáneas como sistémicas. La enfermedad sistémica ocurre en diferentes estadios.

La borreliosis suele aparecer inicialmente en los meses de verano, evidenciándose por la presencia del EM, lesión cutánea que se considera patognomónica, aunque no siempre está presente. Posteriormente, suele observarse respuesta inmunológica anormal, que luego de días, semanas o meses, da lugar a manifestaciones principalmente neurológicas, cardíacas o reumatológicas.

Los estadios en los que se divide la enfermedad humana son:

a.- **Enfermedad temprana localizada** (Etapa I): 3-32 días luego de la picadura de la garrapata, un alto porcentaje de los pacientes presentan el EM o ECM, que aparece en el sitio de la picadura. Es una lesión muy característica que permite hacer un diagnóstico clínico de la enfermedad, para lo cual se requiere que presente un diámetro mínimo de 5 cm. Hay que tener en cuenta que, aunque el paciente no haya referido el antecedente de picadura de garrapata, eso no excluye el diagnóstico. En ocasiones, pueden presentarse múltiples lesiones similares debido a la diseminación hematógena o local del agente o a múltiples picaduras. Esta lesión inicia con la aparición de una mácula o pápula roja que se va extendiendo, de bordes bien marcados, que luego toma el aspecto de un eritema circinado; es indolora, caliente y crece de manera centrífuga. Su centro puede progresar a indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva por igual su color rojo intenso, también pueden observarse varios anillos rojos o la zona central volverse azulada antes de que desaparezca la lesión. Normalmente suele localizarse en las extremidades inferiores (muslos o ingles) o axilas, ya que se asocia a la picadura del vector. En promedio suele medir entre 10-16 cm de diámetro, siendo de mayor tamaño cuando se localiza en el tronco. El eritema dura unas semanas, pero puede ser recurrente. Además, pueden presentarse múltiples lesiones de EM en diferentes partes del cuerpo.

Otras manifestaciones inespecíficas y transitorias que pueden presentarse son: fiebre, malestar, tos, rinitis, sinusitis, odinofagia, cefalea y linfadenopatía regional.

b.- **Enfermedad temprana diseminada** (etapa II): Sus manifestaciones pueden presentarse desde la primer semana pos-infección hasta meses más tarde, apareciendo incluso periodos asintomáticos. En esta etapa, las espiroquetas se diseminan por vía hemática, generando afecciones que en orden de frecuencia pueden localizarse en sistema músculo esquelético, piel, sistema nervioso central y corazón. Los síntomas generales incluyen fatiga, fiebre, cefalalgia, leve rigidez de nuca y cuello, dolor musculoesquelético generalizado, artralgias y ataque al estado general. En la piel pueden aparecer lesiones anulares secundarias al EM con apariencia similar a la lesión original. A nivel musculoesquelético, puede presentarse artromialgia, muchas veces con dolor migratorio y sin presencia de edema, que puede durar horas o días en una o dos localizaciones al mismo tiempo. Pueden producirse artritis en grandes articulaciones, haciéndose luego crónicas.

En el caso de la afección del sistema nervioso, en EE. UU. lo más habitual es que se presenten casos de meningitis fluctuante, acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica, con pleocitosis linfocitaria del LCR, mientras que, en Europa y Asia, el cuadro más común se denomina meningopolineuritis o síndrome de Bannwarth y consta de dolor radicular, con la

posterior aparición de pleocitosis del LCR. Las anomalías neurológicas pueden resolverse en meses o volverse, en algunos casos, crónicas.

Las manifestaciones cardíacas incluyen distintos grados de bloqueo A-V, miopericarditis aguda, trastornos de la función ventricular, cardiomegalia, pancarditis, etc. En general, suelen durar solo unas semanas, pero en algunos casos, pueden recaer. Se han observado casos de miocardiopatía crónica. Manifestaciones menos frecuentes son linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis y edema testicular. La fatiga y el letargo suelen ser síntomas constantes, en cambio el resto de las manifestaciones tempranas normalmente son intermitentes y cambiantes. En muchos casos los pacientes pueden mejorar con desaparición de los síntomas en semanas, incluso sin tratamiento.

c.- **Enfermedad tardía** (Etapa III): Aparece meses o años después de la picadura. Se pueden presentar manifestaciones cuya causa es la persistencia de la infección (por ej., la acrodermatitis crónica atrófica o ACA, la artritis persistente de Lyme y la neuroborreliosis) o deberse a otros mecanismos, como fenómenos autoinmunes y daño tisular irreversible (por ej., la encefalopatía y la cardiomiopatía dilatada de Lyme o la artritis resistente a antibióticos).

En el caso de una afección neurológica, lo más frecuente es la aparición de una encefalopatía sutil que afecta a la memoria, el ánimo o el sueño, observándose resultados anormales en el análisis de LCR. También pueden aparecer casos de neuropatía periférica. Una manifestación rara y grave que puede presentarse es la encefalomiелitis o leucoencefalitis, que, entre otros signos, puede ocasionar paraparesia espástica y lesión en la sustancia blanca periventricular.

Entre las manifestaciones dermatológicas, la ACA suele presentarse en mujeres ancianas en Europa y en Asia, asociada a *B. afzelii*. Es importante mencionar que dada la capacidad de supervivencia de la bacteria se han aislado espiroquetas de lesiones de ACA de más de 10 años de evolución. Un gran porcentaje de los pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico presentan en esta etapa una artritis franca, con ataques intermitentes de artritis oligoarticular en grandes articulaciones (rodilla por ej.), que duran semanas o meses en una misma articulación. En algunos casos, la afección articular se hace crónica y puede producir lesiones de cartílago y hueso.

d.- **Síndrome pos-Lyme** (forma crónica): Son síntomas recurrentes o persistentes, inespecíficos que presentan algunos pacientes, aunque hayan recibido tratamiento para la enfermedad. Resulta una afección incapacitante, semejante al síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia. Las manifestaciones más frecuentes son: fatiga, artralgias y dolor del aparato locomotor, cefalea, rigidez de nuca, parestesias, irritabilidad, insomnio y alteraciones de la memoria y la concentración. No suele presentarse en niños.

Caninos: Un alto porcentaje es seropositivo en las áreas endémicas, presentando en su mayoría una infección asintomática. Solo un pequeño porcentaje desarrolla manifestaciones clínicas. La enfermedad en éstos generalmente es de comienzo agudo, con fiebre, pérdida de apetito, depresión y dificultad en la marcha, con una o varias articulaciones inflamadas (la artritis puede ser migratoria, presentándose generalmente como una cojera recurrente). Pueden presentar además linfadenitis de ganglios superficiales cercanos a la zona de picadura de la garrapata. Existen

casos menos comunes de infección crónica con fiebre baja o ausente, con cojera por afección de una sola articulación. Pueden observarse complicaciones tales como falla renal, alteraciones cardíacas (miocarditis y bloqueo cardíaco completo) y menos frecuentemente, alteraciones nerviosas, como convulsiones y cambios de conducta. También puede aparecer eritematosis crónica. Experimentalmente, los perros jóvenes parecen ser más susceptibles a la enfermedad que los adultos.

Felinos: Los gatos suelen infectarse en las áreas endémicas, aunque no suelen enfermar. Pueden presentar una ligera cojera que suele mejorar con tratamiento. La infección experimental de gatos se ha logrado a través de la vía oral, conjuntival e intravenosa.

Equinos: solo un pequeño porcentaje de los animales seropositivos desarrollan la enfermedad. Los signos clínicos más frecuentes son: debilidad y letargia, cojera con o sin artritis, a veces acompañados de fiebre, dolor muscular, dermatitis, uveítis, encefalitis y abortos. Puede haber edema en los miembros.

Bovinos: Se sospecha que la infección se encuentra muy extendida en el ganado vacuno en las áreas endémicas, debido al frecuente parasitismo por *Ixodes* en esta especie. Se ha demostrado la presencia del agente en sangre, calostro, leche, líquido sinovial y tejidos fetales procedentes de abortos del ganado infectado. Aunque en la leche refrigerada *Borrelia* sobrevive durante largos períodos de tiempo, esta no parece ser infectante para el hombre.

En el ganado las principales manifestaciones clínicas reportadas han sido fiebre, artritis con cojera, rash eritematoso, pérdida crónica de peso, disminución de la producción láctea, abortos espontáneos y muertes fetales.

Ovinos: En los ovinos solo un pequeño número de casos han sido reportados. Los principales signos clínicos incluyen cojera y deterioro físico marcado. La prevalencia y la patogénesis de la infección natural son desconocidas.

Animales silvestres: Aún se desconoce el efecto de la infección en ellos, pero se cree que cursa de forma asintomática.

Aspectos zoonóticos

El hombre es un hospedador accidental de la borrelia. La infección se asocia principalmente al acceso a zonas boscosas húmedas, de pastos altos, en regiones endémicas de la enfermedad y en las épocas de mayor actividad de las garrapatas (generalmente durante el verano).

Diagnóstico

En pacientes con enfermedad de Lyme, hay que tener presente que coinfecciones con cepas de *Ehrlichia*, *Bartonella* y *Babesia*, entre otras, son cada vez más reportadas, particularmente en

aquellos con enfermedad crónica. Más allá de esto, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica.

-Clínico: En humanos la enfermedad es considerada la gran imitadora y su diagnóstico representa un gran reto. Es importante tener en cuenta, además de los signos y síntomas, el lugar en el que habita el paciente o la posibilidad de viajes previos a áreas endémicas, además de la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra *B. burgdorferi*. El antecedente de picadura de garrapata es un dato fundamental para arribar al diagnóstico, pero no siempre está presente. Otro aspecto importante es que la conexión entre el ECM y los casos de artritis puede no percibirse, ya que transcurren varias semanas o meses entre los dos episodios.

-Serológico: Se realiza en primera instancia un ELISA indirecto o de captura (anteriormente se utilizaba IFI), seguido de un Western-Blot o Inmunoblot (WB) en caso de ser positiva o dudosa la primera prueba. La sensibilidad de la prueba de ELISA está determinada por el tiempo en el cual se realiza. Aunque títulos superiores a 1/40 para IgM y 1/160 para IgG se consideran positivos, pueden darse casos de falsos negativos en infecciones tempranas y falsos positivos frente a otras afecciones, por lo cual las pruebas serológicas no están recomendadas en pacientes con baja sospecha clínica de enfermedad de Lyme. Una prueba positiva para IgM por sí sola no debe ser utilizada para determinar enfermedad activa en pacientes enfermos con más de un mes de evolución, puesto que, a esta altura, la mayoría de los individuos con enfermedad activa presentan infección diseminada y son muy altas la sensibilidad y especificidad de la respuesta de IgG a las espiroquetas. Además, respecto a estas pruebas, es importante tener en cuenta que después de la infección, los anticuerpos pueden persistir durante meses o años, por lo que las pruebas serológicas no distinguen de forma específica entre enfermedad activa y enfermedad pasada (inactiva).

-Bacteriológico: Sirve para confirmar una infección activa por *Borrelia*. Se puede realizar la observación de las espiroquetas a partir de muestras de sangre citratada, observadas con microscopio de fondo oscuro y tomadas durante la fase de espiroquetemia. También puede realizarse la observación de frotis sanguíneos coloreados con May Grunwald Giemsa o Wright, entre otras coloraciones. Además, pueden visualizarse por métodos de IFD. A partir de muestras de tejidos, LCR y sinovial son muy difíciles de observar.

Para el aislamiento de las borrelias, los medios líquidos actualmente utilizados son BSK II, BSK-H y MKP (Kelly medium Preac-Mursic). Las muestras que pueden utilizarse son de varios tejidos, entre ellos biopsias de piel (periferia de la lesión de eritema), biopsias de lesiones de ACA y de linfocitoma borrelial, LCR, líquido sinovial y sangre. En biopsias cutáneas de 2-4 mm de lesiones de EM se ha aislado la presencia de *B. burgdorferi* en un 40% de los pacientes no tratados. A pesar de esto y de la alta sensibilidad del cultivo, esta modalidad diagnóstica es de utilidad principalmente en ensayos clínicos y no se recomienda como prueba diagnóstica de rutina.

-Métodos moleculares: La PCR es principalmente útil para el diagnóstico de aquellos pacientes que se encuentran en el periodo ventana entre la infección y la seroconversión con formación de anticuerpos, en quienes la serología resulta negativa; así como en el seguimiento de

los pacientes, ya que se ha demostrado que la PCR se negativiza posteriormente a un tratamiento adecuado. La limitante más importante de esta técnica es el pequeño número de espiroquetas que se encuentran en tejidos infectados. De todas las muestras utilizadas tanto para cultivo como para su estudio molecular, las mejores son las biopsias de piel, obteniéndose generalmente resultados pobres a partir de muestras de fluidos corporales, sangre y orina, con excepción de la PCR de líquido sinovial, la cual es positiva en un 50-70%.

-Estudio del líquido cefalorraquídeo: El mejor indicador de neuroborreliosis activa es un LCR con características inflamatorias, pleocitosis linfocítica y respuesta intratecal de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi*. Hay que tener en cuenta que los pacientes con neuropatía periférica no presentan signos meníngeos ni producción intratecal de anticuerpos, por lo cual esta técnica no sería diagnóstica en estos casos.

En general el diagnóstico en los animales se realiza de manera similar al de los humanos, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y la posibilidad de acceso a las diferentes pruebas diagnósticas.

Tratamiento y Pronóstico

El tratamiento busca aliviar los síntomas y evitar la evolución hacia etapas tardías y la aparición de complicaciones. Se basa en antibioticoterapia con doxiciclina o cefalosporinas de segunda o tercera generación. La amoxicilina, la axetilcefuroxima y la eritromicina representan alternativas de segunda, tercera o cuarta línea, respectivamente. Un retraso en el inicio del tratamiento aumenta el riesgo de falla terapéutica, por ello en la mayoría de los casos se considera apropiado iniciarlo basándose únicamente en la clínica, si se tiene el antecedente de una picadura por garrapatas del género *Ixodes*. La mayoría de los enfermos se tratan con los antibióticos mencionados por vía oral, excepto los que presentan alteraciones neurológicas o bloqueo A-V de tercer grado, que se tratan por vía endovenosa. La duración de los tratamientos es variable existiendo esquemas de 14 y de 21 días. Hasta la fecha no hay ninguna evidencia que sugiera resistencia adquirida de *Borrelia* a los antibióticos que comúnmente se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Lyme, pero es importante tener en cuenta que algunos pacientes continúan con manifestaciones clínicas a pesar del tratamiento.

Cerca de un 15% de los pacientes experimentan una reacción de tipo Jarisch Herxheimer en las primeras 24 h. de empezar el tratamiento, caracterizada por una exacerbación de los síntomas sistémicos y un aumento del tamaño y número de lesiones cutáneas.

En cuanto al tratamiento sintomático, dependerá de la presentación de la enfermedad. Para los pacientes que persisten con manifestaciones reumatológicas después del primer mes de tratamiento, se recomienda un segundo esquema de cuatro semanas con doxiciclina oral, o bien un curso de 2-4 semanas de ceftriaxona intravenosa. Se han utilizado en algunos casos fármacos antiinflamatorios e incluso se ha practicado sinovectomía.

En el caso de pacientes con síndrome pos-Lyme hay quienes abogan por el manejo prolongado con antibióticos, mientras que otros se oponen a él.

Si el tratamiento adecuado fue realizado al inicio de la enfermedad, los resultados son óptimos. Si se realiza en una fase tardía también suele dar buenos resultados, pero la convalecencia es mucho más prolongada. En algunos pacientes tratados de forma adecuada, pueden aparecer manifestaciones del síndrome pos-Lyme, aunque existe controversia acerca de si este síndrome representa una infección crónica o un estado no-infeccioso de fatiga crónica.

En algunos pacientes previamente tratados si la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger frente a una nueva infección, puede aparecer una reinfección, pero en aquellos con respuesta inmune adecuada se genera una inmunidad protectora que dura varios años.

Profilaxis

-En áreas donde se ha detectado la presencia del vector es recomendable el uso de vestimenta protectora y repelente de garrapatas. Además, luego de transitar dichas zonas, chequear el cuerpo y realizar la remoción temprana y adecuada de las mismas tanto en humanos como en los animales. Utilizar en ellos, acaricidas en forma de pipetas, polvos, pastillas o collares.

-No está indicada en forma sistemática la profilaxis con antibióticos. Sin embargo, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda este tratamiento en pacientes que presenten una garrapata unida al cuerpo identificada como adulto o ninfa de *I. scapularis*, y que haya permanecido unida durante más de 36 h; también si la información ecológica local demuestra que más del 20% de las garrapatas locales están infectadas por *B. burgdorferi* y que no haya contraindicaciones para el uso de doxiciclina.

-Los pacientes que se hayan removido una garrapata adherida al cuerpo deben mantenerse en vigilancia durante 30 días. Si desarrollan síntomas compatibles con la enfermedad, deberán iniciar tratamiento.

-Otra medida profiláctica a considerar es la modificación de los entornos que rodean las zonas residenciales o que están en su interior, con la finalidad de limitar la posibilidad de contacto con el vector, por ej. mantener el pasto corto.

-Se formularon vacunas inactivadas pero su uso no se ha mantenido.

Referencias

- Acha, P.N. y Szyfres, B. (2001). Enfermedad de Lyme. En *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. Vol.1. 3rd ed. Washington DC: PAHO, pp. 94-99.
- Acha, P.N., y Szyfres, B. (2003). Dermatophytosis. En: *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals*. Vol. 1. 3rd ed. Washington DC: Pan American Health Organization [PAHO], pp. 332- 339.

- Cabañes, F. J. (2021). Diagnosis of *Malassezia* dermatitis and otitis in dogs and cats, is it just a matter of counting? *Revista Iberoamericana de Micología*, 38(1), 3–4. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.03.001>
- Córdoba, S., Reynaldi, F.J, Rosa, D.E. (2021). *Micología en Medicina Veterinaria. Guía de laboratorio para el diagnóstico de las micosis*. 1er ed. Edulp. Universidad Nacional de La Plata. ISBN 978-950-34-2009-6.
- Coto, C. (2009) Virus sin fronteras: El caso del virus cow pox, agente de la viruela bovina. *Revista química viva*, 2(8).
- de Hoog, G.S, Guarro, J, Gené, J, Ahmed, S, Al-Hatmi, AMS, Figueras, MJ y Vitale, RG. (2019). *Atlas of clinical fungi*. 3rd ed. Utrecht / Reus.
- Dickinson Meneses, F. O., Batlle Almodóvar, M. del C. (1997) Borreliosis de Lyme: acercamiento a una enfermedad infecciosa emergente. *Revista cubana de Higiene y Epidemiología*. 35(2): 94-105. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30031997000200005
- Escudero Nieto, R. (1993) *Diagnóstico de laboratorio de la infección por Borrelia burgdorferi*. Tesis doctoral. Univ. Complutense de Madrid. Facultad de Cs. Biológicas. Depto. de microbiología. <http://webs.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/X/3/X3006501.pdf>
- García Meléndez, M.H., Skinner Taylor, C., Salas Alanís, J.C., Ocampo Candiani, J. (2014). Enfermedad de Lyme. Actualizaciones. En: *Gaceta Médica de México*, 150, 84-95. https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_084-095.pdf
- Guía de T.P. Cátedra de Micología Médica e Industrial “Prof. Dr. Pablo Negroni”. (2019). Carrera de Microbiología. F.C.V., UNLP
- Guillot, J., y Bond, R. (2020). *Malassezia* Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 79. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00079>
- Habicht Gail, S., Beck, G. y Benach, J. L. (1987). La Enfermedad de Lyme. En: *Investigación y Ciencia*. Ed. en español de Scientific American. 132, 52-59.
- Herrera Lorenzo, O., Infante Ferrer, J., Ramírez Reyes, C., Lavastida Hernández, H. (2012). Enfermedad de Lyme: historia, microbiología, epizootiología y epidemiología. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 50(2): 231-244. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000200012
- Izquierdo N, Puentes M, Alonso M (2004) Sueroterapia en el tratamiento de la papilomatosis bovina. *Rev prod. Anim.*, 16, 67-69
- Kidd, S; Halliday, C; Alexiou, H; Ellis, D. (2016) *Descriptions of medical fungi*. Third edition. ISBN: 9780646951294
- Łagowski, D., Gnat, S., Nowakiewicz, A., Trościańczyk, A. (2021). Real-Time PCR as an Alternative Technique for Detection of Dermatophytes in Cattle Herds. *Animals (Basel)*, 11(6), 1662.
- Morshed M.G. (2006) Lyme Spirochetal Disease on the West Coast of Canada, British Columbia. En: *Temas de Zoonosis III*. Asociación Argentina de Zoonosis. Cap. 10, pp.109-116.
- OMSA (2022) Mixomatosis. <http://www.woah.org/enfermedad/mixomatosis>
- OMSA (2022) Mokey pox. <http://www.woah.org/es/enfermedad/monkeypox/>

- PAHO (2022) Viruela símica. <http://www.paho.org/es/viruela-simica>
- Quindos, G. Crespo, V., Bonifaz, A., Arenas, R., Pereiro, M., Giusiano, G., *et al.* (2015). Micosis superficiales y subcutáneas. En: *Micología clínica*, Quindos G, editor 1ª ed. Barcelona: Elsevier España, pp. 55-71.
- Refojo N, Abrantes R. (2019). *Identificación de Hongos Miceliales*. Departamento Micología. INEI ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”. Especialización en Diagnóstico Veterinario en Laboratorio. FCV-UNLP.
- Reinoso EH, Córdoba SB, Reynaldi FJ, Rosa DE. (2019). Dermatofitosis. Dermatoficias-tiñas. En: *Microbiología Veterinaria*. Editor N. Stanchi. 3º Edición, Editorial Inter-Médica. ISBN 978-950-555-321-1. <http://www.intermedica.com.ar>
- Stanchi N. O. (2007) Borrelia. En: *Microbiología Veterinaria*. Cap. 46 1º Ed. Inter-Médica. ISBN 978-950-555-321-1. pp.326-327.
- Steere, A.C. (2009). Borreliosis de Lyme. En: *Principios de Medicina Interna*. Vol.1 Cap. 166 17º Ed. McGraw-Hill, pp.1055-1059
- Tarango, M.V.M. (2011). Dermatofitos, Epidemiología y cuadros clínicos. En Méndez-Tovar; López-Martínez; Hernández-Hernández, (eds). *Actualidades en micología médica*. Dr. Teófilo Herrera (5a edición). México: Editorial Fac Med-UNAM, pp. 115-117.
- Torres Numbay, M., Sosa Fernández, O., Ortega Pérez, O., Lara Nuñez, M., Báez Escalante M., González Castro, A. (2016). Comparación de los efectos de la autovacuna, la autohemovacuina y la terapia combinada en el tratamiento de la papilomatosis bovina. *Compendio de ciencias veterinarias*, 6(2)
- Tuermers-Apablaza, C., Alonso Quezada-Sandoval, G. (2018) Sarcoide equino: revisión y actualización. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 13(3), 308-328
- White, S.D., y Yu, A.A. (2006) Diagnosis and Treatment of the Pruritic Horse in Equine Dermatology, AAEP Proceedings / Vol. 52.
- WHO (2022) Monkey pox. <http://www.who.int/monkeypox>

CAPÍTULO 9

Tularemia; criptococosis; esporotricosis y coccidioidomicosis

*María Cecilia Villat, Susana Córdoba, Diana Rosa,
Romina Della Vedova*

Tularemia

Definición

La tularemia, también conocida como fiebre del conejo, es una enfermedad infecciosa zoonótica producida por *Francisella tularensis*, propia de lagomorfos y pequeños roedores que se produce en humanos por contacto directo con animales infectados (a menudo liebres), a partir de sus tejidos o sus fluidos, también por mordedura de animales infectados, inhalación de polvo contaminado o aerosoles infecciosos, ingestión de alimentos y agua contaminados y por picadura de vectores artrópodos (como garrapatas o moscas del venado), observándose en áreas geográficas circunscriptas. En humanos, cursa con diversos síndromes clínicos definidos, fiebre muy alta, dolores musculares y articulares y en ocasiones, lesiones en dedos o ganglios axilares.

Sinonimia

Fiebre del conejo, fiebre de la liebre, placa de conejo, fiebre de la mosca del venado, enfermedad peste.

Historia

La tularemia, zoonosis causada por *Francisella tularensis*, fue descrita como una enfermedad rara en 1911 y la bacteria aislada por primera vez en 1912, en el condado de Tulare, California, EE. UU., por George Mc Coy y Charles Chapin. Inicialmente se conoció como bacteria tularensis, luego, se asignó a un nuevo género y se denominó *F. tularensis* en honor al pionero de la investigación sobre el microorganismo, Edward Francis, quien, en 1919, demostró la transmisión de

la tularemia a través de artrópodos, aislando el agente etiológico en un paciente con Fiebre de la mosca del venado.

Entre 1932 y 1945, unidades japonesas de investigación de guerra bacteriológica reportaron estudios de posible uso de *F. tularensis* subesp. *tularensis* contra civiles chinos, tropas rusas y prisioneros de guerra estadounidenses; el uso deliberado por parte de los soviéticos pudo haber sido el resultado de la aparición de la enfermedad en tropas alemanas y rusas en el sitio de Stalingrado, aunque no se descarta la aparición del brote por causas naturales y que la hayan adquirido a partir de ratones y ratas cuyo número se multiplicó por la interrupción del saneamiento y la higiene durante la batalla. Durante la Guerra Fría, tanto la Unión Soviética como EE. UU. prepararon y almacenaron toneladas de agentes infecciosos para su uso potencial contra las poblaciones civiles de sus enemigos.

Suecia reportó entre 1966-1967 el mayor brote natural de tularemia transmitida por el aire, infectando a más de 600 agricultores con *F. tularensis* tipo B.

En 1969, un comité de expertos de la OMS estimó que la dispersión por aerosol de bacterias sobre un área metropolitana con 5 millones de habitantes daría lugar a 250.000 víctimas que requieren atención médica extensa y 19.000 muertes.

En este siglo, entre 2002 y 2012, Francia notificó una incidencia anual de 0.07 casos por cada 100.000 habitantes, siendo desde 2003 de declaración obligatoria.

Presentación

La tularemia es una enfermedad extendida con numerosos casos en EE. UU., Canadá, México, Europa y parte de Asia, incluido Japón.

Además de humanos, mamíferos salvajes y domésticos, puede afectar a aves, reptiles y anfibios. La infección puede causar epidemias y epizootias. No se ha reportado transmisión de persona a persona. Es un potencial agente bioterrorista de altísima infectividad y relativa estabilidad en aerosoles, lo que facilita su diseminación. *F. tularensis* es uno de los microorganismos más virulentos actualmente conocidos, ya que tan solo la inhalación de 10 unidades formadoras de colonias (UFC) es suficiente para causar la enfermedad potencialmente mortal en humanos y del 30 al 60 % de las infecciones no tratadas pueden ser fatales. Esta alta tasa de infectividad ha llevado al CDC a clasificar a *F. tularensis* como agente de guerra biológica de categoría A.

En nuestro país, se la considera una Enfermedad exótica, por lo que según la Ley de Policía Sanitaria Animal N°3959, que prevé la defensa de los ganados en el territorio de la República Argentina contra la invasión de enfermedades exóticas, por Res. 153/2021-APN-PRES#SE-NASA Grupo I = 1.1.15 es considerada Enfermedad de Notificación Epidemiológica Obligatoria, dentro del Grupo I–Notificable, con notificación de manera inmediata (dentro de las 24 h).

Etiología

La familia *Francisellaceae* comprende un único género, *Francisella*, que incluye un grupo de bacterias caracterizadas como patógeno intracelular facultativo pudiendo crecer dentro de diferentes tipos de células, incluidos macrófagos, hepatocitos y células epiteliales. Las bacterias son coccobacilos pleomórficos e inmóviles, gram negativos, con tinción bipolar, tiñen también con coloración de Giemsa; miden 0.2 a 0.5 μm de ancho por 0.7 a 1.0 μm de largo, son aerobios estrictos, no formadores de esporas, poseen una pseudocápsula extracelular de composición compleja (glúcido- lípidoproteica). Su pared celular tiene un nivel inusualmente alto de ácidos grasos con perfil único para el género y las cepas silvestres tienen una cápsula rica en lípidos que, visualizada por ME, es translúcida, sin propiedades tóxicas ni inmunogénicas. La pérdida de la cápsula se ha relacionado con una disminución de la virulencia, aunque la viabilidad o supervivencia de la bacteria dentro de los neutrófilos puede permanecer inalterada. El factor de virulencia es el lipopolisacárido (LPS,) poco inductor de citocinas proinflamatorias.

Desde el punto de vista de cultivo, son nutricionalmente exigentes y fastidiosos, desarrollando lentamente en forma de colonias pequeñas en medios de cultivo enriquecidos como agar sangre y glucosa-cisteína, agar chocolate, agar Thayer Martin modificado, agar BCYE con carbón bufferado y extracto de levadura; estos medios se deben incubar en atmósferas de CO_2 . Por estos requerimientos la mayoría de los casos son de diagnóstico clínico. Son microorganismos de crecimiento lento, las colonias bacterianas se visibilizan a partir de los 2 o 3 a 10 días posteriores a la incubación a 37 °C y pH de 6.8 a 7; se puede obtener fácil y rápidamente una confirmación preliminar de desarrollo mediante la aglutinación de las bacterias en suero inmune. Los subcultivos acortan el periodo y puede obtenerse crecimiento en 36 a 48 h de colonias pequeñas, opacas, blanquecinas, de bordes lisos. Los cultivos no se informarán como negativos hasta pasados 14 días de la siembra. Son catalasa positiva, oxidasa y ureasa negativa, fermentan la glucosa y algunas cepas, también el glicerol.

Son sensibles a desinfectantes habituales como hipoclorito sódico al 1%, etanol al 70 %, glutaraldehído, formaldehído, se inactivan con calor a 60 °C durante 1 h, con calor húmedo a 121 °C durante 15 min. y con calor seco a 160 °C durante 1 h. Tienen resistencia al frío y soluciones alcalinas, la congelación no las inactiva (permanecen en carne de animales silvestres y de caza, por lo que dichas carnes deben consumirse perfectamente cocinadas, evitando el contacto con carne cruda o poco cocida). Puede persistir en cadáveres de animales hasta 4 meses. El ambiente propicio para el ciclo biológico de esta bacteria son estanques, lagunas, aguas estancadas, inundaciones, pudiendo mantenerse viable en agua durante más de 3 meses.

Posee diversos componentes antigénicos como el antígeno polisacárido, antígeno proteico (de reacción cruzada con *Brucella* sp) y una sustancia endotoxinoide, con actividad similar a las de otras bacterias gram negativas. Está relacionada antigénicamente y presenta reacciones cruzadas en serología con *Brucella*, *Yersinia pestis* y *Proteus*.

El género puede dividirse en dos clados genéticos principales; uno, que incluye *F. tularensis*, *F. novicida* y *F. hispaniense*, y otro donde se encuentra *F. philomiragia* y *F. noatunensis*.

F. tularensis junto con *F. philomiragia* son los miembros del género *Francisella* encontrados en animales terrestres. La primera, se clasifica a su vez, en 4 subespecies: *F. tularensis tularensis* (tipo A), *F. tularensis holarctica* (*paleartica*, tipo B), *F. tularensis novicida* y *F. tularensis mediasiatica*. De estas, la *F.* tipo A es la subespecie más virulenta, causando el 80% de infecciones de humanos y animales y la casi totalidad de los casos mortales; *F.* tipo B, es menos virulento, produciendo raramente casos mortales, en tanto, *F.* subsp *mediasiatica* es apatógena para el hombre y *F.* subsp *novicida* escasamente virulenta y raramente asociada con casos humanos. *F.* tipo A, se encuentra en Norteamérica y está relacionada con conejos y garrapatas, causando una enfermedad aguda fulminante que antes de la introducción de los antibióticos tenía una letalidad del 10%, también se han aislado algunas cepas en Eslovaquia y Austria; mientras que la *F.* tipo B se encuentra en Asia, Europa y parte de Norteamérica, y está relacionada con roedores y liebres, pudiendo, además, en Europa ser transmitida por mosquitos.

Los esquemas de clasificación basados en la secuenciación del genoma completo han definido clados y subclados. Las cepas de tipo A incluyen cuatro clados principales: A1a y A1b (principalmente en el centro y este de EE. UU.) y A2a y A2b (principalmente en el oeste de EE. UU.). En tanto, las cepas de tipo B incluyen cuatro clados principales: B.4 (principalmente en Norteamérica, y también en Escandinavia), B.6 (en Europa occidental y Norteamérica), B.12 (en Europa oriental y Asia) y B.16 (principalmente en Japón y también en Turquía, China y Australia).

Distribución geográfica

La tularemia tiene una distribución mundial, aunque con mayor frecuencia en el hemisferio norte, con brotes en algunas partes de América del Norte, algunas regiones de Europa y el norte de Asia. Es una enfermedad muy extendida y como se mencionó anteriormente, se reportan anualmente por parte de las autoridades sanitarias numerosos casos en EE. UU, Canadá, México, Europa y parte de Asia, incluido Japón. La infección en humanos suele darse por contacto con gran número de especies silvestres, que incluyen lagomorfos, roedores, insectívoros, carnívoros, ungulados, marsupiales, aves, anfibios, peces e invertebrados. También los artrópodos, garrapatas *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma americanum*, mosquitos de géneros *Aedes*, *Culex* y *Anopheles* y moscas de género *Chrysops* spp. se constituyen en vectores potenciales.

Epidemiología

En la epidemiología de esta enfermedad se distinguen dos ciclos: uno terrestre y otro acuático en función de los reservorios animales y/o sus vectores.

En el primero, desempeñan un rol importante como reservorio los lagomorfos, ardillas y liebres y como vectores, las garrapatas y las moscas (mosca del venado). La mordedura de artrópodos que portan la bacteria, principalmente garrapatas *Ixodidae* es infectante durante todo su

ciclo de vida, en tanto las moscas son infectantes durante 14 días variando en función de la localización geográfica. En este ciclo, también se involucra a los gatos domésticos, perros y aves, sin precisarse su rol en la patogenia, transmitiendo cepas de tipo A. En el ciclo acuático, transmisores de cepas de tipo B, se incorporan animales de hábitat acuático como la rata del musgo, los castores, reptiles, anfibios, crustáceos (cangrejo de río), moluscos, peces y los topillos (*Microtus arvalis*), que desempeñan un papel clave en el ciclo ecológico por ser reservorios y factores de amplificación, siendo los mosquitos los principales vectores.

En ambos ciclos, el humano se comportaría como un hospedador accidental, sobre todo en grupos de riesgo como cazadores, granjeros, carniceros, cocineros, técnicos de laboratorio, veterinarios, ciclistas de montaña, triatletas, corredores a campo traviesa, pescadores, adquiriendo la enfermedad por contacto directo con reservorios o sus productos (piel lesionada al manipular tejidos o fluidos de animales infectados, cueros o carne de caza), por conjuntiva ocular o mucosas de nariz y boca, inhalación de aerosoles en caso de bioterrorismo, picadura de vectores o consumo de carnes o aguas de bebida o recreacional, pinzamientos de cangrejos o por contacto directo con suelo infectado.

Esta enfermedad tiene importancia también en Medicina del viajero, debiendo ser de sospecha en todo paciente con fiebre y linfadenopatía que haya visitado zonas endémicas. No es transmisible de persona a persona.

La mortalidad en personas no tratadas con infecciones por *F. tularensis* variante *tularensis*, es de 30 a 35% aproximadamente, y de 5 a 15% en infecciones por *F. tularensis* variante *holartica*.

En el hemisferio norte, las estaciones de mayor prevalencia son verano (mayo a agosto) e invierno (noviembre a febrero). Cuando baja la vigilancia epidemiológica puede ocurrir una epidemia.

En nuestro país es considerada exótica, aunque la presencia de vectores artrópodos, reservorios y humedales no descartaría la aparición del agente etiológico.

Período de incubación

1 a 14 días (promedio 3 a 5 días), según la virulencia de la cepa y la cantidad de inóculo puede oscilar entre pocas horas a 3 semanas. Tras superar la enfermedad, la inmunidad es sostenida

Patogenia

F. tularensis puede ingresar al organismo por varias vías posibles, mucosas íntegras, heridas (mordedura de reservorio o vector), conjuntiva (contaminación del dedo al ojo), vía oral (ingestión de alimentos o agua contaminados), por vías respiratorias (inhalación de un aerosol contaminado) e incluso por piel intacta.

Se ha descrito una primera fase de bacteriemia con activación del complemento y del sistema reticuloendotelial. Ingresada la bacteria, los mecanismos patogénicos son complejos, no produce

exotoxinas, invade, sobrevive y se replica dentro de una variedad de tipos celulares, incluidas las células fagocíticas y no fagocíticas de varias especies, así como células derivadas de artrópodos. En el pulmón, se multiplica y desarrolla en macrófagos alveolares. La bacteria interactúa con receptores del complemento, receptores a cadenas pesadas de inmunoglobulinas, manosa y proteína surfactante A. Inhibe la actividad de las células dendríticas pulmonares y se ha documentado que en mayor o menor medida induce la secreción de citocinas, involucradas en procesos celulares, e induce la secreción de factor de necrosis tumoral TNF- α , interleucina 12 (IL-12), factor de crecimiento transformante beta (IL-1b), entre otros.

El factor de virulencia, LPS, es poco inductor de citocinas proinflamatorias.

Signología

En animales, puede pasar desde la forma asintomática a producir un cuadro de infección generalizada que llega a causar la muerte súbita del animal. Se registran casos leves acompañados de fiebre, debilidad generalizada, úlceras o abscesos. En el caso de los conejos, puede haber un cambio en el comportamiento, tendiendo a agruparse y presentar una capa de pelo áspero, con mal aspecto.

En el ser humano produce diversos síndromes clínicos definidos dependiendo de la vía de infección; la enfermedad puede evolucionar a una de las seis formas clínicas clásicas, precedidas por un cuadro prodrómico con cefalea, fiebre y afección del estado general. Estas seis formas clásicas pueden ser: úlcero ganglionar; neumónica; tifoidea; ganglionar pura; orofaríngea y óculo ganglionar.

La forma úlcero ganglionar es la más frecuente con 75% de los casos reportados. Conforma un diagnóstico eminentemente dermatológico y se caracteriza por linfadenopatía fluctuante y supurativa. Las linfadenomegalias oscilan entre 0.5 a 10 cm de diám., aunque casi siempre alcanzan los 2 cm. Asimismo, se manifiesta por una placa ulcerada, eritematosa, indurada, no resolutiva (de 0.5 a 3.0 cm), cuya topografía depende del sitio de inoculación y persiste varias semanas. Tanto la ulceración como la linfadenopatía pueden ocurrir aisladas, lo que dificulta el diagnóstico y cuya única solución es tener un alto nivel de sospecha. La forma ganglionar pura se caracteriza por linfadenopatía regional con o sin lesión cutánea por inoculación. La forma óculo ganglionar cursa con conjuntivitis con linfadenopatía cervical, problema ocular similar a la conjuntivitis ("ojo rojo"); con mayor frecuencia afecta solo un ojo; se presenta con inflamación de ganglios linfáticos y fiebre. La forma orofaríngea cursa con faringitis con linfadenopatía cervical. La forma neumónica (aguda o neumonía subaguda), es la más letal y especial debido al riesgo por bioterrorismo, con mortalidad de 30% a 60%, provocada sobre todo por la subespecie *tularensis*. Se caracteriza por fiebre alta, postración, tos, disnea, dolor pectoral, dificultad respiratoria y condensación pulmonar, también puede presentar náuseas y vómito. Radiográficamente los datos pueden ser muy variados y simular otras enfermedades, desde linfadenopatía parahiliar hasta infiltrados segmentarios o diseminados, y derrame pleural. En tanto, la forma tifoidea se caracteriza por sepsis

severa con confusión, así como alteración del estado de alerta y disociación pulso temperatura, como en fiebre tifoidea.

Los pacientes con tularemia pueden presentar complicaciones, siendo la más común la supuración de los ganglios linfáticos (hasta en un 30% de los pacientes con adenopatías regionales) y, con menor frecuencia, meningitis y meningoencefalitis, infección cardíaca, infecciones óseas y de tejidos blandos, pericarditis, neumonías entre otras.

Esta enfermedad puede dar lugar a diversas manifestaciones reactivas, como eritema nudoso, erupción morbiliforme y eritema multiforme. Los individuos que la superan mantienen inmunidad durante años, aunque, pasado un tiempo, podría producirse una nueva infección. Además de las seis formas clínicas de la tularemia clásica hay reportes de afección al sistema nervioso central, como abscesos cerebrales múltiples.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de tularemia a menudo se retrasa debido a la consulta tardía de los pacientes que padecen síntomas leves y a la poca especificidad de los síntomas clínicos.

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, para el procesamiento de muestras se necesitarán Laboratorios de Bioseguridad tipo 3 (BSL 3). La toma de muestras se realizará con guantes y condiciones adecuadas, teniendo en cuenta la localización y el tipo de lesiones. Para proceder al aislamiento de *F. tularensis*, la prueba de elección es el cultivo de muestras clínicas, pudiéndose utilizar varios tipos de agar suplementados con cisteína/cistina, como agar chocolate enriquecido, agar corazón de cistina con sangre chocolatizada al 9 %, entre otros. La bacteria puede aislarse también de hemocultivos en pacientes con bacteriemia o de otras muestras clínicas, incluidas úlceras cutáneas, exudados conjuntivales o faríngeos, biopsias o supuraciones de ganglios linfáticos, muestras de esputo y líquido cefalorraquídeo. La inoculación en ratón también se puede utilizar para la recuperación de un aislado. Los ratones son muy sensibles a la infección por *F. tularensis* y por lo general se enferman dentro de los 3 a 4 días posteriores a la inoculación. Las muestras de tejido de bazo o hígado obtenidas a partir de ratones moribundos pueden cultivarse para recuperar bacterias viables.

La Detección de antígenos resulta de utilidad para la identificación directa de *F. tularensis* en muestras clínicas o para la identificación confirmatoria de aislamientos recuperados en cultivo, pudiendo realizarse IFD, utilizando anticuerpo de conejo marcado con isotiocianato de fluoresceína y dirigido contra células de este microorganismo o test de Elisa de captura. La aglutinación en portaobjetos se puede utilizar para la confirmación rápida de los aislamientos recuperados, así como la tinción inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal dirigido contra el LPS, para visualizar *F. tularensis* en tejidos fijados en formalina.

Una valiosa herramienta de diagnóstico, cuando no se recomienda el cultivo debido a problemas de bioseguridad, es la detección molecular por PCR. La mayoría de las pruebas de PCR han sido mediante ensayos de PCR convencionales dirigidos a los genes que codifican las

proteínas de la membrana externa. Generalmente estas pruebas son de utilidad en formas localizadas de la enfermedad, obteniéndose de exudados o muestras de tejido. Estas pruebas pueden permitir la confirmación en una etapa temprana (por ej., neumonía aguda, formas óculoglandulares u orofaríngeas) o confirmación diagnóstica tardía (por ej., mediante pruebas de ganglios linfáticos supurados extirpados quirúrgicamente).

Tratamiento

El tratamiento en humanos incluye antibióticos sistémicos y terapia de sostén dependiendo del cuadro que se presente.

De elección, estreptomicina 1 g IM cada 12 h para los adultos, y 15 mg/kg IM cada 12 h para los niños, durante 7 a 10 días para la enfermedad moderada a grave. Puede usarse también gentamicina 1 a 2 mg/kg IM o IV cada 8 h (para la enfermedad moderada a grave), doxiciclina en dosis de 100 mg por vía oral cada 12 h (para la enfermedad leve) o cloranfenicol 12.5 y 25 mg/kg IV cada 6 h (se usa solo para la meningitis debido a que son alternativas más eficaces y seguras).

En caso de que se produzcan víctimas masivas por atentado bioterrorista, si el tratamiento parenteral se dificulta o no es posible, puede administrarse doxiciclina o ciprofloxacina por vía oral, en adultos y niños.

En caso de lesiones cutáneas primarias, pueden utilizarse vendajes empapados en solución fisiológica que pueden disminuir la gravedad de la linfangitis y la linfadenitis. Es necesario, en ocasiones, realizar el drenaje quirúrgico de los abscesos. En caso de tularemia ocular, la aplicación de compresas de solución fisiológica tibia y la utilización de lentes oscuros mejoran los signos. En los casos graves, los síntomas pueden aliviarse con aplicación de gotas formuladas en base a homatropina al 2%.

Las cefaleas intensas, picos febriles y manifestaciones de orden muscular o articular, suelen responder a la administración por vía oral de analgésicos.

Pronóstico

La mortalidad general era alta antes del uso de antibióticos, variando de 5% a 15%, en algunos casos y de 30% a 60% en casos de tularemia neumónica. Con la utilización de antibióticos, la mortalidad se redujo aproximadamente a 2%.

Prevención

El riesgo que representa la tularemia puede gestionarse adecuadamente siempre que el sistema de salud pública esté bien preparado. Para evitar infecciones asociadas al laboratorio, se necesitan medidas de seguridad y, en consecuencia, los laboratorios clínicos generalmente no aceptan

muestras para cultivo. Sin embargo, dado que el manejo clínico de los casos depende del reconocimiento temprano, existe una necesidad urgente de servicios de diagnóstico. Además de su ocurrencia natural, *F. tularensis* causa gran preocupación como agente potencial de bioterrorismo.

Es importante tener presente al viajar a zonas endémicas, la utilización de repelentes y ropas que no puedan ser atravesadas por las garrapatas. Tras permanecer en un lugar con alta infestación de estos artrópodos, es necesario buscar exhaustivamente éstos en todo el cuerpo y en caso de encontrarlos extraerlos de inmediato. Al manipular conejos, liebres y roedores, sobre en las zonas endémicas, es necesario el uso de ropas protectoras, guantes de goma y máscaras faciales, ya que los microorganismos pueden estar presentes en el animal y en las heces de las garrapatas sobre la piel de éste. Las aves silvestres se deben cocinar completamente antes de ser consumidas. El agua que pueda estar contaminada debe desinfectarse antes de su uso. Otras medidas, incluyen usar ropa clara (para identificar la garrapata), evitar picaduras de garrapatas; aplicar permetrina a la ropa; revisar pelo, orejas, axilas y piernas si se entra en el medio del vector, así como vestir calzas ajustadas y pantalón largo.

Existen vacunas en estudio, no disponibles aún y bajo evaluación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), una de ellas, consistente en una vacuna inductora de respuesta Th1 (bacterias vivas atenuadas con administración intradérmica); también en veterinaria se han realizado estudios experimentales en animales para intentar el desarrollo de vacunas.

Para evitar contagio entre animales se prohíbe la cría de animales exóticos y la venta libre de animales silvestres. Utilizar guantes impermeables, sobre todo al pelar conejos/liebres. Cocinar de manera completa la carne de liebres y conejos previo a consumo. Y en el caso de la inspección veterinaria de las carnes de caza, tener en cuenta las exigencias normativas vigentes a partir del Decreto N° 4238/68, Circular N° 4144 y los reglamentos de la Unión Europea en referencia a las liebres.

A continuación, se describen la criptococosis, esporotricosis y coccidioidomicosis, micosis zoonóticas con impacto negativo en Medicina Veterinaria y Humana presentes en nuestro país. Son entidades clínicas causadas por hongos cuyo hábitat es el ambiente, y una vez que ingresan al hospedador pueden causar lesiones no solo en piel, sino también en distintos tejidos y órganos internos.

Criptococosis

Definición

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial que afecta a personas y animales causada por las especies del complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*.

Epidemiología

C. neoformans y *C. gattii* tienen nichos ecológicos diferentes. *C. neoformans* presenta distribución mundial, se lo aísla habitualmente del guano de palomas y aves, rico en compuestos nitrogenados; mientras que *C. gattii* se localiza generalmente en zonas con clima tropical/subtropical, aunque también se ha aislado en zonas templadas, a partir de materia vegetal en huecos de árboles (Figura 9.1).

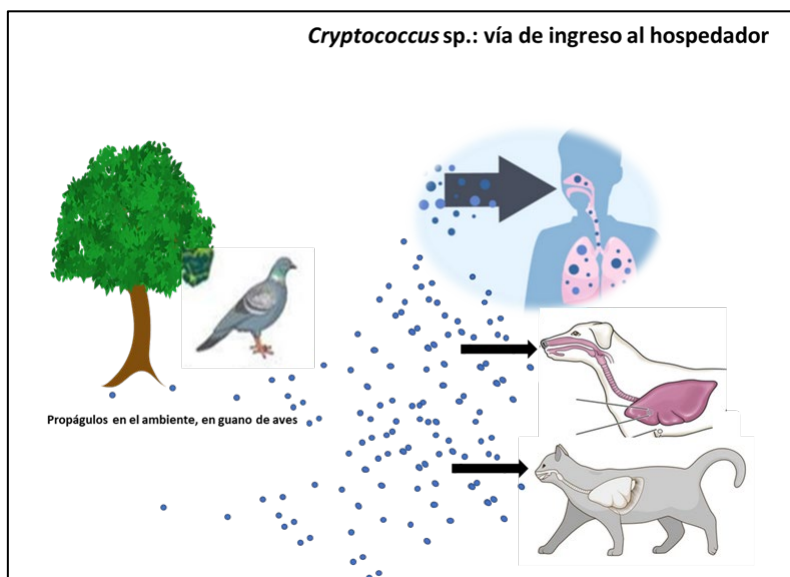


Fig 9.1. Presencia de propágulos de *Cryptococcus* sp. en el ambiente, en guano de aves. Vehiculizados en el aire ingresan por vía respiratoria superior en hospedadores vulnerables.

El buche y la cloaca de las palomas es un hábitat apropiado para *C. neoformans* y estas aves pueden convertirse en portadoras de la levadura. Además, caninos, felinos y koalas son portadores asintomáticos de propágulos en su tracto respiratorio superior contribuyendo de esta manera, a la liberación de los propágulos infectantes al medio ambiente. Por ese motivo, los médicos tratantes no recomiendan la tenencia de mascotas en pacientes inmunocomprometidos.

Las razas caninas Dóberman, Pinscher, Pastor alemán, Cocker spaniel americano, Gran danés y Labrador son las más susceptibles de contraer esta micosis. En gatos es más frecuente en pacientes con leucemia felina. Las aves psitácidas son particularmente susceptibles a infecciones por *C. gattii*.

Patogenia y Signología

La criptococosis es una micosis de evolución aguda o subaguda, con compromiso multiorgánico, el desenlace es fatal en la mayoría de los casos.

El hongo ingresa al organismo tras la inhalación de los propágulos infectantes presentes en el ambiente. Las levaduras tienen una cápsula pequeña (2-3 μm), pero una vez en los alvéolos

pulmonares desarrollan la cápsula polisacárida protectora, que constituye uno de sus principales factores de virulencia, pues el glucuronoxylomanano (90%) y el galactoxylomanano (7%) que la componen tienen efecto inmunosupresor, impidiendo de esta forma la fagocitosis por parte de los macrófagos del hospedador. Además de las células encargadas de la fagocitosis, existen otros mecanismos inmunes mediante los cuales se propicia la respuesta inflamatoria, tal es el caso de la participación de citoquinas proinflamatorias, TNF-alfa y las interleuquinas IL-1, IL-6 y IL-8, entre otras. La producción de INF-gama por los linfocitos CD+4 y CD+8, además de las células NK, son de vital importancia en la respuesta contra este microorganismo.

Criptococosis en felinos

La vía de infección más frecuente es por inhalación, aunque también puede producirse a través de heridas por mordeduras o arañazos. Luego del ingreso por vía inhalatoria, la rinitis es el signo clínico más frecuente, produciéndose una descarga continua que puede ser serosa al inicio y progresa a mucosa purulenta conforme avanza la enfermedad.

En algunos pacientes la evolución suele ser crónica y, en el 70 % de los casos, la cavidad nasal puede deformarse por la presencia de granulomas. Cuando el hongo llega a senos paranasales y sistema nervioso central (SNC) hay pérdida de la coordinación, depresión, ataxia. Puede haber invasión de los pulmones y tos. Si afecta a los órganos de la visión, produce ceguera.

Las manifestaciones cutáneas consisten en formación de nódulos que se ulceran y exudan material purulento, viscoso, de consistencia gelatinosa que suelen localizarse en la región supra-orbitaria, nasal y en pabellón auricular.

Criptococosis en caninos

Como en el caso anterior, la vía de ingreso al organismo más frecuente es inhalatoria. Generalmente el 50 % de los perros suelen presentar afección de las vías respiratorias altas, la rinosinusitis suele ser subclínica y, por lo tanto, la signología pasa desapercibida. Es una micosis subdiagnosticada.

La diseminación multiorgánica es más frecuente en perros que en gatos. Se produce una rápida diseminación a SNC, por lo que la sintomatología nerviosa es muy frecuente (pérdida de la coordinación, depresión, parálisis facial, ataxia) y suelen aparecer alteraciones oculares. Algunos perros pueden presentar fiebre. Puede causar granulomas subcutáneos.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se realiza en 1º lugar, mediante el examen microscópico directo de las muestras clínicas.

Cryptococcus sp., se distribuye en todo el organismo y puede ser recuperado a partir de aspirado de ganglios inflamados, líquidos de punción, LCR, orina, semen, biopsias, exudados nasales, raspados de piel, etc.

La observación directa en fresco se realiza tomando una porción de la muestra clínica y se la procesa con tinta china con el fin de visualizar a la levadura capsulada (Figura 9.2). El paso siguiente es la siembra de la muestra en medios de cultivos comunes (Agar Sabouraud), con incubación a 28-35°C durante 24 a 48 h. Al cabo de sucesivos repiques el hongo pierde la cápsula.

La coloración con Mucicarmin de Meyer es útil para visualizar al hongo en biopsias de tejidos (Figura 9.3).

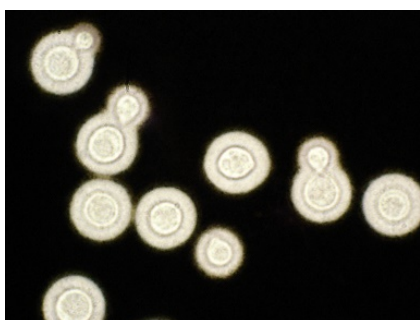


Figura 9.2. Tinta china, levaduras capsuladas, 6-20 μ m, 40 X

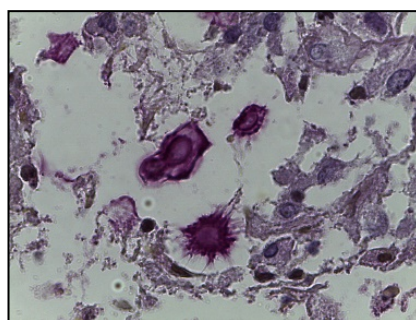


Figura 9.3. Tinción Mucicarmin de Meyer. La cápsula de *C. neoformans* toma color fucsia, aspecto estrellado

Para diferenciar a nivel de especie es necesario utilizar pruebas complementarias como la prueba de urea, producción de fenoloxidasa en medio agar semilla de girasol, y crecimiento en medio Glicina-Canavanina-Azul de Bromotimol, que permite diferenciar *C. neoformans* de *C. gattii* (Fotos 3 y 4).

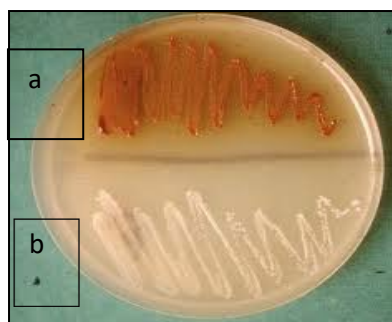


Figura 9.4. Agar semillas de girasol: a-*C. neoformans*, b- *Candida albicans*

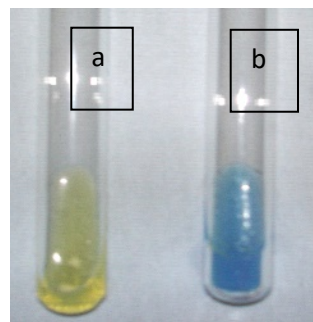


Figura 9.5. Medio Glicina-Canavanina- Azul de bromotimol. a-*C. neoformans* no desarrolla, el medio de cultivo no presenta variación en el color. b-*C. gattii* desarrolla y vira el medio de cultivo al color azul

La identificación definitiva de las especies se realiza con pruebas moleculares ya que son indiferenciables por el estudio de la micro o macromorfología. Las técnicas que se usan son la PCR con iniciadores universales como el M13, (GACA)₄ y (GTG)₅, el análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos amplificados (AFLP), el análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de los genes URA5 y PLB1 y la tipificación de secuencias

multilocus (MLST) empleando siete genes conservados (CAP59, GPD1, LAC1, PLB1, SOD1, URA5 y la región IGS1).

Con estas pruebas fue posible determinar los siguientes genotipos:

- Para *C. neoformans* var *grubii*, los genotipos VNI/AFLP1, VNII/ VNIB/AFLP1A, VNII/AFLP1B.
- Para *C. neoformans* var. *neoformans*, los genotipos VNIV/AFLP2.
- Para el híbrido *C. neoformans* AD, el genotipo VNIII/ AFLP3.
- Para *C. gattii* serotipo C, los genotipos VGI/ AFLP4, VGII/AFLP6, VGIV/AFLP10.
- Para *C. gattii* serotipo B el VGIII/ AFLP5 y VGIV/AFLP7.

Serología

La detección del antígeno capsular se realiza en suero, orina y LCR. La OMS recomienda el diagnóstico precoz mediante el uso de antígeno de *Cryptococcus* (CrAg) ya sea por aglutinación de partículas en látex o con el reactivo Lateral Flow (Figura 2).

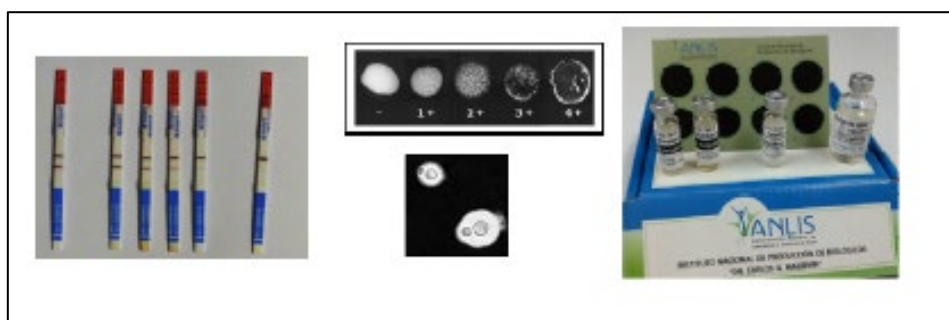


Figura. 9.6. Lateral Flow (izquierda), Látex (centro), Prueba de Aglutinación en látex (derecha).

Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas de la criptococosis son compartidos con otras patologías, entre las más frecuentes se mencionan: peritonitis infecciosa, toxoplasmosis, abscesos nasales por cuerpo extraño, leishmaniasis, esporotricosis, carcinoma de células basales, neoplasias del sistema nervioso.

Tratamiento

El tratamiento debe ser combinado (quirúrgico-medicamentoso) cuando se presentan granulomas, abscesos, lesiones ulceradas.

Los antifúngicos azólicos itraconazol o fluconazol son de elección. El itraconazol se administra por vía oral, 5-20 mg/kg/24 h, debiéndose tomar distanciado de las comidas para favorecer su absorción. Este antifúngico requiere monitoreo en plasma cada 30-45 días, una vez alcanzado el pico plasmático no es biodisponible y hay que discontinuar el tratamiento. El fluconazol también se administra por vía oral, 50-100 mg/12 h, presentando un amplio margen terapéutico,

aunque no siempre resulta eficaz para controlar la infección por *Cryptococcus* sp. En pacientes que no responden al tratamiento con azoles se recomienda el uso de la anfotericina B, este polieno se administra únicamente vía intravenosa, 0,6 mg/kg con perfusión lenta, en 5-7 h. No es utilizada habitualmente en Medicina Veterinaria.

Prevención

La mayoría de los animales y personas que se infectan con *Cryptococcus* padecen severos estados de inmunocompromiso (HIV, virus de la leucemia felina, presencia de tumores, trastornos metabólicos, etc.), lo que hace muy difícil la implementación de medidas de control y prevención con el fin de minimizar los riesgos de contagio.

La importancia de los animales como una potencial vía de diseminación de los propágulos al ambiente tanto rural como domiciliario, debería ser tenida en consideración cuando se trata de aves o mascotas que conviven en estrecho contacto con individuos que padecen inmunosupresión severa.

Esporotricosis

La esporotricosis, es una micosis de curso subagudo-crónico causada por hongos pertenecientes al complejo *Sporothrix schenckii*. Esta micosis es también conocida como la “enfermedad de los jardineros” o “enfermedad de los cazadores de mulitas”.

La micosis afecta tanto a las personas, como a los animales silvestres y domésticos; y en algunos casos provoca brotes zoonóticos en regiones de clima templado-cálido. En la actualidad se la considera como una “zoonosis en expansión”.

El CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), en su sitio web dedica un capítulo importante para la capacitación de profesionales veterinarios, médicos y a la comunidad, con el fin de prevenir la diseminación de esta zoonosis micótica (<https://www.cdc.gov/fungal/es/sporotrichosis/brasiliensis.html>).

Si bien las principales lesiones se observan en la piel, el hongo tiene distribución pantrópica en el hospedador y puede causar lesiones en pulmón, cerebro, huesos.

Etiología

Las especies del complejo *S. schenckii* son termo dimorfas, en el ambiente se desarrollan como hongos miceliales a 25-28 °C (fase saprofítica), y en el hospedero, a 35-37 °C desarrollan la fase levaduriforme (parasitaria).

A partir de la década de 1990 los estudios basados en técnicas de RFLP-ADN mitocondrial permitieron agrupar distintos clados de *S. schenckii* de acuerdo con el origen geográfico:

Grupo A: incluye aislados de *S. schenckii* de Sud África y del Norte, Centro y Sud América.

Grupo B: incluye aislados de *S. schenckii* de Australia y Asia (China, Japón).

Mediante estudios del ADN se logró identificar y describir al complejo *S. schenckii* formado por *S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. luriei*, y al complejo *S. pallida* formado por *S. pallida sensu stricto*, *S. chilensis* y *S. mexicana*. Ambos complejos de especies son de importancia en medicina humana y veterinaria.

En el ambiente se encuentran, además, otras especies de *Sporothrix* con escasa participación como patógenos e incluyen a *S. brunneoviolacea*, *S. lignivora* y *S. dimorphospora*.

Epidemiología

El hábitat de las especies del complejo *S. schenckii* se encuentra en el suelo asociado a materia orgánica vegetal, hojas, madera, astillas, fardos de heno, en el fango y en colectas de agua dulce. Se lo aísla con mayor frecuencia de sitios con clima cálido tropical, aunque se describieron casos en zonas de clima desértico de Perú y en regiones de China con temperaturas medias de 2-6 °C.

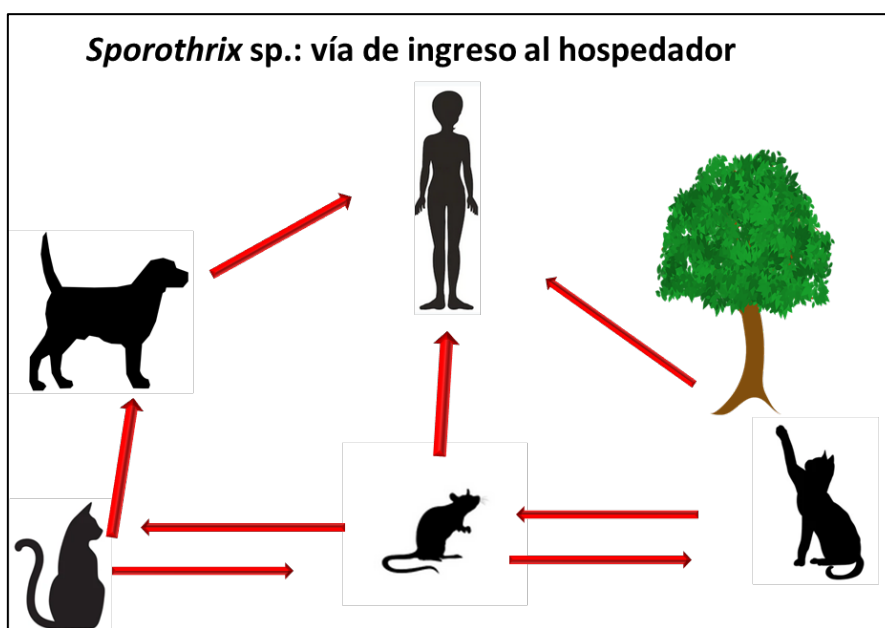


Figura 9.7. Participación de los animales y el ambiente en el contagio a personas y entre animales

En Centro y Sudamérica, la esporotricosis es la micosis de implantación más común y con alta prevalencia en México, Uruguay, Perú y Brasil. En Argentina, se describen brotes zoonóticos en todo el país.

Es considerada una enfermedad profesional, ya que se infectan las personas que tienen contacto estrecho con animales infectados (veterinarios, propietarios, cuidadores, paseadores, etc.),

o por realizar tareas vinculadas al cultivo y manejo de rosales, en mineros, cazadores de mulitas, colectores de residuos vegetales, etc. (Figura 9.7).

En 2015, en la región sudeste de Brasil se registró la mayor epidemia mundial de transmisión zoonótica de esporotricosis con más de 5000 casos en personas y más de 4500 casos en animales. Se demostró que los gatos domésticos (*Felis catus*) fueron los involucrados en la transmisión de la enfermedad, tanto a las personas como a los perros. La transmisión se produjo, no solo por heridas, mordeduras, arañazos, sino también por el estrecho contacto de los propietarios con los animales enfermos al realizarles las curaciones de las lesiones cutáneas.

En Argentina los casos comunicados por *S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis* y *S. globosa* fueron en distintas provincias del centro, norte y este del país. Estas cepas fueron aisladas de casos clínicos en personas, en animales, y a partir del ambiente.

En Brasil, Uruguay y Argentina los cazadores de mulitas son potencialmente susceptibles de contraer la enfermedad por las maniobras que realizan para extraer a los animales de las cuevas de hasta 40 cm bajo tierra. Durante estas maniobras, los cazadores sufren heridas a través de las cuales se produce el ingreso del microorganismo.

Patogenia y Signología

El hongo ingresa al organismo por la inoculación traumática con astillas, espinas, o por lesiones causadas por animales infectados o portadores. A partir del sitio de ingreso sigue la cadena ganglionar y adopta la forma de “gomos escalonados o linfangitis nodular ascendente”. *S. schenckii* y *S. globosa* se contraen directamente por inoculación traumática desde fuentes naturales (sapronosis), mientras que *S. brasiliensis* está mayormente vinculado a los brotes zoonóticos.

En gatos, la forma de presentación más frecuente es la linfagítico-nodular (75-90 % de los casos). Entre los 7-30 días luego del trauma e inoculación del *Sporothrix* se manifiesta una pápula indurada de 2-4 cm de diámetro, conocida como “chancro de inoculación”, con escasa supuración. Pueden formarse nódulos dermoepidérmicos en número variable a lo largo de la cadena ganglionar, conformando así la tríada: chancro de inoculación, linfangitis y adenopatía regional.

Con menos frecuencia se observa la forma cutánea localizada o fija (20 %), que se presenta como lesiones dermo-epidérmicas inflamatorias, de superficie granulomatosa o verrucosa, que simula otras enfermedades. En hospedadores severamente inmunocomprometidos el hongo puede ingresar vía inhalatoria y dar lugar a las formas extra-cutáneas (pulmonar, sistémica, óseas, articulares, del SNC, etc.).

Los gatos domésticos son parte importante en la vía de transmisión por ser más susceptibles a contraer la infección debido a sus hábitos de merodear y cazar pequeños roedores, los que suelen ser portadores o estar infectados con *Sporothrix* sp. Los gatos pueden transportar los conidios del hongo, infectarse y manifestar lesiones múltiples, necróticas, exudativas y con diseminación sistémica. Las lesiones en piel son ulceradas, se ubican principalmente en la cabeza, orejas, puente de nariz, aunque también se encuentran en los miembros. Cuando se afecta la mucosa oral o nasal es común que el animal presente fiebre, anorexia y decaimiento. Los gatos

infectados son fuente de contagio para otros animales, y principalmente para las personas, por el estrecho contacto que mantienen con sus propietarios y con los niños.

La micosis fue descrita, además, en caninos, equinos, bovinos, porcinos, roedores, camélidos, chimpancés, delfines y aves.

Diagnóstico

La toma de muestras es un paso importante en el diagnóstico de laboratorio. Para las lesiones cutáneas, se procederá a escarificar las lesiones costrosas, raspar en los bordes del chancro de inoculación, o a punzar nódulos y realizar biopsias.

Examen microscópico directo en fresco

El material purulento tratado con KOH 10-40 % se observa en microscopio por 40 X, buscándose levaduras polimorfas, que no siempre son posibles de visualizar.

Cultivo e identificación fenotípica

Los medios de cultivo de elección para recuperar al hongo son el agar Sabouraud con y sin cloranfenicol, agar Sabouraud más cloranfenicol y cicloheximida y agar cerebro corazón (BHI, por sus siglas en inglés Brain Heart Infusion). La siembra se realiza en 2 tubos y se incuban uno a 26-28 °C, y otro a 35-37 °C en atmósfera de CO₂ con el fin de obtener el desarrollo de ambas fases. A partir del cultivo se estudia la macro y la micromorfología del microorganismo (Figura 9.8).

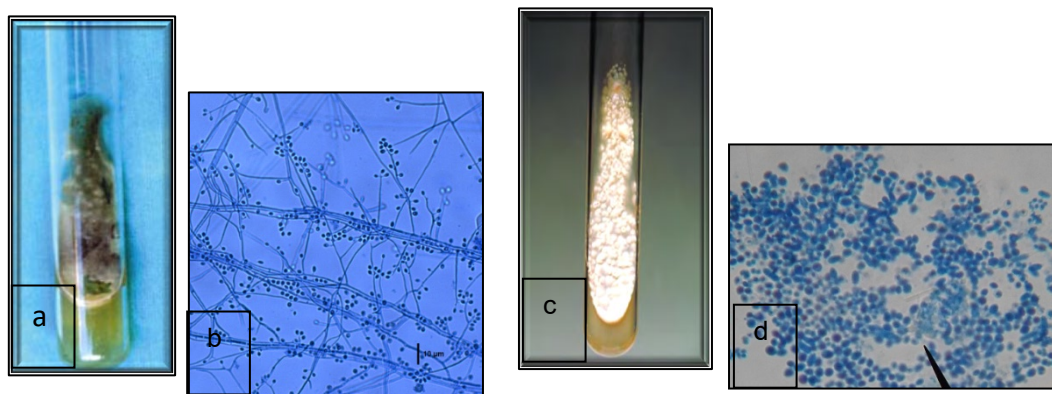


Figura 9.8. Macro y micromorfología de *Sporothrix* sp. en fase micelial y fase de levadura. a- Fase micelial o saprófita. Cultivo a 25-28 °C, pH 3 a 12. Colonia blanca o beige, con el tiempo tiende a pigmentarse; b- Hifas finas, ramificadas, septadas. Conidios ovoides o piriformes dispuestos en forma de “pétalos de margarita o roseta”. Rabdoconidios; c- Fase levaduriforme o parasitaria. Cultivo a 35-37 °C, pH 2.4 a 9.5; Colonias cremosas, glabras, blanco amarillentas; d- Levaduras ovoides, fusiformes, $\approx 1-3 \times 3-10 \mu\text{m}$.

Histopatología

Las tinciones de los cortes histológicos de biopsias con ácido peryódico de Schiff (PAS) (Figura 9.9) y Gomori Grocott son las más convenientes para visualizar las formas parasitarias que se presentan como células levaduriformes esféricas, ovales o elongadas tipo cigarro o “navette”

y con pocos brotes, en general en escaso número. Con la tinción de HE también se puede observar levaduras envueltas en un material eosinófilo (cuerpo asteroide).

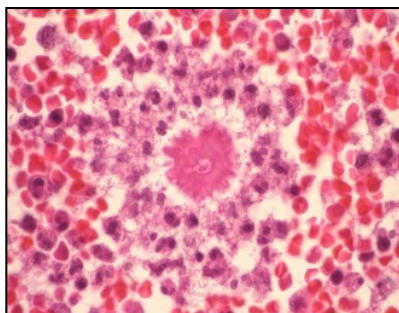


Figura 9.9. Tinción PAS. Célula asteroide.
Reacción de Splendore-Hoeppli en el tejido
del hospedador

Pruebas serológicas

La detección de anticuerpos aglutinantes es útil en el diagnóstico temprano de la esporotricosis en sus distintas presentaciones: cutánea localizada, subcutánea diseminada o sistémica.

El sistema comercial LA-Sporothrix Antibody System® (IMMY, OK, EUA) [www.immy.com] es una prueba cualitativa de aglutinación de partículas de látex que se utiliza para determinar la presencia de anticuerpos de tipo IgM a partir del suero en pacientes con esporotricosis. La prueba es sensible, de rápida ejecución y detecta los anticuerpos aglutinantes cuando se unen a las partículas de látex cubiertas de antígenos de *Sporothrix*. La sensibilidad de la prueba varía de acuerdo con la presentación clínica: de 100 %, 86 %, 73% y 56 % para las formas diseminadas, articulares, pulmonares y la enfermedad cutánea respectivamente. La especificidad de la prueba de LA - Sporothrix es 100 %.

Identificación molecular

Las especies de los complejos de *Sporothrix* son indiferenciables con métodos fenotípicos de identificación. La identificación definitiva debe realizarse con técnicas moleculares. Los primeros estudios realizados mediante el análisis del ADN mitocondrial por distintos autores describieron la heterogeneidad en cepas de *S. schenckii*. En 2006 se estudió el polimorfismo de la secuencia de tres loci que codifican proteínas: quitina sintasa (gen *CHS*), beta-tubulina (gen *TUB*), y calmodulina (gen *CAL*) de aislados de diferentes regiones geográficas. El análisis combinado de los tres loci reveló la presencia de tres grupos principales, uno con los aislados europeos, otro con los aislados de Brasil, y el tercero con los aislados de otros países de América del Sur y África.

Los análisis filogenéticos de región ITS 1/2 - 5.8S dividieron al género *Sporothrix* en dos grupos bien definidos con ecologías diferentes, el complejo *S. schenckii* y el complejo *S. pallida*, ambos de importancia en clínica humana y animal.

Diagnóstico diferencial

En felinos la esporotricosis puede confundirse con otras patologías de origen infeccioso como criptococosis, tuberculosis cutánea, nocardiosis, micetoma, leishmaniasis, histoplasmosis, y con procesos tumorales como el carcinoma de células basales.

Tratamiento

Las drogas de elección son el itraconazol y el yoduro de potasio. El itraconazol se administra vía oral, la dosis indicada es 5-10 mg/kg/24 h, aunque para los gatos se recomienda seguir el siguiente esquema de acuerdo con el peso: gatos con >3 kg administrar 100 mg; con < 3 kg, 50 mg y con < 1 kg, 25 mg/kg. El tratamiento insume entre 6 a 12 meses, durante los cuales hay que monitorear la concentración plasmática de itraconazol. Si el paciente no evoluciona bien, se recomienda agregar yoduro de potasio vía oral 2.5-20 mg/kg/24 h, y en estos casos, además monitorear la función hepática y cardíaca.

Prevención

Las especies de *Sporothrix* se encuentran en el ambiente, vinculadas a vegetales, hojarasca, cuevas, sobre el fango, etc. No existen medidas eficaces de prevención.

Se recomienda castrar a los animales para evitar los hábitos gregarios y las peleas territoriales, principalmente en gatos. Una vez diagnosticada la micosis en los animales, debe evitarse el contacto directo con otros animales y personas.

En caso de óbito de los animales infectados se recomienda la incineración del cuerpo, de esa manera se elimina al hongo y no recircula en el ambiente.

Referencias

- Barel, M, Charbit, A. (2017) Role of Glycosylation/Deglycolysation Processes in *Francisella tularensis* Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 21(7), 71, 2017 Mar.
- Carvalho, C.L, Lopes de Carvalho, I., Zé-Zé, L., Nuncio, M.S, Duarte, E.L. (2014) Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 37(2), 85-96, 2014 Mar.
- Celli, J., Zahrt, T.C. (2013) Mechanisms of *Francisella tularensis* intracellular pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(4), Apr 1, , a010314.
- Córdoba, S. (2006). *Criptococosis: ¿una zoonosis emergente?* Acta Bioquímica Latinoamericana. ISSN 0325-2957 pp.93.

- Córdoba, S., Isla, G., Szusz, W., Vivot, W., Hevia, A., Davel, G., Canteros, C.E. (2018). *Molecular identification and susceptibility profile of Sporothrix schenckii sensu lato isolated in Argentina*. Mycoses. doi: 10.1111/myc.12760.
- Córdoba, S.B., Della Vedova, R., Gornatti Churria, C.D, Reinoso, E.H. (2019). *Criptococosis* En: Microbiología Veterinaria. Editor Jefe Néstor Oscar Stanchi 3º Edición Editorial Inter-Médica. ISBN 978-950-555-321-1. <http://www.intermedica.com.ar>.
- de Miranda, L.H.M, Meli, M., Conceição-Silva, F., Novacco, M., Menezes, R.C, Pereira, S.A, Sugiarto, S., Dos Reis, É.G, Gremião, I.D.F, Hofmann-Lehmann, R. (2018). *Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis*, 13(11): e0207644. doi: 10.1371/journal.pone.0207644. eCollection 2018.
- de Souza, E.W, Borba, C.M, Pereira, S.A, Gremião, I.D.F, Langohr, I.M, Oliveira, M.M.E, de Oliveira, R.V.C, da Cunha, C.R, Zancopé-Oliveira, R.M, de Miranda, L.H.M, Menezes, R.C. (2018). *Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by Sporothrix brasiliensis*, 8(1), 9074. doi: 10.1038/s41598-018-27447-5.
- Faber, M., Heuner, K., Jacob, D., Grunow, R. (2018) Tularemia in Germany-A Re-emerging Zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*, 8(40), Feb 16. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040. PMID: 29503812; PMCID: PMC5821074.
- Freudenberger Catanzaro, K.C, Inzana, T.J. (2020) The *Francisella tularensis* Polysaccharides: What Is the Real Capsule? *Microbiol Mol Biol Rev.*, 84(1), 2020 Feb 12; e00065-19. doi: 10.1128/MMBR.00065-19. PMID: 32051235; PMCID: PMC7018499.
- Guía de T.P. Cátedra de Micología Médica e Industrial “Prof. Dr. Pablo Negroni”. Año 2019. Carrera de Microbiología. F.C.V., UNLP.
- Kaadán, M.I, Dennis, M., Desai, N., Yadavalli, G., Lederer, P. (2020). *One Health Education for Future Physicians: A Case Report of Cat-Transmitted Sporotrichosis*. Open Forum Infect Dis. 12, 7(3): ofaa049. doi: 10.1093/ofid/ofaa049. eCollection 2020 Mar.
- Kervyn. A., Le Guern, A., Gillard, M., Bataille, M., Modiano, P. (2019) CAS CLINIQUE Tularemia: A case report. Service de dermatologie, université catholique Lille, hôpital Saint-Vincent de Paul, boulevard de Belfort - BP 387, 59020 Lille cedex, France Rec, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 146, 131-134, (2019).
- Kurtzman, C.P, Fell, J.W. *The yeast, a taxonomic study*. 5th ed. Elsevier, 2011.
- Lacerda Filho, A.M, Cavalcante, C.M, Da Silva, A.B, Inácio, C.P, de Lima-Neto, R.G., de Andrade, M.C.L., Magalhães, O.M.C., Dos Santos, F.A.G, Neves, R.P. (2019). *High-Virulence Cat-Transmitted Ocular Sporotrichosis*. Mycopathologia, 184(4), 547-549. doi: 10.1007/s11046-019-00347-6. Epub 2019 Jun 22.
- Larson, M.A, Sayood, K., Bartling, A.M, Meyer, J.R, Starr, C., Baldwin, J., Dempsey, M.P. (2020) Differentiation of *Francisella tularensis* Subspecies and Subtypes. *J Clin Microbiol*, 58(4), 2020 Mar e01495-19. doi: 10.1128/JCM.01495-19. PMID: 31941692; PMCID: PMC7098747.

- López, J., Peña, A., Pérez, R., Abarca, K. (2013). Tenencia de mascotas en pacientes inmunocomprometidos: actualización y consideraciones veterinarias y médicas. *Rev chilena Infectol*, 30(1), 52-62. doi: 10.4067/S0716-10182013000100009. PMID: 23450411.
- Lopes de Carvalho, I., Nuncio, M. S., y David de Moraes, J. (2009). Tularemia. *Acta Médica Portuguesa*, 22(3), 28G1–90. <https://doi.org/10.20344/amp.1695>
- Maurin, M. (2020) *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*, 10(51), 2090, 2020 Oct 26.
- Mörner, T. (1992) The ecology of tularaemia. *Rev Sci Tech.*, 11(4):1123-30, 1992 Dec.. PMID: 1305858.
- Pilo, P. (2018) Phylogenetic Lineages of *Francisella tularensis* in Animals. *Front Cell Infect Microbiol*, 8,258, 2018 Jul 31.
- Ramakrishnan, G. (2017) Iron and Virulence in *Francisella tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 7(107), 2017 Apr 4. doi: 10.3389/fcimb.2017.00107. PMID: 28421167; PMCID: PMC5378763.
- Reinoso, E.H, Córdoba, S.B, Reynaldi, F.J. (2019). *Esporotricosis* En: Microbiología Veterinaria. Editor jefe Néstor Oscar Stanchi 3º Edición Editorial Inter-Médica. ISBN 978-950-555-321-1. <http://www.intermedica.com.ar>.
- Richards, S., Langley, R., Apperson, C. y Watson, E. (2017). Do Tick Attachment Times Vary between Different Tick-Pathogen Systems? *Environments*, 4(2), 37. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/environments4020037>
- Rowe, H.M, Huntley, J.F. (2015) From the Outside-In: The *Francisella tularensis* Envelope and Virulence. *Front Cell Infect Microbiol*, 5, 94, 2015 Dec 23. doi: 10.3389/fcimb.2015.00094. PMID: 26779445; PMCID: PMC4688374.
- Taverna, C.G, Bosco-Borgeat, M.E, Mazza, M., Vivot, M.E, Davel, G., Canteros, C.E (2020). *Frequency and geographical distribution of genotypes and mating types of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii species complexes in Argentina*. *Rev Argent Microbiol*, pii: S0325-7541(19)30088-4. doi: 10.1016/j.ram.2019.07.005.
- Vargas Martínez, F., Arenas, R., Baños Segura, C., Valencia Fernández, C., Torres Guerrero, E. (2010) Tularemia. A review. *Dermatología CMQ*, 8(2), 110-116, 2010.
- WHO (2022) Library Cataloguing-in-Publication Data WHO Guidelines on Tularemia. 1.Francisella tularensis – classification. 2.Tularemia – epidemiology. 3.Tularemia – transmission. 4.Tularemia – drug therapy. I. *World Health Organization*. ISBN 978 924154737 6
- Yeni, D.K, Büyük, F., Ashraf, A., Shah, M.S.U.D (2021) Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*, 66(1), 1-14, 2021 Feb.
- Zellner, B., Huntley, J.F. (2019) Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? *Front Cell Infect Microbiol.*, 8(9),146, 2019 May. doi: 10.3389/fcimb.2019.00146. PMID: 31139576; PMCID: PMC6517804.

Los Autores

Coordinadores:

Coll Cárdenas, Fernanda Josefina

Formación académica:

Médica Veterinaria, Bacterióloga Clínica e Industrial, Dra. En Ciencias Veterinarias (FCV, UNLP).

Cargo:

Prof. Titular Cátedra de Introducción a la Biofísica; Prof. Adjunta Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP

María Cecilia Villat

Formación académica:

Médica Veterinaria (FCV, UNLP), Magister en Control y Prevención de Zoonosis (UNNOBA)

Cargo:

Prof. Adjunta Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Cátedra de Epidemiología Aplicada, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Autores:

Ana Julia Amasino

Formación académica:

Médica Veterinaria (FCV, UNLP)

Cargo:

JTP Cátedra de Introducción a la Biofísica, Ayudante Diplomado Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Verónica Andrea Amor

Formación académica:

Lic. en Biología (FCNyM, UNLP).

Cargo:

Ayudante Diplomado Cátedra de Micología Médica e Industrial, Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Miguel Ángel Ayala

Formación académica:

Médico Veterinario, Bacteriólogo Clínico e Industrial, Dr en Ciencias Veterinarias (UNLP).

Cargo:

Prof. Titular Cátedra de Animales de laboratorio, Carrera de Medicina Veterinaria y Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Director del Laboratorio de animales de experimentación (LAE, FCV. UNLP).

Prosecretario de Asuntos Académicos, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Susana Beatriz Córdoba

Formación académica:

Médica Veterinaria, Bacterióloga Clínica e Industrial, Dra. en Bacteriología Clínica e Industrial (FCV, UNLP). Magister en Microbiología Molecular (UNSAM).

Cargo:

Prof. Titular Cátedra de Micología Médica e Industrial de la Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Coordinadora de Micología en la carrera de la Especialidad en Diagnóstico Veterinario de Laboratorio, UNLP.

Romina Della Vedova

Formación académica:

Médica Veterinaria, Microbióloga Clínica e Industrial (FCV, UNLP)

Cargo:

JTP Cátedra de Micología Médica e Industrial, Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Silvana Nora Milocco

Formación académica:

Médica Veterinaria, Máster in Science with Major in Veterinary Medicine (Swedish Agriculture University, Suecia) Esp. en ambiente y Patología Ambiental (UNLP y Univ. de Siena)

Cargo:

Prof. Adjunta Cátedra de Animales de laboratorio, Carrera de Medicina Veterinaria y Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Javier Aníbal Origlia

Formación académica:

Médico Veterinario (FCV, UNLP)

Cargo:

Prof. Adjunto Cátedra de Patología de Aves y pilíferos, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP

Augusto José Palazzo

Formación académica:

Médico Veterinario (FCV, UNLP)

Cargo:

JTP Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Marianela Patrucco

Formación académica:

Médica Veterinaria (FCV, UNLP)

Cargo:

Ayudante Diplomada Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP

Irene del Carmen Pena

Formación académica:

Médica Veterinaria, Bacterióloga Clínica e Industrial (FCV, UNLP).

Cargo:

JTP Cátedra de Fisiopatología comparada, Carrera de Microbiología, Ayudante Diplomada Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP

Francisco José Reynaldi

Formación académica:

Lic. en Biología, Bacteriólogo Clínico e Industrial, Dr. en Ciencias Naturales (FCNyM, FCV, UNLP).

Cargo:

Prof. Adjunto Cátedra de Micología Médica e Industrial, Carrera de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Diana Esther Rosa

Formación académica:

Médica Veterinaria, Bacterióloga Clínica e Industrial, Dra. en Ciencias Veterinarias (FCV, UNLP).

Cargo:

Ayudante Diplomada Cátedra de Micología Médica e Industrial, JTP Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Brenda Aldana Seif

Formación académica:

Médica Veterinaria (FCV, UNLP)

Cargo:

Ayudante Diplomada Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Marco Tizzano

Formación académica:

Lic. en Biotecnología, Dr. en Ciencias Veterinarias,

Cargo:

Ayudante Diplomado Cátedra de Micología Médica e Industrial, JTP de Cátedra de Virología, Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP.

Amasino, Ana Julia

Zoonosis, enfermedades exóticas y emergentes : una salud / Ana Julia Amasino ; Fernanda Josefina Coll Cárdenas ; María Cecila Villat ; Coordinación general de Fernanda Josefina Coll Cárdenas ; María Cecila Villat. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2025.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-950-34-2545-9

1. Enfermedades. 2. Zoonosis. 3. Salud. I. Coll Cárdenas, Fernanda Josefina II. Villat, María Cecila III. Coll Cárdenas, Fernanda Josefina, coord. IV. Villat, María Cecila, coord. V. Título. CDD 614.56

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025
ISBN 978-950-34-2545-9
© 2025 - Edulp

n
naturales


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA