

Libros de **Cátedra**

Enfermedades infecciosas de los animales y zoonosis

Carlos Francisco Amasino

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS VETERINARIAS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LOS ANIMALES Y ZONOSIS

Carlos Francisco Amasino

Facultad de Ciencias Veterinarias



A los alumnos de Infectología y enfermedades infecciosas y a los profesionales que encuentren en el presente libro una guía, una ayuda o una motivación para su preparación en la tarea del mantenimiento del estado de salud de los animales y la prevención de la transmisión de sus enfermedades al hombre.

Agradecimientos

A la Facultad de Ciencias Veterinarias que nos brindó el ambiente y la posibilidad de desarrollar nuestra vocación por las enfermedades infecciosas.

A nuestra familia que entendió las motivaciones que nos impulsan y nos brindó su apoyo.

Índice

Capítulo 1

Enfermedades infecciosas. Definiciones y conceptos. Zoonosis. _____ 7

Carlos F. Amasino

Capítulo 2

Carbunco bacteridiano _____ 15

Carlos F. Amasino

Capítulo 3

Enfermedades por *Escherichia coli* _____ 26

Fernanda J. Coll Cárdenas

Capítulo 4

Salmonelosis _____ 40

Jorge R. Zapata

Capítulo 5

Botulismo _____ 49

Carlos F. Amasino

Capítulo 6

Tétanos _____ 56

Carlos F. Amasino

Capítulo 7

Leptospirosis _____ 64

Carlos F. Amasino

Capítulo 8

Tuberculosis _____ 73

Carlos F. Amasino

Capítulo 9	
Brucelosis _____	88
<i>Carlos F. Amasino, Enrique Félix Costa</i>	
Capítulo 10	
Enfermedades producidas por yersinias _____	109
<i>Irene del Carmen Pena</i>	
Capítulo 11	
Influenza _____	137
<i>Augusto Palazzo</i>	
Capítulo 12	
Fiebre aftosa _____	150
<i>Carlos F. Amasino</i>	
Capítulo 13	
Zoonosis por hantavirus _____	160
<i>Carlos F. Amasino, Matías F. Amasino</i>	
Capítulo 14	
Rabia _____	167
<i>Carlos F. Amasino</i>	
Capítulo 15	
Anemia infecciosa equina _____	188
<i>Carlos F. Amasino, Carlos J. Garbi</i>	
Capítulo 16	
Peste porcina clásica _____	199
<i>María Cecilia Villat</i>	
Capítulo 17	
Ectima contagioso ovino _____	213
<i>Carlos F. Amasino</i>	
Lista de autores _____	218

Capítulo 1

Enfermedades Infecciosas. Definiciones y conceptos. Zoonosis.

Carlos F. Amasino

Definiciones y conceptos

Enfermedad infecciosa: Es el apartamiento del estado de salud provocado por la acción patógena de un agente microbiano sobre el organismo animal. Los agentes microbianos comprenden los hongos, las bacterias, los micoplasmas, las chlamydias, las rickettsias, los virus y los priones. Puede incluirse también a los protozoarios, aunque en algunos casos las enfermedades producidas por ellos se estudian dentro de las enfermedades parasitarias.

Infectología: Es la ciencia, tratado o estudio de las infecciones, origen en éstas o no en la sintomatología. Si en un determinado momento originan sintomatología apreciable, tendremos una enfermedad infecciosa. La importancia creciente de la infectología radica en que algunos microorganismos originan períodos muy largos de infección sin sintomatología, pero el infectado es fuente de infección para otros ya que porta y transmite el agente y la infección en sí obliga a una acción sanitaria en algunos casos de magnitud. En otros casos ciertos factores agravan o modifican sustancialmente la importancia de determinadas infecciones, por ejemplo la adquisición de resistencia en los ambientes hospitalarios o la descalificación, eliminación o prohibición de la tenencia, importación o exportación, tránsito, etc. de animales portadores de determinadas infecciones.

Enfermedad infecciosa emergente: Es aquella enfermedad que en un determinado momento, generalmente por modificación de condiciones del ambiente, del hospedador o paciente o del agente causal, alcanza un crecimiento inusitado en su casuística, en su importancia o en la gravedad de su presentación.

En ciertos casos esto sucede con una enfermedad “nueva” que tenga potencialidades importantes de transmisión (para que exista una nueva enfermedad se debe producir una variación del agente etiológico), una enfermedad ya conocida pero que se hace manifiesta por aparición de casos (modificación del ambiente por incendios relocaliza ratones y aparecen brotes de Hantaviriosis) o la aparición de formas graves no habituales de algunas enfermedades posibilitadas por inmunosupresión (modificación del paciente).

Enfermedad exótica: Es la que no existe en un determinado país o territorio.

Enfermedad transfronteriza: Es aquella enfermedad, generalmente de alta transmisibilidad, que es capaz de propagarse rápidamente sin respetar las fronteras nacionales. Si un país tiene en su territorio una enfermedad transfronteriza, ésta representa un peligro para los países vecinos que no la tienen, al punto de que en algunos casos es necesario implementar estrategias regionales de control. (1)

Las Enfermedades de la ex Lista A de la OIE (Oficina Internacional de Epizootias ahora Organización Mundial de Sanidad Animal) incluía la gran mayoría de las enfermedades animales importantes transfronterizas. Actualmente está en desuso al ser reemplazada por la Lista Única de Enfermedades de Notificación Obligatoria para Animales Terrestres y Acuáticos.

Infección hospitalaria y resistencia bacteriana

Agentes infecciosos de la comunidad: Son microorganismos patógenos cuyo comportamiento y resistencia es la habitual y propia de cada especie microbiana.

Agentes infecciosos hospitalarios: Son microorganismos patógenos cuyo comportamiento y resistencia ha sido modificada por múltiples pasajes en un ambiente hospitalario, donde los sucesivos tratamientos antibióticos seleccionan cepas resistentes a los mismos. Estos microorganismos serán resistentes a ciertos tratamientos o más agresivos y patógenos que lo habitual. Lo mismo puede pasar en sistemas de producción donde se emplean antibióticos y bacteriostáticos en las raciones y tratamientos, que producen el mismo efecto.

Riesgo laboral en las enfermedades infecciosas: Las enfermedades infecciosas zoonóticas conllevan el riesgo de transmisión al hombre que trabaja con ellas. Este riesgo está contemplado en ciertos casos en la legislación laboral relativa a determinadas actividades. También puede originar algunas exigencias de desempeño (p.ej. vacunación pre exposición obligatoria, entrenamiento especial).

Libretas sanitarias: Son documentos donde se consignan los estudios sanitarios, inmunizaciones practicadas y pruebas diagnósticas de determinadas enfermedades, correspondientes a un individuo que está identificado en la libreta.

Existen libretas sanitarias para el hombre: la libreta sanitaria normalmente la expide la Municipalidad y en ella constan algunos estudios como por ejemplo determinaciones de que la persona no es portador de la tuberculosis. Son requeridas para trabajar en ciertas actividades.

Hay libretas sanitarias para los animales: p ej. La Libreta sanitaria equina para los caballos de competición, deporte, carrera, etc. Es requerida para desplazarse, competir, etc.

Contenidos a estudiar de cada enfermedad infecciosa

El conocimiento y estudio de las enfermedades infecciosas implica conocer los siguientes ítems:

Denominación: Es el nombre de la enfermedad. El mismo puede derivar de: la etiología: ej.: Parvovirus canino, la sintomatología: ej: Locura equina, el autor que la describió: Enfermedad de Marek, alguna lesión importante: Rinitis atrófica, alguna alteración llamativa: Hemoglobinuria bovina, la característica epidemiológica: Paraplejía enzoótica, la duración: Fiebre de los tres días.

Sinonimias: Son todos los otros nombres menos usados que el nombre principal de cada enfermedad y los nombres en otros idiomas.

Definición: Resume en pocas palabras los aspectos fundamentales de la enfermedad que se quiere describir. Debe incluir los aspectos generales y particulares para su reconocimiento y caracterización: si es una enfermedad infecciosa aguda o crónica, cuales son las alteraciones que causa, a que especies afecta, que agente la produce, etc. Ej. La brucelosis es una enfermedad infecciosa crónica, zoonótica, caracterizada por la aparición de abortos en hembras gestantes, orquitis y epididimitis en los machos, alteraciones articulares y períodos febriles, que afecta a los mamíferos, producida por bacterias del género *Brucella*.

Etiología: Es la causa de la infección. En las enfermedades infecciosas la etiología es microbiana. El agente etiológico que ocasiona la enfermedad se llama principal y los que la complican son los asociados. De ellos debemos conocer su clasificación, morfología, características de cultivo, antígenos, toxinas, resistencia, etc.

Epidemiología-Epizootiología: La epidemiología estudia el comportamiento de la enfermedad sobre las poblaciones. Dado que las enfermedades infecciosas son transmisibles, es importantísimo conocer cuáles son sus parámetros y comportamientos epidemiológicos. El término epidemiología se puede aplicar en sentido general a todas las especies. Si se quiere referir exclusivamente a animales, hablamos de epizootiología.

Distribución Geográfica: Nos informa en qué países o territorios se encuentra una determinada enfermedad y así sabemos si está en nuestro país o no. La enfermedad puede estar distribuida en sólo algunas zonas de un país. Si no existe en él se dice que es exótica. La distribución geográfica es un dato dinámico y se debe conocer por lo menos con una periodicidad anual.

Cadena Epidemiológica: Son las etapas o eslabones que recorre el agente infeccioso desde la fuente de infección al nuevo hospedador susceptible.

Las etapas son: Fuente de infección, puerta de salida, vía de eliminación, vía de transmisión, puerta de entrada y hospedador susceptible.

La fuente de infección puede ser un animal infectado clínicamente enfermo, un portador sano por haber ya pasado la enfermedad o un portador asintomático que no manifestó sintomatología. La puerta de salida puede ser natural o artificial (fístulas).

La vía de eliminación pueden ser secreciones normales (saliva, leche, semen) o anormales (pus, moco) o excreciones normales (orina, materia fecal) o patológicas (aborto y sus productos).

La vía de transmisión comprende los vehículos inanimados (suelo, agua, aire), los fómites (instrumentos inanimados contaminados), los transportadores animados (hombre que transporta infección en las manos, tábano que transporta mecánicamente el virus de la anemia infecciosa equina por haberse alimentado inmediatamente antes sobre un equino infectado) y los vectores que son aquellos en los cuales el agente infeccioso se multiplica o cumple un ciclo (virus de la encefalomiелitis equina en el mosquito). En el caso del transporte por insectos, algunos autores denominan vector mecánico al insecto que sólo transporta el agente etiológico y vector biológico al insecto en el cual el agente etiológico se multiplica o cumple un ciclo.

Transmisión: Es la forma en que el agente infeccioso pasa del individuo infectado a un nuevo susceptible. La transmisión puede ser:

Directa inmediata: en el mismo momento en que se elimina el agente lo recibe el susceptible. Ej. Transmisión sexual, por contacto de mucosas o por mordeduras.

Directa mediata: existe un pequeño espacio de tiempo y distancia entre la eliminación y la recepción del agente. Ej. Transmisión por micro gotas al estornudar. La transmisión directa de una enfermedad se denomina contagio.

Indirecta: Media espacio físico y de tiempo entre la eliminación del agente y su recepción por el susceptible, incluyendo vehículos o vectores entre ambos.

Morbilidad: Es la relación entre la cantidad de enfermos y el total de la población.

Mortalidad: Es la relación entre la cantidad de muertos y el total de la población.

Letalidad: Es la relación entre la cantidad de muertos y el total de enfermos. Ej: De 100 equinos uno se enferma de tétanos y muere: tenemos una morbilidad del 1%, una mortalidad del 1% y una letalidad del 100%. Ej: De 100 bovinos se enferman 90 de aftosa y de ellos muere 1: Tenemos una morbilidad del 90%, una mortalidad del 1% y una letalidad del 1,1%.

Zoonosis: Son las enfermedades transmisibles entre el hombre y los animales. Se pueden dividir en: Antropozoonosis: Son las enfermedades que padece el hombre al recibir el agente de una enfermedad prevalente en los animales (Rabia, Brucelosis, Encefalomiелitis Equina, Trichinelosis, Hidatidosis) y Zooantroponosis: Son las enfermedades que padecen los animales al recibir el agente de una enfermedad prevalente en el hombre. (Tuberculosis del cerdo por *M. tuberculosis*).

Enfermedades comunes a los animales y al hombre: Son enfermedades que padecen los animales y el hombre pero que no se transmiten entre ellos, o sea no son verdaderas zoonosis. (Tétanos).

Enfermedad endémica o enzoótica: Es aquella que se presenta habitualmente en un país o zona determinada.

Enfermedad epidémica o epizoótica: Es la enfermedad presente en un país o territorio cuya casuística alcanza el estado de epidemia/epizootia, que es aquel en el cual la cantidad de casos en un tiempo dado supera en dos (2) desvíos estándar el promedio de casos de los

últimos siete años. Si la enfermedad era exótica, el primer caso de la misma constituye un estado de epidemia/epizootia.

Pandemia o panzootia: Es cuando la extensión abarca varios países o continentes. Ej: Influenza o gripe humana, parvovirus canina, etc.

Enfermedad estacional: Su aparición está condicionada a las estaciones del año. Ej: Encefalomiелitis equina en el verano ya que es transmitida por mosquitos o infecciones respiratorias en otoño-invierno por ser épocas frías.

Telúrica: Son aquellas enfermedades en las cuales el agente se mantiene en la tierra por sus formas de resistencia Ej: Carbunco bacteriano, Gangrena, etc.

Esporádica: Son enfermedades de rara aparición que no siguen patrones epidemiológicos habituales

Incidencia: Es la cantidad de nuevos casos en un período dado. Representa un valor dinámico de gran importancia en el seguimiento de las epidemias.

Prevalencia: Es la totalidad de casos en un momento dado. Tiene la importancia de marcar la casuística total para un momento. Ej: Durante los primeros 10 días del mes de marzo se produjeron 10 casos de aftosa que se sumaron a los 50 que ya había: La incidencia para los primeros 10 días de marzo fue de 10 casos y la prevalencia para ese mismo período es de 60 casos.

Ondas: Es la forma de progresión de la enfermedad. Puede ser expansiva cuando a partir de un origen la casuística se amplía por contigüidad o explosiva cuando aparecen focos a distancia de los primeros (Por ejemplo enfermedades transmitidas por el viento, comprobado en fiebre aftosa, síndrome reproductivo y respiratorio porcino, etc.).

Patogenia: Es la forma en que el microorganismo genera la alteración del estado de salud. El conocimiento de los mecanismos de agresión con que cuenta el agente etiológico nos permite comprender cómo los aplica sobre un organismo: Ej: La infección por un agente bacteriano que posea una potente toxina hemolítica ocasionará baja en la cantidad de eritrocitos, aumento de la bilirrubina libre, dificultad en el transporte de oxígeno con disnea y taquicardia acompañados de la aparición de hemoglobinuria y bilirrubinuria.

Sintomatología-signología: Es la expresión de las alteraciones que siente el individuo enfermo (síntomas) o que se pueden apreciar externamente durante la observación semiológica (signos).

Período de incubación: Es el lapso que transcurre entre el momento en que ingresa el agente al organismo y el momento en que se comienzan a notar sus efectos, o sea desde que ingresa el agente hasta que aparecen los síntomas. El período de incubación puede ser corto, mediano, largo y variable. Corto es aquel que dura horas o pocos días Ej: Enterotoxemias, gangrena, etc. Mediano: Es el que dura aproximadamente entre una y dos semanas Ej: Peste porcina. Largo: es aquel que dura más de dos semanas a varios meses Ej: Tuberculosis, Enfermedades por priones. Variable: Es aquel que reconoce posibilidades de ser corto o largo Ej: Rabia que va de 10 a 365 días en su presentación natural.

Curso o período de evolución: Es aquel período en que luego de comenzada la sintomatología el individuo está clínicamente enfermo.

Prodromos: son los primeros síntomas de una enfermedad. En general son inespecíficos, manifiestan que el organismo no funciona bien sin definirlo totalmente y duran en general no más de uno o dos días. Un signo orientativo para sospechar que estamos en presencia de una enfermedad infecciosa es la presencia de fiebre en la mayoría de los casos.

Tipos de curso: Agudo: Dura aproximadamente una semana. Ej: Rabia, Subagudo: Dura aproximadamente de 7 a 21 días. Ej: Influenza y Crónico: Tiempo superior a los 21 días. Ej: Tuberculosis, Paratuberculosis, etc. Se puede considerar además dentro del curso agudo, al Sobreagudo, hiperagudo o peragudo: La sintomatología no dura más de 24-36 horas. Ej: Carunco apoplético.

Resolución: Es el fin del estado de enfermedad. Reconoce dos posibilidades: cura o muerte. La cura puede ser clínicamente completa, con secuelas, con recidivas y con portación del agente.

Sintomatología: Es el conjunto de manifestaciones de la enfermedad. Los síntomas son lo que siente el enfermo y los signos son la manifestación objetiva apreciable de la alteración. Son apreciados por los métodos semiológicos habituales.

Patología: Estudia morfológicamente las lesiones producidas por la enfermedad. El estudio macroscópico o anatomopatología se hace durante la necropsia, donde se toman las muestras para el estudio microscópico o histopatología. Las piezas para estudio tomadas de un individuo vivo constituyen las biopsias.

Diagnóstico: Comprende las acciones que llevan a determinar cuál es la enfermedad que estamos estudiando.

Diagnóstico diferencial: Establece las diferencias entre la enfermedad que se diagnosticó y otras que tengan aspectos semejantes.

Tratamiento: Son las medidas que se adoptan para tratar de restablecer el estado de salud. Si el tratamiento ataca la causa, se lo denomina tratamiento etiológico (Ej: Antibiótico contra una bacteria), si corrige las alteraciones producidas, se lo denomina tratamiento sintomático (Ej: Antipiréticos contra la fiebre o analgésicos contra el dolor). Específico es aquel tratamiento que sirve exclusivamente contra una causa determinada, resultando totalmente inútil contra cualquier otra (Ej: Suero anti moquillo canino)

Pronóstico: Es la anticipación por parte del profesional de lo que puede pasar con el caso en estudio. El pronóstico puede ser bueno (hay posibilidades de una cura fácil, sin secuelas, sin riesgo importante para el enfermo), reservado (puede evolucionar favorablemente pero también puede suceder lo contrario) y malo o grave (las posibilidades de cura son escasas o dejan secuelas muy importantes).

Prevención: Incluye las acciones encaminadas a evitar la aparición de la enfermedad. Comprende las cuarentenas, disposiciones legales, profilaxis vacunal, etc.

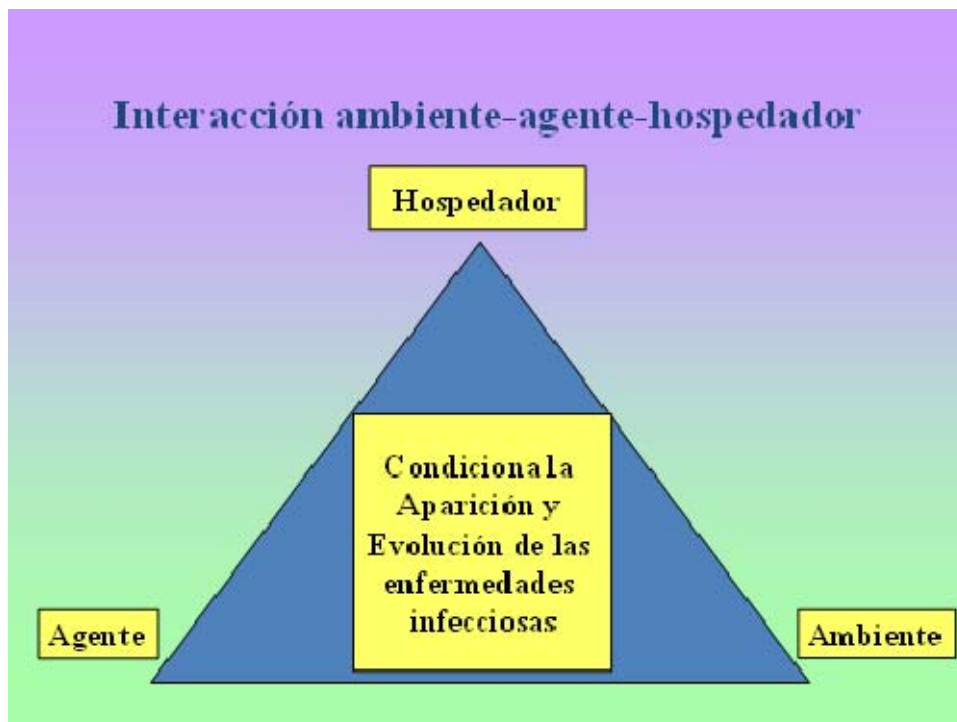
Policía Sanitaria: Es la acción de control basada en instrumentos legales, ejercida por los organismos estatales. El profesional privado está obligado a contribuir a la acción sanitaria.

Legislación Vigente: Es específica y comprende Leyes Nacionales, Leyes Provinciales, Decretos, Resoluciones, Ordenanzas Municipales y Normas Técnicas. Son preparadas por los organismos especializados, debatidas y aprobadas por los organismos legislativos (Legislatura Nacional y Provincial y Consejos Deliberantes Municipales) y puestas en vigencia por el Poder Ejecutivo luego de su promulgación y publicación en el Boletín Oficial. Los órganos de aplicación pertenecen al Poder Ejecutivo: Ministerio de Agricultura y Ganadería, Salud Pública y en algunos casos Economía, Interior y Relaciones Exteriores de la Nación. Existen organismos específicamente encargados de estas funciones como el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria) a nivel nacional. Los ministerios de las provincias ejecutan las leyes provinciales y los ejecutivos municipales las ordenanzas.

Bibliografía

1. Amasino C F Estrategias regionales para el eficaz control de la Rabia en América del Sur. Año 2008. Temas de Zoonosis IV. Capítulo 11. Asociación Argentina de Zoonosis. 117-122.
2. Roth JA, Galyon J, Stumbaugh A. 2010. Enf. Emergentes y Exóticas de los Animales. Iowa State University. Cap 1 (10-17)
3. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) www.senasa.gov.ar
4. Organización Mundial de Sanidad Animal (Ex OIE: Oficina Internacional de Epizootias) <http://www.oie.int/es>

INTERACCIÓN ENTRE EL AGENTE ETIOLÓGICO, EL AMBIENTE Y EL HOSPEDADOR O PACIENTE EN LA PRODUCCIÓN Y COMPORTAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS



La presentación, extensión, gravedad y persistencia de las enfermedades infecciosas están influenciadas y condicionadas por las modificaciones de los componentes de esta tríada. Modificaciones del agente: una bacteria puede adquirir resistencia a los antibióticos ya que las cepas que sobreviven a los tratamientos y son eliminadas persisten en los ambientes hospitalarios. Una infección con gérmenes de este tipo puede ser mucho más grave y difusible. Modificaciones del hospedador o paciente: un enfermo inmunodeprimido puede ser más susceptible y activar la patogenicidad de un microorganismo o permitir que éste adquiera resistencia. Modificaciones del ambiente: el clima húmedo y frío mantiene ciertos agentes de infecciones respiratorias más tiempo que el cálido y soleado. Las inundaciones favorecen la leptospirosis. El verano permite la difusión de las enfermedades portadas por insectos. El aumento de la población de roedores favorece las enfermedades que ellos portan, etc.

Capítulo 2

Carbunco bacteridiano

Carlos F. Amasino

Definición

El carbunco bacteridiano es una enfermedad infecciosa, bacteriana, zoonótica, aguda, febril, habitualmente septicémica y mortal, que cursa con incoagulabilidad sanguínea, edemas, hipertrofia y reblandecimiento del bazo con licuefacción de la pulpa, cianosis y salida de sangre por las aberturas naturales, que puede presentarse también en forma localizada, que afecta a los mamíferos y raramente a las aves, producida por el *Bacillus anthracis*.

Sinonimias

Ántrax, Carbunco, Grano malo, Mal del bazo, Carbón, Pústula maligna, Mal de la pajarilla, Fiebre esplénica, Barro esplénico, Enfermedad de los cardadores de lana, Milzbrand, Charbón malin, Malattia della milza.

Presentación

Es cosmopolita. Está en Argentina. Se presenta habitualmente en verano, en días cálidos, sofocantes, después de lluvias o tormentas, lo que se atribuye a afluencia de esporos a las capas superficiales del suelo por las lluvias. Apariciones esporádicas pueden darse durante todo el año. Predomina en la cría extensiva y los lugares en que se presentaba con mucha frecuencia se denominaron "campos malditos".

Etiología

El carbunco bacteridiano es causado por el *Bacillus anthracis*, perteneciente al género *bacillus* que incluye como especies al *Bacillus anthracis* y a los antracoides (*B. cereus*, *mycooides*, *megaterium*, *subtilis*, etc).

El *Bacillus anthracis* es Gram (+), tiene forma bacilar, con extremos en ángulo recto. Es capsulado en el organismo o en cultivos en agar suero con 10-30% CO₂, donde da colonias lisas. No capsula en cultivos aerobios en agar simple donde da colonias rugosas características (vistas con 40 aumentos semejan la cabellera de la Medusa, mujer mitológica con cabello de serpientes) o en caldo nutritivo, donde por ser inmóvil, sedimenta en el fondo del tubo. Mide 5-6 µm de largo x 1-1,2 µm de ancho. Se presenta en cadenas cortas (3-5 elementos) en la sangre y en cadenas largas en caldo. Al contactar con el aire forma un esporo central que no deforma el soma bacteriano.

El *Bacillus anthracis* es aerobio y microaerófilo.

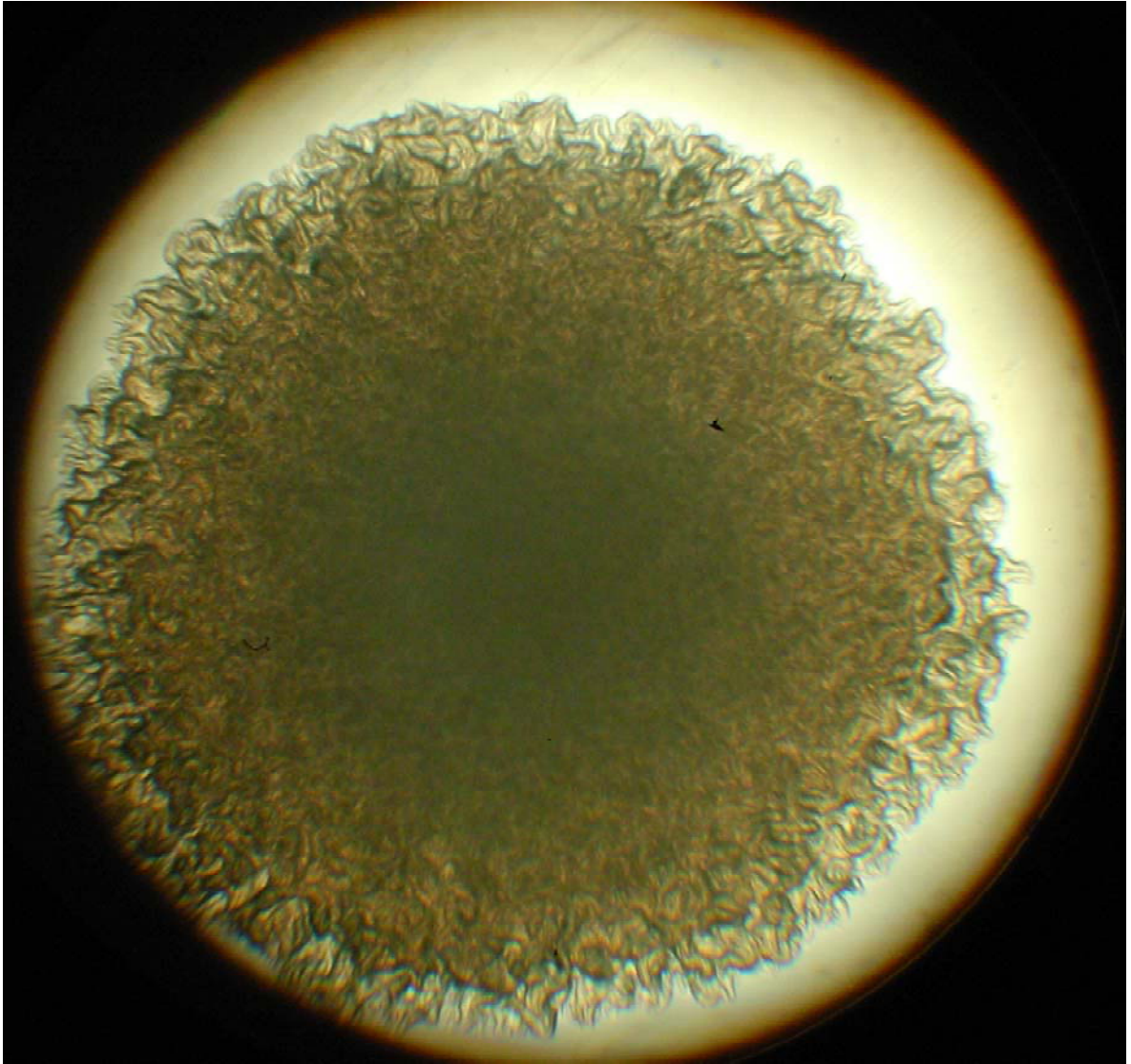
Los plásmidos pOX1 y pOX2 codifican la toxina y la cápsula respectivamente.

La toxina consta de tres factores. El Factor I o edematógeno provoca vasodilatación y edemas, el factor II o Antígeno protector permite la actuación del I y III, actuando como sistema de unión entre los receptores celulares y los factores tóxicos, pero por sí solo no tiene acción tóxica y el factor III o letal produce shock, hipotensión paro respiratorio y la muerte. También se ha comprobado que es responsable de una fuerte acción alterativa sobre los macrófagos, con liberación de interleukinas, que participan en la alteración general.

Antígenos: los antígenos de importancia para el diagnóstico son un GammaGlutamil-polipéptido capsular y un polisacárido somático (galactosa y d-glucosamina), ambos termoestables, que se detectan con la prueba de precipitación de Áscoli.

Resistencia

La forma vegetativa del *Bacillus anthracis* no tiene una resistencia especial. Se destruye a 60 grados en 10 minutos y es sensible a los desinfectantes comunes y a la putrefacción. Los esporos, en cambio, son extraordinariamente resistentes. Para su formación requieren la presencia de aire. La desecación no lo afecta, permaneciendo viable más de 50 años en el suelo. En autoclave a 120 ° C los destruye en 20 min, pero el calor seco de 120-140 recién en 3 horas. El pasaje por el jugo gástrico, así como el secado y salazón de las pieles, no los altera. El formol al 5% los inactiva luego de 6 horas.



Bacillus anthracis. Colonia en "cabellera de Medusa" ©Amasino

Patogenia

En la forma septicémica, los esporos ingeridos ingresan por intestino a la circulación sanguínea donde se convierten en la forma vegetativa de la bacteria, la cual inmediatamente capsula. Esto dificulta la fagocitosis, permitiendo que el germen se multiplique rápidamente. El bazo y los ganglios retienen en un principio las bacterias, pero pronto éstas superan su acción e invaden todo el organismo. La formación de las toxinas antrácicas provoca vasodilatación, edemas, hipotensión, dificultad respiratoria, cianosis y muerte.

Forma de infección

Las especies más susceptibles ingieren los esporos con el pasto o el agua, los cuales se han contaminado con las eliminaciones y los cadáveres de los enfermos de carbunco. Resulta importante la cantidad de esporos ingeridos. Los alimentos con harina de carne, sangre o huesos contaminada y la ingestión de cadáveres carbuncosos son otra forma de infección. También arneses, pieles y pelos de brochas contaminadas pueden originar infección por vía cutánea. La lana contaminada puede originar infección pulmonar por inhalación.

En las lesiones localizadas, que pueden ser producidas por contaminación con esporos o con la forma vegetativa del bacilo, éste se multiplica, produce una lesión inflamatoria con abundante edema, con posterior reacción de los ganglios regionales. En algunos casos puede generalizar. Si esta lesión local se halla en la zona faríngea, como ocurre en los cerdos, llega a obstruir el paso del aire y el animal muere por asfixia.

Especies susceptibles

Los más sensibles son los ovinos, bovinos y caprinos, en los que se presenta habitualmente la forma septicémica aguda o hiperaguda. Siguen los equinos, en los que se presentan formas septicémicas y raramente cutáneas. Los suinos, humanos y carnívoros son más resistentes, por lo que presentan formas localizadas, así como también formas septicémicas de la enfermedad. También afecta a los visones. Por último las aves, por su alta temperatura corporal natural (41 - 42° C) no resultan muy frecuentemente afectadas. Aparece a veces en las aves acuáticas como patos y gansos.

Especies refractarias: Las ovejas argelinas y los cerdos enanos son resistentes. Dentro de los animales de laboratorio, son muy susceptibles los ratones y cobayos y tienen mayor resistencia las ratas.

Período de incubación

Es de 1 a 3 días, aunque en algunos casos y en especies menos susceptibles puede ser mayor.

Sintomatología

Forma septicémica: afecta a los bovinos, ovinos y caprinos y equinos. La presentación peraguda, hiperaguda, apoplética o fulminante ocurre al principio de los brotes. Es súbita y rápidamente mortal. Se presenta fiebre, tambaleo repentino, respiración dificultosa, temblor,

colapso, caída súbita y muerte inmediata, presentándose hemorragias por las aberturas naturales. En la presentación aguda y subaguda, hay fiebre (41-42 ° C), excitación, luego depresión, cesa la rumiación y la secreción láctea, aparecen edemas, estupor, temblores, cianosis, caída y muerte con hemorragias por las aberturas naturales. En los equinos el comienzo se acompaña de cólicos. El cadáver del animal muerto por carbunco septicémico tiene una rigidez cadavérica incompleta y se hincha rápidamente en forma notable, hasta quedar con las extremidades hacia arriba. La sangre que sale por las aberturas naturales (nariz, boca, ano, vagina) es de color oscuro e incoagulable. En esta forma es posible detectar directamente animales muertos sin que se hubiera advertido sintomatología previa.

Forma faríngea: en el cerdo, especie menos susceptible, es habitual la forma faríngea del carbunco, llamada carbunco faríngeo, gloss ántrax o angina carbuncosa, que es adquirida por el cerdo al comer cadáveres carbuncosos. El raspado del alimento al tragar inocula el germen en la zona faríngea, realizando una escarificación. En el lugar hay tumefacción rápida de la garganta y faringe y muerte por asfixia. Esta forma se ha detectado también en carnívoros.

En los visones se presenta en forma sobreaguda, generalizada, con alta mortalidad, luego de ingerir carne fresca de animales infectados. Pueden darse en los animales menos susceptibles formas locales cutáneas pero son poco frecuentes.

En las aves el carbunco es raro, lo cual es atribuido a su alta temperatura corporal, cercana a la disgenésica para el bacilo. Hay descripciones en patos.



Carbunco Bacteridiano: forma septicémica.

Aspectos zoonóticos

En el hombre se presentan tres formas de carbunco: cutánea, pulmonar y digestiva.

La más frecuente es la forma cutánea, producida por contacto de lesiones de la piel con el microorganismo al manipular, cuerear o efectuar la necropsia de un animal carbuncoso, acarrear cueros contaminados o ser picado por tábanos en las inmediaciones de cadáveres carbuncosos. Aparece habitualmente en las manos, cara y hombros. La lesión se presenta como una tumefacción circular inflamatoria saliente, edematosa, que forma luego una vesícula negruzca que posteriormente se deprime y toma aspecto de cráter y luego forma una escara o costra de color negro. El edema es notable y se extiende a toda la región afectada. Se aprecia luego reacción de los ganglios regionales, pudiendo esta lesión evolucionar hacia la septicemia si no es tratada.

La forma pulmonar es producida por la inhalación de esporos, lo cual produce una neumonía atípica rápidamente mortal, en 24-36 horas. Se la denomina enfermedad de los cardadores de lana, dado que esta actividad provocaba que los esporos que pudieran estar en la lana, se suspendieran en el aire y fueran inhalados. Esta forma tiene importancia en la guerra bacteriológica y en el bioterrorismo, ya que los esporos del *Bacillus anthracis* son fácilmente producidos en grandes cantidades, son muy resistentes y pueden ser espolvoreados por vía aérea con diversos sistemas. Por tal motivo, pese a las proscipciones de la guerra bacteriológica, se han desarrollado vacunas para el hombre inmunizando contra el antígeno protector del *Bacillus anthracis* que son usadas por algunos ejércitos en la protección vacunal de sus soldados.

La forma digestiva es más rara, produciéndose por comer carne infectada, ocasionando una enteritis con septicemia y muerte.

Alteraciones anatómicas

Las lesiones que se observan en los cadáveres de los animales muertos por carbunco son: hemorragias y edema en los tejidos y cavidades, sangre oscura e incoagulable, hemorragia intestinal (especialmente en el intestino grueso) y una alteración bien notable del bazo con hipertrofia y pulpa friable, a veces casi líquida, que ha originado la denominación de barro esplénico con que se conoce esta enfermedad. Hay infiltración edematosa gelatinosa en el subcutáneo, los ganglios linfáticos están tumefactos y el hígado y los riñones presentan agrandamiento y reblandecimiento.

La necropsia se efectuará si el criterio profesional lo juzgara imprescindible, teniendo en cuenta que su realización implica el riesgo de infección del operador por lo que deberá extremar las precauciones, que se facilita la esporulación de los gérmenes que contactan con el aire y que existen pocas lesiones de valor diagnóstico. De todos modos la eliminación de los cadáveres carbuncosos se hará enterrándolos profundamente y quemándolos dentro de la fosa

antes de taparlos, colocando en el pozo en primer lugar la tierra en que se volcaron productos del cadáver y cal viva si es posible.



Carbunco cutáneo en el hombre. ©Amasino

Diagnóstico

Clínico: anamnesis de detección de animales muertos, con cadáveres muy hinchados presentando salida de sangre oscura e incoagulable por aberturas naturales. Muertes súbitas. Falta de vacunación o vencimiento del período de protección contra esta enfermedad en los animales. En cerdos, síntomas de dificultad respiratoria por inflamación notable en la zona de la garganta. Antecedentes de haberlos alimentado con carne o animales muertos y brotes previos en otra especie.

Para efectuar el diagnóstico de laboratorio se tomarán las siguientes muestras:

a. Un hueso largo para realizar el aislamiento del agente de la médula ósea, en donde se lo encontrará por ser la enfermedad septicémica (puede no hallarse en las formas localizadas que pueden matar antes de dar septicemia, por ej.: la forma faríngea del cerdo que mata por asfixia aún antes que se produzca la generalización).

b. Una muestra de sangre o mejor dos extendidos de sangre obtenidos de una vena superficial (no de la sangre que sale por las aberturas naturales porque es frecuente su contaminación con bacilos antracoides) para tratar de observar el germen en su forma capsulada. La cápsula se pierde con rapidez al contacto con el aire por lo cual es más adecuado el extendido, aunque a veces tampoco se ve.

c. Una muestra para realizar la reacción de Áscoli que puede ser cualquier elemento del cadáver (órganos, piel, tejido subcutáneo, tejido muscular o una oreja). Es requisito para esta prueba que el animal haya muerto por la enfermedad (no sirve la de un animal sacrificado en agonía ya que puede dar un falso negativo debido a que la multiplicación masiva del germen y su más alta concentración en el tejido y por consiguiente de sus antígenos se produce cerca de la muerte)

Diagnóstico de laboratorio del carbunco bacteridiano

En la marcha del diagnóstico de esta enfermedad se cumplen los postulados de Koch, los cuales expresan que para comprobar que un agente microbiano determinado es el causante de una enfermedad se debe:

1. Observar al agente en la lesión original. Para ello se colorea un extendido de sangre con Gram y otro con azul de metileno u otra coloración que permita ver cápsulas. En caso de tratarse de carbunco observaremos gérmenes Gram positivos de forma bacilar, con extremos en ángulo recto, que se presentan en cadenas cortas (3 a 5 elementos) en el preparado teñido con la coloración de Gram (con esta coloración no se ve la cápsula), y gérmenes de iguales características, de color azul, rodeados de una cápsula de color rosado pálido en el preparado teñido con azul de metileno.

2. Aislar el agente en cultivo puro, para lo cual se extrae material de la médula ósea o de otra muestra adecuada, se emulsiona en solución fisiológica y se siembra en un medio sólido para aerobios (agar nutritivo, agar tripticasa-soya), un medio líquido para aerobios (caldo nutritivo, caldo triptosa-fosfato) y un medio líquido para anaerobios (medio tioglicolato o tarozzi) para descartar otras etiologías. El *Bacillus anthracis*, en caso positivo, tras 24 horas de incubación a 37 °C, desarrollará la característica colonia blanquecina, grande, con aspecto de vidrio esmerilado a simple vista, de bordes festoneados y con aspecto de cabeza de Medusa cuando se la observa aproximadamente con 40 aumentos (si se cultiva paralelamente en agar suero en atmósfera de CO₂ desarrollará colonias lisas grandes con bacilos capsulados). En el caldo se producirá un desarrollo que sedimenta en el fondo, con largas cadenas de bacilos si se colorea. En el medio para anaerobios no se advertirá desarrollo.

3. Reproducir experimentalmente la enfermedad con el agente aislado, para lo cual se inocula en animales susceptibles. En la práctica la suspensión de médula se siembra y se inocula simultáneamente en animales para ganar tiempo en el diagnóstico. La inoculación se hace habitualmente por vía subcutánea o intraperitoneal en ratones, produciéndose la muerte de los animales en 24-72 horas por septicemia.

4. Se debe reobservar y reaislar el agente de la enfermedad reproducida experimentalmente, para lo cual se realiza la necropsia de los ratones efectuando coloraciones de improntas de bazo y cultivos de sangre del corazón.

Prueba de precipitación de Áscoli

También llamada prueba de termoprecipitación de Ascoli o reacción de Áscoli-Valenti: investiga en los cadáveres la presencia de los antígenos polipeptídico y polisacárido del *Bacillus anthracis*, lo cual, en caso de positividad, demuestra que la muerte se produjo por este agente.

Se debe contar con un suero precipitante anticarbuncoso conocido, denominado suero de Áscoli, el cual se puede preparar u obtener en el comercio.

El antígeno precipitante o precipitinógeno, elemento desconocido de la reacción, se preparará con material del cadáver sospechoso de la siguiente forma: se toman trozos de cadáver (oreja, órganos, subcutáneo, etc.), se pican finamente con tijera y se suspenden en solución fisiológica (NaCl al 0,85-0,90 % en agua) en un Erlenmeyer chico, en una relación de 1 en 5 (una parte de material + 4 partes de solución fisiológica, o sea el material al 20%). La suspensión se calienta a ebullición durante 1 a 3 minutos, contados desde que empieza a hervir, luego se enfría y se filtra con papel hasta que quede clara como agua (habitualmente se usa repetidas veces el mismo filtro y en caso de no estar bien clara luego de varios pasajes, se agrega al filtro una pequeña cantidad de carbón vegetal para que adsorba los pigmentos).

Una vez clarificado el antígeno o precipitinógeno, se coloca una porción de éste (0,3 – 0,5 ml) en un tubo de precipitación y luego se soto pone con otra pipeta Pasteur fina, igual cantidad de suero precipitante (se puede soto poner inclinando el tubo y dejando deslizar el suero por la pared o colocando directamente el suero en el fondo con la pipeta y retirándola con cuidado para evitar que se mezcle la zona de contacto entre los dos reactivos (interfase).

En caso de positividad aparecerá en la interfase un disco de precipitación con aspecto de humo, lo cual se aprecia mejor observándolo con luz oblicua. Se efectuará igual reacción con un testigo seguramente positivo (preparado con tejido de cobayos infectado con *Bacillus anthracis*) y un testigo negativo (preparado con tejido de animales sanos) a los efectos de comparar las reacciones en caso de duda. Estos testigos se tienen preparados de antemano y se conservan refrigerados.

La utilización de solución fisiológica es necesaria para aportar iones y asegurar la isotonicidad de las fases, evitando así que se mezclen. Esta prueba también se puede efectuar extrayendo el antígeno en frío durante 12-24 horas en solución fisiológica fenolada al 0,5 %, procedimiento de utilidad en el análisis de pieles y cueros. Esta prueba completa la marcha diagnóstica habitual del carbunco.

Otras pruebas que pueden emplearse en la identificación del *Bacillus anthracis* son: el cultivo en medios con penicilina, en los cuales el germen adopta una forma redondeada en cadenas, similar a un collar de perlas, por ser sensible a este antibiótico, la siembra por picadura en gelatina, en la que da forma de pino invertido, la prueba de inmunofluorescencia, la caracterización cromatográfica, la tipificación por fagos (fago *Gamma*) y la prueba de Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), etc.

Tratamiento

Etiológico: el antibiótico de elección es la penicilina, en la dosis para grandes animales de 11.000 UI x kg o sea 1.100.000 UI cada 100 kg, por vía intramuscular. Le sigue la oxitetraciclina, en dosis de 4 mg x kg de peso, que puede llevarse hasta 20 mg x kg en el caso de las de larga acción. Se administrará a todos los animales enfermos o febriles (estos últimos se tratan como enfermos). Otros antibióticos que pueden usarse son ciprofloxacina, la clorotetraciclina, la eritromicina y el florfenicol.

Como tratamiento sintomático pueden utilizarse analépticos si se observa sintomatología de compromiso de las funciones de regulación de presión y respiración

Se vacunará a todos los animales tratados que sobrevivan a los 4-7 días.

Se vacunarán inmediatamente todos los que no manifiesten fiebre ni síntomas.

Profilaxis

Vacunación: la inmunización activa contra el carbunco se efectúa vacunando a los animales con una cepa viva de *Bacillus anthracis* incapaz de capsular en el organismo animal denominada cepa Sterne. La vacuna es una suspensión de esporos viables de la cepa Sterne. Al ser inoculados, estos esporos pasan a la forma vegetativa y al no capsular son fagocitados y excitan una buena respuesta protectora, sin existir el riesgo de que se produzca una generalización como pasaba con las vacunas capsulógenas como las cepas Pasteur I y II. No hay vacunas a germen muerto dado que no dan buena protección. La vacunación se realiza a los 3-4 meses y se repite anual o semestralmente, esto último en zonas de antecedentes frecuentes de la enfermedad. La dosis habitual es de 2 ml para bovinos y equinos y 1 ml para ovinos y porcinos, por vía subcutánea.

Para el hombre existe una vacuna preparada con el antígeno protector del *Bacillus anthracis* purificado. Se administra a individuos con probabilidad de exposición grave.¹

Medidas higiénicas: Disponer los cadáveres por enterramiento profundo, quemarlos en la fosa, cubrirlos con cal y taparlos, dejando 50 cm de tierra por arriba, para evitar que los esporos suban a la superficie por las lluvias, la acción de las lombrices o el arado del campo. La falta de aire alrededor del cadáver evita la esporulación y entonces la putrefacción destruye las formas vegetativas. Si se trasladan los cadáveres, se deben tapar las aberturas naturales y realizar el entierro en una zona alta del campo. Todo material de los animales infectados (cuero, pelos, lana, carne, leche) debe desecharse. La desinfección se puede realizar con formol al 5%, lechada de cloruro cálcico, agua oxigenada al 3% y ácido peracético al 0,4%. Un método alternativo de destrucción de los cadáveres es el denominado "tapado controlado", que consiste en rociar el cadáver con formol al 5%, taparlo con una cobertura de nylon grueso que lo cubra totalmente, cubrir los bordes con tierra, esperar 240 a 260 días de inactivación y reducción del cadáver y luego quemarlo completamente.

Bibliografía

Amasino C F. Carbunco bacteridiano. 2005. En enfermedades infecciosas de los animales. Temas diagnósticos. Ed. Del Autor. (19-28)

Anthrax.pdf http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.01

Betancor L. *Bacillus anthracis*. En: Stanchi, NO. 2007. Microbiología veterinaria. Ed. Intermedica. (294-299).

Carbunco. Manual de enfermedades de los animales terrestres. Organización Mundial de Sanidad Animal OIE: (Ex Oficina Internacional de Epizootias) <http://www.oie.int/es>.

Nosedá R P. Situación carbunco rural en Argentina 2012. Rev. Col. De veterinarios de la Provincia de Buenos Aires. N° 56. Octubre de 2013. (24-27)

<http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2014/05/Situación-de-carbunco-rural-en-Argentina-Año-2012.pdf>

Singh Y, Ivins BE, Leppla SH: Study of Immunization Against Anthrax with the Purified Recombinant Protective Antigen of *Bacillus anthracis*. *Infection and Immunity*, 1998, Vol 66, Iss 7, pp 3447-3448

Capítulo 3

Enfermedades producidas por *Escherichia coli*

Fernanda J. Coll Cárdenas

Introducción

El género *Escherichia* agrupa cinco especies: *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris* y *E. coli*, siendo esta última la de mayor importancia para el ser humano y los animales, ya que no sólo forma parte de su flora intestinal, sino que también puede, a partir de sus diversas cepas, ser causante de distintas enfermedades.

Esta especie, *E. coli*, fue descrita por primera vez en 1885, por el bacteriólogo alemán Theodore von Escherich, quien la denominó *Bacterium coli commune*, pasando luego a conocerse como *Escherichia coli*, en honor a su descubridor.

Etiología

Pertenece a la familia Enterobacteriaceae, presentando forma de bacilo recto, de 1.1 a 1.5 µm de ancho por 2 a 6 µm de largo. Se comporta como Gram negativo (Fig. 1); aerobio-anaerobio facultativo; generalmente móvil por flagelos peritricos; no esporulado; puede o no poseer cápsula. Oxidasa negativo; rápido fermentador de glucosa, lactosa y otros hidratos de carbono, produciendo ácido y gas; indol positivo, rojo de metilo positivo; Voges-Proskauer negativo y citrato negativo (IMViC ++--).

Desarrolla en medios de cultivo simples, en agar nutritivo se caracteriza por formar colonias lisas, blanquecinas, convexas, húmedas, de superficie brillante (Fig. 2) y en medios moderadamente selectivos y diferenciales, tales como el Agar EMB (con Eosina y Azul de Metileno) desarrolla colonias que pueden presentar un brillo metálico característico (Fig. 3), debido a la fermentación de la lactosa.

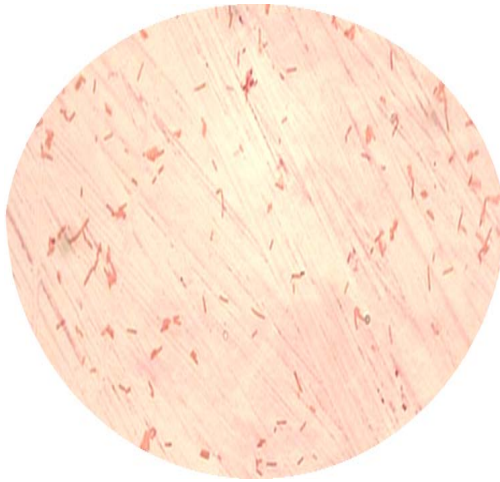


Fig. 1: Micrografía de *E. coli*. Coloración de Gram.



Fig. 2: Micrografía de *E. coli* en agar nutritivo.

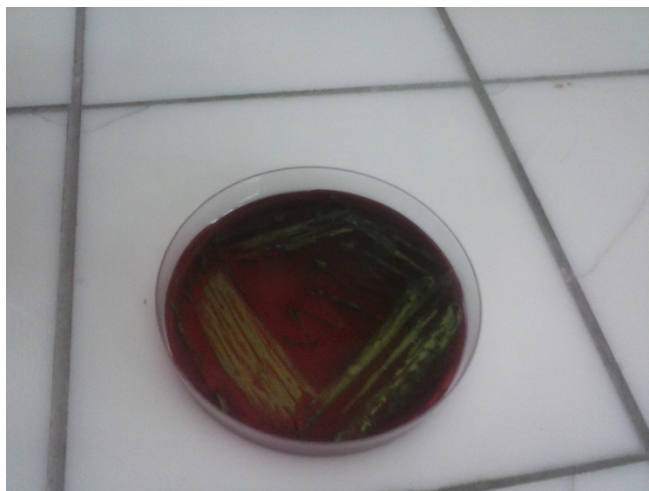


Fig. 3: Micrografía de *E. coli* en Agar EMB.

Si bien son habitantes normales del tracto intestinal del hombre y los animales de sangre caliente, algunos serotipos bien definidos están asociados a infecciones del tracto urinario y entérico en estas mismas especies. Muchas de estas cepas producen toxinas determinadas genéticamente por plásmidos.

Desde el punto de vista serológico, presenta antígeno somático (O), que es específico del grupo y con característica de lipopolisacárido; flagelar (H), con composición proteica y algunas cepas, presentan un antígeno capsular o microcapsular (K), correspondiente a un polisacárido, con actividad antifagocítica y anticomplementaria. Para determinar el grupo patogénico al que pertenecen, Kauffman desarrolló un esquema de serotipificación que continuamente varía y que actualmente tiene 176 antígenos somáticos (O), 112 flagelares (H) y 60 capsulares (K). El patrón antigénico de las diferentes cepas se informa a partir del número especial de antígenos O, H y K, que presenta.

En base a su mecanismo de patogenicidad y cuadro clínico, las cepas de *E. coli* causantes de diarrea se clasifican en diversos grupos: enterotoxigénica (ETEC); enteroinvasiva (EIEC); enteropatógena (EPEC); enterohemorrágica también conocida como productoras de toxina Vero o toxina semejante a Shiga (EHEC o VTEC o STEC) y también aparecen la enteroagregativa (EAEC) y la de adherencia difusa (DAEC).

E. coli enterotoxigénica

La ETEC es transmitida generalmente por contaminación fecal del agua o de los alimentos, con una dosis infectiva de 10^8 unidades formadoras de colonias.

Causa la llamada "diarrea del viajero", observándose un pico estacional, principalmente en los meses cálidos. También es el agente productor de la colibacilosis de los terneros y de los lechones.

Esta cepa tiene la característica de adherirse a la mucosa del intestino delgado por medio de pilis o fimbrias, interaccionando y colonizando las células epiteliales mediante factores de colonización (CFA (colonization factor antigens), siendo su principal mecanismo de patogenicidad la síntesis de enterotoxinas llamadas toxina termolábil (LT) y toxina termoestable (ST). Como las toxinas son plásmido-dependientes los caracteres antigénicos de las fimbrias difieren en las distintas especies animales. En el hombre los CFA son siete, en tanto en los terneros los factores principalmente involucrados son los F5 (anteriormente conocidos como K99) y en los lechones los F4 (K88), F5, F41 y 987P. Las toxinas LT y ST aumentan el nivel intracelular de AMPc y GMPc respectivamente, que se encuentran en la membrana de las células intestinales, provocando la salida de agua e iones, produciendo una diarrea acuosa, sin cambios histopatológicos en las células.

La diarrea producida por estos agentes puede ser leve, breve y autolimitada o en algunos casos ser más grave llegando hasta una colitis hemorrágica semejante a cólera con deshidratación.

E. coli enteroinvasiva

La EIEC se caracteriza porque penetra en la mucosa intestinal al cabo de 6 a 12 horas de su entrada oral. La bacteria se adhiere, invade y destruye las células intestinales. Esta cepa invasiva puede producir pequeñas cantidades de enterotoxinas codificadas en un plásmido.

Pertenece a este grupo de *E. coli* muchas cepas inmóviles (que carecen de antígeno H) y que fermentan muy lentamente la lactosa o no lo hacen.

Producen pocos casos de infección, los que se caracterizan por presentar fiebre, dolor abdominal y diarrea con moco y sangre, semejante a la disentería bacilar producida por *Shigella*, con cuyos antígenos pueden dar reacciones cruzadas.

E. coli enteropatógena

La EPEC se caracteriza porque se adhiere fuertemente a las membranas de los enterocitos destruyendo en forma de pedestal o de copa a las microvellosidades intestinales sin invadir las células. Sus factores de patogenicidad están codificados en un plásmido; estos son una adhesina (responsable de la adhesión a distancia de la bacteria al enterocito) y una isla de patogenicidad LEE (locus of enterocyte effacement) con los genes: eae, tir, esp y sep, los que codifican para una proteína de la membrana externa, la intimina, responsable de la adhesión íntima de la bacteria al enterocito y para las proteínas necesarias para la producción de la lesión por adhesión y borrado de las microvellosidades intestinales y la condensación de la actina del citoesqueleto celular que provoca la aparición del pedestal o copa sobre el que descansa la bacteria.

Estas cepas afectan al hombre y a los animales produciendo una diarrea líquida con moco, dolores abdominales, vómitos y fiebre moderada. En los países en vías de desarrollo los EPEC son considerados como una de las principales causas de diarrea infantil, predominado especialmente los serotipos O111:H2 y O119:H6. En el cerdo, producen un cuadro con intensa diarrea y deshidratación y con la presencia del microorganismo exclusivamente en la luz intestinal, entidad reconocida como Colibacilosis porcina.

E. coli enterohemorrágica

La característica de este grupo es que segregan toxinas similares en estructura y actividad a la de *Shigella dysenteriae*, tipo 1, siendo neutralizadas por suero contra esta toxina, por eso se denominan toxinas Shiga-like o verotoxina; además presentan un plásmido de virulencia. En realidad son dos toxinas (Shiga-like I y II), ambas citotóxicas, con efecto letal sobre células HeLa y Vero.

La STEC o EHEC es el agente causal de numerosos brotes epidémicos asociados a la ingesta de agua y alimentos contaminados, a partir de la cual los individuos afectados padecen desde diarreas comunes o sanguinolentas, hasta inclusive, el síndrome urémico hemolítico. En este sentido, el serotipo más frecuente es el O157:H7, responsable de grandes epidemias en diversos países. El mencionado serotipo O157:H7 sintetiza una gran cantidad de factores de virulencia, codificados por plásmidos, bacteriófagos e islas de patogenicidad, también

detectados en algunas otras cepas de menor incidencia entre las que figuran una variedad inmóvil O157:NM (por no móvil), la O111:NM y la O26:H11.

Escherichia coli O157:H7, identificado por primera vez como patógeno humano en 1982, es el serotipo prevalente asociado a grandes brotes y casos esporádicos de colitis hemorrágica (CH) y SUH. Sin embargo, más de 100 serotipos poseen un potencial patogénico similar.

Recientemente, Karmali y col. (2003) clasificaron a las cepas STEC en cinco sero-tipos (A-E) teniendo en cuenta su potencial patogénico y epidémico, su asociación a enfermedades severas en el hombre y su capacidad para producir brotes.

E. coli enteroagregativa

En el mecanismo de patogenicidad de EAEC están implicadas la bacteria y diversas toxinas que ella produce, tales como enterotoxinas y citotoxinas; también se sabe que estas cepas tienen la capacidad de incrementar en la mucosa la producción y secreción de moco que atrapa a las demás bacterias formando una biopelícula, en la que se autoaglutinan los microorganismos sobre el epitelio intestinal. La producción de moco puede estar relacionada con la capacidad de EAEC para colonizar persistentemente el intestino y causar diarrea.

En el plásmido de 60 MDa de EAEC también se encuentran los genes que codifican para la toxina. El sitio blanco de daño de EAEC puede ser la mucosa del intestino grueso y delgado, con un periodo de incubación de menos de ocho horas y puede durar hasta 18 o 20 días. Esta bacteria puede causar brotes o casos aislados de diarrea persistente, manifestándose como una diarrea líquida, de color verde, con moco, sin sangre, y que en ocasiones puede llegar a ser severa y requerir rehidratación intravenosa. Algunas veces pueden aparecer vómitos sin o con poca fiebre. La prueba de referencia para el diagnóstico de EAEC es la observación de la adherencia agregativa en células Hep-2 de cultivos bacterianos.

E. coli de adherencia difusa

Estas cepas de *E. coli*, presentan un mecanismo de patogenicidad caracterizado por una fimbria de superficie, conocida como F1845, involucrada en el fenómeno de adherencia difusa. Los genes que codifican para esta fimbria se pueden encontrar en el cromosoma o en un plásmido. El fenómeno de adherencia difusa también se ha asociado con una proteína de membrana externa de 100 kDa, cuyos genes se han secuenciado pero sólo se han encontrado en una minoría de las cepas aisladas.

Las cepas DAEC tienen la capacidad de inducir, *in vitro*, la formación de estructuras protuberantes, semejantes a dedos, las cuales confieren protección a las bacterias, pero la presencia de dichas estructuras no se ha demostrado *in vivo*.

El grupo DAEC se puede aislar tanto de personas sanas como en personas con diarrea, siendo más importante en niños de 4 a 5 años. Los principales síntomas que se presentan son diarrea acuosa sin sangre y sin leucocitos.

La enfermedad en los animales domésticos

La *E. coli* en animales es productora de casos esporádicos de mastitis, infecciones urogenitales y otras entidades importantes tales como:

En **bovinos**, la diarrea blanca de los terneros, enfermedad aguda de alta mortalidad en terneros de menos de 10 días, caracterizada por diarrea grave con materia fecal de color blanquecino y rápida deshidratación. Los terneros que no reciben calostro son generalmente los animales más susceptibles a la enfermedad, ya que el calostro presenta gran cantidad de anticuerpos IgM, esenciales para prevenir la diarrea.

Las cepas enterotoxigénicas que producen diarreas en terneros neonatos son distintas de las humanas. En general producen una toxina termoestable y presentan un antígeno del tipo F5 (K99).

En la forma septicémica de la colibacilosis de los terneros, además de diarrea intensa pueden aparecer signos generalizados de la infección, manifestándose también artritis y meningitis.

En la mastitis producida por *E. coli*, esta bacteria generalmente ingresa por contaminación de los pezones con materia fecal, produciendo una inflamación de tipo aguda, con fiebre, anorexia, hipotensión, disminución de la producción y pérdida de peso.

En **ovinos**, se han descrito casos de diarrea blanca en corderos semejante a la de los terneros. También puede aparecer en la forma de una enfermedad septicémica con sintomatología nerviosa, ascitis e hidropericarditis, sin trastornos gastrointestinales.

En **equinos** se las ha encontrado como causantes de un 1% de abortos y 5% de muerte de recién nacidos.

En **cerdos** produce la enteritis neonatal de los lechones, que puede iniciarse cerca de las 12hs de vida con una diarrea profusa de tipo acuosa, terminando con deshidratación mortal. La letalidad se da principalmente en lechones de madres primerizas. Alrededor de un 50% de los casos, las cepas son de tipo toxigénicas, presentando una toxina termolábil (TL) y otra termoestable (TS). En los lechones neonatos, los factores de colonización son F4 (K88), F5 (K99), F41 y 987P.

La diarrea de lechones destetados se debe principalmente a cepas hemolíticas de ETEC, con factor de colonización F4 (K88) y F18. La diarrea comienza poco tiempo después del destete, cursando con deshidratación, anorexia y depresión. La mortalidad es menor que en los neonatos.

La enfermedad de los edemas del cerdo, es una entidad de tipo aguda producida por ciertas cepas de *E. coli*, caracterizadas por presentar una toxina semejante a la Shiga-like II (STx2e). El factor de colonización asociado a la enfermedad es el F18. Recientemente, se han encontrado otra toxina denominada EAST1 y una adhesina involucrada en la adherencia difusa denominada AINDA, detectadas tanto en casos de diarrea post destete como en la enfermedad de los edemas. La mayoría de cepas que producen Stx2e pertenecen a los serotipos O138:K81, O139:K82 y O141:K85. Estas cepas generalmente son hemolíticas. La enfermedad

afecta a animales de 6 a 14 semanas de edad, con incoordinación, edema de los párpados, de la región del cardias del estómago y otras partes del cuerpo, generalmente sin fiebre, cianosis de las orejas y flancos y disnea. Los síntomas neurológicos pueden ser precedidos por diarrea. En la fase final de la enfermedad se observa parálisis, temores, convulsiones, los animales caen en decúbito lateral con movimientos de pedaleo, y llegan al coma y la muerte en menos de 36 hs. Algunos animales pueden sobrevivir y recuperarse lentamente pero permanecerán retrasados en su crecimiento. La enfermedad aparece generalmente en invierno y se relaciona con factores de estrés por destete, cambios alimentarios o vacunación. La hipótesis más aceptada para la patogenia es que estas cepas patogénicas específicas de *E. coli* se adhieren y proliferan en el epitelio del intestino delgado de lechones susceptibles, donde producen la toxina Stx2e. Esta toxina es absorbida luego por el torrente sanguíneo y causa daño vascular sistémico que determina los signos clínicos.

En **aves** se han aislado serotipos patógenos de *E. coli* a partir de muestras de animales que cursaban enfermedades septicémicas así como también salpingitis y pericarditis.

Otra entidad en la que aparece es en la colibacilosis de pollos recién nacidos, que presenta como fuente de infección huevos contaminados por heces o infecciones de los ovarios.

La colibacilosis en las aves adultas afecta principalmente los pulmones pudiendo llegar al sistema circulatorio causando septicemia y muerte.

Otra enfermedad descrita en las aves es el síndrome de la cabeza hinchada (SHS del inglés Swollen Head Syndrome) producida como agente primario por un Pneumovirus aviar y secundariamente por cepas de *E. coli*. Este síndrome se caracteriza por signos nerviosos y respiratorios. En pollos de carne, el SHS se observa generalmente después de la cuarta semana de edad. Los signos clínicos primarios son estornudos, tos, estertores y conjuntivitis. Se puede observar también secreción lagrimal profusa, conjuntivas enrojecidas, y una forma de ojos oblonga característica.

También se atribuye a cepas de esta bacteria, a la enfermedad de Hjarre (coligranuloma) en aves adultas, en las que aparecen lesiones granulomatosas en hígado, ciego, bazo, médula ósea y pulmones. Las lesiones son semejantes a las de la Tuberculosis, habiéndose aislado colonias de *E. coli* de tipo mucoides.

Colitis hemorrágica. Síndrome Urémico Hemolítico

Definición:

La colitis hemorrágica (CH) es una enfermedad infecciosa aguda producida por cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, serotipo O157:H7, que puede afectar a los seres humanos, de distintas edades, produciendo diarrea hemorrágica con dolores abdominales, con poca fiebre o sin ella. Como complicación, en niños menores de 5 años puede producir el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), cursando con falla renal crónica y anemia hemolítica y en adultos mayores de 75 años provocar la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT).

Historia

El reconocimiento de EHEC surgió a partir de 2 importantes casos. El primero fue realizado por Riley en 1983, después de llevar a cabo el análisis de 2 brotes epidemiológicos en los que la enfermedad se caracterizaba por severos dolores y calambres abdominales, acompañados por diarrea acuosa y seguidos por evacuaciones muy sanguinolentas y una fiebre ligera o inexistente; el cuadro se clasificó como CH y se asoció a la ingestión de hamburguesas mal cocidas en una cadena de restaurantes de comida rápida. Los coprocultivos practicados a los pacientes redituaron el aislamiento de una –hasta entonces- rara cepa de *E. coli* perteneciente al serotipo O157:H7. El segundo fue realizado por Karmali y col., en el mismo año, quienes reportaron casos esporádicos de SUH en los que se detectaba una citotoxina y la presencia de *E. coli* productora de citotoxina, ambas en la materia fecal de los enfermos. El SUH, definido por la aparición de una tríada de signos clínicos: falla renal, trombocitopenia y anemia hemolítica, ya se conocía en esa época, en la que también se sabía que era precedido por una diarrea sanguinolenta indistinguible de la CH. Años después, la ocurrencia de la forma típica o epidémica fue documentada en nuestro país, representando en la actualidad más del 95% de los casos reportados anualmente.

Etiología

E. coli O157:H7 es el serotipo prevalente asociado a grandes brotes y casos esporádicos de colitis hemorrágica y SUH. Sin embargo, más de 100 serotipos poseen un potencial patogénico similar. A un subgrupo de serotipos de STEC (O26:H11; O103:H2; O111: NM; O121:H19; O145: NM; O157:H7), asociado a enfermedad severa en el hombre, se lo denomina *E. coli* enterohemorrágico. La producción de toxina Shiga I, II, y/o sus variantes es el factor de virulencia principal. Otro factor presente en la mayoría de las cepas es una proteína de membrana externa de 94kDa, llamada intimina, codificada por el gen *eae* localizado en la isla de patogenicidad LEE (del inglés, locus of enterocyte effacement). Este locus está asociado a la adherencia íntima de la bacteria a la célula epitelial. Sin embargo, la presencia de LEE no es esencial para la patogénesis, ya que un gran número de cepas LEE-negativas son también capaces de producir la enfermedad.

Se ha sugerido que los productos de distintos genes juegan un rol en la patogénesis. Estos productos incluyen adhesinas, toxinas, proteasas, sistemas de adquisición de hierro, LPS, y flagelinas. Además, algunas cepas STEC producen una enterohemolisina que estaría involucrada en la patogénesis.

Estas cepas, a diferencia de las demás *E. coli*, se caracterizan porque no fermentan el sorbitol (alcohol de azúcar), su dosis infectiva es muy baja (se necesitan entre 10/100 UFC/g, para provocar la enfermedad) y son β -glucuronidasa negativos (para distinguirlos se utilizan medios que contengan glucurónidos cromogénicos. La hidrólisis del 4-metilumbeliferil-beta-D-

glucurónido (MUG) por actividad β -glucuronidasa, produce un compuesto fluorescente visible mediante luz ultravioleta). En general, es resistente a la acidez y a las temperaturas de refrigeración, sobrevive durante años a -20°C ; es sensible al calor y a las radiaciones ionizantes, muere en 5 min a 68.3°C . Su temperatura óptima de crecimiento es entre $35-40^{\circ}\text{C}$, siendo su temperatura máxima de 46°C (microorganismo mesófilo). Sobrevive más de un año en alimentos con bajo a_w (valor óptimo de 0.95-0.99), resiste pH entre 4.4 a 9.

Distribución geográfica

Las infecciones por EHEC O157: H7 se producen en todo el mundo, se han informado infecciones en todos los continentes, excepto en la Antártida. Otras EHEC probablemente también estén ampliamente distribuidas. La importancia de algunos serotipos puede variar con la región geográfica, así por ejemplo, las cepas principales existentes en Argentina son O157:H7; O145: NM; O121:H19; O26:H11; O111: NM; O103:H2 y O45:H2.

Epizootiología

La enfermedad se contrae al comer alimentos que contengan las bacterias.

La presencia de VTEC en heces de animales proporciona el potencial para que estos microorganismos entren en la cadena alimentaria por contaminación fecal de la leche, contaminación de carne con contenidos intestinales durante el sacrificio o contaminación de frutas y vegetales por contacto con materia fecal contaminada.

El reservorio de este patógeno es principalmente el ganado bovino. También se consideran reservorios importantes otros rumiantes, como ovejas, cabras y ciervos, y se ha detectado ocasionalmente la infección en otros mamíferos (cerdos, caballos, conejos, perros, gatos) y aves (pollos y pavos).

E. coli O157:H7 se transmite al hombre principalmente por el consumo de alimentos contaminados, como productos de carne picada cruda o poco cocida y leche cruda. La contaminación fecal del agua y de otros alimentos, así como la contaminación cruzada durante la preparación de estos (con carne de vacuno y otros productos cárnicos, superficies y utensilios de cocina contaminados), también es causa de infecciones.

Los contactos de persona a persona son una forma de transmisión importante por vía oral-fecal. Se ha informado de un estado de portador asintomático, en el que la persona no muestra signos clínicos de la enfermedad pero puede infectar a otros. La excreción de EHEC dura aproximadamente una semana o menos en los adultos, pero puede prolongarse más en los niños. Se ha observado que otro factor de riesgo importante de infección por EHEC son las visitas a granjas y otros lugares donde el público en general puede entrar en contacto directo con el ganado. La infección en animales con *E. coli* O157:H7 es invariablemente subclínica;

presentando una mayor eliminación por parte de los animales jóvenes. Los animales pueden colonizarse entre 6 semanas a un mes, liberando el microorganismo en forma intermitente con las heces, durante 3 a 12 meses.

Algunos serotipos no-O157, pueden ser patógenos para los animales y los humanos, tales como O26:H11; O103:H2 y O11: NM.

Patogenia

E. coli O157:H7 ingresa por vía oral, coloniza el colon distal, a 3 cm de la unión recto anal, se multiplica y produce la toxina shiga.

La secuencia del proceso es la siguiente:

a.- En primer lugar se produce una adherencia laxa al enterocito mediada por una fimbria, la cual se encuentra codificada en un plásmido.

b.- Adherencia íntima con lesión de la pared del enterocito y borrado de las microvellosidades por debajo del punto de adherencia. Este proceso es debido a la producción de intimina, la cual está codificada por el gen *eae*, así como a la liberación de verotoxinas. Estas toxinas se encuentran codificadas por genes lisogénicos, integrados en el genoma bacteriano de forma estable.

La enfermedad puede autolimitarse o generalizarse produciéndose otras complicaciones en diversos órganos.

Sintomatología

Generalmente afecta a niños o adultos mayores, pudiendo verse asociado a baja inmunidad.

El período de incubación es de 1-7 días y el curso de 4 a 10 días.

Las personas infectadas con *E. coli* O157:H7 pueden presentar colitis hemorrágica con síntomas, tales como diarrea hemorrágica y dolores abdominales, en la mayoría de los casos identificados. En general, la enfermedad se presenta con poca fiebre o sin ella. En algunos casos pueden presentarse vómitos.

Como complicación al infectarse con *E. coli* O157:H7 puede aparecer Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), con falla renal crónica en niños menores a 5 años debido a que las toxinas luego que pasan el sistema digestivo, llegan por el torrente circulatorio depositándose en los riñones, producen la destrucción de los glóbulos rojos y plaquetas, viéndose la función renal afectada. En los adultos mayores de 75 años es común la producción de púrpura trombocitopénica trombótica asociada con complicaciones neurológicas. La enfermedad puede presentar un 5-10% de mortalidad.

En los adultos, las infecciones de *E. coli* O157:H7 se resuelven generalmente dentro de una semana. En niños infectados con esta bacteria, más o menos un tercio portará y eliminará el organismo en sus excrementos hasta un período de tres semanas.

Diagnóstico

Existen diversos métodos para poder diagnosticar la enfermedad. Tanto en el caso de la enfermedad en humanos como en el caso de los animales, la muestra de elección es materia fecal, ya sea por evacuación espontánea o por hisopado rectal. La muestra debe permanecer refrigerada a 4°C hasta su procesamiento.

Recomendaciones: Recolectar la materia fecal lo antes posible después del establecimiento de la diarrea. La mayoría de los pacientes excretan STEC, fundamentalmente *E. coli* O157, por períodos menores a 7 días. El paciente no debe estar con tratamiento antibiótico. Recolectar la muestra después de suspender la antibioticoterapia por no menos de 48 horas.

Procesamiento

1. Aislamiento:

Se puede realizar la siembra de la materia fecal directamente en SMAC (Agar Mac Conkey Sorbitol) o luego de hacer un pre-enriquecimiento en CTS (Caldo Tripticasa Soya, incubando en estufa a 37°C por 6hs) o en CT-CTS (Caldo tripticasa Soya con el agregado de cefixima y telurito de potasio, 37°C - 6hs). El agregado de cefixima y telurito de potasio al medio de enriquecimiento proporciona mayor sensibilidad y especificidad en la recuperación de STEC O157.

Se pueden aplicar métodos inmunocromatográficos para la detección rápida de STEC O157 a partir del medio de pre-enriquecimiento o separación inmunomagnética mediante partículas esféricas paramagnéticas de poliestireno con Anticuerpos anti-*E.coli* O157 adsorbidos, ya que la sensibilidad del procedimiento de aislamiento de *E. coli* O157:H7/NM puede aumentarse aplicando esta técnica.

A partir de los caldos de pre-enriquecimiento, se siembra en placas con Agar SMAC (37°C – 18 hs). Se observa la morfología y características fenotípicas de las colonias. La mayoría de las cepas STEC O157 no fermentan el sorbitol en 24 horas, desarrollando colonias pequeñas, incoloras y translúcidas. En cambio, microorganismos fermentadores de sorbitol, desarrollan colonias pequeñas y rosadas.

2. Seroagrupamiento presuntivo O157:

Realizar el diagnóstico presuntivo de *E. coli* O157 de las colonias no fermentadoras de sorbitol por aglutinación en lámina por serotipificación con antisuero anti-O157 o reactivo de látex.

Es importante comunicar inmediatamente al médico (a las 24 horas de realizado el coprocultivo) la presencia presuntiva de *E. coli* O157 asociado a un caso de diarrea con o sin sangre, o colitis hemorrágica, para vigilar la probable evolución a SUH mediante parámetros bioquímico-clínicos, y el control del grupo familiar.

Se debe tener en cuenta que el suero anti-O157 da reacción cruzada con cepas de *Escherichia hermanii*. Cuando se observan colonias no fermentadoras de sorbitol con seroagrupamiento positivo con el antisuero anti-O157 se debe realizar la diferenciación bioquímica entre *E. coli* y *E. hermanii*.

3. Técnica de tamizaje por PCR múltiple:

Tomar una muestra de la zona de crecimiento confluyente de las placas SMAC y de las colonias presuntivas para extracción de ADN y posterior realización de la técnica PCR multiplex utilizando los oligonucleótidos o “primers” específicos para la detección de los genes *stx1*, *stx2* y *rfb* O157.

4. Realizar la confirmación bioquímica de las colonias presuntivas PCR (+); determinar el fenotipo enterohemolítico; confirmar la fermentación de sorbitol en tubo y determinar la actividad de la enzima β -glucuronidasa (β -glu) de los aislamientos; realizar la biotipificación por fermentación de los azúcares rafinosa, dulcitol y ramnosa; determinar presencia del antígeno flagelar H; sensibilidad de las cepas STEC a los antimicrobianos.

5.- Caracterización por PCR:

Detectar los marcadores de virulencia accesorios de cepas STEC, *eae* y *EHEC*hlyA por PCR.

6.- Detectar la producción de Stx por ensayos de citotoxicidad específica en células Vero. Y realizar la subtipificación de STEC.

Para realizar el aislamiento a partir del alimento, la marcha bacteriológica sería:

-25g del alimento+ 225ml caldo Ec c/novobiocina (incubación en estufa 37°C, 6-8hs)

-1ml de este homogenato se enfrenta con perlas inmunomagnéticas (c/Ac anti O157).

-El resto se siembra en Agar SMac o CT SMac, incubación en estufa a 37°C durante 18 hs.

Semejante procedimiento se realiza en el caso de muestras de materia fecal de animales.

También se pueden realizar otras pruebas serológicas sin cultivo tales como Test de Elisa, Aglutinación al látex, separación mediante perlas inmunomagnéticas y quimioluminiscencia.

Tratamiento

El tratamiento es sólo sintomático; principalmente se aconseja la hidratación del paciente, manejo de electrolitos y la acidosis, no administrar antibióticos ni antidiarreicos y en casos de SUH, se debe realizar corrección de la anemia y trombocitopenia por transfusión sanguínea y diálisis renal.

Prevención

En nuestro país la enfermedad es endémica, produciéndose aproximadamente 400 casos de SUH por año. Es responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes. El SUH es una enfermedad de denuncia obligatoria, inmediata e individualizada al Ministerio de Salud (Ley N°15.465/60 y Resolución N° 346/00) y en caso de ser identificado en el alimento, debe informarse al Médico Veterinario del establecimiento proveedor.

Como no existe tratamiento específico, la prevención y el control constituyen las mejores herramientas.

Algunas medidas de prevención o profilaxis serían:

Cocinar bien los alimentos, ya que *E. coli* O: 157 se destruye a 75°C en 3 minutos.

No consumir leche ni jugos sin pasteurizar.

Lavar las manos cuidadosamente antes de preparar y consumir los alimentos.

Utilizar agua clorada para consumo y para lavar los alimentos o utensilios.

Lavar las manos después de manipular carne cruda o animales domésticos, cambiar pañales, cuidar enfermos o ir al baño.

Evitar la contaminación cruzada.

Utilizar cloro para desinfección de aguas de recreación.

En los establecimientos ganaderos, como medidas de prevención se debe considerar un correcto manejo del establecimiento, mantener la higiene, camas limpias y secas para el ganado, disminuir la densidad de animales, para que haya un menor contacto de piel a piel. Lo mismo en el caso de las granjas educativas.

En algunos países (Canadá, USA, países europeos) se ha implementado el uso de vacunas en animales, en base a proteína tipo III y un sideróforo receptor, con una eficacia del 50 a 70%, así también como otra a base de bacteriófagos, pero con menor eficacia. También se pueden administrar: Probióticos con el agregado de *Lactobacillus acidophilus*, con el fin de competir con las *E coli*, a nivel intestinal; agregar clorato de sodio en el agua de bebida, que disminuye la prevalencia de *E coli*. En el caso del cuero, se puede lavar pre faena para producir la descontaminación a partir de ácidos, álcalis, carvacrol (spray). En el caso de la carne, pueden implementarse procesos físicos como sistemas de alta presión para el envasado de las mismas, con los que se produciría una mayor sensibilidad de estos microorganismos a otros tratamientos; también el envasado al vacío; envasado en atmósferas modificadas; etc.

Bibliografía

Acha, P. y Szyfres, B. (2001) Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Volumen I: Bacteriosis y micosis. Cap. Colibacilosis. Edit. Organización Panamericana de la Salud. (76-85).

Antman, J.; Geffner, L.; Pianciola, L.; Rivas, M. (2014) Informe especial: Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en Argentina, 2010-2013. Extracto del Boletín Integrado de Vigilancia N° 222 - SE 30. Agosto 2014.

Domínguez Carmona, M.; Domínguez de la Calle, M. (2004) La *E. coli* enteropatógena y sus factores de patogenicidad. Pág. 30-95. Publicación de la Real Academia Nacional de Farmacia. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/download/509/527>.

Monteverde, M. (2014) Síndrome Urémico Hemolítico. Revisión. Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (1) (27- 41).

Narváez-Bravo, C.; Carruyo-Núñez, G.; Moreno, M.; Rodas-González, A.; Hoet, A.; Wittum, T. (2007) Aislamiento de *Escherichia coli* O157:H7 en muestras de heces de ganado bovino doble propósito del Municipio Miranda, Estado Zulia, Venezuela. Revista Científica, Vol. XVII, núm. 3, junio, 2007. (239-245)

OIE (2008) Manual de la OIE sobre animales terrestres. Cap 2.9.11 *Escherichia coli* verocitotoxigénica. (1411-1422)

Organización Mundial de la Salud. (2011) *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). Nota descriptiva N°125, Diciembre de 2011. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/es/#content>.

Rivas, M.; Masana, M. (2011) Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. En "Temas de Zoonosis" V. Asociación Argentina de Zoonosis. Cap 49. (431-440).

Rivas, M.; Miliwebsky, E.; Chinen, I.; Deza, N.; Leotta, G. (2006) Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66 (Supl III). (27-32).

Rivas, M.; Miliwebsky, E.; Deza, N. (2007) Manual de Procedimientos. Diagnóstico y caracterización de *Escherichia coli* O157 productor de toxina Shiga a partir de especímenes clínicos. Departamento Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán", Centro Regional de Referencia del WHO Global SalmSurv para América del Sur. (1-122).

Rodríguez, Angeles, G. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Artículo de revisión. Revista Salud Pública de México. Vol.44, N°.5, septiembre-octubre de 2002. (464-475).

Varela, G; Chinen, I; Gadea, P; Miliwebsky, E; Mota, M.; González, S.; González, G.; Gugliada, MJ.; Carbonari, C; Algorta, G.; Bernadá, M.; Sabelli, R.; Pardo, L.; Rivas, M.; Schelotto, F. (2008). Detección y caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga a partir de casos clínicos y de alimentos en Uruguay. Rev. Argent. Microbiol. Vol.40, N°2. Ciudad Autónoma de Buenos Aires abril/junio. 2008.

Capítulo 4

Salmonelosis

Jorge R. Zapata

Definición

La salmonelosis es una enfermedad infecciosa zoonótica, de distribución mundial causada por bacterias de dos especies del Género *Salmonella* (*Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*) que afectan el tracto gastrointestinal del hombre, los mamíferos domésticos y salvajes, los reptiles, las aves y los insectos. La salmonelosis es una enfermedad bacteriana caracterizada por un cuadro clínico que se asocia generalmente a manifestaciones gastrointestinales o sistémicas que se caracteriza por fiebre alta, dolor abdominal, diarrea y a veces vómitos.

Las salmonelas son adquiridas por la ingestión de alimentos o bebidas contaminados y la Salmonelosis es una de las enfermedades de transmisión alimentaria más comunes y ampliamente extendidas. Se estima que afecta anualmente a decenas de millones de personas de todo el mundo y provoca más de cien mil defunciones al año. Puede originar el transporte gastrointestinal asintomático de las bacterias causales en los animales, particularmente en aves y en cerdos, siendo mayor la prevalencia en zonas de producción animal intensiva. Los reptiles son también portadores asintomáticos de *Salmonella*.

Etiología

Salmonella debe su nombre a David Elmer Salmon, médico veterinario que dirigía los estudios que en 1884 llevaron a su descubrimiento. La recién descubierta bacteria entérica fue bautizada con su apellido. La *Salmonella* es un bacilo que pertenece a la familia Enterobacteriaceae y se caracteriza por ser Gram negativo, mide 0,6-1,4 μm de ancho por 2-4 μm . de largo, es aerobio y anaerobio facultativo, no esporulado y son móviles por flagelos peritricos (excepto *S. gallinarum-pullorum*). Fermentan la glucosa, maltosa y manitol, pero no fermentan la lactosa ni la sacarosa, son catalasa positiva, oxidasa negativa y reducen nitratos a nitritos.

Son viables en diferentes condiciones ambientales, sobreviven a la refrigeración y congelación y mueren por calentamiento (mayor a los 70°C).

El género *Salmonella* se divide en dos especies: *salmonella bongori* y *salmonella enterica*. Tomando en cuenta sus características bioquímicas generales, esta última se subdivide en seis subespecies: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *indica* y *houtenae*; las salmonelas de mayor importancia médica pertenecen a las subespecies *enterica* y *arizonae* y son consideradas como serotipos. Las cepas de *Salmonella* se clasifican en serotipos según los antígenos (O). Éstos son los antígenos de la pared bacteriana, de naturaleza polisacárida. Existen numerosos antígenos O, que sirven para caracterizar los diferentes tipos antigénicos, Los antígenos proteicos de los flagelos (H) son antígenos constituidos por una proteína, la flagelina, cuya composición en aminoácidos es constante para un tipo antigénico determinado.

Los serotipos más comunes que causan infección en humanos y en animales de consumo pertenecen a la subespecie *entérica*. Los serotipos de las otras subespecies son frecuentes en animales poiquilotermos (reptiles) y en el medio ambiente, si bien pueden encontrarse serotipos de *S. arizonae* y *S. diarizonae* relacionados con enfermedades en pavos y en ovinos.

El antígeno Vi (de virulencia) es el único de este tipo que se conoce en *Salmonella*. Es el existente en *S. typhi*, *S. paratyphi c* y *S. dublin*.

Según la clasificación de Kauffmann–White, en la actualidad se reconocen aproximadamente 2.500 serotipos. Numerosos serotipos de *Salmonella* son patógenos para los animales y las personas. La presencia de los diferentes serotipos muestra gran variación de un país a otro. En la mayoría de los países de nuestro entorno con vigilancia de *Salmonella*, los dos microorganismos notificados con mayor frecuencia son *Salmonella enterica*, subespecie *enterica*, serovariedad *Typhimurium* (*S. Typhimurium*) y *Salmonella enterica*, subespecie *enterica*, serovariedad *Enteritidis* (*S. Enteritidis*). En muchas zonas, un número limitado de serotipos causan la mayor parte de los casos confirmados.

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico las salmonelosis se las pueden dividir en tres grupos:

1- Las provocadas por las serovariedades de salmonelas que afectan tanto al hombre como a los animales, en la que se encuentran la mayoría de las serovariedades causantes de brotes de salmonelosis: *Salmonella typhimurium* y *Salmonella enteritidis*.

2- Las provocadas por las serovariedades de salmonelas que afectan solo al hombre, la llamada fiebre tifoidea producida por: *Salmonella typhi* y en raras ocasiones *Salmonella paratyphi A*, *paratyphi B* y *Salmonella paratyphi C*. Al ser los seres humanos los únicos hospedadores de este tipo de salmonellas, la fuente de nuevas infecciones son los humanos enfermos, los convalecientes de la enfermedad (durante tres meses aproximadamente) y los portadores sanos crónicos.

3- Las provocadas por las serovariedades de salmonelas que afectan solo a especies animales: *Salmonella abortusequi* (equinos), *S abortusovis* (ovinos), *S gallinarum* (aves).

El reservorio son los animales domésticos y silvestres, entre ellos aves de corral; ganado porcino y bovino; roedores y animales silvestres utilizados como mascotas tales como tortugas dulciacuícolas, iguanas, serpientes (hasta un 90% de los reptiles pueden ser portadores de *Salmonella*), diversas variedades de aves jóvenes, perros y gatos. Los pacientes y portadores convalecientes y, en especial, los casos leves y no diagnosticados pueden ser fuente de infección. El estado de portador crónico es raro en humanos, pero es común en los animales. La transmisión fecal-oral toma importancia cuando el hospedador infectado presenta diarrea.

Cualquier alimento susceptible de contaminación de origen fecal puede transmitir la infección. La dosis infectiva suele ser muy variable y depende de la virulencia de la cepa. Por esto, en la mayoría de los casos es necesario un periodo de multiplicación en el alimento antes de su consumo para alcanzar la dosis infectiva, lo que ocurre cuando se mantiene al mismo durante cierto tiempo a temperatura ambiente o en condiciones de escasa refrigeración.

La puerta de entrada de esta infección para el hombre y los animales es la vía oral por la ingesta de los microorganismos contenidos en el agua o alimentos derivados de animales infectados, o contaminados por las heces de un animal o persona infectados. Esto incluye consumo de huevos y productos con huevos crudos o poco cocidos, leche y productos lácteos no pasteurizados, como quesos o leche en polvo, alimentos contaminados por un manipulador infectado, agua contaminada, carne cruda o poco cocida y sus derivados, productos avícolas y frutas u hortalizas crudas. En el caso de las aves también se admite la transmisión vertical ya que las gallinas pueden transmitir *S. enteritidis* vía transovárica hacia los huevos. Secundariamente la vía respiratoria, conjuntival o genital (*S.abortusovis*-*S. abortusequi*) pueden comportarse como puerta de entrada bajo determinadas circunstancias.

Las vías de eliminación principales son la materia fecal y en menor grado la orina, La transmisión se mantiene mientras dure la enfermedad y es muy variable, por lo común de unos días a varias semanas. El estado de portador temporal puede prolongarse durante varios meses después de superada la misma.

Patogenia

Para el desarrollo de una enfermedad bacteriana es necesaria la localización de la bacteria en un ambiente adecuado para su establecimiento, replicación y expresión de sus factores de virulencia, lo cual dependiendo de la serovariedad actuante, tamaño del inóculo, factores de virulencia expresados por la cepa, hospedador involucrado y estado inmunológico del paciente, puede ocasionar desde una infección gastrointestinal severa hasta una infección sistémica que compromete la vida del individuo infectado.

Los factores de patogenicidad de las *Salmonella spp.* se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Factores de adherencia: Las adhesinas de la bacteria tienen una estructura que les permite reconocer moléculas presentes en las células del hospedador llamadas receptores con una estereoquímica específica. En general las adhesinas de los Gram negativos son las fimbrias, los flagelos y el lipopolisacárido (LPS) de la pared celular. La presencia de cápsula y flagelos depende de la serovariedad de *Salmonella*. Es común que las *Salmonellas* expresen múltiple variedad de fimbrias con diferente especificidad de unión con las células blanco del aparato digestivo.

- Islas de patogenicidad: Las islas de patogenicidad se constituyen por un grupo de genes involucrados en codificar factores específicos de virulencia. La *Salmonella* presenta múltiples genes involucrados en la invasión que forman la SPI-1. La SPI-1 codifica determinantes que median: la invasión de células del hospedador no fagocíticas, apoptosis de macrófagos in vitro y factores de transcripción.

- El fenómeno de la enteritis y la diarrea es un mecanismo complejo que involucra varios factores de patogenicidad. Se ha demostrado la presencia de enterotoxina en *S. entérica* serovariedad Typhimurium y *S. entérica* serovariedad Typhi similar a las enterotoxinas de *Vibrio cholerae* (CT) y toxina termolabil (LT) de *E. coli*.

- Supervivencia intracelular: Luego de un período de adaptación de 3 a 4 horas, la *Salmonella* tiene la capacidad de replicarse dentro del fagosoma. En estas circunstancias utiliza un mecanismo básico para la adquisición de Hierro 3+, que se basa en la producción de sideróforos como la enterobactina y las salmoquelinas. La *Salmonella entérica* puede captar Fe^{+3} de sideróforos exógenos como ferricromo y coprógeno producidos por otros microorganismos.

Después de la ingestión y una vez superada la barrera gástrica, las salmonellas pasan al intestino delgado, donde encuentran un medio más adecuado, más aún si hay una alteración de la flora intestinal normal por el uso previo de antibioterapia. Se adhieren a receptores específicos de las vellosidades intestinales, atraviesan la mucosa, alcanzan los linfáticos de las placas de Peyer donde se multiplican, pasando a la sangre donde son atrapadas por fagocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial, acumulándose en los órganos ricos en él como el hígado, el bazo y la médula ósea. Finalmente vuelven a pasar al intestino y a la vesícula biliar. Las placas de Peyer se muestran tumefactas pudiéndose ulcerar la mucosa intestinal pasada la primera semana y originar una hemorragia o perforación.

La salmonela inicia su ciclo de infección invadiendo al hospedador susceptible a través del tejido linfoide, incluyendo placas de Peyer y tonsilas cecales. Se adhiere apicalmente a las

células epiteliales del íleon y a las células M (células epiteliales denominadas micropliegues – microfolds) que por ausencia del borde de cepillo representan una puerta de entrada ideal para las enterobacteria. La salmonella envía señales a las células epiteliales que inducen cambios del citoesqueleto dando lugar a la formación de ondulaciones (ruffling) en su superficie, como respuesta al contacto.

Signos clínicos

El período de incubación de la salmonelosis va de 6 a 72 horas, normalmente de 12 a 36 horas. El mismo, dependiendo de la carga bacteriana y patogenicidad de la cepa actuante, puede extenderse hasta dos o tres semanas.

Curso agudo

Según los órganos afectados, el tipo de *Salmonella* y la especie animal, se pueden dar diarreas persistentes, cuadros neumónicos, artritis, tendinitis, meningitis, abortos, etc.

- En cerdos: Fiebre intermitente, diarrea líquida amarillenta, síntomas respiratorios, nerviosos y cianosis.

- En aves: retraso del crecimiento y caída de la producción. Las lesiones son alteraciones septicémicas, congestión de los tejidos, petequias en el epicardio, pleura, hígado, corteza renal, vejiga urinaria y mucosa gastrointestinal e hipertrofia del bazo.

- En conejos: la mortalidad y la morbilidad pueden ser altas. Se presenta en cuatro formas: enteritis y diarrea, septicemia, abortos y portadores asintomáticos (pueden serlo los conejos recuperados de la enfermedad aguda). En el curso crónico hay animales con grado severo de emaciación. Se observan focos necróticos e inflamación crónica (granulomas) en el hígado, riñón, bazo y pulmones.

Cerdos

Pueden infectarse desde los cerdos recién destetados hasta los mayores de 5 meses. *Salmonella choleraesuis* tiende a producir casos septicémicos y *Salmonella typhimurium*, casos entéricos.

Aves

En aves, *Salmonella pullorum* causa pullorosis (enfermedad sistémica que afecta a animales jóvenes menores de 3 semanas) y *Salmonella typhimurium* produce tifosis (enfermedad septicémica que afecta a animales de mayor edad).

Bovino

En el ganado bovino, *Salmonella dublin* provoca una enfermedad que dura varios días o semanas, y muestra varias fases (septicémica, entérica o intestinal y articular). Los terneros pueden morir debido a un curso sobreagudo.

Anátomo e histopatología

Durante la primera semana, el compromiso de las placas de Peyer, de los folículos linfáticos del colon derecho. Las placas se presentan elevadas con su contorno ovalado muy destacado. Histología: edema e infiltración por células de Rindfleisch (histiocitos que pueden fagocitar linfocitos, eritrocitos y bacterias).

En la segunda semana, la superficie de la placa aparece necrótica, de color amarillento verdoso, adherente.

Pueden presentarse hepatomegalia y tumefacción turbia hepática; tumefacción turbia, degeneración hidrópica y degeneración grasosa miocárdica, con necrosis celular y degeneración de Zenker en los músculos abdominales. La vesícula biliar es un reservorio de bacilos, a partir del cual el individuo se convierte en portador (y diseminador) de microorganismos. Puede haber colecistitis aguda durante o después de la enfermedad.

Diagnóstico

1. Bacteriológico

Las muestras individuales para pruebas bacteriológicas se recogen antes de comenzar cualquier tratamiento antibiótico. Con preferencia, las muestras se recogen durante la fase aguda de la enfermedad o muy pronto después de la muerte. En el caso de explotaciones avícolas intensivas, las muestras ambientales, como cama, aguas etc., pueden ser el modo eficaz de identificar granjas infectadas. Los envíos deben mantenerse en frío y estar acompañados de una información adecuada. Si es posible, en el caso de especies animales pequeñas, es preferible enviar al laboratorio un número representativo de animales enfermos o recién muertos. Los serotipos adaptados al hospedador son más difíciles de aislar de las heces, de modo que, si se sospecha esta situación, se deben cultivar tejidos infectados siempre que sea posible.

Como el número de salmonelas es normalmente bajo en las heces de los animales asintomáticos, en muestras ambientales, en la comida de los animales y en los alimentos, es necesario utilizar medios de pre-enriquecimiento para facilitar el aislamiento, tal como el agua de peptona tamponada o el caldo. Esto puede permitir que las escasas salmonelas se multipliquen sin que mueran por los efectos tóxicos de los medios de enriquecimiento que se usarán después, o puede ayudar a la recuperación de salmonelas que presentan daños subletales, como los debidos a la congelación, el calentamiento, la exposición a sustancias microbicidas o la desecación.

Los medios de enriquecimiento son medios líquidos o semisólidos que contienen sustancias que permiten el crecimiento selectivo de las salmonelas a la vez que inhiben el crecimiento de otras bacterias. Algunos, sin embargo, son también relativamente tóxicos para algunos serotipos de *Salmonella*, por ejemplo, el selenito inhibe *S. choleraesuis*, y el colorante

verde brillante es tóxico para muchas cepas de *S. dublin*. También se han utilizado las temperaturas elevadas para aumentar la selectividad del medio de enriquecimiento. En algunos laboratorios se utiliza una temperatura de 43°C, aunque con algunos medios puede resultar inhibidora; por ejemplo, los medios de tetrionato y de Rappaport–Vassiliadis inhiben las cepas termosensibles, especialmente *S. dublin*, y ahora se recomienda 41.5°C para incubación en caldo de Rappaport–Vassiliadis.

Aislamiento en medios sólidos en placa de Petri: Se emplean medios selectivos como el SS (Salmonela-Shigela). Estos son medios selectivos solidificados con agar que permiten un crecimiento diferencial en varios aspectos. Inhiben el crecimiento de bacterias distintas a *Salmonella* y suministran información sobre algunas de las principales características bioquímicas diferenciales como la imposibilidad de fermentar la lactosa y la producción de sulfuro de hidrógeno (H₂S). Los resultados se obtienen después de 24 y 48 horas de cultivo a 37°C. En dichos medios las salmonelas forman colonias características que son distintas de las producidas por otras bacterias en la placa, con la posible excepción de *Proteus*, *Pseudomonas* y *Citrobacter*.

Una vez aislada la colonia sospechosa, se utilizarán medios diferenciales para conocer las características de su utilización de hidratos de carbono y producción de determinadas reacciones. Luego se utilizan pruebas bioquímicas para confirmar la identificación. Estas pruebas se pueden realizar con azúcares en agua de peptona o con sistemas comerciales (tales como el sistema Índice de Perfil Analítico (API) o en medios compuestos como el de Kligler (Glucosa, lactosa, Hierro), el agar triple azúcar–hierro (TSI), el BAM, el SIM y la determinación del IMViC. Las salmonelas dan: Glucosa +, lactosa -, SH₂ +, Indol -, Urea - y el IMViC es: indol -, rojo de metilo + Voges-proskauer -, citrato +.

Con las pruebas fisiológicas solo se puede llegar a establecer el género *Salmonella* spp. Posteriormente se realizan pruebas serológicas de aglutinación para detectar la serovariedad actuante.

2. Serológico

Los métodos serológicos deben utilizarse para identificar poblaciones infectadas más que para identificar animales individuales infectados, aunque se pueden emplear pruebas repetidas en la explotación como una ayuda para seleccionar los animales portadores crónicos. Normalmente, las pruebas serológicas se diseñan para detectar un número limitado de serotipos o serogrupos de *Salmonella*.

Se han desarrollado varias pruebas serológicas para diagnosticar las infecciones por *Salmonella* en animales. En aves, para la identificación de granjas infectadas con *S. pullorum/gallinarum*, se ha empleado la prueba de aglutinación en placa con sangre completa, que utiliza un antígeno teñido. Como *S. enteridis* posee el mismo antígeno somático que *S. pullorum/gallinarum*, la prueba de sangre completa y otras relacionadas pueden utilizarse en el diagnóstico de la infección, pero la sensibilidad es baja. Recientemente se han desarrollado otras pruebas, como las de tipo ELISA para el diagnóstico de las infecciones por *S. Enteritidis* y *S. typhimurium* y para otros serotipos de animales de granja. Los ensayos ELISA se han

utilizado con eficacia para identificar serológicamente a bovinos portadores de *S. dublin* y se pueden aplicar a la leche sin pasteurizar para analizar ganado de producción lechera.

3. PCR

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Está basada en la determinación de un gen (inv A) que se encuentra en todas las serovariedades y le permite a la bacteria invadir las células intestinales. No se utiliza a partir de la muestra, sino a partir del caldo de preenriquecimiento de diagnóstico bacteriológico.

Prevención

La prevención exige medidas de control en todas las etapas de la cadena alimentaria, desde la producción agrícola hasta la elaboración, fabricación y preparación de alimentos, tanto en establecimientos comerciales como en los hogares. Es especialmente importante para prevenir intoxicaciones alimentarias, implementar algunas acciones claves, como por ejemplo:

1. Mantener la higiene especialmente el lavado de manos, separar los alimentos crudos de los cocidos, cocinar totalmente los alimentos, mantener los alimentos a temperaturas de refrigeración o congelación y utilizar agua e ingredientes crudos seguros.
2. Para reducir la salmonelosis en los establecimientos productores de carne de cerdo, aves y bovinos es necesario tener un cuidadoso e higiénico procesamiento desde el origen del alimento hasta la mesa del consumidor, teniendo en cuenta además que la industria, el control de los inspectores veterinarios de alimentos, el transporte, los vendedores de alimentos, los trabajadores de la cadena alimenticia y los consumidores son eslabones importantes en la cadena de inocuidad alimentaria.
3. Para inhibir la multiplicación de las *Salmonelas* en las granjas sobre todo productoras de pollos o huevos y carne de cerdo, es necesaria la aplicación de medidas higiénicas como por ejemplo:
 - compra de animales únicamente de explotaciones libres de salmonelosis;
 - estabulación por separado de las diferentes especies animales y división según grupos de edad;
 - eliminación continua de los animales enfermos o infectados;
 - eliminación constante de restos de alimento, camas, orina y heces;
 - limpieza y desinfección adecuadas;
 - lucha efectiva frente a contaminadores: moscas, aves y roedores;
 - control de la ropa, calzado y vehículos de los visitantes;
 - control del agua de bebida y alimentos para los animales.

La vacunación no confiere ninguna protección absolutamente segura, pero refuerza las demás medidas adoptadas.

El tratamiento térmico (cocción de los alimentos) reduce las posibilidades de infecciones humanas por *Salmonella*, ya que ésta sobrevive en las carnes o huevos contaminados que no han sido tratados a la temperatura suficiente.

Bibliografía

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (2011).

Análisis Microbiológico de los Alimentos. Metodología Analítica Oficial. Microorganismos Patógenos Volumen 1. (1-10). (Acceso en línea).

Cachione, R.; Durlach, R.; Martino, P.(2008). Temas de Zoonosis IV. Asociación Argentina de Zoonosis. Buenos aires, Argentina. (301-307).

Koneman, E.; Ailen, S.; Janda, W.; Schreckenberger, W. (2000) Diagnóstico Microbiológico 5º Ed. Ed. Panamericana, Bs. As. , Argentina. (190-203).

Ministerio de salud de La Nación (2015) Boletín Integrado de Vigilancia. N° 291 – SE 52-2015. P. 54 (Acceso en línea).

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) (2009). Producción de alimentos de origen animal, 2da. Ed. (3-6) (Acceso en línea).

Parra, M.; Durango, J.; Máttar, S. (2002) Microbiología, Patogénesis, Epidemiología, Clínica. Clínica y Diagnóstico de las infecciones producidas por *Salmonella*. MVZ-Córdoba, Colombia; 7:(2), (187-200).

Riveros M, Ochoa T.J. (2015) Enteropatógenos de importancia en salud pública. Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública; 32(1) (157-64).

Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (2002). Resolución 882/2002. I "Programa de Control de las Micoplasmosis y Salmonelosis de las Aves y Prevención y Vigilancia de Enfermedades Exóticas y de Alto Riesgo en plantales de reproducción".

World Organisation for Animal Health (2004). Código Sanitario para los Animales Terrestres CAPÍTULO 2.10.3. Salmonelosis. (1092-1104) (Acceso en línea).

Capítulo 5

Botulismo

Carlos F. Amasino

Definición

El botulismo es una enfermedad caracterizada por la aparición de parálisis flácida generalizada, con dificultad respiratoria mecánica, que afecta a varias especies (principalmente bovinos, aves, visones, equinos y humanos) producida por la acción de la toxina del *Clostridium botulinum*.

La enfermedad recibió este nombre por asociarse su presentación al consumo de embutidos (*botulus* = embutido)

Sinonimias

Intoxicación botulínica. Limberneck o cuello flácido (en aves). Lamzietke o enfermedad de los lomos (en bovinos de Sudáfrica), Mal del Aguapey (en bovinos de Argentina).

Etiología

El *Clostridium botulinum* es un germen de forma bacilar, Gram positivo, de aproximadamente 0,6 x 6 µm, anaerobio, móvil y esporulado subterminalmente. Desarrolla en caldo de Tarozzi y medio Tioglicolato en 24-48 horas a 37 ° C. Produce SH2. Existe mayor actividad proteolítica en el A y algunas cepas del B que en el resto de las cepas. Las cepas proteolíticas alteran más los alimentos.

El germen produce una exotoxina protoplasmática que se libera al comienzo de la fase de lisis. Esta toxina es termolábil (se destruye a 100 °C en 10 minutos o a 80 °C en 30 minutos), de altísima potencia letal y produce parálisis muscular flácida y muerte por dificultad respiratoria.

Por clasificación inmunológica de las toxinas que produce, el *Clostridium botulinum* se clasifica en Tipos A, B, C, D, E, F y G. Solo hay comunidad antigénica parcial de toxinas entre los tipos C y D (A, B, E, F y G producen toxinas diferentes entre sí)

El A es el más importante productor de botulismo en el hombre y también aparece en las aves. El C alfa se encuentra en las aves y el C beta en los bovinos y en el visón. El D también es de los bovinos. El B, E, F y G afectan al hombre.

Tipos de presentación del Botulismo

El botulismo se presenta de las siguientes formas:

- a. Botulismo alimentario o clásico: por ingestión de la toxina preformada en un alimento.
- b. Botulismo por heridas: por producción de toxina en heridas contaminadas con el germen.
- c. Botulismo infantil o del lactante: por producción de toxina en el tubo digestivo (comprobado en lactantes humanos menores de 1 año) a partir de esporos ingresados con la miel de abejas. También se lo denomina botulismo intestinal del lactante.
- d. Botulismo escondido o de origen desconocido: se presenta en humanos adultos, por producción de la toxina en intestino (similar al del lactante) en individuos con problemas entéricos (botulismo intestinal del adulto), o en otro lugar desconocido del organismo.
- e. Botulismo inadvertido: aparece en pacientes tratados con toxina botulínica para corregir problemas de parálisis musculares espásticas, estrabismo, blefaroespasma, distonía cervical, hiperhidrosis o empleo cosmético como antiarrugas, por acumulación de la toxina usada en el tratamiento.

Formación de la toxina en el alimento

Conservas: son habitualmente anaerobias, pero además de tener los esporos viables (mal esterilizadas) requieren un pH superior a 4,5 para la producción de toxinas y una temperatura adecuada de desarrollo. Las conservas alcalinas (morrones, espinaca, palmitos, choclo) y las de carne son las más peligrosas. En cambio las conservas de frutas naturalmente ácidas no presentan peligro, así como las muy azucaradas como los dulces o las saladas.

Los esporos son muy resistentes por lo cual las conservas se esterilizan por autoclavado estandarizando para cada producto el tiempo necesario para que el calor alcance el centro del envase. La toxina es termolábil y es destruida en 10 minutos a la temperatura de 100 grados o a 80°C en 30 minutos.

La toxina se puede producir en el medio ambiente en cadáveres en putrefacción de bovinos, tortugas, roedores y aves. La toxina embebe los huesos y restos tendinosos y permanece activa hasta un año.

Los bovinos comen estos restos cuando padecen deficiencia de fósforo y otros minerales (pica, osteofagia). En los lagos o ríos, la toxina es formada en los vegetales que se pudren en las orillas. Los silos fermentados mal hechos o que no bajan adecuadamente el pH, pueden entrar en putrefacción y permitir el desarrollo de toxina. La cama de pollos fermentada puede

permitir también la producción de toxinas. Un recipiente con líquido quieto y elementos comestibles en su interior, si la temperatura es adecuada se purga y puede permitir el desarrollo de toxina. Cadáveres de roedores o aves inadvertidos dentro de los forrajes o ensilados pueden originar casos de botulismo.

Las gallinas y otras aves ingieren la toxina del *Clostridium botulinum* Ca comiendo larvas de moscas desarrolladas en cadáveres o sustancias en descomposición en los que desarrolló el germen y la toxina.

La producción de toxinas requiere temperaturas cálidas (óptimas 20 a 38 ° C) salvo para el tipo E que puede elaborar toxina en temperaturas bajas (hasta 5 ° C). Este tipo, importante en el hemisferio norte, está muy vinculado a la producción de botulismo por consumo de preparaciones de pescado y productos marinos.

Patogenia

En el botulismo alimentario, la toxina se ingiere preformada, llega al intestino y se absorbe. Pasa a la sangre, circula y se fija en la zona presináptica de las terminaciones neuromusculares. El efecto que produce es una inhibición de la liberación de acetilcolina. Aunque haya impulso nervioso, no se libera el mediador y no hay contracción. Esta inhibición de la contracción origina una parálisis flácida progresiva. La parálisis flácida puede empezar en la cabeza y extenderse a todo el cuerpo, como pasa habitualmente en el hombre y las aves o empieza por las extremidades posteriores y luego progresa hacia adelante como es habitual en los bovinos. Los músculos respiratorios no se contraen. El diafragma es el último que mantiene la función respiratoria. La muerte se produce por parálisis respiratoria mecánica. Con respiración asistida se prolonga la vida, pero no hay expectoración y mueren por complicaciones, ya que la duración del efecto de la toxina fijada, comprobado en los usos terapéuticos, es de aproximadamente 6 meses.

ESPECIES AFECTADAS: el botulismo afecta principalmente a bovinos, aves, visones, equinos y humanos. También se encuentra en ovinos. Es rara en los cerdos y carnívoros: escasas descripciones en perros, muy rara en gatos y los zorros son prácticamente resistentes. En las aves se da en las gallinas (A y C), faisanes y en las aves acuáticas.

Período de incubación

Desde 6 a 12 horas hasta 1 a 7 días luego de la ingestión del alimento conteniendo toxina.

Sintomatología

En los bovinos el botulismo comienza con incoordinación y parálisis del tren posterior y luego de la zona lumbar que se extiende hacia adelante. Luego el animal se echa, colocándose en decúbito ventral, con flacidez de la cola, parálisis faríngea y de la lengua, apoyo del mentón en el piso y en algunos casos lateraliza la cabeza. Posteriormente cae en decúbito lateral y muere. Los movimientos ruminales están disminuidos y las heces son moldeadas. Los reflejos pupilares se conservan bastante mientras el animal está en decúbito ventral. Esta posición, paralizado en decúbito ventral pero con la cabeza erguida es relativamente más duradera en el cebú. Se manifiesta una progresiva deshidratación. La enfermedad es habitualmente mortal, pero hay casos leves que manifiestan fenómenos de incoordinación solamente y se recuperan.

En las aves es llamativo el descenso de la cabeza hasta apoyarla en el suelo. El cuello está flácido, las alas separadas de los laterales del cuerpo y presentan parálisis progresiva de las patas. Eso ha originado el nombre de cuello flácido o limberneck.

Curso: en los animales es habitualmente una enfermedad de curso agudo, especialmente cuando la sintomatología es intensa desde el principio. La duración habitual es de tres a siete días y habitualmente termina con la muerte.

Anátomo e histopatología

No se observan lesiones características

Diagnóstico

Clínico

Comprobar la sintomatología y la coincidencia de los datos de anamnesis con la posibilidad de la presencia de esta enfermedad.

Laboratorio

Muestras: sangre y contenido intestinal o heces de los enfermos. Muestras de todos los alimentos sospechosos.

Determinaciones: detectar la toxina en la sangre de los enfermos, luego ver si está la toxina y el germen en el alimento sospechoso y también se puede buscar la presencia de la toxina y el germen en el contenido intestinal de los enfermos.

Procesamiento: se utiliza suero o plasma de la sangre de los enfermos. El alimento se procesa para homogeneizarlo y se filtra.

Detección de toxina: la muestra se fracciona en dos alícuotas. Una de ellas se inoculará directamente y la otra se someterá a 100 ° C durante 10 minutos en un baño de María y se inoculará a otro lote de ratones. Es igual usar 80 ° C durante 30 minutos.

La toxina se detecta inoculando ratones por vía intraperitoneal o subcutánea con 0,5 ml cada uno. Comienzan a morir luego de 6 hs con dificultad respiratoria y arrastre de los miembros posteriores. La misma muestra sometida a baño de María hirviendo durante 10 minutos no producirá alteraciones en los ratones, lo cual comprueba que es una toxina termolábil.

Tipificación de la toxina: se hará una prueba de seroneutralización. Alícuotas de la muestra se unen en un tubo a antitoxina A, en otro a B, etc. de acuerdo a la posible toxina que busquemos. Se las incuba 30 minutos a 37° C para permitir la neutralización y se inocula cada mezcla a un lote de ratones. Se observan los que sobreviven. Son los que corresponden al suero que neutralizó la toxina.

Cultivo: se siembra en medios líquidos para anaerobios previamente purgados: Una muestra normal de alimento o contenido intestinal y una muestra calentada a 80° C durante 10 minutos para destruir la flora no esporulada. Al comprobar desarrollo con producción de gas, se prueba por inoculación si dió toxina.

Pronóstico

Es reservado o grave según la intensidad inicial de la parálisis, el tipo de toxina actuante (el A es en general más grave que el B), la edad de los afectados (es más grave en los de edad avanzada) y el tipo de presentación de que se trate.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a:

1. Neutralizar la toxina circulante, para lo cual se administra gammaglobulina o suero antibotulínico del tipo actuante o un suero polivalente contra los tipos de toxina más frecuentes si no se tipificó la toxina.
2. Evitar nueva absorción de toxina evacuando el contenido intestinal con enemas salinas o purgantes.
3. Asistir la función respiratoria e hidratar por vía endovenosa.

Prevención

La prevención contará con:

1. La supresión del alimento causal o la fuente de toxina del medio ambiente, eliminando los cadáveres del campo, los cuales se depositarán en fosas, se quemarán y enterrarán en un lugar delimitado del campo. Evitar el uso de cualquier alimento con signos de putrefacción o mal estado.

2. Evitar la apetencia de los animales por los restos de cadáveres y huesos suplementando con sales minerales en polvo o en panes para lamer (fosfatos y otros).

3. Vacunar a los bovinos de las zonas en que aparece la enfermedad con vacuna contra el botulismo, que consiste en toxoide de los tipos C y D adyuvados con hidróxido de aluminio o adyuvante oleoso, administrando dos dosis iniciales separadas por 15-21 días y revacunación anual.

4. En el caso de las aves, evitar que queden elementos putrefactos o cadáveres en los que se desarrollen larvas de moscas. Retirar las aves muertas de la cama de pollos. En caso de que se utilice en las huertas la fermentación para producir abonos, evitar el acceso de las aves con alambres de trama fina.

Actuación del veterinario de salud pública

Cuando se presenta un brote de botulismo en personas, el veterinario de salud pública del ámbito municipal, provincial o nacional, habitualmente recibe la comunicación de la sospecha de que un brote se trata de botulismo desde los hospitales en los que se atienden los afectados. En ese caso el agente estatal concurrirá al lugar donde se produjo la ingestión del alimento y tomará muestras oficiales duplicadas de los restos de alimentos consumidos y de los envasados sin abrir que pudieran estar involucrados. Si es sospechoso un alimento de producción industrial, se interdicará la partida y se dispondrá el secuestro preventivo de las latas que estén en las bocas de expendio.

Se dispondrá el análisis de las muestras tomadas y sus resultados se comunicarán en forma urgente a los nosocomios tratantes. Si se comprueba que la causal es una partida, se decomisa la misma para su posterior destrucción. Se interviene la elaboradora del producto en cuestión y se labran actas de todas las actuaciones.

Aspectos zoonóticos del botulismo

El botulismo es una enfermedad común a los animales y al hombre. No es una verdadera zoonosis dado que no se transmite entre el hombre y los animales aunque ambos la padecen

Bibliografía

Basualdo, Coto, de Torres. (2006). Microbiología Biomédica. Editorial Atlante.

Barsanti, J A Botulismo (1996) en Greene. Enfermedades infecciosas en perros y gatos. (542-547).

Giménez, D F y Ciccarelli, A S (1976). *Clostridium botulinum* en Argentina: Presente y futuro. Rev.Asoc. Arg. Microbiol. Vol. 8 N° 2. (82-91).

Harrison T R. Principios de Medicina Interna. 16a. Ed. Vol. I. (2005). Parte VI Enfermedades Infecciosas. Ed. Mac Graw-Hill Interamericana. (1300-1301).

Midura, T. F. (1996). Update: Infant Botulism. Clinical Microbiology Reviews. Vol. 9, N° 2. (119-125).

TIPOS DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Tipo	Hospedador Principal	Toxinas
A.....	Hombre.....	A
B.....	Hombre.....	B
C alfa.....	Aves.....	C1 C2
C beta.....	Bovino-Visón.....	C2 D
D.....	Bovino.....	D C1
E.....	Hombre.....	E
F.....	Hombre.....	F
G.....	Hombre.....	G

Capítulo 6

Tétanos

Carlos F. Amasino

Definición

El tétanos es una enfermedad infecciosa caracterizada por la presentación de contracciones tónicas progresivas en toda la musculatura esquelética precedidas por un período de hiperexcitabilidad, accesos de contracción acompañados de sudoración, dificultad respiratoria progresiva y muerte, producida por la acción de la toxina del *Clostridium tetani*.

Presentación

Es una enfermedad de distribución mundial ya que el germen se encuentra en el suelo y es ingerido, transita y se multiplica en el tracto intestinal, especialmente de los herbívoros y se elimina con la materia fecal, manteniéndose en forma esporulada en el suelo. Es así especialmente peligrosa la contaminación de heridas con tierra de corrales o que contenga materia fecal de animales.

Etiología

El tétanos es producido por el *Clostridium tetani* que ingresa en las heridas adecuadas, se multiplica en el lugar sin invadir los tejidos y produce una potente toxina que absorbida por el organismo va a ser la responsable de la sintomatología.

El *Clostridium tetani* pertenece al género *Clostridium*. Es un bacilo largo y delgado que mide 0,4-0,6 μm de diámetro por 3-6 μm de largo. Es móvil por flagelos peritricos. Esporula con un esporo característicamente terminal y deformante que le da al germen esporulado la forma de palo de tambor, plectro o raqueta.

El germen es Gram +, anaerobio estricto, desarrolla en medios como el caldo Tioglicolato, Tarozzi o Hibbler y es favorecido en su desarrollo por los reductores como el hierro, la glucosa y la cisteína. Produce una potente exotoxina que se libera al medio cuando ya existe un principio de lisis de las células bacterianas, la cual es de naturaleza proteica, de acción

específica y termolábil, denominada toxina tetánica. Esta toxina consta de tres fracciones: la tétanoespasmina o neurotoxina, la tétanolisina o hemolisina y una fibrinolisisina. Existen 10 cepas diferentes antigénicamente del germen, de las cuales 9 son móviles, o sea presentan antígenos O y H y una es inmóvil, pero todas producen la misma toxina la cual es neutralizada por el mismo antisuero.

La acción de estas toxinas es la siguiente: la más importante y responsable de la sintomatología es la tétanoespasmina o neurotoxina, la cual segregada en el lugar de la lesión es absorbida por vía sanguínea, linfática y nerviosa. En general, la más importante es la vía sanguínea, que la hace circular por todo el organismo, pero también ocurre por las otras dos vías, las cuales toman importancia en los tétanos localizados. Una vez que la toxina circuló, se fija en las sinapsis neuromusculares, interneuronales y también se registra una acción sobre los cuerpos neuronales bajando el umbral de excitación, por lo cual en el tétanos se presenta una hiperestesia e hiperreflexia. En la placa neuromuscular la toxina tiene una acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina una vez que esta es liberada para permitir el pasaje del impulso nervioso. Este sigue pasando y la contracción se mantiene un tiempo mayor al normal permitiendo así contracciones más persistentes. Además la toxina también es capaz de impedir la inhibición de la contracción de los músculos antagonistas, por un mecanismo de bloqueo de la glicina, produciéndose así la contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas. También impide la liberación de mediadores inhibidores en la médula espinal como el GABA (gamma amino butírico) y la citada glicina, lo que facilita la liberación de impulsos nerviosos.

La tétanolisina o hemotoxina produce en los medios de agar sangre, incubados en anaerobiosis primero una hemólisis α que en 24 horas pasa a hemólisis completa. En las heridas puede actuar como un factor de difusión, al igual que la fibrinolisisina.

Especies susceptibles

Las especies susceptibles al tétanos son los mamíferos, en primer lugar el equino, que es muy susceptible, al igual que el hombre y el cerdo. Luego vienen los rumiantes, siendo los rumiantes lactantes y jóvenes bastante susceptibles, pero los adultos, sobre todo en la especie bovina, adquieren inmunidad con el tiempo, encontrándose en su sangre anticuerpos antitetánicos, debido a que la fermentación en los preestómagos permite la multiplicación del germen y la producción de fracciones tóxicas, las cuales una vez llegadas al intestino delgado son digeridas, pero sus subproductos se absorben en el mismo, produciendo una inmunización desde el intestino. En el equino, este fenómeno, si bien se produce en el ciego, no puede ser aprovechado por el animal, dado que al ciego le sigue el resto del intestino grueso, el cual no permite la absorción de las fracciones tóxicas proteicas. Los carnívoros son naturalmente menos susceptibles, siempre respetando la relación de que los más jóvenes son más susceptibles que los más grandes. Así, en perros, los cachorros pueden presentar casos de

tétanos generalizados muy graves, pero en los adultos pueden presentarse tétanos localizados, que en algunos casos generalizan. En otros carnívoros, como los gatos, es muy difícil hallar la enfermedad. En el extremo opuesto están las aves, las cuales son prácticamente resistentes. Parecen no tener receptores adecuados para la toxina y existen escasísimos reportes de haber logrado inducir experimentalmente la enfermedad con dosis muy altas de toxina.



Tétanos en un equino © Amasino

Patogenia

Los esporos del *Clostridium tetani* se encuentran en el suelo, especialmente en el de los corrales, donde existe abundancia de materia fecal de herbívoros, las tierras de jardín cuando están abonadas con estiércol así como las huertas, porque son elementos mucho más ricos en esporos que otros suelos más áridos y arenosos. El germen va a ingresar al organismo por una herida. Esta herida debe reunir características especiales para que el microorganismo encuentre las condiciones necesarias para su desesporulación y producción de toxinas. Las heridas ideales para producir tétanos, denominadas comúnmente heridas tetanígenas, son las heridas punzantes, dado que son profundas y cerradas, lo cual evita la posibilidad de ser aireadas, las producidas por clavos o elementos oxidados, dado que el hierro en que ya empezó la oxidación tiene un fuerte poder reductor, o sea que para continuar su oxidación fija el oxígeno y reduce el ambiente, creando un medio anaerobio y las contaminadas o sucias con tierra, ya que la tierra tiene acción reductora y porta bacterias aerobias y microaerófilas que

consumen el oxígeno contribuyendo a crear la anaerobiosis, además de distraer a las defensas y la fagocitosis.

Dentro de las heridas que habitualmente se deben considerar potencialmente tetanígenas en la práctica clínica se encuentran:

1. Las clavaduras y dentro de ellas el clásico “clavo de calle” de los equinos, en la que el clavo, al perforar las partes blandas del casco deposita el germen en forma profunda en las sinoviales de la tercer falange, lugar de difícil abordaje e ideal para el tétanos.

2. Las heridas de castración, en las cuales el cordón testicular se retrae luego de su corte y queda cubierto en el canal testicular, lo cual al cicatrizar la herida, lo deja en un ambiente anaerobio, que permitirá el desarrollo de los esporos del *Cl. tetani* si estos contaminaron el cordón.

3. Las pinchaduras con espinas de plantas punzantes, en las cuales a veces queda la punta de la espina clavada.

4. Las inyecciones profundas contaminadas, especialmente cuando estas llevan sustancias inhibitoras de las defensas como los corticoides de depósito. Estas inoculaciones deben hacerse cuidando especialmente la asepsia de la piel, depilándola y desinfectando con alcohol yodado ya que el corticoide inhibe específicamente la reacción inflamatoria defensiva, coincidentemente con la circunstancia de que estos productos se inyectan en forma profunda e infiltrativa en las algias de columna, articulares o inflamaciones sinoviales.

5. Heridas punzantes internas intestinales (espinas, parásitos) o esofágicas.

6. Mordeduras de perros u otro tipo de animales que inoculan profundamente la tierra o suciedad superficial y por consiguiente los esporos en el tejido.

7. Método de descole por compresión con bandas de goma (elastrato) ya que si debajo de la banda compresora queda suciedad, humedad y esporos, estos germinan y producen toxina.

8. Las cicatrices umbilicales infectadas y húmedas y los restos de cordón umbilical en dichas condiciones, en las que desarrolle el germen y produzca toxina (tétanos neonatal).

9. Maniobras obstétricas y abortivas contaminadas.

En la herida tetanígena, una vez alcanzada la anaerobiosis, el *Clostridium tetani* desesporula y pasa a la forma vegetativa, se multiplica y una vez completada esta fase de multiplicación activa comienza la liberación de toxina, permaneciendo el germen en el lugar de entrada, sin invadir. La toxina se absorbe por vía sanguínea, linfática y nerviosa. La toxina absorbida por vía hemática circula y va a originar el tétanos descendente, que aparece habitualmente en las especies más susceptibles. Es la forma de presentación en el equino, en el cual la toxina circulante comienza a actuar de acuerdo a la distinta sensibilidad de los grupos musculares y las contracciones comienzan en la cabeza y se extienden luego hacia abajo por el cuello, lomo, extremidades y abdomen.

En cambio cuando la absorción es lenta por los tejidos o nervios de la zona, aparecerá el tétanos ascendente, con fenómenos inicialmente localizados en la zona de la herida, que se expanden en forma ascendente. Se observa a veces en caninos adultos.

Tétanos criptogénico o criptogámico se denomina al tétanos en que no se logra encontrar la herida donde se produce la toxina.

Tétanos recidivante es aquel en el cual luego de aparecer la sintomatología, se logra la recuperación, pero la enfermedad reaparece, indicando que persiste la fuente de toxina original y que no se ha logrado inmunidad contra la misma.

Período de incubación

Es relativamente largo, aproximadamente de 10-15 días, aunque hay casos en que se da en una semana y otros que tardan más de dos meses.

Sintomatología

En los equinos comienza con un período prodrómico en el que se observa hiperexcitabilidad e hiperreflexia. El animal está inquieto, deambula, está atento a los ruidos, los cuales busca orientando las orejas, y a los movimientos, a los cuales reacciona exageradamente. Muestra un estado general de ansiedad. Estos prodromos duran desde algunas horas hasta un día.

La sintomatología típica comienza en la cabeza con la aparición del tercer párpado, que en el equino puede llegar a cubrir la mitad del ojo y la contracción de los músculos de la cara y cabeza. Las orejas permanecen erectas, se marcan los músculos faciales y se contraen fuertemente los labios. Los ollares se dilatan, marcándose el contorno de las fosas nasales. Los músculos de la masticación también aumentan su contracción, especialmente los maseteros, por lo cual la boca permanece fuertemente cerrada (trismus mandibular) y la cabeza comienza a orientarse hacia arriba al iniciarse la contracción de los músculos del cuello, con predominio de los extensores. Hay estiramiento de las comisuras labiales. Los contornos musculares se van haciendo más marcados y la contracción se extiende al dorso y lomo, elevándose la cola, la cual queda con el pelo pendiente con aspecto de trompa y en algunos casos puede lateralizarse levemente. Comienzan a marcarse los espacios intercostales al contraerse los músculos respectivos y el abdomen y los flancos se contraen semejando una espiración forzada.

Los miembros comienzan a separarse y luego de una dificultad de movimientos inicial con tendencia al apoyo en pinza comienza una seria dificultad e imposibilidad después para retroceder o dar vuelta, perdiéndose en último término la capacidad de avanzar.

La amplitud inspiratoria se hace progresivamente menor. El grado de contracción general aumenta luego de breves ataques convulsivos acompañados de profusa sudoración (en climas fríos se aprecia desprendimiento de vapor). En medio de uno de los accesos de aumento de contracción el animal cae en contracción manteniendo en el aire los miembros que quedan hacia arriba y luego de un período relativamente corto en que la respiración es

predominantemente diafragmática, muere en contracción. La rigidez cadavérica es notable e inmediata y se registran temperaturas rectales elevadas hasta un lapso posterior a la muerte, atribuidas al calor generado por la contracción.

La dificultad en la deglución y alimentación y la imposibilidad de toser o expectorar habitualmente complican el cuadro de la enfermedad y las posibilidades de recuperación. El tétanos descendente es similar en el resto de las especies.

En el tétanos ascendente, la zona que primero se contrae es aquella donde está la herida tetanígena y esta contracción se va extendiendo y ascendiendo. En algunos casos luego se generaliza y en otros queda circunscripta al lugar y puede detenerse con el tratamiento. Esta forma se presenta en los menos susceptibles.

Curso

El curso clínico dura entre 3 y 21 días. En los equinos el curso es más corto habitualmente en los pura sangre.

Diagnóstico

Está basado en la anamnesis y la observación clínica. La sintomatología es evidente a la inspección. Se deberán recabar datos sobre heridas u operaciones en las últimas semanas previas a la enfermedad.

Dentro de las pruebas de laboratorio, se puede contar con la detección de la toxina circulante en sangre, inoculando a ratones y observando la sintomatología, efectuando pruebas de neutralización, coloreando y observando al microscopio material de la herida y cultivando este mismo en medios para anaerobios.

Terapéutica

El tratamiento estará orientado a lo siguiente:

1. Evitar la fijación de nueva toxina, para lo cual se debe neutralizar la toxina circulante con suero antitetánico o gammaglobulina antitetánica: se administrarán 100.000 UI de antitoxina tetánica para un equino, pudiendo utilizarse la vía endovenosa, intramuscular o subcutánea. Se debe recordar que el suero es incapaz de neutralizar la toxina ya fijada. Sólo neutraliza la circulante.

2. Evitar en lo posible la producción de nueva toxina en el foco tetanígeno, eliminando al germen. Para lograr esto: 1.- se administrarán por vía intramuscular profunda 1.100.000 UI de penicilina cada 100 kg de peso (para un equino adulto es habitual administrar 5.000.000 de UI

de penicilina) o 4-8 mg por kg de peso de oxitetraciclina. Ambos productos presentan formas de acción persistente que pueden asegurar nivel terapéutico durante 3-4 días. En pequeños animales puede emplearse el metronidazol. 2.-Luego de tranquilizar al animal (ver más abajo), ubicar la herida tetanígena, limpiarla quirúrgicamente y desinfectarla con oxidantes como agua oxigenada (H₂O₂) o permanganato de potasio (KMnO₄) para crear un ambiente oxigenado desfavorable al agente causal.

3. Evitar en lo posible el desencadenamiento de nuevos ataques de contracción, para lo cual es ideal colocar al enfermo en un galpón o box, evitar las excitaciones o ruidos fuertes, mantenerlo en penumbra y administrar tranquilizantes, especialmente antes de manipularlos o intentar darles de beber o comer, ya que como está sediento y hambriento, la presencia del agua y alimento lo excitan. Se busca lograr además una cierta relajación de los músculos masticatorios.

4. Administrar 1 dosis de vacuna antitetánica por vía subcutánea o intramuscular, a los efectos de que, si el animal vive lo suficiente, pueda crear su propia inmunidad frente a la toxina, lo que será de gran importancia en la recuperación. A los 7 días se administrará una segunda dosis y a los 14 una tercera. La toxina tetánica que el enfermo tiene circulando, pese a tener todas las condiciones estructurales para ser antigénica, en la práctica no lo es (prueba de ello es la existencia del tétanos recidivante y algunos experimentos que prueban esta falta de inmunización habitual con toxina activa) por lo cual tétanos de larga duración clínica no dan inmunidad.

5. Disponer otras medidas de sostén general, como puede ser la administración de soluciones parenterales si no se lo puede alimentar.

Pronóstico

Es siempre grave, aun cuando la evolución parezca en un principio favorable, hasta que no se evidencie una recuperación de movimientos, la posibilidad de un acceso de contracción, caída y muerte están siempre latentes. Dentro de la gravedad del pronóstico, éste es más favorable si la evolución del grado de contracción es inicialmente lenta.

Profilaxis

Está basada en la vacunación, la limpieza de las heridas y maniobras quirúrgicas y la prevención rápida en caso de heridas peligrosas en animales no vacunados, a saber:

1. El plan de vacunación contra el tétanos consiste en administrar tres dosis iniciales de vacuna antitetánica con 15-30 días de intervalo cada una y un refuerzo por año durante tres años (tres dosis iniciales y tres anuales). Se comienza cuando el animal está en condiciones de responder y ya perdió la inmunidad materna, o sea alrededor de los tres meses de edad. La

vacuna antitetánica es toxoide o anatoxina tetánica, que se elabora detoxificando la toxina, que es única antigénicamente, con formol. La antigenicidad se aumenta utilizando coadyuvantes como el hidróxido o fosfato de aluminio, por lo cual las vacunas se agitarán muy bien antes de administrarlas. La vía de administración es subcutánea o intramuscular.

2. Ante heridas o intervenciones quirúrgicas se prevendrá el tétanos de la siguiente forma:

A. Si el animal herido o a operar está fehacientemente vacunado contra el tétanos, sólo se administrará 1 dosis de refuerzo de vacuna antitetánica, pudiendo agregar otra a los 7 días.

B. Si el animal herido o a operar no está vacunado, se administrarán 5.000 a 10.000 UI de suero antitetánico o gammaglobulina antitetánica para tener una protección rápida y 1 dosis de vacuna, con otra jeringa y en otro lugar del animal. Se repetirá la vacuna a los 7 y 15 días.

Bibliografía

Middlebroock, J. L.; Dorland, R. B. Bacterial Toxins: Cellular Mechanisms of Action. Microbiological Reviews. Vol. 48. N° 3. 212-214. Set. 1984.

Swartz M N: Clostridium: Tétanos. En Davis-Dulbecco-Eisen-Ginsberg. Tratado de Microbiología. 1984. Ed. Salvat. (8582-584)

Arenas G N, Fernández R A, Ciccarelli A S. Clostridium tetani, C. difficile, C. botulinum. 2006. En: Basualdo, Coto, de Torres. Microbiología Biomédica. 2ª. Edición. Ed. Atlante. (446-458).

Capítulo 7

Leptospirosis

Carlos F. Amasino

Definición

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa, zoonótica, aguda o crónica, caracterizada por la presentación de fiebre, ictericia, afección hepática y renal, abortos y eventuales afecciones oculares, producida por serovariedades de la *Leptospira interrogans*.

Sinonimias

Enfermedad de Weil, Enfermedad de Stuttgart, Oftalmía periódica, Ceguera de la luna, Iridociclitis recidivante.

Etiología

El agente causal de esta enfermedad es la *Leptospira interrogans*. Este microorganismo está clasificado dentro del Orden *Spirochaetales*, Familia *Leptospiraceae*, Género *Leptospira*.

El género *Leptospira* comprende las Especies *L. interrogans* (patógenas) y *L. biflexa* (saprófitas). Según la clasificación serológica existen 225 serovares o serovariedades de leptospirosis, los cuales se agrupan en serogrupos.

Esta clasificación es la que se utiliza, a pesar de existir una clasificación genética efectuada por estudios de ADN. (1)

Dentro de las más importantes se encuentran *L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. hardjo*, *L. canicola*, *L. wolfii*, *L. grippityphosa*, *L. tarasovi*, *L. ballum*, *L. bataviae*, *L. autumnalis*, etc.

Morfología y características

Las leptospirosis son microorganismos aerobios, móviles, finos, con forma alargada espiralada, que miden 0,1-0,3 µm de ancho x 3-30 µm de largo.

Presentan un eje axial formado por dos filamentos unidos entre sí sobre el que se enrollan las denominadas espiras primarias. En cada extremo están las espiras secundarias.

Para visualizarlas en fresco, en muestras líquidas (orina centrifugada, medios de cultivo líquidos), se las debe observar con microscopía de fondo oscuro. El fondo oscuro u observación en campo oscuro, se logra utilizando en el microscopio óptico condensadores de campo oscuro de tipo cardioide o paraboloide. Estos condensadores envían la luz en forma tangencial, de modo que ésta no entre al objetivo del microscopio si no es reflejada al chocar con los microorganismos que se encuentran en la gota de líquido. El germen se ve iluminado en un fondo oscuro por efecto Tyndall. De esta forma se las ve en movimiento, con aspecto de signo de interrogación, gancho o percha. (2)

Observación por coloración: se pueden colorear con coloración de Giemsa concentrado, Rojo Congo o Impregnación argéntica con colorantes a base de plata como las coloraciones de Fontana, Levaditti y Warthin-Starry.

Cultivo: Se emplean medios líquidos como el de Stuart (asparagina, cloruro de amonio, magnesio y sodio, fosfatos, glicerina, agua destilada, Rojo de fenol y suero de conejo pH 7,2-7,4), el de Korthoff (peptona, Cloruro de sodio, potasio y calcio, fosfatos, carbonato, suero de conejo, pH 7,2-7,4) o medio Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris o EMJH con Albúmina bovina y Tween 80. También hay medios semisólidos para mantenimiento de cepas, como el de Fletcher (peptona, extracto de carne, NaCl, agar 1,5%, agua destilada y 10 % de suero de conejo). Las *Leptospiras* se cultivan a 29,5 ° C (de 28 a 30 °C).

Sus factores de patogenicidad y citotoxicidad se deben a lipasas, fosfolipasas y hemolisinas, aunque su mecanismo de acción no está del todo dilucidado.

Con respecto a resistencia son lábiles a la desecación, la luz ultravioleta y el pH ácido

Patogenia

Las leptospiras ingresadas a través de mucosas, tracto digestivo, piel erosionada o macerada, etc., llegan a la circulación sanguínea y comienzan a circular y multiplicarse. Esta es la fase de leptospiremia, que dura 7 a 10 días, momento en que la aparición de anticuerpos aglutinantes y líticos las elimina de la sangre. Luego de una semana pasan a invadir los tejidos especialmente el hepático y el renal en la zona glomerular y de los tubos contorneados, apareciendo en la orina a partir de la tercer semana (fase de leptospiruria).

En el hígado pueden producir lesión celular e inflamación, con compromiso de la circulación de bilis y en algunos casos intensa ictericia (como en la enfermedad de Weil del hombre y su equivalente en el perro), acompañada de hemorragias tisulares. En los riñones ocasiona una glomérulonefritis, con aparición de hematuria, cilindruria, leucocitosis, un cierto grado de hemoglobinuria y bilirrubinuria, aparición de sales biliares si hay también afección hepática y disfunción depurativa, con uremia proporcional al grado de afección tubular y falla en la

capacidad de concentración de la orina. El grado de nefritis condiciona la aparición y gravedad del síndrome urémico.

En el equino puede producirse una afección ocular uni o bilateral, con afección de los procesos ciliares, iris y coroides, que tiene la característica de iniciarse, progresar y luego regresar involucionando a una aparente curación, para luego reaparecer y repetir el proceso, hasta una ceguera o una curación. Esto le ha dado el nombre de Iridociclitis recidivante equina, oftalmía periódica, fluxión periódica, uveítis recurrente equina o "ceguera de la luna". Esta presentación se ha visto muy raramente también en los perros.

Las leptospiras pueden producir abortos, cuando invaden al feto en las fases avanzadas de la preñez, matándolo en forma aguda, con lesiones ictérico-hemorrágicas y una afección importante de las adrenales, las cuales no liberan corticoides que iniciarían la expulsión del feto muerto, el cual es entonces retenido de 1 a 7 días, expulsándose luego macerado y sin retención placentaria. Se asocia esta capacidad abortígena al tipo de placenta de la especie animal afectada. Las placentas con más capas no dejan pasar los anticuerpos al feto, por lo cual las leptospiras lo atacan sin intervención de los anticuerpos que las destruirían. Esto pasa con las hembras que tienen placentas epiteliocoriales (yegüa, cerda) o inicialmente epiteliocoriales que pasan luego a ser sindesmocoriales (vaca) al avanzar la preñez. En las endotelicoriales, en que pasan leptospiras pero puede pasar un cierto grado de anticuerpos es más raro el aborto pero se puede producir la muerte perinatal de algunas crías (perras). En las hemocoriales (mujer, hembras de roedores) el pasaje de anticuerpos neutraliza las leptospiras y no hay acción abortiva. Flacidez de la ubre y estrías hemorrágicas en la leche de las vacas han sido descritas ocasionalmente en esta enfermedad.

Epizootiología

Presentación y distribución de la enfermedad y de los serovares causantes

La leptospirosis es una enfermedad que depende de los siguientes factores para transmitirse:

1. Presencia de animales infectados eliminadores por orina de los serovares patógenos (ratones, ratas, perros, cerdos, etc.)
2. Presencia de agua donde las leptospiras eliminadas se van a mantener viables (se acepta que sin multiplicarse) un cierto tiempo (1 a 2 semanas), favorecidas si el agua es quieta, ligeramente alcalina o neutra, con materia orgánica y si hay poca radiación ultravioleta del sol.
3. Presencia de hospedadores susceptibles que se infecten por ingestión, contacto de mucosas o de la piel macerada con el agua contaminada. Las inundaciones son la catástrofe natural que resulta ideal para la aparición de casos de leptospirosis, debido a que las cuevas y refugios de los roedores se inundan y éstos salen, su orina contamina el agua y las personas y los animales se mojan o ingieren el agua contaminada, con un amplio contacto de piel, mucosas, ojos, etc. con las leptospiras presentes en el líquido. También ciertas actividades

humanas como la natación, cultivo de arroz, minería, cría de cerdos, defensa civil, veterinaria, recolección de residuos y cosecha manual de caña de azúcar donde hay un amplio contacto con el agua que puede portar leptospiros, son de riesgo para contraer la enfermedad. A nivel social, los asentamientos urbanos conocidos como “villas miseria”, “favelas”, etc. por no tener recolección de residuos ni buenos drenajes, permiten que haya acumulación de basura, proliferación de roedores y animales vagabundos, con riesgo de esta enfermedad.

Excepcionalmente se puede transmitir por vía venérea, transfusiones y semen conservado.

En épocas normales hay una cierta prevalencia mayor de la enfermedad en épocas calurosas por mayor actividad de los portadores y de las personas en los parques, arroyos, lagos, etc. En general la casuística aumenta en primavera-verano por aumento del alimento, mayor actividad de roedores, afluencia aumentada a los parques y actividades de natación y recreacionales en humanos y mascotas. Los hábitos de marcación con orina y olfateo en los perros favorece el contacto con orina contaminada con leptospiros.

Las serovariedades de distribución más amplia son aquellas adaptadas a algunas especies que las portan y distribuyen, por ejemplo:

L. icterohaemorrhagiae: portada habitualmente por los roedores (ratas y ratones) que la mantienen y diseminan por su orina, produce sintomatología grave icterica y hemorrágica en el hombre (conocida como enfermedad de Weil), en perros especialmente en los jóvenes y también en bovinos y equinos.

L. canicola: portada habitualmente por los perros, en los cuales provoca la enfermedad de Stuttgart, produce habitualmente un síndrome nefrítico, con uremia, nefritis o nefrosis y ulceraciones en la mucosa bucal, afectando a perros adultos. También tiene importancia en las infecciones de bovinos y porcinos.

L. hardjo (se la considera adaptada al bovino), *L. bratislava* (serogrupo *Australis*) se la considera adaptada al equino) (3).

La distribución más habitual por especie animal es:

En los bovinos: *L. hardjo*, *pomona*, *canicola*, *icterohaemorrhagiae*, *wolfii*, *grippotyphosa*, *tarasovi*.

En los perros: Leptospiras “mayores”: *L. canicola* e *icterohaemorrhagiae* y Leptospiras menores”: *L. grippotyphosa*, *ballum*, *pomona*, *bataviae*.

En los porcinos: *L. tarasovi*, *pomona*, *canicola*, *autumnalis*

En los gatos: se ha comprobado infección por *L. canicola*, *bataviae*, *pomona* y *grippotyphosa*. Tienen mayor resistencia natural y el porcentaje de infección es bajo, aunque existe. La casuística sintomática es menor, bastante rara y se ve en jóvenes.

En los equinos: *L. pomona*, *icterhaemorrhagiae*, *grippotyphosa* y *bratislava*.

Período de incubación

En los bovinos de 3 a 14 días y en el perro 5 a 20 días. En algunos casos puede ser más extenso, de 3 a 30 días.

Sintomatología

En forma general la leptospirosis cursa con fiebre, ictericia, nefritis, hematuria, abortos, afección ocular, meníngea, uremia y muerte.

En los caninos existe una forma aguda icterica y se presenta fiebre, debilidad muscular y decaimiento, ictericia intensa, inflamación hepática, nefritis, hematuria, cilindruria, úlceras bucales, hemorragias, meningitis y muerte. La forma icterica aguda es habitualmente ocasionada por la *L. icterohaemorrhagiae* y frecuentemente es mortal en caninos jóvenes.

En las formas subagudas o crónicas, frecuentemente ocasionadas por *L. canicola*, se observa fiebre o hipotermia, uremia, nefritis, úlceras y aliento amoniacal en perros adultos o viejos, con pronóstico relacionado a los niveles de uremia y funcionamiento renal.

Se presentan alteraciones digestivas variables y hemorrágicas. Abortos o muerte perinatal de cachorros de hembras infectadas.

Las infecciones por otros serovares, especialmente *L. Pomona*, son habitualmente subclínicas y presentan portación y eliminación del agente.

La leptospirosis es más común en los caninos machos. También se la puede clasificar en las siguientes tres presentaciones:

Hemorrágica hiperaguda (*L. icterohaemorrhagiae*): Fiebre, adinamia, hemorragias pulmonares estrelladas y digestivas, muerte.

Ictérica aguda (*L. icterohaemorrhagiae*): Fiebre, adinamia, ictericia notable, hemorragias digestivas, hematuria, muerte.

Urémica crónica (*L. canicola*): nefritis con daño extenso, uremia alta (1 a 3 g x litro o 100 a 300 mg x 100 ml o dl, con respecto a un valor normal de 0,3-0,4 g x litro o 30-40 mg x 100 ml o dl), estomatitis ulcerativa, aliento desagradable, enteritis hemorrágica, coma y muerte. También aumenta la creatinina, superando el valor normal que debe ser menor de 1.6 mg/dl (< 1.6 mg x 100ml)

En los bovinos se presentan abortos con feto habitualmente grande (6-9 meses de gestación), el cual presenta lesiones de ictericia y hemorragias, está macerado por la expulsión retardada, sin retención placentaria. Raramente estrías hemorrágicas en la leche y flacidez mamaria, fiebre, leve ictericia y hematuria transitoria.

En los equinos se pueden presentar abortos, hepatitis e iridociclitis recidivante. En los porcinos, abortos. En los gatos es de rara presentación, si ocurre es en los jóvenes.

Diagnóstico

La sospecha clínica de leptospirosis nos orientará a complementar el cuadro con los datos de la patología clínica: hemograma, dosaje de bilirrubina, uremia, creatininemia, análisis de orina (nefritis con hematuria, cilindruria, hemoglobinuria, bilirrubinuria, etc.) y la realización de estudios etiológicos y serológicos para su confirmación.

La determinación etiológica por aislamiento se hace sembrando en forma estéril un medio de Stuart, Korthoff o Ellinghausen contenido en un frasco ampolla con tapón perforable con una muestra de sangre (obtenida durante la primer semana de la enfermedad) u orina asépticamente recolectada (a partir de la tercer semana), incubándolo a 29 °C y observando una gota del cultivo en microscopio de campo oscuro para ver si desarrolló el agente. También se cuenta con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La detección de anticuerpos en un título compatible con la enfermedad es la prueba habitual para usar en la clínica siendo la prueba válida de referencia la aglutinación microscópica con leptospiras vivas de los serogrupos de importancia clínica. Esta prueba se denomina Prueba de Microaglutinación, prueba de Martin y Petit o MAT.

La prueba tiene una primer parte (Tamiz o “screening”) en que se ve si hay positividad a un serovar (si no hay positividad la prueba ya se da por negativa) y una segunda parte (Titulación) que se hace en caso de haber obtenido un resultado positivo contra algún serovar, en que se prueba si el título de anticuerpos contra ese serovar alcanza el valor considerado de infección. Este título de infección, como regla general, es de 1/1000. Es en muchos casos necesario tomar decisiones con una sola prueba, pero se debe considerar que en esta enfermedad se debe realizar una segunda a los 15- 21 días de la primera para evaluar el aumento de títulos que caracteriza a la infección (conversión de anticuerpos).

Prueba de Microaglutinación con leptospiras vivas (6)

Muestra: suero del animal a estudiar

Componente conocido: cultivos de leptospiras vivas de serogrupos habituales en la especie animal de la cual se sacó la muestra

1. Tamiz o “screening”: diluir el suero 1/50, colocar en tubos de hemólisis (0,2 ml) y agregar 0,2 ml de cultivo de serovares de leptospiras distintos en cada uno. Incubar 90 a 120 minutos a 29 ° C. Tomar una ansada de cada mezcla y colocar en portaobjetos y observar en campo oscuro. Positivo (+): se ve aglutinado el 50 % o más.
2. Titulación: con diluciones 1/250, 1/500 y 1/ 2500 del suero, se repite la técnica, sólo con el cultivo de leptospiras que dio positivo.

1/1000 es título de infección (en una sola prueba: lo ideal es repetirla a los 15-21 días para ver la conversión de anticuerpos).

Existen otras pruebas con antígenos muertos utilizadas como tamiz, como la TR. El nombre deriva de Antígeno Termorresistente y se realiza en placa enfrentando 50 µl de antígeno TR a 50 µl de suero problema, mezclando y observando si aglutina en 4 minutos. Se realizan testigos con un suero positivo, uno negativo y con solución fisiológica. La Inmunofluorescencia indirecta puede usarse para detectar anticuerpos. Se han usado también la Fijación de Complemento y el Elisa.

Tratamiento

El tratamiento etiológico contra la leptospirosis está basado en el uso de antibióticos como la penicilina (11 a 22.000 UI x kg) más estreptomycin. También es eficaz la Doxiciclina (50 mg: dosis diaria oral en caninos), la cual al excretarse casi exclusivamente por vía intestinal, funciona en pacientes con disfunción renal. No debe usarse durante la preñez, período de dentición, 2ª mitad del embarazo, lactancia y animales muy jóvenes, puesto que puede causar coloración permanente de los dientes, así como retraso en el desarrollo de los huesos. El tratamiento etiológico se complementará con apoyo a la diuresis, dietas hiponitrogenadas, etc. de acuerdo a la presentación sintomática.

Profilaxis

A nivel higiénico se debe realizar el saneamiento de zonas inundables, evitar los asentamientos poblacionales, evitar la acumulación de residuos ya que allí aumentarán los roedores, efectuar control de roedores, etc. A nivel laboral observar la protección indumentaria (uso de botas impermeables, guantes) y a nivel recreacional no ingerir ni bañarse en aguas contaminadas.

Existen vacunas en uso para animales pero no es habitual la vacunación en el hombre.

Vacunación contra la leptospirosis

Existen vacunas preparadas con leptospiras muertas que incluyen los serovares más importantes para la especie a la que están destinadas. Están disponibles para caninos, bovinos y porcinos. También se pueden preparar vacunas con cepas autóctonas luego de tipificar la causa de un brote.

Para los caninos: Son líquidas. Inactivadas. Con serovariedades L. canícola y L. icterhaemorrhagiae. Algunas marcas incluyen además grippotyphosa y pomona

Aplicación: Habitualmente a los 75 días, como diluyente del 1er refuerzo (2a. dosis) de Moquillo-Hepatitis o en vacunas polivalentes. Revacunación: semestral o anual. Dosis habitual 1 ml.

Para los bovinos, porcinos y ovinos: Incluyen 5 o 6 serovares: pomona, canícola, hardjo, grippotyphosa e icterohaemorrhagiae o L. Canícola, pomona, hardjo, icterohaemorrhagiae, grippotyphosa, tarasovi, wolfii. Inactivadas. Pueden estar Adyuvadas con hidróxido de aluminio. Dosis 2 o 3 ml sc o im. Vacunar antes o después del servicio y se repite anualmente.

Hay vacunas combinadas habitualmente con *Campylobacter* (*Campylobacter fetus* más *Leptospira interrogans* Serovares pomona, canícola, hardjo, grippotyphosa e icterohaemorrhagiae).

La leptospirosis en el hombre. Aspectos zoonóticos.

En el hombre la leptospirosis se presenta especialmente en épocas cálidas por aumento de actividades recreacionales con agua como la natación en agua dulce contaminada. Resulta una enfermedad de riesgo laboral de grado variable para todas las actividades que se realizan en contacto con el agua que pueda contener leptospiras eliminadas con la orina de animales: cultivadores de arroz, mineros, cortadores de caña de azúcar, criadores de cerdos, obreros de alcantarillas, soldados de infantería, recolectores de residuos, veterinarios y personal de defensa civil en las épocas de inundaciones.

Es de gran importancia recordar que en las inundaciones se debe esperar la aparición de casos de esta enfermedad, tanto en personas como en animales.

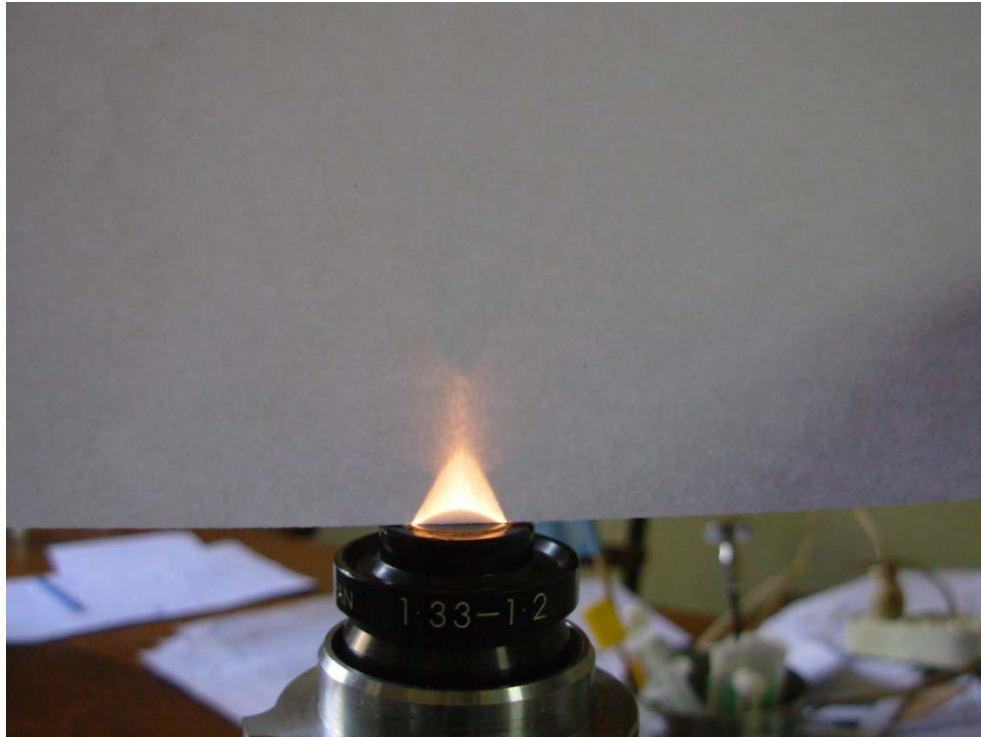
La enfermedad cursa con fiebre, mialgias, cefalalgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, decaimiento, anemia e hiperemia conjuntival. Más adelante puede aparecer ictericia e insuficiencia renal de leve a grave. Puede presentarse hemorragias y neumonía. (7)

Bibliografía

- (1) Brihuega, BF. Leptospirosis: Diagnóstico y tipificación. 2008. Temas de Zoonosis IV. Cap 23 (221-227) AAZ. 1ª. Ed. Bs As. Argentina.
- (2) Petruccelli, MA Microscopía. En Microbiología Veterinaria. Stanchi y col. 2007. Ed Intermedica. (35-39)
- (3) Health, S.E. y Johnson, R. Leptospirosis. Boletín técnico Pfizer Sanidad Animal. Buenos Aires. Argentina.
- (4) Bernardes, Mariano. <http://www.bernades.com.ar/servicios-a-profesionales/documentos-para-profesionales/uveitis-en-equinos-y-animales-pequenos.html>
- (5) Uveitis recurrente equina: Zapata, Gustavo. ANALECTA VETERINARIA 2004; 24 (2): 29-34.

(6) Caminoa R A, Alt M. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de leptospirosis. 1984. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol. XVIII, N° 2 (353-365).

(7) Seijo, Alfredo Leptospirosis. 2008. En Cecchini E, Gonzalez Ayala S. Infectología y Enfermedades Infecciosas. 1ª. Ed. Journal. Buenos Aires. Cap. 98. (669-672).



Cono de iluminación del condensador de campo oscuro sobre una hoja de papel perpendicular a la superficie.

Capítulo 8

Tuberculosis

Carlos F. Amasino

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, crónica, zoonótica, caracterizada por la formación de lesiones granulomatosas localizadas preferentemente en ciertos órganos (pulmón, ganglios, hígado) o diseminadas, acompañadas por caquexia progresiva, nódulos ganglionares, períodos febriles y lentitud del crecimiento, producida por micobacterias.

Presentación

En los bovinos adultos la tuberculosis es habitualmente de inicio pulmonar, transmitida entre ellos por las microgotas producidas al toser. Es mucho más frecuente en vacas de tambo debido a que tienen un período de explotación más largo que las de carne y la frecuencia de la tuberculosis aumenta con la edad, se reúnen dos veces por día en espacios reducidos para el ordeño, lo cual facilita la transmisión aerógena y soportan el esfuerzo de la producción láctea. En los terneros se puede presentar inicio digestivo intestinal si se infectan a partir de la leche.

En los porcinos el inicio de la tuberculosis es habitualmente digestivo, ya sea que ingieran vísceras con lesiones tuberculosas bovinas, aves con tuberculosis aviar o se infecten por micobacterias que se encuentren en el suelo por eliminación fecal de aves o expectoraciones humanas. También se infectan por el consumo de leche o suero de leche de residuos de quesería conteniendo el *Mycobacterium bovis*.

El hombre recibe habitualmente por vía aerógena el *Mycobacterium tuberculosis* transmitido por otras personas infectadas, pero puede recibir el *Mycobacterium bovis* por vía aerógena desde los bovinos si trabaja en un tambo o en la playa de un frigorífico y por vía digestiva si toma leche cruda o ingiere productos con lesiones tuberculosas.

El perro y el gato pueden infectarse por vía digestiva por ingestión de productos cárnicos contaminados (pulmón o «bofe» de vaca que se daba a los gatos antes de popularizarse el alimento balanceado) o por vía aerógena por convivencia con un humano tuberculoso. En las aves la tuberculosis por el *Mycobacterium avium* es digestiva.

Un caso especial es la infección con el *M. tuberculosis* de los papagayos mascotas a partir de los humanos y viceversa.

En las cabras la presentación es similar a la tuberculosis bovina, pero en las ovejas es una enfermedad de presentación muy poco frecuente.

Dentro de los animales silvestres es conocido que los tejones se infectan con el *Mycobacterium bovis* y presentan localizaciones renales, por lo cual lo eliminan por vía urinaria. También se ha detectado en zarigüeyas (comadreja).

Siempre la tuberculosis estará facilitada por la mala alimentación, el agotamiento, la sobreexplotación, la tensión o estrés y las malas condiciones de alojamiento. Se han estudiado también factores predisponentes genéticos.

Etiología

Las micobacterias son bacilos aerobios, inmóviles, no capsulados ni esporulados y miden 1,5 a 4 µm de largo x 0,3-0,5 µm de ancho. Son Gram positivos, aunque toman mal dicha coloración, siendo en cambio ácido-alcohol resistentes. Requieren para su desarrollo medios especiales y son de crecimiento lento (excepto el grupo de crecimiento rápido de las micobacterias atípicas).

Taxonómicamente pertenecen al orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*.

Las micobacterias productoras de tuberculosis son:

Mycobacterium tuberculosis: produce la tuberculosis humana, siendo responsable también de la producción de un porcentaje de las tuberculosis de otros animales (en monos, perros, cerdos, etc.).

Mycobacterium bovis: produce la tuberculosis bovina, interviniendo también en la producción de un porcentaje de las tuberculosis humanas y de otras especies animales.

Mycobacterium avium: produce la tuberculosis aviar y también un porcentaje de las tuberculosis de otros animales (cerdos) y se lo ha encontrado en algunas presentaciones humanas. También se lo denomina *Mycobacterium avium* subespecie *avium*.

Además de estas micobacterias, existe una amplia variedad de otras micobacterias que en unos casos se encuentran en procesos patológicos y en otros no producen alteraciones, pero se aíslan en algunas muestras y también pueden positivizar falsamente las pruebas tuberculínicas. Basándose en el estudio morfológico de los cultivos y considerando típico al *Mycobacterium tuberculosis*, Runyon designó a las otras micobacterias como micobacterias atípicas (o inespecíficas) ordenándolas en los siguientes grupos:

Típico: *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium bovis

Atípicos:

Grupo I: Fotocromógenos: son micobacterias cuyas colonias pigmentan en presencia de luz desarrollando color amarillo: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*.

Grupo II: Escotocromógenos: son micobacterias cuyas colonias pigmentan aún en la oscuridad, desarrollando color amarillo anaranjado: *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium aquae*.

Grupo III: No cromógenos: son micobacterias cuyas colonias no pigmentan ni con luz ni en la oscuridad: *Mycobacterium battey* (o *intracellulare*), *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium terrae*.

Grupo IV: Micobacterias de crecimiento rápido: son micobacterias cuyas colonias completan su desarrollo en 5 días (entre 48 horas y 5 días) a diferencia de las otras micobacterias que tardan en desarrollar 3 o más semanas: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium thamnopheus*.

Resultan además importantes en infectología el *Mycobacterium paratuberculosis* o *Mycobacterium johnei* (o bacilo de Johne) actualmente considerado como una subespecie del *avium* (*Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis) productor de la paratuberculosis o Enfermedad de Johne y el *Mycobacterium leprae*, productor de la lepra humana. Estas micobacterias no fueron incluidas en el estudio de Runyon porque no se lograba su cultivo en los medios habituales para micobacterias. Luego se logró el cultivo del *M. paratuberculosis* agregando extractos de otras micobacterias a los medios (Micobactina de *Mycobacterium phlei*).

Especies susceptibles

La tuberculosis afecta a los bovinos, con mayor frecuencia a las vacas de tambo, con lesiones predominantemente de inicio pulmonar ya que la entrada es habitualmente aerógena, las cuales pueden luego generalizarse. En los terneros infectados por la leche el comienzo puede ser digestivo. La tuberculosis bovina es producida por el *Mycobacterium bovis*, siendo muy rara la provocada por otras micobacterias.

En los cerdos se puede producir con los tres tipos de micobacterias (*M. bovis*, *avium* o *tuberculosis*). Las lesiones iniciales son intestinales ya que la entrada de la infección es habitualmente digestiva.

En los perros y gatos es producida por el *M. bovis* y *M. tuberculosis*. En las aves es causada por el *M. avium* y la presentación es inicialmente digestiva. Se detecta en aves adultas.

En los ovinos es muy rara y es poco frecuente en equinos.

Los loros, papagayos y cacatúas puede infectarse a partir de sus propietarios con el *M. tuberculosis*, con desarrollo de lesiones cutáneas en la cabeza y en la parte superior del árbol respiratorio.

El hombre es infectado por el *M. tuberculosis*, pero es también susceptible al *M. bovis* (hasta un 2,5 % de casuística humana en la actualidad es por este microorganismo). Es más rara la presentación de otras micobacterias adquiridas desde un origen animal, pero se detectan infecciones por *M. avium* en pacientes inmunodeprimidos.

Los monos, especialmente los mantenidos en cautiverio, presentan tuberculosis similar a la humana.

Transmisión

La transmisión puede ser debida a las secreciones pulmonares de animales tuberculosos, que expulsan el agente en las microgotas producidas al toser, a material de ganglios o articulaciones ulceradas, materia fecal contaminada por eliminación hepática, intestinal o por deglución de productos pulmonares, orina, semen, secreciones genitales y leche de vacas tuberculosas, que resulta con frecuencia el vehículo de infección para los terneros o los cerdos alimentados con residuos de quesería o tambo (suero, leche total).

Para los carnívoros y cerdos también es importante la ingestión de vísceras con lesiones tuberculosas. El agua contaminada puede también vehiculizar el germen, así como la inhalación de polvo del suelo donde se han secado productos contaminados en ambientes cerrados, ya que el agente resiste bien la desecación.

Patogenia

Los agentes de la tuberculosis producen en el organismo animal un fenómeno inflamatorio exudativo con proliferación celular. Una vez en el organismo dichos gérmenes comienzan a multiplicarse y producir alteraciones en su localización inicial, por ej. en pulmón (chancro de inoculación). La reacción orgánica comienza a manifestarse y se organiza el granuloma característico de la infección por micobacterias, con una zona de central de caseificación y otra de células de la inflamación crónica, con linfocitos, macrófagos, células epitelioides y células gigantes, denominado folículo primario, a partir del cual (de acuerdo con la ley de localización de Cornet) se agrega una reacción ganglionar regional, constituyéndose así el complejo primario de Ranke. Si en cambio existiera inicialmente una lesión primaria sólo en los ganglios, sería un complejo primario incompleto. El complejo primario se encuentra generalmente en la zona pulmonar del hombre, del bovino adulto y del perro. En los terneros, cerdos y aves, en el tubo digestivo (faringe, intestino, hígado) y ganglios correspondientes. El complejo primario puede involucrar, quedar detenido en su evolución o curar definitivamente, pero si las defensas orgánicas no pueden lograrlo y son superadas, la infección suele sufrir una generalización precoz por vía linfática o sanguínea poco tiempo después de establecida la infección. En otros casos el organismo infectado logra retardar el progreso de la enfermedad

por un tiempo largo y luego, por causas que debilitan la resistencia orgánica, se produce la generalización. Esto se denomina generalización tardía. De generarse la diseminación por vía linfática se tendrá una tuberculosis nodular, si es por vía hemática una tuberculosis miliar y si es por la pleura una tuberculosis perlada.

Período de incubación

Es largo, variando entre dos y varios meses. En algunos casos, luego de la primoinfección, la enfermedad no se manifiesta hasta algunos años después.

Sintomatología

La presencia de una infección tuberculosa ocasiona en el animal que la padece la aparición de caquexia progresiva, baja en el rendimiento y la producción, en algunos casos aparición de alteraciones de la temperatura corporal y una sintomatología relacionada con la localización de lesiones en los diversos órganos afectados.

En los bovinos adultos se presenta tos ronca, en general frecuente cuando los animales toman agua o caminan. Es poco sonora, a veces en accesos, con estiramiento de la cabeza. También presentan mugidos roncacos, disfunción pulmonar con agitación al hacerlos correr, auscultándose ruidos de frote en los casos de localización pleural.

En algunos bovinos son evidentes abultamientos sólidos en los ganglios submaxilares, preescapulares, precurales y retromamarios. Si hay localizaciones mediastínicas (como puede suceder en la tuberculosis nodular) pueden presentarse alteraciones por compresión del esófago, la tráquea o los nervios que pasan por esta zona.

Resultan menos frecuentes las localizaciones hepáticas, uterinas, testiculares, óseas y articulares.

Desde aproximadamente 21 días posteriores a la organización del folículo primario el animal es hipersensible a los antígenos propios del *Mycobacterium*, condición que se utiliza en el diagnóstico por pruebas alérgicas (pruebas de tuberculina).

Patología

Las lesiones tuberculosas son predominantes en los pulmones de los bovinos adultos. Consisten en nódulos consistentes, de color amarillo. Al corte de las lesiones se aprecian zonas de caseificación y puede haber calcificación. La presencia de lesiones en los órganos va

acompañada en general de alteración en los ganglios regionales. En la pleura pueden encontrarse nódulos de superficie lisa correspondientes a la denominada tuberculosis perlada.



Lesiones tuberculosas en un pulmón bovino. © Amasino

Diagnóstico de la tuberculosis

Diagnóstico clínico

La tuberculosis puede ser sospechada en animales que presentan adelgazamiento progresivo, hipertrofia ganglionar, tos ronca y frecuente, poca resistencia al ejercicio, induraciones mamarias con hipertrofia de ganglios retromamarios no atribuible a otras causas, fiebre, rales respiratorios a la auscultación, etc. La radiología y otros métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía, resonancia magnética o tomografía computarizada pueden brindar importantes datos, especialmente en pequeños animales. Se deberá confirmar la sospecha de esta enfermedad con pruebas tuberculínicas y análisis bacteriológicos.

Pruebas tuberculínicas

Las pruebas de tuberculina se realizan tanto para confirmar un diagnóstico presuntivo de tuberculosis (prueba complementaria de la clínica) como para detectar reactivos en los controles rutinarios periódicos (planes oficiales de control y erradicación o exigencias de los

mercados, usinas lácteas, importadores, compradores, etc.). Para los tambos, las usinas lácteas comprueban que el establecimiento esté dentro de los Planes oficiales de control y erradicación de la Tuberculosis y Brucelosis para aceptarlos como proveedores.

Las pruebas de tuberculina están basadas en el “fenómeno de Koch”. Roberto Koch, buscando una vacuna antituberculosa inyectaba a cobayos cultivos de *Mycobacterium* y sus metabolitos en medio líquido, previa destrucción de los gérmenes por el calor. Observó así que si el cobayo inoculado no tenía tuberculosis, la inoculación del cultivo no le producía ninguna reacción, pero cuando inyectaba el cultivo a cobayos tuberculosos, se producía una gran reacción en el punto de inoculación con inflamación e intensa infiltración en la zona y en algunos casos necrosis, acompañada de reacción general (fenómeno de Koch). Por aparecer esta reacción en animales tuberculosos hipersensibilizados al *Mycobacterium* y a sus productos y no en animales sanos, se la comenzó a utilizar como método diagnóstico para detectar animales y personas enfermos de tuberculosis. Cabe acotar que como método de protección, el preparado de Koch no dio resultado, lo que se lograría después con la vacuna BCG para uso humano.

La reacción tuberculínica es empleada intensamente en el control de la enfermedad, si bien ha sido mas frecuentemente utilizada en los bovinos y en el hombre que en el resto de las especies animales.

La proteína tuberculosa que actúa como antígeno o alérgeno en esta prueba es capaz de provocar tres tipos de reacción en los animales tuberculosos:

1. Una reacción local, en el punto de inoculación, notable cuando se efectúa la inyección por vía intradérmica ya que la tuberculina queda localizada en el sitio de la inoculación. Dicha inflamación local se produce por infiltración de células sensibilizadas en el lugar donde se ha depositado la tuberculina y la reacción llega a su punto óptimo en 72 horas.

2. Una reacción general, que involucra a todo el organismo y se traduce por fiebre y en algunos casos hipotensión, inapetencia, escalofríos, erizamiento del pelo, taquicardia, taquipnea, disminución de la secreción láctea y diarrea, que se produce cuando la tuberculina se absorbe, como sucede cuando se inocula por vía subcutánea.

3. Una reacción focal de activación de los nódulos o focos tuberculosos, que en algunos casos puede favorecer la generalización de tuberculosis localizadas. Por la reacción focal puede haber dolor y tumefacción de los ganglios linfáticos y las mamas, o aumento de estertores y dificultad respiratoria marcada por exacerbación de la tuberculosis pulmonar. Se produce cuando hay absorción de tuberculina, por ej. inoculando por vía subcutánea.

Las pruebas de tuberculina investigan una reacción mediada por células (inmunidad celular), dado que en el animal con una infección tuberculosa existen células presensibilizados por la enfermedad que al reconocer a la tuberculina reaccionan específicamente. En cambio, para investigar anticuerpos en el suero de los enfermos deben usarse otras pruebas como el Enzimoimmunoensayo (Elisa).

La reacción tuberculínica es una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado. Las células que intervienen en la producción de la reacción son:

1. Los macrófagos, que predigieren, procesan y presentan al antígeno y las células dendríticas, que solamente presentan al antígeno. Estas últimas son abundantes en la piel donde se las denomina también células de Langerhans.

2. Los linfocitos T (CD4) que reconocen al antígeno procesado y liberan mediadores (linfoquinas-citoquinas-gammainterferón, etc).

3. Los grupos de células que acuden al llamado efectuado por medio de los mediadores, que infiltran la zona (macrófagos, linfocitos, células NK, etc.). Esta reacción infiltrativa se desarrolla progresivamente hasta las 72 horas, luego se estabiliza y mantiene y después decrece.

Tuberculinas

Existen tres tipos de tuberculina. La tuberculina bruta o vieja de Koch y la tuberculina sintética o de medio sintético, ambas concentradas por calor, ya caídas en desuso y la tuberculina PPD (proteína pura derivada o derivado proteico purificado) concentrada por precipitación, de uso actual, que pueden ser preparadas con cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* o *M. bovis* (tuberculina mamífera) o *M. avium* (tuberculina aviar). Cuando la tuberculina es preparada con *M. bovis* para uso animal se la conoce como tuberculina bovina. La tuberculina bovina puede colorearse de azul con Azul de Evans o no estar coloreada. La aviar se presenta coloreada con rojo Ponceau.

La Tuberculina PPD o DPP (proteína pura derivada o derivado proteico purificado), se prepara cultivando el *Mycobacterium* (cepa AN5) en un medio de cultivo sintético líquido (Dorset-Henley modificado). Se cultiva el germen 12 semanas y luego se esteriliza por vapor fluente durante 3 horas. Luego de enfriado a temperatura ambiente se deja 48 horas agitando periódicamente y se filtra para eliminar los somas bacterianos. El filtrado contiene elementos del medio sintético junto con los metabolitos eliminados por los gérmenes durante el desarrollo y los componentes proteicos liberados de los somas bacterianos por el calor durante la esterilización (conocidos como proteínas de Choque térmico o de shock térmico). Se precipita con ácido tricloroacético, se centrifuga, se elimina el sobrenadante, se resuspende con solvente de pH 7 con fenol y glicerol como conservadores y se conserva a 4 ° C. Se mide la concentración proteica por valoración de nitrógeno y la potencia por prueba biológica. Actualmente la tuberculina mamífera se ajusta a 1 mg de ppd x ml y la aviar a 0,5 mg x ml.

Pruebas de tuberculina

Son las pruebas con que se investiga si un animal es hipersensible a la tuberculina, condición que habrá adquirido por estar infectado con los agentes etiológicos de la

tuberculosis. Esta reactividad está presente mientras el animal mantenga una infección tuberculosa activa.

Las pruebas de tuberculina de uso actual son las pruebas intradérmicas, con algunas adaptaciones sobre las técnicas originales de acuerdo a los planes oficiales en que se usen. Han caído en desuso la prueba tuberculínica oftálmica y la prueba tuberculínica subcutánea o térmica.

Las pruebas intradérmicas toman su nombre de la vía de inoculación con que se administra la tuberculina. Al inocular por vía intradérmica, la tuberculina quedará retenida en el punto de inoculación, atrayendo hacia ese lugar las células sensibilizadas, que al infiltrar la zona, producen un aumento en el espesor de la piel en el punto de inoculación.

Las pruebas de tuberculina intradérmicas pueden ser:

Simples: son aquellas en que se administra la tuberculina y pasado el tiempo adecuado (72 horas) se lee la reacción.

Dobles: son aquellas en que se administra la tuberculina, se la vuelve a administrar en el mismo sitio 48 horas después y se lee a las 24 horas de la reinoculación (72 totales desde la 1ª inoculación). Las pruebas dobles son poco usadas.

Comparativas: son aquellas pruebas tuberculínicas en que se inoculan en dos sitios diferentes dos tuberculinas distintas (aviar y mamífera) para comparar sus resultados. A su vez una prueba comparativa puede ser simple comparativa: cuando se inoculan en sitios diferentes ambas tuberculinas y pasadas 72 horas se lee, o doble comparativa: cuando se inoculan las dos tuberculinas, se reinoculan ambas a las 48 horas y se lee a las 24 horas posteriores (72 totales). La utilizada actualmente es la simple comparativa.

Prueba intradérmica simple

En los bovinos, las pruebas intradérmicas se pueden practicar en el pliegue ano caudal (lo más habitual) o en la tabla del cuello. Estas pruebas fueron reajustadas en su metodología al ponerse en vigencia las técnicas adoptadas para la región de las Américas que utiliza el Plan nacional de control y erradicación de la tuberculosis bovina. Se describe la adaptación de uso actual.

Prueba de tuberculina básica operativa o de rutina en el pliegue ano caudal

Es una prueba intradérmica simple que se realiza en el pliegue anocaudal interno con el derivado proteico purificado de la tuberculina bovina (PPD) elaborada con *Mycobacterium bovis*, de 1 mg x ml de concentración.

1. Los animales deberán estar identificados. Se preparará una planilla de tuberculinización donde se anotará la identificación de cada bovino.

2. Se levanta la cola, se limpia la zona si fuera necesario, se ubica el pliegue interno a utilizar (los pliegues ano-caudales internos van desde la base de la cola al ano), se mide el espesor con un calibre tipo Vernier y se anota en la planilla al lado de la identificación del animal. Es conveniente utilizar siempre el pliegue del mismo lado para todos los animales.

3. Se inyecta 0,1 ml de tuberculina por vía intradérmica. Se comprobará que en el sitio de inoculación se forme una ampollita.

4. A las 72 horas se comprueba manualmente si hay engrosamiento y se mide nuevamente el pliegue inoculado con el calibre. Se anota esta nueva medida en la planilla.

5. Luego de terminadas las lecturas se resta al valor de la medida post-reacción el valor de la medida pre-inoculación. La diferencia obtenida representa el aumento de espesor del pliegue debido a la reacción.

6. Interpretación:

- Si el aumento es menor de 3 mm = Negativo
- Si el aumento es de 3 hasta casi 5 mm = Sospechoso
- Si el aumento es de 5 o más mm = Positivo

Ventajas de esta técnica: No requiere encepar los animales sino que se hace con los mismos en la canaleta de la manga. Evita tener que prevenir los riesgos de cabezazos y la reacción de los animales indóciles. No requiere depilación de la zona.

Prueba cervical simple

1. Los animales deberán estar identificados. Se preparará una planilla de tuberculinización donde se anotará la identificación de cada bovino.

2. Se corta el pelo con máquina o tijera en un área de 5-6 cm de diámetro del tercio medio del cuello.

3. Se mide con un calibre el espesor del pliegue de la piel y se registra en el protocolo.

4. Se limpia con alcohol y se inyecta por vía intradérmica 0,1 ml de PPD mamífera de 1 mg x ml.

5. Se lee a las 72 horas midiendo nuevamente el pliegue de la piel con el calibre. Se anota esta nueva medida en la planilla. Se le resta el valor preinoculación y se obtiene el aumento de espesor.

6. Interpretación:

- Todo aumento mayor de 3 mm = Positivo.
- Todo aumento menor de 3 mm = Negativo.

Dado que la tabla del cuello es el lugar topográfico del bovino que mejor reacciona, esta prueba es muy sensible. Como problemas, consume más tiempo de ejecución, requiere encepado y

sus resultados son Positivo o negativo (no reconoce sospechosos). Es aplicable en caso de animales dóciles o lecheros y contando con las instalaciones adecuadas y personal suficiente y en general cuando se busca acelerar el saneamiento.

Prueba intradérmica simple comparativa

Se practica en los bovinos en la tabla del cuello utilizando tuberculina aviar (arriba) y mamífera (abajo) para comparar sus resultados (prueba comparativa). Cada tuberculina se inyecta una sola vez (prueba simple) y a las 72 horas se lee. El parámetro de lectura es el aumento del espesor del pliegue de la piel en el lugar de inoculación con respecto a la medida inicial del pliegue antes de inocular. Permite diferenciar la reacción por tuberculosis mamífera (da positivo con la tuberculina mamífera y negativo con la aviar) de la reacción por tuberculosis aviar, infección con micobacterias atípicas o paratuberculosis (dan positivo a la tuberculina aviar y negativo a la mamífera dentro de ciertos límites).

La técnica consiste en identificar el animal. Si el pelo es largo, pelar y limpiar dos zonas de 5-6 cm de diámetro en la tabla del cuello (tercio medio).

Con un calibre tipo Vernier o un calibre especial para piel (cutímetro) tomar el espesor del pliegue de la piel en ambas zonas y anotarlos en una planilla al lado de la identificación del animal.

Inocular arriba 0,1 ml de ppd aviar y 10-12 cm por debajo 0,1 ml de ppd mamífera. Se puede rodear con un círculo de pintura roja la zona de inoculación de la tuberculina aviar y con un círculo de pintura azul la mamífera para su mejor ubicación.

A las 72 horas post-inoculación se lee la reacción midiendo nuevamente el pliegue de la piel en las zonas inoculadas con un calibre y anotando el resultado en la planilla. Se resta a esta última medida el valor del espesor obtenido antes de inocular y se obtiene así el valor del aumento producido por la reacción a cada tuberculina.

Luego se compara la reacción de la tuberculina bovina en relación a la aviar.

Con respecto a la tuberculosis, con cuatro (4 mm) mm o más de respuesta a la tuberculina bovina: Positivo, dos hasta cuatro (2 hasta 4 mm): Sospechoso, menos de dos (2 mm): Negativo.

La tuberculina aviar da reacción si el animal padece una infección por *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis (Paratuberculosis o Enfermedad de Johne) o infección por Micobacterias atípicas que presentan reacción con la tuberculina aviar.

Recomendaciones generales

La tuberculina se transportará y mantendrá refrigerada. Al terminar el trabajo se debe descartar la tuberculina de la jeringa que no fue usada.

La repetición de estas pruebas no debe hacerse antes de los 60 días.

Detección de anticuerpos

Son de aparición más lenta y de presencia y título más inconstante, por lo cual se los usa poco en la práctica clínica. Requieren una técnica de investigación sensible por lo cual la prueba habitualmente usada es el Enzimoimmunoensayo (Elisa).

Plan nacional de control y erradicación de la tuberculosis bovina

Para el saneamiento, certificación y obtención de establecimientos libres de tuberculosis, el SENASA ha organizado un sistema de acreditación de médicos veterinarios de la esfera privada, el cual está regido por la Resolución Número 128 del año 2012, los cuales, luego de cumplimentar los requisitos exigidos (Curso de Acreditación) y una vez obtenida su acreditación, suscribirán junto con los propietarios la inscripción de los establecimientos y efectuarán las acciones de diagnóstico y saneamiento. En el momento en que han alcanzado su objetivo solicitarán la verificación oficial de establecimiento libre de tuberculosis bovina. La duración de esta condición es de un año, debiendo renovarse al cabo del mismo.

Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis

Muestras

La coloración y observación microscópica y el cultivo e identificación del agente se llevarán a cabo con las siguientes muestras:

Secreciones respiratorias (espontáneas, hisopados, aspirados), líquidos de punción pleural, punciones ganglionares, orina (en caso de sospecha de tuberculosis renal), leche y semen. Materiales de necropsia con lesiones compatibles en el diagnóstico confirmatorio *post-mortem*.

Coloración

Extendidos de las muestras problema fijados por calor se colorearán por la técnica de Zielh-Neelsen para gérmenes ácido-alcohol resistentes: cubrir el extendido con fucsina fenicada (fucsina básica 10 g, fenol 50 g, alcohol de 96° 100 ml, agua destilada csp 1000 ml). Calentar con hisopo hasta emisión de vapores blancos. Repetir esta operación cuando se enfríe (3 ó 4 veces). Lavar con agua. Decolorar con alcohol-nítrico o alcohol-clorhídrico (ácido nítrico concentrado 50 ml, alcohol de 96° 950 ml; o bien ácido clorhídrico concentrado 30 ml, alcohol de 96° 970 ml) hasta que no se elimine color. Lavar con agua. Colorear con el colorante de contraste 30-60 segundos (azul de metileno al 0,3 % en agua). Las micobacterias se observan

al microscopio de color rojo brillante, sobre fondo azul. Las bacterias comunes también se tiñen de azul.

Cultivo

Las muestras problema se trituran asépticamente suspendiéndolas en solución fisiológica estéril. Si la muestra requiere decontaminación y fluidificación, como los esputos y secreciones bronquiales, se mezclan partes iguales de la muestra y de hidróxido de sodio (Na OH) al 4 %, en un tubo de centrifuga. Se lo tapa con tapón de goma. Se agita fuertemente y se incuba a 37 °C durante 20 minutos, realizando agitaciones periódicas cada 5 minutos. Luego se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos. Se descarta el sobrenadante en un recipiente con desinfectante y el sedimento se neutraliza a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N, usando como indicador rojo de fenol, quedando así listo para sembrar. Esto se conoce como método de Petroff.

La siembra se efectúa en dos tubos de medio de Löwenstein-Jensen modificado (medio sólido que está compuesto por sales de potasio y magnesio, asparagina, glicerina, huevo y verde de malaquita) y en dos tubos de medio de Stonebrink (medio sólido que tiene sales de sodio y potasio, piruvato de sodio en lugar de glicerina, huevo y verde de malaquita).

En el medio de Löwenstein-Jensen crece el *Mycobacterium tuberculosis*, pues su desarrollo es favorecido por la glicerina que dificulta el desarrollo del *M. bovis*, el cual puede no crecer o hacerlo en forma disgónica (con desarrollo anormal y escaso). En cambio el medio de Stonebrink permite especialmente el desarrollo del *M. bovis* ya que tiene piruvato de sodio que le es favorable y no contiene glicerina.

Los tubos se tapan con tapón de goma y se incubarán a 37 ° C. En caso de positividad se apreciará desarrollo pasadas las 2 ó 3 semanas, con la aparición de colonias color crema, de aspecto rugoso, formadas por gérmenes ácido-alcohol resistentes. Si no hay desarrollo se esperarán 60 días antes de dar un resultado negativo.

Para acelerar la disponibilidad del resultado, en cuanto se aprecia un principio de desarrollo, se puede practicar una prueba de PCR a las colonias desarrolladas.

Inoculación

La muestra puede ser inoculada a cobayos por vía intramuscular (1 ml). A los 21 días puede practicarse al animal inoculado una prueba de tuberculina comparativa.

Los cobayos pueden desarrollar una tuberculosis progresiva y morir o en caso contrario a los 60 días se los sacrifica y se investigan lesiones en el punto de inoculación, ganglios, pulmones, etc. El cobayo desarrolla enfermedad progresiva con el *Mycobacterium tuberculosis* y *bovis* y lesiones localizadas con el *avium*. Cuando se busca mayor susceptibilidad para el bacilo bovino se emplea el conejo y para el aviar el pollo.

Prueba del gammainterferon

En la sangre de un animal sensibilizado a la tuberculina por la enfermedad se encuentran células sensibilizadas capaces de liberar citokinas ante la presencia del antígeno. Se toma sangre total con anticoagulante en forma aséptica. Se le agrega tuberculina. Los macrófagos presentes en la sangre la digieren, procesan, combinan con las moléculas de clase II del Complejo mayor de histocompatibilidad y la exponen en su superficie. Los linfocitos CD4 la contactan y al identificarla, reaccionan liberando interleukinas, citoquinas y gammainterferon, que aparecerá en el plasma de la muestra y se puede detectar con una prueba de Elisa.

La presencia del interferon gamma es un resultado positivo que indica que en esa muestra hay células sensibilizadas a los antígenos del agente de la tuberculosis.

Se debe recordar que para tomar las muestras de sangre para Gammainterferón, los animales no deben haber sido tuberculinizados recientemente.

Tratamiento

La tuberculosis de los animales se trata en general en especies mascotas de tamaño pequeño debido a que los tratamientos son largos y costosos. Siempre se advertirá al propietario acerca del riesgo de transmisión zoonótica de la enfermedad. En los animales de producción los animales tuberculosos se eliminan luego de la detección de la enfermedad. Los tratamientos se realizan empleando: Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida, pudiendo emplearse en segunda línea el Etambutol, la estreptomycin, la ciprofloxacina, etc. Se efectuará control radiológico periódico. La duración de los tratamientos es de 6 meses, si bien existen algunos esquemas de menor duración.

Profilaxis

Dentro de las medidas de profilaxis en los animales, las estrategias que se emplean son:

1. La estrategia de detección y eliminación de los reactores a la tuberculina, que es la más efectiva.
2. La estrategia de detección y segregación, en que los reactores se mantienen aislados del resto hasta terminar el ciclo productivo y luego se eliminan.

Aspectos zoonóticos. Transmisión al hombre.

La tuberculosis de los animales se transmite al hombre en forma directa mediata por microgotas, habitualmente por actividades laborales. La transmisión por vía alimentaria se da

por ingestión de productos cárnicos no cocidos con lesiones y por el consumo de leche de vacas infectadas no pasteurizada o hervida. Las medidas higiénicas laborales y alimentarias han disminuido la transmisión zoonótica de la tuberculosis al hombre. La inspección veterinaria en los frigoríficos y el decomiso obligatorio de las reses con tuberculosis y la pasteurización obligatoria de la leche para consumo han permitido importantes progresos, a los que se suman los planes de control y erradicación en animales y las medidas de control en el hombre de esta enfermedad que se convirtió en la más importante emergente humana de las últimas décadas del siglo XX.

Bibliografía

Alvarez Peralta, Eduardo. Tuberculosis bovina: ¿Que pasó después de Saltillo? INPPAZ, Año 2 N° 3. Abril de 1995 (6).

Amasino, C.F.; Zapata, J.R.; Stornelli, M.A.; Garbi, C.J.; Villat, M.C.; Losso, C.R.; Coll Cardenas, M.F. Las pruebas de tuberculina en el marco del Plan Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina. Clínica & Producción Veterinaria. Número Mayo-Junio de 1996.

Amasino, C.F. Tuberculosis. Una enfermedad milenaria de candente actualidad. Datavet. Año I, N° 8, Nov-Diciembre de 2003.

Preparación y estandarización del derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina. Nota técnica N° 17. Centro Panamericano de Zoonosis. 1972.

Senasa. Plan Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina. Buenos Aires. 1994.

Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Plan nacional de Control y Erradicación de la Brucelosis y Tuberculosis bovina - Etapa 1998 –2001. Resolución n° 115/99.

Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Plan nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis bovina. Resolución N° 128/2012.

Capítulo 9

Brucelosis

Carlos F. Amasino, Enrique F. Costa

Definición

La Brucelosis es una enfermedad infecciosa, crónica, zoonótica, caracterizada por la producción de abortos en hembras gestantes, orquitis y epididimitis en los machos, lesiones articulares y períodos febriles, producida por bacterias del género *Brucella*.

Sinonimias

Fiebre ondulante, Fiebre de Malta (en el hombre), Aborto epizoótico, enfermedad de Bang (en los bovinos), mal de nuca y mal de cruz (en equinos), epididimitis infecciosa de los carneros (en ovinos), brucelosis porcina, ovina y caprina, brucelosis canina.

Presentación

La enfermedad se manifiesta por abortos, que se presentan en las épocas en que se alcanzan las edades gestacionales adecuadas para esta enfermedad, por ejemplo en los bovinos, en que el aborto se produce alrededor de los 7 meses (último tercio de la gestación), las vacas que se preñaron en diciembre abortarán en junio-julio. Cada especie de brucela acompaña en su distribución geográfica a la especie animal hospedadora habitual.

Los gobiernos han organizado planes de control y erradicación contra la brucelosis, lo cual ha conducido a que existan zonas libres o con muy baja prevalencia de la enfermedad. En estas zonas también bajan o desaparecen los casos humanos y de otras especies no domésticas que se infectan desde los animales domésticos.

Etiología

Las Brucellas son bacterias Gram negativas, de forma bacilar corta (0,5-0,7 x 0,6-1,5 μm), inmóviles, sin cápsula, aerobias y microaerófilas, que desarrollan en medios enriquecidos. Algunas de ellas (por ej. ciertas biovariedades de la *abortus*) requieren 10 % de CO₂ en los primeros aislamientos para su crecimiento. Son sulfhídrico (SH₂) positivas y muestran variable inhibición selectiva frente a ciertos colorantes (fucsina, tionina, etc.).

Las especies del género *Brucella* son las siguientes:

Brucella melitensis, presenta 3 biovariedades.

Brucella abortus, presenta 7-8 biovares (eran 9 pero hubo pérdida de las cepas de colección).

Brucella suis, presenta 5 biovares

Brucella ovis, presenta 1 biovar.

Brucella canis, presenta 1 biovar.

Brucella neotomae, presenta 1 biovar.

Brucella maris, presenta 2 biovares (nueva especie propuesta)

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.

Las biovariedades o biovares corresponden a cepas de una misma especie que tienen diferencias ya sea en la necesidad de CO₂, producción de H₂S, inhibición frente a colorantes o variación porcentual de la presencia de los antígenos A y M.

Especies susceptibles

La *Brucella abortus* afecta principalmente al bovino ocasionando el aborto epizootico o enfermedad de Bang. Infecta también al hombre y otras especies como el equino, en el cual produce el mal de nuca y el mal de cruz.

La *Brucella melitensis* es huésped habitual de la cabra y también ataca a las ovejas y al hombre produciendo la "fiebre de Malta" o fiebre ondulante.

La *Brucella suis* enferma principalmente al cerdo infectando también al hombre y otras especies como la liebre, reno, etcétera.

La *Brucella ovis* produce en los ovinos la epididimitis infecciosa de los carneros

La *Brucella canis* infecta a los caninos ocasionando la brucelosis canina. Afecta raramente al hombre.

La *Brucella neotomae* se encuentra en roedores

La especie propuesta *Brucella maris* (*cetaceae* y *pinnipediae*) afecta a mamíferos marinos. Se han reportado escasas afecciones humanas.

Epizootiología y transmisión

Los animales infectados eliminan las brucelas por la leche, lo cual es de gran importancia en la transmisión alimentaria al hombre, si esa leche se bebe cruda o se convierte en productos no calentados, hervidos o pasteurizados, como quesos blandos y mantecas artesanales.

Las hembras que abortan por brucelosis eliminan altísimas cantidades de brucelas con el feto, los líquidos y la placenta, y esa eliminación persiste un tiempo después del aborto.

Las lesiones fistulosas de artritis, sinovitis y bursitis contienen el agente.

También se encuentra en el semen de los machos con lesiones testiculares y de las vías genitales.

En los períodos febriles el germen puede estar en la sangre y transmitirse por transfusiones.

Patogenia

Las brucelas ingresan al hospedador susceptible por vía oral, genital, ocular y por la piel macerada o lesionada.

Llegan a la sangre y son fagocitadas por los macrófagos, los cuales no pueden impedir la permanencia de las brucelas en su interior, manifestando poca capacidad para destruirlas y se mantienen en forma endocelular en forma persistente. Son retenidas en los ganglios linfáticos. En infecciones masivas hay actividad del bazo. Luego de la infección el animal comenzará a formar anticuerpos. Desde los ganglios, las brucelas se trasladan por la circulación sanguínea y van a localizarse en los lugares donde ejercerán su acción patógena.

En algunos animales se ha identificado en ciertos tejidos la presencia del eritritol, sustancia que favorece el desarrollo de las brucelas. El eritritol aparece en la unión entre los cotiledones maternos y fetales de la vaca, lo cual permite que las brucelas se multipliquen allí, ocasionando una inflamación fibrino-necrótica que adhiere los cotiledones y ocasiona la retención placentaria. También se lo ha detectado en el tejido testicular. Las brucelas, en los bovinos, pasan al feto y se pueden aislar del mismo luego del aborto. La infección permanece largo tiempo, pero en general el aborto se produce en la primera gestación post infección y es raro que ocurra dos o tres veces.

A pesar de no haberse podido comprobar en las brucelas la presencia de mecanismos puntuales de agresión, ya que no tienen cápsula, toxinas o citolisinas definidas y sólo se han identificado algunas acciones del LPS (lipopolisacárido) y proteínas externas de membrana, en la realidad la infección brucelar es muy agresiva, pudiendo causar muerte fetal, lesión ósea, articular y genital.

Período de incubación

Es largo, ya que pasan de tres semanas hasta meses antes de que la enfermedad se manifieste.

Sintomatología

La brucelosis puede resultar asintomática durante un tiempo largo, hasta que se manifieste por abortos o lesiones genitales o articulares. Al realizar el estudio clínico se tendrá en cuenta que la brucelosis puede ser sospechada cuando se presentan:

1.-Abortos en vacas, especialmente en la primera gestación, alrededor de los 7 meses de edad gestacional, abarcando el último tercio de la gestación, con expulsión normal y rápida del feto muerto, el cual tiene aspecto fresco, acompañados de retención placentaria. Orquitis, epididimitis y vesiculitis en toros. Artritis-sinovitis de tarso y babilla.

2. En equinos bursitis-sinovitis-artritis de la cruz (Mal de cruz) o de la nuca (Mal de nuca).

3. En cerdos orquitis, epididimitis, artritis tarsianas y de columna. Abortos.

4. En perras abortos (especialmente en los 45-55 días de gestación) y en machos orquitis y epididimitis. A veces, espondiloartritis.

5. En ovinos epididimitis y orquitis en carneros. Baja de fertilidad general de la majada.

6. Fenómenos febriles persistentes o vespertinos en cualquier especie.

7. En el hombre da fiebre persistente, dolores articulares, orquitis y epididimitis, artritis (si actúa la suis pueden ser de columna) y localizaciones no habituales (sistema nervioso y otras)

8. En mamíferos marinos se reportaron muerte o alteraciones reproductivas.

Patología

En los testículos y epidídimo pueden aparecer focos inflamatorios. Estas últimas lesiones son notables en cerdos, acompañadas a veces con lesiones en las vértebras.

Diverso grado de alteraciones aparece en el endometrio de las hembras luego del aborto. En general se recuperan pronto.

En los fetos abortados se pueden encontrar neumonías fibrinosas con infiltración celular y colectas de líquido serohemorrágico en tórax, abdomen y pericardio.

Diagnóstico

La sospecha clínica de brucelosis se debe confirmar con determinaciones microbiológicas e inmunológicas.



Mal de cruz. Bursitis fistulizada espontáneamente.

© Amasino

Diagnóstico bacteriológico de la brucelosis

La brucelosis se puede diagnosticar aislando y caracterizando las brucelas de los animales y el hombre infectados.

Muestras: leche, semen, exudados genitales, contenido del cuajar en fetos abortados, placenta, líquido de punción articular y sangre tomada durante los accesos febriles, especialmente en el hombre y en los caninos, así como muestras ganglionares o de médula ósea. Tomar las precauciones necesarias durante su obtención y manipulación para evitar la infección del operador.

Son peligrosas las placentas, líquidos y feto en los abortos por su alto contenido en brucelas.

Coloración

Coloración de gram: las brucelas aparecen como bacilos cortos o cocoides, Gram negativos, de 0,6-1,5 μm de largo y 0,5-0,7 μm de ancho.

Métodos especiales. Stamp o coloración de Ziehl-Neelsen modificada y coloración de Köster modificada: evidencian una ligera ácido resistencia a la decoloración con ácidos débiles que presentan las brucelas.

Coloración de Stamp o Ziehl-Neelsen modificada

El preparado fijado con calor se cubre durante 10 minutos con solución madre de fucsina de Ziehl diluida 1/10. Se lava con agua. Se decolora durante no más de 30 segundos con ácido acético al 0,5%. Se lava con agua.

Se colorea con azul de metileno al 1% durante 20 segundos. Las brucelas se observan de color rojo sobre fondo azul

Cultivo

Las muestras se sembrarán sobre placas de agar triptosa-suero, agar tripticasa soya-suero, agar brucela, agar hígado, agar papa, agar dextrosa con suero y en casos de muestras contaminadas, en medios selectivos para brucelas (medio de Kuzdas y Morse que se prepara con un medio nutritivo base para brucelas, por ejemplo agar tripticasa soya-suero con el agregado de cicloheximida como fungistático, bacitracina como inhibidor de Gram positivos y polimixina B como inhibidor de Gram negativos).

Una de las placas se incubaba a 37 ° C en aerobiosis y la otra en atmósfera con 10% de CO₂, que puede lograrse utilizando para este fin el método de la vela o una jarra de cultivo con generadores para microaerofilia.

El desarrollo se advierte generalmente a las 72 horas, resultando más característico estudiarlas a los 4-5 días de incubación. Las colonias son circulares, de bordes lisos, de 2 a 3 mm de diámetro, traslúcidas, convexas y blanquecinas.

Se puede efectuar una identificación previa emulsionando una colonia en Solución Fisiológica y aglutinándola contra un suero bruceloso conocido.

La PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa) es utilizada en los laboratorios que la tienen disponible.

Sangre extraída durante los accesos febriles: método bifásico de Ruiz Castañeda: solidificar una capa de agar adecuado para el desarrollo de brucelas sobre la pared plana de una botellita de cultivo de células. Una vez solidificada agregar al frasco 5 a 10 ml de un medio líquido como caldo triptosa fosfato con 2% de citrato de sodio como anticoagulante. La sangre obtenida por

punción venosa (5 ml por botella aproximadamente) se colocará directamente en el medio líquido contenido en la botellita.

Se mezcla y se inclina la botella para que el líquido bañe la superficie del agar, se vuelve a la posición vertical y se incuba a 37°C (hacer dos e incubar una de ellas con 10 % de CO₂) Se examinará la superficie del agar para ver si aparecen colonias de brucelas. Periódicamente se repetirá el baño de la superficie del agar inclinando la botella y luego reincubándola.

Tipificación

Se hará investigando la producción de H₂S sembrándolas en medios que contengan tiosulfato de sodio e investigando por medio de tiras de papel embebidas en solución de subacetato de plomo que se colocan en la parte superior del tubo. La producción de H₂S se evidencia por el ennegrecimiento de las tiras al formarse sulfuro de plomo durante la incubación de los tubos. Los tubos se observan durante 4 días, cambiando las tiras diariamente.

La *Brucella melitensis* habitualmente no lo produce en ese lapso, la *abortus* lo hace hasta 2 días y la *suis* durante 4 días.

Prueba de los colorantes

Se preparan tres placas de medio de cultivo conteniendo diluciones de fucsina básica y otras tres con tionina, se siembran con la brucela a probar en un trazo ancho con un hisopo y se incuban. La *Brucella abortus* crece con fucsina y no con tionina, la *suis* crece con tionina y no con fucsina y la *melitensis* crece con los dos.

Pueden efectuarse otras pruebas como la actividad ureásica, la lisis por fagos y la aglutinación por sueros monoespecíficos.

Hay diferencias entre los biovars de cada especie de brucela con respecto a las pruebas citadas.

Cultivo de *Brucella canis*

Hemocultivo: Es la mejor prueba en casos de positividad dada la característica de esta enfermedad de originar persistentes bacteriemias durante largo tiempo.

La muestra debe ser extraída antes de administrar antibióticos o previa suspensión de los mismos durante 5 a 7 días. Se tomará sangre asépticamente, sembrándola en medio líquido para hemocultivo con anticoagulante, se incubará durante 3-5 días y luego se sembrará en placas de medio para brucelas, incubándolas en aerobiosis. El desarrollo en las placas se estudiará a los 3-5 días. También se puede usar el método bifásico de Ruiz-Castañeda.

Para aislamiento de otros materiales orgánicos (orina, semen, ganglios, bazo, hígado médula, testículo, útero, placenta, fetos, líquidos) se puede usar medio selectivo de Kuzdas y Morse para evitar la contaminación. Incubar en aerobiosis para *Brucella canis*.

Cultivo de *Brucella ovis*

Es similar al anterior pero se incubará en microaerofilia.

Inoculación

Se puede inocular en cobayos (dos o más) por vía subcutánea, sacrificando uno de ellos, previa toma de muestra de sangre, a las 3 semanas y el otro a las 6 semanas. Con la sangre se realizarán pruebas de aglutinación contra brucelas. Se hará la necropsia de los cobayos para buscar lesiones internas como nódulos hepáticos, infartos ganglionares, hipertrofia del bazo, inflamaciones articulares, etc. Tomar muestras para coloración y cultivo

La positividad de las pruebas de aglutinación en los cobayos inoculados, prácticamente confirma el diagnóstico. La prueba de inoculación es capaz de detectar pequeñas cantidades de brucelas (p. ej.: en semen o leche) pero tiene la gran desventaja que el procesamiento de estos animales y sus excreciones resultan peligrosos, existiendo riesgo de infección para el operador si no se toman precauciones estrictas. Se practica en laboratorios especializados.

Diagnóstico serológico de la brucelosis

La infección brucelar induce en los animales infectados la producción de anticuerpos (respuesta humoral) y células sensibilizadas (respuesta celular).

Los anticuerpos aparecen en el suero sanguíneo a los pocos días post-infección (2-3 semanas). Su detección se realiza practicando reacciones entre esos anticuerpos y los antígenos brucelares conocidos. De acuerdo con la reacción con que se pruebe la presencia de esos anticuerpos y por ende el antígeno utilizado, se podrán investigar en el animal infectado anticuerpos aglutinantes, fijadores de complemento, precipitantes, etc.

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 en los animales en estudio la existencia de una infección por *Brucella 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 *Brucella 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.

Los anticuerpos que se detectan en el suero sanguíneo son inicialmente inmunoglobulina M (IgM) a partir de la semana posterior a la infección e inmunoglobulina G (IgG) a partir de la 2ª semana post-infección. A partir de la 2ª-3ª semana post-infección coexisten títulos a IgM e IgG, manteniéndose luego los títulos solamente por IgG y perdiéndose gradualmente por IgM, de

modo que en las infecciones muy recientes (de menos de 2 semanas de evolución) se detecta sólo IgM, en las relativamente recientes (de más de 3 semanas hasta 3 meses) se detectarán IgM e IgG y en las más antiguas (más de 3 meses) sólo IgG.

El antígeno utilizado para estas pruebas debe ser forme, con estructura organizada, o sea brucelas intactas, en fase lisa, para que al unirse a los anticuerpos se forme una estructura en enrejado producida por múltiples uniones brucela-anticuerpo, que macroscópicamente se verá como un grumo. La aparición de estos grumos formados por antígeno y anticuerpo constituyen el fenómeno de aglutinación. La unión múltiple de anticuerpo-brucela que constituye los grumos se denomina enrejado de Marrak.

Clasificación tentativa 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 completas. Ejemplo: Prueba BPA y Rosa de Bengala.

Pruebas confirmatorias o 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 (FC), 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.

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).

Equipamiento básico empleado en la realización de las pruebas de aglutinación

Placa de aglutinación: es un rectángulo de vidrio grueso, dividido en cuadrados de 4 cm de lado por medio de surcos esmerilados.

Caja aglutinoscopio: es una caja de madera o material similar con el interior pintado de negro, sobre la cual se apoya la placa de aglutinación, provista de una luz en su interior y una tapa para evitar la evaporación.

Pipeta de Bang: es una pipeta de vidrio especialmente indicada para este tipo de reacciones, Presenta una marca superior 0, una marca inmediatamente inferior a ella 0,08 ó

.08, que indica que el volumen descargado desde el cero hasta el 0.08 es de 0,08 ml; le sigue otra marca 0,12 ó .12 que indica que desde el cero hasta ella se descargaron 0,12 ml y desde el 0,08 al 0,12 se descargaron 0,04 ml. La marca siguiente es 0,14 (0,02 ml más a partir de la anterior), la siguiente es 0,15 (0,01 ml más a partir de la anterior) y la última es 0,155 (0,005 más a partir de la anterior). Queda luego un espacio sin marca cuyo contenido se descarta.

De esta forma, empleando esta pipeta, se debe llenar hasta el cero y descargar sucesivamente en cada tubo el suero hasta las sucesivas marcas.

La pipeta de Bang se puede reemplazar por una pipeta de 0,2 ml en la cual se deben medir los volúmenes como en cualquier pipeta graduada, o con una micropipeta automática.

Gotero calibrado: especial a emplear en estas pruebas. Debe liberar gotas de 0,03 ml. Para comprobar su exactitud se carga con 1 ml de antígeno y se lo hace gotear oprimiendo lentamente el bulbo con el gotero colocado en forma vertical: debe producir 33 gotas. Se puede usar en su lugar una micropipeta automática.

Mezclador: existen de varios tipos: de metal o plástico, de cinco puntas. Puede emplearse una pipeta Pasteur cerrada en su extremo o en su defecto escarbidentes o palitos descartables.

Suero problema: se extrae sangre por punción venosa (vena yugular) o arterial (arteria coccígea media) de animales previamente identificados, colocándola en tubos rotulados y dejándola coagular preferiblemente con una inclinación de 45°. Se espera a que exude suero límpido para utilizarlo en la reacción. En épocas frías esto se facilita colocando los tubos a 37°C durante 2 ó 3 horas.

Pruebas Tamiz

Prueba del antígeno amortiguado, rosa de bengala o prueba de la tarjeta

Es una prueba de aglutinación rápida en la cual se utiliza un antígeno con una concentración celular del 8 %, teñido con rosa de bengala y tamponado a pH 3,6. Esta prueba detecta reacciones principalmente debidas a IgG1, 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 cualquier infección de corta duración).

Técnica:

La prueba se puede efectuar sobre tarjetas de cartulina impermeable descartables o sobre placas de vidrio o de acrílico. Se deposita una gota de 0,03 ml del suero a probar y una gota de 0,03 ml del antígeno; se mezclan y se agitan balanceándolas y se lee directamente a los 4 minutos si hay o no aglutinación, con lo cual la prueba será positiva o negativa.

Resulta útil como prueba tamiz en grandes cantidades de animales por su fácil ejecución.

Prueba BPA o del Antígeno Buferado para Placa

La prueba BPA (Buffered plate antigen), del Antígeno buferado para placa o Antígeno brucélico acidificado, es una prueba tamiz de aglutinación que utiliza como antígeno una suspensión al 11% de *Brucella abortus* cepa 1119/3 en fase lisa, muertas por calor y teñidas de color celeste con cristal violeta y verde brillante en un diluyente tamponado a pH 3,6.

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).

Su resultado Negativo permite mantener al animal como no infectado hasta la próxima prueba (en el Plan de control y erradicación a los 2-4 meses). Su resultado Positivo, obliga a confirmarlo por pruebas de Wright y 2- Mercaptoetanol.

Esta prueba se usa para el diagnóstico presuntivo de la brucelosis bovina. La prueba otorga resultados Negativo o Positivo y los animales serán Negativos o Reaccionantes. En caso de positividad, los reaccionantes positivos deben ser sometidos a pruebas completas que detecten títulos aglutinantes. Uno de los esquemas más aceptados es confirmar la positividad con una reacción de Wright o prueba lenta en tubos, que detecta títulos por IgM e IgG y una reacción de 2-mercaptoetanol que detecta el título debido a IgG. (BPA + Wright + 2-ME).

Los reactivos deberán estar a temperatura ambiente y el antígeno se agitará suavemente por inversión durante 3 minutos antes de ejecutar la prueba.

Técnica

1. Con una pipeta de Bang apoyada a 45 ° depositar 0.08 ml de suero sobre un recuadro de una placa de aglutinación.
2. Con un gotero calibrado en posición vertical se deja caer una gota de 0,03 ml de antígeno sobre el suero.
3. Se mezcla bien el suero con el antígeno abarcando una superficie circular de 3 cm de diámetro, utilizando un mezclador.
4. Se levanta la placa y se balancea para homogeneizar. Se coloca sobre la caja aglutinoscopio, se tapa ésta y se espera 5 minutos (con la luz apagada). Se efectúa una nueva rotación y se vuelve a dejar la placa en reposo.
5. A los 8 minutos, rotando la placa y con la luz encendida, se hace la lectura.

Resultado

Positivo: Se observa aglutinación. Hay grumos de color celeste y el líquido está claro.

Negativo: No hay aglutinación. La mezcla suero-antígeno permanece homogéneamente turbia y sin grumos.

Prueba de aglutinación lenta en tubos o prueba de Wright

Se efectúa habitualmente con suero sanguíneo. Puede realizarse también con suero de leche o líquido espermático. Detecta aglutinación por ambas Inmunoglobulinas (IgM e IgG).

Técnica: se retira de la heladera y se homogeneiza el antígeno para prueba lenta en tubos. Este antígeno consiste en una suspensión sin colorear de *Brucella abortus* cepa 1119/3 muertas por calor, en una concentración del 4,5% en solución fisiológica fenolada (NaCl al 0,85% y fenol al 0,5%). Se toma una alícuota y se diluye 1 en 100 en solución fisiológica fenolada (SFF), 12 horas antes de efectuar las pruebas (por ej. 1 ml de antígeno + 99 ml de SFF o sea que la concentración del antígeno para usar queda al 0,045%).

Para realizar la prueba se disponen en una gradilla series de 5 tubos de hemólisis y se colocan: 0,08 ml de suero en el 1º, 0,04 en el 2º, 0,02 en el 3º, 0,01 en el 4º y 0,05 en el 5º, utilizando una pipeta de Bang o en su defecto una pipeta de 0,2 ml.

Una vez colocado el suero se agrega a cada tubo 2 ml del antígeno que se había diluido utilizando una pipeta de 10 ml o una jeringa automática en caso de realizar muchas pruebas.

Se obtendrán así diluciones del suero 1/25 en el 1º tubo, 1/50 en el 2º, 1/100 en el 3º, 1/200 en el 4º y 1/400 en el 5º (las diluciones que se obtienen son en realidad 1/26, 1/51, 1/101, 1/201 y 1/401, lo cual en la práctica es despreciable y se emplea lo descrito anteriormente. Para obtener realmente 1/25 habría que colocar 0,08 de suero + 1,92 de antígeno y así sucesivamente).

Se mezcla y los tubos se incuban a 37°C durante 40-48 horas. Pasado este lapso, se efectúa la lectura. La clarificación del líquido en los tubos ya orienta hacia una positividad (el antígeno cuando se agrega es turbio, blanquecino y opalescente). La positividad se comprueba observando el fondo del tubo para ver si hay depósito y agitando suavemente el tubo, tomándolo de la parte superior. Si es realmente positiva la aglutinación, los grumos del fondo se levantarán sin deshacerse y luego de un corto tiempo volverán a sedimentar. Los tubos negativos se ven turbios y si hay un ligero sedimento producido por gravedad, al agitarlo se levanta en espiral y se homogeneiza completamente. Existe un resultado incompleto para la reacción en el que se aglutinan sólo una parte de las brucelas del antígeno, comprobable por la presencia de grumos y turbidez en el líquido; hay brucelas sueltas y aglutinadas.

Si un suero da aglutinación positiva en el 1º tubo y negativa en los demás, el título de anticuerpos aglutinantes contra brucelas de ese suero es de 1/25, o sea que ese suero, diluido 25 veces, aglutina la cantidad patrón de antígeno usado. Si hay positividad en el 1º y 2º tubos, el suero tiene un título de 1/50 y así sucesivamente. Un suero positivo 1 en 50 tiene más anticuerpos que uno positivo sólo 1 en 25, ya que soporta que se lo diluya 50 veces y sigue aglutinando, mientras que el 2º no lo puede hacer. En resumen el título está expresado por la última dilución que aglutina.

Prueba del 2 Mercaptoetanol

Sirve para detectar los títulos aglutinantes antibrucela debidos a IgG, ya que el mercaptoetanol inactiva las IgM. Practicada paralelamente a la prueba lenta en tubos, permite

establecer qué parte del título aglutinante del suero obtenido por la prueba lenta es debido a IgG y qué parte atribuible a IgM.

Técnica

Se colocan en tubos las mismas cantidades de suero que para la prueba lenta en tubos.

Se agrega a cada tubo 1 ml de solución 0,1 molar de 2-mercaptoetanol (2-mercaptoetanol: 7,14 ml, NaCl: 8,5 g, agua destilada: 1 000 ml). La solución dura 15-20 días.

Diluir el antígeno para prueba lenta en tubos 1/50 (en vez de 1/100 como se hacía para la prueba lenta) empleando como diluyente solución de cloruro de sodio al 0,85 %, sin fenol. Se agrega 1 ml de este antígeno doble concentrado a cada tubo y así queda diluido por el ml de mercaptoetanol a la concentración adecuada. Se agita para mezclar. La incubación y la lectura se efectúan del mismo modo que en la prueba lenta y la aglutinación positiva se deberá a la actividad de IgG del suero probado.

Prueba de aglutinación rápida en placa para brucelosis o prueba de Huddleson

Es una prueba de aglutinación práctica y se destaca su rapidez de ejecución. Detecta ambas inmunoglobulinas (IgM e IgG) ya que trabaja en pH cercano a la neutralidad.

Antígeno de Huddleson: Consiste en una suspensión de *Brucella abortus* cepa 1119/3 en fase lisa, muertas por calor, coloreadas con una mezcla de cristal violeta y verde brillante lo que da un color celeste a las brucelas, con una concentración del 11% (entre el 10 y el 12%) en solución fisiológica fenolada (cloruro de sodio al 0,85%, fenol al 0,5%), pH de 6,4 a 7.

Actualmente no está incluida en el esquema rutinario de los planes oficiales en medicina veterinaria. Se mantiene su uso en medicina humana. Se realiza con suero sanguíneo, y también con otros líquidos biológicos (espermático, suero de leche, etc.).

Interpretación de las pruebas de aglutinación para brucelosis

La presencia de anticuerpos aglutinantes contra brucela 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 contra la brucelosis que se utiliza en nuestro país es la llamada cepa 19, y consiste en una suspensión de *Brucella abortus* cepa 19, viva, en fase lisa. Se utiliza solamente para bovinos hembras (terneras), administrándose entre los 3 y 8 meses de edad de la ternera, 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 brucelas 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

Cuadro de interpretación: Prueba efectuada hasta 1/200

Bovinos no vacunados

1/25	1/50	1/100	1/200	Resultado
--	--	--	--	Negativo
I	--	--	--	Negativo
+	--	--	--	Negativo
+	I	--	--	Sospechoso
+	+	--	--	Sospechoso
+	+	I	--	Sospechoso
+	+	+	--	Positivo
+	+	+	I	Positivo
+	+	+	+	Positivo

Bovinos vacunados (a los 3-8 meses de edad) a partir de los 18 meses de edad

1/25	1/50	1/100	1/200	Resultado
--	--	--	--	Negativo
I	--	--	--	Negativo
+	--	--	--	Negativo
+	I	--	--	Negativo
+	+	--	--	Negativo
+	+	I	--	Sospechoso
+	+	+	--	Sospechoso
+	+	+	I	Sospechoso
+	+	+	+	Positivo

I: reacción incompleta; +: reacción completa; -: reacción negativa

En la República Argentina para certámenes ganaderos, importación, exportación e introducción a la Patagonia, no se aceptan bovinos con reacción sospechosa.

Plan nacional de control y erradicación de la brucelosis bovina. Resolución 115/99 y 150/2002

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).

Este esquema de pruebas es eficaz porque está organizado en un plan continuo, con un Médico Veterinario acreditado como responsable del saneamiento. El Médico Veterinario adquirirá la categoría de acreditado al cumplimentar los cursos de acreditación que programa el Servicio Nacional para incorporarlo al registro.

Algunos aspectos de este plan son los siguientes:

Programa de Saneamiento: Son las acciones sanitarias tendientes al control y posterior erradicación de la brucelosis. Incluye medidas y recomendaciones de aplicación poblacional, fija tipos de pruebas a emplear, fija los criterios de validez e interpretación y legisla sobre la periodicidad de las pruebas, destino de los reaccionantes, etc.

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 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 habilitado, que será corresponsable junto con el productor del cumplimiento de las acciones.
- f. Todas las altas y bajas de animales serán registradas y su destino se ajustará a las normas que fije el plan de saneamiento.

El productor inscribe el establecimiento, presentando el inventario de los animales, que deberán estar identificados, junto con el Médico Veterinario acreditado, realizando un primer sangrado con pruebas en laboratorio de red (laboratorios habilitados específicamente por Senasa para la realización de estas pruebas).

Se prepara un plan de saneamiento a ejecutar. El establecimiento tiene la categoría de “En saneamiento”. Las pruebas se hacen cada 60 a 120 días.

Cuando el establecimiento logre resultados Negativos en dos sangrados totales consecutivos con 60-120 días de intervalo, realizados por el Veterinario Acreditado y pruebas efectuadas en laboratorio de Red, adquirirá la categoría de Establecimiento “Saneado”.

Con tres sangrados negativos consecutivos realizados por el Veterinario Acreditado y pruebas efectuadas en laboratorio de Red, adquirirá la categoría de “Establecimiento libre”. Esta se deberá recertificar anualmente. Si aparecen positivos el establecimiento vuelve a la primera categoría de “En saneamiento” hasta que logre nuevamente las categorías de saneado y libre.

El juego de pruebas es 1º BPA: en caso de ser negativa se deja para el próximo sangrado a los 60-120 días.

En caso de ser positiva se realizan sobre ese suero las pruebas de Wright y 2-Mercaptoetanol.

Se mantiene la obligatoriedad de la vacunación del CIEN POR CIEN (100%) de las terneras de TRES (3) a OCHO (8) meses de edad con Cepa 19.

Se eliminarán los reaccionantes positivos a Brucelosis con único destino a faena.

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 cual o cuales son las rectoras. La prueba tiene alta sensibilidad pudiendo detectar un solo animal positivo en una mezcla de 20 a 50 ó 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.

Técnica

a. Con una pipeta se mide una cantidad determinada (de 2 a 10 ml) de leche entera cruda proveniente de varias vacas, perfectamente mezclada y se coloca en un tubo de hemólisis o de ensayo, según la cantidad de leche a usar.

b. Mezclar perfectamente el antígeno para prueba del anillo en leche, el cual es una suspensión de *Brucella abortus* de cepa 1119/3 teñidas de violeta con hematoxilina, normalizadas a un título de 1/50 contra sueros patrones, lo que da una concentración aproximada de brucelas del 4%. Con un gotero calibrado de 0,03 ml por gota, se coloca una gota de antígeno por cada ml de leche.

c. Mezclar repetidamente por inversión hasta que toda la leche del tubo tome color violeta homogéneo.

d. Colocar el tubo en baño de María a 37 °C y comenzar a contar el tiempo. La reacción se da por terminada a las 2 horas, registrándose entonces los resultados.

Lectura

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 1 cruz 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 2 cruces se observa un anillo de color violeta intenso y la leche conserva un débil color violeta. En el positivo 3 cruces 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.

Fundamento: las brucelas del antígeno tienen color por estar teñidas. Si en la leche hay anticuerpos aglutinantes contra brucela, éstos se unirán a las brucelas del antígeno formando los enrejados de aglutinación. Los glóbulos de grasa de la leche, al ascender no pueden pasar por entre las mallas de esta estructura y por lo tanto la levantan, acumulándose en la superficie de la leche. Se forma así el anillo de color violeta y la columna de leche queda de color blanco.

Enzimoimmunoensayo indirecto (Elisa-I, I-Elisa)

Es una prueba que detecta Anticuerpos. Se basa en el uso del lipopolisacárido liso (LPS-I) de la membrana externa de *B. abortus* y de un anticuerpo monoclonal anti-IgG1 de bovino conjugado con peroxidasa. Los anticuerpos contra *Brucella* presentes en el suero o leche reconocen específicamente epitopes presentes en el LPS-I. Al agregar el conjugado, la anti-IgG1 se une al anticuerpo y la enzima libre en presencia del sustrato y un cromógeno produce un cambio de color. La intensidad del color está directamente relacionada con la concentración de anticuerpos presentes en la muestra.

Pruebas serológicas para diagnóstico de la infección por brucelas rugosas

Prueba de difusión en gel de agar para diagnóstico de infección por *Brucella ovis* y *canis*:

Antígeno: Se emplea un antígeno superficial rugoso específico de *Brucella ovis* extraído por calentamiento de una suspensión de la bacteria en solución fisiológica buferada a pH 7,2, purificado por centrifugación y diálisis. Se conserva liofilizado o congelado.

Técnica: Se prepara una lámina de vidrio o acrílico transparente de 7,5 x 5 cm. Se pincela con agar noble al 1 % en solución salina de Cloruro de Sodio, buferada a pH 7,2 con 1/10.000 de Merthiolate como conservador. Se deja solidificar. Se colocan luego 8 ml del mismo agar y se deja solidificar a temperatura ambiente. Se coloca la lámina preparada en una caja de Petri y se enfría en heladera 30 minutos a 5 ° C. Con un perforador especial se perfora una ranura central alargada de 6 cm de largo x 4 mm de ancho y 10 pocillos (cinco a cada lado de la ranura central, separados de ésta por 3 mm). Cada pocillo mide 6 mm y está separado del vecino por 4 mm. Se retira el agar de la ranura y de los pocillos.

Se llena cada pocillo del 1 al 9 con cada uno de los sueros a probar y el 10 con un suero positivo conocido. Si quedan pocillos libres se llenan con solución fisiológica. Se coloca el antígeno reconstituido en la ranura central (aproximadamente 0,5 ml). Se incuba a temperatura ambiente (20-25 ° C) en cámara húmeda, habitualmente una caja de Petri en la cual se coloca la lámina y 3 ml de agua estéril para mantener la humedad. Se lee a las 24, 48 y 72 horas.

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.

La prueba de Inmunodifusión en Agar se puede efectuar también en una placa de Petri chica con el esquema de un pocillo central y seis periféricos, similar al esquema usado para Anemia Infecciosa Equina.

En la brucelosis canina el antígeno precipitante superficial con componentes somáticos LPS da 1 línea específica. Algunos sueros negativos pueden presentar bandas inespecíficas, lo que puede originar que se tomen como positivos (falsos positivos).

Se puede emplear un antígeno para inmunodifusión preparado con antígenos citoplásmicos internos de las Brucelas (antígenos proteínicos citoplásmicos internos obtenidos por sonicación de *Brucella ovis-canis*) cuyos resultados son más específicos de la infección por brucelas (da positivo si hay infección por brucelas rugosas o lisas ya que los Ag. citoplásmicos proteínicos internos son iguales entre las brucelas rugosas y las lisas).

El Ag. Proteínico citoplasmático da dos líneas de precipitación características de la infección con *Brucella canis*. También las dará si la infección es por otras brucelas.

Pruebas de aglutinación con antígenos rugosos para brucelosis canina

La *Brucella canis* y la *Brucella ovis* se presentan habitualmente en fase rugosa, por lo cual las pruebas de aglutinación clásicas con antígenos en fase lisa no sirven para estudiar la infección por estas brucelas. Los antígenos en fase rugosa dan reacciones menos confiables.

Las pruebas se pueden efectuar por la técnica de aglutinación Rápida en placa o Lenta en tubos (ya descriptas) utilizando el suero total o (preferentemente) el suero previamente tratado con 2-Mercaptoetanol para destruir las IgM.

1. Debido a que hay diversas reacciones cruzadas entre los antígenos lipopolisacáridos superficiales de las brucelas rugosas y de otras bacterias, el problema es que hay más probabilidad de positivos falsos que de negativos falsos.

2. El suero debe estar estrictamente libre de hemólisis ya que la hemoglobina aglutina falsamente al antígeno.

3. Estas pruebas no están perfectamente estandarizadas, al igual que los reactivos con los que se hacen, de modo que se deben interpretar en el contexto de un esquema de acumulación de datos.

4. Se deben realizar 2 pruebas (1 cada 30 días antes de incorporar animales nuevos) dado que en las infecciones recientes puede retardarse la aparición de los anticuerpos.

5. Los resultados negativos resultan confiables (valor predictivo negativo alto)

6. Los títulos positivos son menos confiables, a menos que sean altos y se mantengan en las pruebas por IgG. Títulos bajos o intermedios pueden deberse a enfermedad previa o muy reciente.

El antígeno se hace generalmente con *Brucella ovis*. Hay uno con *Brucella canis*.

Prueba de aglutinación rápida en placa

Tomar suero del animal problema, agregar 2-Mercaptoetanol 0,2 Molar. Colocar cantidades decrecientes de suero. Agregar antígeno coloreado de *B. ovis*. Mezclar. Ver si hay aglutinación.

Resultado: Negativo Es bastante confiable (valor predictivo negativo alto). Los negativos no presentan infección (con 99% de seguridad).

Positivo: Es menos confiable (valor predictivo positivo bajo). Los positivos pueden no presentar infección (en un 33-50 %). No considerarlos infectados hasta hacer hemocultivo

Los títulos de 1/50 a 1/100 = infecciones tempranas o en recuperación, sospechoso de infección. 1/100 + o mayor = probablemente infectado (más probable cuando el título es de 1/200 o más) pero no seguro. Corroborar por Hemocultivo.

Prueba de Polarización Fluorescente (FPA o PFA)

Es una prueba serológica basada en que los anticuerpos, cuando se unen al antígeno, cambian la velocidad de rotación de la molécula. Al hacer incidir un haz de luz fluorescente polarizada, el ángulo de difracción cambia en función del anticuerpo unido, lo cual es leído por un detector que lo traduce en una señal.

Técnica de FPA: se siguen las instrucciones del Manual de la OIE, utilizando el antígeno de Diachemix. Las muestras se leen en un lector de luz polarizada, modelo Sentry 100. Existen lectores de la reacción realizada en microplacas.

Tratamiento

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

En grandes animales el mal de cruz y 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 Aminoglucósidos administrados por 4 semanas han mostrado ser efectivos. Luego del tratamiento hacer pruebas diagnósticas al mes y a los 3 meses post tratamiento por si hay recidivas.

Brucelosis por cepa 19 y exposiciones accidentales: Recomendar y efectuar la temprana consulta médica.

Profilaxis

Vacunación de las hembras bovinas

Se hace con la vacuna de cepa 19 (Ba 19 o B19), la cual está constituida por un preparado liofilizado (para que se mantengan vivas) de *Brucella abortus* cepa 19, con entre 15 y 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. 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, vacuna el veterinario acreditado. En caso contrario, se vacuna cuando se hace el Plan oficial de vacunación contra la Fiebre Aftosa.

Vacunación de otras especies:

En algunas zonas de nuestro país se han realizado pruebas de vacunación de cabras con la Ceba REV 1, en carácter de Plan regional.

Bibliografía

Robles, Carlos; Gaido, Analía; Späth, Ernesto; Torioni de Echaide, Susana ; Vanzini, Víctor; Zielinski, Gustavo ; Aguirre, Daniel ; Samartino, Luis; Rossanigo, Carlos. Brucelosis caprina en Argentina. INTA. Sitio argentino de producción animal.

Nicola Ana M, Elena Sebastián. 2009. Manual de Diagnóstico serológico de la brucelosis bovina. Senasa-Oie.

Senasa. Resolución 150 / 2002. Plan nacional de control y erradicación de la brucelosis bovina.

Capítulo 10

Enfermedades producidas por Yersinias

Irene del Carmen Pena

Introducción

De las especies conocidas del género *Yersinia*, tres son patógenas para el hombre: *Yersinia pestis*, *Y. enterocolítica* y *Y. pseudotuberculosis*. Estas últimas producen enfermedades de carácter zoonótico, afectan a roedores, cerdos, aves y a una amplia variedad de especies animales, siendo el ser humano un hospedador accidental de la infección. *Y. pestis* es el agente etiológico de la Peste, considerada una de las enfermedades más devastadoras de la historia, *Y. enterocolítica* es responsable de cuadros gastroentéricos secundarios a la ingestión de agua o alimentos contaminados y suele afectar más a niños. *Y. pseudotuberculosis* produce, en el hombre, cuadros de tipo entérico con características clínicas similares a la anterior.

En el presente capítulo se describen las tres enfermedades de importancia zoonótica.

Peste

Definición

La peste es una enfermedad infecciosa, bacteriana, aguda, de carácter zoonótico, causada por la bacteria *Yersinia pestis*. Afecta principalmente a roedores, quienes pueden transmitirla a otros mamíferos y accidentalmente al ser humano. Circula principalmente entre roedores y otros animales pequeños, existiendo áreas con focos naturales en varias partes del mundo. Se presenta en tres formas: bubónica, neumónica y septicémica. Se considera una de las zoonosis reconocidas más antiguas y una de las enfermedades bacterianas más agresivas y potencialmente letales. Su reservorio permanente son roedores salvajes. Se transmite al hombre principalmente a través de la picadura de la pulga de la rata, aunque el ser humano también puede adquirir la enfermedad por contacto directo o indirecto con animales enfermos, por inhalación de gotitas aerosolizadas de una persona infectada con la forma neumónica y, más raramente, por ingestión de materiales infecciosos. Los conejos, las liebres, los carnívoros silvestres y los gatos domésticos pueden ser fuente de infección para los seres humanos.

Sinonimias

Peste negra, peste bubónica, muerte negra, peste pulmonar, peste septicémica, fiebre pestilencial, gran pestilencia.

Etiología

El género *Yersinia*, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, incluye once especies, de las cuales los patógenos humanos más frecuentes son *Yersinia pestis*, *Y. enterocolítica* y *Y. pseudotuberculosis*. Las restantes se pueden considerar como patógenos oportunistas.

Yersinia pestis es el agente etiológico de la peste. Este microorganismo morfológicamente se presenta como bacilo o cocobacilo, es Gram negativo y presenta una típica coloración bipolar con las tinciones de Giemsa y Wright. Mide de 0,5 a 0,8 µm de diámetro y 1 a 3 µm de longitud. Es aerobio y anaerobio facultativo. Es inmóvil, capsulado, no esporulado, fermenta glucosa, xilosa, manitol y maltosa, pero no lactosa ni sacarosa; es oxidasa negativo y catalasa positivo; es indol negativo; reduce nitratos; es lisina y ornitina decarboxilasa negativa; hidroliza la esculina, pero no la urea y gelatina.

Desarrolla en medios para enterobacterias, como el agar Mc Conkey, y en el agar sangre, en el cual no produce hemólisis.

En base a la capacidad de fermentar glicerol y convertir nitratos en nitritos, se distinguen tres biovariedades de *Y. pestis*: *Antiqua* (1ra pandemia, fermenta glicerol y convierte nitratos en nitritos), *Medievalis* (2da pandemia, fermenta glicerol, no convierte nitratos en nitritos) y *Orientalis* (3ra pandemia, no fermenta glicerol y convierte nitratos en nitritos).

En los hospedadores infectados esta bacteria se comporta como patógeno intracelular facultativo. La presencia de una cápsula glucoproteica le confiere la capacidad de evadir la fagocitosis, en tanto su capacidad antigénica está dada por la presencia de la fracción antigénica capsular, antígeno capsular o fracción 1 (F1), la que elabora de manera óptima a 37 °C. Su pared celular está compuesta por un lipopolisacárido capsular (LPS), donde residen sus propiedades antigénicas y endotóxicas. En su citoplasma posee 3 plásmidos que vehiculizan los genes de virulencia relacionados con la enfermedad. Presenta asimismo otros factores de virulencia tales como exotoxina, invasina, bacteriocina, coagulasa, fibrinolisisina, sideróforo, etc.

Y. pestis es un agente bacteriano de la guerra microbiológica.

Epidemiología

Los seres humanos contraen la peste de manera accidental al introducirse en el ambiente natural donde se mantiene el ciclo zoonótico (selvático o rural) de peste, ya sea durante una epizootia, o después de ella, o bien por la introducción de roedores silvestres o sus pulgas infectadas en el hábitat de las personas. La infección de roedores comensales y sus pulgas

puede ocasionar una epizootia en las ratas domésticas y la consiguiente epidemia de peste bubónica transmitida por las pulgas, motivo por el cual la prevención y las medidas de control van encaminadas a la disminución y el control de los roedores y sus pulgas.

Durante los brotes de peste de roedores, muchos animales mueren y sus pulgas hambrientas buscan otras fuentes de sangre donde alimentarse para sobrevivir. Así las personas y los animales que viven o visitan lugares donde recientemente se ha producido un brote de peste, corren el riesgo de contraer la enfermedad.

Los seres humanos también pueden infectarse directamente, al ingresar las yersinias en su organismo a través de lesiones en la piel o al tener contacto con roedores, conejos o carnívoros salvajes infectados.

Los gatos domésticos son susceptibles a la peste y tienen importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad, debido a que al ser infectados por ingestión de roedores muertos de peste o por picadura de pulgas infectadas, se enferman y pueden transmitir la peste directamente a las personas con las que tienen contacto, ya sea por mordeduras, rasguños o gotitas respiratorias.

Por otra parte, tanto los perros como los gatos pueden llevar a los hogares pulgas infectadas con peste. Así mismo, la inhalación de las gotitas expulsadas al toser una persona o animal infectado de peste neumónica, especialmente gatos domésticos, puede producir la transmisión de la enfermedad.

La transmisión interhumana indirecta por ectoparásitos humanos (*Pulex irritans* y *Pediculus humanis*) es rara pero posible, y se ha observado en ambientes muy infestados en áreas andinas. También puede haber transmisión interhumana por contacto directo con tejidos infectados o aerosoles de un paciente afectado con la forma pulmonar, situación que a veces provoca epidemias peligrosas de rápida propagación.

El microorganismo puede permanecer viable varias semanas en agua, harinas y granos húmedos, pero es destruido por la exposición a la luz solar durante varias horas.

Las pulgas pueden permanecer infectantes durante meses si existen condiciones propicias de temperatura y humedad.

Reservorios y vectores

El reservorio natural de peste lo constituyen los roedores silvestres, considerándose como hospedadores de mantenimiento a especies de roedores poco susceptibles, que si bien se infectan, no mueren a causa de la enfermedad, y por lo tanto, contribuyen a mantener el agente etiológico en la naturaleza. A su vez los depredadores naturales de estos roedores se infectan por ingestión de sus víctimas o por picadura de sus pulgas. El principal vector biológico de peste silvestre es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*. La perpetuación de la peste depende del reservorio constituido por el trinomio *Y. pestis*, *roedore* y *pulgas* en los focos naturales.

Ciclos y modos de transmisión

Epidemiológicamente se pueden considerar los siguientes ciclos bioecológicos de peste:

Ciclo enzoótico epidémico (Peste Silvestre o selvática): ocurre entre roedores silvestres, hospedadores naturales de peste, y sus pulgas, y especies de roedores moderadamente resistentes.

Ciclo enzoótico epizootico (peste rural): incluye la transmisión de peste entre roedores y lagomorfos, especies silvestres tales como conejos, marmotas, ardillas y ratones sensibles a la enfermedad. Una vez que estas especies mencionadas adquieren la peste, frecuentemente mueren y las pulgas que los parasitan buscan otros hospedadores en los que alimentarse, propagando así la enfermedad. Alternativamente, pequeños carnívoros silvestres y gatos salvajes o domésticos, pueden contraer la infección por ingestión de cadáveres de roedores silvestres infectados, o por la picadura de sus pulgas infectadas. El ser humano puede participar accidentalmente de este ciclo al penetrar en zonas con focos silvestres de peste, como puede ser el caso de labradores, cazadores, excursionistas, etc., quienes pueden contraer la infección por la picadura de pulgas infectadas, o bien por contacto con animales enfermos o muertos de peste, dando lugar a la aparición de casos de peste humana silvestre o rural.

Ciclo urbano o domiciliario (peste urbana): ocurre cuando las pulgas infectadas, provenientes de roedores silvestres involucrados en las epizootias, transmiten la infección a ratas y roedores comensales y sus pulgas. A su vez estas pulgas pican al hombre produciendo peste bubónica primaria y peste neumónica secundaria, ya sea como casos aislados o como brotes de la enfermedad.

Distribución geográfica

La peste aún es endémica en muchos países y persisten focos naturales de infección en África, ex Unión Soviética, América del Norte y del Sur, y Asia. Su distribución coincide con la distribución geográfica de sus reservorios, los que se encuentran en todos los continentes, excepto en Australia. La peste ocupa una ancha franja que abarca climas tropicales, subtropicales y templados. Ha habido epidemias de peste en África, Asia y América del Sur, pero desde la década de 1990, la mayoría de los casos en seres humanos se han concentrado en África. La peste es endémica en China, India, Mongolia, Myanmar, República Democrática Popular Laos y Vietnam. En América hay focos activos de peste en 5 países: Perú, Bolivia, Brasil, Ecuador y Estados Unidos. Los casos humanos que se producen en América Latina, por lo común, ocurren en poblaciones rurales que viven en situación de extrema pobreza y precarización y permanecen confinados a áreas con focos de peste en estos países.

En el mundo, actualmente los tres países más endémicos son Madagascar, la República Democrática del Congo y el Perú. La peste no es endémica en Europa ni Oceanía.

Cada biovar de *Y. pestis* presenta una distribución particular. Así el biovar *Antiqua* está presente en África y Asia Central, el biovar *Medievalis* se observa en Asia Central, y el biovar *Orientalis*, causante de la última pandemia, se encuentra distribuido por casi todo el mundo.

***Yersinia pestis* en el hombre**

En el ser humano la infección por *Y. pestis* puede manifestarse en tres formas diferentes: peste bubónica, peste neumónica o pulmonar y peste septicémica, siendo los signos y síntomas iniciales de la enfermedad, en sus tres formas de presentación, de carácter inespecíficos, tales como fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, náuseas, postración, cefaleas y dolor de garganta.

Peste bubónica

Es la forma clínica de presentación más común. Los síntomas aparecen súbitamente, en general después de un período de incubación de 3 a 7 días. Estos incluyen: fiebre alta de 39,5⁰ C a 41⁰ C de inicio repentino, a menudo acompañada de escalofríos. El pulso puede presentarse rápido y filiforme y puede aparecer hipotensión. Hay inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos (bubón) que aparece al mismo tiempo que la fiebre, o un poco después. Los bubones se localizan mayormente en las regiones inguinal, axilar o cervical, afectando principalmente los ganglios linfáticos femorales e inguinales, seguidos de los axilares, cervicales y otros. Los ganglios afectados suelen ser muy dolorosos y de consistencia firme a la palpación, rodeados de edema notable y, durante la segunda semana de evolución de la enfermedad, pueden supurar. La piel situada por encima de los bubones suele aparecer lisa y enrojecida, y por lo general no presenta calor. A veces aparece en el lugar de la picadura de la pulga, se aprecia una lesión cutánea primaria, que puede ir desde una vesícula pequeña con leve linfangitis local hasta una escara. Otros síntomas que acompañan este cuadro son: postración y hepatoesplenomegalia dolorosa, escalofríos, malestar general, mialgias, cefaleas intensas y convulsiones, pudiendo el paciente encontrarse agitado, delirante, confuso y falto de coordinación. También se pueden presentar mareos, náuseas y vómitos. Si el paciente no es tratado a tiempo, la forma bubónica puede evolucionar a la forma septicémica y/o pulmonar secundaria, con alta mortalidad.

El ser humano puede también adquirir la infección por ingestión, y en este caso se desarrolla una faringitis grave y amigdalitis, con inflamación de los ganglios linfáticos del cuello y submandibulares.

Peste pulmonar o peste neumónica

Cuando *Y. pestis* es inhalada se produce la peste pulmonar primaria. La forma secundaria se produce por diseminación de las yersinias por vía sanguínea a partir de una forma bubónica primaria. La peste neumónica primaria tiene un período de incubación de 2 a 3 días luego de

los cuales los síntomas aparecen súbitamente. Estos son: fiebre alta, escalofríos, taquicardia y cefalea que puede llegar a ser intensa. Aproximadamente en el término de 24 horas aparece tos intensa, seca al inicio y luego productiva. El esputo inicialmente mucoso, comienza rápidamente a ser sanguinolento, de color rosado o rojo brillante y espumoso. Se presenta taquipnea y disnea y se pueden presentar otros síntomas tales como dolor pleurítico en el pecho, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Esta forma de la enfermedad es rápidamente mortal, con disnea, estridor y cianosis, que culminan en insuficiencia respiratoria y colapso circulatorio. El curso es muy rápido y la mayoría de los afectados mueren en el término de 48 a 72 horas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tres tipos de peste que hay, la neumónica es la más letal ya que puede producir la muerte del paciente en el término de 24 horas.

La peste pulmonar puede propagarse de persona a persona por vía aérea, por inhalación de bacterias aerosolizadas, suspendidas en las gotas minúsculas que se forman en las vías respiratorias de una persona o animal afectado con esta forma de la enfermedad. Para que esta forma de transmisión sea efectiva se requiere que la persona susceptible esté en contacto estrecho y directo con una persona o animal enfermo. Así mismo se puede presentar peste pulmonar secundaria a una forma bubónica si la persona afectada no es adecuadamente tratada.

Peste septicémica

Por lo general aparece como una forma secundaria a partir de las formas bubónica o pulmonar, pero también puede presentarse en forma primaria cuando *Y. pestis* penetra al torrente sanguíneo, a través de heridas de la piel por picadura de pulgas infectadas o por contacto directo con material infeccioso. Esta forma de presentación de peste puede causar la muerte incluso antes de que se presenten síntomas. Estos, cuando se presentan, además de fiebre elevada y otros signos en común con la forma bubónica, aunque puede no presentarse afección ganglionar evidente, también incluyen dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, fallo multiorgánico, epistaxis, petequias, hematuria, coagulación intravascular diseminada (CID) y signos neurológicos. El curso de la enfermedad suele ser rápido; si el paciente no recibe tratamiento adecuado evoluciona como una sepsis por gramnegativos, con shock endotóxico y muerte en un breve período de tiempo. La septicemia secundaria es similar, pero se origina de la peste bubónica diseminada.

Otras formas menos frecuentes de presentación

Peste menor: Es una forma benigna de la peste bubónica, caracterizada por presentar fiebre, linfadenitis, cefalea y postración. Cura espontáneamente en el término de una semana. Se observa por lo general en personas que habitan en regiones donde la peste es endémica.

Peste faríngea y meningea: Son variantes que se observan con menor frecuencia.

***Yersinia pestis* en los animales**

Y. pestis afecta primordialmente a animales del orden *Rodentia*. Dentro de este orden infecta tanto roedores silvestres como domésticos y, en menor medida, a lagomorfos. En estos animales la infección se puede presentar como una enfermedad aguda, crónica o inaparente. El grado de susceptibilidad que manifiestan las diferentes especies de roedores y las poblaciones de una misma especie es variable. Así se ha observado que una población de un área con peste enzoótica presenta mayor resistencia que la de una región libre, lo que se atribuye a un proceso de selección natural evolutiva. Las ratas comensales o domésticas tienen alta susceptibilidad y durante las epizootias mueren en gran cantidad. Este es el caso de la rata negra (*Rattus rattus*). En los focos naturales, por el contrario, el grado de susceptibilidad es muy variado entre las diferentes especies, a punto tal que es necesario determinarlo en cada situación.

Más de 200 especies de mamíferos pueden ser infectados con *Yersinia pestis*. Entre los animales susceptibles a la peste puede mencionarse a camellos, asnos, mulos, ovejas, y cabras, especies en las que se han reportado casos esporádicos de peste.

El período de incubación es de 2 a 8 días. Los animales enferman de forma semejante al hombre con una forma pulmonar (forma séptica) y una forma bubónica, pudiéndose observar formas evolutivas crónicas, como así también curaciones espontáneas. Los síntomas principales son alteraciones del estado general, fiebre hasta 41,5° C, tos en la forma pulmonar y tumefacción de ganglios linfáticos superficiales en la forma bubónica.

En animales susceptibles que mueren de peste, la evolución de la enfermedad adquiere la forma de una septicemia hemorrágica. Las lesiones halladas varían con el curso de la enfermedad: en cursos agudos se observan bubones hemorrágicos y esplenomegalia, sin otras lesiones internas; en cursos subagudos los bubones se presentan caseosos y hay focos necróticos puntiformes en bazo, hígado y pulmones.

En los felinos, la peste se caracteriza principalmente por formación de abscesos, linfadenitis, fiebre y letargia, aunque también puede presentarse una neumonía secundaria, y en este caso, transmitir la infección por vía aerógena al hombre.

Los perros y otros carnívoros son, en general, poco susceptibles, aunque pueden presentarse excepciones individuales en el grado de susceptibilidad.

Patogenia

Una vez que la pulga se alimenta con sangre de un hospedador infectado, *Y. pestis* pierde la cápsula en el interior del vector, penetra en intestino medio y se multiplica en forma logarítmica dentro del tracto gastrointestinal de la pulga, dando lugar al bloqueo del proventrículo. Esto se produce debido a que los bacilos se adhieren y multiplican sobre las espinas quitinosas del proventrículo. Cuando la pulga así infectada intenta alimentarse, la

sangre llega hasta la faringe pero no llega a distender el esófago, por lo cual la sensación de hambre de la pulga es constante y no consigue saciarse, por lo que continúa picando, y cada vez que lo hace, al bombear para succionar sangre, regurgita el contenido de su tracto gastrointestinal y desprende bacilos que se inoculan en la herida producida por la picadura al nuevo hospedador. Las pulgas “bloqueadas” pueden vivir de 3 a 5 días, lapso durante el cual pican vorazmente una y otra vez a un nuevo hospedador susceptible, amplificando así la transmisión de la enfermedad. Finalmente la pulga muere de inanición. La adhesión del bacilo se produce por medio de un coágulo de fibrina, formado a partir del fibrinógeno de la sangre, por acción de la tripsina secretada por la pulga y la coagulasa producida por el bacilo. La coagulación se produce a una temperatura óptima de 25° C, ya que cuando la temperatura es superior a los 27° C el coágulo se destruye por acción de dos factores fibrinolíticos que dependen de la temperatura, uno producido por el bacilo y otro por la pulga, y el bacilo es entonces eliminado.

Una vez que el hospedador susceptible es picado por una pulga infectada, *Y. pestis* penetra en el sistema linfático a través de los vasos linfáticos superficiales de drenaje de piel y tejido subcutáneo y migra a través de ellos hacia los nódulos linfáticos regionales. El organismo reacciona con una importante respuesta inflamatoria, que destruye la arquitectura ganglionar subyacente, y se produce la inflamación dolorosa de los nódulos linfáticos (bubones). Desde los ganglios linfáticos, *Y. pestis* puede diseminarse a través de la sangre. En el torrente circulatorio la mayoría de las yersinias acapsuladas son fagocitadas y destruidas por los polimorfos nucleares neutrófilos (PMNN). Pocos bacilos son captados por macrófagos tisulares, que no son capaces de destruir al bacilo y proporcionan un ambiente protegido para la síntesis de sus factores de virulencia, entre los cuales cabe mencionar al sistema Ysc (del inglés *Yersinia* secretion) que le permite a *Y. pestis* transferir al citoplasma del macrófago una serie de proteínas efectoras (denominadas Yop), las que son conducidas y ordenadas por proteínas chaperonas citosólicas denominadas con la sigla Syc (chaperonas específicas de Yop). Dichas proteínas efectoras inhiben la fagocitosis del macrófago, impiden la síntesis de diversas citoquinas y evitan la apoptosis celular. Por este mecanismo *Yersinia* asegura por un lado su supervivencia en el interior del macrófago, y por otro, su posterior multiplicación y desarrollo. *Y. pestis* se extiende así rápidamente a los ganglios linfáticos de drenaje, produciendo la forma bubónica, o puede multiplicarse masivamente en los macrófagos pulmonares dando lugar a la forma neumónica, o bien, puede diseminarse rápidamente por vía sanguínea y en horas alcanzar otros órganos, tales como bazo e hígado y dar lugar a la forma septicémica de la enfermedad. La acción tóxica sobre los vasos sanguíneos y la coagulación intravascular diseminada (CID) inducidas por el LPS provocan hemorragias y trombosis capilares, con fuerte cianosis superficial, dando lugar a las lesiones que dan el nombre de peste negra o muerte negra a la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio es fundamental para la confirmación de los casos humanos y de las epizootias, así como para la vigilancia epidemiológica de la Peste.

Para establecer el diagnóstico de peste se deben tener en cuenta tanto los antecedentes epidemiológicos, como las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio. Se debe realizar el diagnóstico de peste en todo paciente febril que presente linfonódulos inflamados y dolorosos, y que haya estado expuesto a roedores. Debido a que las formas septicémica y pulmonar son clínicamente indistinguibles de otras infecciones, es esencial conocer si el paciente estuvo expuesto a roedores o en contacto con gatos.

El cultivo de aspirados de los bubones resulta diagnóstico en el 80% de los casos aproximadamente, el hemocultivo en la forma septicémica es casi siempre positivo y la radiología suele ser positiva aun antes de aparecer los síntomas en la forma neumónica.

Muestras: aspirado de bubones, sangre, esputo, y suero. El material aspirado de los bubones, y las muestras de esputo se debe colocar en recipiente estéril, empleando el medio de Cary-Blair para el transporte de la muestra; la muestra de sangre se debe colocar en un medio aerobio para hemocultivo, y el suero se debe recoger en tubos sin anticoagulante. La sospecha de peste debe ser correctamente aclarada en el protocolo para el laboratorio. Tanto las muestras clínicas de personas infectadas, como las muestras extraídas de roedores, pulgas y contactos deben ser manipuladas por personal altamente calificado y entrenado, bajo cabinas de bioseguridad en laboratorios de niveles 2 y 3 de bioseguridad.

Examen microscópico y cultivo: para realizar el examen microscópico directo, las muestras de aspirados de bubones se tiñen con Gram, Giemsa o Wright para observar la presencia de leucocitos alterados y cocobacilos Gram negativos que presentan una típica coloración bipolar, semejando en su morfología a un alfiler de gancho.

En contraste con otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, en el laboratorio, *Y. pestis* crece lentamente y es bioquímicamente inactivo.

El medio de agar sangre al 6%, es el medio sólido estándar que se emplea para el cultivo de *Y. pestis*. En este medio *Y. pestis* crece como colonias translúcidas blanco-grisáceas. A las 24 horas de incubación, a 28° C, se observan colonias pequeñas semejantes a una cabeza de alfiler; a las 48 horas, las colonias miden aproximadamente 1 a 2 mm de diámetro y se presentan de color blanco- grisáceo y más opacas. No son hemolíticas.

El caldo de infusión cerebro corazón (caldo BHI), es el medio líquido estándar empleado para aislamiento primario y caracterización de *Y. pestis*. Esta última crece en este medio de forma característica, en los lados y fondo del tubo, en forma de pequeños acúmulos de células dando la apariencia de estalactitas, sin producir turbidez; el resto del caldo permanece claro. Luego de 24 a 48 horas de incubación a 37° C este crecimiento característico se observa si el tubo no se mueve, si se agita el crecimiento sedimenta en el fondo.

Las muestras de aspirados de los bubones se siembran también en un medio selectivo para enterobacterias, como por ejemplo, un agar Mac Conkey, y se incuban a 28° C durante 72 horas.

Si se trata de pulgas o muestras que se encuentren contaminadas, se prepara también un inóculo para la inoculación en ratones.

Debido a que se han reportado cepas con alguna resistencia a antibióticos, es conveniente realizar un antibiograma para determinar la sensibilidad a aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclinas, doxiciclina y fluoroquinolonas.

Para la caracterización bioquímica la muestra apropiada son las colonias sospechosas de ser *Y. pestis* aisladas de cultivo puro. Como pruebas de identificación confirmatoria, se emplean, entre otras pruebas ya mencionadas, la fermentación de azúcares y decarboxilación de aminoácidos. Aunque *Y. pestis*, bioquímicamente, es notablemente inactivo, se realizan estas pruebas para su diferenciación con *Y. enterocolítica* y *Y. pseudotuberculosis*.

Para completar la identificación de los microorganismos se realiza la prueba de sensibilidad al bacteriófago específico de *Y. pestis* a temperatura de 37°C, así como a temperatura ambiente (22 a 25°C); inmunofluorescencia y estudio serológico de las cepas con anticuerpos específicos.

Ante la presencia de un caso índice (primer caso en una comunidad) que puede preceder un brote, se realiza el diagnóstico presuntivo rápido por inmunofluorescencia con material obtenido del bubón.

La confirmación definitiva de la presencia de *Y. pestis* se hace a través de cultivo, aislamiento e identificación de la bacteria, y la inoculación en animales de laboratorio (cobayos o ratones).

Para la confirmación de la infección por serología se deben obtener muestras de suero en fases tempranas y tardías de la enfermedad, a fin de observar la seroconversión, teniendo presente que las pruebas para determinar anticuerpos circulantes solo poseen valor retrospectivo en aquellos pacientes donde exista la duda de la enfermedad.

Actualmente pueden realizarse diagnósticos rápidos por técnicas de biología molecular, tales como PCR, o tiras reactivas para detectar antígenos de *Y. pestis* en los pacientes. Comercialmente hay disponible un test de ELISA que detecta anticuerpos contra el antígeno capsular F1. No obstante, el valor predictivo positivo de esta prueba es muy bajo en pacientes que no viven en zonas endémicas, por lo cual, ante un resultado positivo al test de ELISA, se debe realizar la confirmación por Western-blot.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de peste debe hacerse con tularemia, cuadros febriles que cursen con adenopatías, fiebre tifoidea, sífilis, paludismo, linfogranuloma venéreo y neumonía.

Tratamiento

Un diagnóstico precoz y la rápida instauración del tratamiento antibiótico adecuado son esenciales para reducir las complicaciones y para la supervivencia del paciente afectado, ya que en ausencia de tratamiento, la peste puede provocar la muerte en poco tiempo.

El antibiótico de elección es la estreptomina administrada por vía parenteral, especialmente contra la peste neumónica. El tratamiento debe comenzarse precozmente y mantenerse durante 10 días como mínimo, o bien hasta pasados 3 o 4 días de la desaparición de la fiebre y la recuperación clínica del paciente. Las formas neumónica y septicémica siempre resultan mortales si no se comienza el tratamiento en las primeras 24 horas del inicio de la enfermedad.

Como tratamiento de segunda línea son eficaces la gentamicina, la doxiciclina, el florfenicol, las fluoroquinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol, con tratamientos especiales para casos en niños y mujeres embarazadas.

Para la terapia preventiva los antibióticos empleados de preferencia son las tetraciclinas, el cloranfenicol, o una de las sulfonamidas eficaces.

Control y prevención

El objetivo final de las medidas de control y prevención es educar a la población, tanto de zonas enzoóticas/endémicas como de áreas libres de la enfermedad. Con el fin de garantizar que las personas tomen conciencia y tengan conocimiento de las áreas donde hay peste zoonótica activa, para que tomen las precauciones necesarias contra las picaduras de las pulgas y el manejo de los cadáveres en las zonas endémicas de peste, las campañas de divulgación deben centrarse en: las formas de transmisión, reservorios y vectores transmisores, la forma adecuada de eliminación de desechos de alimentos y basuras para evitar que los roedores obtengan alimento para su subsistencia, los primeros síntomas de la enfermedad, y la importancia de evitar el contacto directo con tejidos infectados o la exposición a pacientes con peste neumónica.

Se debe realizar el reconocimiento de los casos probables y seguimiento de los confirmados, con la correspondiente intervención médica e investigación de campo, tendientes a:

Identificar la fuente más probable de infección en el área donde la persona estuvo expuesta al agente etiológico, tratando de hallar zonas con gran número de pequeños animales muertos.

Implementar las medidas de saneamiento y control apropiadas para detener la exposición de las personas y animales susceptibles a la fuente de la infección.

Asegurar que la información acerca de las zonas con transmisión activa de peste, las características clínicas de la enfermedad y la definición de caso, llegue a los trabajadores de salud involucrados.

Verificar que los pacientes afectados estén recibiendo el tratamiento antibiótico y de sostén adecuado y que los suministros locales de antibióticos sean adecuados y suficientes para manejar la posible aparición de otros casos.

Poner en aislamiento riguroso a los casos sospechosos o confirmados de peste pulmonar, tratarlos con precaución y medidas de protección personal para evitar la inhalación de gotitas respiratorias, y administrar profilaxis antibiótica para los contactos cercanos a una distancia menor a 2 metros del paciente.

Dar tratamiento preventivo con antibióticos a toda persona que haya estado en contacto cercano con pacientes con peste neumónica, que pueda haber estado expuesta a pulgas infectadas por *Y. pestis*, que haya tenido contacto directo con fluidos o tejidos corporales de un animal infectado por *Y. pestis*, o que haya estado expuesta a materiales infecciosos durante un accidente de laboratorio.

Obtener muestras para diagnóstico de laboratorio y confirmación del agente e iniciar el tratamiento antibiótico específico sin esperar una respuesta definitiva del laboratorio.

Medidas de vigilancia: se deben llevar a cabo las investigaciones pertinentes para la identificación de los animales y especies de pulgas implicados en el ciclo enzoótico de la peste en la región, y desarrollar un programa de gestión ambiental con el fin de limitar la posible propagación de la enfermedad.

El primer paso ante la aparición de un brote de peste en una población humana, o ante una epizootia entre poblaciones de roedores comensales o selváticos, es el control del vector de la infección. Una vez que se logra reducir los índices de pulgas, recién se lleva a cabo el control de los roedores reservorios.

En las áreas donde la peste no es endémica, o durante períodos en que la peste no es activa en la población de roedores, tanto selváticos como comensales, las medidas de control de roedores pueden llevarse a cabo de forma independiente del control de la pulga.

En áreas con focos naturales de peste, como sucede en los países endémicos de América Latina, para conocer la circulación de *Y. pestis*, se mantienen programas de vigilancia continua empleando animales centinelas, como perros y otros animales domésticos, y se realiza la captura y pruebas de laboratorio en animales silvestres reservorios de la enfermedad.

La vigilancia activa a largo plazo en zonas con presencia de focos zoonóticos y una rápida respuesta en la implementación de las medidas tendientes a reducir la exposición durante los brotes de epizootias ha tenido éxito en la reducción de peste humana.

Es importante controlar las poblaciones de ratas en barcos, muelles y depósitos, mediante instalaciones a prueba de ratas, y fumigaciones periódicas; cuando sea necesario, se debe proceder a la exterminación de las ratas y de sus pulgas en embarcaciones, cargamentos, y contenedores, antes del embarque y al llegar a lugares donde la peste sea endémica.

En poblaciones donde abundan los ectoparásitos humanos es importante administrar tratamiento preventivo precoz a todos aquellos individuos que hayan estado en estrecho contacto con una persona con peste septicémica o neumónica, como así mismo realizar la eliminación de los ectoparásitos humanos, y la desinfección tanto de la ropa de cama como de las prendas de vestir infestadas.

Otras medidas: en áreas endémicas se deben destruir los nidos de roedores, limitar todo lo posible el acceso de roedores a las viviendas y al peridomicilio; realizar tratamiento para las pulgas a perros y gatos domésticos; evitar el contacto directo con cadáveres de roedores silvestres y manipular los gatos enfermos con precaución.

Aquellas personas que realicen actividades recreativas como excursionistas, acampantes, investigadores de campo que se dediquen a la investigación científica sobre la peste, deben evitar la manipulación de animales enfermos o muertos, como así mismo el contacto con madrigueras y nidos de roedores; deben emplear repelentes que contengan N, N-dietil-m-toluamida (DEET), tratar a las mascotas con insecticida, y emplear guantes de protección para manipular animales muertos.

Las muestras clínicas se deben manejar en laboratorios equipados con cabinas de bioseguridad clase 2, con guantes y mascarilla de protección; los aislamientos de *Y. Pestis* deben ser manipulados en laboratorios de clase 3.

Los profesionales veterinarios deben estar informados acerca del riesgo de peste en zonas donde se han diagnosticado casos. Deben emplearse guantes y gafas de protección al atender a un animal enfermo, y extremar las medidas de precaución, en especial evitar la inhalación de partículas infectadas al tener contacto con gatos enfermos, gatos febriles con ganglios linfáticos agrandados, abscesos infra mandibulares y neumonía.

Vacunación: Existe una vacuna preparada con bacterias muertas por calor que confiere cierta protección contra la peste bubónica, pero no contra la forma neumónica primaria. Requiere la aplicación de múltiples dosis, con un intervalo de uno a tres meses entre la primera y la segunda dosis, aplicar una tercera dosis cinco a seis meses después, y aplicar dosis de refuerzo cada seis meses si persiste la exposición de alto riesgo. Luego de la tercera dosis de refuerzo, los intervalos entre las dosis pueden ampliarse a uno o dos años.

En el pasado, las vacunas contra la peste fueron ampliamente utilizadas. Actualmente, debido a la aparición de antibióticos eficaces, el interés por la vacunación ha disminuido. No se recomienda el empleo de las vacunas como medida de protección inmediata ante un brote. La vacunación sólo es recomendada como medida profiláctica para los grupos de alto riesgo (por ejemplo, personal de laboratorio y de campo que manipula bacilos de la peste o animales infectados, veterinarios, bacteriólogos, personal de salud, personas que visitan zonas

endémicas, etc.), pero no debe confiarse en ella como única medida preventiva. La inmunización de rutina para las personas que viven en zonas donde la enfermedad es enzoótica no está indicada.

Notificación ante organismos oficiales de salud pública

Peste es una enfermedad de notificación obligatoria según el Reglamento Sanitario Internacional, incluida en el capítulo I del CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00–B99), Anexo A: Ciertas zoonosis bacterianas (A20-A28), correspondiendo a Peste el código CIE-10 A20. Peste incluye: infección debida a *Yersinia pestis*, con la siguiente codificación según el tipo de peste que se trate: A20.0 Peste bubónica; A20.1 Peste celulocutánea; A20.2 Peste neumónica; A20.3 Meningitis por peste; A20.7 Peste septicémica; A20.8. Otras formas de peste: peste abortiva, asintomática y peste menor, y A20.9 peste no especificada. Lo que implica que peste es una enfermedad de notificación inmediata, por la vía rápida, bajo estrategia de vigilancia clínica y de laboratorio, con modalidad de notificación individual y periodicidad de notificación inmediata.

Yersiniosis enterocolítica

Definición

Es una enfermedad bacteriana aguda, considerada como una zoonosis emergente, que se manifiesta principalmente con cuadros entéricos, causada por *Yersinia enterocolitica*. En niños de corta edad (menores de 5 años) se presenta con enterocolitis, vómitos, diarrea, baja temperatura y poco dolor abdominal. En niños de mayor edad y en adultos se manifiesta con enterocolitis, linfadenitis mesentérica aguda o cuadros semejantes a apendicitis (pseudoapendicitis) que suelen confundirse y complican el diagnóstico. En pacientes inmunocomprometidos produce bacteriemia y sepsis. Como complicaciones tardías provoca artritis, septicemia, linfadenitis, falla hepática, eritema nodoso (aproximadamente en 10% de los adultos, siendo las mujeres más afectadas), artritis post infecciosa e infección sistémica.

Etiología

Yersinia enterocolitica pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, su morfología es cocobacilar, es Gram negativa y es móvil a 25 °C. La temperatura óptima para su crecimiento es de entre 25° y 32° C; sobrevive y se multiplica a bajas temperaturas. La dosis infectante es de 10⁹ UFC.

Esta especie comprende un grupo muy heterogéneo de bacterias, con grandes diferencias en sus propiedades bioquímicas. Las cepas atípicas por sus características bioquímicas se han

clasificado en siete especies diferentes, a saber: *Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. mollaretii*, *Y. kristensenii* y *Y. rohdei*, todas ellas ambientales, pero que pueden confundirse con *Y. enterocolitica*, y pueden ser causa de algunas infecciones extraintestinales.

La especie *Y. enterocolitica* se subdivide en 5 biotipos y 70 serotipos. La biotipificación se basa en las características bioquímicas, y la serotipificación en la presencia del antígeno O. Dentro de los 70 serotipos, solo algunos son patógenos para el hombre o los animales. Las cepas patógenas para los seres humanos por lo común son pirazinamidasa negativa se incluyen cepas de los serotipos O:3, O:8, O:9 y O:5, 27, y biotipos 1, 2, 3 y 4. Los serotipos patógenos pueden variar en diferentes zonas geográficas. Así los tipos O:3, O:9 y O:5, 27 causan la mayoría de los casos en Europa, en tanto las cepas de tipo O:8 han producido casi todos los brotes en Estados Unidos, lugar donde a partir de los años 90, el serotipo O3 es el más común en ese país.

También se ha propuesto el empleo de la ribotipificación para el serotipo O:3, distinguiéndose, con esta técnica, cuatro clones (I, II, III y IV).

El responsable de la virulencia de *Y. enterocolitica* sería un plásmido de 40 a 50 megadaltones. Las cepas portadoras del plásmido se caracterizan por presentar autoaglutinación, dependencia de calcio para crecer a 37 °C, causada por los antígenos V y W, y absorción de rojo Congo. Hay cepas patógenas que no poseen el plásmido, que por lo general son negativas a pirazinamidasa, salicina y esculina.

Y. enterocolitica posee además otros factores de virulencia, tales como enterotoxina, invasinas, sideróforo, proteínas reguladas por hierro (Fe), lipopolisacárido (LPS), etc.

Epidemiología

Y. enterocolitica está ampliamente difundida en agua, alimentos, muchas especies animales y el hombre.

El reservorio lo constituyen tanto los animales domésticos (cerdo, oveja, caballo, conejo, en menor medida perro y gato), como los silvestres (ciervos, roedores, ranas, aves, peces) y el hombre. No obstante, dentro de este grupo tan heterogéneo, el cerdo es considerado el reservorio más importante, y es la principal fuente de infección de *Y. enterocolitica*. En esta especie, *Y. enterocolitica* coloniza lengua y tonsilas y también se encuentra en el intestino y las heces. Asimismo, es común en el cerdo el estado de portador faríngeo asintomático, especialmente en invierno, siendo el serotipo O:3 es el más comúnmente hallado en estos animales y también en animales de compañía.

La transmisión es fecal-oral por alimentos y agua contaminados, y con menor frecuencia por contacto con personas o animales infectados.

Se han producido algunos brotes nosocomiales, lo que indicaría que la transmisión interhumana es posible. También se ha comunicado la transmisión transfusional. La susceptibilidad es universal.

Los serotipos clínicamente importantes (O:3, O:5, 27 y O:8) se han aislado de carne de cerdo picada, lengua de cerdo y pollos.

Los veterinarios y personal de mataderos de cerdos son un grupo ocupacional expuesto al riesgo de contraer la infección.

Se ha aislado yersinia de ratas, insectos, alimentos asociados con porcinos y sus productos, como también en productos lácteos, frutas, vegetales, y sándwiches.

Se han descrito brotes atribuidos al consumo de leche chocolatada pasteurizada. Si bien la pasteurización es eficaz para destruir al agente, por lo general la contaminación se produce *a posteriori*, ya sea por el uso de agua contaminada con materia fecal de animales, o por falta de higiene en los manipuladores del alimento.

Identificar la fuente de infección no resulta sencillo debido a que los alimentos pueden contener *Y. enterocolitica* patógena en bajo número, dentro de una población numerosa de otros microorganismos, en especial especies ambientales de *Yersinia* spp y serotipos de *Y. enterocolitica* no patógenas.

La incidencia de la enfermedad varía entre las distintas áreas geográficas e incluso entre países vecinos. La mayor incidencia se observa en los países escandinavos, Bélgica, varios países orientales de Europa, Japón, Sudáfrica y Canadá, y se presenta con menor frecuencia en los Estados Unidos, Francia y Gran Bretaña. El conocimiento de la incidencia de la enfermedad en los países en desarrollo se ve dificultada por la falta de laboratorios de diagnóstico especializados. En zonas tropicales, los casos son esporádicos en su gran mayoría, o se presentan como pequeños brotes familiares, aunque no obstante se han descrito varias epidemias. En varios países industrializados *Y. enterocolitica* suele ser una de las principales causas de gastroenteritis en niños, pudiendo en ocasiones alcanzar el segundo lugar, después de *Salmonella*. En los climas templados los mayores índices de aislamiento se observan durante la estación invernal, como sucede en el norte de Europa, América del Norte y zonas templadas de América del Sur.

Distribución geográfica

Yersiniosis humana por *Y. enterocolitica* es de distribución mundial y fue comprobada en cinco continentes y en más de 30 países. La mayor concentración de casos animales y humanos se registra en Europa, en el Lejano Oriente de la Federación Rusa y en el Japón.

La distribución de los serotipos varía según la zona geográfica considerada, así en Europa y en muchos países de otros continentes con clima templado o frío, se encuentran los serotipos 3, 9, 5 y 27, en tanto que los serotipos 8, 13, 18, 20 y 21 se presentan sobre todo en los Estados Unidos.

***Yersinia enterocolitica* en el hombre**

Y. enterocolitica es un patógeno humano que causa enterocolitis, ileítis, adenitis mesentérica (síndrome pseudoapendicular), septicemia y abscesos extraintestinales. El período de incubación es de 3 a 7 días (con rango de 1 a 11 días). Afecta principalmente a niños y su síntoma predominante es una enteritis aguda con diarrea acuosa de 3 a 14 días de evolución, que puede presentar sangre en heces en 5% de los casos. En niños más grandes y adolescentes predomina el síndrome pseudoapendicular, con dolor en fosa ilíaca derecha, fiebre, leucocitosis moderada y eritrosedimentación elevada. La similitud de este cuadro con la apendicitis aguda lleva a confusión en el diagnóstico y por este motivo se ha recurrido con cierta frecuencia a la intervención quirúrgica sin necesidad.

Las complicaciones que pueden presentarse incluyen perforación del íleon; sangrado rectal; sepsis en los pacientes inmunocomprometidos, neumonía; empiema pleural; abscesos hepáticos, esplénicos o pulmonares y faringitis exudativa. Las complicaciones autoinmunes se presentan después de 7 a 14 días del inicio de la enfermedad aguda y comprenden: artritis reactiva grave en adolescentes y adultos, que afecta más a las personas con HLA-B27 (antígeno leucocitario humano B27); eritema nodoso en personas adultas de más de 40 años de edad, que se presenta mayoritariamente en mujeres, y es por lo común de pronóstico favorable; iridociclitis; glomerulonefritis proliferativa aguda y carditis tipo reumática.

La eliminación fecal habitualmente es de 2 semanas a 3 meses.

***Yersinia enterocolitica* en los animales**

Como ya se mencionó se ha aislado *Y. enterocolitica* de un gran número de especies animales, entre los que se pueden mencionar mamíferos, tanto domésticos como silvestres, algunas aves y animales poiquilotermos.

Se han descrito varias epizootias en chinchillas en Europa, Estados Unidos y México, en muchos casos con septicemia y alta letalidad, producidas por *Y. enterocolitica*, serotipo 1 (biotipo 3) que no afecta al hombre. Las principales manifestaciones clínicas fueron sialorrea, diarrea y pérdida de peso. Asimismo se han observado casos de septicemia en liebres, de las que se aisló el serotipo 2 (biotipo 5), que tampoco afecta a humanos. En varias especies de animales silvestres se han hallado lesiones intestinales o abscesos hepáticos.

También se ha aislado *Y. enterocolitica* de roedores silvestres correspondientes a serotipos diferentes a los patógenos para el hombre, sin hallazgo de lesiones en la necropsia.

El serotipo O: 8 se aisló de un zorro gris y de un puerco espín; de otro zorro gris se aisló una cepa del serotipo O:3, ambos patógenos para el ser humano.

Cerdos, perros y gatos albergan los serotipos que infectan al hombre. El agente se ha aislado tanto de cerdos clínicamente sanos destinados al consumo humano, como de cerdos

con diarrea. La tasa de aislamiento de cerdos difiere de una piara a otra y depende del grado de contaminación de cada establecimiento.

En perros se presenta raramente y cuando enferman se observa enteritis, sin fiebre ni manifestación de dolor abdominal por parte del animal afectado, con deposiciones frecuentes con mucus y sangre. *Y. enterocolitica* se ha aislado de gatos aparentemente sanos. En perros y gatos los serotipos hallados son O: 8 y O:9.

Y. enterocolitica se aisló también de ovinos jóvenes con enterocolitis en el sur de Australia y en Nueva Zelandia, hallándose los serotipos 2,3. Las manifestaciones observadas en ovinos incluyen diarrea, atraso en el desarrollo y muerte.

Se han descrito abortos asociados a *Y. enterocolitica* en bovinos, búfalos y ovinos. En estos últimos atribuidos a los serotipos O:6, O:30 y O:7 (que no poseían el plásmido de virulencia), y a una cepa O: 6,30. La infección produjo placentitis necrosante y abortos. En búfalos que abortaron se aisló el serotipo O: 9, que comparte antígenos comunes con *Brucella* y da reacciones cruzadas con ella.

La infección por *Y. enterocolitica* ha sido también comprobada en varias especies de monos.

Patogenia

La vía principal de ingreso al organismo de *Y. enterocolitica* es a través de alimentos contaminados. Una vez ingerida la yersinia sobrevive al pH ácido del estómago, pasa a intestino y se adhiere a las células de la mucosa en las placas de Peyer e invade células fagocíticas, Se multiplica extracelularmente y produce un cuadro de malabsorción debido al daño que provoca en el epitelio, produciendo también diarreas. En el término de 4 a 7 días hay úlceras en el íleon y zonas necróticas en las placas de Peyer. Los ganglios mesentéricos están habitualmente comprometidos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza abarcando los aspectos epidemiológicos y clínicos de la misma, complementados con el diagnóstico de laboratorio.

Para realizar el diagnóstico epidemiológico se debe tener en cuenta lo siguiente: alimentos consumidos, viajes realizados en los días previos a la aparición de los síntomas, enfermedad en contactos.

El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante el examen bacterioscópico de las heces, observando la presencia de leucocitos, moco y hematíes, y a través de coprocultivo y aislamiento en diferentes medios para enterobacterias como agar Mac Conkey o agar Salmonella-Shigella, tomando las precauciones necesarias para evitar la proliferación de la

flora fecal. La refrigeración de las muestras en solución salina amortiguada a 4 °C durante dos o tres semanas permite diferenciar algunas cepas de estos microorganismos, aunque la sensibilidad de esta técnica puede ser baja, y solo llega a identificar un número muy pequeño de microorganismos cuya importancia clínica es incierta.

El medio de cefsulodina irgasan novobiocina (CIN) es altamente selectivo para aislamiento, identificación y tipificación de *yersinias* y permite identificar al microorganismo en 24 horas a 32 °C, sin enriquecimiento por frío y se debe utilizar cuando hay sospecha de infección por este agente.

Las *yersinias* pueden aislarse de la sangre. Ante sospecha de bacteriemia y/o sepsis deben practicarse hemocultivos con medios estándares para sangre. También se puede realizar el estudio microbiológico en ganglios mesentéricos

El diagnóstico serológico se hace por aglutinación o por ELISA, sólo en Laboratorios de Referencia y en centros de investigación.

Para realizar el análisis de alimentos y otras muestras se emplea el agar CIN, para aislamiento, identificación y tipificación del microorganismo.

Existe reacción cruzada entre los antígenos comunes de *Y. enterocolitica* O:9 y *Brucella* spp, *Francisella tularensis*, *Salmonella* O:30, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* O:157 y *Morganella morganii*. La reacción cruzada entre el género *Brucella* y *Y. enterocolitica* O:9 está dada por la presencia de determinantes antigénicos comunes, situados en la cadena O del lipopolisacárido de ambas especies y puede presentar reacciones falsas positivas en el diagnóstico serológico diferencial con brucela por métodos serológicos.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con enfermedades que cursen con cuadros de tipo gastrointestinal, como por ejemplo las causadas por enterobacterias, y con cuadros de apendicitis de aguda.

Tratamiento

El empleo de tratamiento antibiótico en la yersiniosis es controvertido por tratarse de cuadros autolimitados. Si se realiza tratamiento antibiótico en las formas graves y sistémicas.

Y. enterocolitica es sensible a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol, ceftriaxona y florfenicol.

Yersinia spp es resistente a penicilina, ampicilina y cefalosporinas de espectro reducido.

Control y prevención

Las medidas básicas de prevención consisten en:

1. Mantener una provisión de agua segura, con potabilización adecuada, y proteger los abastecimientos de agua para evitar su contaminación con heces humanas y animales.
2. Proceder a la eliminación sanitaria de excretas humanas y de animales domésticos.
3. Controlar y eliminar a los roedores peridomiciliarios.
4. Realizar campañas de educación para la salud, especialmente referidas a la higiene personal, con especial atención al lavado meticuloso de manos antes de manipular alimentos y de comer, y después de manipular carne de cerdo cruda y de estar en contacto con animales.
5. Observar las reglas de higiene en la manipulación de los alimentos, evitando la contaminación cruzada, preparando la carne y los alimentos en forma higiénica, respetando las temperaturas de cocción adecuadas, evitar comer carne cruda de cerdo y pasteurizar la leche.
6. Al sacrificar los cerdos es importante separar la cabeza y el cuello del resto del cuerpo, para evitar la contaminación de la carne cuando entra en contacto con la faringe intensamente colonizada.

Las medidas de control del paciente, de los contactos y del ambiente inmediato consisten en: notificación a la autoridad local de salud; en pacientes hospitalizados tomar las precauciones para enfermedades de tipo entérico; evitar que las personas con diarrea realicen tareas que impliquen la manipulación de alimentos, la asistencia a enfermos o la atención a niños de corta edad; eliminación adecuada de las heces.

Ante un brote la investigación epidemiológica y el control de foco se realizan de rutina, realizando la investigación de los contactos y de la fuente de infección a fin de detectar los casos no diagnosticados y los portadores convalecientes.

No hay vacunas para esta enfermedad.

Notificación ante organismos oficiales de salud pública

Denuncia obligatoria, semanal en varios países e inmediata ante la ocurrencia de brote.

En el capítulo I del CIE que incluye ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (códigos A00 - B99), correspondiendo los códigos A00–A09 a enfermedades infecciosas intestinales, y dentro de este grupo a *Y. enterocolitica* le corresponde el código CIE-10 A04.6 Enteritis debida a *Y. enterocolitica*. Excluye yersiniosis extraintestinal (A28.2).

Yersiniosis pseudotuberculosa

Definición

Es una enfermedad infecciosa bacteriana, considerada una verdadera antropozoonosis, cuyo agente etiológico es *Yersinia pseudotuberculosis*, que se presenta principalmente en roedores, y con menor frecuencia en otros animales. En los roedores evoluciona de forma aguda o sobreaguda llevándolos a la muerte, con la formación de alteraciones nodulares en los órganos internos, luego de 10 a 40 días de enfermedad. En el hombre es una afección de rara aparición, se presenta predominantemente bajo la forma de una enteritis benigna, con linfadenitis mesentérica y enterocolitis en niños y jóvenes y a veces en adultos en forma maligna séptico tífosa.

El microorganismo está muy difundido en la naturaleza y no presenta una especificidad de hospedador, así se presenta la enfermedad en una enorme gama de especies mamíferas, de aves y de reptiles, que son naturalmente susceptibles a la infección y que son portadoras de *Y. pseudotuberculosis*.

Etiología

Es causada por la *Yersinia pseudotuberculosis*. El término pseudotuberculosis con que se designa a esta bacteria se debe a la semejanza histopatológica que presentan las lesiones observadas en ganglios linfáticos mesentéricos con las lesiones observadas en la tuberculosis.

La *Yersinia pseudotuberculosis* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Su morfología es cocobacilar, con cierta tendencia al pleomorfismo, Es Gram negativa, aerobia y anaerobia facultativa, móvil a 25 °C e inmóvil a 37 °C por presencia de flagelos peritricos, no posee cápsula, su temperatura óptima de crecimiento es de 25 a 37°C, crece en pequeñas colonias. Es lactosa negativa, fermenta ramnosa y melibiosa, no produce hemólisis en agar sangre, es ureasa y catalasa positiva, oxidasa negativa y presenta un crecimiento pobre en ciertos medios para enterobacterias como el Verde Brillante. Puede sobrevivir un tiempo prolongado en el agua y en el suelo.

En base a sus propiedades bioquímicas *Y. pseudotuberculosis* se divide en cinco biotipos, y sobre la base de los antígenos somáticos (O) en seis serogrupos, 1 a 6, todos ellos patógenos.

Es un patógeno intracelular facultativo, invade macrófagos y células epiteliales y su virulencia, está relacionada, por un lado con su capacidad de adherirse e invadir macrófagos mediante tres proteínas de superficie: invasina (Inv), Ail (del inglés Attachment invasion locus), YadA (del inglés Yersinia adherence), y por otro lado por su capacidad de evitar su destrucción dentro del fagocito, mediante la secreción de factores de virulencia denominados Yops, los cuales son codificados por un grupo de genes que se encuentran en un plásmido, denominado pYV (del inglés: Yersinia Virulence plasmid).

Epidemiología

El principal reservorio de *Y. pseudotuberculosis* lo conforman los roedores y varias especies de aves. Así se presenta la enfermedad en cobayos, ratones y ratas, pavos, patos, gallinas, palomas, liebres, conejos, corzos, zorros, animales peleteros (chinchillas, nutrias, visón y otros), en muchos animales de zoológico, en algunas aves salvajes (faisanes, perdices, etc.), como también en especies domésticas relativamente poco receptivas, como bovinos, ovinos, cabras, caballos, cerdos, perros y gatos. Muchas especies de aves, pueden también transmitir la enfermedad mecánicamente.

Los serotipos aislados de animales corresponden a los que se aíslan del hombre.

La forma de transmisión del agente al ser humano es fecal-oral, por alimentos y por agua contaminados. La localización de la infección en los ganglios mesentéricos indicaría que la vía digestiva es la puerta principal de penetración de la bacteria.

Los vehículos de la infección suelen ser carne de cerdo contaminada y posiblemente de otras especies, agua de arroyos y pozos contaminados y verduras contaminadas con heces de animales silvestres, roedores, otros mamíferos y aves. Muchas veces resulta difícil identificar la fuente inmediata de infección para el hombre y probablemente el modo más común de transmisión sea el indirecto, por contaminación del medio ambiente con las heces de animales, principalmente aves y roedores. *Y. pseudotuberculosis* puede sobrevivir por un tiempo relativamente prolongado sobre verduras y objetos inanimados.

La enfermedad prevalece en los meses fríos, tanto en el ser humano como en los animales. Esto se debería a que el agente sobrevive mejor a bajas temperaturas y a que muchos animales son portadores sanos, que se enferman bajo las situaciones de estrés provocadas por el frío, la humedad y la mala nutrición, con la consecuente eliminación del agente por las heces. La mayor susceptibilidad se observa en animales jóvenes. La infección entre los animales se transmite por medio de los pastos contaminados. Es un hecho que los animales y aves silvestres contribuyen a la contaminación ambiental; así, por ejemplo, una epizootia o epiornitia en una especie animal dada repercute en otra, debido a la excreción del agente por materia fecal y la contaminación del medio ambiente.

Se conoce también un caso de transmisión por mordedura de un perro.

Distribución geográfica

La distribución de *Y. pseudotuberculosis* es probablemente mundial. La mayor concentración de casos animales y humanos se encuentra en Europa, en el Lejano Oriente de la Federación Rusa y en el Japón. En Argentina, en la Provincia de Buenos Aires, se realizó un aislamiento en un cobayo (*Cavia porcellus*) y en una niña en el año 1978.

***Yersinia pseudotuberculosis* en el hombre**

La presentación de esta enfermedad, de rara aparición en el ser humano, se observa sobre todo en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Los síntomas producidos por *Y. pseudotuberculosis* en el ser humano se pueden agrupar en tres categorías principales a saber: entéricos, sistémicos, y reumatológicos. De éstos la presentación que predomina es la forma autolimitada de gastroenteritis febril con dolor abdominal en fosa ilíaca derecha. La diarrea no es común en esta enfermedad.

Los síntomas y signos sistémicos incluyen: fiebre, erupción cutánea, lesiones en forma de frutilla en la lengua, hipotensión y linfadenopatías.

Las complicaciones tardías de la infección incluyen eritema nodoso, artralgias, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, problemas reumáticos, iritis y nefritis. Otros problemas clínicos asociados con la forma entérica de la infección por *Y. pseudotuberculosis* son ileítis terminal e intususcepción, especialmente en niños.

Y. pseudotuberculosis también está asociado al síndrome de Izumi, caracterizado por erupción escarlatiniforme, lesiones dolorosas, con aspecto de frutilla en la lengua, faringe roja, y síntomas sistémicos.

Los cuadros de septicemia producidos por este microorganismo son raros y se observan más en pacientes debilitados, sobre todo en ancianos o inmunodeficientes.

El período de incubación se estima que dura de una a tres semanas.

***Yersinia pseudotuberculosis* en los animales**

Un gran número de especies que abarca a mamíferos silvestres y domésticos, aves silvestres y domesticadas, y reptiles son naturalmente susceptibles a la infección. La presentación de la enfermedad en los animales domésticos es esporádica. Brotes epizooticos se han presentado en cobayos, aves silvestres, pavos, patos, palomas, canarios y liebres, siendo el serotipo 1 el aislado con mayor frecuencia.

En cobayos el curso de la enfermedad es generalmente subagudo. Los ganglios mesentéricos se encuentran tumefactos y caseosos, a veces se observan abscesos nodulares en la pared intestinal, bazo, hígado y otros órganos. El animal pierde peso rápidamente y la diarrea suele ser frecuente. Los síntomas duran cerca de un mes. La forma septicémica es más rara y cuando esta se presenta, el animal muere en pocos días sin mayor sintomatología. La tasa de letalidad se ubica entre 5 y 75%.

En gatos la enfermedad se presenta con anorexia, gastroenteritis, ictericia, y frecuentemente con ganglios mesentéricos palpables e hipertrofia de bazo e hígado. La muerte puede sobrevenir en dos semanas a tres meses después del inicio de la enfermedad.

Se han registrado epizootias en ovinos, con abortos, epidídimo-orquitis supurativa y alta letalidad. Los animales afectados generalmente presentan diarrea y pérdida de peso, a la

necropsia se pueden hallar micro abscesos característicos en la mucosa intestinal, y aumento del grosor de la mucosa del colon.

En caprinos los síntomas más observados son diarrea y pérdida de condición corporal. También se han descrito abortos y muerte neonatal en esta especie.

La enfermedad ha sido registrada en bovinos de varios países, con diarrea, caquexia e incoordinación motriz en algunos casos y muerte súbita. A la necropsia se observaron micro abscesos característicos en la mucosa intestinal. También se han descrito casos en bovinos con abortos y neumonía.

En cerdos se han observado casos de gastroenteritis. Se ha aislado *Y. pseudotuberculosis* de materia fecal y de las amígdalas en animales aparentemente sanos de esta especie.

En pavos los principales síntomas reportados en diferentes brotes son anorexia, diarrea acuosa de color verde amarillento, depresión y dificultad locomotora aguda, con alta mortalidad. Los principales hallazgos de necropsia fueron focos necróticos en hígado y bazo, enteritis catarral y osteomielitis.

Y. pseudotuberculosis es causa común de muerte de liebres, conejos, paloma torcaz y ratas.

Asimismo en animales mantenidos en cautiverio, la enfermedad por *Y. pseudotuberculosis* se presenta con cierta frecuencia. Así se ha observado en nutrias de criadero, mara patagónica, mono verde y mono ardilla, afectando tanto a animales jóvenes como adultos, con cuadros agudos o crónicos, con diarrea, tumefacción de ganglios mesentéricos y formación de nódulos en diversos órganos, caquexia y parálisis del tren posterior, siendo el sistema digestivo el más afectado durante la fase aguda, en tanto los tejidos linfáticos, bazo e hígado sufren alteración severa durante la fase crónica.

En Argentina se han realizado aislamientos de *Y. pseudotuberculosis* serotipo O:3 en cerdos con enteritis crónica y linfadenitis granulomatosa, en bovinos con enteritis hemorrágica y linfadenitis mesentérica, y en cobayos y nutrias.

Patogenia

Y. pseudotuberculosis ingresa con alimentos y agua contaminados. Penetra en la mucosa del intestino a través de las células de las placas de Peyer; tanto la adhesión como la invasión a través de estas células, se ven facilitados por los factores de virulencia, invasinas y proteínas de adhesión de la bacteria que tienen afinidad por las integrinas de la superficie celular.

Una vez que ha penetrado en la mucosa, *Y. pseudotuberculosis* invade macrófagos, en cuyo interior se replica, y es transportada hacia los ganglios mesentéricos, donde se multiplica y da lugar a la aparición de lesiones necróticas y a la infiltración por neutrófilos.

Diagnóstico

El diagnóstico certero se hace mediante un estudio bacteriológico, realizando el aislamiento y la identificación del agente causal. Los ganglios mesentéricos son la muestra más apropiada. De muestras contaminadas, el agente se puede aislar en los medios de cultivo empleados rutinariamente para enterobacterias, o bien empleando el medio selectivo agar CIN (cefsulodina irgasan novobiocina).

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante hacer la tipificación serológica de las cepas aisladas, evaluando los resultados con cuidado debido a que *Y. pseudotuberculosis*, al igual que *Y. enterocolitica*, da reacciones cruzadas y varios serotipos tienen antígenos comunes con otras enterobacterias.

Las pruebas serológicas para determinar la infección por *Y. pseudotuberculosis* son las de aglutinación, hemaglutinación, fijación del complemento y ELISA con el serotipo correspondiente, que se considera más sensible y específica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la presentación predominante de esta enfermedad debe realizarse con aquellas que cursen con cuadros de gastroenteritis y síndromes de linfadenitis mesentérica. Sin embargo, dadas las otras formas inusuales de presentación y las complicaciones que puede presentar la enfermedad, también deberían tenerse en cuenta las siguientes enfermedades: apendicitis, pancreatitis aguda, gastroenteritis bacteriana, sepsis bacteriana, colitis por *Clostridium difficile*, enfermedad de Crohn, eritema multiforme, enterocolitis neutropénica, fiebre tifoidea, colitis ulcerosa, síndrome de shock tóxico, tularemia y sarcoidosis entre otras.

En animales considerar tularemia en primer lugar.

Tratamiento

Y. pseudotuberculosis es sensible a estreptomycin, tetraciclinas y florfenicol.

Control y prevención

Como principal medida de prevención se deben proteger los alimentos y el agua contra la contaminación con materias fecales de aves y roedores. Observar las medidas de higiene alimentaria: cocinar bien las carnes y otros productos de origen animal; consumir solo agua

segura o, en su defecto, someterla varios minutos a ebullición; lavar muy bien las verduras con agua potable; mantener las medidas de higiene personal (lavado meticuloso de manos, antes de manipular alimentos y de comer, y después de manipular carne de cerdo cruda y de estar en contacto con animales).

En el medio ambiente se debe controlar las poblaciones de roedores peridomiciliarios, y tratar de limitar las poblaciones de pájaros y aves en los espacios públicos.

No hay vacunas para prevenir esta enfermedad.

Notificación ante organismos oficiales de salud pública

Denuncia obligatoria en varios países, no en Argentina.

Y. pseudotuberculosis está incluida en el capítulo I del CIE: Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99); Ciertas zoonosis bacterianas (A20–A28), A28 otras enfermedades zoonóticas bacterianas, no clasificadas en otra parte, bajo el código CIE-10 A28.2 Yersiniosis extraintestinal. Excluye enteritis debida a *Y. enterocolitica* (A04.6) y a *Y. pestis* (A20)

Bibliografía

Acha, P.N.; Szyfres, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Volumen I. Bacteriosis y Micosis. (2001). Publicación Científica N° 503- OPS.

Asim, A. J.; Pseudotuberculosis (Yersinia) Chief Editor: Mark R Wallace, MD, FACP, FIDSA. En: <http://emedicine.medscape.com/article/226871-overview#showall>. Recuperado el 19 de febrero de 2016.

Asim, A. J. Pseudotuberculosis (Yersinia) Clinical Presentation Chief Editor: Mark R Wallace, MD, FACP, FIDSA. En: <http://emedicine.medscape.com/article/226871-clinical#showall> Recuperado el 19 de febrero de 2016.

Asim, A. J. Chief Editor: Pseudotuberculosis (Yersinia) Differential Diagnoses Mark R Wallace, MD, FACP, FIDSA. En: <http://emedicine.medscape.com/article/226871-differential> Recuperado el 19 de febrero de 2016.

Ausina Ruiz, V.; Moreno Guillén, S. (2006). Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Ed. Médica Panamericana.

Beer, J. B. Enfermedades Infecciosas de los Animales Domésticos Tomo I. (1983). Editorial Acribia.

Benedictow, O. J. (2011) La Peste Negra, 1346 – 1353: La historia completa. Ediciones Akal S. A. I Edición.

Benenson, A.S. (1997) Editor. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Publicación Científica N° 538. OPS.

Castañeda, P. E.; Díaz Aparicio, E.; Hernández Andrade, L.; Jaramillo Arango, C. J. (2001). Identificación y tipificación de biotipos y serotipos de *Yersinia enterocolitica*. Rev Saúde Pública 2001; 35(4):380-384. En: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v35n4/6011.pdf> Recuperado el 18 de febrero de 2016.

Chanteau, S.; Rahalison, L.; Ralafiarisoa, L.; Foulon, J., Ratsitorahina, M.; Ratsifasoamanana, L. ; Carniel, E.; Nato, F. (2003). Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. *The Lancet*, 361(9353), 211-216.

Chin, J. Editor El control de las enfermedades transmisibles. (2001). Decimoséptima edición. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Publicación Científica y Técnica No. 581.OPS.

General Information: Plague. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8933%3A2013-informacion-general-pestes&catid=5604%3Aplague-home&Itemid=40032&lang=es. Recuperado el 02 de febrero de 2016.

González Ayala, S. E.; Cecchini, D. M. Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Alimentos. En: <http://new.paho.org/arg/publicaciones/publicaciones%20virtuales/libroETAs/modulo2/modulo2z3.html>. Recuperado el 10 de febrero de 2016.

I Curso de Actualización en Peste. (2010). En: http://www.limaeste.gob.pe/limaeste/direcciones/desa/InformacionTecnica/DataInformacionTecnica/2.SALUD%20OCUPACIONAL%20Y%20%20BIOSEGURIDAD/A%C3%B1o%202010/Curso%20Peste/1.CAPITULO%20I_TEMA%2001.pdf. Recuperado el 11 de noviembre de 2015.

Joklik, W.; Willett, H.; Amos, D.; Wilfert, C. y col. (1994). Zinsser Microbiología. 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana.

Ley 15465 y modificatorias. En: <http://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/ley15465modificatorias.pdf>. Recuperado el 10 de febrero de 2016.

Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria. Capítulo III: Normas para las enfermedades de notificación obligatoria. XIII.11. PESTE CIE-10 A20. Ministerio de Salud de la República Argentina. Revisión 2007.

Peste, Muerte negra, peste bubónica, peste neumónica, peste septicémica, peste menor. En: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/plague-es.pdf>. Recuperado el 25 de noviembre de 2015.

Splettstoesser, W. D.; Rahalison, L.; Grunow, R.; Neubauer, H.; Chanteau, S. (2004). Evaluation of a standardized F1 capsular antigen capture ELISA testkit for the rapid diagnosis of plague. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 41 (2004) 149–155.

Stanchi, N. O. (2007). Yersinias. En Microbiología veterinaria. Stanchi, N. O. Editor. Editorial Intermédica. Cap.28: 218 – 221.

Wisnivesky, C. (2003). Ecología y epidemiología de las infecciones parasitarias. LUR Libro Universitario Regional. UCOL 2003.

Yersinia pestis: current knowledge. En: <http://book-med.info/plague/58652> Recuperado el 02 de febrero de 2016.

Zamora, J.; Reinhardt, G.; Polette, M.; Macias, P.; English, J. (1997). Aislamiento de Yersinia enterocolitica y de Yersinia kristensenii en fecas de ovinos. Archivos de medicina veterinaria, 29(2), 301-305. Universidad Austral de Chile. En:

<https://doaj.org/article/b3c9f9ec4cf54fdb9a6ec5b0af729d4a>. Recuperado el 05 de febrero de 2016.

Capítulo 11

Influenza

Augusto J. Palazzo

Definición

La Influenza es una enfermedad infecciosa vírica, zoonótica, caracterizada por la aparición de procesos respiratorios, que afecta principalmente a cerdos, equinos, aves y al hombre. Ocasionalmente pueden ser infectados otros mamíferos como las focas, ballenas, tigres, leopardos, visones, hurones, caninos y gatos.

Es producida por un *Ortomyxovirus*. Es un virus de la Familia *Ortomyxoviridae* y el Género *Influenzavirus*.

Sinonimias

Gripe.

Etiología

El virus de la Influenza pertenece a la Familia *Ortomyxoviridae*, Género *Influenzavirus*, Especie virus de la influenza tipos A, B y C.

Es un virus ARN de cadena simple, con envoltura, de forma esférica aunque pueden presentarse formas pleomórficas y filamentosas, con un tamaño de 80 a 120 nm y tiene simetría helicoidal.

Cuenta con una envoltura bilipídica del hospedador en la que se insertan las dos glucoproteínas o antígenos principales de superficie externa, denominadas hemaglutininas (H o HA) y neuraminidasas (N o NA).

La cubierta del virus de la Influenza A contiene proteínas de la matriz (M1) y transmembranales (M2).

Existen subtipos del virus de la Influenza, debido a las diferencias antigénicas de sus dos glicoproteínas presentes en la superficie. De la combinación de ambas proteínas obtenemos la denominación de los subtipos de virus. El virus de la influenza tiene 16 diferentes antígenos HA (H1 al H16) y 9 diferentes antígenos NA (N1 al N9). Por ejemplo, H9N2 designa el virus influenza A con HA del subtipo H9 y NA del subtipo N2. Estos virus poseen una gran multiplicidad antigénica y capacidad de mutación, así como un amplio espectro de virulencia. Dado que pueden aparecer nuevos subtipos de influenza debido al intercambio genético, cualquier combinación de subtipos NA y HA es posible.

La nomenclatura del virus se realiza en el siguiente orden: el tipo de virus; los aislamientos víricos se codifican como tipo (A, B o C), el hospedador de origen (con excepción del humano), el origen geográfico, el número de la cepa o número de aislamiento, el año de aislamiento y la descripción antigénica de HA (H) y NA (N) entre paréntesis. Por ejemplo, un virus de tipo A aislado en pavos en Wisconsin en 1968, y clasificado como H8N4, se designa A/pavo/Wisconsin/1/68 (H8N4).

El genoma del virus de la influenza se halla compuesto por ocho segmentos de ácido ribonucleico (ARN) que permiten la síntesis de un total de diez proteínas virales diferentes. La naturaleza segmentada del genoma de influenza hace que, cuando dos virus de diferente subtipo infectan simultáneamente la misma célula, se puede producir un intercambio de segmentos genómicos entre ellos, lo cual origina una variedad viral nueva, que lleva genes de ambos virus originales. Este proceso de recombinación, conocido como cambio antigénico, desemboca en un nuevo subtipo distinto de los virus originales (Shift antigénico).

En el humano se han descrito 3 tipos de virus influenza: A, B y C. Los virus B y C causan enfermedad sólo en el humano, mientras que la influenza A, además infecta a una amplia variedad de aves y otros animales.

Los humanos poseen sus propios subtipos de virus influenza causantes de influenza humana (IH); los cuales son: H1N1, H2N2, H3N2, H1N2, H5N1, N9N2, H7N3, H7N7 y H5N2.

En los animales la enfermedad está producida por subtipos del tipo A del virus de Influenza como el H5, H7 y H9. En los cerdos el principal subtipo es el: H1N1. En los equinos hay dos Virus de la Influenza subtipos 1 y 2. Hay un subtipo virus Influenza equina A1 H7 N7 (Praga 56) y otro un subtipo virus Influenza equina A2 H3 N8 (Miami 63). En las aves hay Virus de la Influenza Aviar subtipos H5N1; H5N2; H7N1; H7N7 y H9N2 del virus tipo A.

Para su cultivo el virus se inoculara en huevo embrionado, en la cavidad alantoidea y amniótica, y en células de línea MDCK.

Son sensibles al calor, a los ácidos, a las condiciones ambientales habituales y a la inactivación por solventes de lípidos tales como los detergentes y desinfectantes. También se inactivan con valores extremos de pH, condiciones no isotónicas y desecación.

Patogenia

El virus ingresa por inhalación, llega al mucus del epitelio de las vías respiratorias altas, donde va a producir la infección en las fosas nasales, faringe y tráquea. Una vez atrapados por el moco, los virus se enfrentan con los mecanismos de defensa del hospedador. Si el animal había sido infectado anteriormente con un virus de la misma cepa o una cepa próxima los anticuerpos presentes en el mucus lo neutralizan.

Si es una cepa distinta o los mecanismos de defensa fracasan el virus pasa a las vías respiratorias más bajas donde se enfrenta a otra barrera fisiológica, representada por la acción limpiadora de las cilias en movimiento.

Las partículas inhaladas, incluyendo los virus son normalmente arrastrados por el flujo de moco generado por el movimiento ciliar hacia la faringe donde son deglutidos.

Sin embargo con los virus de influenza, se ha demostrado que la invasión y destrucción inicial de unas pocas células epiteliales pueden originar una lesión que daña la capa protectora de mucus y deja desprotegidas cada vez más células epiteliales.

Los viriones entran a las células por endocitosis, se produce la replicación viral y se libera gran cantidad de partículas virales por gemación hacia la luz de las vías respiratorias.

Cuando la infección continúa hasta ocasionar consecuencias fatales, se pueden presentar una o varias de estas tres complicaciones: una superinfección bacteriana, la infección del parénquima pulmonar y del epitelio alveolar y/o la obstrucción de las vías aéreas.

Mientras que la infección en mamíferos se limita a las células del epitelio respiratorio, en las aves suele ser primariamente una infección inaparente del aparato digestivo, produciéndose luego la viremia y diseminación a otros órganos como el hígado, bazo, corazón y riñones.

Período de incubación

El período de incubación para la influenza es de 1-4 días (promedio de 2 días). La mayoría de los adultos puede contagiar a otros desde 1 día antes de que los síntomas se desarrollen y hasta 5 a 7 días después del inicio de la enfermedad.

Los datos de algunos brotes actuales indican que el periodo de incubación oscila entre 2 y 8 días, pudiendo llegar excepcionalmente hasta los 17 días.

La OMS recomienda que en los estudios de campo y la monitorización de los contactos de los pacientes se cuente con un periodo de incubación de 7 días.

Sintomatología

En el cerdo se presentan síntomas respiratorios: rinitis, flujo nasal, estornudos y conjuntivitis. En casos más graves puede aparecer neumonía intersticial y bronconeumonía.

También podemos encontrar pérdida de peso, tos paroxística, arqueamiento del dorso, respiración de tipo abdominal, apatía, anorexia y postración. La temperatura alcanza 41 a 41,5° C.

En el equino se aprecian enrojecimiento de la mucosa nasal, conjuntivitis, exudado nasal y conjuntival. Agrandamiento de los ganglios linfáticos faríngeos, estornudos y tos seca, profunda y paroxística. En los casos crónicos puede ver exudado nasal purulento y bronconeumonía catarral. Fiebre de 39,5 °C a 41 °C. Hay decaimiento, molestias respiratorias y en algunos casos edematización de la parte baja de los miembros. Ocasionalmente abortos en hembras preñadas.

Las infecciones en las aves varían desde afecciones respiratorias leves y subclínicas, hasta la presentación aguda y generalizada con disminución de la producción y la muerte de gran cantidad de animales. En pollos y pavos hay elevada mortalidad, cese de la puesta de huevos, signos respiratorios, estertores y silbidos, lagrimeo, sinusitis, edema de la cabeza y cara, cianosis en la cresta y barbillones, diarrea y hemorragias. En patos hay sinusitis, diarrea y mortalidad. También podemos encontrar síntomas encefalomielíticos con parálisis de las extremidades y contracciones espasmódicas e involuntarias.

Los síntomas clínicos en humanos son similares a los del resfrío común e incluyen fiebre, tos, vómitos, mialgias, dolores de cabeza, debilidad generalizada; acompañados de tos seca, dolor de garganta, secreción o congestión nasal, complicación neumónica, diarreas y falla multiorgánica que pueden llevar a la muerte.

Otras manifestaciones menos frecuentes son conjuntivitis, náuseas, dolor abdominal, disfunción hepática, disfunción renal, evidencias de sangrado (nasal, pulmonar, digestivo), linfopenia, trombocitopenia y alteraciones en el control de la glucemia. La neumonía puede ser atribuida al virus, a sobreinfección bacteriana o a ambos. La mayoría de los pacientes con buen estado de salud se recupera sin complicaciones. Las personas de edad avanzada y los niños son los que tienen mayor riesgo de complicaciones.

Excepcionalmente, asociados a la influenza, se han descrito cuadros clínicos de miositis, miocarditis, pericarditis, síndrome de Reye, síndrome séptico sin bacteriemia y afección del SNC como mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré y encefalitis.

Anátomo e histopatología

En el cerdo podemos encontrar hiperemia de la mucosa del tracto respiratorio superior, bronquios y bronquiolos llenos de mucosidad, detritus celulares, descamación epitelial y linfocitos. En el parénquima pulmonar hay áreas inflamatorias grandes, rojas y demarcadas. Los ganglios linfáticos regionales están tumefactos y edematosos. Hay células redondas en las áreas peribronquiales y algunos alveolos atelectásicos con leucocitos.

En el equino se pueden ver: reacciones catarrales e hiperémicas, con leucocitos. Descamación epitelial de las mucosas respiratorias. Bronquiolitis y peribronquitis.

Como complicaciones hay bronconeumonías purulentas, neumonías intersticiales, periarteritis, edema pulmonar, conjuntivitis purulenta, degeneración del musculo cardiaco y del hígado, glomérulo y tubulonefrosis.

En las aves hay tumefacción de hígado, bazo y riñones. Engrosamiento coriáceo de los sacos aéreos que se presentan llenos de moco y de fibrina. Hiperemia pulmonar y neumonía intersticial. Petequias y equimosis en todas las serosas. Hemorragias de la mucosa traqueal y laríngea. En el aparato digestivo se puede ver desde hiperemia hasta necrosis. Petequias en cloaca. En los casos crónicos hay encefalitis no purulenta y puede presentarse peritonitis.

En el humano hay consolidación pulmonar difusa bilateral con hemorragia pulmonar y edema. Infarto pulmonar. Neumonía focal. Hipertrofia cardiaca. Necrosis tubular aguda. Congestión vascular hepática, suprarrenal y digestiva. Hay daño inflamatorio de los grandes bronquios y bronquiolos. Bajo el microscopio, los tabiques interalveolares se presentan engrosados por cúmulos de infiltrado inflamatorio mixto abundante, con polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos, fibrina escasa y líquido de edema.

Diagnóstico

Clínico

Se basa en la evaluación de la anamnesis, sintomatología y la epidemiología existente en el momento con respecto a la Influenza.

Diagnóstico de Laboratorio

Los virus de la influenza se replican por inoculación en huevos embrionados, los que se incuban a una temperatura de 35° y 37° C durante 3 a 4 días.

La identificación del virus se realiza con la técnica de Inhibición de la Hemaglutinación y en las aves con la técnica de Inhibición de la Neuraminidasa.

Hay tres métodos principales para detectar partículas o la infección viral en un individuo: la detección del antígeno, el cultivo del virus y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción reversa (RRT-PCR).

Muestras

El aislamiento del virus de la influenza porcina y equina se puede hacer del moco nasal o de muestras de pulmón en la necropsia y el aislamiento en aves con hisopados de material de la cloaca.

Según las recomendaciones de la OMS en humano, la metodología óptima para la detección del virus de la Gripe A es el aislamiento del virus en muestras de exudado faríngeo o nasofaríngeo, de las fosas nasales profundas (hisopado nasal), de la garganta o el aspirado bronquial obtenido en el plazo de tres días desde el inicio de los síntomas.

Cultivo

Se pueden realizar cultivos celulares en fibroblastos de embrión de pollo y la línea celular de riñón de perro MDCK.

Pronóstico

El pronóstico va a depender de la especie. En el caso del cerdo y el equino es benigno. En las aves es reservado a grave. En el humano generalmente es bueno con recuperación parcial a la semana y total a los quince días. Esto va a depender de la edad, del estado inmunitario y de la virulencia de la cepa.

Tratamiento

El tratamiento depende de la especie:

En el cerdo la terapia es sintomática. En esta especie es alta la morbilidad y baja la mortalidad.

En el equino hay que hacer reposo, antipiréticos y antibióticos para prevenir las infecciones bacterianas secundarias. Cuando aparece un brote se debe poner en cuarentena a los equinos al menos durante cuatro semanas. Después de la recuperación de los caballos, hay que limpiar y desinfectar los establos, el equipo y los vehículos de transporte.

En las aves no hay tratamiento. Cuando hay un brote hay que hacer el sacrificio de los afectados.

Existen programas de cuarentena y erradicación. También se realizan medidas higiénicas: limpieza y desinfección, movimiento controlado de personas y animales, limitación del comercio de aves y sus productos y en zonas de alto riesgo se impedirá el acceso de aves silvestres a las explotaciones aviares.

En el humano para el tratamiento se dispone de dos tipos de fármacos: los inhibidores de la proteína integral M2: amantadina y rimantadina, y los inhibidores de la Neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir. Sin embargo, en algunos casos hay resistencia que ha ido aumentando con el tiempo.

En la actualidad, de los mencionados son recomendados el oseltamivir y el zanamivir por sus sensibilidades frente al H5N1. El nombre comercial del primero es Tamiflu y del segundo es Ralenza.

Los regímenes modificados de tratamiento incluyen una terapia combinada con amantadina o rimantadina, que puede considerarse individualmente, especialmente en pacientes con neumonía o enfermedad progresiva.

Otras medidas contra todas las formas de influenza humana consisten en aplicar el protocolo de higiene respiratoria, educando tanto al personal de salud como a la población en

general. Se debe enseñar a cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar usando toallas de papel desechable que deben ser inmediatamente descartadas, además de efectuar la higiene de las manos y superficies críticas después de estar en contacto con secreciones respiratorias.

Profilaxis

La vacunación en el cerdo no es una práctica habitual. Hay vacunas a virus atenuado y vacunas inactivadas. Los resultados no han sido satisfactorios en esta especie.

En el equino la vacuna es inactivada bivalente con adyuvante de hidróxido de aluminio administrada en 3 ocasiones, las 2 primeras separadas por 8-12 semanas y la tercera, 6 meses después.

La revacunación se realiza a intervalos de 3 a 6 meses, dependiendo de la presentación comercial de la vacuna, ya que existen formulaciones para 3 y para 6 meses de duración.

En los potros se le aplica la 1era y 2da dosis en el 3º y 5º mes de edad con revacunación cada 6 meses.

En las aves hay vacunas inactivadas polivalentes, pero son caras y no muy eficaces, por lo tanto no es una práctica de rutina, al igual que en el cerdo.

En el humano se utilizan vacunas a virus cultivado en embrión de pollo inactivado, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS.

En el humano están en marcha muchos intentos para el desarrollo de una vacuna de producción rápida en varios países. La vacuna ideal sería aquella que se produzca a partir de la cepa pandémica actuante.

Actualmente, varios laboratorios en el mundo están implementando la técnica de la genética reversa para lograr producir vacunas contra este virus en menos tiempo. Esta técnica consiste en hacer plásmidos, para lo cual cada segmento de ARN viral se convierte a ADN por medio de la transcriptasa reversa y se agregan a células cultivadas en el laboratorio para que sean instruidas por los plásmidos y produzcan el virus vacunal. Uno de los problemas encontrados es que el virus vacunal obtenido por medio de genética reversa rinde del 30 % al 40 % menos que los virus naturales estacionales, lo que hace que la producción de antígeno sea muy pobre y por lo tanto, la vacuna sea menos eficaz

Actuación del veterinario de salud pública

Cuando se presenta un brote de influenza en personas, el veterinario de salud pública del ámbito municipal, provincial o nacional, habitualmente recibe la comunicación de la sospecha de que un brote se trata de influenza desde los hospitales en los que se atienden los afectados.

En ese caso el agente estatal concurrirá al lugar donde se produjo el brote y tomará muestras oficiales de los casos afectados.

Se dispondrá el análisis de las muestras tomadas y sus resultados se comunicarán en forma urgente a los nosocomios tratantes.

Con respecto a la influenza aviar, se han impuesto prohibiciones a las importaciones de aves vivas y productos de aves de corral que entrañen riesgos, procedentes de los países o regiones en los que se hayan detectado o confirmado brotes de la enfermedad dentro de sus fronteras.

Se realizan periódicos controles para certificar la presencia o ausencia de virus en nuestras aves.

Cuando la infección es producida por virus de baja patogenicidad, hay que tratar de contener el problema en su sitio de origen. Las cuarentenas de las aves de las granjas o zonas afectadas son muy importantes para evitar la diseminación del virus y no dar lugar a la mutación. Si el problema es un virus de alta patogenicidad, el enfoque debe ser hacia la erradicación por medio del sacrificio, la despoblación, la desinfección y la limpieza de las instalaciones y el control epidemiológico de la zona afectada. También hay que mencionar el movimiento controlado de personas y animales.

En las aves, las prácticas apropiadas de bioseguridad son muy importantes para prevenir la infección. No debe permitirse el contacto de las aves de corral con aves migratorias y silvestres. Las aves domésticas deben mantenerse lejos de fuentes de agua que puedan estar contaminadas con aves silvestres. Se debe impedir el acceso de aves silvestres a las explotaciones aviares.

Los equipos y el personal deben estar desinfectados y no deben intercambiarse entre instalaciones.

La estrategia para hacer frente a esta enfermedad debe incluir medidas de vigilancia y diagnóstico, seguridad biológica, cuarentena, sacrificio sanitario, limpieza y desinfección.

Además hay que destacar la limitación del comercio de aves y sus productos.

Aspectos zoonóticos de la influenza

La Influenza es una enfermedad zoonótica de los animales y el hombre. Es una verdadera zoonosis dado que se transmite entre el hombre, los mamíferos y las aves.

Es una enfermedad viral altamente contagiosa.

El virus es peligroso debido a su gran capacidad de mutación.

El contagio e infección del humano con el virus se produjo por un salto de especie de las aves al humano en forma directa.

En el cerdo los virus se pueden recombinar y a partir de esa recombinación se pueden formar virus nuevos. Esta especie actúa como una especie de "coctelera".

Las aves acuáticas silvestres y migratorias son el principal reservorio y hospedador natural, como también las portadoras de los virus de I A. Esto hace que sean importantes en la diseminación del virus por el mundo.

Durante los últimos años se han aislado virus de especies aviares en brotes de enfermedad en mamíferos como focas, ballenas, cerdos, tigres, leopardos, visones, hurones y caninos. También muchos gatos se infectaron por estar en contacto con aves enfermas. Además el virus puede transmitirse de gato a gato. Se piensa que los gatos pueden dar una oportunidad al virus de extenderse entre otros mamíferos.

El contacto estrecho entre perros y humanos debe ser considerado por su riesgo potencial en la transmisión zoonótica y la diseminación y adaptación del virus de influenza (H5N1) en mamíferos

Bibliografía

Acuña G.L. (2004) Influenza: Historia y amenazas. Revista Chilena de Infectología. Vol. N° 21 (2): 162-164. Formato Documento Electrónico.

Affranchino J.L. (2006) La gripe aviar. Revista Ciencia Hoy en línea. Vol. N°16 (93): 10–15. Formato Documento Electrónico.

Aranaz J.M.; Gea M.T.; Requena J. (2006) Mitos y miedos: las precauciones frente a la gripe aviar las justifica el mecanismo de transmisión. Gaceta Sanitaria. Vol. N° 20 (5): 410-413. Formato Documento Electrónico.

Arias A.; Padin O.; Silberman B.; Tombesi M.L. (2002) Manual de recomendaciones para el rescate de aves, tortugas y mamíferos marinos. 2ª edición. Edición: Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Dirección de Recursos Ictícolas y Acuícolas. (1–44).

Armstrong R.; Prior S.; Tedder N.; Hill L-Harmon M.B.; Borkowski N. (2005) La gripe aviar y usted. Guía rápida para protegerse usted y su familia contra la gripe (Pandémica) aviar. Departamento de Defensa, Universidad Nacional de Defensa de EEUU. Formato Documento Electrónico.

Rodríguez A.; Izquierdo M.I.; Sierra Moros M.J.; Heras C.A. (2006) Medidas de vigilancia y contención de la influenza aviar en aves. Implicaciones para la salud pública. Revista Española de Salud Pública. Vol. N° 80 N°6 621-630. Formato Documento Electrónico

Ballesteros Ledesma P. (2005) Reacomodar la granja. Negocios nacionales. Gripe del pollo. Revista Fortuna. Año II N° 126. Formato Documento Electrónico.

Barricarte Gurrea A. (2006) Gripe aviar. ¿La pandemia que viene? Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Vol.29 N°1. (7–11). Formato Documento Electrónico.

Beer J. (1987) Enfermedades Infecciosas de los Animales domésticos. 2ª edición. Editorial, Acribia. Zaragoza, (134–144).

Beigel J.; Bion J.; Chiche J.D.; Geo Z.; Hayden F.; Hui D.S.; Mardel S.; Shindo N.; Weidemann H. (2007) Tratamiento clínico de infección humana por el virus A (H5N1) de la influenza aviar. Documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Organización Panamericana de la Salud. 1–23 Formato Documento Electrónico.

Biester H.E.; Schwarte L.H. (1964) Enfermedades de las Aves. 1º edición. Editorial: Unión Tipográfica Hispano Americana, México. (609–618).

Blumenfeld M.; Desse J.; Gentile J.; Checa Cabot C. (2004) Actualización sobre la influenza aviar. Boletín Electrónico editado por la Comisión de Emergentes de la Sociedad Argentina de Infectología. Año 2 N° 13. (1–14).

Boenvehí P.E. (2006) Influenza aviaria. Medicina (Buenos Aires). Vol. N°66 (2) (176-180).

Breiman R.F.; Nasidi A.; Katz M.A.; Njenga M.K.; Vertefeuille J. (2007) Preparedness for Highly Pathogenic Avian Influenza Pandemic in Africa. Emerging Infectious Diseases. Vol N° 13 (10) 1453–1458.

Buscaglia C. (2004) Influenza aviar. In Vet. Investigación Veterinaria. Vol. N° 6 (1). (71–84).

Calnek B.W.; Barner J.H.; Beard C.W.; Reid W.M.; Yoder H.W. (1995) Enfermedades de las Aves. 1º edición en español. Editorial El Manual Moderno, México D.F. (651–675).

Casillas S.; Herrero Fernández S.; Varon J. (2008) Gripe aviar: lo que un intensivista debe conocer. Medicina Intensiva. Vol. N° 32 (4) 183-193. Formato Documento Electrónico.

Chauí J.; Regalía A.; Valenzuela M.; Angeleri P.; Kaplan S.; Comes Y.; Janeiro E.; Caimari M.; Roseto C. (2005) Sistema de vigilancia de la salud y control de enfermedades. Boletín Epidemiológico Semanal N° 1. (1–12). Formato Documento Electrónico.

Cheng M. (2005) OMS. Comunicación sobre brotes epidémicos. Pandemia de gripe: manual de la OMS para periodistas. Organización Mundial de la Salud. 1 – 16. Formato Documento Electrónico.

Cueto V.R.; Lopez de Casenave J. (2006) Nuevas miradas sobre las aves migratorias americanas: técnicas, patrones, procesos y mecanismos. Hornero Vol. N°21 (2) 61-63. Formato Documento Electrónico.

Curró C. (2006) Sobre la gripe aviar. Veterinaria Argentina. Vol. N° 23 (222): (121 – 122).

Da Cunha Ibiapina C.; Araújo Costa G.; Coutinho Faria A. (2005) Avian Influenza A (H5N1)-the bird flu. Journal Brasileiro de Pneumología. Vol. N°31 (5) 436-444. Formato Documento Electrónico.

Devos N. (2006) Gripe aviária: aves migratórias teriam levado o vírus H5N1 ao leste da Europa. A Hora Veterinária. Año 25 (149): (64–67).

Dorn P. (1973) Manual de Patología Aviar. (1º de edición). Editorial Acribia, Zaragoza. (46-54).

Echániz-Aviles G. (2004) Enfermedades emergentes. Influenza aviar: ¿debemos preocuparnos? Salud Pública de México. Vol.46 N°2 186-187. Formato Documento Electrónico.

Fenner F.; Bachmann P.A.; Gibbs E.P.J.; Murphy F.A.; Studdert M.J.; White D.O. (1992) Virología Veterinaria. (1º edición). Editorial Acribia, Zaragoza. (489–501).

Franco-Paredes C.; Rodríguez-Morales A.J.; Santos-Preciado J.I. (2006) Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Influenza. CIMEL: Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana. Vol. N°11 (1) (27-34). Formato Documento Electrónico

Fritzsche K.; Gerriets E. (1964) Enfermedades de las Aves. 2º edición. Editorial Acribia, Zaragoza. (149-152).

Fuentes M. (2009) La mejor herramienta contra la Gripe A es mantener informada a la población. Reportaje a Dr. STAMBOULIAN D. Asociación Argentina Productores de Porcinos. Vol. N°808. (14-20).

Gentile A. (2005) Gripe aviar: un alerta epidemiológico. Revista Hospital de Niños de Buenos Aires. Volumen 47 N° 214. (276-277).

Giese M.; Harder T.C.; Teifke J.P.; Klopfleisch R.; Breithaupt A.; Mettenleiter T.C.; Vahlenkamp T.W. (2008) Experimental Infection and Natural Contact Exposure of Dogs with Avian Influenza Virus (H5N1). Emerging Infectious Diseases. Vol N°14 (2) (308–310).

Godoy P. (2006) Réplica. Gripe aviar: ni mitos, ni miedos. Medidas de prevención claras y coherentes. Gaceta Sanitaria. Vol. N°20 (5). (410–413). Formato Documento Electrónico.

González Víctor Briones Nerea García S. (2007) Influenza Aviar. Revista electrónica Análisis Madrid on line.

Gordon R.F. (1980) Enfermedades de las Aves. (1ª edición). Editorial El Manual Moderno, México D.F. (104–106).

Gorodner J.O. (2006) Influenza aviar. Asociación Médica Argentina. Vol. N° 119 (2). (25–28).

Grain (2006) Jugando al gallito ciego: el papel central de la industria avícola en la crisis de la gripe aviar. Revista Biodiversidad, sustento y culturas. N° 48.1–8. Formato Documento Electrónico.

Granato C.F.H.; Bellei N.C.J. (2007) As novas facetas e a ameaça da gripe aviária no mundo globalizado. J. Bras. Patol. Med. Lab. Vol N° 43 (4). (245-249). Formato Documento Electrónico.

Herrero-Urbe L. (2008) El virus influenza y la gripe aviar. Acta Médica Costarricense. Vol. N°50 (1) 13-19. Formato Documento Electrónico.

Irvine R.; Brown I. (2009) Novel H1N1 influenza in people: global spread from an animal source. The Veterinary Record. Vol N° 164 (19). (577-578).

Jofré M.L.; Perret P.C.; Dabanch P.J.; Abarca V.K.; Olivares C.R.; Luchsinger F.V.; Aguilera S.X.; Sotomayor P.V.; Olea N.A. (2005) Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. Revista Chilena de Infectología. Vol. N° 22 (1). (75–88).

Laverde Téllez E. (2006) Conferencia Jimeno Ramírez ACMI Capítulo Central 2006. Algunas referencias a la fiebre a través de la historia de la medicina. Acta Médica Colombiana. Vol. N°31 (3) 136-139. Formato Documento Electrónico.

Linzitto O.R.; Espinoza C.; Rodríguez C.A.; Pecoraro M. (2005) Reseña sobre vigilancia y prevención de la influenza aviar y rol zoonótico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. Vol. Nº 39 (4). (485–492).

Marshall J.; Hartman K. (2009) Infecciones en gatos por Influenza Aviar a H5N1. *Revista Veterinaria Argentina*. Vol. Nº 26 (252) Formato Documento Electrónico.

Martin V.; Forman A.; Lubroth J. (2007) Preparándose para la Influenza Aviar altamente patógena. Manual elaborado por la División de Producción y Salud Animal de la FAO. Nº 3. OMS. 1 – 66.

Martínez Peralta L. (2006) Influenza aviar: ¿una pandemia de pánico? *Revista Argentina de Microbiología*. Vol. Nº 38 (2). (53–54). Formato Documento Electrónico.

Mohanty S.B.; Dutta S.K. (1983) *Virología Veterinaria*. 1º edición. Editorial Interamericana, México. (291–293).

Montalvo-Corral M.; Reséndiz M.; Santos-López G.; Vallejo-Ruiz V.; Reyes-Leyva J.; Hernández J. (2009) Estandarización de un método de detección molecular del virus influenza (H5N1) de alta patogenicidad. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. Vol. Nº43 (1). (49-52).

Nagamori Kawamoto A.H.; Portari Mancini D.A.; Pereira L.E.; Cianciarullo A.M.; Silveira Cruz A.; Fernandes Dias A.L.; Zucatelli Mendonca R.M.; Pinto J.R.; Durigon E.L. (2005) Investigation of influenza in migrating birds, the primordial reservoir and transmitters of influenza in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. Vol. Nº36 (1) (88-93). Formato Documento Electrónico.

Osores-Plenge F.; Cabezas-Sánchez C.; Gómez-Benavides J.; Maguiña-Vargas C. (2006) Influenzas humana y aviar: amenaza de una pandemia humana. *Acta Médica Peruana*. Vol. 23 (1) (35-47). Formato Documento Electrónico.

Pasick J.; Berhane Y.; Embury-Hyatt C.; Capps J.; Kehler H.; Handel K.; Babiuk S.; Hooper-McGrevy K.; LI Y.; LE Q.M. ;Phuong S.L. (2007) Susceptibility of Canada Geese (*Branta canadensis*) to Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1). *Emerging Infectious Diseases*. Vol Nº13 (12) (1821-1827).

Regazzoni C. (2006) Gripe Aviar, en busca de una solución global. Escenarios internacionales. Centro de Estudios Internacionales. Instituto de Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales. Universidad Católica Argentina. Nº 2 Año 1. (9–16).

SAGGESE M.D. (2007) Medicina de la Conservación, Enfermedades y Aves Rapaces. *Hornero* Vol. Nº 22 (2). (117-130). Formato Documento Electrónico

SAVY V. (2004) ¿Estamos a las puertas de una nueva pandemia de influenza? *Revista: Química Viva*. Nº 2 Año 3. (40-46).

Song D.; Kang B.; Lee CH.; Jung K.; HA G.; Kang D.; Park S.; Park B.; OH J.(2008) Transmission of Avian Influenza Virus (H3N2) to Dogs. *Emerging Infectious Diseases*. Vol Nº14 (5). (741–746).

Spencer E.O. (2005) ¿Crónica de una pandemia anunciada? *Revista Médica*. Chile. Vol. Nº133 (9). (999-1001). Formato Documento Electrónico

Steinberg Y.; Arnaiz C.; Rodríguez Zoya L.G.; SALINAS Y.S. (2005) Implicancias políticas de las pandemias de influenza. *Relaciones Internacionales Contemporáneas*.(1–67).

Suárez-Ognio L. (2006) Las grandes epidemias y la gripe aviar. *Acta Médica Peruana*. Vol. N°23 (1). (4-5).

Teglia O.F. (2006) Gripe aviaria por virus Influenza A (H5N1). *Revista Médica de Rosario*.72. (94-98).

Wright C. (2005) Seminario FASS: Influenza Aviar. El Surgimiento del impacto global. *Industria Avícola*. Volumen 52 (10). (26–28).

Zuluaga F.N.T. (2006) La temible Influenza Aviar. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. Vol. N° 19 (1). (9-10). Formato Documento Electrónico.

Capítulo 12

Fiebre aftosa

Carlos F. Amasino

Definición

La fiebre aftosa es una enfermedad infecciosa viral aguda, febril, caracterizada por la formación de vesículas que contienen linfa rica en virus, localizadas en boca, extremidades, ubre, a veces también en zona perineal y base de los cuernos en los animales astados, con localizaciones en miocardio en animales jóvenes (especialmente en terneros y lechones), que afecta a los biungulados, producida por un picornavirus.

La fiebre aftosa integra el grupo de las enfermedades vesiculares, por la característica de presentar la formación de aftas o vesículas, junto a la Estomatitis Vesicular, el Exantema Vesicular y la Enfermedad Vesicular del Cerdo.

Sinonimias

Afta epizoótica. Enfermedad de la boca y de las patas. Foot and mouth disease.

Etiología

Es causada por el virus de la fiebre aftosa, un virus pequeño que mide 22-25 nm, que pertenece al género Aphthovirus de la familia Picornaviridae. Presenta simetría cúbica con ARN monocatenario incluido en una cápside icosaédrica formada por 4 proteínas estructurales distintas (VP1, VP2, VP3 y VP4). Fue el primer "agente filtrable" responsabilizado de causar enfermedad en los animales. Multiplica en el citoplasma de las células produciendo degeneración hidrópica y salida por lisis. En cultivo se multiplica bien en células BHK y cultivos de riñón bovino y de cerdo. Es especialmente sensible el cultivo de células de tiroides de ternero para los aislamientos virales primarios en los brotes. En animales de laboratorio se

inocula en la almohadilla plantar de los cobayos y en los ratones lactantes por vía intraperitoneal o intramuscular.

El virus de la fiebre aftosa es lábil a pH menor de 5. Por tal motivo se lo debe transportar refrigerado o congelado en medios de transporte tamponados.

.Aislamiento: Se hace en cultivo primario de tiroides de ternero, riñón de feto bovino o células BHK.

Antígenos: Los más importantes son dos:

1. La proteína VP1, hipervariable y que induce la formación de anticuerpos neutralizantes, presentes en animales enfermos, infectados y vacunados con las vacunas inactivadas tradicionales.

2. El denominado P61, Antígeno Asociado a Infección Vírica (VIA) o Antígeno VIA, que es en realidad una proteína no estructural, de acción ARN polimerasa. Los anticuerpos anti-VIA son detectables tanto en animales enfermos como infectados (portadores).

Pluralidad del virus de la fiebre aftosa

El virus de la Fiebre aftosa presenta 7 tipos serológicos:

A, O y C, originalmente europeos y son los que se presentaban en Argentina.

SAT1, SAT2 y SAT3, sudafricanos.

Asia 1, asiático.

Entre cada uno de estos tipos no hay inmunidad cruzada. Cada tipo, a su vez, presenta diferencias antigénicas que originan subtipos: 32 subtipos para el tipo A, 11 subtipos para el O y 6 subtipos para el C, 7 para el SAT1, 3 para el SAT2 y 4 para el SAT3 y 1 para el Asia 1. Entre los diversos subtipos de un mismo tipo hay inmunidad cruzada.

Esto hace que para una vacuna de uso en Argentina haya que incluir los tres tipos, representados por los subtipos más frecuentes e importantes (A24, O1 y C3 p.ej.).

Resistencia

El virus aftoso es sensible al hipoclorito de sodio, al hidróxido de sodio y al formol. La acidez por debajo de pH 5 o la alcalinidad alta (pH 11-12) lo destruyen. Para su transporte se utilizan medios con buffer de pH 7,2 a 7,6 (Na₂HPO₄ (2H₂O) 5,7g, KH₂PO₄ 0,6g, NaCl 2,9 g AD 1000 ml (pH 7,6) + Penicilina 200.000 UI, Estreptomicina 50 mg, Glicerina 50%).

La maduración por oreo de la carne lo inactiva en el músculo, pero se mantiene en la médula ósea y otros tejidos que no se acidifiquen. Puede ser transportado por portadores sanos. Puede ser transportado por el viento cuando la saliva infectada se deseca y origina núcleos de 5 µm que son levantados por el viento y siguen su "deriva". Los traslados de

hacienda favorecen los brotes cuando algunos animales transportan el virus de una región a otra, en algunos casos como portadores inaparentes en la zona faringo-esofágica.

Localización: Dentro del organismo animal, el virus de la fiebre aftosa infecta principalmente las células del epitelio lingual, del rodete coronario de las extremidades, de los talones, de la base de los cuernos, de la piel de los pezones y del músculo estriado, especialmente el músculo cardíaco de los terneros y cerdos jóvenes que está en crecimiento activo.

Ingreso de la infección

La infección puede ingresar a un establecimiento, zona, región o país de la siguiente forma:

- a. Ingreso de animales clínicamente enfermos eliminadores (eliminan por saliva, células de descamación, secreciones, leche, etc.).
- b. Animales clínicamente sanos portadores eliminadores: son los denominados portadores, transportadores o "carriers" y en los bovinos esta portación ocurre en la zona faringo-esofágica.
- c. Vehículos (aire, agua), fómites (instrumentos, camiones, etc.) y transportadores de otro tipo (animados e inanimados). Se ha comprobado transporte mecánico por algunas aves.
- d. Alimentos contaminados.e.- Productos y medicamentos de origen animal contaminados.

Patogenia

El virus llega a la boca o nariz e ingresa a las células epiteliales por microtraumas. Son muy sensibles las del estrato espinoso de la lengua. El virus se introduce en el citoplasma y libera su ácido nucleico, iniciando su replicación. La actividad viral provoca una degeneración hidrópica o microvacuolar en el citoplasma, el que se carga de vacuolas de líquido con virus. Las vacuolas confluyen al romperse las células cuando el virus, que es lítico, lisa las células infectadas. Se forma así una ampolla o vesícula rica en linfa con virus. Esta ampolla o afta se denomina afta primaria y habitualmente pasa inadvertida. A partir de allí el virus pasa a la sangre, produciendo una viremia. Aparece fiebre. A partir de la viremia se infectan todas las células susceptibles, con desarrollo de aftas secundarias en órganos de predilección. Estas aftas secundarias se desarrollan en:

Boca: toda la lengua, paladar, rodete gingival, encías y labios. Los carrillos son la zona más respetada.

Extremidades: En el rodete coronario de las pezuñas, espacio interdigital, bulbo de los talones (todo el tejido germinativo que se halla en multiplicación activa).

Mamas: En la piel de los pezones. Raramente en zona perineal Base de los cuernos

Miocardio: En los animales jóvenes (terneros, lechones y otros, en los que puede ser mortal)

Período de incubación, curso y sintomatología

El período de incubación natural es de 2 a 7-10 días. (2-4 en promedio). El curso es agudo o subagudo (va de 1 a 3 semanas). La sintomatología comienza con fiebre aproximadamente de 41 ° C, decaimiento e inapetencia. Los animales presentan saliva filante, espesa, que cuelga en largas hebras desde la boca. En la boca se presentan aftas o ampollas que pueden estar con el epitelio intacto, en cuyo caso se ven como vesículas salientes blanquecinas, o ya rotas, en cuyo caso los restos de epitelio blanquecinos quedan fijados por los bordes y el fondo de la ampolla rota presenta fondo rojo. Estas aftas, de tamaño variable, se presentan en el dorso de la lengua, en las encías, en el paladar duro y blando, en el rodete gingival y en los labios. Dentro de la boca la zona más respetada son los carrillos.

Las aftas abiertas son dolorosas y ocasionan molestia al comer. Los animales realizan movimientos masticatorios cuidadosos. Al abrir la boca, a causa de la saliva espesa se produce en algunos casos un chasquido que se ha denominado “el beso de la aftosa”. En algunos pocos casos se puede presentar un edema lingual importante. En los cerdos, ovejas y cabras las vesículas bucales son pequeñas, a veces casi inaparentes. En porcinos a veces aparecen en el dorso de la nariz.

Cuando se presentan lesiones podales los animales se encuentran echados, caminan con dificultad o claudican de las extremidades afectadas. La suela puede desprenderse por detrás. Si las lesiones de los talones se han agusanado (miasis o bicheras), al caminar los animales realizan un movimiento de patear hacia atrás. En el espacio interdigital y en el rodete coronario de las pezuñas primero aparecen ampollas que pronto se rompen y dejan un fondo rojo y la zona por debajo de ellas se ve húmeda por el líquido que salió de las lesiones. En los cerdos es posible la exungulación y el animal se apoya en los carpos.

La localización mamaria muestra pequeñas ampollitas de pared fina, que se rompen con facilidad y originan resistencia al amamantamiento o el ordeño.

La afección cardíaca en los animales jóvenes puede originar muerte súbita o manifestaciones de insuficiencia cardíaca importante. En algunos casos pueden aparecer abortos, aunque no son frecuentes. Se dan especialmente en ovejas. No todos los brotes de fiebre aftosa muestran todas las lesiones. Hay brotes en que predominan las bucales y en otros las podales.



Revisación para muestreo de aftas linguales. Fiebre Aftosa. ©Amasino

Diagnóstico

La presencia de lesiones vesiculares bucales, podales, mamarias, en la base de los cuernos en bovinos, porcinos y otros biungulados, sin afección de los equinos convivientes, hará sospechar la presencia de fiebre aftosa. En Argentina, que está libre de la enfermedad, esto hará que el veterinario actuante efectúe la inmediata comunicación a la oficina local del Senasa. Los veterinarios del Senasa efectuarán el muestreo de los animales afectados y remitirán las muestras al laboratorio de fiebre aftosa del Servicio. Se dispone la interdicción del establecimiento, deteniendo los movimientos desde el mismo.

Muestras

Las muestras que se toman son: líquido de las aftas intactas y el epitelio de las aftas abiertas y cerradas. Estas muestras se colocan de inmediato en los medios de transporte tamponados adecuados, se refrigeran y se envían. También se toman muestras de sangre. En caso de haber animales muertos se tomará tejido cardíaco y los que presenten lesiones compatibles.

Para la detección de bovinos portadores sanos, se muestrea la zona esofágica-faríngea haciendo tragar al animal una copa metálica de prueba (copa Probang o Probang cup o Copa de Prueba) que está fijada a un alambre metálico y cuya boca da hacia la parte cefálica del

esófago. Luego se retira esta copa suavemente y al salir se va llenando de saliva y células del interior del esófago. Luego de sacar la copa, el contenido se vuelca en un medio de transporte tamponado, con antibióticos y se transporta refrigerado. Estas muestras se trabajan en un laboratorio de máxima seguridad que imposibilite cualquier escape del virus.

Medios de Transporte

Medio de transporte para muestras para el estudio de fiebre aftosa a transportar congeladas en hielo seco o nitrógeno líquido:

Seroalbúmina bovina.....0,01 %
Rojo de fenol..... 0,002 %
Penicilina.....1.000 unidades/ml
Micostatín.....100 unidades/ml
Neomicina.....100 unidades/ml
Polimixina.....50 unidades/ml
Tampón de Fosfatos 0,08 M ajustado a pH 7,2

Fraccionar volúmenes de 2 ml en viales plásticos congelables de 5 ml de capacidad con tapa hermética. Agregar 2 ml de muestra de líquido faringo-esofágico u otra muestra.

Medio de transporte para muestras de epitelio o linfa vesicular para el estudio de fiebre aftosa a transportar refrigeradas (3 a 5 ° c)

Glicerol.....1 parte
Tampón de Fosfatos 0,04 M ajustado a pH 7,2-7,6...1 parte
Penicilina.....1.000 unidades/ml
Micostatín.....100 unidades/ml
Neomicina.....100 unidades/ml
Polimixina.....50 unidades/ml
Puede incluir Rojo de fenol.....0,002 %

pH final: 7,2-7,6

Se puede usar también medio para cultivo de células o solución salina buferada de fosfatos (PBS) con 50 % de glicerina y con pH final: 7,2-7,6.

Diagnóstico de laboratorio

Las muestras conteniendo el virus se inoculan en monocapas de células de cultivo primario de tiroides de ternero o en células de la línea BHK 21. El virus de la fiebre aftosa produce lisis celular, apareciendo la monocapa con un aspecto agujereado, especialmente si luego de

sembrar la muestra en las células, éstas se cubren con una capa de agar. La neutralización previa de la muestra con un suero antiaftoso polivalente inhibirá este efecto lítico.

El virus se puede inocular en ratones lactantes (vía intraperitoneal) o en cobayos (vía intradérmica en la almohadilla plantar).

Aislamiento Viral Negativo: Se da por negativo sólo después de realizar 3 pasajes para aislamiento viral sin resultado

Para tipificar el virus se pueden realizar pruebas de Fijación del complemento, Elisa y seroneutralización. La PCR es también empleada en el estudio etiológico de la enfermedad.

Se efectuará diagnóstico diferencial con el virus de la estomatitis vesicular. Las otras dos enfermedades vesiculares que pueden requerir un diagnóstico diferencial son el Exantema vesicular y la Enfermedad vesicular del cerdo.

Profilaxis

La República Argentina está libre de la Fiebre Aftosa con dos estados sanitarios diferentes:

a.- Una zona libre sin vacunación: es la ubicada al Sur del Río Colorado en la parte sur del país. En esa zona no se vacuna.

b.- Una zona libre con vacunación: es la ubicada al Norte del Río Colorado hasta el límite norte del país. En esa zona se vacuna obligatoriamente cada 6 meses.

Control de la enfermedad ante un brote

a. Si la zona es libre sin vacunación, los animales enfermos se eliminan (Esto es lo que se denomina rifle sanitario o “stamping out”), incinerando los cadáveres y enterrándolos en el lugar en una fosa común. Se detendrán los movimientos de hacienda y de productos de la zona afectada, llegándose en muchos casos a detener los movimientos turísticos de personas por la zona. Todo nuevo brote se contendrá con la eliminación de los afectados hasta cortar la aparición de la enfermedad. Esto es lo que se debe aplicar en la zona sur de nuestro país que es libre sin vacunación.

b. Si la zona es libre con vacunación, los animales bovinos de la misma se encuentran vacunados. Por tal motivo tienen anticuerpos contra la enfermedad y la memoria inmunológica les permitirá una rápida e importante suba de anticuerpos al ser revacunados. El brote en una zona libre con vacunación se maneja de la siguiente forma, siempre a cargo del Servicio Nacional: los animales clínicamente afectados del foco de fiebre aftosa se eliminan, incineran y entierran. Se delimita una zona perifocal cuyo radio es determinado por el servicio oficial (en general de 3 km o más) y en ella se practicará la llamada “vacunación en anillo”. Este sistema consiste en vacunar a los animales de todos los establecimientos que rodean el foco en el radio

estipulado vacunando desde afuera hacia adentro de modo de rodear al foco de un anillo de animales vacunados que evite que el virus pueda salir de este anillo.

El vacunar de esta forma, de afuera hacia adentro, no solo puede lograr que el virus no salga del círculo de animales inmunizados, sino que evita que los propios vacunadores lo transporten desde el foco a los lugares de vacunación periféricos. Esto es lo que se debe aplicar en la zona centro y norte del país que es libre con vacunación. Se interdictan los establecimientos de la zona afectada. La eliminación obligatoria de los animales afectados debe ser compensada con una indemnización al productor.

Luego de dominados los brotes, se efectuarán pruebas seriadas para comprobar la ausencia de actividad del virus en la zona. Al lograr comprobarlo, se declara nuevamente el estado sanitario anterior y se solicita el reconocimiento del mismo a la OIE (Oficina Internacional de Epizootias-Organización Mundial de Salud Animal). Este organismo realizará las comprobaciones por medio de sus expertos y si estas son satisfactorias otorgará el reconocimiento correspondiente.

Vacunas antiaftosa

La vacuna antiaftosa de uso actual se elabora con los virus adecuados para el país o la región, los cuales se multiplican en cultivos de células BHK, se titulan, se inactivan (habitualmente con BEI (Bietilenimina) u otras sustancias que mantengan las proteínas de la cápside e inactiven el ácido nucleico como son la AEI (Acetiletlenimina) o la betapropiolactona. Una vez inactivado el virus, estos antígenos virales se unen a un coadyuvante o adyuvante para que aumenten su potencia inmunitaria. El coadyuvante utilizado para las vacunas de fiebre aftosa es una emulsión de aceite en agua que permite la liberación gradual del antígeno aftoso, aumentando grandemente su respuesta antigénica y la producción de anticuerpos neutralizantes. Este se denomina adyuvante o coadyuvante oleoso. Estas vacunas brindan una buena protección por seis meses, lo cual hace que de acuerdo a un cronograma del Senasa, se vacuna dos veces por año contra la fiebre aftosa en el país, excepto en la zona libre sin vacunación.

Situación del problema de la fiebre aftosa en Argentina

La fiebre aftosa ha sido un gran problema para la ganadería y las industrias relacionadas durante mucho tiempo en el país. Los movimientos de hacienda de las zonas de cría a las de invernada, la inexistencia de vacunas potentes hasta que apareció la oleosa y la variabilidad del virus, hacían difícil la erradicación. Con el uso de la vacuna oleosa y un plan nacional de control y erradicación, luego de un intenso trabajo se logró la eliminación de la casuística y luego comprobar la ausencia de circulación del virus, lo que permitió llegar a conseguir el

estado sanitario de Libre sin vacunación para todo el país en el año 1991. Se levantó entonces la vacunación de los bovinos. El problema era el riesgo de la presencia de la enfermedad en los países limítrofes y la relativa permeabilidad de las fronteras en el aspecto sanitario-comercial. Así fue como un poco más de un año después la enfermedad reapareció en el país y en poco tiempo se extendió de nuevo por el mismo, superando aún las antiguas barreras y llegando a presentarse casos en Carmen de Patagones. Se reimplantó la vacunación, pudiéndose sólo mantener como libre sin vacunación la zona al sur del Paralelo 42 (Tierra del Fuego, Santa Cruz y Chubut).

Luego de varios esfuerzos y de implantar una zona “Buffer” de vacunación se subió esta zona hasta el Río Negro y en el mes de febrero de 2013 se subió la zona libre sin vacunación a los territorios por debajo del Río Colorado. Esto implica la existencia de una barrera sanitaria que impide circular hacia abajo del Río Colorado con productos que puedan acarrear el virus y se desinfectan los vehículos previo al ingreso a la zona.

Comprobación de la ausencia de circulación del virus de la fiebre aftosa en los animales de una zona

Para descartar actividad viral en vacunados, a los cuales la vacuna, preparada con virus inactivados, les induce solamente anticuerpos contra las proteínas de la cápside viral, se debe comprobar que en el suero de esos animales no haya anticuerpos contra los componentes implicados en la replicación viral. La presencia de anticuerpos contra las polimerasas del virus indicarían que éste se ha replicado en el animal problema. No deben aparecer en el suero anticuerpos contra el Antígeno VIA (Antígeno viral de infección) ni contra otros antígenos no estructurales del virus. Se efectúa una prueba de inmunodifusión enfrentando los sueros problema con el antígeno VIA y los testigos correspondientes (debe dar negativo) y se completa con una prueba de Inmunoblotting clásica (EITB) y una prueba de Elisa con antígenos 3 ABC (I-Elisa 3 ABC).

Aspectos zoonóticos

Si bien se ha comprobado inyección del hombre por el virus de la Fiebre Aftosa, esta es muy poco frecuente y sin importancia clínica. Se la considera una zoonosis menor.

Bibliografía

Fiebre aftosa <https://viejaweb.senasa.gov.ar/contenido.php?to=n&in=878&io=4560>

Resolución 871/2004. Vacunación de fiebre aftosa. Senasa. 24/11/2004.

OIE 2010. [Pdf]Fiebre Aftosa – Oie www.oie.int/fileadmin/Home/esp/.../2.1.01_Fiebre_aftosa_2007.pdf

Capítulo 13

Zoonosis por Hantavirus

Carlos F. Amasino¹, Matías F. Amasino²

Definición

Las zoonosis por Hantavirus son enfermedades zoonóticas, transmitidas al hombre desde los roedores (ratones y ratas) que portan asintómicamente el virus y al cual eliminan principalmente por la orina, caracterizadas por fiebre, hipotensión, afección hemorrágica y renal (Fiebre hemorrágica con síndrome renal FHSR) o fiebre, mialgias, malestar, hipoxemia y posible edema pulmonar intenso y brusco, insuficiencia respiratoria y muerte (Síndrome pulmonar por Hantavirus SPH) producida por especies del Género Hantavirus

Sinonimias

Enfermedad por Hantavirus, Síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), Nefropatía epidémica.

Presentación

La fiebre hemorrágica con síndrome renal se presenta en Asia, Europa y América del Norte, con diversas especies de hantavirus involucradas en su etiología. El Síndrome pulmonar por Hantavirus se presenta en América. En Argentina hay tres zonas endémicas: Central, Norte y Sur. Las provincias afectadas son Salta, Jujuy, Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires, Rio Negro, Chubut y Neuquén.

Etiología

Los hantavirus son viriones envueltos, sensibles a detergentes y solventes de lípidos, con una nucleocápside helicoidal. Son pleomórficos, con aspecto esférico y miden 80-120 nm. En la

nucleocápside hay una proteína N y en la envoltura, en las espículas, dos glucoproteínas G1 y G2. El ARN, de una sola cadena, presenta tres segmentos llamados L, M y S. Pertenecen a la familia *Bunyaviridae*.

Dentro del Género Hantavirus, las variantes mas estudiadas son: El virus Hantaan, el Seúl, el Dobrava, el Puumala, el Sin Nombre, el Black Creek Canal, el Bayou, el Laguna Negra, el Andes, el Inquitiba, el Araaraquara, el Castelo dos Sonhos, el Choclo y el Yuquitiba.

Estos virus son transmitidos selectivamente por determinadas especies de roedores (ratones y ratas). La infección de los roedores, en general persistente y asintomática, permite que éstos eliminen el virus por excretas y sus aerosoles, lo que posibilita la infección del hombre.

Los virus que causan el SPH en Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay, se denominan virus Andes y son transmitidos por roedores del género *Olygoryzomys* (*Olygoryzomys longicaudatus*) conocido como ratón colilargo, por el largo de su cola en relación al del total de su cuerpo. El virus Andes presenta variantes Norte, Central y Sur.

Sintomatología

La fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) es una enfermedad que presenta una fase febril con mialgias (3-4 días), una fase de hipotensión y a veces choque (hasta 2 días), una fase oligúrica con insuficiencia renal (3 a 10 días) y una fase poliúrica, con abundante diuresis e hipostenuria. Tiene una letalidad del 5 al 15%. Se detecta en Asia y Europa principalmente y es transmitida por roedores. No se transmite de persona a persona. Puede alcanzar una letalidad del 5 al 15%.

La Nefropatía epidémica es similar pero más leve, con letalidad menor al 1 %.

El Síndrome pulmonar por hantavirus presenta una fase prodrómica (3-4 hasta 11 días) con fiebre, mialgias, malestar, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Pueden presentarse mareos y vértigo. Puede haber ligero descenso de la presión, hipoxemia ligera, taquicardia y taquipnea. Luego sigue, bruscamente, una fase de descompensación, hipoxemia intensa e insuficiencia respiratoria, con edema pulmonar que puede llevar a la muerte en 48 horas al 30-40 % de los enfermos. Los que superan esta fase se recuperan.

Es transmitida por roedores. La provocada por el virus Andes en Argentina se puede transmitir de persona a persona por vía respiratoria.

El síndrome pulmonar por Hantavirus es una enfermedad que entraña una alta letalidad (cercana al 40 % de los enfermos) y las precauciones para evitar esta infección deben ser tenidas muy en cuenta por los veterinarios, ya que además de los trabajadores rurales y los acampantes, son permanentemente expuestos a esta enfermedad, registrándose frecuentes casos de enfermedad grave por hantavirus dentro de los integrantes de la profesión. Es esencial la rápida y temprana consulta médica especializada al sospechar esta enfermedad.

Epidemiología

El virus infecta especies de roedores de predilección según el tipo de virus y la región geográfica. La infección en los roedores origina una eliminación persistente con las excretas (orina principalmente). Durante la actividad nocturna de los roedores, las excretas contaminan el pasto, los alimentos y las superficies y originan aerosoles que pueden ser inhalados. La abundancia de ratones, la relocalización de estos roedores cerca de las viviendas o dentro de ellas, la actividad del hombre dentro del monte en campamentos o en tareas rurales cerca de las cuevas de roedores, especialmente temprano, antes de que el sol actúe, la inhalación de aerosoles o la dispersión por equipos de ventilación, el barrido y la remoción de pastos que fueron contaminados durante la noche, posibilita la infección respiratoria, por contacto o más raramente por mordeduras.

Puerta de entrada

El ingreso del virus en el SPH se produce por la inhalación de aerosoles. El contacto de excoriaciones de la piel con secreciones y las mordeduras son de importancia muy secundaria. La ingestión de alimentos contaminados no resulta eficaz en la transmisión.

Patogenia

El virus ingresado por vía aerógena se replica en los linfáticos del tracto respiratorio. Luego se produce diseminación linfohemática, con una viremia que coincide con el inicio de la sintomatología. Las partículas virales se detectan en las células endoteliales de los pulmones y en menor cantidad en las del bazo, riñón, ganglios linfáticos, hígado, páncreas, etc.

En los pulmones, a pesar de la presencia de abundantes partículas virales, no se detectan lesiones histopatológicas.

En el SPH es muy importante en la gravedad y letalidad de la enfermedad la aparición de escape capilar en el parénquima pulmonar. El líquido plasmático pasa en importantes cantidades al intersticio, a los alvéolos y al espacio pleural. Esto ocasiona una rápida insuficiencia respiratoria por edematización pulmonar, responsable de la letalidad cercana al 30 y 40 % de los casos. Esto se acompaña de choque hipovolémico. Este fenómeno está circunscripto al tejido pulmonar, a diferencia de otras enfermedades, inclusive otras formas de hantaviriosis (Fiebre hemorrágica con síndrome renal) en que si hay pérdidas capilares son sistémicas.

En la afección renal por hantavirus la alteración de la función renal puede ser por acción del virus sobre el tejido (especialmente en la FHSR) o por baja del flujo plasmático renal por la hipovolemia, lo que conduce a una falla funcional del riñón.

Los fenómenos tienen un carácter autolimitado, ya que cuando se produce la alteración respiratoria con edema pulmonar esta aparece rápidamente y dura alrededor de 48 horas, y si el paciente sobrevive, se resuelve con rapidez, con reabsorción de los líquidos respiratorios.

Hay una acción inmunológica en estos fenómenos, ya que se detecta, dependiendo de la carga viral local, la presencia de linfocitos T (CD4+ y CD8+), monocitos, secreción de Factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquinas 1 y 2. En estos mecanismos no parecen tener acción directa los anticuerpos, a pesar de que las IgM, IgG e IgE aparecen desde los primeros días de la enfermedad.

Período de incubación

Es de 9 a 35 días en la fiebre hemorrágica con síndrome renal por hantavirus (FHSR) y de 7-28 días en el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH).

Distribución

La distribución de la fiebre hemorrágica con síndrome renal es mundial y depende del reservorio.

La distribución del síndrome pulmonar por hantavirus abarca al continente americano.

Las personas expuestas son principalmente varones adultos por mayor exposición o actividad laboral.

El virus Seúl se presenta en todo el mundo por la dispersión de su reservorio (la rata *Rattus norvegicus*) silvestre y en algunos casos se presentaron infecciones por ratas de laboratorio.

Anátomo e histopatología

En el SPH mortal se presentan edema pulmonar con abundante líquido en el intersticio, alvéolos y espacio pleural. No hay lesiones histopatológicas en el parénquima pulmonar. El líquido del edema es similar al plasma y no extravasan elementos celulares.

Se presentan algunos infiltrados de células nononucleares (inmunoblastos) y escasos polimorfonucleares.

Laboratorio: Aumento del Hematocrito por hemoconcentración. Alteraciones de hipoxia. En algunos casos discreta plaquetopenia.

Diagnóstico

Anamnesis y estudio clínico: Radiografía de tórax con edema intersticial uni o bilateral y luego edema alveolar, con corazón de tamaño normal. Puede haber derrames pleurales evidentes.

Hay trombocitopenia, leucocitosis con desviación a la izquierda y linfocitos atípicos circulantes. Se presenta hemoconcentración, trombocitopenia y prolongación del tiempo de tromboplastina. Hay hipoalbuminemia y proteinuria. Hay cifras altas de creatinina sérica. Detección de IgM en el suero durante la fase aguda (aún prodrómica)

RT-PCR sobre muestras de sangre tomadas en los 7-9 primeros días de la enfermedad, o coágulos o tejidos de las necropsias. La confirmación de esta enfermedad habitualmente se hace con esta prueba.

Pronóstico

Es reservado en el SPH, ya que puede ser bueno si no se presenta el edema pulmonar importante o este se supera, pero se convierte en grave cuando éste se presenta ya que puede conducir al óbito al 30 - 40 % de los enfermos, aún correctamente tratados.

En el FHSR es reservado y depende del compromiso renal.

En la Nefropatía epidémica es bueno.

La letalidad es del 5-15 % con virus Hantaan, menos del 1 % con virus puumala y puede ser superior al 40 % en el SPH (virus Andes y similares).

Tratamiento

El tratamiento de las personas afectadas se basa en el control de la presión y de la volemia, sin administración excesiva de líquidos y con hipertensores. Se utiliza la rivabirina en forma experimental.

Prevención

No se dispone aún de vacunas preventivas. La prevención está basada en medidas higiénicas, las cuales revisten gran importancia y deben ser reforzadas por una buena educación para la salud, especialmente en los más expuestos (varones con actividad rural). La alteración de ciertos parámetros como el aumento de alimento para los roedores por las

cosechas, la deforestación, los incendios y el aumento de precipitaciones, posibilitarán la aparición de brotes.

Consideraciones generales

No producir aerosoles o agitación del polvo y de los pastos donde se sospecha que puede haber riesgo de eliminación de hantavirus. Antes de estas tareas (por ejemplo cortar el pasto, barrer) dejar que el sol actúe antes de empezar a trabajar y usar barbijos o máscaras de protección. Si el ambiente es cerrado, ventilarlo en corriente antes de entrar y usar barbijos o máscaras. Las zonas sospechosas pueden pulverizarse o remojar con desinfectantes, lo que además evitará que se levante polvo

No dejar alimentos disponibles para los roedores cerca de las viviendas. Mantener el pasto corto en estos lugares y controlar la presencia de roedores.

Los Hantavirus son inactivados por la luz solar, el pH gástrico los inactiva y no persisten mucho en el agua.

En la transmisión del SPH por virus Andes entre personas resulta peligrosa la atención de enfermos sin usar barbijos, los viajes prolongados en ómnibus o automóvil con enfermos y la convivencia con ellos.

Bibliografía

Harrison T R. Principios de Medicina Interna. 16a. Ed. Vol. I. 2005. Parte VI Enfermedades Infecciosas. Ed. Mac Graw-Hill Interamericana. (1300-1301).

Lázaro M E. Casos agrupados de infecciones por hantavirus en Argentina. 2008. En: Temas de Zoonosis IV. Cap. 7. Editado por Asociación Argentina de Zoonosis. Buenos Aires. (89-96).

Martínez VP, Padula P J. El virus Andes. 2008. En: Temas de Zoonosis IV. Cap. 16. Editado por Asociación Argentina de Zoonosis. Buenos Aires. (157-161).

Padula P, Rabinovich R. Hantavirus 2006 En: Basualdo-Coto-de Torres. Microbiología Biomédica. 2a.Ed. Editorial Atlante. Buenos Aires. Argentina. (1014-1020).

Seijo AC. Fisiopatología y clínica del síndrome pulmonar por hantavirus. 1998. En: Temas de Zoonosis y Enfermedades Emergentes. Editado por Asociación Argentina de Zoonosis. Buenos Aires. (332-337).

Zoonosis por Hantavirus. Transmisores.

FHSR Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Virus	Roedor nombre científico	Roedor nombre vulgar
Hantan	<i>Apodemus agrarius</i>	ratón silvestre listado
Puumala	<i>Clethrionomys glareolus</i>	topillo rojo
Dobrava	<i>Apodemus flavicollis</i>	ratón silvestre de cuello amarillo
Seúl	<i>Rattus norvegicus</i>	rata común o de alcantarilla

SPH Síndrome pulmonar por hantavirus

Virus	Roedor nombre científico	Roedor nombre vulgar
Sin Nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i>	ratón de los venados
New York	<i>Peromyscus leucopus</i>	ratón de patas blancas
Black Creek Canal	<i>Sigmodon hispidus</i>	rata del algodón
Bayou	<i>Oryzomys palustris</i>	rata del arroz
Andes	<i>Olygoryzomys longicaudatus</i>	ratón colilargo
Laguna Negra	<i>Calomys laucha</i>	

Ubicación taxonómica de los Hantavirus

Familia			
Género	Enfermedad principal	Transmisor	Región geográfica
<i>Bunyavirus</i>	Encefalitis de California	mosquitos	Norteamérica
<i>Phlebovirus</i>	Fiebre del Valle Rift	mosquitos y contacto	África subSahariana
<i>Nairovirus</i>	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Ixodidae Hyalomma	Medio Oriente, África, Rusia
<i>Hantavirus</i>	Fiebre hemorrágica con síndrome renal- Síndrome pulmonar por hantavirus	roedores	Asia, Oriente, Europa, América
<i>Tospovirus</i>	de vegetales		

Capítulo 14

Rabia

Carlos F. Amasino

Definición

La rabia es una enfermedad infecciosa, zoonótica, mortal, que cursa con sintomatología nerviosa excitativa o paralítica, usualmente transmitida por la mordedura de un animal eliminador de virus, que afecta a los animales de sangre caliente, producida por el virus de la rabia, un virus perteneciente al género *Lyssavirus* de la familia *Rhabdoviridae*.

Sinonimias

Hidrofobia, *Lyssa*.

Etiología

La Rabia en los animales y el hombre es producida por el virus de la Rabia o virus rábico.

Clasificación: El virus de la rabia pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, que comprende virus con forma de bacilo (*rhabdos*= bastón) con ambos extremos redondeados o con forma de bala, un extremo redondeado y otro recto.

La familia *Rhabdoviridae* consta de los siguientes géneros:

Familia *Rhabdoviridae*

Géneros

Lyssavirus: Virus de la Rabia y otros *Lyssavirus* relacionados

Vesiculovirus: Virus de la Estomatitis Vesicular

Ephemerovirus: Virus de la Fiebre Efímera bovina.

Novirhabdovirus: Virus de la Necrosis Hematopoyética

Cytorhabdovirus: de vegetales

Nucleorhabdovirus: de vegetales

Género ***Lyssavirus***

Dentro del género *Lyssavirus* se encuentran 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)

VIRUS ABL (Australian Bat Lyssavirus) (ST 7)

Los *Lyssavirus* tienen en común entre sí el antígeno nucleoproteínico (N: nucleoproteína de la nucleocápside).

El virus de la rabia difiere del resto de los *Lyssavirus* en el antígeno de envoltura por neutralización (G: glucoproteína de envoltura).

El virus de la rabia es el agente etiológico de la rabia en los animales de sangre caliente: mamíferos, incluyendo al hombre. Es muy raro en aves

Los restantes *Lyssavirus* (serotipos 2 al 7) ocasionan encefalitis en diversas especies.

Variantes antigénicas del virus de la rabia

Dentro del Serotipo 1, o sea el virus de la rabia, se pueden hallar diferencias: antigénicas, utilizando anticuerpos monoclonales contra la nucleocápside del virus (Variantes antigénicas del virus rábico) o génicas, secuenciando los genes del ácido nucleico que inducen esas diferencias, luego de amplificarlos con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (genotipos del virus rábico).

Existen 11 variantes Antigénicas del virus de la Rabia, que se determinan por prueba con anticuerpos monoclonales. De ellas las más importantes en Argentina son la 1 (de la rabia canina urbana), la 3 (de la rabia desmodina) y la 4 (de los murciélagos insectívoros).

Características del virus de la rabia

La partícula viral o virión tiene forma de bala, o sea forma alargada, con un extremo redondeado y otro recto. Sus medidas son: 180 nm de largo por 75-80 nm de ancho. El virus es envuelto. Consta de una nucleocápside helicoidal monocatenaria, en la cual el ácido nucleico es ARN de cadena simple, rodeada por una doble membrana de envoltura. La envoltura está provista en su parte externa de espículas superficiales y con aspecto hexagonal, que le dan apariencia de panal de abejas al microscopio electrónico. La envoltura no cubre completamente

el extremo recto del virión. En las espículas de la envoltura existe una glucoproteína (antígeno G) responsable de la inducción de anticuerpos neutralizantes de la infección viral. En la nucleocápside se encuentra una nucleoproteína (antígeno N) que induce anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento, así como los que intervienen en las pruebas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa. Actualmente se le ha comprobado una función protectora secundaria en el refuerzo de la inmunidad.

El virus de la rabia se puede multiplicar en el encéfalo de los mamíferos por inoculación intracerebral. Por adaptación se multiplica en embrión de pollo, células BHK, fibroblastos de embrión de pollo, etcétera. Últimamente ha probado ser un excelente sistema de multiplicación para el estudio de este virus el cultivo de células de Neuroblastoma de Ratón

Este virus se mantiene activo varios días a 4 °C y varios años (5 ó más) a -70 °C o liofilizado y mantenido a 4 °C.

Resiste un pH entre 5 y 10. Es rápidamente inactivado por la luz ultravioleta, el calor, los solventes de los lípidos, la cetrimida, los detergentes y las soluciones jabonosas.

El virus rábico sale por gemación de las células, liberándose al sobrenadante de los cultivos celulares. En las neuronas infectadas provoca la formación de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos acidófilos, llamados corpúsculos de Negri.

Virus de calle

Se denomina virus de calle al virus rábico aislado de casos clínicos espontáneos de rabia (animales rabiosos de la calle). El virus de calle inoculado por vía intracerebral a ratones o conejos, por ej., los mata en un período variable de 7 a 21 días. Provoca en los animales infectados la aparición de corpúsculos de Negri y es patógeno por vía periférica, pues inoculado en forma subcutánea o intramuscular por la mordedura de un animal rabioso, o experimentalmente por inyección, alcanza el sistema nervioso central y produce encefalitis rábica mortal.

Virus fijo

Fue logrado por Pasteur mediante pases sucesivos por vía intracerebral en conejo, del virus de calle. El virus fijo, inoculado por vía intracerebral a ratones o conejos, los mata en un período fijo de 7 días. En la experiencia de Pasteur, al ir pasando el virus por vía intracerebral, el período de incubación se iba acortando hasta llegar a 7 días, momento en el cual, aunque se sigan los pases, no se acorta más. Por tal motivo, al ser el período de incubación constante por esta vía, se lo denominó virus fijo. Habitualmente este virus fijo no provoca en los animales inoculados la formación de corpúsculos de Negri, o estos son pequeñísimos. Es muy poco patógeno (prácticamente apatógeno) por vía periférica, factor de importancia en la elaboración de vacunas.

Patogenia

El virus inoculado por la mordedura (el virus de la rabia no atraviesa la piel intacta sino que debe haber lesión de la misma), sufre una multiplicación en la zona, especialmente en las células musculares y avanza siguiendo el trayecto de los nervios periféricos hacia el sistema nervioso central (vía nerviosa) a una velocidad máxima de 3 mm por hora. En condiciones experimentales, con altas dosis de virus se comprueba diseminación por vía linfática y sanguínea, las que no parecen jugar un papel importante en las exposiciones naturales.

El virus rábico alcanza el sistema nervioso central provocando la infección de las neuronas y luego del ganglio de Gasser y las glándulas salivales, multiplicándose también en las células secretoras de las mismas y apareciendo en la saliva. También se elimina por secreción lagrimal luego de la infección de las estructuras del ojo. Durante su multiplicación en las neuronas induce la formación de los corpúsculos de Negri en el citoplasma de las mismas y la alteración funcional consecuente a la multiplicación viral, con fenómenos de excitabilidad o parálisis de acuerdo con el tiempo de infección neuronal y la localización secuencial de la infección, terminando con la muerte por paro respiratorio.

Desde el sistema nervioso central el virus rábico sigue su camino hacia estructuras periféricas en forma ahora centrífuga. Esto le permite infectar estructuras no habituales, lo que se comprobó al aparecer rabia en receptores de transplantes de órganos originados en fallecidos por rabia no detectados, como riñones y fragmentos arteriales, con períodos de incubación inusualmente largos.

Presentación

Distribución geográfica

La enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo. Al existir una lucha constante para su control y cierta tendencia cíclica en los brotes de la enfermedad, la situación epidemiológica varía según las zonas y el período considerado.

Europa tiene problemas de rabia silvestre al igual que América del Norte; Zorros, zorrinos, mapaches y otras especies silvestres han mantenido una constante presencia del virus, si bien últimamente se ha avanzado mucho en su control con el uso de la vacuna recombinante VRG administrada en cebos.

América Central y del Sur poseen su principal problema en la rabia urbana o ciudadana (Bolivia, Nicaragua, Brasil, etc). Están libres de este tipo de rabia algunos países con barreras marítimas como Australia o Inglaterra y en general los que tienen un control permanente y organizado. En la India constituye un importante problema, al igual que en África.

Secundariamente en América del Sur y Central es un problema la rabia desmodina. Brasil, Argentina, Ecuador, etc. presentan brotes periódicos de este tipo de rabia.

Con respecto a la República Argentina, la rabia ciudadana, que provocara situaciones de extrema gravedad (la Provincia de Buenos Aires tuvo 4759 casos de rabia animal y 13 casos de rabia humana durante 1976) ha sido controlada. Esta provincia registró durante 1984 el último caso de rabia urbana, manteniéndose libre desde entonces, al igual que otras provincias como Tucumán y Santiago del Estero, que controlaron este tipo de rabia durante fines de la década del 90. El sur del país (Neuquén, Chubut, Santa Cruz, Tierra del Fuego) se encuentra libre de rabia urbana, por lo cual esta rabia está controlada en Argentina, salvo en algunas zonas fronterizas (Provincias de Jujuy y Salta, que reciben importación de casos de países limítrofes: p.ej. Jujuy registró durante la segunda mitad del 2003 un brote de rabia canina de tipo urbano al igual que Salta. En Jujuy se produjo un caso humano en 2008.

La rabia desmodina aparece principalmente en las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa y Salta. La rabia silvestre no representa un problema importante en Argentina, debido probablemente a la baja densidad de animales transmisores del ciclo terrestre (zorros, zorrinos, hurones) por km².

Como problema residual, en todos los territorios que se libraron de la rabia canina urbana, se advirtió la aparición de esporádicos casos de rabia en murciélagos no hematófagos (insectívoros, frugívoros) y la aparición de casos de rabia en mamíferos (gatos, perros y personas) con el virus habitual de estas especies de murciélagos. Estas cepas se han comprobado tanto en Argentina (incluyendo algunas zonas del Sur que nunca presentaron rabia urbana) como en el resto de América (Chile, Estados Unidos, etc.). Si bien estas cepas son de menor impacto epidemiológico, los murciélagos portadores viven tanto en zonas rurales como urbanas.

En el resto del mundo han comenzado a aparecer casos en murciélagos y humanos por *Lyssavirus* distintos del rábico (Europa (EBL 1 y 2) y Australia (ABL).

Clasificación epidemiológica

Utilizando un criterio epidemiológico, se reconocen tres tipos de rabia:

1. Rabia urbana o ciudadana: ocurre en las ciudades, siendo sus vectores animales domésticos, principalmente el perro, secundariamente el gato. Es el tipo al que está más expuesto el hombre.
2. Rabia silvestre o selvática: ocurre en el campo, montes, selvas, estepas, siendo sus vectores especies silvestres (zorros, zorrinos, lobos, mapaches, mangostas, etc.). La exposición humana es esporádica.
3. Rabia desmodina, pareasiente o autóctona sudamericana: es aquella cuyos vectores son murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata* y *Diaemus youngii*) y que se halla extendida desde el centro-norte de Argentina hasta México. Se presenta en bovinos y equinos. Afecta al hombre esporádicamente.

Dada la importancia que han adquirido los murciélagos en la reserva de ciertas cepas de virus, se emplea también la clasificación en ciclo aéreo (entre los murciélagos) y ciclo terrestre de la rabia (entre mamíferos terrestres). Enlace entre el ciclo aéreo y el terrestre es el pasaje de rabia de los murciélagos a los mamíferos terrestres.

Especies afectadas

Son susceptibles los animales de sangre caliente incluyendo el hombre y las aves. Las principales especies afectadas por cada forma epidemiológica son:

Rabia urbana o ciudadana: perro, gato, hombre

Rabia silvestre: zorro, zorrino, lobo, hurón, mapache, coyote, mangosta, etc. y el hombre en un grado mucho menor que en la rabia urbana.

Rabia desmodina o paresiante: el vampiro (reservorio, transmisor y también enferma), bovino, equino, excepcionalmente el hombre.

Experimentalmente la enfermedad se puede reproducir por inoculación del virus en una vasta cantidad de especies, especialmente inoculando por vía intracerebral. Los animales de laboratorio más usados para pasajes, multiplicación de virus y diagnóstico son el ratón, el conejo y el criceto (hámster).

Fuente de infección, vías de transmisión y puerta de entrada

La fuente de infección para un animal susceptible es un infectado eliminador de virus por la saliva, quien transmite la infección por medio de la mordedura, depositando el virus debajo de la piel (en subcutáneo y músculos).

Además de la transmisión por mordeduras, más raramente, la infección puede contraerse por inhalación de aerosoles con altas concentraciones de virus (la inhalación de aire en cavernas con murciélagos infectados provocó la muerte de dos investigadores en América del Norte; la inhalación de aerosol de virus fijo de una licuadora provocó la muerte de un técnico en EE.UU.). Otras vías de menor importancia son la conjuntival y la digestiva, consignándose también algunas formas de transmisión excepcionales, como la registrada en Francia en 1979, en la cual un hombre de 36 años falleció de rabia a los 41 días de recibir el transplante de la córnea donada por una mujer de 57 años que había muerto con un síndrome de cuadriplejía flácida 2 meses después de regresar de Egipto, donde había sido mordida por un perro que murió. Se comprobó luego que la donante había fallecido de rabia.

Durante el año 2004 se informó en Estados Unidos de la aparición de cuatro casos humanos de rabia por transplante de diversos tejidos provistos por un donante que había muerto de rabia sin haber sido detectado como rabioso. Se han descrito posteriormente otros casos debido a transplantes (de riñón, de arterias, etc.).

Con respecto a la transmisión por mordedura es de hacer notar que el animal infectado elimina virus por la saliva no solamente durante el período clínico de la enfermedad o sea cuando presenta sintomatología, sino también varios días antes de ésta. En el perro existe eliminación hasta 3, 5 y 7, excepcionalmente 1 ó 2 días más antes de aparecer los síntomas. Es mayor el porcentaje de probabilidad cuanto más cerca se está de la iniciación de los síntomas, por lo cual la mordedura de un animal aparentemente sano en el momento en que se produce, resulta infectante si éste se encuentra en la última parte del período de incubación de la rabia.

Período de incubación

El período de incubación natural de la rabia está comprendido entre los extremos de 10 a 365 días, siendo el período habitual de 30 a 60 días. La duración del período de incubación está influenciada por ciertos factores como la cercanía de las mordeduras infectantes al sistema nervioso central, ya que las mordeduras en la cabeza y cuello presentan períodos más cortos que las localizadas en las piernas; la ocurrencia de mordeduras múltiples; la profundidad de las mismas; la inervación de la zona; la cantidad de virus inoculado y la ausencia de tratamiento inmediato de las heridas. En ciertos casos debidos a transplantes de órganos este período puede superar el año desde el momento en que se recibió el transplante.

Formas de presentación

Existen dos formas de presentación típicas de esta enfermedad: forma furiosa o clásica y forma paralítica o muda. En la rabia furiosa predominan los fenómenos de excitación, excepto en la etapa final. En la segunda, los fenómenos de incoordinación y parálisis dominan el cuadro desde el principio. Ambas formas se presentan en cualquier especie.

Sintomatología y evolución clínica

Caninos

Forma furiosa: comienza con un período prodrómico en el cual se detectan cambios en los hábitos del animal y un estado de progresiva ansiedad y excitación. Así, un perro por lo común reposado y poco sociable puede buscar con exageración la compañía de sus dueños, deambular con aspecto desorientado, echarse y levantarse súbitamente, ladrar o gruñir sin motivo aparente, etc. Por el contrario, un perro sociable puede hacerse huraño y ocultarse. Este período prodrómico dura 24-48 horas, momento a partir del cual aparece la sintomatología

clásica: el animal muestra el pelo erizado, especialmente en la zona de la cruz, mirada ansiosa con midriasis, enronquecimiento del ladrido y ataques de furor durante los cuales corre sin control y muerde objetos diversos, especialmente si se mueven. Se exagera la tendencia a deambular, el animal si puede huye de la casa y en su marcha ataca y muerde. Si bien la marcha es ágil, no es totalmente normal, observándose a veces ligera incoordinación y marcha lateral, además de manotazos a su garganta. La deglución dificultosa hace que la saliva se acumule en la boca y sea batida por el continuo masticar del perro, formando espuma a veces sanguinolenta debido a mordeduras en la lengua o a lesiones intensas en la boca producidas por morder hierros, maderas, etc., pudiendo haber rotura de dientes e ingestión de objetos extraños. Es frecuente que el perro rabioso muerda repetidas veces el mismo objeto, animal o persona. El animal con rabia furiosa vive aproximadamente de 5 a 7 días, sucediendo la muerte en una fase final de parálisis por encefalitis terminal y paro respiratorio, precedida de una marcada incoordinación e incapacidad para mantenerse en pie.



Rabia Furiosa en un canino. Período terminal. © Amasino

Forma paralítica o muda

Comienza también con un período prodrómico de alteración de las actitudes normales, después la marcha se hace vacilante, lateral y el animal permanece quieto, en decúbito ventral, con el pelo ligeramente erizado. Se evidencia una notable disfagia por parálisis faríngea y de los músculos masticadores, por lo cual el perro permanece con la boca semiabierta y la mandíbula inferior péndula con escurrimiento de saliva filante. Observándolo de frente, es notable en la cara la presencia de estrabismo divergente y midriasis, que confiere al enfermo un aspecto obnubilado característico. Pueden observarse algunos movimientos de la cabeza

como si intentara cazar moscas imaginarias. La parálisis va progresando, el animal cae en decúbito lateral y muere a los 3-5 días de aparecida la sintomatología, existiendo casos en que mueren aún antes. El perro con rabia muda evidente no muerde, pero es importante también como transmisor de rabia ya que habitualmente el propietario cree que se le ha atravesado un hueso en la garganta y le introduce la mano en la boca para comprobarlo, con clara exposición a la enfermedad.

También durante la última parte del período de incubación, antes de los síntomas paralíticos, estos animales pueden transmitir el virus por mordedura.

Felinos: en los gatos es frecuente la rabia furiosa con marcada agresividad, siendo la exposición humana habitualmente grave por la característica de estos animales de saltar con gran agilidad y colocarse sobre o debajo de los muebles y al intentar capturarlos, morder y arañar en la cara y manos con lesiones profundas y desgarrantes.

Bovinos: En los bovinos la enfermedad puede adquirirse por mordedura de un enfermo con rabia clásica (perro, zorro, etc.), en cuyo caso la enfermedad cursará de modo característico con hiperexcitabilidad, temblores, agresividad, mugidos frecuentes y roncós, pujos anales, hiperexcitabilidad sexual en los toros, incoordinación, caída, parálisis y muerte, o por transmisión por murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*) en sus zonas de distribución, apareciendo habitualmente en este caso una sintomatología paralítica caracterizada por parálisis progresiva del tren posterior, la que se inicia con tambaleo e incoordinación del mismo y luego parálisis, arrastrando el animal los miembros posteriores y sentándose sobre el tren posterior (a lo perro), progresando luego la parálisis en forma ascendente hasta la muerte del enfermo.

Equino, ovino y porcino: la sintomatología en estas especies es semejante a la clásica de los bovinos.

Especies silvestres: se considera sospechosa de rabia a la especie silvestre (zorro, zorrino, hurón, gato montés, etc.), que en las zonas de distribución de la enfermedad adopta una actitud desusada para la especie, por ej. deambular errático cerca de las viviendas, aparecer durante el día, tomar agua en bebederos de animales domésticos o presentar incoordinación o parálisis al punto de no poder huir o permanecer indiferentes ante el hombre o los perros. El hombre está expuesto frecuentemente a mordeduras al manipular o tratar de capturar a estos animales, por lo cual en las zonas con rabia silvestre se recomienda no intentar la captura de los animales sospechosos o que han causado mordeduras, ya que pueden escapar y provocar nuevas exposiciones en las personas o perros que traten de apresarlos.

Es aconsejable cazarlos con armas de fuego cuidando de no lesionarlos en la cabeza, luego tomarlos de los miembros posteriores utilizando guantes, colocarlos en doble bolsa de polietileno, cerrar la bolsa, acondicionarla y remitirla al laboratorio de diagnóstico de la zona.

Murciélagos: hematófagos o no hematófagos. Cuando están rabiosos se caracterizan por la pérdida rápida de la capacidad de volar, haciéndose visibles durante el día. Todo murciélago que se encuentre en el suelo con síntomas de parálisis en sus alas es sospechoso de estar

enfermo, lo que se puede confirmar enviándolo a un laboratorio de diagnóstico. En caso de diagnóstico positivo, se recomienda clasificar al murciélago en un instituto especializado.

Desmodus rotundus

Dada la importancia de este murciélago hematófago en la transmisión de la rabia pareasiente, se describen brevemente sus características para una primera orientación en su identificación a campo, debiendo luego confirmarla un especialista en el tema (mastozoólogo): el *Desmodus rotundus* es un mamífero de hábitos hematófagos, de color marrón parduzco, que vive aproximadamente de 10 a 12 años. Presenta un solo par de incisivos superiores. La membrana que se extiende entre los dedos de las manos se denomina patagio y es la que usa para volar. La que se extiende desde el hombro hasta la mano se llama propatagio y la que lo hace entre los miembros posteriores a ambos lados de la cola es el uropatagio, siendo característico de este murciélago carecer de cola, estando reducido el uropatagio a una fina bandaleta entre los miembros posteriores. En Argentina se los encuentra en el norte de Santa Fe, Corrientes, Misiones, Chaco, Formosa, Córdoba, San Luis, Santiago del estero, Catamarca, La Rioja, Tucumán, Salta y Jujuy.

Humanos: se presenta también un período prodrómico en el cual puede haber dolor o prurito en el sitio de la mordedura, insomnio y ansiedad crecientes alternados con períodos de lucidez (existen casos de enfermos que reconocieron la enfermedad por sí mismos). Luego aparece disfagia, sialorrea, hidrofobia (espasmo faríngeo muy fuerte y doloroso que se produce al intentar beber o ante la sola vista de un vaso con agua), ataques convulsivos e hiperexcitabilidad (una corriente de aire en la cara puede desencadenar convulsiones). La mirada está ansiosa, luego perdida, se presenta parálisis progresiva y muerte en 1-2 semanas.

Anátomo e histopatología

No existen lesiones macroscópicas características, presentándose congestión encefálica y lesiones por traumatismos (dientes rotos, lengua lastimada) o por ingestión de elementos anormales, pudiéndose hallar maderas, elementos metálicos, pelo, etc. en el estómago e intestino. Las lesiones microscópicas son las de una encefalitis no supurativa. En el citoplasma de las neuronas del Asta de Ammón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo pueden ser observados los cuerpos de inclusión de Negri, cuya aparición confirma la enfermedad. La ausencia de los citados corpúsculos no la excluye, ya que en un 10-15% de casos de rabia pueden no estar presentes.

Diagnóstico clínico y de laboratorio

El diagnóstico clínico de un caso de presunta rabia se efectúa en base a la anamnesis y a la observación clínica, debiéndose en caso de sospecha fundada de la enfermedad disponer el traslado del animal y el de las personas que pudieran haber estado expuestas al centro antirrábico más próximo. Allí se confirmará el diagnóstico y se dispondrán las medidas sanitarias pertinentes como consulta médica especializada a las personas expuestas, citación de expuestos que no hayan concurrido, comunicación de la detección del caso a las autoridades sanitarias para que apliquen las llamadas medidas de “foco rábico” en la zona, ejecución de pruebas de laboratorio sobre muestras del animal problema, etc.

Control antirrábico de animales mordedores

Los animales que están incubando la rabia eliminan virus por saliva algunos días antes de presentar síntomas y también durante todo el período clínico. Por lo tanto, la mordedura de un animal aparentemente sano en el momento en que muerde resulta potencialmente infectante si el animal mordedor inicia sintomatología de rabia dentro de los 10 días posteriores a la mordedura. Por tal motivo, todo animal que haya expuesto a una persona, aunque esté clínicamente sano, debe ser sometido al control antirrábico durante los 10 días posteriores a la mordedura. En caso de no presentar el animal mordedor ninguna sintomatología sospechosa y permanecer sano al cabo de los 10 días, no existe riesgo de rabia para el mordido. Si en cambio el animal mordedor inicia sintomatología rábica dentro de los 10 días, existe tanto riesgo para el mordido como si el animal hubiera estado rabioso en el momento de la exposición. A este control debe someterse todo animal mordedor, esté o no vacunado contra la rabia.

El control antirrábico puede ser efectuado por los veterinarios del servicio oficial de lucha antirrábica o por los veterinarios del ámbito privado. El control oficial se hace internando el animal mordedor en jaula individual, llevando un registro diario de su evolución clínica y comunicando al médico actuante cualquier novedad con respecto a la sintomatología del animal.

El control antirrábico efectuado por los veterinarios del ámbito privado se conoce como control por consultorio externo y se realiza en el domicilio donde se encuentra el animal mordedor.

El control antirrábico por consultorio externo, se efectúa de acuerdo a los requisitos generales siguientes:

a. El veterinario del ámbito privado que efectúa observaciones antirrábicas debe estar registrado en el centro oficial, ante el cual debe mantener sus datos actualizados. Existen formularios preparados por los Colegios Veterinarios para uso de los profesionales.

b. Para cada observación antirrábica el veterinario privado recibe la autorización expresa del centro oficial, que podrá serle retirada en caso de incumplimiento. La autorización puede ser denegada en caso de existir causales excepcionales que impidan la delegación del control estatal (p.ej. intimación judicial expresa con respecto a ese caso).

c. El veterinario privado asume la responsabilidad por el control antirrábico del caso que le delega el centro oficial, contrayendo entre otras las siguientes obligaciones: realizar la observación del animal en el domicilio cada 48 horas, informar por escrito al centro oficial cada 48 horas del estado del animal, informar inmediatamente al centro antirrábico si se produjera la muerte del animal o iniciara éste sintomatología rábica, extender y comunicar el Alta correspondiente en caso de estar el animal normal al cabo de los 10 días, instruir al propietario sobre las medidas de seguridad para con el animal mordedor, que debe estar atado, no salir a la calle bajo ningún concepto, ya que si se pierde o muere por accidentes antes de terminar el control, el mordido deberá tratarse, etc.. Cualquier transgresión a estas disposiciones puede ocasionar la suspensión del consultorio externo y su continuación en el centro antirrábico oficial, ya que este control se realiza para asegurar la salud del mordido y evitar o disminuir el tratamiento específico que reciba, por lo cual la seguridad debe ser máxima. Por el mismo motivo el control es obligatorio, es decir que el propietario de un animal mordedor no puede negarse a efectuarlo, pudiendo requerirse el auxilio de la fuerza pública en el caso de negativas.

Remisión de material para el diagnóstico de laboratorio de la rabia

El encéfalo es la muestra habitual a remitir al laboratorio para realizar el diagnóstico de rabia en un animal muerto. En caso de no ser posible su extracción se puede remitir la cabeza para que el centro de diagnóstico la efectúe.

El encéfalo se enviará refrigerado (3 a 5 ° C), acondicionándolo de la siguiente forma: se colocará en un recipiente impermeable no aislante, con tapa hermética. Una vez cerrado este primer recipiente, se lo colocará dentro de otro mayor aislante, de poliestireno expandido (tergopol) u otro material aislante de paredes gruesas. Luego se rellena el espacio que pueda libre dentro del recipiente grande con refrigerantes congelados ("sachets") o hielo, teniendo la precaución de evitar el contacto directo con el recipiente interno mediante servilletas de papel o copos de poliestireno y se lo tapa sellando la tapa con tela adhesiva. Se rotula el envase aislante, se envuelve el recipiente y se coloca en la envoltura externa un nuevo rótulo similar al anterior.

Estos rótulos contendrán los siguientes datos: laboratorio al que se dirige, dirección, datos del remitente y en caracteres bien visible "Urgente-Atención: este paquete contiene muestras de un animal sospechoso de haber muerto por rabia". Además se puede adherir al exterior del paquete el símbolo internacional de riesgo biológico. Es recomendable efectuar el envío personalmente o por mensajero. Se adjuntará un detallado protocolo en el cual consten los

siguientes datos: lugar y fecha, características del animal, especie, raza, sexo, edad, vacunado o no contra rabia, sintomatología previa a la muerte, forma de muerte: natural o sacrificado y en este último caso método usado, personas expuestas y datos de las mismas, dirección y teléfono al que se comunicarán los resultados, etc. La muestra deberá llegar dentro de las 24 horas al laboratorio de diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio

En el diagnóstico de laboratorio se utilizan tres pruebas clásicas: investigación de los corpúsculos de Negri, Inmunofluorescencia e Inoculación intracerebral al ratón, las que se pueden complementar con la tipificación, en los casos positivos, del virus actuante por prueba de anticuerpos monoclonales o prueba de PCR (RT-PCR).

Actualmente, en la rutina diagnóstica se realizan la prueba de Inmunofluorescencia y la de inoculación intracerebral a ratones (debido a la escasa utilidad de la investigación de cuerpos de inclusión de Negri en los casos negativos y sólo emplean esta prueba en el entrenamiento de personal o en los estudios especiales).

Investigación de corpúsculos de Negri

Técnica

1. Se extraen del encéfalo a estudiar trozos de asta de Ammón (de ambos hemisferios), de corteza cerebral (ídem) cerebelo y bulbo, colocándolos en una caja de Petri rotulada con el número correspondiente al caso.
2. Con pinza y tijera estériles se extraen porciones más pequeñas de las muestras tomadas, las cuales se colocan sobre baja lenguas o espátulas descartables.
3. Impresión: utilizando portaobjetos limpios y desengrasados, secos, rotulados, a los que se les ha trazado un línea a 1 cm del borde con un lápiz dermatográfico, se realizan las improntas apoyando la cara superior del portaobjetos sobre cada porción de la muestra, presionando levemente y luego levantando en sentido vertical (sin frotar), para confeccionar improntas finas del material a estudiar.
4. Tinción: sin secar, se sumergen las improntas durante 5 segundos en colorante de Sellers contenido en un vaso de Coplin o de precipitación, con la siguiente fórmula: 2 partes de solución de azul de metileno al 1 % en metanol y 1 parte de fucsina básica al 1 % en metanol. Estas soluciones se preparan y mantienen por separado, bien tapadas y al abrigo de la luz. Se mezclan, antes de usar, en la proporción arriba indicada.
5. Lavado, secado y observación: se lava con agua de canilla o solución tampón de pH 7, se seca con corriente de aire y se observa al microscopio óptico, primero con 400 aumentos y luego con 1000, estudiando detalladamente cada impronta.

Los corpúsculos de Negri se ven como estructuras intracitoplasmáticas, elipsoidales, de color violáceo rojizo (color heliotropo, lila o fucsia) de 1 a 10 μm de diámetro con una fina estructura reticular más azulada y algunos gránulos pequeños del mismo color.

1. Interpretación

a. Se observan corpúsculos de Negri. Diagnóstico = Rabia.

b. No se observan corpúsculos de Negri: no se puede emitir un resultado, ya que en este caso el animal puede haber muerto por otra causa o por rabia, porque en un 10-15 % de los animales rabiosos los corpúsculos de Negri no aparecen. Se debe entonces recurrir a otras pruebas.

Inmunofluorescencia

Este método pone en evidencia el virus de la rabia en las improntas de encéfalo de un animal muerto por la enfermedad, utilizando anticuerpos antirrábicos marcados con una sustancia fluorescente (isotiocianato de fluoresceína). Al unirse el anticuerpo marcado específicamente al virus del preparado, permanecerá unido luego de los lavados a que se somete la impronta. Al observar el preparado en el microscopio de fluorescencia, se verá fluorescencia verdosa en los lugares donde se encuentra el virus.

Técnica:

1. Impresión: Los portaobjetos se identificarán con el número de caso con un marcavidrios. Confeccionar 2 improntas de asta de Ammón sobre un portaobjetos, 2 de corteza cerebral sobre otro, 2 de cerebelo en un tercero y 2 de bulbo en un cuarto, con las muestras del animal a estudiar.

Confeccionar 2 improntas usando un cerebro normal (de un animal sano) en otro portaobjetos como testigo negativo.

Confeccionar 2 improntas utilizando un cerebro seguramente rabioso en otro portaobjetos como testigo positivo.

2. Secado: secar al aire a temperatura ambiente.

3. Fijación: sumergir los portas en acetona fría a -20°C durante 4 horas.

4. Dilución del conjugado: el conjugado antirrábico consiste en las gammaglobulinas antirrábicas obtenidas por precipitación de un suero antirrábico de alto título, preparado en laboratorio hiperinmunizando cricetos con inyecciones de virus rábico multiplicado en la misma especie (para evitar anticuerpos antiespecie), las cuales han sido unidas a una sustancia (isotiocianato de fluoresceína), que al ser excitada por la luz ultravioleta emite luminosidad (fluorescencia) verdoso amarillenta visible. La unión de la sustancia fluorescente al anticuerpo se llama conjugación.

El conjugado debe ajustarse a una dilución llamada de trabajo, la que al ser diluida 1/5 da una coloración óptima. Para efectuar la dilución final del conjugado, se procede de la siguiente manera:

a. En un tubo rotulado CRN, colocar una parte del conjugado y 4 partes de suspensión de cerebro de ratón normal (dilución 1/5). La suspensión de cerebro de ratón normal es al 20 % de cerebro de ratón sano licuado en agua destilada con 2 % de suero equino inactivado y con 2 mg de estreptomina y 1 000 unidades de penicilina por mililitro. Se conserva congelada. Mezclar bien. El cerebro de ratón normal neutralizará cualquier anticuerpo anticerebro que pudiera haber, dejando libres los anticuerpos específicamente antirrábicos.

b. En otro tubo rotulado CVS, colocar una parte de conjugado y 4 partes de suspensión de cerebro de ratón infectado con virus rábico cepa CVS. La suspensión de cerebro de ratón rabioso es al 20 % de cerebro de ratón inoculado con la cepa CVS, licuado en agua destilada con 2 % de suero equino inactivado, 2 mg de estreptomina y 1 000 unidades de penicilina por mililitro. Mezclar. El virus rábico presente en la suspensión neutralizará los anticuerpos antirrábicos.

1. Tinción: terminada la fijación, sacar los portas de la acetona, escurrirlos, secar al aire y rodear las impresiones con un anillo trazado con un marcavidrios para que el conjugado no se extienda. La impronta más cercana a la línea de cada porta se cubre con la mezcla del tubo CRN y la otra con la mezcla del tubo CVS.

2. Incubación: se colocan los portas en una cámara húmeda y se incuban en estufa a 37 ° C durante 30 minutos.

3. Lavado: se enjuagan los preparados con solución de cloruro de sodio al 0,85 % tamponada con fosfatos y luego se sumergen en ella durante 10 minutos, pasados los cuales se enjuagan con agua destilada. Escurrir, secar y montar cubreobjetos con una mezcla de solución salina tamponada a pH 8,5 y 9 partes de glicerina.

4. Observación: se observan los preparados en un microscopio para fluorescencia, que puede ser iluminado por luz ultravioleta o con luz azul (sirve para la inmunofluorescencia con fluoresceína) existiendo dos tipos:

a) el de iluminación inferior o por luz transmitida: la luz sale de la lámpara, atraviesa un filtro excitador que deja pasar los rayos útiles, un filtro anticalórico y en algunos un filtro antirojo, llega al condensador (se usa un condensador de campo oscuro) e impresiona el preparado. La sustancia fluorescente, al ser excitada por esta luz, emite luz fluorescente visible que es tomada por el objetivo y llega por el ocular a los ojos del observador, previo paso por un filtro barrera colocado en el ocular.

b) de epiiluminación o por luz incidente: más modernos y de mejor resultado, en los que la fuente de luz y los filtros están entre la cabeza ocular y el objetivo. La luz ultravioleta o azul se refleja en un espejo dicróico inclinado y va hacia abajo por el objetivo que le sirve de condensador e ilumina el preparado, este emite luz por fluorescencia la que atraviesa el espejo dicróico y es observada por el ocular, previo paso por el filtro barrera.

5. Lectura: impronta testigo positiva teñida con la mezcla CRN: en esta mezcla el anticuerpo antirrábico está libre y se unirá al virus del preparado: se deberán observar inclusiones o puntos luminosos de color verdoso que indican positividad. Esta impronta debe ser siempre positiva.

Impronta testigo positiva teñida con la mezcla CVS: en esta mezcla el anticuerpo antirrábico está neutralizado: no se debe ver fluorescencia a pesar de que en la impronta hay virus rábico. Esta impronta debe ser siempre negativa indicando la inhibición específica de la reacción por neutralización previa del anticuerpo ocasionado por un virus rábico conocido, corroborando que la fluorescencia de la impronta anterior se debe específicamente a la unión virus rábico-anticuerpos antirrábicos.

Impronta testigo negativa teñida con la mezcla CRN: debe dar resultado negativo: los anticuerpos antirrábicos están libres pero no hay virus en el preparado.

Impronta testigo negativa teñida con la mezcla CVS: debe dar negativo: no hay virus en el preparado y los anticuerpos antirrábicos están neutralizados.

Improntas problema: si se observa fluorescencia en las improntas teñidas con la mezcla CRN y no se observa en las teñidas con la mezcla CVS, la prueba es positiva, el virus de la rabia está presente en el preparado. Si no se observa fluorescencia en ninguna de las improntas problema, la prueba es negativa.

Interpretación

A: Inmunofluorescencia positiva: diagnóstico = Rabia.

B: Inmunofluorescencia negativa: no excluye rabia, aunque la seguridad de esta prueba sea de alrededor del 99 %, ya que puede haber dado negativo por mala distribución del virus en el encéfalo, bloqueos por anticuerpos, etc., lo que si bien es excepcional, impide dar un diagnóstico negativo, debiendo practicarse la inoculación intracerebral a ratones.

Otra opción de trabajo es realizar la prueba confeccionando una impronta testigo positiva, las improntas problema y una impronta testigo negativa. Utilizando el conjugado diluido con CRN, se efectúa la prueba sobre este juego simple de improntas. Si el resultado de las muestras problema es negativo (Impronta testigo negativo no da fluorescencia, improntas problema no dan fluorescencia, impronta testigo positivo da fluorescencia) el resultado es negativo. Si el resultado de las muestras problema fuera positivo (Impronta testigo negativo no da fluorescencia, improntas problema dan fluorescencia, impronta testigo positivo da fluorescencia), debe corroborarse que esa reacción es específica, por lo que sobre otro juego de improntas se hará la prueba nuevamente con el conjugado diluido con CVS. Deberá, en caso de ser rabia, de neutralizarse específicamente la reacción y no observarse fluorescencia en las improntas.

Prueba de inoculación intracerebral a ratones

Técnica

1. Preparación del inóculo: se toman porciones de asta de Ammón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo del animal problema, se suspenden al 20 % peso en volumen en agua destilada estéril con 2 % de suero equino inactivado y antibióticos (penicilina-estreptomina) y se trituran en una licuadora hermética, bajo refrigeración.

2. Inoculación: se inoculan por vía intracerebral 10 ratones con 0,03 ml c/u. Si se utilizan ratones lactantes se inocularán con 0,01 ml.

3. Observación: los animales se controlan durante 21 días. El virus rábico mata al ratón entre los 7 y 21 días post-inoculación intracerebral, con sintomatología previa de erizamiento del pelo, cola erecta, incoordinación, parálisis, postración y muerte. Se descartan los ratones que mueren entre el 1° y 2° días post-inoculación, ya que su muerte es debida al traumatismo de inoculación.

4. Si bien la sintomatología en el ratón es clara, se confirma el resultado realizando inmunofluorescencia sobre los ratones que mueren. Es habitual procesar un ratón de los inoculados al 8° día post-inoculación, aunque esté sano, a los efectos de investigar si hay positividad por inmunofluorescencia, para graduar el tratamiento de las personas expuestas. En casos especiales se puede hacer desde el 5° día post-inoculación en los ratones adultos y desde el 3° si son lactantes.

En caso de permanecer vivos y sanos los ratones al cabo de los 21 días post-inoculación, se toman dos al azar y se procesan por inmunofluorescencia y en caso de resultado negativo se descartan los ratones restantes, resultando entonces negativa la prueba de inoculación.

La negatividad de esta prueba de inoculación sumada a la negatividad inicial obtenida por la inmunofluorescencia del material original del animal problema, permiten emitir un resultado negativo al diagnóstico de rabia de ese caso.

En resumen:

Inmunofluorescencia Positiva del material original:

diagnóstico = Rabia

Corpúsculos de Negri Positivos del material original:

diagnóstico = Rabia

Inmunofluorescencia Negativa o Corpúsculos de Negri Negativos

=No se puede excluir rabia. Inocular ratones

a. Los ratones inoculados mueren con alteraciones características y de las muestras de su encéfalo se obtiene positividad a la inmunofluorescencia o corpúsculos de Negri: diagnóstico = Rabia

b. Los ratones inoculados permanecen sanos hasta el final de la prueba (21 días). La inmunofluorescencia e investigación de corpúsculos de Negri del material encefálico de dos de ellos tomados al azar es negativa: diagnóstico = no es rabia.

Diagnóstico sobre individuos vivos

Se puede realizar por inmunofluorescencia de improntas de córnea, biopsia de piel, folículos pilosos y glándulas salivales, investigando anticuerpos antirrábicos en el paciente e inoculando a ratones saliva o material de hisopados faríngeos. Puede utilizarse la PCR sobre estas muestras.

Tratamiento

Antirrábico postexposición

Las heridas provocadas por la mordedura de un animal deben lavarse inmediatamente con abundante agua y jabón, utilizando un algodón para hisopar la herida y enjuagando con abundante agua. Este tratamiento local reducirá la cantidad de virus rábico en la herida. Puede utilizarse detergente o cetrimida en vez de jabón. El mordido será luego trasladado a un centro antirrábico, de ser posible con el animal mordedor vivo, para someterlo al control antirrábico. Se debe tratar de conservar siempre el animal mordedor vivo, porque su control puede evitar el tratamiento si permanece sano durante los 10 días de control en las exposiciones comunes, o decidir un tratamiento inicial y esperar el resultado en las de más riesgo. En cambio, si el animal desaparece, el paciente se tratará como si aquel hubiera estado rabioso, y si muere, se tratará al paciente hasta que se obtenga un resultado negativo por parte del laboratorio.

El médico actuante evaluará el o los tipos de mordedura, la localización de las mismas, si el animal mordedor se encuentra bajo control veterinario, etc., prescribiendo el tratamiento adecuado a cada caso y confeccionando el registro y ficha clínica del paciente. Los esquemas de tratamiento antirrábico específico están basados en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizando como elementos básicos vacunas antirrábicas para uso humano y gammaglobulina antirrábica humana o gammaglobulina antirrábica equina.

Los esquemas de tratamiento antirrábico actualmente utilizados, son básicamente los siguientes:

1. Mordeduras en el tronco y extremidades: animal mordedor rabioso, desaparecido o muerto: tratamiento específico del mordido: 9 dosis de vacuna antirrábica para uso humano aplicadas una por día las 7 primeras y las 2 restantes a los 10 y 20 días.

2. Mordeduras en el tronco y extremidades: animal mordedor sano y bajo control veterinario: el mordido no se trata específicamente si el animal permanece sano hasta finalizar el control. Si iniciara sintomatología rábica dentro del período de control, se realizará el tratamiento completo.

3. Mordeduras en la cara, cuello, mucosas, dedos, o mordeduras graves y extensas en el tronco y extremidades: animal mordedor rabioso, desaparecido o muerto: tratamiento específico del mordido con gammaglobulina humana antirrábica (20 UI/ kg /peso) o gammaglobulina antirrábica equina (40 UI / kg / peso) y tratamiento con vacuna antirrábica completo.

4. Mordeduras en la cara, cuello, mucosas, dedos o mordeduras graves y extensas en el tronco y extremidades. Animal mordedor sano y bajo control veterinario: se efectúa el tratamiento antirrábico correspondiente durante 3 días. Si el animal continúa sano al 3er. día, el tratamiento se suspende hasta el momento en que el animal controlado inicie los síntomas, en cuyo caso se completará el tratamiento. Si permanece sano hasta los 10 días, el tratamiento no se reinicia.

Se agregará, de acuerdo al caso, medidas para prevenir el tétanos u otras infecciones derivadas de la mordedura.

En zonas no endémicas y especialmente tratándose de mordeduras de roedores, en algunos países se suspende el tratamiento directamente con un resultado negativo a la prueba de inmunofluorescencia.

Se efectúa tratamiento vacunal completo en casos de mordeduras de murciélagos.

Tratamiento antirrábico preexposición

Se recomienda para todas las profesiones expuestas a rabia o a mordeduras de animales: productores de vacunas, laboratoristas de diagnóstico, veterinarios de servicios antirrábicos, personal de captura de animales callejeros, etc. Consiste en 3 dosis de vacuna a razón de una cada 5 - 7 días y un refuerzo a los 30 días de la última, seguido por un dosaje de anticuerpos neutralizantes a los 30 días del refuerzo, para comprobar la efectividad de la protección. Existe otro esquema de tres dosis dadas día por medio y un refuerzo al mes.

Profilaxis

Vacunas antirrábicas

Vacunas para uso veterinario a virus inactivado

Para la prevención de la rabia en los animales se utilizan actualmente las siguientes vacunas:

Vacuna antirrábica CRL (Fuenzalida-Palacios) Preparada con virus rábico fijo de cepas CVS, 91 y 51 multiplicadas en cerebro de ratón lactante, con una concentración del 5 %, inactivada por radiación ultravioleta o betapropiolactona. La dosis es de 1 ml. Potencia mínima 1 UI o mayor.

Vacuna antirrábica BHK: virus de cepa PV-BHK u otras cepas adaptadas a esta línea celular, multiplicadas en células de línea BHK 21 C13 e inactivada con betapropiolactona, bilitenimina o luz ultravioleta. La dosis es de 1 ml. Potencia mínima 1 UI o mayor.

Estos dos tipos de vacunas inactivadas son los más usados en Argentina por su buena antigenicidad, su estabilidad y su utilización en la mayoría de las especies expuestas. En perros se administran a partir de los 3 meses de edad, con revacunación anual. Se utilizan también para gatos, bovinos, equinos, etcétera.

Vacunas para uso veterinario a virus activo: Actualmente no se utilizan en la República Argentina.

Vacunas para uso veterinario para fauna silvestre: Para vacunar fauna silvestre (zorros, zorrinos, mapaches, etc.) se emplea actualmente, en algunos países, bajo aplicación controlada supervisada por los servicios veterinarios estatales, vacunas que llevan la información de los antígenos del virus rábico expresado por otros virus soportes. Una de ellas es la vacuna VRG (vaccinia-rabies glycoprotein) que consiste en un virus variólico vacunal

activo (virus vaccinia) al que se le ha insertado la información para codificar la glucoproteína del virus de la rabia, la cual expresa en su superficie. Esta vacuna se administra en cebos adecuados para la especie a vacunar y el virus vaccinia modificado los infecta e induce en ellos la formación de anticuerpos neutralizantes contra la rabia.

Vacunas para uso humano: las más importantes en la actualidad son las siguientes:

Vacuna Fuenzalida-Palacios a Cerebro de Ratón Lactante (CRL): consiste en una suspensión de virus rábico fijo inactivado (cepas CVS, 91 y 51) multiplicadas en encéfalo de ratón lactante, con una concentración del 2 % en solución de agua destilada con 1 ‰ de fenol, 1 ‰ de Metorgan y 5 % de glucosa. Se presenta en dosis de 1 ml. Potencia mínima 1,3 UI o mayor.

Vacunas antirrábicas a virus multiplicado en cultivos celulares: existen varias vacunas producidas en células para uso humano, como la producida en células Vero o MRC5, con virus de la cepa PM, inactivándose con betapropiolactona. y la vacuna producida en fibroblastos de embrión de pollo (PCEC), etc. Algunas son concentradas. Las vacunas para uso humano son a virus inactivado, con la recomendación de la OMS de no utilizar para el hombre vacunas a virus activo o con porcentajes de virus activo residual.

Policía sanitaria

En la República Argentina las acciones antirrábicas están sujetas a las legislaciones sanitarias nacionales y provinciales, como por ej. La Ley 8056 de Profilaxis de la Rabia de la Provincia de Buenos Aires del año 1973, que por ser una de las zonas con mayor problema de rabia fue una de las primeras en crear una norma legal específica. Estas leyes se completan con los respectivos decretos reglamentarios y las normas técnicas de ejecución adecuadas. Existen reuniones periódicas de comités de expertos sobre el tema, quienes redactan informes o recomendaciones de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, que se utilizan en la preparación de las normas a aplicar.

Bibliografía

Amasino, C. F., Avolio, J., Fava, F., Fernandez, R., Pereira, D. Rabia en murciélagos insectívoros: Nuevos diagnósticos efectuados en el Laboratorio Central de Salud Pública de la Prov. de Buenos Aires. Veterinaria Argentina. Vol. III. N° 28. (735-739) Oct. 1986.

Amasino, C.F.; González, O. E.; Urrutia, M.I.; Fuentes, L.S. Caracterización de las exposiciones por mordeduras de animales en el partido de La Plata y alrededores. Analecta Veterinaria. 1998: 18, ½. (21-28).

C. F. Amasino, F. Gury Dohmen, J. De Gaetano, C. Mena Segura J. Cerviño, H. Amelio
Exposición humana a rabia por un murciélago insectívoro de la localidad de Villa Mercedes
(San Luis-Argentina). Revista Veterinaria Argentina. Volumen XIX. Nº 189. Noviembre 2002.

CF Amasino, CJ Garbi, MF Amasino La rabia urbana en la provincia de Buenos Aires,
Argentina: Origen-Evolución-Actualidad.

Revista Analecta Veterinaria 2002; 22, 1. (17-31)

C.F. Amasino, F. Gury Dohmen, J. de Gaetano, C. Mena Segura & A. Palazzolo. Rabia
debida a virus de murciélago en un gato de la provincia de Buenos Aires, Argentina

Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2003, 22 (3).

Amasino, C.F.; Fava, F.A.; Cassini, E.; Garbi, C.J.; González, O.E.; Maio, T.A.
Determinación de anticuerpos antirrábicos en humanos por inmunofluorescencia indirecta. Vet.
Arg. 1996.Vol. XIII N-129

Cliquet, F.; Aubert, M.; Sagne, L. Development of a fluorescent-antibody virus neutralization
test (Favn Test) for the quantitation of rabies neutralizing antibody. Journal of Immunological
Methods. 1998. Vol. 212, Iss. 1. (79-87).

Kaplan, M. M. , Koprowski, H. La Rabia. Técnicas de Laboratorio. 3ª. Ed. Organización
Mundial de la Salud. Ginebra. Suiza. 1976.

Meslin, F.X., Kaplan, M.M., Koprowski, H. Laboratory technics in rabies, Fourth edition.
World Health Organization. Geneva. 1996.

Nadindavis, S.A.Polymerase-chain-reaction protocols for rabies virus discrimination. Journal
of Virological Methods. 1998. Vol. 75, Iss. 1,

Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia.

Capítulo 15

Anemia Infecciosa Equina

Carlos F. Amasino, Carlos J. Garbi

Definición

La Anemia Infecciosa Equina (AIE) es una enfermedad infecciosa de los equinos, asnos y mulares, que cursa en forma aguda, subaguda, crónica o inaparente, caracterizada por disminución de los valores eritrocíticos, fiebre, adinamia, adelgazamiento y en algunos casos muerte, producida por un retrovirus

Sinonimias

Fiebre de los pantanos, Swamp fever.

Etiología

El virus de la AIE pertenece al grupo de los retrovirus por poseer una transcriptasa inversa que le permite interactuar con el ácido desoxirribonucleico del núcleo celular pese a ser un virus ARN. El virus de la AIE es envuelto, mide de 90 a 140 nanómetros, cultiva en células dérmicas y en leucocitos equinos y sale de las células por gemación. Posee un antígeno en la cápside que induce anticuerpos precipitantes, común a todas las cepas de virus de la AIE y un antígeno en la envoltura que induce anticuerpos neutralizantes, que difiere de acuerdo a la cepa, de la cual existen ocho variantes reconocidas. Resiste más de dos meses en el ambiente mientras esté protegido de la luz solar directa.

El virus se halla presente en la sangre circulante de los animales infectados: dentro de los leucocitos, sobre los eritrocitos y libre o formando conjugados virus-anticuerpo en el plasma. Se elimina en forma intermitente por secreciones y excreciones como orina, semen y leche. La infección permanece durante toda la vida una vez establecida.

Patogenia

Una vez en el organismo, el virus se localiza en diferentes órganos y tejidos como bazo, hígado, riñón, nódulos linfáticos y médula ósea. Se encuentra en gran cantidad en la sangre durante los períodos febriles y disminuye en los períodos asintomáticos. La multiplicación del virus en el organismo se realiza en los macrófagos y probablemente en otras células aún no determinadas. Luego se produce la liberación de virus, producción de anticuerpos, formación de complejos inmunes, depósito de complejos inmunes en endotelios vasculares, hemólisis, aumento de la fagocitosis, en algún grado mutación viral por cambio en las glucoproteínas de superficie y nuevo ciclo de replicación viral.

Epizootiología

La fuente de infección está constituida por los animales infectados, con o sin síntomas. En el equino infectado, las viremias que se generan a partir de la replicación viral, representan una fuente potencial para la transmisión del virus por inoculación de sangre.

Este tipo de transmisión viral es exclusivamente mecánica, mediante sangre o sus productos y puede ocurrir de diferentes formas

1. Inoculación de sangre de un infectado a un susceptible por la picadura de insectos hematófagos: tábanos, moscas picadoras (mosca brava), en menor grado mosquitos, que actúan como transportadores animados. El nombre de “fiebre de los pantanos” que se da a esta enfermedad se origina por su gran aparición en zonas pantanosas con alta densidad de insectos. El rol del mosquito como tal no ha sido investigado en profundidad, por lo cual sería considerado como un actor potencial. Si bien el virus no se replica dentro de estos insectos, ellos mantienen su capacidad mecánica de transmisión entre 30 minutos y dos horas luego de alimentarse sobre un infectado.

La picadura dolorosa por parte de alguno de estos insectos a un caballo infectado, genera una acción evasiva hacia el insecto, que interrumpirá su alimentación y luego buscará completarla picando a otro caballo que se encuentre cercano. De esta forma transfiere el virus alojado en su aparato bucal al nuevo hospedador susceptible.

2. Inoculación de sangre de un infectado a un susceptible por el uso de jeringas y agujas, primero en el enfermo y luego en el sano sin mediar esterilización. Tiene importancia especialmente en equinos de carrera y deporte por la frecuencia con que se los somete a tratamientos medicamentosos.
3. Compartir frenos, monturas o arneses entre animales infectados y susceptibles que contacten con sangre entre ambos.
4. Otras formas: digestiva, genital, calostrual, placentaria.

Período de incubación

El período de incubación habitual es de 2 semanas a 2 meses (14-60 días), aunque hay descripciones que afirman que puede ser algo más largo.

Sintomatología

La sintomatología de la forma aguda consiste en fiebre, hasta 42 °C, abatimiento, debilidad del tren posterior, tambaleos y caídas, taquicardia y taquipnea, hiperemia conjuntival y anorexia. Se presentan edemas y caquexia rápida. Los fenómenos hemolíticos son notables luego de cierto tiempo de evolución. Se puede producir la muerte o pasar a un estado subagudo. En la forma subaguda la fiebre presenta remisiones, se aprecia debilidad, anemia, edemas, caquexia y poca resistencia al esfuerzo. El cuadro hemático muestra un notable aumento de la eritrosedimentación y disminución del hematocrito, de la hemoglobina y del número de eritrocitos.

La forma crónica presenta raros ataques febriles y baja en el rendimiento y cuadro hemático. La inaparente es una forma crónica sin manifestaciones que hagan sospechar la infección.

Los animales que padecen la forma subaguda, crónica o inaparente pueden, generalmente debido a causas tensionantes, sufrir ataques agudos con intensa hemólisis.

Los equinos enfermos, desde los 15-21 días post-infección, presentan en el suero anticuerpos contra los antígenos del virus de la AIE.



Anemia infecciosa equina: Estado agónico terminal

Anátomo e histopatología

En los casos agudos en general se encuentran edemas y hemorragias. El edema es apreciable en el tejido subcutáneo de la pared ventral del abdomen: Hay pequeñas hemorragias en el corazón y algunos órganos. Si se trata de un caso subagudo el edema y las hemorragias son característicos, pero son menos notables que la anemia, Se presenta inflamación y pigmentación del hígado, crecimiento del bazo y los riñones e hiperplasia de la medula ósea.

Si el curso de la sintomatología ha sido en forma crónica se presentan hipertrofia del bazo e hiperplasia de la medula ósea pudiendo ser éstas las únicas alteraciones anatomopatológicas en un animal sacrificado.

Diagnóstico de la Anemia Infecciosa Equina

Si bien en los casos sintomáticos se puede detectar una enfermedad febril anemizante, sólo puede sentarse la sospecha clínica de AIE sin poder separarla de otras etiologías de sintomatología parecida. El estudio del cuadro hemático tiene similares alcances a los del estudio clínico.

La sospecha clínica y hematológica se debe confirmar con la investigación de anticuerpos precipitantes contra el virus, los que en caso de estar presentes caracterizan la infección, tanto en sintomáticos como en asintomáticos.

Esta investigación se lleva a cabo por la prueba de inmunodifusión o prueba de Coggins. Dicha prueba se efectúa, no sólo para confirmar la etiología de una enfermedad anemizante sospechosa de ser AIE, sino también periódicamente en forma obligatoria para controlar que la población equina esté libre de la infección.

La extracción de sangre y la prueba se efectúan bajo certificación, de acuerdo con el modelo de certificado oficializado por el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (Senasa).

Si el equino tiene libreta sanitaria, se asentará en la misma el resultado de la prueba.

El veterinario acreditado confeccionará el certificado de extracción con el animal ante sí libre de mantas, vendas u otro elemento que pueda entorpecer la identificación. Existe un sistema de acreditación para los Veterinarios que realizan las extracciones.

Muestra: la muestra necesaria para efectuar la prueba de Coggins es suero sanguíneo, claro, libre de hemólisis, por lo cual se extrae por punción yugular sangre sin anticoagulante. Se la coloca en un tubo rotulado y se deja coagular, utilizándose el suero. El veterinario actuante enviará al laboratorio la muestra rotulada y la ficha de extracción o Libreta firmada y sellada. El laboratorio practicará con estas muestras la prueba de inmunodifusión para AIE. Dicho laboratorio debe estar habilitado a tal efecto por el Senasa y a cargo de un veterinario también habilitado por dicho organismo para la ejecución de estas pruebas.

Prueba de inmunodifusión para AIE

Consiste en una difusión en gel de agar de sueros patrón conocidos positivos y sueros problema a probar contra el antígeno precipitante del virus de la AIE. Los sueros control positivos dan una línea de precipitación contra el antígeno, mientras que los sueros problema la darán en caso de ser positivos y no la darán en caso de ser negativos.

Técnica

En cajas de Petri de 60 mm de diámetro se vierten: a) 2-3 ml de agar noble o purificado al 2% en solución tampón de borato de sodio de pH 8,6 fundido y se deja solidificar; b) encima de la capa de agar al 2% ya solidificada, se vierten 4-6 ml de agar noble al 1% en solución tampón de borato de pH 8,6 fundido y se deja endurecer. La solución amortiguadora de borato se prepara mezclando 2 g de hidróxido de sodio + 9 g de ácido bórico + agua destilada csp 1 000 ml. Controlar el pH. Para preparar el agar al 2% se toman 330 ml de la solución tampón, se le agregan 6,6 g de agar purificado, se deja hidratar unos 15-20 minutos, se calienta en baño de María hirviendo hasta que se clarifique y se fracciona en tubos que se taparán con tapón de goma para evitar la evaporación. Para preparar el agar al 1 % se toman 660 ml de la solución

tampón, se agregan 6,6 g de agar noble o purificado, se deja hidratar, se calienta en baño de María hasta clarificar y se fracciona en tubos.

Una vez endurecido el agar de la placa, con un sacabocados que produce 6 perforaciones periféricas y una central (cada perforación de 6 mm de diámetro separadas entre sí 2 mm) se corta la capa de agar al 1 % sin perforar la capa de agar al 2 %. Se retira el sacabocados y con un capilar de vidrio o una pipeta Pasteur conectada a una trompa de vacío de canilla se retira cada uno de los círculos de agar que cortó el sacabocados, quedando así 7 cavidades o pocillos cuyo fondo es la capa de agar al 2 %. Al lado de uno de los pocillos se hace una muesca en el agar para identificar el punto de partida, la placa se rotula en la base y en la tapa y se dibujan en una tarjeta las cavidades que se cortaron en el agar, para anotar en ella lo que se va a poner en cada pocillo.

Reactivos:

- a. Sueros problema: se obtienen de los equinos a probar (3 por placa).
- b. Sueros control positivos: son sueros positivos a AIE ajustados para dar una reacción positiva franca contra el antígeno.
- c. Antígeno: es una suspensión de virus obtenido de bazo de equino infectado con alto título de virus y tratado con éter para exponer el antígeno precipitante u obtenido por multiplicación del virus en cultivo de leucocitos.

Llenado de los pocillos: utilizando un capilar de microhematocrito para cada suero se llenarán las cavidades alternadas (1, 3 y 5) con cada uno de los sueros a probar.

De la misma forma se colocará en los pocillos intermedios (2, 4 y 6) el suero control positivo.

Con igual técnica, utilizando otro capilar, se llenará la cavidad central con antígeno.

Todas estas operaciones se irán registrando en la tarjeta en que se había reproducido el dibujo de la placa. Esta se tapa y se deja a temperatura ambiente, no inferior a 20-25 ° C, durante 48 horas (se puede incubar a 37 ° C para acelerar en caso de urgencia). Aunque la reacción generalmente se ve a las 24 horas, se recomienda no hacer la lectura definitiva antes de las 48 horas.

Reacción y lectura

La capa de agar al 1 % se comporta como una estructura microcapilar y el suero colocado en cada pocillo, por esos microcapilares difunde a su alrededor. Lo mismo hace el antígeno alrededor de su pocillo. Si un suero tiene anticuerpos anti AIE al encontrarse con el antígeno se une específicamente a él formando una banda o línea de precipitación. En caso de no haber anticuerpos no hay reacción y no aparece la banda.

Los sueros controles, por ser positivos, reaccionan con el antígeno produciendo una línea de precipitación entre su pocillo y el del antígeno. Si los tres sueros problema son negativos sólo aparecerán estas bandas en los sueros controles, formándose un dibujo triangular. Si el suero problema 1 fuera positivo, difunde y precipita contra el antígeno, haciendo doblar las líneas de precipitación de los sueros controles por ser idénticos los productos reaccionantes

(línea de identidad). Cuando los tres sueros problema son positivos, las líneas de precipitación forman un dibujo hexagonal.

Cuando la línea de precipitación formada es equidistante del pocillo del antígeno y del suero correspondiente y es bien visible, se dice que es positivo franco; si la línea está más cerca del pocillo del suero, siendo habitualmente fina, el suero es positivo débil; si la línea está más cerca del antígeno y es habitualmente más ancha y difusa, el suero es positivo fuerte.

Línea inespecífica: si aparece una banda de precipitación entre el antígeno y un suero problema que corte las líneas de los sueros controles, esta línea es inespecífica y no se debe al sistema antígeno AIE-anticuerpo AIE, no debiendo interpretarse como prueba positiva.

Certificación por el laboratorio: en caso de ser negativo el suero probado, se coloca al dorso de la ficha de extracción la fecha de vencimiento con sello fechador (actualmente 60 días a partir de la extracción). Esta duración es fijada por disposición del Senasa de acuerdo con el estado epizootiológico.

La certificación de negativo le será requerida al propietario para transportar al animal, venderlo, etc. Los equinos de competición, deporte y en general todos los que deben tener la Libreta Sanitaria Equina, registran el resultado en la misma.

Libreta Sanitaria equina (LSE)

La Libreta Sanitaria Equina es un documento individual, que será de uso obligatorio para los equinos de exportación transitoria y para los dedicados al turf y al salto, adiestramiento y prueba completa que residan o ingresen a hipódromos y clubes hípicas y de uso optativo para el resto.

Tiene validez como instrumento sanitario para el tránsito y para el ingreso y permanencia de équidos en lugares de concentración cualquiera fuera su naturaleza, para lo cual debe estar al día con los requisitos sanitarios vigentes. La información contenida en la LSE será utilizada al solo efecto de ejercer el control del cumplimiento de las normas sanitarias vigentes y como fuente de información sanitaria. La Libreta Sanitaria Equina quedará retenida en los casos en que se detecte al equino con diagnóstico positivo a la Anemia Infecciosa.

Instructivo para la identificación del equino

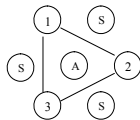
- a. Datos del equino: Nombre, raza (si se conoce o como mestizo y biotipo), madre y padre, pelaje (simple, compuesto y/ o modificado), sexo (castrado o no), alzada, fecha de nacimiento (o edad por cronometría dentaria), actividad, las señas descriptivas, observaciones que considere y si existe alguna identificación adicional (microchip, tatuaje u otra).
- b. Señas particulares: Se utilizará bolígrafo rojo sólo para las marcas blancas, dibujando el contorno de las mismas, sin llenar. Destacando los calces, prestando atención a la altura y sus particularidades, como puede ser la caída hacia alguna de las caras del

miembro. Los cabos negros en los tordillos pueden o no dibujarse, pero se aclarará tal situación en el recuadro de señas descriptivas en los datos del equino. Los cascos decolorados, o las zonas de piel carentes de pigmento serán contorneadas y coloreadas en rojo. En los tobianos, overos o pintados, se dibujarán las manchas, remarcando con línea neta o punteada según se trate de bordes netos o difusos y coloreando con un rayado oblicuo de color rojo las partes blancas. En los pintados, se tendrán en cuenta las características particulares de las pintas, como: zonas de mayor o menor concentración en la silueta del animal o alguna mancha blanca que se destaque por su mayor tamaño.

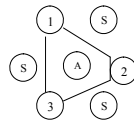
Se utilizará bolígrafo negro para los remolinos y otras marcas. Los remolinos se marcarán como una cruz (X) y si poseen espiga se trazará una línea negra que cubra su trayectoria (X_____X) destacando el movimiento del pelo. Se tendrá especial cuidado en los remolinos de la cabeza, del cuello y los de la región yugular, así como los de los miembros vistos de atrás. Los pozos se marcarán como un círculo sin llenar. Los lunares se marcarán en su contorno y se rellenarán. Las cicatrices permanentes serán indicadas por una flecha dirigida al sitio de su ubicación. Las marcas y/ o tatuajes se dibujarán en el lugar correspondiente de la ficha y se asentarán en el lugar correspondiente en la hoja con los datos del equino. Para los caballos sin marcas y con menos de tres remolinos, se dibujará el contorno de los cuatro espejuelos en el croquis correspondiente.

Finalmente fijar la fecha, el lugar, firmar y sellar en la casilla a tal fin para autenticar la identidad del caballo.

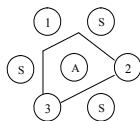
PRUEBAS DE INMUNODIFUSION PARA ANEMIA INFECCIOSA EQUINA



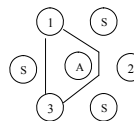
a.- Sueros problema 1, 2 y 3: Negativos
S: suero control, A: antígeno



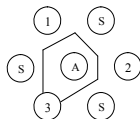
e.- Sueros problema 1 y 3: Negativos
Suero 2: Positivo débil



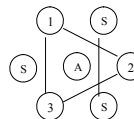
b.- Suero problema 1: Positivo,
2 y 3: Negativos.



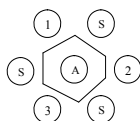
f.- Sueros problema 1 y 3: Negativos
Suero 2: Positivo fuerte



c.- Sueros problema 1 y 2: Positivos
3: Negativo



g.- Sueros problema 1, 2 y 3: Negativos
En el 2: Línea inespecífica



d.- Sueros problema 1, 2 y 3: Positivos



AIE: sacabocados para prueba de inmunodifusión

- c. Uso de Foto y Espejuelos: En todos los casos en los que el Profesional Veterinario, una vez cumplidas las instancias detalladas en los puntos anteriores, evalúe que la identificación del equino no es clara o se ve obstaculizada por una gran similitud con otros individuos (por ej. tropillas de un mismo pelo, individuos con falta de calces y manchas de la cara, con menos de tres remolinos, etc) podrá optar además por: Sacar una foto perfil izquierdo con la cabeza girada hacia el mismo lado, mostrando su frente, adhiriéndola firmemente en la Libreta sanitaria en el lugar especialmente asignado. Dibujar el contorno de cada espejuelo en el sitio reservado a tal fin.
- d. Certificaciones: Completar las páginas de registro de vacunas de la manera indicada (obligatorias con estampilla oficial u otras vacunaciones preventivas) y siguiendo las normas sanitarias de revacunación tal como lo indica la legislación vigente.

Completar las páginas de exámenes sanitarios (Test de diagnóstico de Anemia Infecciosa o en Otras Pruebas de Laboratorio distintas a la Anemia Infecciosa), Autenticando cada actuación con la firma y sello del profesional que extrajo la muestra y la del Director Técnico del Laboratorio quien adherirá la estampilla cuando se certifique el test de Anemia Infecciosa.

Tratamiento

Hasta el presente, no se dispone de una terapia etiológica efectiva ni de una vacuna eficaz.

Profilaxis

Las medidas de prevención y control incluyen la detección de los portadores mediante las pruebas diagnósticas de laboratorio, la eliminación de los mismos, mediante sacrificio o envío a faena y la aplicación de medidas de control y prevención.

Para los equinos que ingresan al país para competencias deportivas hay disposiciones (Manual de procedimiento para la Anemia Infecciosa Equina (AIE SENASA) donde entre otras cosas se exigen un Certificado de libre de la enfermedad de su país de origen. Asimismo si el animal permanece por un tiempo prolongado, se exige la repetición del test de Coggins en los 60 días posteriores al certificado inicial.

Se deberá tener en cuenta que además de estas exigencias sanitarias citadas, hay medidas preventivas como aislamiento de sospechosos, cuarentena, control de insectos o el control de potrillos mediante la prueba de Coggins 60 días posteriores al destete.

Aspectos zoonóticos

Como se expresa en la definición, la AIE es exclusiva de Equinos, Asnos y Mulares. Por lo tanto no es una enfermedad zoonótica.

Bibliografía

Coggins, L., Norcross, N. L. Immunodiffusion reaction in equines infectious anemia. Cornell Vet, 60, 330. 1970.

Amasino, C. F. Anemia Infecciosa Equina. Medidas de prevención. Revista de la Asociación Profesionales del Turf. Año I N° 1. (15-16). Dic. 1978.

Amasino, C. F. 2005. Anemia Infecciosa Equina. Enfermedades Infecciosas de los Animales. Temas Diagnósticos. 2ª. Edición del Autor. (105-112).

Wayne Roberts, A. Y Carter, G. R. Essentials of veterinary virology. (115-116). Michigan State University Press. 1976.

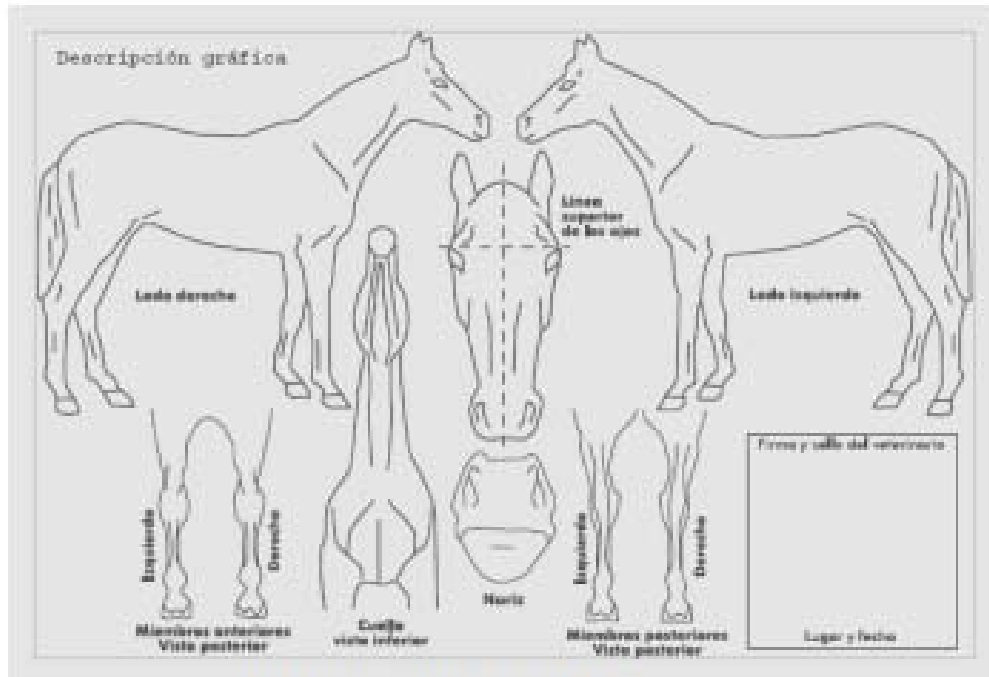
https://viejaweb.senasa.gov.ar/Archivos/File/File6814-Confeccion_LSE.pdf

<http://www.monografias.com/trabajos10/anem/anem.shtml#pato#ixzz42RL2CxoN>

Libreta Sanitaria Equina - Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires.
www.cvpba.org/assets/documentos/libreta-sanitaria-equina.pdf



Modelos de Libreta Sanitaria Equina



Descripción gráfica.

Capítulo 16

Peste Porcina Clásica

María Cecilia Villat

Definición

La Peste Porcina Clásica (PPC) es una enfermedad infecciosa viral, febril, hemorrágica, altamente transmisible, que afecta a cerdos domésticos y silvestres, caracterizada por afección a nivel de las células endoteliales y del Sistema Retículo Histiocitario, lesiones degenerativas en las paredes de los vasos sanguíneos, presencia de lesiones hemorrágicas de diferente intensidad (petequias, equimosis, zonas eritematosas, necrosis e infarto de órganos internos) , alteraciones motoras, postración y muerte. producida por un virus del género Pestivirus de la familia Flaviviridae.

En Argentina es una enfermedad de declaración obligatoria se encuentra incorporada al Artículo 6° del Reglamento General de la Ley N° 3959 de Policía Sanitaria de los Animales.

Sinonimias

Fiebre Porcina, Cólera Porcino, Fiebre Porcina Clásica, Peste de los Cerdos, Hog Cholera, Virusschweinepest y Peste du Porc.

Etiología

El virus de la Peste Porcina Clásica (VPPC) pertenece al género Pestivirus, de la familia Flaviviridae. La partícula vírica es esférica, mide entre 40 y 50 nm de diámetro, presenta una nucleocápside icosaédrica y posee una envoltura de lípidos, que lo hace susceptible al éter y cloroformo. También es sensible a la acción de radiaciones ultravioleta. Es endoteliotrópico. Tiene 12.284 nucleótidos.

El genoma viral está formado por una molécula de ARN de cadena simple y polaridad positiva, de aproximadamente 12,3 kb.

En el genoma viral se encuentra codificada la secuencia de aminoácidos responsables de producir las glucoproteínas (gp) de la envoltura del virus, la proteína E1 (gp33), la proteína E2 (gp55), la Erns (gp44/48) y la proteína C (p14), componente de la nucleocápside.

La proteína Erns está localizada en la superficie del virión como homodímero, y también es secretada al medio extracelular.

Las proteínas E1 y E2 están presentes en la envoltura viral como heterodímero E1-E2, aunque la E2 se encuentra también en forma homodimérica.

La proteína E2 es la más inmunogénica del virus y junto con la Erns inducen anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína E2, tiene gran capacidad de producir anticuerpos neutralizantes contra el virus y permite la diferenciación de las cepas de PPC de otros Pestivirus y de cepas vacunales.

Se han descrito al menos 7 proteínas no estructurales.

Existe una marcada variabilidad antigénica entre los distintos virus aislados de PPC, probablemente asociada a determinadas regiones situadas en la zona N- terminal de la proteína E2, y también sobre E1.

El virus se replica en el citoplasma celular y no provoca efecto citopático en la célula infectada. El virus interactúa con la célula para unirse con alta afinidad y especificidad a receptores desconocidos. Entonces, se produce la endocitosis celular, donde los cambios de pH endosomales producen la fusión entre la envoltura viral y la membrana endosomal, provocando la liberación al citoplasma de la nucleocápside y permitiendo que el genoma viral se dirija hacia los ribosomas, donde es traducido en un precursor poliproteico que es procesado co y postraduccionalmente, originando proteínas individuales y funcionales. Entre las proteínas no estructurales sintetizadas se encuentra la ARN polimerasa dependiente de ARN, que cataliza la síntesis de ARN (-) que sirve de molde para la síntesis de nuevas cadenas de ARN (+). Tras la replicación, el genoma viral es encapsulado y se dirige al retículo endoplasmático, lugar en el que las partículas virales son premunidas de una cubierta fosfolipídica, antes de pasar a la vía secretoria de la célula hospedadora y liberarse al espacio intercelular. Sale de las células por gemación. Posee un ciclo de replicación de 15 a 16 horas. In vivo, se multiplica en especies como el conejo, aunque únicamente enferman los suinos que son los hospedadores naturales.

El virus se cultiva en células de riñón de cerdo, leucocitos porcinos y línea celular PK15 (Pig Kidney 15). Es estable a las variaciones de pH entre 5 y 10 y se inestabiliza a pH 3. Es estable a temperaturas de -20 a -70 ° C, puede permanecer viable en carnes congeladas resistiendo la congelación y descongelación repetidas. Puede mantenerse infeccioso en la carne cruda por largos períodos. Permanece estable en médula ósea de fiambres crudos como el jamón (150 días) y resiste la salazón y el ahumado de las carnes. Se inactiva por calor a 100 °C durante 10 minutos, ó a 80°C durante 30 minutos. Se inactiva con hipoclorito de sodio al 2 %, hidróxido de sodio al 2 %, cresol y beta propiolactona. Se inactiva moderadamente por la tripsina y la fosfolipasa C reduce su infectividad lo que sugiere que depende de la integridad de los fosfolípidos de membrana.

Epizootiología

Distribución geográfica

La enfermedad se encuentra distribuida mundialmente. Está en gran parte de Asia, América del Sur y Central y partes de Europa y África. Muchos países están libres de la enfermedad. Se ha erradicado de los Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Australia y gran parte de Europa central y occidental. El VPPC es endémico en el jabalí europeo en partes de Europa.

Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), en la Lista de Países Miembros que se reconocen como libres de peste porcina clásica de acuerdo con las disposiciones del Capítulo 15.2. del Código Terrestre en 2014 son: Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Chile, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estados Unidos de América, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Japón, Liechtenstein, Luxemburgo, México, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Suecia, Suiza y una zona de Brasil compuesta por los Estados de Rio Grande do Sul y Santa Catarina.

La República Argentina se declaró libre de Peste Porcina Clásica en el año 2005, mediante Resolución N°343/05 de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). El último foco registrado fue en el año 1999 y logró ser erradicada por aplicación de la Resolución N°834/2002. La vacunación se encuentra prohibida por Resolución N° 308/2004 y la sospecha o presencia de la enfermedad es de notificación obligatoria e inmediata a la autoridad sanitaria (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria SENASA). Es una de las enfermedades que se encuentra bajo vigilancia epidemiológica.

Cadena Epidemiológica

Los únicos hospedadores naturales del VPPC son los miembros de la familia Suidae. Son reservorios y fuente de infección el cerdo doméstico, pecaí y jabalí, que al ser susceptibles pueden contraer y diseminar la enfermedad. Esta característica epizootiológica facilita el control de la enfermedad, ya que la lucha debe dirigirse únicamente a los suinos.

a.- Fuentes de infección: La principal fuente de infección la constituyen los animales enfermos ya que todas sus excreciones y secreciones contienen material virulento.

Constituyen una importante Vía de eliminación la orina y materia fecal de los animales enfermos y diseminadores del virus. Existen además diferentes tipos de portadores de virus: convalecientes, que siguen eliminando virus o portadores inaparentes, que no padecieron la enfermedad ni presentan sintomatología, aunque eliminan y diseminan el virus y representan un riesgo en las grandes concentraciones de animales como las ferias o exposiciones. Es así como la enfermedad puede ingresar a cuadros libres luego de introducir nuevos cerdos en el plantel. En la transmisión de la enfermedad tiene importancia el contacto directo entre animales sanos y enfermos.

Es sumamente importante tener precaución ante el ingreso a un establecimiento de animales, personas y vehículos, aves necrófagas que puedan haber estado en contacto con el virus de otro establecimiento y actuar como transportadores mecánicos de la enfermedad, gatos, perros e incluso peludos y mulitas entre otros.

Asimismo, profesionales veterinarios cuando no toman la debida precaución de lavar con solución antiséptica las botas o calzado y otros utensilios cuando se trasladan de un establecimiento a otro, pueden trasportar el virus.

La alimentación de cerdos con material procedente de mataderos, comedores, restaurantes y comidas (catering) de aviones sin el procesamiento que asegure su inocuidad y cuidados correspondientes está prohibida (SENASA, Res. 555/2006, artículo 13)

El transporte del VPPC puede realizarse también a través de transportadores animados o vectores mecánicos como tábanos que son capaces de transmitir la enfermedad en las dos horas siguientes a la picadura del animal infectado y moscas que pueden llevar el virus al menos 72 horas.

El virus pasa a través de la placenta

b.- El elemento infectante es la partícula viral, que a través de una vía de eliminación llega al medio por secreciones y excreciones

c.- La Puerta de entrada puede ser digestiva, respiratoria, conjuntival o cutánea,

Patogenia

El virus ingresa en el organismo a través del tracto digestivo superior y respiratorio, por ingestión, inhalación, o también a través de la piel.

En la puerta de entrada digestiva, las amígdalas son el blanco inicial. Allí se encuentra la mayor concentración inicial de virus y se produce la primera réplica, (infección oral o nasal) o en los ganglios linfáticos regionales, 7 a 16 horas post infección (fase linfática). El virus, ya en sangre produce una fase virémica, 16 a 24 horas a partir de la exposición amigdalina o respiratoria, localizándose a los pocos días en órganos diana, (fase visceral: bazo, ganglios, riñón, pulmón y médula ósea) donde se producen nuevas replicaciones y las lesiones características de carácter hemorrágico.

La eliminación del virus en animales infectados puede comenzar a partir del segundo día post infección por saliva, secreciones oculares, nasales y aerosoles. Después de unos días el virus se puede eliminar también por orina, heces y semen. La infección de las cerdas preñadas causa el paso del virus por vía trasplacentaria a los lechones en cualquier fase de la gestación en que se encuentren. Si se infectan durante el primer tercio de la gestación, puede ocasionar abortos o malformaciones. En el segundo tercio de la gestación pueden nacer lechones persistentemente infectados e inmunotolerantes.

La alteración de los linfocitos causa leucopenia e inmunodepresión, lo que predispone a los animales afectados a infecciones bacterianas secundarias. En los leucocitos de la sangre

periférica afectados es posible la replicación viral, localizándose también a nivel del endotelio vascular, al que invade masivamente, y a nivel del Sistema Retículo Histiocitario (bazo, hígado). Los primeros órganos que manifiestan edema y hemorragia son los ganglios linfáticos regionales.

La viremia se acompaña de leucopenia y fiebre.

La mayor parte de las lesiones son causadas por degeneración hidrópica y proliferación del endotelio vascular lo que provoca oclusión de vasos sanguíneos, presencia de infartos isquémicos y lesiones congestivas de acuerdo a la localización de los trombos.

Son características de esta enfermedad la atrofia del timo, el agotamiento de linfocitos y folículos germinales en tejidos linfoides periféricos, cambios en los glomérulos renales y esplenitis.

Completa la aparición de lesiones y signos clínicos las infecciones bacterianas secundarias sobreagregadas

Sintomatología

El cuadro clínico de la PPC es variable dependiendo de la edad y/o raza de los animales afectados, el estado inmunitario y la virulencia de la cepa viral actuante:

Los signos clínicos suelen aparecer de 5 a 9 días tras la infección.

En la forma clínica hiperaguda, es característica la alta morbi mortalidad en los primeros 5 días, ya que al comienzo de un brote pueden morir algunas crías porcinas en forma fulminante sin presentar signo clínico alguno. En una piara susceptible, la enfermedad suele comenzar propagándose gradualmente a los restantes.

Los casos agudos son los más frecuentes. Se caracterizan por alta morbilidad y muerte en aproximadamente 10 días. Los animales afectados están deprimidos, somnolientos, anoréxicos, y permanecen en actitud de abandono con la cola pendiente, procuran no moverse por debilidad en las patas traseras y si lo hacen presentan movimientos tambaleantes de sus cuartos posteriores. Tienden a echarse y excavar en la cama, a menudo unos sobre otros, en los rincones, buscando protección. Es frecuente la elevación de la temperatura: 40,5 a 41,5 °C. Entre otros signos tempranos, aparece estreñimiento seguido de diarrea acuosa severa con coloración gris amarillenta y vómitos. Pronto se observa eritema cutáneo, más notable en cerdos de piel clara, localizado en abdomen, cara interna de muslos y flancos y pequeñas áreas de necrosis en los bordes de las orejas, cola y labios vulvares. Pueden observarse con frecuencia hemorragias cutáneas.

Es frecuente la conjuntivitis e irritación ocular, con costras por presencia de exudado purulento seco.

Hay descarga nasal, desde moderada hasta severa, que dificulta la respiración normal. Pueden observarse signos clínicos nerviosos como deambulación en círculo, rechinar de dientes, indicios de parálisis localizada, incoordinación, tambaleo del tren posterior, temblores

musculares y convulsiones que pueden acompañarse de gritos por espasmos dolorosos y ser constantes o aparecer en intervalos de varias horas, seguidas a menudo por coma terminal correspondiente a encefalomiелitis. Ceguera y alotriofagia completan los signos nerviosos.

Si el curso se prolonga suele presentarse como complicación bacteriana secundaria una neumonía fibrinosa con focos necróticos en las partes consolidadas y enteritis ulcerativa, por *Salmonella cholerae suis*, que produce los típicos botones pestosos o úlceras en botón a nivel de la válvula ileocecal.

En los casos Subagudos, la muerte se produce a los 20 a 30 días post infección.

Los cerdos afectados con las formas crónicas manifiestan fiebre prolongada o temporal que no responde a tratamiento, crecimiento lento y pérdida de condición corporal. Los cerdos infectados crónicamente morirán aproximadamente a los 30 días post infección y generalmente la muerte sobreviene por complicaciones bacterianas sobreagregadas determinando una forma atípica.

Cuando se expone una cerda preñada al virus de la PPC, la infección pasa inadvertida inicialmente, pero el virus puede transmitirse al feto en el útero. Esta infección congénita produce: muerte fetal, reducción del tamaño de la camada, momificaciones, infertilidad y aumento de mortalidad perinatal de los lechones. Los que sobreviven son portadores del virus y fuente de diseminación de la enfermedad. La infección transplacentaria constituye un riesgo dependiendo del estado inmunitario de la cerda, la cepa de virus actuante y el momento de la gestación en que la infección tenga lugar, determinando la posibilidad de momificación fetal, abortos, malformaciones, nacimiento de crías débiles que mueren a poco de nacer o crías que sobreviven e integran la categoría de portador.

Período de incubación

El período de incubación es de 5 a 9 días.

Anátomo e histopatología

En la inspección *post mortem* las lesiones que se observan son reflejo de la afinidad del virus por los endotelios vasculares: hemorragias por fragilidad vascular, trombosis, infartos y necrosis. El cuadro de lesiones corresponde por lo tanto a una diátesis hemorrágica con petequias en la mayor parte de los órganos, sobre todo riñones, que presentan hemorragias petequiales verificables al decapsularlos, en la vejiga urinaria y laringe (cartilago epiglótico, hemorragias lineales y congestión de mucosa), y ganglios linfáticos con hemorragia en la corteza. En el estómago hay hemorragia submucosa en la región fúndica, compatible con gastritis hemorrágica, acompañada de úlceras y depósitos de fibrina. En el intestino pueden verse los botones pestosos en la zona íleocecal.

En el bazo se presentan infartos en los bordes que, son casi patognomónicos. En el encéfalo hay hiperemia y congestión. En los pulmones, neumonía apical por acción viral y hasta bronconeumonía. En necropsias de cerdos muertos en la forma subaguda o crónica, pueden observarse alteraciones a nivel de las uniones condro costales por disfunción paratiroidea, que ocasiona trastorno metabólico de calcio y fósforo.



Botones pestosos en el intestino. Peste Porcina Clásica. ©Amasino

Diagnóstico

El diagnóstico de la PPC se basa en la anamnesis, cuadro clínico, lesiones y el diagnóstico de laboratorio.

Diagnóstico clínico

Se deben investigar las condiciones en las que los cerdos presenten fiebre elevada. Se debe obtener una historia clínica detallada del propietario de la piara, para determinar si alimentó sus cerdos con desperdicios frescos, si utilizó productos biológicos no comunes, o si introdujo cerdos a la piara recientemente. Debe anotarse cuidadosamente la observación de los signos clínicos, comprobar la sintomatología y la coincidencia de los datos de la anamnesis con la posibilidad de detectar la presencia de esta enfermedad. Ante esa situación se debe dar

inmediato aviso a la oficina local de SENASA (Res.422/2003). La detección temprana de la enfermedad es imprescindible para evitar su diseminación.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico definitivo debe realizarse en laboratorios especializados, a los que se remiten las muestras clínicas tomadas por veterinarios oficiales autorizados con el fin de establecer la presencia de antígenos virales.

Los métodos utilizados para el diagnóstico de laboratorio de la PPC incluyen

1. Detección de virus o antígenos virales

- Aislamiento viral: La "regla de oro" para diagnosticar la PPC es el aislamiento viral a partir de la sangre o tejidos en cultivo de células de la línea celular PK 15, que aunque es un método sensible lleva tiempo (de dos a cuatro días) y precisa de recursos de laboratorio y laboratorios especializados para realizarse. El carácter no citopatogénico de la gran mayoría de las cepas del virus obligan al uso de técnicas diagnósticas marcadoras como la inmunofluorescencia o la inmunoperoxidasa, que demuestren la presencia de virus en el cultivo celular. Es la técnica de referencia en zonas libres de la enfermedad o como técnica confirmatoria en caso de dudas.

Se utiliza la línea celular de riñón de cerdo PK 15, sobre la que se coloca un macerado extraído de los órganos sospechosos. Si la muestra es positiva a PPC el virus se replicará en las células y su presencia se pondrá de manifiesto mediante un método de revelado inmunológico. Las células se fijan a las 24-72 horas, y el antígeno del virus se detectará por medio de un anticuerpo contra el virus de la PPC conjugado con peroxidasa (IPD) o fluoresceína (IFD).

- Inmunofluorescencia directa (IFD) e Inmunoperoxidasa directa (IPD): detectan antígenos virales en cortes histológicos de órganos sospechosos mediante la tinción con un conjugado policlonal o monoclonal, respectivamente.

Está recomendada para diagnóstico rápido en zonas ya afectadas o con alta sospecha de estar afectadas, o cuando el número de muestras no sea muy elevado.

- ELISA de captura: detecta antígenos virales a partir de órganos, leucocitos y suero de animales sospechosos. Esta técnica está recomendada en zonas ya afectadas o con alta probabilidad de ser afectadas, así como cuando el número de muestras sea muy elevado.

2. Detección de ácido nucleico viral

- Reacción en Cadena de la Polimerasa con Reverso Transcripción (RT-PCR): Esta técnica es práctica, rápida y eficaz; consiste en la detección de un pequeño fragmento específico del *RNA* del virus de la PPC mediante la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa. Se puede hacer un diagnóstico diferencial de gran sensibilidad y especificidad y es posible trabajar con "pooles" de muestras en lugar de muestras individuales, sin pérdida significativa de sensibilidad.

3. Detección de anticuerpos específicos

- Seroneutralización (peroxidasa o fluoresceína): consiste en determinar la capacidad que tiene el suero objeto de estudio de neutralizar el efecto de un virus sobre la línea celular PK 15. Para ello se utilizan diferentes diluciones del suero problema y se comparan sus

resultados frente a un suero control. La posible acción del virus sobre la célula se visualiza mediante la incubación con un conjugado de fluoresceína o peroxidasa. No está indicada para un gran número de muestras.

- ELISA: son técnicas rápidas, específicas, de fácil ejecución; que permiten analizar un gran número de muestras a la vez, por lo que son las utilizadas habitualmente en los rastreos epidemiológicos. Los métodos más utilizados son el ELISA de bloqueo, el de competición y el indirecto, debiendo detectar anticuerpos frente a todas las cepas del virus de PPC pero a su vez evitar reacciones cruzadas con otros *pestivirus*.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades principales que se asemejan a la PPC con las que hay que hacer diagnóstico diferencial son las “Enfermedades Rojas del Cerdo”, que incluyen la Salmonelosis, Erisipela aguda y Pasteurelisis aguda. La Peste Porcina Africana (PPA) aparte de su mayor severidad, es casi imposible de distinguir clínicamente de la PPC.

En la Erisipela Porcina Aguda se producen eritemas cutáneos en la piel y no son características las hemorragias, la evolución suele ser fatal en no más de 12-36 horas, predominan las lesiones congestivas en las vísceras y se puede observar un intenso edema pulmonar. En la Pasteurelisis Porcina es notable el edema inflamatorio del tejido celular subcutáneo de la región del cuello y no se afecta el bazo; frecuentemente se observa pleuroneumonía fibrinosa y se confirma por examen bacteriológico.

En el caso de Salmonelosis Porcina al realizar la necropsia es habitual observar congestión de la mucosa fúndica gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalia mesentérica y gastrohepática, pulmones congestivos, bronconeumonía craneoventral, hemorragias petequiales en los riñones y si la enfermedad alcanza la cronicidad se observan lesiones intestinales características de la enterocolitis, incluyendo la típica “ulcera en botón” en el colon; la confirmación es por examen bacteriológico.

Otra entidad a considerar en el diagnóstico diferencial es la Estreptococosis Porcina, en esta enfermedad al igual que en la Erisipela, el animal muere en un lapso de 24 horas; se presentan síntomas nerviosos patentes desde el inicio de la enfermedad y la encefalitis es de tipo purulento; el examen bacteriológico es corroborativo.

La Peste Porcina Africana es una enfermedad hemorrágica altamente contagiosa que afecta a los cerdos domésticos, jabalís verrugosos, jabalís europeos y jabalís americanos. Todos los grupos de edad son igualmente sensibles. La peste porcina africana se caracteriza por fiebre alta, disminución de apetito, hemorragias de la piel y órganos internos, y muerte entre 2 y 10 días después en promedio. Las tasas de mortalidad pueden alcanzar el 100%. El organismo causante es un virus ADN de la familia Asfarviridae

La Peste Porcina Africana es una enfermedad inscrita en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y es de declaración

obligatoria a la OIE y ante SENASA (Res.422/2003. Anexo 1). No existe en la actualidad ni tratamiento ni vacuna eficaz.

La enfermedad es generalmente prevalente y endémica en los países del África Subsahariana. En el continente europeo, es endémica únicamente en Cerdeña (Italia). Fuera de África, han aparecido focos en Georgia en 2007 (la primera vez que se registra la enfermedad en esa parte de Europa) y en algunos países del Caribe

El jabalí verrugoso puede servir de reservorio natural del virus sin mostrar signos de la enfermedad. La garrapata blanda de la especie *Ornithodoros moubata* actúa como vector de transmisión: ingiere el virus al chupar sangre infectada y lo transmite cuando se alimenta con animales sensibles.

El virus se encuentra en todos los fluidos orgánicos y tejidos de los cerdos domésticos infectados. La infección en los cerdos se produce por lo común por contacto directo con cerdos infectados o por ingesta de restos de carne porcina infectada o de productos cárnicos porcinos infectados no procesados. Algunos procesos de transformación no destruyen el virus de la peste porcina africana. El virus puede transmitirse también a los animales sensibles por la picadura de moscas y garrapatas, o a través de los locales, vehículos, equipos o prendas contaminados.

La Peste Porcina Africana no es una enfermedad zoonótica por lo que no representa una amenaza para la salud humana.

La gravedad y la distribución de las lesiones varían también en función de la virulencia del virus. Los casos graves se caracterizan por fiebre alta seguida de muerte entre 2 y 10 días después en promedio. La tasa de mortalidad puede alcanzar el 100%. Otros signos clínicos incluyen la disminución del apetito, depresión, enrojecimiento de la piel de las orejas, abdomen y patas, trastornos respiratorios, vómitos, sangrado de la nariz o del recto y a veces diarrea. El primer evento observable en un foco puede ser el aborto.

Las infecciones por virus de virulencia moderada ocasionan síntomas menos intensos aunque la mortalidad sigue siendo de entre el 30% y el 70%. Los síntomas de la enfermedad crónica incluyen pérdida de peso, fiebre intermitente, signos respiratorios, úlceras crónicas de la piel y artritis.

Los signos clínicos observados durante la infección aguda e hiperaguda son variables, dependiendo del aislamiento viral, dosis de infección y vía de entrada y pueden confundirse con los signos clínicos de otras enfermedades hemorrágicas del cerdo. Las lesiones más características de la PPA comprenden la presencia de un grave cuadro hemorrágico generalizado, edema de la vesícula biliar y bazo friable y congestivo, junto con otros cambios como hidropericarditis e hidrotórax.

La distribución y los tipos de hemorragias pueden ser parecidos en la forma aguda de ambas enfermedades. La lesión más notable en la PPA es el aumento de tamaño del bazo, que adquiere un aspecto muy friable, mientras que en la PPC este órgano es normal en tamaño y comúnmente presenta infartos marginales. En las tonsilas se aprecia necrosis. La mortalidad generalmente es cercana al 100 % en todas las categorías.

Se observan hemorragias pronunciadas en los ganglios linfáticos gastrohepáticos y renales, hemorragias petequiales de la corteza, la médula y la pelvis renal, esplenomegalia congestiva y bazo con característico color violáceo. Hay edema pulmonar severo y exceso de líquido pleural, pericárdico y/o peritoneal. Petequias en las mucosas de la laringe y la vejiga, y en las superficies viscerales de los órganos. Edema en las estructuras mesentéricas del colon y adyacentes a la vesícula biliar, así como en la pared de la vesícula biliar. Se presenta cianosis y eritemas en la piel, sobre todo en partes sin pelo (extremidades, orejas, pecho, abdomen y periné).

La estrategia de lucha contra la Peste Porcina Africana debe basarse en la detección precoz de la enfermedad y en la toma de estrictas medidas de control y bioseguridad.

Pronóstico

El pronóstico de la PPC es reservado o grave según el estado inmunitario de los animales, la cepa de virus actuante, la edad de los afectados (es más grave en los lechones) y el tipo de presentación de que se trate. En cerdas preñadas, dependerá del momento de la gestación en el que la infección tenga lugar, lo que determinará trastornos que incluyen la momificación, malformación de las crías, así como abortos o nacimiento de lechones débiles que mueren a poco de nacer o se transforman en portadores dependiendo del momento en que la madre se haya infectado.

Terapéutica

No existe tratamiento etiológico adecuado. Podría intentarse el sintomático que no es recomendable en virtud de la posibilidad de difundir y propagar la enfermedad.

Profilaxis de la PPC

Hasta mayo del año 2004 se utilizaron vacunas a virus activo atenuado de la cepa "China", lapinizada, modificada en su virulencia por sucesivos pasajes en conejo. La inmunidad que confiere la vacuna comienza en la primera semana post vacunación, manteniéndose por 2-3 años, protegiendo contra la enfermedad al disminuir eficazmente la replicación viral de cepas virulentas frente a exposición al VPPC. La hembra vacunada a través del calostro proporciona a los lechones anticuerpos maternos (inmunidad pasiva) que los protegen durante 5-8 semanas contra la mortalidad por el virus de la PPC. Estos anticuerpos interfieren con la vacuna en el desarrollo de la inmunidad activa, por lo que es necesario que cada establecimiento establezca el momento de ausencia de anticuerpos maternos antes de realizar la vacunación. El virus

vacunal de la PPC conserva su potencial genotóxico cuando se encuentra atenuado, efecto que se manifiesta tanto a nivel citogenético como citomolecular y que es fuertemente dependiente de la dosis del inmunógeno utilizado. El Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) realizó los controles oficiales de autorización sobre el producto terminado, envasado y estampillado presentado por los laboratorios que producen la vacuna desde que se inició el plan de control hasta el 28 de mayo de 2004 (Resolución del SENASA N° 308/04) fecha en que se prohibió la vacunación.

Aspectos zoonóticos de la Peste Porcina Clásica

La Peste Porcina Clásica no es una enfermedad zoonótica. Es exclusiva de los suinos domésticos y silvestres.

Actuación del veterinario de salud pública

La Peste Porcina Clásica (PPC) se encuentra bajo Plan Nacional de Erradicación, desde octubre de 2002, por Resolución n° 834/2002. No se registraron focos de peste porcina clásica desde el 30 de mayo de 1999. Se han acreditado en enfermedades de los porcinos ante el SENASA, veterinarios privados. La vigilancia se realiza con la toma de muestras en plantas de faena o en establecimiento productor, para determinar actividad viral de virus de campo. Las muestras tomadas son de: tonsilas, parte terminal de intestino delgado (íleon) y suero de chanchas o padrillos de descarte. De las muestras que se extrajeron en plantas de faena por el Servicio de Inspección Veterinaria del SENASA a partir del año 2004, todas las muestras arrojaron resultados negativos para la identificación del virus de la PPC. Las determinaciones fueron realizadas en el laboratorio central del SENASA. A partir de febrero de 2004 se sancionó la Resolución SAGPyA n° 308, por la que se prohíbe la vacunación contra la PPC, en todo el territorio de Argentina, de todas las especies susceptibles. Se solicita certificación en importación de cerdos, sus productos y subproductos.

Denuncia de casos de enfermedad

La denuncia de casos de cerdos con sintomatología atribuible a PPC, en todos los casos se efectuará en las oficinas locales o en la Dirección Nacional de Sanidad Animal y a los veterinarios acreditados para tal fin y es obligatoria para:

- a. Los responsables o propietarios de los porcinos afectados
- b. Los veterinarios acreditados
- c. Cualquier autoridad nacional, provincial o municipal
- d. Los responsables de los laboratorios de diagnóstico se encuentren o no incluidos en la Red de laboratorios.
- e. Cualquier persona que tome conocimiento de la existencia de porcinos enfermos

Procedimiento ante la sospecha de Peste Porcina Clásica

Se entiende por explotación sospechosa a toda explotación porcina que contenga uno o más cerdos sospechosos de estar infectados con el virus de la PPC, o explotación de contacto.

Cuando en una explotación haya uno o varios cerdos de los que se sospeche que están infectados con el virus de la PPC, el veterinario local pondrá en práctica inmediatamente los medios de investigación oficiales destinados a confirmar o descartar la presencia de dicha enfermedad.

La decisión de considerar sospechosa una explotación se basará en las siguientes observaciones y criterios:

Observaciones clínicas y patológicas en los cerdos:

- fiebre con aumento de la morbi y mortalidad;
- fiebre acompañada de síndrome hemorrágico;
- fiebre acompañada de síntomas neurológicos;
- fiebre de origen desconocido, sin mejora, tras un tratamiento con antibióticos;
- abortos y aumento de de los problemas de fertilidad durante los últimos tres meses;
- temblor congénito de los lechones;
- animales con enfermedad crónica;
- retraso en el crecimiento de los animales jóvenes;
- hemorragias petequiales y equimóticas, especialmente en los ganglios linfáticos, riñones, bazo, vejiga y laringe;
- infarto y hematomas especialmente en el bazo.

Bibliografía

Amasino Carlos F. (2005). Enfermedades Infecciosas de los Animales. Temas diagnósticos. II Edición. Editor del Autor. ISBN987-43-9001-8 (113-126).

Asociación de Salud Animal de los Estados Unidos (1998) Enfermedades Exóticas de los Animales. Traducido por el Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura. Transferido a CD-ROM por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNA.

Esteves Miguel Moura (2011). Peste Porcina Clásica Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Genghini Rosa, Tiranti Iván y Zamorano Ponce Enrique (2005). "Estudio Citogenético y Citomolecular de la vacuna contra la Peste Porcina" Revisión. En Theoria, Vol. 14 (1): (103-123), 2005 ISSN 0717-196X.

Ministerio de Agricultura Alimentación y Medio Ambiente. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad Rev. Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad (Junio 2015). Manual

Práctico de Operaciones en la lucha contra la Peste Porcina Clásica (PPC). Rasve. Magrama. España.

Ministerio de Agricultura Servicio Agrícola y Ganadero Departamento de Protección Pecuaria Chile (2001). Manual De Contingencia Para Peste Porcina Clásica.

Morán Pedro E. (2011). Mecanismos de infección viral y diseminación de los virus. Traducción de Fenner's Veterinary Virology (fourth edition).

Moreno García, Benito (2006) Higiene e inspección de carnes I Ediciones Díaz de Santos OIE (2009).Ficha Técnica. CLASSICAL SWINE FEVER.

Ola González Pablo Roberto (2010). Análisis de riesgo cualitativo para la identificación de factores vinculados a la potencial ocurrencia de Peste Porcina Clásica en la República de Guatemala. Tesis presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Pérez Rodríguez, Lester Josué y Díaz de Arce Landa, Heidi (2008). Peste Porcina Clásica: diagnóstico y control. Grupo de Virología Animal. Dirección de Microbiología. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). REDVET Revista electrónica veterinaria. Vol. IX, N° 11 Noviembre/ 2008.

Red de Alerta Sanitaria Veterinaria. Ministerio de Agricultura Alimentación y Medio Ambiente. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad (2015). Manual Práctico de Operaciones en la lucha contra la Peste Porcina Clásica (PPC) REV. Junio 2015. España.

Sánchez Vizcaíno José Manuel Experto de la OIE para la Peste Porcina Africana (2010). Detección Precoz y Planes De Contingencia Para Peste Porcina Africana Conf. OIE. (129-137).

Sánchez Vizcaíno José Manuel OIE Reference Laboratories.

Facultad de Veterinaria, Laboratorio de Vigilancia Sanitaria (VISAVET), HCV Planta sótano, Universidad Complutense Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid SPAIN

Tel: (34.91) 394.40.82 Fax: (34.91) 394.39.08 Email: jmvizcaino@visavet.ucm.es

Sánchez Vizcaíno José Manuel Peste Porcina Clásica Ministerio de Ciencia y Tecnología Centro De Investigación En Sanidad Animal (Cisa) 28130 Valdeolmos, [MADRID vizcaíno@inia.es](mailto:vizcaíno@inia.es)

Sánchez Botija C (1982). Peste Porcina Africana. Nuevos desarrollos. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1 (4). (991-1029).

SENASA (2003) Resolución. 422/2003. 20 de agosto de 2003. Buenos Aires, Argentina.

SENASA (2006) Resolución, 555/2006, artículo 13. Buenos Aires. Argentina.

SENASA. Dirección de Luchas Sanitarias. Programa de Enfermedades de los Porcinos. Comisión Nacional de Enfermedades de los Porcinos. IICA (2005). Manual de Procedimientos para Veterinarios Peste Porcina Clásica. Buenos Aires, Argentina.

Vega, E et al. (2011). Capacidad protectora conferida a las crías por anticuerpos maternos inducidos por un candidato vacunal de subunidad proteica (E2). *Rev Salud Anim* [online]. Vol.33, N°.3 [citado 2016-02-09], (170-177). ISSN 0253-570X.

Capítulo 17

Ectima Contagioso Ovino

Carlos F. Amasino

Definición

El Ectima Contagioso Ovino (ECO) es una enfermedad infecciosa viral caracterizada por la formación de lesiones costrosas ubicadas en la piel de los labios, extremidades podales y mamas que afecta a los ovinos y caprinos y en un bajo porcentaje se transmite al hombre, producida por un parapoxvirus.

Sinonimias

Dermatitis pustular contagiosa. Estomatitis pustular contagiosa

Etiología

Es causado por un poxvirus del género Parapoxvirus. Se presenta como partículas virales de forma ovoidea alargada, con ADN de doble cadena, cuyas medidas aproximadas son 220-230 x 140-150 nm. Parapoxvirus del Ectima Contagioso Ovino (virus Orf, género Parapoxvirus, Familia Poxviridae).

Patogenia

El virus ingresa al tejido cutáneo de la boca y labios desde costras del medio ambiente donde dura activo varios meses, ayudado por traumatismos debidos a acción de pastos duros y espinas, especialmente en épocas de sequía (localización bucal). También puede aparecer en el epitelio del rodete coronario (localización podal). Desde lesiones bucales de los corderos puede infectar las ubres de las madres (localización mamaria).

El epitelio de los labios se puede desprender ocasionando lesiones dolorosas que impiden la alimentación. También la lesión mamaria dificulta la alimentación de los corderos, así como

las miasis frecuentes por lo cual la mortalidad está relacionada a la imposibilidad de alimentarse.

Epizootiología

El Ectima Contagioso Ovino es una enfermedad ampliamente distribuída en todos los países con importante producción ovina y caprina. Ha sido descrita en el país, (Bidart: 1909, Rottgard 1951, Amasino y col. 1997).

Las especies que pueden ser afectadas son los ovinos, caprinos, alpacas, camellos, varias especies silvestres y más raramente los carnívoros y el hombre.

En los ovinos y caprinos la presentación predominante es en los menores de un año, aunque en majadas de animales adultos aparecen brotes condicionados a épocas de pastos duros y lesivos de los epitelios bucales.

Período de incubación

Es de 2-3 días en los animales y de 2 a 7 días en el hombre.

Sintomatología

Se presenta lesiones de pápula, vesícula, pústula y costras gruesas, de color marrón o negruzco en la parte anterior de la boca, hacia la nariz, tomando además los labios. Excepcionalmente llegan a párpados y orejas. En las hembras pueden aparecer en pezones y ubres. También aparecen en las extremidades.

El curso es de dos a tres semanas

Diagnóstico

Se puede efectuar confirmando la presencia del virus por microscopía electrónica y aislando el virus por cultivo en células de riñón ovino. También existen pruebas de Inmunofluorescencia, Inmunodifusión y Fijación de complemento.

Terapéutica o tratamiento

Se administra tratamiento sintomático a los animales afectados, consistente en aplicar un antibiótico de amplio espectro como Tetraciclinas de larga acción o similares para prevenir infecciones bacterianas secundarias y un antiparasitario sistémico inyectable (Ivermectina o similar) para evitar las miasis. Se brindará alimento blando a los afectados con lesiones bucales.

Prevención

La enfermedad se puede prevenir en los ovinos por administración de una vacuna de virus activo atenuado, aplicada por vía percutánea escarificando la zona axilar.

Aspectos zoonóticos

Es una zoonosis de baja incidencia (menor) que aparece en personas con frecuente y estracho contacto con las lesiones (pastores, carniceros, esquiladores, médicos veterinarios). En general las lesiones son en dedos y manos y muy raramente puede generalizar. Se presenta pápula, vesícula, pústula y costra o escara, que se desprende en dos a cuatro semanas sin dejar cicatriz.

En el hombre, se previene utilizando guantes para tareas que implican contacto con las lesiones y al efectuar las vacunaciones.

Bibliografía

Acha y Szyfres. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y los Animales. Publicación Científica N° 503. OPS. (305-308).1988.

Amasino, C.F., Pedrazzini, C., Zapata, J., Petruceli, M.A. Brote de Ectima Contagioso Ovino en el partido de Magdalena. Veterinaria Argentina. Volumen XIV. N° 140. Diciembre de 1997 (677-680).

de Diego, Alberto I. Guía para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas de los Animales. Edición del Autor. 1974. Pags (169-170).

HandiStatus: Help with World Animal Disease Status Test Version 21 May 1993: Prepared for Animal Health and Quarantine Services (IICA, FAO, WHO,OMS,OIE) C701

Liebermann, H. Ectima contagioso (Dermatitis pustulosa) en Beer, Joachim: Enfermedades Infecciosas de los Animales Domésticos. 1983. Edit.Acribia.(357-358)



Erosión rojiza por desprendimiento de costras y miasis del carrillo . ©Amasino



ECO Lesiones labiales costrosas oscuras . ©Amasino



Microscopía Electrónica de costras labiales. Amasino

Lista de autores

Carlos Francisco Amasino

Médico Veterinario. Bacteriólogo Clínico e Industrial. Doctor en Ciencias Veterinarias.
Profesor Titular Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Profesor Coordinador del Curso de Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes. Ex Jefe del Departamento Antirrábico y Vacunas Virales. Laboratorio Central de Salud Pública e Instituto Biológico. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Ex Profesor Titular. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Rosario. Ex Director Técnico del Laboratorio Integral de Análisis Veterinarios de La Plata.

Fernanda J. Coll Cárdenas

Médico Veterinario. Doctor en Ciencias Veterinarias.
Jefe de Trabajos Prácticos Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes.
Profesor Titular Ordinario. Cátedra de Introducción a la Biofísica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

Jorge R. Zapata

Médico Veterinario. Bacteriólogo Clínico e Industrial.
Jefe de Trabajos Prácticos Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes. Profesional del Laboratorio Central de la Autoridad del Agua de la Provincia de Buenos Aires Sector Bacteriología.

Enrique Félix Costa

Médico Veterinario.
Profesor Adjunto
Cátedra de Patología Médica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Profesor Coordinador del Curso Enfermedades de los Rumiantes.

Irene del Carmen Pena

Médico Veterinario. Bacteriólogo Clínico e Industrial
Ayudante Diplomado Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes.

María Cecilia Villat

Médico Veterinario.

Jefe de Trabajos Prácticos Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes.

Augusto José Palazzo

Médico Veterinario.

Ayudante Diplomado Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes.

Matías Federico Amasino

Médico

Ex Docente de la Cátedra de Biología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Residente de Patología. Hospital Durand. Buenos Aires.

Carlos Jesús Garbi

Médico Veterinario

Jefe de Trabajos Prácticos Ordinario. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Docente del Curso Infectología, Zoonosis y Enfermedades Exóticas y Emergentes.

Enfermedades infecciosas de los animales y zoonosis / Carlos Francisco Amasino ... [et al.]
1a edición para el alumno - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2017.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-34-1563-4

1. Zoonosis. 2. Veterinaria. I. Amasino, Carlos Francisco,
coord. CDD 636.089

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2017
ISBN 978-950-34-1563-4
© 2017 - EduLP

n
naturales



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA