

LICENCIATURA: VETERINARIA
DEPARTAMENTO: CIENCIAS SOCIO SANITARIAS
UNIVERSIDAD: MURCIA
CURSO 2011/12
ASIGNATURA: TOXICOLOGÍA

TEMAS 32 AL 36
MICOTOXICOSIS Y TOXINOLOGÍA

Este documento se ha publicado electrónicamente en DIGITUM (Universidad de Murcia)
bajo una licencia Creative Commons: Attribution-Noncommercial-ShareAlike 3.0 Unported



DR. ANTONIO JUAN GARCÍA FERNÁNDEZ
Catedrático de Toxicología

1

Tema 32

- Micotoxicosis. Clasificación.
Toxicología de mohos toxigénicos.

2

CLASIFICACIÓN DE LOS HONGOS

1- ENDOMICOTÓXICOS. (*Amanita spp.*, *Lepiota spp.*, etc.)

2- EXOMICOTÓXICOS:

ÓRDEN	ESPECIE	TOXINAS
EUROTIALES	<i>Aspergillus, Penicillium</i> ,...	Aflatoxinas, ocratoxinas, citrinina, patulina, esterigmatocistina
HIPOCREALES	<i>Fusarium, Trichoderma</i> ,...	Zearalenona, tricotecenos
CLAVICIPITALES	<i>Claviceps spp.</i>	Alcaloides ergóticos
PLEOSPORALES	<i>Bipolaris spp.</i>	Esterigmatocistinas
SORDARIALES	<i>Stachybotrys spp.</i>	Tricotecenos macrocíclicos
DIAPORTHALES	<i>Phomopsis spp.</i>	Toxinas asociadas con la lupinosis

3

FACTORES QUE CONDICIONAN LA TOXINOGENESIS

- SUSTRATO (Nutrientes y energía)
- HUMEDAD DEL SUSTRATO
- HUMEDAD AMBIENTAL
- TEMPERATURA
- OXIGENACIÓN

4

CLASIFICACIÓN DE LAS MICOTOXINAS EN FUNCIÓN DE SUS EFECTOS TÓXICOS

HEPATOTOXINAS	Aflatoxinas	Esterigmatocistina
Fomopsina A	Esporidesmina	Rubratoxina B
Tricotecenos	Ochratoxina A	
NEFROTOXINAS	Ochratoxina A	Aflatoxina
NEUROTOXINAS	Tricotecenos	Alcaloides ergóticos
Ochratoxina A (sólo en aves de corral)		Eslaframina
GENITOXINAS		
Zearalenona	Aflatoxina	Alcaloides ergóticos
DERMITOXINAS	12,13-Epoxitricotecenos	
CARCINOGENOS	Aflatoxina	Esterigmatocistina
Patulina	Ac. penicílico	Toxina T-2
Ochratoxina	Citrinina	Luteosquirina
TERATOGENOS	Aflatoxina	Ochratoxina A
INMUNOSUPRESORES	Aflatoxina	Tricotecentos (T-2)
	Ochratoxina A	
HEMATOTÓXICOS	Tricotecenos	Aflatoxina
FOTOSENSIBILIZANTES	Esporidesmina	

5

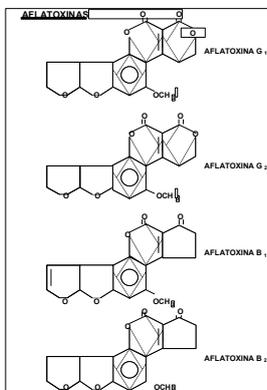
Aspergillus flavus y *A. parasiticus*

Penicillium spp.

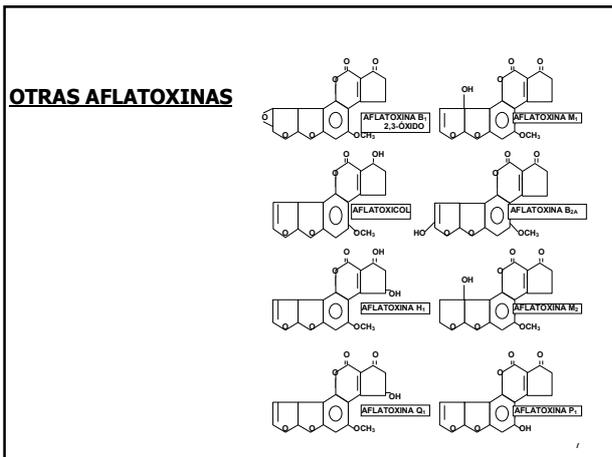
Mucor spp.

Rhizopus spp.

Streptomyces spp.



6



AFLATOXINAS

Sustrato: Nitrógeno orgánico Glucosa Fructosa Tiamina Sucrosa	Condiciones ambientales: Temperatura, >25°C Humedad relativa, >70% Humedad sustrato, >14% Aireación pH óptimo, 5-5.5 Oscuridad	Tiempo de incubación: 5-12 días
---	---	---

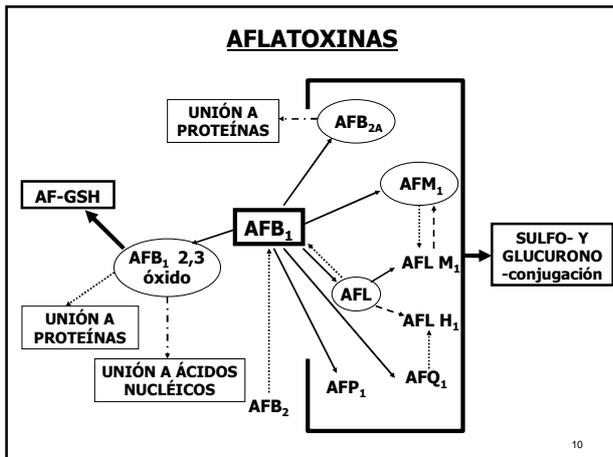
Situaciones que favorecen el crecimiento y toxinogénesis:

- Deficiencias en almacenamiento de granos de soja y otros pequeños granos
- Deficiencias en manipulación de cereales, semillas de algodón y cacahuetes
- Alimentos preparados más de un día o dos en bandejas o en los comederos
- Almacenamiento de alimentos con exceso de humedad, no protegidos.

AFLATOXINAS

Importancia del conocimiento de las aflatoxinas en seres vivos:

- Bioactivación
- Carcinogenicidad
- Residuos en animales de abasto



TOXICIDAD DE LAS AFLATOXINAS

AGUDA

ESPECIE	DL ₅₀ (mg/Kg)
CONEJO	0.30
PATO	0.33-0.36
GATO	0.55
CERDO (destetado)	0.62
CERDO (adulto)	2.0
PERRO (adulto)	0.5-1.0
TRUCHA	0.81
OVINO Y CAPRINO (adulto)	2.0
POLLO	6.0-6.5
MACACO	7.8
RATA (12 días)	12-15
HAMSTER	12.2
RATÓN (Swiss)	> 150
VACUNO	0.5-2.0
CABALLO	> 2.0

11

TOXICIDAD DE LAS AFLATOXINAS

CRÓNICA

ESPECIE	CONCENTR. EN DIETA/DÍA
PAVIPOLLOS Y PATOS	0.6 ppm (2 semanas)
BROILERS	1.5 ppm
TERNERO	2.0 ppm
CERDO (adulto)	0.4-1.0 ppm
CAPRINO	0.7 ppm (8 semanas)

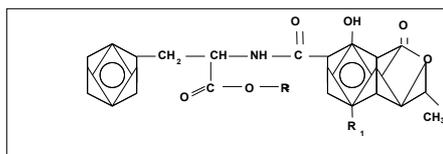
12

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS AFLATOXINAS

- SOBRE LA SÍNTESIS PROTEICA
- SOBRE PROCESOS METABÓLICOS: Carbohidratos, lípidos, ...
- INTERACCIÓN CON MACROMOLÉCULAS Y ORGANELAS
- CARCINOGENESIS AFB1 > AFG1 > AFB2 > AFG2
- TERATOGENESIS (experimentalmente en hámster)
- MUTAGENESIS
- INMUNOSUPRESIÓN

13

OCRATOXINAS



TIPO	R ₁	R ₂	HONGOS PRODUCTORES DE OCRATOXIN
O A	Cl	H	<i>Aspergillus ochraceus</i>
O B	H	H	<i>A. sulphureus</i>
O C	Cl	C ₂ H ₅	<i>Penicillium viridicatum</i> <i>P. cyclopium</i> <i>P. purpurescens</i>

14

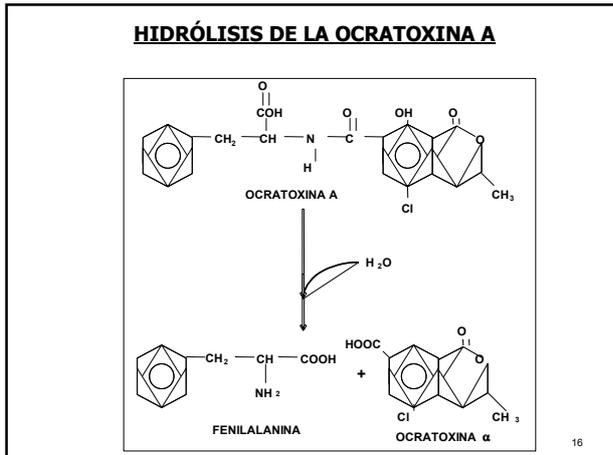
OCRATOXINAS

Alimentos comúnmente involucrados:

- granos verdes de café
- heno
- alubias, judías
- avena
- trigo
- maíz
- cebada
- cacahuete
- mezclas

**Humedad 19-39 %
Temperatura 24-30°C (4 °C)**

15



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS OCRATOXINAS

- **INTERACCIÓN CON MACROMOLÉCULAS**
 - INHIBICIÓN DE FENILALANINA-ARNt SINTETASA
- **INTERFERENCIA CON METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS**
 - AUMENTO O DISMINUCIÓN DE GLUCÓGENO SEGÚN ESPECIES
- **INHIBICIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA**
 - INTERFIEREN EN LA PRODUCCIÓN DE ATP
 - INHIBEN SUCCÍNICO DESHIDROGENASA Y OTRAS ENZ. CICLO DE KREBS

17

TOXICIDAD DE LAS OCRATOXINAS

AGUDA

ESPECIE	DL ₅₀ (mg(Kg) ORAL	DL ₅₀ (mg(Kg) I.V.
RATA	20-22	
BROILERS	3-4	
BÓVIDOS	13	1
CERDO	0.2	
PONEDORAS	5	
CODORNIZ	16.5	

CRÓNICA

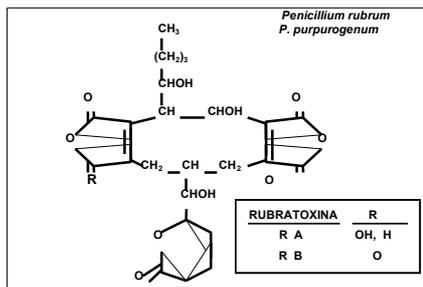
ESPECIE	PPM/DÍA
CERDO	< 0.2
BROILERS	0.3

18

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS OCRATOXINAS

- ALTERACIONES RENALES: FIBROSIS INTERSTICIAL Y GLOMERULAR
- ALTERACIONES HEPÁTICAS: DEGENERACIÓN GRASA
NECROSIS CENTROLOBULILLAR
ACUMULACIÓN DE GLUCÓGENO
- ALTERACIONES HEMÁTICAS: DEFECTOS EN COAGULACIÓN
- ALTERACIONES GASTROINTESTINALES: ENTERITIS
- INMUNOSUPRESIÓN: NECROSIS DE BAZO Y NÓDULOS LINFÁTICOS
DISMINUCIÓN EN PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS
- TERATOGENÉISIS: (Sólo experimentalmente tras administración intraperitoneal)
- CARCINOGENÉISIS: TUMORES RENALES Y HEPÁTICOS EXPERIMENTALMENTE
Y A ALTAS DOSIS EN LA CEPA DDY DE RATÓN 19

RUBRATOXINAS



20

TOXICIDAD (EXPERIMENTAL) DE LAS RUBRATOXINAS

<u>AGUDA</u>	mg/Kg (oral)	
VACUNO (lechero)	8	DISMINUCIÓN FUNCIÓN HEPÁTICA
	12	DEPRESIÓN Y ANOREXIA
	16	FALLO HEPÁTICO AGUDO Y MUERTE
POLLOS	DL ₅₀ = 83	
RATAS	DL ₅₀ = 400	

CRÓNICA: POLLOS 500 ppm/día (3 semanas) pérdida de peso

21

TRICOTECENOS *Fusarium spp.*
Trichothecium roseum

ESPECIES DE *Fusarium* QUE PRODUCEN TRICOTECENOS

ESPECIES	GRUPO A		GRUPO B	
	TOXINA T-2	DAS	NIVALENOL	VOMITOXINA
<i>F. tricinctum</i>	+	+		
<i>F. sporotrichoides</i>	+	+		
<i>F. poae</i>	+	+		
<i>F. graminearum</i>			+	+
<i>F. nivae</i>			+	
<i>F. lateritium</i>		+	+	
<i>F. equiseti</i>		+	+	
<i>F. semitectum</i>		+	+	

22

TOXICIDAD DE LOS TRICOTECENOS

LD50 ORAL EN RATAS	3.8 mg/Kg
LD50 I.P. EN RATONES	5.2 mg/Kg
LD50 ORAL EN CERDO	4.0 mg/Kg

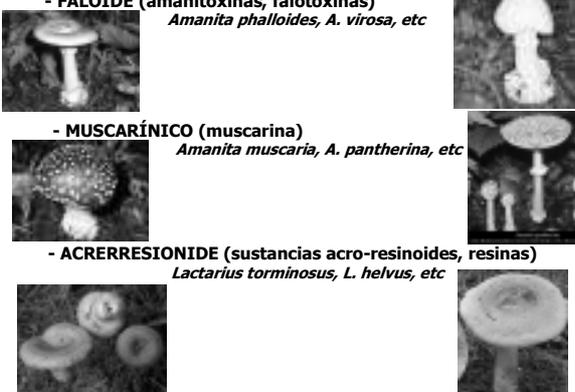
23

TEMA 33

Intoxicación por hongos superiores

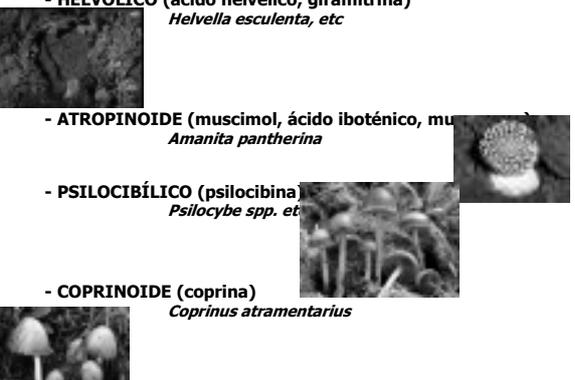
HONGOS SUPERIORES (CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES)

- **FALOIDE** (amanitoxinas, falotoxinas)
Amanita phalloides, A. virosa, etc
- **MUSCARÍNICO** (muscarina)
Amanita muscaria, A. pantherina, etc
- **ACRERRESIONIDE** (sustancias acro-resinoides, resinas)
Lactarius torminosus, L. helvus, etc



HONGOS SUPERIORES (CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES)

- **HELVÓLICO** (ácido helvético, giramitrina)
Helvella esculenta, etc
- **ATROPINOIDE** (muscimol, ácido iboténico, muscimol)
Amanita pantherina
- **PSILOCIBÍLICO** (psilocibina)
Psilocybe spp. etc
- **COPRINOIDE** (coprina)
Coprinus atramentarius



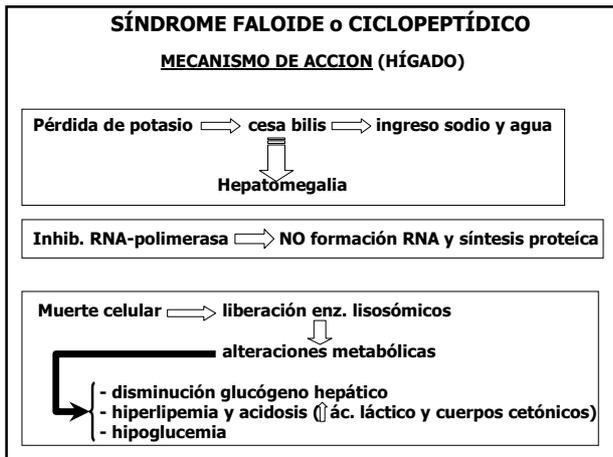
SÍNDROME FALOIDE o CICLOPEPTÍDICO
(amanitoxinas, falotoxinas)

Amanita phalloides, A. virosa, ...
Lepiota brunneoincarnata, L. cretacea, L. helveola, ...
Galerina autumnalis, G. unicolor, ...

	AMANITOXINAS	FALOTOXINAS
ESTRUCTURA	Octapéptido	Heptapéptido
ACCIÓN (EXPERIMEN.)*	Lenta (15 h)	Rápida (1-2 h)
TOXICIDAD	+++++	++
CARACTERÍSTICAS F.Q.	Resistente a 70°C	Se inactivan a 70°C
	Hidrosolubles Solubles en metanol Bajo Pm	Hidrosolubles Solubles en metanol Bajo Pm
LUGAR DE ACCIÓN	Hepatocitos, endotelios, fibroblastos, epitelio tubular	Hepatocitos
TIPOS	α-, β-, γ-, δ-amanitinas amanina o-metil-q-amanitina	faloídina, faloina, falísina, falacidina, falina B, falisacina, falacina

* Administración intraperitoneal a ratas



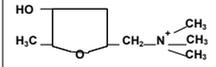




SÍNDROME MUSCARÍNICO o NEUROTÓXICO (muscarina)



Amanita muscaria, A. pantherina, A. aspersa
Clitocybe spp.
Inocybe fastigiata, ...



MUSCARINA



RESPUESTA ORGÁNICA LA ACCIÓN DE LA MUSCARINA

CORAZÓN	- Ritmo - Frecuencia - Intensidad de contrac.	BRADICARDIA REDUCIDA REDUCIDA
VASOS SANGUÍNEOS	- Coronarias - De piel y mucosas - Viscerales - Esqueléticos	DILATADOS
MÚSCULOS BRONQUIALES	- Motilidad	CONTRAIDOS
ESTÓMAGO e INTEST.	- Secreciones	AUMENTADAS
OJO	- Iris	MIOSIS
VEJIGA ORINA		VACIAMIENTO
GLÁNDULAS SALIVARES		ESTIMULADAS

SÍNDROME MUSCARÍNICO o NEUROTÓXICO

SÍNTOMAS

Alteración gastrointestinal:
vómitos y diarrea, dolor abdominal.

Aumento de secreción:
intestinal, glándulas salivares, mucosas nasal y bronquial

Profusa sudoración

Tremor y vértigo

Contracciones tetánicas

Miosis

Bradycardia

Período de latencia:
30 minutos a 4 h

Borrachera muscarínica

Evolución:

- o Curación en 2-4 días
- o Parada cardíaca

SÍNDROME ACERRESIONIDE (sustancias acro-resinoides, resinas)



Lactarius torminosus, L. helvus, ...
Russula sp.
Entoloma lividum, E. nidosorum, E. rhodopolium, ...
Boletus satanas, B. purpureus
Clitocybe olearia
etc

Período de latencia:
15 minutos a 5 h
(8 h ¿15 h?)

Digestiva: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

Cefalea, vértigo, bradicardia, disnea, postración

Graves: convulsiones y trastornos circulatorios

Aparatoso pero no grave en la mayoría de los casos.

Evolución: curación en 24-48 h

SÍNDROME HELVÓLICO o PARAFALOIDE MUSCARÍNICO
(ácido helvólico, giramitrina)



Helvella esculenta, H. underwoodi, ...
Gyromitra ambigua, G. brunnea, ...
Lepiota brunneoincarnata, ...

Período de latencia: 6-24 h

- Ác. Helvólico: hemolítica, hepatotóxica y tóxica para GR
- Giramitrina: cancerígeno (hígado de hámster)

SÍNTOMAS: vómito, diarrea, fatiga, vértigo, calambres, delirio, convulsiones, hemólisis y coma.

Mortalidad: 10 %

SÍNDROME ATROPINOIDE
(muscimol, ácido iboténico, muscazona)

Período de latencia:
30 min a 2 h

Amanita pantherina

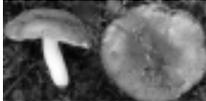
Sintomatología nerviosa: excitación, midriasis, sudoración, alucinaciones

SÍNDROME PSILOCIBÍLICO (psilocibina)

Psilocybe sp.
Russula sp.
Psathyrella sp.

Estimulación del sistema nervioso neurovegetativo: midriasis, congestión facial, vértigo, cefalea, euforia, visiones coloreadas y perturbación de la conciencia

SÍNDROME COPRINOIDE (coprina)
Coprinus atramentarius



TEMA 34

**TOXINOLOGÍA.
ZOOTOXINAS.**

Antonio Juan García Fernández

TOXINAS ANIMALES

- Sustancias tóxicas elaboradas por seres vivos y que ejercen su acción fuera de él.
- Múltiples clasificaciones:
 - **Acción:** hemolíticas, hemorrágicas...
 - **Tropismo por tejidos:** citotoxinas, hematotoxinas, neurotoxinas...
 - **Especie de la que provienen:** ictiotoxinas, batracotoxinas...
 - **Mecanismo de acción:** directo, indirecto o por acción enzimática.

POR SU MECANISMO DE ACCIÓN

- **Directo:** acción nociva inmediata por sí misma.
- **Indirecto:** acción debida al/los metabolitos.
- **Por acción enzimática:** interfieren una acción fisiológica, normalmente por bloqueo enzimático.

Características de las toxinas animales

- Complejos de sustancias que ayudan a la difusión del principio activo por el organismo (fosfolípidos, hialuronidasa, histamina, etc...)
- De naturaleza proteica \Rightarrow génicas, dependiendo de su peso molecular.
- Por inoculación a través de la piel, aunque también puede ser vía digestiva por consumo
- Para su cuantificación: DL50, DLm, DMT, Dmin Hemolítica, D. de prueba dérmica, Unidad ratón

VENENOS DE INSECTOS

- **AVISPAS:**
 - Toxina formada por 7 fracciones
 - 4 con acción hemolítica
 - Acción anticoagulante, fibrinolítica, hialuronidasa, simpaticomimética, etc...
 - **SÍNTOMAS:** trastornos alérgicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos y neurológicos.
 - **MUERTE** por hipersensibilidad

VENENOS DE INSECTOS

- **ABEJAS:**
 - En dos tipos de glándulas: de secreción ácida y de secreción alcalina
 - Compuesto por:
 - Agua en gran cantidad
 - Melitina (histamina)
 - Promelitina (precursor de la anterior)
 - Apamina (lisolecitina)
 - Enzimas (fosfolipasa A, hialuronidasa, esterasa)
 - Péptido (MCD o péptido 401)
 - Otros péptidos (secapina, terciapina, melitina F, procamina).

VENENO DE ABEJAS

- La melitina y la fosfolipasa A. Responsables de los fenómenos alérgicos del veneno.
- La apamina actúa sobre SNC.
- El MCD: aumenta la permeabilidad de los capilares y degranulación de células gigantes.
- El veneno en su conjunto posee un efecto tóxico local general. DL50, ratón: 4 microgramos/gramo.

VENENO DE ABEJAS

- **La toxicidad local.** Excitación de las terminaciones nerviosas y aumento de la permeabilidad capilar. Hinchazón, picor, enrojecimiento, entumecimiento y edema local en el lugar de la picadura. Remiten en 24 horas.
- **La toxicidad general:** Urticaria generalizada, aceleración del ritmo cardíaco, convulsiones, calambres, parálisis progresiva, respiración lenta y después irregular, hemólisis y edema pulmonar. Pueden aparecer unas horas tras la picadura o meses después.
- En los **animales sensibles:** Estado de hipersensibilidad de naturaleza anafiláctica. En casos excepcionales una segunda picadura puede llevar al coma y muerte.

VENENOS DE ARACNIDOS

■ ARAÑAS

- Hialuronidasa, proteasas y otras enzimas, así como por algunos componente no proteicos
- Necrotóxica y neurotóxica
- **DL50, ratón:** 0.68 microgramos/gramo s.c.
- **Síntomas:**
 - Dolor agudo
 - Contractura muscular
 - Lesión gangrenosa en lugar de la inoculación
 - Hemólisis
 - En casos muy graves, algunas especies pueden provocar artralgia, náuseas e incluso la muerte

VENENOS DE ARACNIDOS

■ ESCORPIONES

- Mezcla de enzimas y otros componentes no proteicos: fosfolipasa A, hialuronidasa y fosfomonoesterasa con actividad neurotóxica. Entre los componentes no proteicos posee histamina, serotonina, etc..
- **SÍNTOMAS:** intenso dolor, edema local, fiebre, salivación, náuseas, temblores, hiperkalemia, hiponatremia, trastornos respiratorios, taquicardia que después pasa a bradicardia, hipertensión para ser después hipotensión y parálisis de faringe y lengua.

VENENOS DE ARACNIDOS

■ GARRAPATAS

- La **saliva** tiene acción neurotóxica
- **SENSIBILIDAD:** Perros, ovinos, gatos y cerdo
- **Acción** hemolítica y neurotóxica sobre el SNC y nervios periféricos. Además altera la permeabilidad capilar.
- **Sintomatología:** Paralítica, con ligera fiebre, incoordinación de movimientos, dificultad respiratoria, vómitos en perro y gato. Puede llegar a la muerte. Puede provocar ataques epilépticos, sobre todo en perro.

VENENOS DE SERPIENTES

Distribución de las mordeduras por región anatómica

- 72 % en los pies y tobillos
- 14 % en los muslos
- 13% en las manos
- 1 % en la cabeza

Tipos de dentición

AGLIFA

- Los dientes maxilares poseen un tamaño relativamente uniforme
- No tienen un surco o canal para conducir secreciones
- Estas serpientes no son venenosas. Varias especies de la familia Colubridae



OPISTOGLIFA



- Tienen uno o dos dientes posteriores generalmente agrandados y acanalados a ambos lados de la mandíbula superior.
- Incluye a una amplia serie de especies de la familia Colubridae que son de moderada a seriamente venenosas .

PROTEROGLIFA

- Caracteriza a los miembros venenosos de Elapidae.
- Consiste en un par de colmillos pequeños o dientes acanalados en la parte anterior de la mandíbula superior.
- Están sujetos a un hueso maxilar con poca o ninguna movilidad y tienen un surco o canal para la conducción e inoculación del veneno .



SOLENOGLIFA



- Los colmillos inoculadores son notablemente largos y están sujetos a un hueso maxilar que permite gran movilidad.
- Sistema más evolucionado para la inyección de veneno en las serpientes.
- Incluye a todas las especies de la familia Viperidae .

- ✓ En las especies **opistoglifas**, con colmillos emplazados muy atrás en la boca y consideradas no peligrosas para el hombre, suele atribuirse el tóxico producido a la glándula parótida con funciones seguramente digestivas

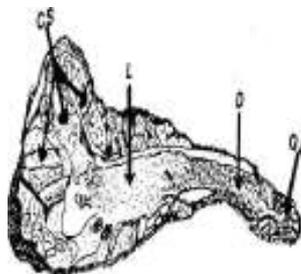


FIG.1. Glándula venenifera de Viperidae. CS= Células secretoras. L = Lumen. D = Ducto. GA =Glándula accesorias.

Ej. culebra bastarda

COMPOSICIÓN BÁSICA

- ✓ Proteínas y polipéptidos de relativamente alto peso molecular les confiere una gran viscosidad y coloración amarillenta
- ✓ Carbohidratos
- ✓ Péptidos pequeños
- ✓ Aminoácidos libres
- ✓ Aminas
- ✓ Nucleótidos
- ✓ Compuestos inorgánicos
- ✓ Elementos aniónicos y catiónicos.

- Proteolíticas:** Grandes hemorragias al desintegrar y destruir venas y arterias.
- Coagulantes y anticoagulantes:** Alteran la coagulación normal de la sangre con subsiguientes hemorragias o, por el contrario, la producción de trombos.
- Hemolíticas:** Destructivas de los glóbulos rojos, pueden producir una asfisia fisiológica.
- Neurotóxicas.** Interfieren y degradan las funciones propias del sistema nervioso. Provocan desensibilización de la zona mordida, que más tarde se transmite a otras regiones del cuerpo, caída de párpados, desorientación, dificultades respiratorias, pérdida de la coordinación muscular, alucinaciones...

Puntos a vigilar:

- Función hemodinámica
- Hematológica
- Respiratoria
- Renal
- Comportamental
- Miotoxicidad

Síntomas y Signos de
envenenamiento

Bothrópico:



Crotálico:



VÍBORAS

HOCICUDA (*Vipera latastei*)

CARNÍVORA: Pequeños mamíferos (roedores) y raramente reptiles y aves

DISTRIBUCIÓN: Toda la Península Ibérica, excepto en el norte. Falta en el Cantábrico, Galicia y Pirineos.



Su mordedura es peligrosa. Mayor o menor gravedad según las características de los individuos afectados (edad, estado de salud, sensibilidad especial, etc.), el lugar de mordedura, el tamaño de la víbora, la concentración del veneno, etc.

VÍBORAS

SEOANEI (*Vipera berus*)

DIETA: Roedores e insectos.

En España: En casi toda Galicia, zonas costeras de Cantabria, áreas de montaña del norte de León, Palencia, Burgos, Alava, Navarra y Zamora.



NO es una especie agresiva. Solamente cuando es sorprendida se provoca su intento de morder. Vive sobre todo en un clima templado, necesitando conservar su energía.

Es venenosa. Una mordedura de Berus es raramente mortal. De hecho, las picaduras de abejas se consideran más peligrosas.

VÍBORAS

ASPID (*Vipera aspis*)

DIETA: Pequeños mamíferos: ratones, aves jóvenes y lagartos. Los jóvenes comen lombrices de tierra e insectos.



DISTRIBUCIÓN: Murguía (Álava), Sierra de Aralar, valles de Basaburúa y Ultzama, Roncesvalles, zona de Irati (Navarra) y San Juan de Luz (Pirineos Atlánticos). V. aspis ocupa entonces las áreas más insoladas y abiertas; por el contrario, se recluye en los hábitats más frescos cuando coincide con V. latasti, lo que ocurre en la zona de Sedano y montes Obarenes (Burgos), Sierra de Peña (Navarra) y región de Moia (Barcelona).

El veneno es lento y muy doloroso: Coagula la sangre y destruye el epitelio de los vasos sanguíneos. Causa en sus presas hemorragias, parálisis, llegando hasta la muerte. **Es la más peligrosa de las víboras europeas, en cuanto a la toxicidad de su veneno.**

CULEBRAS

CULEBRA DE COGULLA (*Macropotodon cucullatus*)

Especie bastante agresiva. suele morder al ser acorralada. Posee dientes venenosos en la **parte posterior** del maxilar superior, con los que mata a sus presas al ser capturadas.

- No representa ningún peligro para el hombre y la mayoría de animales (la boca es muy pequeña e impide que los dientes sean empleados eficazmente).



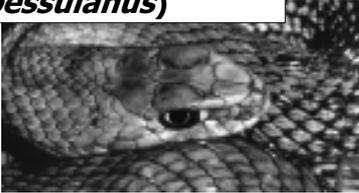
DIETA: Pequeños saurios: culebrillas ciegas, salamanquesas, eslizones y lagartijas

Es la culebra más escasa de la Península Ibérica a consecuencia de la creciente aridez en la mitad sur de la península, unido a su bajo nivel en la puesta de huevos.

CULEBRAS

CULEBRA BASTARDA (*Malpolon monspessulanus*)

Tiene la estructura inoculadora del veneno en la parte posterior de la mandíbula superior (ofidio opistoglifo).



Carácter bastante agresivo, mordiendo incluso al cuidador.

DIETA: Saurios (culebrillas ciegas, eslizones, salamanequesas, lagartijas), serpientes (culebras de herradura, de cogulla, de agua, su propia especie), mamíferos (ratones, lirones, conejos), pollos de aves.

Aunque se trata de una especie venenosa, por la disposición de su aparato inoculador, **NO** suele ser peligrosa para las personas, a no ser que se cometan graves imprudencias, como introducirle los dedos dentro de la boca.

TEMA 35

BIOTOXINAS

MARINAS

Antonio Juan García Fernández

BIOTOXINAS MARINAS

- Intoxicación alimentaria de origen no bacteriano, por ingestión de alimentos de origen animal:
 - Contenidas en dinoflagelados
 - Segregadas por el propio animal
 - Para combatir a depredadores
 - Por descomposición bacteriana

BIOTOXINAS MARINAS

■ Biotoxinas en dinoflagelados

- Intoxicación paralizante (PSP)
- Intoxicación diarreica (DSP)
- Intoxicación amnésica (ASP)
- Pectenotoxinas (PTX)
- Yessotoxinas (YTX)
- Toxinas emergentes

■ Biotoxinas de peces

- Escombrotoxina
- Tetrodotoxina (TTX)
- Intoxicación por ciguatera o ciguatoxina
- Otras intoxicaciones

Biotoxinas en dinoflagelados: Intoxicación por moluscos

Intoxicación paralizante (PSP)

- Síndrome neurotóxico
- SAXITOXINA producida por **dinoflagelados** (*Gonyaulax*, *Alexandrium*, *Pyrodinium*) y **cianobacterias** o algas verdeazuladas (*Aphanizomenon flos-aquae*)
- **Alimentos marinos contaminados:**
 - MEJILLONES, ALMEJAS, OSTRAS, BERBERECHOS, VIEIRAS, etc
 - CANGREJOS DE ARENA
 - PECES

Biotoxinas en dinoflagelados: Intoxicación por moluscos

Intoxicación paralizante (PSP)

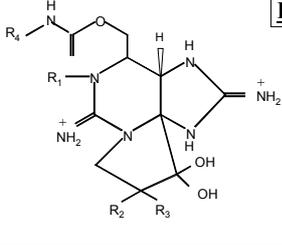
■ MECANISMO DE ACCIÓN

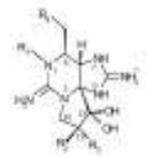
- Depresión en músculo cardíaco
- Bloqueo de canales de sodio entre mbs. nerviosas



Incidencia de PSP

Aguas costeras del Mar del Norte, Norte América, Japón y África del Sur

Intoxicación paralizante (PSP)					
					
COMPLEJO DE AL MENOS 14 TOXINAS					
tetrahidropurinas					
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ =carbamato	Constituyente PSP	Letalidad UR/mmol
H	H	H	-OONH ₂ ⁻	saxitoxina	2.045
OH	H	H	-OONH ₂ ⁻	neosaxitoxina	1.617
OH	H	OSO ₃	-OONH ₂ ⁻	gonyautoxina I	1.638
H	H	OSO ₃	-OONH ₂ ⁻	gonyautoxina II	793
H	OSO ₃	H	-OONH ₂ ⁻	gonyautoxina III	2.234

TOXICIDAD					
 <p> SO₃⁻ = sulfato NEO = neosaxitoxina GTX = gonyautoxina </p>	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Subst.
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	OH	H	H	-OONH ₂ ⁻	NEO
	OH	H	H	-OONH ₂ ⁻	NEO
	OH	H	H	-OONH ₂ ⁻	NEO
	OH	OSO ₃	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX
	H	H	H	-OONH ₂ ⁻	GTX

Carbamatos
+++

N-Sulfocarbamatos
+

Decarbamatos
++

Chemical structure of subgroups IIII saxitoxin (STX) analogs. Indicated R_i substituents apply for each component in the various subgroups.

<u>Intoxicación paralizante (PSP)</u>
<p>■ SÍNTOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Temblores, entumecimiento de boca y labios rápido que se extiende al resto de la cara y cuello. Hormigueo de dedos, dolor de cabeza y mareos. A veces náuseas y vómitos. ■ En casos moderados y severos hay parestesia en brazos y piernas, incoherencia al hablar, debilidad y dificultad respiratoria. ■ Parálisis de músculos y muerte por los problemas respiratorios

Intoxicación paralizante (PSP)

VÍAS DE EXPOSICION EN HUMANOS

A través del consumo de moluscos contaminados con la toxina

DL₅₀ I.V. 3,4 µg/Kg

DL₅₀ I.P. 10 µg/Kg

DL₅₀ V.O 263 µg/Kg

- ⚡ Absorción rápida en intestino
- ⚡ Eliminación en 90 minutos
- ⚡ Pacientes que sobreviven 24 horas se recuperan
- ⚡ No hay antídoto

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

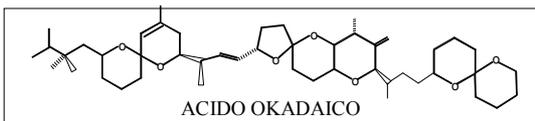
Intoxicación diarreica (DSP)

- Síndrome gastrointestinal
- **ÁCIDO OKADÁICO (OA)** y **DINOPHYSISTOXINAS (DTX1, DTX2, DTX3, DTX4)** producidas por **dinoflagelados** (*Dinophysis fortii*, *D. acuminata*, *D. acuta*, *Prorocentrum lima*)

Intoxicación diarreica (DSP)

UR: Cantidad de toxina requerida para causar la muerte a un ratón de 20 g durante un período de 48 horas

- Vómitos
- Diarrea
- **CRÓNICA:** tumores y mutagénesis



- ❖ Liposoluble
- ❖ Las toxinas DSP son compuestos lipídicos de cadena larga que contienen anillos poliéter cíclicos

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

Intoxicación amnésica (ASP)

- Síndrome neurotóxico con pérdida de memoria
- **ÁCIDO DOMOICO (AD)** producido por microalga (*Chondria armata*) y diatomeas (*Pseudonitzschia pungens* f. *multiseries*, *P. pseudodelicatissima*, *P. australis*)

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

Intoxicación amnésica (ASP)

- **SINTOMATOLOGÍA:**
 - P. incubación: < 24 horas
 - **Neurotóxicos:** pérdida de memoria, confusión, desorientación
 - **Gastrointestinales:** diarrea, vómitos

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

PECTENOTOXINAS (PTX)

- **PECTENOTOXINAS: PTX-1 a PTX-10** producidas por **dinoflagelados** (*Dinophysis fortii*, *D. acuta*)
- **EFFECTOS TÓXICOS:**
 - PTX-1 afecta al hígado
 - PTX-2 afecta al colon, pulmón y pecho

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

YESSOTOXINAS (YTX)

- **YESSOTOXINAS:** producidas por **dinoflagelados** (*P. reticulatum*, *Gonyaulax polyedra*).
Estructura lipofílica

- **EFFECTOS TÓXICOS:**

- Síntomas neurológicos
- Convulsiones y movimientos bruscos.
- Corta supervivencia

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

TOXINAS EMERGENTES

- ESPIROLIDAS
- PROROCENTROLIDAS
- GYMNODIMINAS
- PINNATOXINAS
- AZASPIRÁCIDOS

**Biotoxinas en dinoflagelados:
Intoxicación por moluscos**

NORMATIVA LEGAL

■ **Reglamento CE 853/2004**

- Paralytic Shellfish Poison: < 800 µg/Kg
- Amnesic Shellfish Poison: < 20 mg/Kg
- Ácido okadáico, dinofisistoxinas y pectenotoxinas: < 160 µg de equivalentes de ácido okadáico/Kg
- Yesotoxinas: < 1 mg de equivalentes de yesotoxina/Kg
- Azaspirácidos: < 160 µg de equivalentes de azaspirácido/Kg

Intoxicación por moluscos

MÉTODOS OFICIALES DE ENSAYO

■ **Métodos biológicos**

- Bioensayos en ratón

■ **Métodos alternativos**

- HPLC, detector fluorométrico
- Cromatografía líquida
- HPLC/MS
- Ensayos inmunológicos y funcionales como la inhibición de fosfatasa

Decisión de la Comisión 2002/225/CE

INTOXICACIONES POR PECES

- ❖ **Escombrotóxicas**
- ❖ **Tetrodotóxica**
- ❖ **Ciguatera**

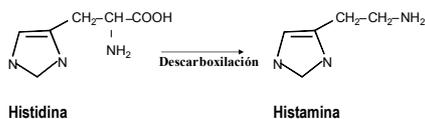
INTOXICACIONES POR PECES

ESCOMBROTOXISMO: INTOXICACIÓN POR PECES CON ALTOS NIVELES DE HISTAMINA

Scombridae: Atún, estornino

Otras especies: Sardinas, anchoas, arenques, trucha, albacora

FORMACIÓN DE HISTAMINA POR ACCIÓN DE LA HISTIDINA DESCARBOXILASA



ESCOMBROTOXISMO: INTOXICACIONES POR PECES

COMPUESTOS RESPONSABLES:

- Histamina y taurina
- Putrescina y cadaverina

P.I. 30' a 2 horas
Duración: 3-36 horas

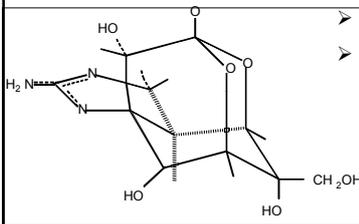
SÍNTOMAS:

- Digestivos: cólico, náuseas, diarrea y vómito
- Escalofríos y cefaleas
- Urticaria, rubor facial, eritema, prurito
- Palpitaciones, opresión torácica y broncoespasmo

TETRODOTOXINA INTOXICACIONES POR PECES

PERHIDROQUINAZOLINA

- Anhidrotetrodotoxina
- Tetrodaminotoxina
- Metoxitetrodotoxina
- Etoxitetrodotoxina
- Desoxitetrodotoxina
- Ácido tetrodónico



- ✓ Pez globo (*Sphaeroides*)
- ✓ Pez sol (*Centrarchidae*)
- ✓ Pez erizo
- ✓




<i>Sphaeroides niphobius</i>	400	1000	40	400	4
<i>S. pardalis</i>	200	1000	100	40	1
<i>S. porphyreus</i>	400	200	20	40	1
<i>S. basilwiskianus</i>	100	40	4	40	0.2

CIGUATERA INTOXICACIONES POR PECES

TOXINAS: Ciguatoxina, maitotoxina, escaritoxina

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhibidoras de la colinesterasa

SÍNTOMAS:

- **Gastroentéricos:** náuseas, vómitos y diarrea. P.I: 1-6 h
- **Neurológicos:** temblores, insensibilidad, escalofríos, fiebre, dolor muscular, sequedad de boca, contracciones abdominales, dolor de cabeza, postración, parestesias, picos y quemazón en manos y pies, parálisis de músculos respiratorios

88

TEMA 36

Toxinas bacterianas

Mecanismo de acción

Daño a membrana celular.

Unión a sup. cel. \longrightarrow enz. activa mb. cel. \longrightarrow citopl.

Ej. toxina diftérica
toxina de *Ps. Aeruginosa*
toxina de *Shigella*
toxina LT de *E. coli*
etc.

Estructura

Subunidades A y B.

A: actividad enzimática. Se une a la B (enlace disulfuro)

B: unión a receptores de superficie celular.

Clasificación

Endotoxinas - Exotoxinas

- **Endotoxinas:** Lipopolisacáridos de la membrana externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Responsables del daño directo a membranas.

- **Exotoxinas:** Proteínas de alto peso molecular o antígenos glicoproteicos de diferente estructura y mecanismo de toxicidad. Actúan sobre membranas celulares, vía receptores.

Mecanismo de daño a mb

- HIDROLISIS ENZIMÁTICA de componentes de mb.

- INSERCIÓN PÉPTIDOS de superficie activos: Solubiliz. mb.

- INSERCIÓN PARCIAL PROTEÍNAS en partes hidrof. mb.

- INSERCIÓN DE PROTEÍNAS a través de mb con formación de canales o poros.

Peligros bióticos

Microorganismos patógenos emergentes

Campylobacter: Carne inadecuadamente cocida, leche no pasteurizada, agua contaminada

Escherichia coli O157:H7: Frutas, verduras, lácteos, alimentos preparados (hamburguesas...), agua contaminada. *Reconocido en 1982.*

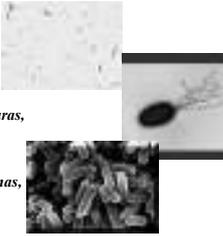
Listeria monocytogenes: Carne precocida (cecinas, vienas o salchichas), vegetales crudos, alimentos origen marino, lácteos sin pasteurizar, quesos suaves

Toxi-infecciones por:

Clostridium perfringens

Salmonella enteritidis

Staphylococcus aureus



TOXINAS BACTERIANAS QUE PROVOCAN EFECTO EN TRACTO DIGESTIVO

Diarrea: Morbilidad y mortalidad en niños
Mayor en estado de malnutrición.
Pérdidas de producción en los animales jóvenes.

A) Enterotoxinas: Toxinas que disminuyen la absorción o aumentan la secreción

- A.1. Activadoras de la adenilato ciclasa
- A.2. Activadoras de la guanilato ciclasa
- A.3. Toxinas de *Aeromonas* y *Campylobacter*

B) Citotoxinas: toxinas que alteran la estructura celular

- B.1. Toxina de *Shigella*
- B.2. Toxina de *Salmonella*
- B.3. Toxina estafilocócica
- B.4. Toxinas de *Clostridium*

TOXINAS BACTERIANAS QUE PROVOCAN EFECTO EN TRACTO DIGESTIVO

A) Enterotoxinas: Toxinas que disminuyen la absorción o aumentan la secreción

- A.1. Activadoras de la adenilato ciclasa
 - Toxina colérica (*V. cholerae*) y toxina LT de *E. coli*.
 - Antitoxina colérica...reacción cruzada
- A.2. Activadoras de la guanilato ciclasa
 - *E. coli*, *Y. enterocolitica*, *K. Pneumoniae*, *Enterobacter spp.*
 - Toxinas ST de bajo Pm. Aumento de GMPc
- A.3. Toxinas de *Aeromonas* y *Campylobacter*
 - *A. hydrophila* produce una enterotoxina LT. Aumenta AMPc pero no se neutraliza por antisuero de la toxina colérica ni se une al GM1. Producen citotoxinas
 - *C. jejuni* produce toxina colérica. Algunas cepas produce citotoxinas.

**TOXINAS BACTERIANAS QUE PROVOCAN EFECTO EN
TRACTO DIGESTIVO**

B) Citotoxinas: toxinas que alteran la estructura celular

B.1. Toxina de *Shigella*

- *S. dysenteriae* tipo 1, algunas cepas de *E. coli*.
- Citotóxica, enterotóxica y neurotóxica.
- Disentería con fiebre, dolor abdominal y tenesmo.

B.2. Toxina de *Salmonella*

- Enterotoxina similar a colérica.
- Citotoxina similar a la de *Shigella*.

B.3. Toxina estafilocócica

- Siete enterotoxinas que provocan diarrea y vómito.
- ST y resistentes a tripsina, quimotripsina, renina y papaína.
- Citotóxicas.

B.4. Toxinas de *Clostridium*

- *C. difficile*...enterotoxina y citotoxina...Tiflitis.
- *C. spiriforme*...Tiflitis. Neutralizada por *C. perfringens*.
- *C. perfringens* tipo C. beta-toxina...Enteritis necrótica.
- *C. botulinum* tipo C. Toxina C2. Enterotóxica.
