

113  
289



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

## INMUNOPROFILAXIS EN LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS (GTC): ESTUDIO RECAPITULATIVO



### T E S I S

Que para obtener el título de:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :  
**Humberto Lemus de Azcué**

Asesor: M.V.Z. Greta Ruíz Largo



México, D. F.

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
GENERALIDADES DE LA GTC.....	12
INMUNIDAD Y RESISTENCIA.....	41
INMUNOPROFILAXIS.....	66
DISCUSION.....	92
CONCLUSIONES.....	96
LITERATURA CITADA.....	97

## RESUMEN

LEMUS DE AZCUE, HUMBERTO. Inmunoprofilaxis en la gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC): estudio recapitulativo (bajo la dirección de: Greta Ruiz Largo).

La gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC) es una enfermedad infecciosa de origen viral, altamente contagiosa que afecta a los cerdos de todas las edades y se caracteriza porque los animales presentan diarrea, vómito y una elevada mortalidad en lechones lactantes.

La GTC provoca grandes pérdidas económicas debido a la elevada mortalidad de los lechones afectados y al deterioro de la condición corporal de los animales recuperados que consumen más alimento y tardan más tiempo en llegar al peso deseado, además del costo adicional que se realiza al aplicar vacunas y tratamientos.

En los últimos años la GTC se ha difundido ampliamente en el país, por lo que constituye una amenaza constante para la porcicultura nacional.

Existen tres maneras diferentes para inmunizar contra la GTC, ya sea utilizando virus vivo patógeno, virus modificado o inactivado o

virus heterólogo (peritonitis infecciosa felina, bronquitis infecciosa de las aves), sin embargo, ninguna ha demostrado ser completamente --- eficaz contra la enfermedad.

No obstante, a lo largo de esta recopilación se encontró que es deter-- minante el empleo de virus vivo de la GTC en la vacunación y que tiene que aplicarse por vía oral para desarrollar una respuesta inmune a ba-- se de anticuerpos IgA secretora, que son los más importantes en la pro-- tección intestinal de los lechones contra el virus. Para ello, es común dar licuados de intestinos de lechones afectados por GTC a las cerdas gestantes con el propósito de que protejan a sus lechones y se detenga el brote. Tal vez ésta no sea una medida práctica ya que diversos es-- tudios indican que los brotes de GTC son autolimitantes y al realizar-- la se provoca tensión en la cerda y trabajo extra. Además que tiene -- la desventaja de incluir otros gérmenes enteropatógenos en el licuado. Actualmente hay en México una vacuna que ha dado buen resultado en -- los Estados Unidos de Norteamérica, pero aún debe evaluarse bajo las condiciones propias de nuestro país.

Por último es recomendable llevar a cabo un buen programa de medidas sanitarias con la finalidad de evitar la entrada del virus en la explora-- ción.

El objetivo de este estudio recapitulativo fue el reunir la mayor can-- tidad posible de información actual referente a los diferentes métodos de vacunación existentes en forma breve y concisa, proporcionando -- al lector un conocimiento más amplio y reciente sobre la inmunopro-- filaxis en la GTC.

## 1. INTRODUCCION.

### 1.1 Situación actual de la porcicultura en México.

La industria porcina en México ha tenido un notable incremento productivo en los últimos diez años debido principalmente a factores como la importación de pie de crfa de calidad y mejoras en el diseño de construcciones y manejo de las explotaciones, lo que hace que la porcicultura sea, después de la avicultura, la línea donde existe un mayor desarrollo tecnológico (30,31).

Al modificar sus sistemas de producción, se intensificó la explotación racional del cerdo, a través de métodos intensivos de producción. Sin embargo, aún existe un número substancial de poricultores que se apegan a los sistemas tradicionales (31).

Uno de los elementos que nos indica del avance que ha tenido la porcicultura en México, es el incremento de las tasas de extracción del sector (Cuadro No. 1).

Es importante mencionar que el consumo de carne de cerdo en el país, tuvo en el año de 1981 el índice más alto, sobrepasando a la de bovino en 2.9 kg y a la de aves en 12.6 kg anuales per cápita (31) (Cuadro No. 2).

Los estados con mayor población porcina en la República Mexicana son Jalisco, Michoacán, Veracruz, Sonora y México que representan el 46% del total nacional. El inventario de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos para el número de cabe-

zas de ganado porcino en 1983 fue de 19'364 100 (31).

Para conocer la distribución de la porcicultura en México, - existe una clasificación por regiones (31), y con base a esta se -- hizo un inventario (Cuadro No. 3).

Algunos autores clasifican la distribución de los cerdos en - México según las condiciones ecológicas del país en zona árida, zo - na templada y zona tropical. En esta clasificación se incluyen los - mismos estados que en la clasificación por regiones (30).

Ahora bien, las explotaciones porcinas según su grado de tec - nificación se clasifican en tres tipos de explotaciones (17, 30, 31).

- a) Explotaciones tecnificadas.- Se caracterizan porque se ma - nejan como verdaderas empresas. Las instalaciones son - de lo más moderno y funcional, tienen asistencia técnica especializada lo que hace que tengan mejores resultados - en producción, eficiencia y por la calidad del ganado pro - ducido obtienen los mejores precios en el mercado.
- b) Explotaciones semitecnificadas.- Son las más frecuentes - en nuestro país, operan bajo sistemas tradicionales no -- muy eficientes.
- c) Explotaciones familiares o de traspatio.- Este tipo de ex - plotación es clásica en el sureste del país y se puede -- considerar como alcancía de los campesinos. No tienen --

ningun control, los animales son de baja calidad y productividad, pero a pesar de ésto las hembras que paren presentan baja mortalidad de sus crías. Este tipo de explotación difícilmente puede modernizarse a corto plazo, pero es necesario analizarla y apoyarla con bases diferentes a las que se tienen con los otros tipos de explotaciones dada -- su importancia socio-económica en nuestro país (30).

La productividad de las explotaciones porcinas está relacionada con el tipo de explotación, existiendo una amplia gama de indicadores de su productividad. Por ejemplo, en las granjas con mayor tecnología se ha podido llegar a obtener más de dos partos -- por hembra por año, con ocho cerdos por parto listos para el mercado a una edad de seis meses y con un peso de 95 kg. En cambio en las granjas de tipo familiar se puede obtener un parto y medio por hembra al año con cuatro o cinco cerdos listos para el -- mercado con un peso de 70 kg a los ocho meses de edad. El re-- resultado de esta situación nos arroja una media nacional baja con - respecto al potencial existente en esta actividad (30).

Aunque la porcicultura ha mantenido un incremento consis--tente durante los últimos años, basado en el análisis constante de sus sistemas y a la implementación de programas de investiga---ción para corregir sus deficiencias, todavía presenta grandes problemas de organización y dependencia tecnológica (30,31). Existen muy pocas empresas que sigan un programa adecuado para la se--



lección de reemplazos o para la venta de pie de cría, y cuando lo hacen se basan únicamente en el fenotipo, ya que no cuentan con programas de mejoramiento genético y selección con base a cualidades productivas o de pruebas de comportamiento (17,30). Además la importación irracional de subproductos porcinos, tales como manteca, patas, cabezas y vísceras, y la notable disminución en la demanda de este insumo por la falta de poder adquisitivo del consumidor, producen mermas a la porcicultura (17).

Otro gran problema que perjudica la economía de los poricultores es precisamente la presencia de enfermedades infecciosas, siendo la gastroenteritis transmisible de los cerdos, junto con el cólera porcino y la enfermedad de Aujeszky, las enfermedades infecciosas que mayores pérdidas ocasionan a nivel nacional (36).

La gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC) provoca grandes pérdidas económicas debido a la elevada mortalidad de los lechones afectados y al deterioro de la condición corporal de los animales recuperados que consumen más alimento y tardan más tiempo en llegar al peso deseado (22,75,87), además del costo adicional que se realiza al aplicar vacunas y tratamientos (22,37,75,107).

Generalmente se ha considerado que se pierden las ganancias de un mes, debido a que en un gran número de casos, la duración del brote es de un mes siendo autolimitante, es decir, que las cer

das adquieren inmunidad con la infección durante este periodo y se detiene el brote (21, 22).

La GTC vuelve a presentarse en las granjas en forma cíclica aproximadamente cada dos años (21, 87). Este ciclo podría guardar cierta relación con el tiempo de duración de las hembras dentro de las granjas de producción intensiva, ya que éstas permanecen de 2.6 a 3.2 partos, lo que coincide con un periodo de uno y medio a dos años y después son reemplazadas por hembras primíparas, que tal vez no tengan experiencia inmunológica contra el virus de la GTC, por lo que son altamente susceptibles de enfermar al ponerse en contacto con hembras adultas eliminadoras del virus (87).

Por otra parte los animales de una granja que tuvo GTC, son portadores y esto dificulta la venta como sementales o vientres para reposición (21).

Resulta obvio que las pérdidas económicas de un brote de GTC son importantes, por lo que deben tomarse medidas preventivas y sanitarias que sean lo más eficientes posibles.

**CUADRO 1.**  
**Inventario porcino y extracción en el país (1972-1983)**

<b>Año</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
1972	11,372.1	-----	8,290.8	-----	72.9
1973	11,742.9	3.26	9,189.7	10.84	78.3
1974	12,312.5	4.85	10,199.1	10.98	82.8
1975	13,179.4	7.04	11,344.8	11.23	86.1
1976	14,096.7	6.96	12,619.3	11.32	89.6
1977	14,814.3	5.09	13,891.2	9.99	93.8
1978	15,534.3	4.86	14,875.7	7.09	95.8
1979	16,233.4	4.50	15,930.7	7.09	98.1
1980	16,890.0	4.04	17,058.3	7.08	101.0
1981	17,512.2	3.98	17,825.6	4.50	101.5
1982	18,095.7	3.04	18,602.4	4.36	102.8
1983	19,364.1	7.01	20,216.1	8.67	104.4

- A** Inventario porcino
- B** Incremento anual del inventario porcino (%)
- C** Sacrificio de porcinos (miles de cabezas)
- D** Incremento anual del sacrificio de porcinos (%)
- E** Tasa de extracción de porcinos (%) (C/A)

Fuente: Análisis y perspectiva de la porcicultura en México  
 Síntesis Porcina, 5 (1), 1986.

**CUADRO 2.**  
Consumo de la carne de cerdo de 1972 a 1981.

Año	Bovinos		Ovinos		Aves		Porcinos		Caprinos	
	Nacional (ton)	Percápita (kg)	Nacional (ton)	Percápita (kg)	Nacional (ton)	Percápita (kg)	Nacional (ton)	Percápita (kg)	Nacional (ton)	Percápita (kg)
72	582314	10.723	21008	0.387	2175517	4.005	581168	10.802	28006	0.516
73	635298	11.313	21001	0.374	2300089	4.097	651967	11.610	27832	0.496
74	685741	11.818	20892	0.360	249221	4.295	730909	12.596	27882	0.481
75	758486	12.660	21595	0.344	269801	4.503	813777	13.583	27969	0.467
76	772866	12.505	20702	0.335	289149	4.678	921012	14.902	28075	0.454
77	787922	12.369	21049	0.330	310786	4.879	1020301	16.017	28248	0.443
78	831404	12.675	21606	0.329	336191	5.125	1099422	16.761	28801	0.439
79	950991	14.093	12660	0.336	367507	5.446	1192957	17.679	29595	0.439
80	1016500	14.658	13115	0.333	400958	5.782	1279493	18.451	30305	0.437
81	1133833	15.920	25294	0.335	441231	6.195	1341582	18.837	32579	0.457

Fuente: Análisis y perspectiva de la porcicultura en México  
Síntesis Porcina, 5 (1); 9-14 (1986).

**CUADRO 3.**  
**Inventario de cerdos por regiones de México en 1970 y 1980.**

Regiones	1970		1980	
	Inventario (miles de cabezas)	% total Nacional	Inventario (miles de cabezas)	% total Nacional
Noroeste: (B.C.N., B.C.S., Sonora, Sinaloa, Nayarit)	777.1	7.8	2033.1	12.0
Norte: (Chihuahua, Coahuila, N.L., Durango)	765.4	7.7	957.7	5.7
Norte Centro: (Aguascalientes, S.L.P., Zacatecas)	629.2	6.3	902.0	5.3
Centro Oeste: (Guanajuato, Jalisco, Michoacán)	2074.2	20.8	5170.0	30.6

Continua...

CUADRO 3.  
(continuación)

Regiones	1970		1980	
	Inventario (miles de cabezas)	% total Nacional	Inventario (miles de cabezas)	% total Nacional
Centro: (D.F., Hidalgo, Morelos, Puebla, Querétaro, Edo. de Méx., Tlaxcala)	1979.6	19.9	3386.5	20.1
Pacífico Sur: (Chiapas, Colima, Guerrero, Oaxaca)	1949.6	19.6	2036.6	12.1
Península de Yucatán: (Campeche, Q.Roo, Yucatán)	227.4	2.3	389.9	2.3
Golfo de México: (Tabasco, Tamaulipas, Veracruz)	1512.9	15.2	2012.2	11.9
<b>TOTAL NACIONAL:</b>	<b>9970.4</b>	<b>99.6</b>	<b>16888.0</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Análisis y perspectiva de la porcicultura en México  
Síntesis Porcina, 5 (1): 9-14 (1986).

## 2. GENERALIDADES DE LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS.

### 2.1 Historia.

La GTC fue reportada por primera vez en el año de 1946 - por Doyle y Hutchings en el oeste medio de los Estados Unidos, - quienes demostraron su etiología viral (32, 34, 52, 75, 81, 102). Posteriormente, Shanks en 1953 describió una enfermedad en los lechones de Escocia similar a la GTC. El primer caso registrado - en Inglaterra fue reportado por Goodwin y Jennings en 1958, aunque como indican Gibson y Harris (1963) la enfermedad probablemente - se presentó en Anglia del Este en 1956 (75, 102). Sasahara y col., reportaron la presencia de GTC en el Japón y el virus aislado resultó antigénicamente similar al virus que aislaron en Estados Unidos de Norteamérica (75).

En México se diagnosticó la GTC por primera vez en el año de 1965 de un brote en el estado de Michoacán, detectado por el -- Laboratorio Central de Diagnóstico de Palo Alto (87). Ese mismo - año hubo brotes en diferentes zonas del país, los cuales siguieron presentandose en los años subsecuentes.

En 1969 la enfermedad se extendió prácticamente en todo el - país. En este año se estudiaron siete brotes y en cinco de ellos, - hubo antecedentes de compra o reingreso de animales provenientes de la I Exposición Nacional de Porcicultura, celebrada en la ciudad

de León, Guanajuato. En los brotes restantes, personas relacionadas con la granja asistieron a dicha exposición (87).

Olgufn en 1970, aisló el virus de la GTC en brotes ocurridos en la ciudad de México y en San Martín Texmelucan, Puebla (75,87).

En 1974 se registraron brotes aislados en diversas partes -- del país. En 1975, se presentaron nuevamente brotes en todo el -- país, apareciendo la GTC en el estado de Sonora, considerado para entonces como libre de un sinnúmero de enfermedades prevalentes en las áreas centrales del país (87).

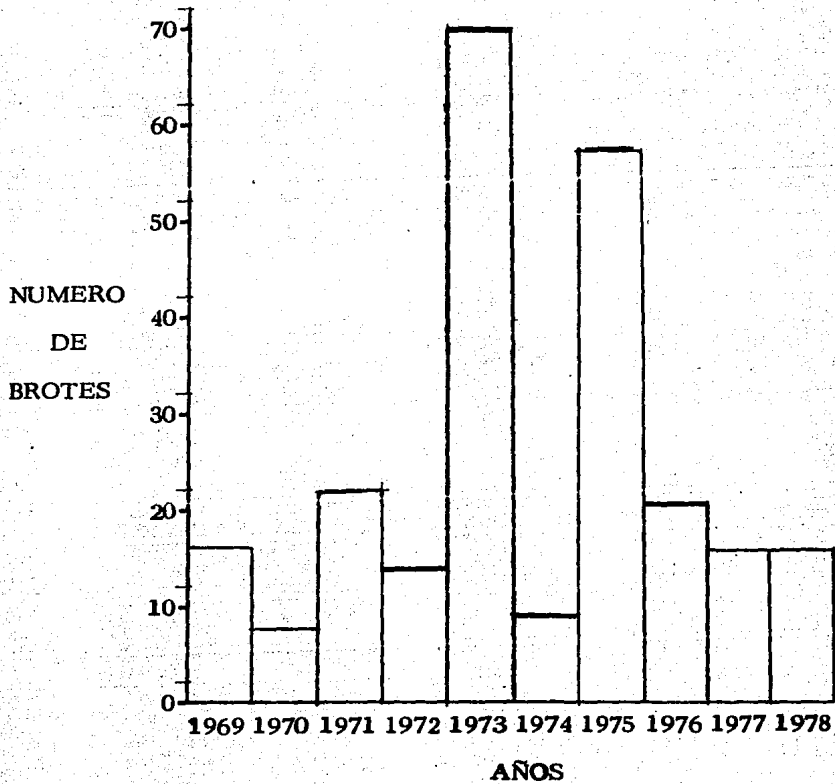
Para 1977, en la zona del Bajío la enfermedad se consideraba enzootica, razón por la cual no se reportaron varios brotes o-- curridos en forma explosiva, y por este motivo la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de la Dirección General de Sanidad Animal perteneciente a la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, tuvo un bajo registro de los casos presentados durante -- ese año (Figura 1). Este mismo año causó alarma entre los produc-- tores porcinos de Monterrey la aparición de brotes muy severos -- de GTC, en más del 60% de la población porcina de la zona, y deg-- de entonces se comienza a observar en las grandes explotaciones -- porcícolas, manejadas bajo el sistema de parición continua la pre-- sencia de GTC no clásica y su manifestación insidiosa y atípica (87).

Finalmente en 1979, en el estado de Sonora, la GTC comen-- zó a ciclar con brotes de cuatro años, después de su primera pre-- sentación (87).



Figura 1.

Brotos de GTC reportados de 1969 a 1978 en la  
República Mexicana (87).



Actualmente la gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC), se encuentra distribuida ampliamente en las principales áreas porcícolas de América, Europa y Asia (34).

## 2.2 Etiología.

La gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC) es causada por un virus que pertenece al grupo de los coronavirus (40, 41, 55, 65, 66, 75, 102). Su forma es esférica y presenta proyecciones separadas en forma de pétalo, su diámetro oscila desde los 100 hasta los 160 nm (55, 65, 102). Las proyecciones tienen 24 nm de largo con un diámetro aproximado de 10 nm en su porción distal (porción más ancha) y están unidas al virión por un delgado segmento (75). Morfológicamente es similar a una corona al observarse al microscopio electrónico, de ahí su nombre dentro de la clasificación viral.

Los coronavirus tienen la característica de presentar una membrana protectora constituida por glicolípidos, que varía en su constitución dependiendo del tipo de células donde se cultivan, ya que algunos de los glicolípidos de la célula huésped pueden integrarse a la membrana viral (55, 82). Por esta razón, es probable que las cepas del virus de la GTC aisladas en cultivos celulares o en células epiteliales de lechones, presenten diferencias antigénicas (75).

El genoma está constituido por una cadena simple segmentada de ARN, que se puede aislar como un componente de 60 a 70 S, disociable en 35 S y 4 S al calentarse a 60 grados centígrados (75).

Envolviendo al genoma están los capsómeros, que son polipéptidos virales. El virus de la GTC presenta varios polipéptidos, los principales son: el polipéptido viral 1 con un peso molecular de 200 000 daltons, es una glicoproteína sulfatada que se encuentra en las proyecciones como la única proteína de la superficie del virión; y el polipéptido viral 2 que es una glicoproteína de 50 000 daltons rica en arginina, por lo que es probable que esté asociada con el ARN (75).

Garwes y Reynolds, utilizando la prueba de electroforesis en contraron cuatro principales polipéptidos estructurales en un coronavirus canino, tres de los cuales estaban estrechamente relacionados con los polipéptidos virales del virus de la GTC (41).

Existe una estrecha relación antigénica entre el virus de la GTC, el virus de la peritonitis infecciosa felina (PIF) y un coronavirus canino (CC) debido a determinantes antigénicos comunes en las tres principales proteínas componentes del virión (55).

El virus de la GTC es termolábil (64), conforme la temperatura es más alta el tiempo que tarda en inactivarse el virus es menor (Figura 2). Es inactivado con fenol al 0.5%, con formalina al -

0.05%, con solventes de lípidos, con etileter al 20% y con clorofor-  
mo. Se inactiva parcialmente con desoxicolato de sodio al 0.1% --  
durante una hora (75). En cuanto a su estabilidad en un pH ácido, -  
hay un efecto notable en la infectividad del virus al desafiarlo du-  
rante 30 minutos a un pH de 3.0, ya que la estabilidad del virus -  
no se ve influenciada por el número de pases que tenga en cultivo  
celular (65).

Las cepas virulentas del virus de la GTC son más estables  
a pH ácido (2.0) y a las proteasas intestinales, que las cepas a--  
tenuadas del virus (25).

Aynaud y col., realizaron experimentos con dos mutantes de  
la cepa D-52 del virus de la GTC (cepa atenuada de bajo pasaje --  
en cultivo celular), e indicaron que estas mutantes fueron más es-  
tables a un pH de 2.0 y a las proteasas intestinales que la cepa -  
original por lo que sugieren la utilización de estas mutantes para -  
la inmunización (2,5).

El virus de la GTC es sensible a los rayos gamma, después  
de exponer una porción de piel de cerdo infectada experimentalmen-  
te con virus de la GTC a éstos (20).

El virus puede aislarse de intestinos de animales que hayan  
muerto de GTC mediante la inoculación oral a lechones de uno a -  
cinco días de edad. Estos desarrollan los signos clínicos caracte--

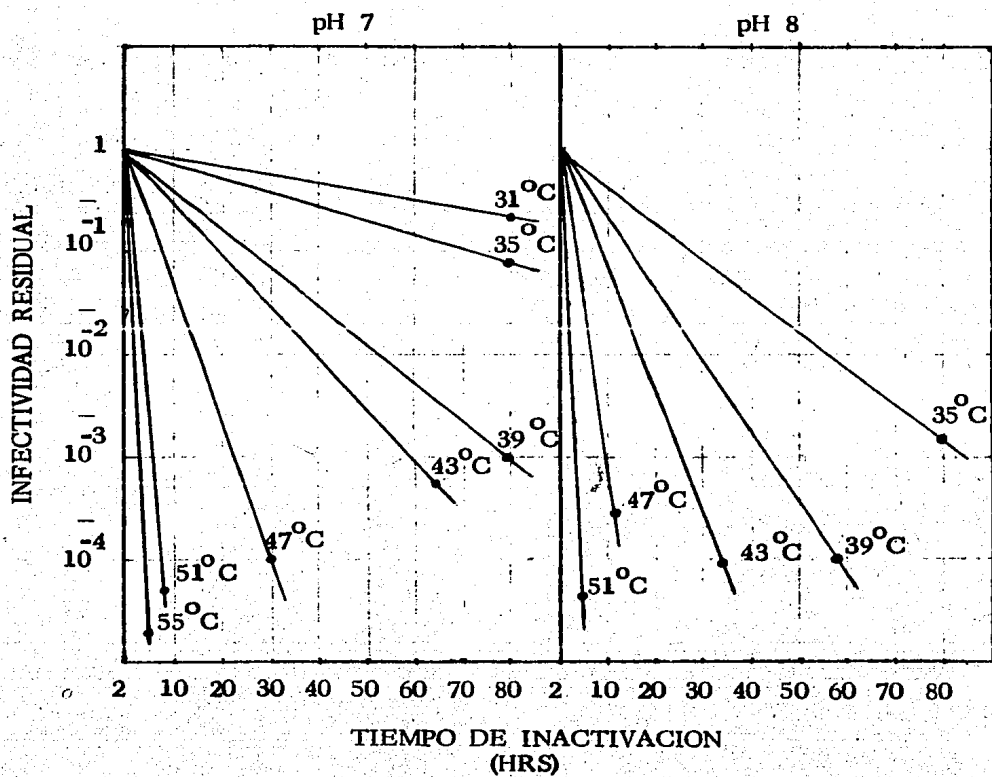
rfsticos de la enfermedad y el virus se reaisla nuevamente de su in--  
testino delgado. El inconveniente es que si los lechones no son li--  
bres de patógenos específicos, se puede contaminar la cepa aislada  
con otros virus tales como los rotavirus (75).

Otra forma de aislarlo es mediante cultivos celulares, sien--  
do los más comunes los cultivos primarios de riñón de cerdo, de -  
riñón de perro, de tiroides de cerdo, de glándulas salivales de ceru  
do y de testículos de cerdo (75). Generalmente el virus cuando se  
logra aislar no es citopatógeno, por lo que se le tienen que dar va  
rios pases ciegos hasta que lo sea. El efecto citopático observado  
es el aumento de volumen de las células, pérdida de la refractabi-  
lidad, el citoplasma se granula y las células se desprenden del vi-  
drio y se rompen (40,75). La mayoría de los cambios en la célula  
son citoplásmicos, aunque se ha descrito que ocurre una condensa-  
ción del material nuclear seguida por un agrupamiento de la croma  
tina alrededor de la zona periférica del núcleo.

Beloposka y Motovski, aislaron el virus de la GTC usando -  
una línea celular de riñón embrionario de cerdo e indicaron que fue  
necesario hacer un pasaje alterno en cultivo celular y en cerdos --  
para mantener la virulencia del virus (11).

Figura 2.

Inactivación termal de un coronavirus (GTC) (64).



### 2.3 Epizootiología.

Al comenzar un brote, se ha observado que en la mayoría de los casos se inicia en los animales de engorda o destete difundiendo rápidamente. Debido a que esta población está en íntimo contacto, se incrementa la cantidad de virus circulante en la granja (76, 77, 78, 87).

El virus se transmite dentro de una granja a través de heces infectadas, entonces cualquier objeto que mueva las heces contaminadas, como son escobas, botas, palas y carretillas, lo va a difundir (75, 76, 102). El cerdo adquiere la infección por vía oral aunque se considera que la vía respiratoria a través de aerosoles también es muy importante (52, 102).

Cuando se presenta un brote, casi siempre hay antecedentes de introducción de animales nuevos a la granja o movimiento de personas dentro de ella, como pueden ser veterinarios, compradores o visitantes (21, 76, 87). Esto pudiera tener relación de porqué se inician los brotes en las zonas de engordas o destetes, ya que ahí es generalmente donde se alojan los animales recién adquiridos o donde hay un mayor movimiento de personas. Además de que son los animales más expuestos en las granjas ya que se encuentran cerca de la zona de embarque (52, 76, 87).

Después de afectar a los animales de engorda y destete el virus pasa a las maternidades, donde provoca una mortalidad del

100% en lechones menores a las dos semanas de edad (75, 76, 77, 78, 87) y es en este momento cuando se diagnostica la GTC (21, 76, 77).

Se considera que las maternidades son las últimas zonas en afectarse porque son los lugares más aislados en una granja y se tiene un control sanitario más estricto (78). En la figura 3, se muestra esquemáticamente cómo se difunde el virus y el establecimiento de la inmunidad en el pie de cría (77).

Durante un brote, se afectan los animales de todas las edades (morbilidad del 100%), aunque no se presentan formas severas de la enfermedad a excepción de los lechones menores de 15 días de edad y de las cerdas primerizas (76, 87).

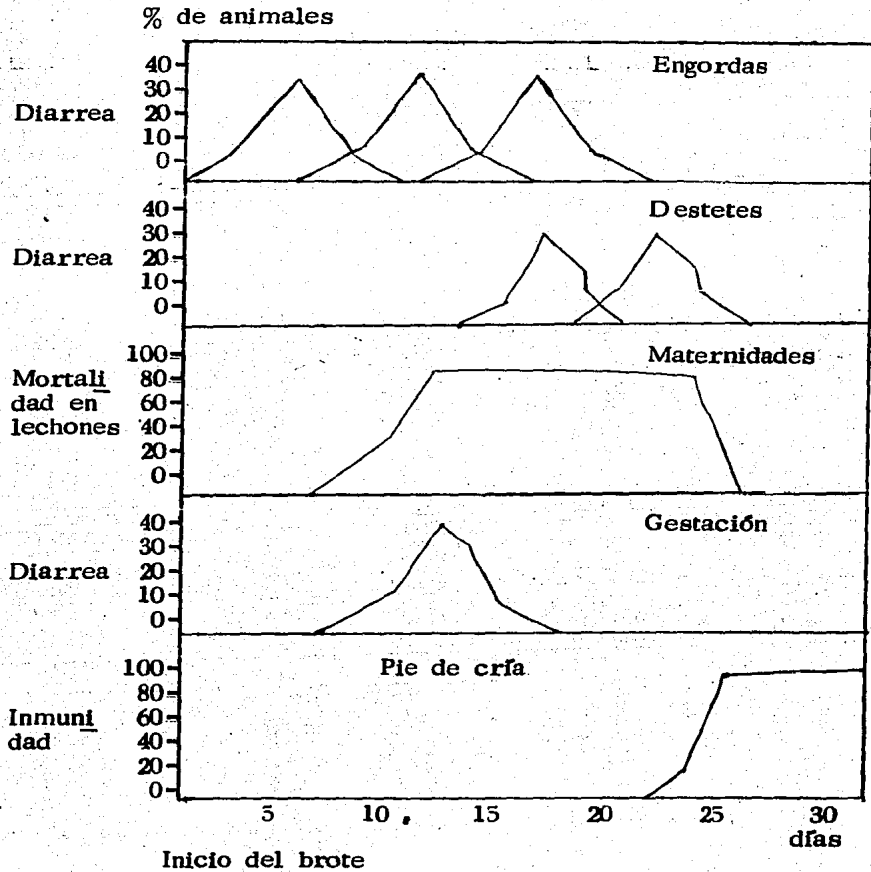
Los brotes se presentan con mayor frecuencia durante los meses fríos (de octubre a marzo) que es cuando los animales tienden a agruparse más por el clima (53, 77, 87, 102), aunque algunos casos de GTC enzoótica pueden presentarse durante el verano (44). Además la baja temperatura ambiental permite al virus de la GTC vivir largos periodos en el medio ambiente (102).

En general los brotes tienen una duración de tres a cuatro semanas (75, 76, 77, 78, 87). La GTC sólo se detiene en las maternidades hasta por lo menos 15 días después de que empezó la enfermedad, debido a que éste es el lapso que tardan en inmunizarse las hembras que están gestantes (74, 76, 77). Aunque la mayoría de los investigadores mencionan una duración de aproximadamente tres



Figura 3.

Difusión del virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos en una granja y establecimiento de la inmunidad en el pie de cría (77).



semanas, siendo autocontrolable (21, 76, 77, 102), por lo tanto, no es necesario inmunizar a las hembras pues aún sin esas medidas el brote se detiene (77).

Una explicación al fenómeno de autolimitación es que al difundirse el virus se establece una inmunidad sólida en el hato y al no haber animales susceptibles el virus no puede circular y el brote se detiene (21, 76). Un brote puede durar más tiempo al administrar licuados de intestino por vía oral a cerdas gestantes, ya que pueden contener poca cantidad del virus, provocando una respuesta inmune muy débil que no es suficiente para contener el brote (74, 76, 77).

Después del brote el 95% de los animales quedan inmunes (22, 77). Se ha determinado que al mes de ocurrido el brote, el 100% de los animales tienen títulos elevados de anticuerpos (21).

La frecuencia con la cual se vuelve a presentar el brote en una granja oscila entre los dos años, y quizá esté relacionada con el tiempo de duración de las hembras en las explotaciones intensivas (87). Algunos autores mencionan que puede no volver a ocurrir un brote (77). En un estudio de los brotes, se determinó que el nivel de inmunidad del hato en los diferentes grupos de animales, era obteniendo el 80% de hembras inmunes al año después del brote, no encontrando ninguna hembra inmune a los dos años (77). Estos estudios apoyan en cierta forma la ciclicidad de los brotes ya que dos

años después de un brote los animales son susceptibles. En cuanto baja la inmunidad del hato el virus exagera su patogenicidad y se presenta un brote nuevamente; con el tiempo el virus desaparece de la granja (43).

Las hembras afectadas de GTC protegen a sus lechones --- por lo menos durante los tres partos siguientes (año y medio), - transmitiendo la inmunidad en forma pasiva a los lechones (76, 77, 86).

La permanencia del virus en el hato puede deberse a ani--- males portadores, hospedadores de otras especies o a intestinos - congelados de lechones muertos de GTC utilizados para la inmuni- zación contra esta enfermedad (75, 102). Además los intestinos con- gelados pueden ser fuente de virus para un nuevo brote (76).

Se ha indicado que es muy probable que cerdos adultos, cer- dos de engorda y cerdos parcialmente inmunes sean reservorios del virus de la GTC y posiblemente a través de pases continuos entre - cerdos infectados y susceptibles el virus permanezca en el hato - (78). Otra posibilidad es que la presencia de coproanticuerpos puede enmascarar la liberación del virus en el tracto gastrointestinal, di- ficultando la identificación de portadores del virus (45).

Algunos reportes indican que el tiempo durante el cual es e- liminado el virus por un cerdo infectado varía desde los 30 a más

de 100 días (75). Hogg, menciona que los cerdos que se han recuperado de GTC pueden eliminar el virus por los pulmones durante -- 143 días después de la infección inicial (52).

Entre los animales que pueden actuar como vectores y transmitir el virus se nombran los estorninos, los perros e insectos -- como las moscas (21, 44, 102). Los perros aparentemente sanos pueden ser una fuente de virus para los cerdos susceptibles en las -- granjas (62).

En cuanto a la mosca doméstica, se sabe que es un portador mecánico del virus actuando como vector en los meses de verano, pero además éste tiene la capacidad de replicarse dentro de la mosca y posteriormente ser eliminado (44).

Existe una forma enzoótica de la GTC que es más benigna y se observa principalmente en granjas donde siguen un programa de pariciones continuas, o donde constantemente se están comprando -- cerdos de engorda que se incorporan al hato (44, 52).

La GTC enzoótica se presenta en forma cíclica, con elevada morbilidad y baja mortalidad en lechones de dos a cuatro semanas de edad y cuando se aísla el virus, éste no es muy patógeno (44, - 52, 63). El virus puede tornarse enzoótico al no establecerse una -

inmunidad sólida en el hato, ya que puede ser transmitido en animales parcialmente inmunes (63,77,102).

#### 2.4 Patogenia.

La forma más común para adquirir la enfermedad quizá sea mediante la ingestión del virus, aunque algunos autores indican que también puede transmitirse a través del aire en espacios confinados (45,75). Después de entrar al organismo el virus pasa por el estómago resistiendo el pH ácido y por el duodeno donde resiste -- la acción de la tripsina, hasta infectar las células epiteliales de -- las vellosidades intestinales de la última porción del duodeno y de la totalidad del yeyuno e ileon (1,33,45,72). Probablemente no afecte la parte anterior del duodeno por las lipasas que contiene la bilis. Así mismo, no afecta el epitelio localizado sobre las placas de Peyer, infectando sólo muy pocas células epiteliales a este nivel -- (45).

Se ha encontrado una mayor concentración del virus en el yeyuno de los cerdos infectados. También se ha aislado en otros órganos aparte del intestino delgado, como son mucosa nasal, tonsilas, tráquea, pulmones y riñones, y se han encontrado bajos títulos en otras vísceras y en la sangre (45,75).

Las células epiteliales de las vellosidades intestinales tienen como función la absorción y digestión de la mayoría de los consti--

tuyentes de la dieta, así como el flujo de agua y electrolitos entre el lumen y la circulación (45,73).

Al infectar las células epiteliales de las vellosidades intestinales, comienza la replicación viral en el citoplasma de la célula. El virus entra por pinocitosis (45) o mediante microcanales localizados en la zona apical de la célula (75,98). La replicación se realiza dentro de vesículas formadas a partir de la membrana celular (45), donde también se lleva a cabo la maduración de numerosas partículas virales por medio de proyecciones de la membrana trilaminar de las vacuolas, hasta su posterior liberación al lumen intestinal mediante la degeneración celular (45,98). Este proceso tarda alrededor de cinco horas y el ciclo se vuelve a repetir hasta causar la condición descrita como atrofia de las vellosidades (45).

Se ha replicado el virus de la GTC en macrófagos alveolares mantenidos "in vitro", aunque no hay evidencias de su replicación en lechones vivos (66).

Pensaert, encontró una sustancia con características de interferon, que inhibía la replicación viral, pero su actividad nunca fue muy elevada. Concluyó que la acción de la sustancia no era lo suficientemente rápida para prevenir la destrucción masiva de las células epiteliales pero ayudaba a la refractabilidad de las células regeneradas contra la infección viral (75).

Después de varios ciclos de replicación se observa una mar-

cada atrofia de las vellosidades, habiendo una disminución en su tamaño con relación a las criptas de Lieberkühn, siendo la relación normal de 7:1 llegando a tener una relación de 1:1 (75). Al haber destrucción del epitelio de las vellosidades, hay una proliferación de las células epiteliales de las criptas de Lieberkühn reemplazando a las vellosidades atrofiadas. Las células de las criptas tienen una función secretora y es probable que esta función aumente proporcionalmente con su proliferación a pesar de tratarse de células indiferenciadas por la rapidez de su división (33, 45, 72, 73).

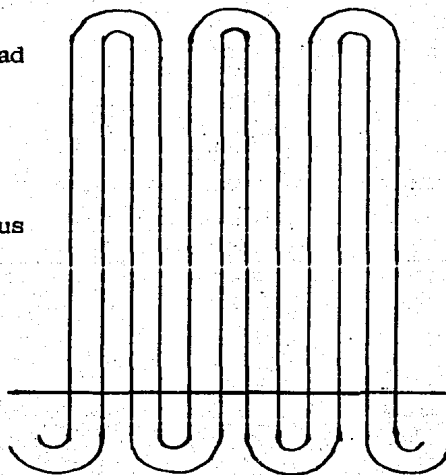
La atrofia de las vellosidades causa una notable disminución de la superficie de absorción, lo mismo en la capacidad de absorción como en la digestión enzimática (42, 72, 75), como está esquematizado en la figura 4. Es marcado el decremento en la absorción de grasa, glucosa, sodio, hierro y clortetraciclina, existiendo poca o nula actividad enzimática de la lactasa, fosfatasa ácida y alcalina, adenosintrifosfatasa y deshidrogenasa succínica (72, 75). El material alimenticio que no es digerido ni se absorbe, permanece en el lumen intestinal reteniendo agua por actividad osmótica, lo mismo que el alimento fermentado por la flora del intestino grueso que aumenta el número de partículas activas osmóticamente, contribuyendo con la presentación de diarrea (33, 45, 72, 73). La fermentación microbiana provoca un pH ácido en las heces (73).

Figura 4.

Esquema de las alteraciones intestinales que ayudan a la presentación del síndrome de mala absorción en la gastroenteritis transmisible de los cerdos (75).

Proporción  
cripta-vellosidad  
1:7

Zona de creci-  
miento del virus  
de la GTC



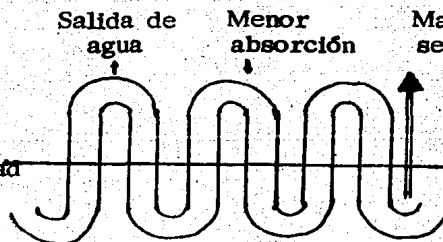
Vellosidad

- absorción de
- nutrientes
- produce enzimas digestivas

Cripta

- reemplaza a las células epitelia-
- les
- actividad secreto-
- ra

Proporción  
cripta-vellosidad  
1:1



Salida de  
agua

Menor  
absorción

Mayor  
secreción

Vellosidad

- disminución con-
- siderable de la
- digestión y absor-
- ción de nutrientes

Cripta

- hiperplasia celu-
- lar y aumento de
- la secreción



La hipersecreción de las células epiteliales de las criptas, - también contribuye en la presentación de diarrea (33, 45, 73).

Estudios realizados inoculando el virus de la GTC en fetos de 70 a 90 días de gestación indican que provoca atrofia de las vellosi-  
dades y su posterior recuperación. No se han reportado alteracio--  
nes teratológicas (88).

En el colon es posible que se estimule también la secreción por la presencia de sales biliares que no son absorbidas por el ---  
ileon, y por la fermentación microbiana que eleva la cantidad de --  
ácidos grasos (73, 75).

Las consecuencias fisiopatológicas de la diarrea son cambios en el balance de fluidos y electrolitos (33), hay deshidratación y --  
acidosis metabólica, hipoglicemia y posiblemente una función car--  
diaca anormal debido a hipercalcemia (75).

## 2.5 Signos Clínicos.

Los signos clínicos se observan en la GTC después de un periodo de incubación que varía de 16 a 72 horas dependiendo de la cantidad de virus infectante, patogenicidad del virus y edad del animal (45, 52, 75). Por lo tanto, las diarreas que se presentan en cerdos menores de 16 horas de edad no son causadas por el virus de la GTC, frecuentemente se deben a colibacilosis. El virus se excreta desde las 24 horas postinfección por orina, heces y aerosoles diseminándose rápidamente (52, 75).

En lechones menores de dos semanas de edad es común observar diarrea profusa de color amarillento, vómito, deshidratación, debilidad y muerte (33, 52, 88, 102, 107). Debido a la deshidratación, los lechones presentan una sed intensa. La pérdida de líquidos además les causa una rápida disminución de peso (52). Hay hipotermia por lo que los cerditos se amontonan y también se ven con el pelo hirsuto y sucio por la diarrea (75).

En las lechoneras de cerdos afectados hay un notable olor a leche agria y pueden observarse vómitos blanquecinos en el piso y en la cama húmeda por la diarrea (52, 75).

Los lechones mueren en un lapso de dos a siete días después de que aparecen los signos clínicos (52, 75).

Las cerdas lactantes, principalmente primerizas, pueden presentar diarrea, vómito, fiebre, anorexia y agalactia (52, 75).

Los cerdos mayores de tres semanas de edad presentan signos más benignos como son diarrea y anorexia ligeras y muy baja mortalidad (52, 102). Y finalmente, en los cerdos adultos puede llegar a observarse sólo una diarrea muy ligera (75).

## 2.6 Alteraciones Patológicas.

### 2.6.1 Lesiones macroscópicas.

Las lesiones son más pronunciadas en los lechones más jóvenes. Es común encontrarlos emaciados y deshidratados. El estómago está lleno de leche coagulada y distendido, en ocasiones presenta la mucosa hiperémica (33, 52, 102).

El intestino delgado frecuentemente está dilatado y con gas, sus paredes se observan en algunas porciones transparentes y contiene un fluido amarillento usualmente espumoso con leche semidigerida. Es posible observar también un acortamiento de las vellosidades intestinales utilizando un lente de aumento (33, 52, 75, 102). Estas lesiones se observan principalmente en yeyuno, ileon y la última porción del duodeno (52).

Hay congestión de nódulos linfoides mesentéricos y ausencia de quilo en los vasos linfáticos mesentéricos probablemente por la

disminución de la digestión y el transporte de grasa (33,75,102).

En el riñón pueden observarse uratos en la pelvícula renal y en los ureteres, y algunas veces hemorragias (75,102).

#### 2.6.2 Lesiones microscópicas.

Estas lesiones se observan principalmente en el intestino delgado y en el tracto urinario (102).

La principal lesión histológica en el intestino delgado es una severa atrofia de las vellosidades intestinales con degeneración y necrosis de las células epiteliales de absorción (33,52,102,106). Se presenta una inflamación serosa catarral, con vacuolización y picnosis (75), habiendo una infiltración de neutrófilos en la lámina propia de las vellosidades atrofiadas (106).

Chu y col., mencionan que hay formación de microulceraciones epiteliales en las vellosidades localizadas sobre los nódulos linfoides de las placas de Peyer, especialmente en la porción craneal del intestino, cubiertas por linfocitos. Que existe además una acumulación de células necróticas e inflamatorias en el lumen intestinal que se adhieren a la superficie mucosa de algunas vellosidades (27).

En mucosa gástrica hay congestión, lo mismo en el intestino grueso (75), a veces hay necrosis epitelial pero seguramente se debe a otros microorganismos (75,102).

En el riñón hay degeneración de los túbulos contorneados; y en el cerebro puede haber congestión de meninges (75).

También ocurren alteraciones en los metabolitos de la sangre. Hay un incremento en las proteínas totales probablemente por la pérdida de fluidos asociada con el vómito y la diarrea (33).

Existe una pérdida de  $\text{HCO}_3$  (bicarbonato) en las heces diarréicas, que junto con la disminución en la excreción renal de iones de hidrógeno, probablemente sea la principal causa de la acidosis metabólica observada en los lechones que padecen de GTC (33, 75).

El metabolismo de las grasas aumenta produciéndose cuerpos cetónicos (33). El incremento del magnesio y del fósforo inorgánico en la sangre está también asociado con la deshidratación y el decremento en la función renal. Puede haber hipercalcemia cuando la deshidratación es muy severa (33). Hay aumento del nitrógeno ureico y del nitrógeno no proteico posiblemente por el catabolismo de las proteínas (75).

El principal cambio en los lechones moribundos por la GTC quizá sea la hipoglicemia, ya que decrece la absorción intestinal de glucosa. El decremento en la digestión de lactosa y la reducida absorción de glucosa debido a la severa y difusa atrofia de las vellosidades intestinales causada por la infección de GTC y las bajas re

servas de energía de los lechones recién nacidos probablemente -- sean los principales factores responsables de la severa hipoglice--- mia (33).

La deshidratación, la acidosis metabólica y una función car-- diaca anormal debido a hipercalcemia, se sugieren como causa de la muerte en la GTC (33, 75).

## 2.7 Diagnóstico.

El diagnóstico de la GTC puede hacerse mediante los signos clínicos y la historia de los brotes en otras granjas del área, aun-- que en ocasiones puede ser difícil ya que existen otras enfermeda-- des que provocan cuadros clínicos similares como son la colibacilo-- sis enteropatógena y la rotavirus (52, 102). Además en granjas don-- de ya hubo algún brote de GTC las cerdas pueden tener una inmundad parcial protegiendo medianamente a los lechones que desarro-- llan una diarrea más benigna y con baja mortalidad cuando se afec-- tan de GTC, en este caso es común aislar bacterias a las que se -- puede inculpar como causantes de la enfermedad (52, 75, 102).

Las lesiones patológicas igualmente no son exclusivas de GTC y pueden ser provocadas por otros microorganismos, pero son de -- utilidad al realizar un diagnóstico presuntivo de la enfermedad (75). Al determinar la atrofia de las vellosidades es recomendable com--

parar la porción del intestino afectada con la de un animal normal (75). El pH de las heces tiende a ser ácido en la GTC mientras -- que en la colibacilosis tiende a la alcalinidad (52).

El virus puede ser aislado con fines de diagnóstico en animales susceptibles, inoculando lechones menores de tres días de edad por vía oral con una suspensión de molienda de intestino de un lechón afectado al 10%, centrifugada y filtrada para eliminar la presencia de bacterias. Después de la inoculación se observa la aparición de signos clínicos característicos de la GTC. También puede aislarse al virus en cultivo celular, pero es necesario hacer varios pases ciegos para que el virus se adapte al cultivo y produzca su efecto citopático (75).

En el laboratorio una de las pruebas diagnósticas más utilizadas, rápida y específica es la inmunofluorescencia directa que determina antígenos virales mediante un conjugado específico contra la GTC, observándose fluorescencia en el citoplasma de las células epiteliales de las vellosidades intestinales afectadas. Es importante considerar en esta prueba, que debido a la descamación de las células epiteliales, el número de células fluorescentes decrece gradualmente hasta desaparecer en las últimas etapas de la infección (75).

Otra prueba utilizada en el diagnóstico de la GTC es la seroneutralización, la cual demuestra anticuerpos circulantes contra el virus (8, 75, 102).

Una técnica altamente específica para el diagnóstico es la -- microscopía electrónica, y de ésta deriva la inmunomicroscopía e-- lectrónica que proporciona una mayor facilidad para localizar y observar al virus. En la segunda se agrega un antisuero específico y se detectan agregados de virus y anticuerpos. Los métodos de microscopía electrónica son, sin embargo, muy costosos y requieren de laboratorios y personal altamente capacitado, por lo que no son - muy utilizados comunmente en la práctica (8, 52, 75, 98, 102).

También se ha utilizado la inmunofluorescencia indirecta de - cultivos celulares infectados y suero antigamaglobulina de cerdo con fluoresceína, siendo una técnica muy rápida (12).

Se han utilizado también pruebas de aglutinación y precipita-- ción pero éstas tienen un valor limitado. También se ha ensayado - la inmunoelectroforesis y la contrainmunoelectroforesis (75). Otra prueba inespecífica es la que demuestra la actividad de la lactasa (75, 102).

Para evaluar la inmunidad de tipo celular, se ha desarrollado un método de agregación leucocitaria "in vitro", en la cual los leucocitos de la sangre periférica al mezclarse con un antígeno viral preparado en cultivos celulares forma agregados observables desde los tres días después de la infección (75, 102, 103). También se ha utilizado la prueba de inhibición de la migración leucocitaria. En - ella los leucocitos de la sangre periférica inhiben su migración en



presencia del antígeno y se observa a partir de los siete días --- postinfección (68, 75, 104).

## 2.8 Control y tratamiento.

Prevenir la entrada del virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos dentro de una unidad porcícola, es sumamente difícil y depende de las condiciones de seguridad de la granja (52, -- 102). Una medida muy importante que se realiza en las explotaciones que todavía no han sido afectadas por la enfermedad, es mediante una cuidadosa selección de las hembras y de los cerdos de reposición, que además deben adquirirse de granjas que estén libres de GTC (75). La forma más común en que puede penetrar el virus en la granja suele ser por medio de visitantes, ya sea en vehículos o en la ropa y calzado de las personas, por lo que es recomendable usar tapetes sanitarios para la desinfección de llantas, zapatos o botas, así como proporcionar overoles limpios a los visitantes si es posible. De preferencia los tapetes sanitarios se colocarán a la entrada de la granja y de las salas de maternidad y deberá limitarse el tráfico dentro de la explotación (52, 76, 86, 102). Debe evitarse -- también la entrada de animales domésticos, principalmente perros y gatos que vengan de otras granjas, y de ser posible, controlar -- la población de roedores y aves ya que pueden ser una fuente de in\_

fección para los cerdos (76, 86, 102).

Una vez que se ha presentado la enfermedad, es necesario e vitar que el virus se difunda a través del personal y de los utensilios de aseo, por lo cual se deben establecer medidas higiénicas - como la desinfección periódica de los corrales procurando que haya el mínimo contacto entre el personal y los animales enfermos. De ser posible los corrales de engorda deben localizarse lejos de las maternidades, porque los cerdos de engorda pueden ser portadores del virus (52, 75, 76).

Otra forma de control es interrumpir los programas de cruza-- miento durante dos semanas como mínimo para tratar que el virus desaparezca del hato al no haber lechones para que se multiplique - (75).

Como medida de tratamiento, se han utilizado drogas antivirales como la Amantadina-HCL y el Isoprinosine (75), que no tuvieron ningún efecto terapéutico sobre el virus de la GTC en condiciones de campo (52, 75). El único tratamiento contra la GTC es el -- sintomático, utilizando una terapia de fluidos a base de soluciones electrolíticas para disminuir la deshidratación, reduciendo la mortalidad en grado variable en los lechones (52, 69, 102). Es benéfico también proporcionar a los lechones afectados un ambiente tibio y -

limpio (52).

La inmunidad suplementaria en los lechones utilizando suero o sangre completa de la madre, administrada por vía oral, provee cierta protección, teniendo utilidad tanto profiláctica como terapéutica (37, 42, 75).

### 3. INMUNIDAD Y RESISTENCIA.

#### 3.1 Resistencia.

La mucosa gastrointestinal está expuesta continuamente a diversos antígenos incluyendo bacterias, virus y parásitos (94). Existen varios mecanismos inespecíficos para controlar su entrada y prevenir la invasión de la pared intestinal. Estos mecanismos incluyen - entre otros la acidez gástrica, las proteasas intestinales, la motilidad intestinal, la microflora intestinal y la capa de moco que cubre la superficie epitelial (29, 95).

Un factor muy importante para la resistencia de los cerdos - contra la GTC es la edad, ya que se ha demostrado ampliamente - que la enfermedad es fatal en lechones menores de dos semanas de edad, disminuyendo en severidad conforme ésta aumenta. Posiblemente la explicación a este fenómeno sea la velocidad en que las células epiteliales de las vellosidades intestinales son reemplazadas, -- siendo éste proceso más lento en lechones lo que da oportunidad a que el virus se multiplique e invada otras células, mientras que en cerdos mayores es más difícil puesto que las células infectadas se eliminan y reemplazan más rápidamente (72, 93). Además, en los lechones las células epiteliales intestinales son altamente pinocitocitos conteniendo un sistema tubular y vacuolar extenso, lo que favorece la penetración del virus en forma masiva (75).

Por otra parte el número aproximado de microvellosidades del lechón recién nacido es de 400 000 por  $\text{mm}^2$ , aumentando a un millón a los doce días y cerca de veinticuatro millones en el cerdo adulto, esto hace a los cerdos adultos más resistentes a la infección de GTC (75).

Existe además como respuesta a la infección, la presencia de interferón en el tracto digestivo de los lechones. Así lo indican estudios realizados por Bonnardiere y Laude, quienes encontraron niveles elevados de interferón tipo 1, al principio de la enfermedad en ciertas porciones del yeyuno e ileon así como en el suero, reportando que probablemente los enterocitos estén involucrados en la síntesis de interferón (16).

El pH ácido del estómago que es una barrera de defensa importante en otras infecciones, no tiene efecto contra el virus de la GTC, sino que por el contrario parece incrementar su patogenicidad (75).

### 3.2 Sistema Inmune en la Mucosa Gástrica.

Conrad Peyer describió la presencia de agregados nodulares de linfocitos subepiteliales en el intestino por el año de 1677 (9, 108), localizados a lo largo del intestino delgado siendo más numerosos hacia el final de éste (9, 56, 95, 108).

Las placas de Peyer están formadas principalmente por un tejido linfoide nodular en cuyo interior se encuentra un centro germinal con predominio de linfocitos B (9,95,108) (los cuales tienen receptores para IgM o IgA en su superficie (95)), una zona subepitelial inmediatamente superior al centro germinal conocida como área del domo, donde también predominan las células B (9,95,108) y las áreas localizadas entre los centros germinales que están pobladas principalmente por linfocitos T cooperadores específicos de IgA y T supresores específicos de IgG (9,35). En la periferia del centro germinal hay también macrófagos los cuales normalmente contienen bacterias provenientes probablemente del lumen intestinal.

Las células M (membranosas) descubiertas recientemente, están localizadas en la superficie epitelial del intestino delgado de los mamíferos, principalmente sobre las placas de Peyer. Son células epiteliales cuboidales especializadas que se extienden sobre la superficie del tejido linfoide. Poseen numerosos micropliegues en su superficie (9,26,99,100) y preservan la integridad del epitelio intestinal por estar en estrecho contacto con las células epiteliales adyacentes. Contienen numerosas vesículas en su citoplasma (108), principalmente en su borde apical (95). Están rodeadas por linfocitos y tienen una elevada actividad pinocítica realizando una función especial al poner en contacto los antígenos intraluminales con los linfocitos subyacentes (26,88). Además probablemente juegan un pa-

pel muy importante en la adición del componente secretor a la molécula de IgA (108).

Las placas de Peyer están rodeadas por vasos linfáticos eferentes que desembocan principalmente en los ganglios linfáticos mesentéricos y por vasos postcapilares modificados a través de los cuales los linfocitos de la circulación sanguínea pueden entrar en las placas de Peyer. Ocasionalmente hay vasos linfáticos que se dirigen hacia la lámina propia inmediata (95).

Las células que pueden observarse en la lámina propia incluyen macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos y células plasmáticas. La principal clase de inmunoglobulina producida por las células plasmáticas es la IgA aunque también se encuentran células plasmáticas productoras de IgM, IgG e IgE. La mayoría de estas células se localizan en las bases de las vellosidades y entre las criptas, y en gran concentración alrededor de las placas de Peyer (95).

Los linfocitos de la lámina propia y los linfocitos intraepiteliales localizados a lo largo del intestino delgado son fácilmente diferenciables de las células epiteliales ya que su núcleo cubre prácticamente toda la célula dejando un pequeño ribete de citoplasma (95).

La densa población de linfocitos encontrados en la lámina propia y en el epitelio intestinal, aparece como consecuencia de la

exposición del intestino neonatal a diversos antígenos, aproximadamente después de la segunda semana de vida (29, 84, 85, 95, 108). La colonización del intestino con la flora normal en el lechón es el estímulo para que los linfocitos y las células plasmáticas se infiltren en la lámina propia (75). Estos linfocitos son ligeramente más grandes que los linfocitos de la sangre periférica (95) y más del 50% -- contienen granulos metacromáticos (9, 95).

La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son células T, -- mientras que en la lámina propia predominan las células B secretoras de IgA (95, 108).

### 3.2.1 Inmunidad humoral.

El epitelio especializado sobre el domo de las placas de -- Peyer (células M) transporta activamente pequeñas cantidades de -- antígenos lumbinales mediante un proceso de pinocitosis o a través -- de espacios intercelulares (95). Una vez que el antígeno entra en -- contacto con los linfocitos de las placas de Peyer, estos linfocitos sensibilizados se dirigen a los ganglios linfáticos mesentéricos. Posteriormente estas células son transportadas por la linfa hacia el -- ducto mesentérico superior y de ahí al conducto torácico, para entrar a la circulación general y retornar a la mucosa intestinal y a las glándulas secretoras periféricas (9, 26, 27, 28, 29, 88, 95, 108). El regreso selectivo a la mucosa intestinal y a las glándulas es antf--



geno independiente (46, 47, 108).

Algunas células durante el proceso de migración en la sangre, llegan a alojarse a otras mucosas, incluyendo la glándula mamaria de la cerda cuando ésta se encuentra en proceso de maduración para producir calostro y leche. Por esta razón, en el calostro y en la leche puede haber IgA secretora contra el virus de la GTC (75, 83), pero su presencia sólo ocurre después de que las cerdas fueron expuestas oralmente al virus patógeno de la GTC, -- no así cuando fueron expuestas al virus por vía intramuscular o -- por vía intramamaria (28).

Se ha demostrado que los linfoblastos de los ganglios linfáticos mesentéricos y del conducto torácico tienen predilección por -- el intestino delgado, predominando las células de tipo IgA (13). La presencia de una alta concentración de células plasmáticas productoras de IgA alrededor de las placas de Peyer, sugiere que algunas de estas células pasan directamente de los ganglios linfáticos mesentéricos y del conducto torácico hacia esta zona (95).

Habiendo retornado a la lámina propia, los linfocitos B se -- diferencian en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, principalmente en células plasmáticas productoras de IgA e IgM. La mayoría de estas células se localizan en la base de las vellosidades y entre las criptas intestinales. El promedio de vida de las células plasmáticas se calcula en 4.7 días, produciendo aproximadamente -- 3 g de IgA por día (95).

La inmunoglobulina más importante en la secreción intestinal es la IgA secretora (84, 85). La IgA secretora es un dímero 11S - con peso molecular de 390 000 daltons que consta de dos monómeros 7S de IgA unidos por un enlace peptídico covalente llamado cadena J (29, 61, 95). La cadena J es también sintetizada por las células plasmáticas productoras de IgA e IgM. El ensamble de la IgA - secretora es completado por la adición de un glicopéptido denominado componente secretor que es sintetizado por las células epiteliales (29, 61, 95, 108). Se ha determinado mediante estudios de inmunofluorescencia que el componente secretor se localiza en el borde apical y en la membrana lateral de las células epiteliales (108).

La función del componente secretor es importante ya que ayuda al transporte del dímero IgA a través de las células epiteliales hacia el lumen intestinal y protege a la molécula contra la proteólisis en un medio rico en enzimas digestivas como lo es el intestino (29, 47, 95, 108), y es también el responsable del transporte del dímero IgA en la sangre portal a través de los hepatocitos hacia la bilis (9, 13, 95).

Se ha reportado en estudios recientes que la IgA después de ser sintetizada por las células plasmáticas no sólo es transportada por endocitosis a través de las células epiteliales saliendo hacia el lumen intestinal mediante exocitosis, sino que algunas moléculas de IgA salen por los vasos linfáticos a la sangre portal, atra-

vesando los hepatocitos y adquiriendo ahí el componente secretor - para salir por los conductos biliares hacia el duodeno como IgA -- secretora (9,13,47). Algunas evidencias sugieren que un transporte selectivo similar existe en otras glándulas como las glándulas salivales, las glándulas lagrimales y la glándula mamaria (13).

Este mecanismo de transporte selectivo de IgA por el hígado sugiere que independientemente del sitio donde sea sintetizada, la molécula de IgA puede alcanzar rápidamente el lumen intestinal a través de los conductos biliares y adquirir el componente secretor en los hepatocitos para salir como IgA secretora, realizando su función protectora en el intestino (13).

La mayoría de la IgA intestinal es un dímero, sin embargo, esta forma constituye sólo el 10-15% del total de IgA del suero (95).

Aunque la función exacta de la IgA secretora no se conoce, existen abundantes evidencias sugiriendo que esta clase de inmunoglobulina actúa protegiendo el epitelio intestinal de la entrada de bacterias y virus, así como macromoléculas antigénicas o tóxicas (99,100).

El principal mecanismo de protección de la IgA secretora es inhibir la adhesión del germen a la superficie celular bloqueando los determinantes antigénicos de la pared microbiana, interfiriendo así con la capacidad del germen de penetrar la mucosa, a través

de los receptores, y evitando que produzca sus efectos patógenos - (9, 95, 99, 100, 108). También se le atribuyen actividades antitóxicas, inhibiendo las toxinas microbianas (9). Alternativamente, otras moléculas además de los anticuerpos, pueden actuar para inhibir la -- colonización a través de enzimas y otras actividades. Los factores que protegen al organismo quizá se originen de varios mediadores -- presentes en o generados por linfocitos, mastocitos, eosinófilos, -- macrófagos o las mismas células epiteliales intestinales (9).

Se menciona que los anticuerpos IgA en cooperación con complemento y lisozima o con lactoperoxidasa, están envueltos en actividades tóxicas hacia los gérmenes. Las actividades tóxicas protectoras en mucosas, usualmente reflejan actividades sinérgicas de moléculas inmunológicamente específicas como IgA y mecanismos efectores no específicos que aún son motivo de estudio (9).

Se ha establecido que la IgA actúa con monocitos para ser - bactericida (9). Y estudios sobre citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) causada por linfocitos intraepiteliales, reportan que éstos actúan junto con secreciones intestinales (posiblemente -- IgA) para causar CCDA en células infectadas con el virus de la --- GTC en cerdos (9, 23, 24).

Debido a los potentes mecanismos de citotoxicidad celular en el epitelio intestinal y la lámina propia, debe haber una forma de - reducir la reacción inmunopatológica potencial. La infección intesti-

nal estimula la liberación de mediadores que regulan muchas de estas reacciones. En adición, estudios de tolerancia inmunológica demuestran que mientras las células supresoras específicas de IgG -- se originan en sitios sistémicos, la respuesta de IgA se encuentra aumentada localmente, disminuyendo la entrada del antígeno y reduciendo así la posibilidad de una reacción inmunopatológica sistémica a través de la fijación del complemento o la liberación de enzimas lisosomales. Además el complejo IgA-Ag es eliminado rápidamente de la circulación por el sistema de transporte IgA en el hígado. Por ésto el sistema IgA tiene un papel prominentemente biológico reduciendo los eventos inmunopatológicos potenciales inducidos por reacciones de derivados antigénicos mucosales (9).

Bajo circunstancias normales los macrófagos y células plasmáticas presentes en la lámina propia del intestino delgado y las células de Kúpffer del hígado interactúan con el antígeno o con el complejo Ag-Ac como una línea secundaria de defensa contra el transporte de macromoléculas en la circulación. Sin embargo, cuando cantidades excesivas de antígeno atraviesan las células del epitelio intestinal o cuando las defensas secundarias faltan o disminuyen, como en una deficiencia de IgA secretora, los antígenos entran a la circulación sistémica provocando reacciones alérgicas o inflamatorias (99, 100).

La participación de células plasmáticas productoras de IgM - como respuesta intestinal, es característica principal de animales - jóvenes (28, 84, 85, 108). En el cerdo adulto el 80% de las células - plasmáticas del intestino producen IgA y muy poca IgM (75).

La IgM es un pentámero unido por una cadena J y también -- tiene la capacidad de fijar la pieza secretora (29, 95). El 70% de la IgM encontrada en la secreción intestinal está saturada con el componente secretor (95) y en una deficiencia de IgA, las células plas- máticas productoras de IgM actúan como un mecanismo compensa- torio incrementando su número en la lámina propia (13, 95, 108).

Cuando hay infección con el virus de la GTC, salen inmuno- globulinas específicas a la luz intestinal, entre ellas IgA secreto- - ra, probablemente mediante la interacción de anticuerpos IgE espe- cíficos localizados en la superficie de las células cebadas, que al ponerse en contacto con el antígeno éstas se degranulan aumentan- do la permeabilidad capilar. La función de la IgA secretora puede ser la de cubrir los receptores del virus. Aproximadamente des- - pués de 14 días se empieza a producir IgA secretora específica, - capaz de neutralizar al virus (75, 90)

Cuando los cerdos se infectan con el virus de la GTC y - - se recuperan, se vuelven resistentes a una segunda infección ya -

que pueden provocar una respuesta inmune anamnésica con linfocitos de memoria a nivel intestinal (26, 27).

Sprino y Ristic, estudiaron la respuesta inmune en intestino, pulmón y suero de cerdos de engorda al inocularlos con virus de la GTC por vía oral y por vía oral-intranasal. Estos investigadores encontraron que en la inoculación oral se originaron principalmente anticuerpos neutralizantes IgG en pulmón y suero e IgA en intestino, mientras que en la inoculación oral-intranasal predominaron anticuerpos IgA en el intestino, anticuerpos IgA e IgG en el pulmón y anticuerpos IgG en el suero, persistiendo los anticuerpos hasta 56 días después de la exposición (91).

Woods, midió los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la GTC, indicando que éstos alcanzan su pico de producción en el suero a los 21 días postinfección (105). Esto mismo fue reportado por Sprino y col., en estudios realizados anteriormente (90).

### 3.2.2 Inmunidad celular.

La primera evidencia de una respuesta inmune celular específica en la GTC fue la demostración de la producción de un factor inhibidor de la migración de los macrófagos específicos contra el -

antígeno en los lechones afectados (23, 24). Subsecuentemente fueron encontrados linfocitos T citotóxicos específicos contra el antígeno - en cerdos infectados (19, 89). El mecanismo de inhibición de la migración leucocitaria también ha sido empleado para medir la respuesta inmune celular contra el virus de la GTC (38, 68, 104). La respuesta inmune celular medida mediante la prueba de inhibición de la migración leucocitaria alcanza su pico a los 28 días después de la inoculación (figura 5), como lo indican los estudios realizados por Woods (105).

En estudios realizados sobre citotoxicidad linfocitaria directa (esto es la citotoxicidad producida por los linfocitos T citotóxicos), se encontró que continuaba la actividad citotóxica aún después de disminuir la población de linfocitos T, lo cual implica que la citotoxicidad observada fue debida en parte a mecanismos diferentes al de la citotoxicidad linfocitaria directa. Actualmente se conocen dos mecanismos más que intervienen en la citotoxicidad celular contra células infectadas por el virus de la GTC que son: la citotoxicidad celular espontánea (CCE) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). La existencia de citotoxicidad celular espontánea y de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos - contra la leucemia de células mieloides humanas se ha reportado - en el cerdo (58), y la citotoxicidad celular dependiente de anticuer-



pos contra células infectadas por virus fue primero reportada en cerdos con pseudorabia y posteriormente en cerdos con GTC y peste porcina africana (23).

Tanto los leucocitos de la sangre periférica como los leucocitos intraepiteliales pueden producir citotoxicidad celular espontánea o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra células infectadas con el virus de la GTC (23), para ello, estas células tienen la habilidad de actuar como células K (killer) y NK (natural killer) (24).

Los reportes de células NK en humanos indican que no son células T, pero pertenecen a la línea de precursores de éstas, ya que al tratarlas con suero específico anti-células T más complemento, hay eliminación de su actividad citotóxica (49). Tanto las células K como NK carecen de propiedades de adherencia y fagocitosis, y no se han detectado inmunoglobulinas en la superficie de su membrana. Sólo un tercio de las células NK en humanos presentan receptores para complemento. Ambos tipos celulares poseen receptores Fc para la IgG, pero el receptor Fc de las células NK es sensible a la tripsina y el de las células K es resistente (49).

Aunque las células K y NK sean parecidas, realizan su actividad citotóxica por diferentes receptores. Las células K por receptores Fc para la IgG, siendo las principales células mediadoras

de la reacción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos - (CCDA). Mientras que las células NK llevan a cabo su actividad a través de receptores relacionados directamente con el antígeno.

La actividad citotóxica celular con características NK aumenta con virus o bacterias que actúan como inmunoadyuvantes, probablemente induciendo la producción de interferón. El interferón regula la actividad de las células NK y es posible que los macrófagos sean las principales células productoras de interferón (49).

La actividad celular NK puede disminuirse con radiaciones X, e inhibirse con ciclofosfamida y corticosteroides (49).

Algunos reportes indican que las células NK bajo influencia tímica pueden transformarse en células T maduras (49).

La existencia de la actividad de las células K y las células NK contra las células infectadas con el virus de la GTC es llevada a cabo principalmente en el epitelio de absorción de las vellosidades intestinales cuyas células son el blanco primario de la infección viral (9, 23, 29). Cualquiera de las dos reacciones de citotoxicidad celular puede contribuir con la patogénesis de la GTC por causar lisis de las células epiteliales infectadas (23, 24).

Algunos autores sugieren que la citotoxicidad celular espontánea probablemente sea el primer mecanismo de defensa contra las infecciones virales, y la citotoxicidad celular dependiente de anti---

cuerpos quizá sirva como un mecanismo primario de recuperación - a partir de concentraciones relativamente bajas de anticuerpos (23, 24). Ambas tienen el potencial de restringir la infección viral si - las células infectadas muestran antígenos virales antes de la com- pleta maduración de los viriones (23).

La falta de actividad celular K y NK contra las células in- -fectadas con el virus de la GTC en lechones durante la primera - semana de vida corresponde con su periodo de mayor susceptibilidad. En cerdas la reducida actividad de las células K y NK observada - al parto, también corresponde con un periodo de aparente incremen- to en su susceptibilidad a la GTC (24). Es conocido que las cerdas y sus fetos sufren dramáticos cambios hormonales en el estado fi- -nal de la preñez. La inhibición de la actividad citolítica es produ- -cida por corticosteroides, estrógenos y prostaglandinas (18, 49, 51). Los cambios hormonales pueden ser responsables de la supresión - observada en la actividad de las células K y NK al momento del -- parto. La pérdida de esta actividad en lechones recién nacidos pue- de ser debido a un retraso en la maduración de las células efecto- -ras, un retraso en el mecanismo citolítico o por supresión hormo- -nal. Estudios posteriores han determinado que la reintegración de la actividad de las células NK en lechones recién nacidos puede in- -crementar la resistencia del neonato contra la GTC (24).

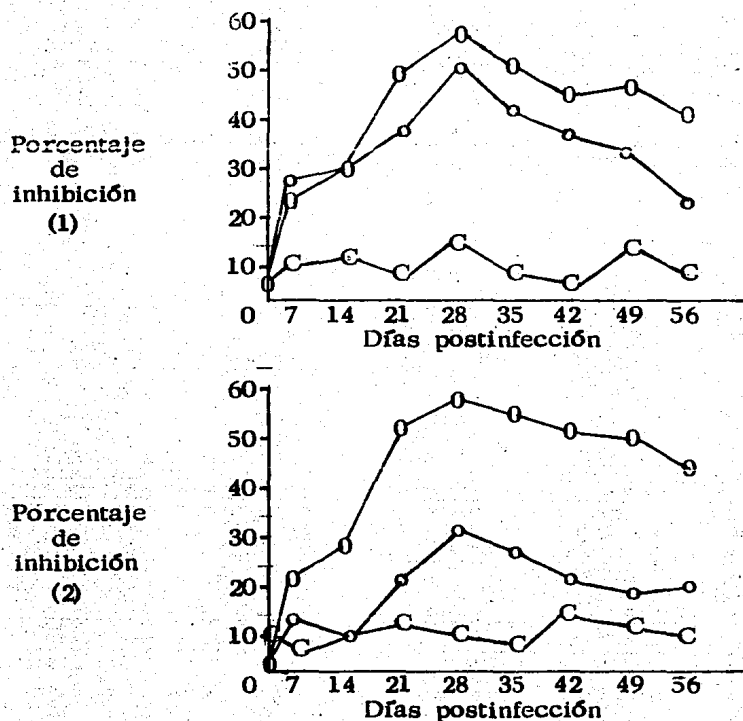
Cepica y Derbyshire, reportaron en sus estudios que los leucocitos de la sangre periférica tuvieron una menor respuesta de -- citotoxicidad celular espontánea que de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y los leucocitos intraepiteliales por el contrario, fueron más efectivos en citotoxicidad celular espontánea que en citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (23). En estudios -- posteriores, reportaron que los leucocitos de la sangre periférica -- colectados de fetos con 109 días de gestación no producen citotoxicidad celular espontánea y sólo reaccionan con citotoxicidad celular -- dependiente de anticuerpos cuando son contaminados con macrófagos (24).

Liou, indica que la respuesta inmune celular mediante inhibición de la migración leucocitaria en cerdos inoculados experimentalmente es mayor cuando se exponen a un virus patógeno que cuando se exponen a un virus atenuado, lo que sugiere que existe una -- correlación notable entre la inmunogenicidad del virus de la GTC y la reacción de inhibición de la migración leucocitaria (68).

También se ha reportado que los cerdos que han padecido de GTC, poseen linfocitos circulantes de memoria que al ponerse en -- contacto con el virus provocan una respuesta de inmunidad celular anamnésica (105).

Figura 5.

Inhibición de la migración leucocitaria (105).  
 Migración de leucocitos sensibilizados a la cepa Miller 3 (1) y a la cepa Miller 60 (2) en presencia de antígeno homólogo y heterólogo. 20% se considera un nivel significativo de inhibición. Cada punto representa la media aritmética de 18 determinaciones. Migración de leucocitos sensibilizados en antígeno homólogo (0-0), en antígeno heterólogo (o-o) y en fluido celular (C-C).



Cepa Miller 3.- cepa patógena del virus de la GTC.

Cepa Miller 60.- cepa Miller 3 después de 60 pases seriados.

### 3.3 Inmunidad Pasiva.

Al contrario de lo que sucede con el organismo adulto, el recién nacido sólo dispone de cantidades mínimas de anticuerpos autoformados, debido a la evidente falta de exposición a los antígenos en la vida prenatal y como consecuencia de la marcada falta de madurez inmunológica. Aún cuando el recién nacido estuviera en condiciones de reaccionar con la misma intensidad que un animal inmunológicamente maduro ante los numerosos microorganismos con los que entra en contacto inmediatamente después del parto, transcurriría un largo plazo para constituir un nivel efectivo de anticuerpos (54, 67). La desventaja que supone para el recién nacido la falta de anticuerpos propios y su capacidad de respuesta inmunológica más débil que el organismo adulto, se compensa con la ingestión de anticuerpos maternos (54, 57). Los anticuerpos procedentes de la madre, en el caso de los cerdos, no pueden llegar al feto a través de la placenta que es de tipo epiteliochorial (tiene 5 a 6 capas de células entre los espacios sanguíneos materno y fetal), por lo tanto, el recién nacido sólo puede adquirirlos mediante la ingestión de calostro (54, 75). Los niveles de inmunoglobulinas en el calostro y leche de la cerda son los siguientes (96):

	Calostro	Leche	
IgA	950-1050	300-700	
IgM	300-320	30-90	gramos/litro
IgG	3000-7000	100-300	

Como puede observarse la inmunoglobulina con mayor concentración en el calostro es la IgG, mientras que en la leche hay un claro predominio de IgA.

En el calostro las inmunoglobulinas IgM, IgA e IgG tienen actividad neutralizante. En el lechón la IgG y la IgM se absorben en el intestino durante las primeras 24 a 36 horas de vida, quedando IgA en el intestino para protegerlo (75). La protección de los lechones contra la GTC depende de un suplemento continuo de anticuerpos neutralizantes específicos en el lumen intestinal, por lo que deben mamar leche de la madre en forma constante (67,80).

La IgA es la principal inmunoglobulina que ayuda en la protección de los lechones contra la infección de GTC (14,57,84). La presencia en la leche de anticuerpos de la clase IgA está asociada con la infección intestinal con virus patógeno (14,57,67), mientras que los anticuerpos de la clase IgG resultan de una estimulación parenteral (14,67).

Se ha visto que los niveles de anticuerpos en el calostro de cerdas inmunizadas con cepas atenuadas del virus de la GTC persisten menos días después del parto en comparación con las cerdas inmunizadas con virus patógeno (67).

La inmunidad lactogénica es hasta el momento la única forma práctica de proteger a los cerditos recién nacidos. Por eso, la inmunoprolifaxis contra la GTC sólo puede lograrse mediante la va--

cunación de las cerdas en el último tercio de la gestación, consiguiendo así el aporte pasivo de anticuerpos maternos al recién nacido (54, 67, 75). No es práctico inmunizar a los lechones porque los anticuerpos maternos pueden suprimir la respuesta inmune de estos lechones contra el antígeno vacunal (54).

Para llevar a cabo la inmunización pasiva artificial es necesario tomar en cuenta los siguientes puntos (54):

1. La protección resultante al aplicar inmunoglobulinas comienza inmediatamente después de su aplicación.
2. A causa de la destrucción y eliminación de los anticuerpos, la protección pasiva dura como máximo 2 a 3 semanas.
3. Las sustancias séricas ajenas al cuerpo son regularmente reconocidas como "extrañas" por el sistema inmune del organismo receptor, que responde con una reacción inmune. Esto es importante para las inmunizaciones pasivas con sueros heterólogos que se repitan, para evitar reacciones alérgicas inmediatas.
4. La inmunización pasiva conduce a la neutralización parcial o total de un antígeno específico subsiguientemente administrado, así como a una inhibición transitoria de la producción activa de anticuerpos.



### 3.4 Inmunosupresión o Tolerancia inmunológica.

La administración oral de un antígeno puede provocar un estado de tolerancia inmunológica, suprimiendo la respuesta inmune -- hacia ese antígeno particular, mientras la capacidad de reacción a otros antígenos puede permanecer inalterada (7, 54, 71, 79, 94). La ausencia de reacción puede obedecer a antígenos histocompatibles, a proteínas solubles, a componentes bacterianos o virales, así -- como a antígenos artificiales, y se refiere tanto a la respuesta inmune humoral como celular, pudiendo anularse ambas o sólo una de ellas (54, 79).

Existen dos zonas determinadas para inducir un estado de tolerancia inmunológica. La zona de tolerancia alta, que consiste en aplicar grandes cantidades de antígeno para provocar la tolerancia, cantidades muy superiores a las necesarias para provocar una respuesta inmune. Y la zona de tolerancia baja que se realiza mediante un aporte repetido y constante de pequeñas cantidades de antígeno, inferiores a la dosis requerida para lograr una respuesta inmune (54). Si la tolerancia se ha provocado, no se lleva a cabo una reacción inmunológica aún frente a aquellas dosis del antígeno que normalmente condicionan una respuesta inmune. La tolerancia inmunológica puede provocarse fácilmente en individuos inmunológicamente inmaduros y varía dependiendo de la especie, individuo y an-

tígeno (10,54).

De acuerdo a lo anterior, existen grandes posibilidades de provocar un estado de tolerancia inmunológica en lechones con el virus de la GTC, principalmente si son inmunizados en los primeros días de vida. Aunque no se han realizado estudios en este aspecto, es conveniente ponerlo a consideración para estudios posteriores sobre la inmunización con el virus de la GTC en los lechones.

Parece ser que el mecanismo supresor se inicia en el tejido linfoide intestinal al tener contacto con el antígeno, mediante linfocitos T supresores. Después de entrar en contacto con el antígeno el tejido linfoide intestinal produce células T supresoras sensibilizadas que migran hacia los nódulos linfoides periféricos y al bazo, interactuando con una población de células esplénicas induciendo la formación de células T supresoras funcionales, haciendo evidente una supresión sistémica a la formación de anticuerpos, aunque en realidad la administración oral del antígeno incrementa la producción local de IgA por las células plasmáticas (71). Las células de las placas de Peyer, nódulos linfoides mesentéricos y de la lámina propia pueden producir anticuerpos mientras que las células T supresoras se están formando para migrar al bazo, por lo que esta supresión no tiene impacto en la respuesta inmune local (71,95).

Las células T supresoras formadas en las placas de Peyer que fueron sensibilizadas y aún no migran hacia el bazo, pueden distinguirse de las células T supresoras que ya lo hicieron y son funcionales por su diferente sensibilidad a la ciclofosfamida. Siendo las primeras resistentes y las segundas sensibles (71). Esta supresión se atribuye a células supresoras específicas, a una situación de equilibrio entre factores celulares y séricos de bloqueo, así como al complejo circulante antígeno-anticuerpo IgA (54, 71).

Para mantener el estado de supresión o tolerancia es necesaria la presencia constante del antígeno en cuestión también llamado tolerógeno, ya que su falta de aporte continuo desaparece paulatinamente el estado de tolerancia de acuerdo con la velocidad de desdoblamiento del antígeno, siendo sustituido por un estado de reacción normal. La inmunotolerancia puede romperse administrando un antígeno que tenga reacción cruzada con el tolerógeno, puesto que los anticuerpos contra éste antígeno son capaces de fijar al tolerógeno (10, 54).

Se puede suprimir la inmunidad con la aplicación de radiaciones, con timectomía neonatal o con la aplicación de medicamentos como la ciclofosfamida (54), así como por un incremento de corticosteroides en el periodo neonatal, que tienen un efecto supresivo sobre los linfocitos y los macrófagos. Banks menciona además

que la respuesta inmune del neonato puede suprimirse mediante la adquisición pasiva de anticuerpos por la ingestión de calostro, retardando la producción de inmunoglobulinas por el neonato (7).

La tolerancia inmunológica frente a antígenos virales puede conducir a una mayor sensibilidad a las infecciones correspondientes (54).

Newby y Stokes, reportan que la inmunización oral con vacunas inactivadas probablemente aumente la posibilidad de inducir tolerancia, no así con virus vivos (79). Sin embargo Horsch, indica que no hay peligro de provocarla mediante los programas de vacunación establecidos regularmente (54).

#### 4. INMUNOPROFILAXIS.

##### 4.1 Resumen Histórico de la Inmunoprofilaxis.

La inmunoprofilaxis se cuenta entre las experiencias más antiguas de la humanidad, al comprobarse que los individuos recuperados de una enfermedad infecciosa no volvían por lo regular a enfermar de la misma (54, 92).

En la China del siglo XV era práctica corriente aspirar por la nariz las costras de viruela desecadas y pulverizadas. La inoculación de sustancias de la viruela humana, practicada en diversas regiones de la tierra, e introducidas como variolización en la práctica médica, era una operación en extremo arriesgada pero a la cual se sometían las poblaciones ante el temor de las consecuencias de la viruela (10, 50, 54, 92, 96).

Estas actuaciones puramente empíricas sólo cambiaron cuando el médico inglés Edward Jenner comprobó que los vaqueros y ordeñadoras que habían superado la viruela bovina quedaban protegidos ante la viruela humana. Tras efectuar detenidos estudios, inoculó productos de viruela vacuna a una persona sometida a experimentación, publicando en 1798 su primer ensayo científico titulado "Estudios sobre las causas y acciones de la variolae vaccinae (viruela vacuna)". El método propuesto de manera convincente por Jenner tropezó al principio con gran oposición antes de ser recono-

cido en todo el mundo (6, 10, 50, 54, 92, 96).

Los trabajos iniciales de Luis Pasteur (1880) en el campo de la bacteriología le permitieron llegar pronto al conocimiento de que los gérmenes patógenos se podían debilitar de tal manera, que su introducción en el organismo no producía ninguna enfermedad, proporcionando sin embargo, una superior capacidad de resistencia frente a contagios por gérmenes virulentos de la misma especie (10, 50, 92, 96).

La coincidencia de su teoría con el método de variolización de Jenner indujo a bautizar este proceso con el nombre de vacunación (variola vaccinae = viruela vacuna) en memoria del médico inglés. Desde entonces se entiende por vacunación a la introducción en el organismo de bacterias, virus, hongos, protozoos, helmintos, etc. ó de sus productos de secreción, con el propósito de provocar un estado inmunitario (10, 50, 54, 92).

Posteriormente Pasteur y su escuela crearon vacunas eficaces contra el carbunco bacteridiano, atenuando la virulencia de los cultivos con la acción del calor. La vacunación contra el mal rojo la preparó mediante pases del germen en conejos, con lo que se debilitaban sustancialmente los microorganismos, mientras que con pases en paloma exaltaban su virulencia; ello permitió a Pasteur inocular varias veces la vacuna debilitada a los cerdos en estudio -

para inmunizarlos. Después reforzaba la inmunidad en cuestión inoculando gérmenes particularmente virulentos por pases en paloma (10, 50, 54).

Mediante desecación al aire de médula espinal de conejos infectados de rabia, se debilitaba a tal grado el virus rábico, que era capaz de proteger eficazmente contra la rabia a los perros inoculados con una emulsión del mismo. Pasteur también pudo comprobar que la aplicación en la fase precoz del contagio protegía así mismo contra el virus. En 1885 ensayó este método por primera vez con éxito sobre el joven Joseph Meister, mordido por un perro rabioso (50, 54).

Roberto Koch, al estudiar la etiología bacteriana de las enfermedades infecciosas, descubrió el bacilo de la tuberculosis. Al intentar crear una vacuna contra la tuberculosis, Koch observó el fenómeno conocido hoy como hipersensibilidad tardía o inmunidad debida a células (10).

Salmon y Smith comprobaron en 1886 que los gérmenes del cólera aviar muertos por el calor protegían eficazmente a las palomas, demostrando con ello que para la instauración de la inmunidad no era requisito imprescindible la acción de gérmenes vivos con los medios de defensa del organismo (50, 54).

Por su parte Behring y Kitasato informaron en 1890 que habían conseguido producir una inmunidad contra la toxina del bacilo

tetánico, debido a la formación de una sustancia neutralizadora especial antitóxica en la sangre del animal inmune. Esta antitoxina permitía transmitir la inmunidad pasivamente a otro animal. Más tarde Behring consiguió el mismo resultado con una antitoxina diftérica. Para designar este contraveneno específico creó el concepto de anticuerpo (6, 10, 50, 54, 92).

Paul Ehrlich comprobó en sus estudios que se formaban antitoxinas contra toxinas de origen no bacteriano. En el caso del ricino, neutralizaban la sustancia de acción hemolítica mortal contenida en un extracto venenoso del aceite de dicho vegetal (6, 10).

En 1894 Richard Pfeiffer descubrió que en la sangre de un cobayo inmunizado contra el cólera, aparecían anticuerpos que disolvían y destruían a los gérmenes y que esta inmunidad también podía transmitirse a otro animal (54, 92).

En el mismo año Roux señaló la posibilidad de practicar la seroterapia en enfermos de difteria administrándoles suero de un caballo inmunizado. Sin embargo, el éxito alcanzado no se pudo repetir en otras enfermedades infecciosas como el tétanos (10, 50, 54).

Paul Ehrlich fundó la inmunoquímica y propuso en 1897 una teoría general de la inmunidad, que con el nombre de teoría de las cadenas laterales o teoría de los receptores impulsó numerosos trabajos sobre los procesos de la formación de anticuerpos. Basándose



en muchas investigaciones efectuadas por él con gran exactitud sobre las reacciones antígeno-anticuerpo, desarrolló la hipótesis de que la capacidad de fijación de la toxina con la antitoxina y su acción letal constituyen acciones independientes entre sí, admitiendo que la molécula de la toxina cuenta con dos zonas que reaccionan distintamente: un grupo haptóforo, responsable de la fijación, y un grupo toxóforo que desarrolla la acción tóxica (10,54,92).

A estas consideraciones estrictamente limitadas a puras reacciones humorales de defensa, se opuso rotundamente el investigador ruso Ilja Metschnikow (1845-1916) con su teoría fagocitaria de la inmunidad (6,10,54,92). Ambas posturas de la concepción inmunitaria estuvieron enfrentadas durante largo tiempo, hasta que quedó claro que ambos procesos constituyen facetas de una función única del sistema inmunitario.

Con todos estos descubrimientos fundamentales se preparó el camino para las muchas conquistas logradas en el terreno de la inmunidad, importantes en sí y a la vez paso previo para otros avances que han permitido el actual desarrollo de la inmunoprofilaxis. Nuestros conocimientos actuales sobre los procesos inmunes y las medidas inmunoprolácticas de ellos derivadas, son el resultado de investigaciones de miles de laboriosos científicos de las más diversas nacionalidades. Los precedentes de todos estos descubrimientos fueron los métodos bacteriológicos de los trabajos creados por Pasteur y Koch (54).

#### 4.2 Importancia de la Inmunoprofilaxis en producción animal.

A medida que se hace más numeroso y denso un hato de ganado se incrementa el riesgo de padecer enfermedades contagiosas. La inmunoprofilaxia ayuda a disminuir este riesgo previniendo la presentación de las enfermedades o haciéndolas más benignas, interrumpiendo u obstaculizando la cadena infecciosa pero sin llegar a anular por completo dicho peligro (50, 54, 92).

El objetivo de la inmunoprofilaxis no es en general la anulación de una enfermedad infecciosa, sino asegurar la salud de los animales, lo cual se refleja en una mayor productividad. Las vacunas deben garantizar un alto grado de protección del hato sin disminuir el rendimiento de los animales además de interrumpir cualquier proceso infeccioso en vías de desarrollo sin que su aplicación sea una carga excesiva para el proceso de producción (50, 54).

Algunas ventajas que puede brindarnos la inmunoprofilaxis son las siguientes (54):

- Su principio de acción se basa en modificar específicamente el organismo de los animales domésticos de modo que los gérmenes tengan poca o nula oportunidad de desencadenar el proceso infeccioso.
- Actúa por lo regular sin interrupción durante largos periodos, --

con frecuencia durante toda la vida útil de un animal de explotación zootécnica.

- No sólo modifica la capacidad de reacción de los individuos aislados, sino que refuerza la defensa contra la infección.
- Su acción sobre un proceso infeccioso epidémico se puede calcular previamente.
- Eligiendo el momento de la inoculación, permite obtener la máxima protección en el momento de la vida del animal en que es mayor el peligro de contagio.
- Vacunando a la madre, las inmunoglobulinas de la leche protegen a los animales jóvenes que son muy susceptibles al contagio por su escasa capacidad de reacción y asegura un estado inmunitario uniforme.
- Los preparados utilizados pueden dosificarse exactamente, a veces se administran combinados y se estandarizan con exactitud.
- Es bajo el costo de producción, ya que se producen en grandes cantidades con poca cantidad de materia prima.
- Carecen de influencia directa sobre la calidad de los productos animales obtenidos.

Dentro de las desventajas hay que considerar:

- Generalmente los propietarios de animales creen que con la vacunación está todo hecho, haciendo a un lado las medidas generales de higiene epidemiológica.

- Incomodación de los animales que causa bajas en su rendimiento.
- Creación de problemas diagnósticos. Porque puede dar animales con títulos altos de anticuerpos y confundir un animal inmunizado mediante vacunación con uno enfermo o portador.
- Además los productos biológicos requieren un manejo muy especial y seguirlo estrictamente, como puede ser su refrigeración y su no exposición a los rayos solares.

#### 4.3 Tipo y Composición de Vacunas: descripción, ventajas y desventajas.

##### 4.3.1 Virus de campo.

El virus de campo ha sido ampliamente usado como cepa vacunal aquí en México. Durante un brote de GTC, es necesario que las hembras gestantes se infecten con el virus para tener la capacidad de proteger pasivamente a sus lechones al nacer (76,107). Para tal efecto, el procedimiento empleado más comúnmente ha sido la administración oral a cerdas gestantes de intestinos de los lechones que mueren por la enfermedad. Este método no siempre da resultados consistentes debido a que el virus fácilmente es destruido durante el manejo que se da a los intestinos (74). Además sirve únicamente para detener el brote, ya que sólo se pueden inmunizar las cerdas gestantes mientras existan lechones enfermos (76).

Dentro de los beneficios que nos proporciona la utilización de virus vivo patógeno de la GTC, se encuentra principalmente el que ofrece una inmunidad sólida del hato porcino (74). Esto se observa porque todos los cerdos presentan títulos elevados de anticuerpos contra el virus de la GTC y al no encontrar cerdos susceptibles, el virus deja de circular en la granja deteniéndose el brote (76).

A pesar de lo anterior, su utilización presenta algunas desventajas, como puede ser el que las cerdas gestantes sean inmunizadas por lo menos dos semanas antes del parto, ya que si se realiza la inmunización después de ésta fecha, las hembras no alcanzan a producir anticuerpos IgA secretores para proteger a los lechones (74, 76). Quizá la principal desventaja esté relacionada con el manejo que se da a las vísceras, ya que generalmente se obtienen los intestinos de lechones muertos o a punto de morir y éstos tienen menos concentración de virus que los intestinos de un animal que apenas inicia con la diarrea. Además los intestinos se licúan con agua y esto diluye aún más la cantidad del virus (74, 76). Con este procedimiento la cantidad de virus infectante es mínima y no llega a inmunizar sólidamente a las cerdas, sólo las contamina y al momento del parto pueden infectar a sus lechones. Proporciona además una inmunidad parcial, lo que provoca que en ocasiones no se detenga el brote, sino que dure más tiempo del normal (76).

Otra desventaja de este inmunógeno es que no puede ser usado como preventivo de la enfermedad en granjas libres de GTC, ya que si se introduce el virus ocurriría un brote. Además provoca la perpetuación del virus en la granja (54,74).

Desafortunadamente todos los estudios hechos al respecto --- indican que hasta ahora, sólo se ha podido obtener una respuesta - de IgA secretora en calostro y leche mediante la administración -- oral a cerdas gestantes del virus de la GTC patógeno (74).

No obstante las desventajas que presenta el administrar virus vivo patógeno durante un brote, ha demostrado tener efectividad si se aplica con mucha precaución y realizando el manejo adecuado. - Al respecto Morilla y López Morales reportan que el procedimiento que ha dado mejores resultados en cuanto se diagnostica la GTC, - consiste en utilizar una camada de lechones que apenas empiece -- con los signos clínicos (cuando hay más virus en el intestino). Se - sacrifican e inmediatamente se extrae el intestino delgado cortando- lo en trozos pequeños de 10 cm y colocandolos en un recipiente -- limpio y seco con hielo alrededor para conservar el virus algunas horas. Se cubre para evitar los rayos solares y se administran in- mediatamente los trozos a cerdas gestantes a las que previamente se les quitó el alimento. El intestino puede mezclarse con un poco de alimento para que lo ingieran más fácilmente. A estos animales les da diarrea durante uno o tres días, excepto algunas cerdas que

no enferman, tal vez porque ya se habían inmunizado durante el brote, sin embargo, también protegen a sus lechones (76).

Una vez que se para el brote, es importante no mantener intestinos congelados de lechones que murieron de GTC porque pueden ser fuente de virus para un nuevo brote (76).

Los animales que van naciendo después de un brote son susceptibles, ya que el virus deja de circular en la granja (76).

Otro método que se realiza para administrar virus vivo patógeno a las cerdas gestantes es la utilización de excremento fresco de animales con diarrea, llevado a cabo cuando hay ausencia o escasez de lechones muertos (87). Este método no es práctico porque además del virus de la GTC, se administran un sinnúmero de gérmenes patógenos y no proporciona la inmunidad adecuada. Además es poco probable que durante un brote de GTC haya pocos lechones muertos.

Dentro de las cepas patógenas que existen del virus de la GTC utilizadas en experimentación, se encuentra la cepa Purdue que mata a los lechones recién nacidos durante las primeras 48 horas siguientes a la inoculación (63), la cepa Shizouka (SH) aislada de un brote en Japón en el año de 1956 (altamente virulenta) (59, 60), la cepa Miller, que produce signos clínicos en 24 horas posteriores a su inoculación y es muy virulenta (67, 93), la cepa Illinois, obtenida en un brote de campo epizootico en 1956 y manteni-

da mediante pases en lechones de dos a cinco días de edad (desarrolla signos clínicos 24 a 72 horas postinoculación) (90, 91) y la cepa "Alma", aislada en México de un lechón de 10 días de edad en un brote de campo, es una cepa con características benignas -- (34).

#### 4.3.2 Virus modificado.

El objetivo principal de este tipo de vacunas es el de disminuir artificialmente el grado de patogenicidad del virus, conservando su capacidad inmunizante mediante un sistema de pases en serie en cultivos tisulares, o por la inoculación a especies que en forma natural no son susceptibles al germen en cuestión (54).

Los estudios realizados con el virus de la GTC a este respecto indican una gran variabilidad de resultados, pero en general, su utilización no ha demostrado ser completamente eficaz ya que -- producen una respuesta inmune leve que no es la adecuada para detener al virus de campo (76).

La inoculación de cerdas gestantes con virus atenuado de la GTC estimula la producción de anticuerpos circulantes, generalmente IgG, que proveen poca o ninguna protección contra la infección intestinal. La cepa atenuada no infecta a las células epiteliales de la porción caudal del intestino delgado de los cerdos recién nacidos



como lo hace la cepa patógena. Esta restricción de la infección, -- probablemente explique la incapacidad de interferir de las cepas -- atenuadas con la infección viral patógena (39).

Ya en estudios anteriores se demostró que para inducir una inmunidad lactogénica adecuada con producción de IgA secretora, -- es necesario que las cerdas gestantes sufran la infección intestinal con el virus de la GTC, y ésta no ha sido posible reproducirla -- con virus atenuados sólo con el virus patógeno (57,107), lo cual -- indica que las cepas atenuadas del virus de la GTC pierden su capacidad de replicarse suficientemente en el intestino de las cerdas, además de que presentan una mayor sensibilidad a los ácidos gástricos (97).

La débil respuesta inmune intestinal a los virus atenuados, -- produce algunos monómeros IgA que no combinan con el componente secretor. No obstante, el uso de vacunas con virus atenuados de la GTC disminuye la mortalidad hasta un 40% (57). Algunos autores -- indican que el uso de virus modificado complementa e incrementa -- la resistencia a la infección en hatos previamente expuestos (70).

Matisheck y col., experimentaron en el campo el uso de la -- vacuna comercial Porsivac-TGE de los laboratorios Fort Dodge, -- aplicándola a 55 cerdas gestantes por vía intramamaria, 10 días -- después de la inoculación se diagnosticó un brote de GTC. Al mo-

mento del brote habían parido 33 cerdas que exhibieron signos clínicos de GTC y 30 a 40% de mortalidad en sus lechones. A las 22 cerdas restantes que aún no parían, se les dió una segunda dosis intramamaria durante el brote y al parir no presentaron signos clínicos de GTC ni hubo mortalidad en sus lechones. Los autores concluyeron que una dosis de la recomendada por el laboratorio provee alguna protección y dos dosis dan una buena protección contra el virus de campo (70). Sin embargo, este resultado es discutible ya que las 22 hembras que protegieron a sus lechones probablemente se inmunizaron con el virus que provocó el brote y no con el vacunal.

En otros estudios Voets y col., obtuvieron una morbilidad del 100% en lechones y una mortalidad que varió del 44 al 80% al aplicar virus atenuados por diferentes rutas de inoculación (97).

Frederick y col., realizaron estudios sobre la patogenicidad de una cepa atenuada del virus de la GTC en lechones recién nacidos, encontrando que todos desarrollaban una diarrea ligera pero no morían. La atrofia de las vellosidades se limitó en un 50 a 66% de la porción caudal del intestino reduciéndose a los 6 días después de la inoculación, y se detectaron anticuerpos neutralizantes en la circulación 5 días después de la exposición. En contraste, los cerdos inoculados con virus patógeno que desarrollaron una diarrea se vera murieron entre los 2 y los 5 días postexposición (39).

Aynaud y col., experimentaron con una suspensión viral de - GTC producida en cultivo tisular e inactivada con formalina, inyectando cerdas gestantes que un año antes habían sido infectadas con el virus. El objetivo de este trabajo fue el de dar un nuevo ímpetu a la inmunidad en el hato. El resultado obtenido es dudoso, porque las cerdas vacunadas y las cerdas controles no vacunadas proporcionaron el mismo grado de protección a sus lechones (3, 4).

Para la vacunación con virus atenuados, se han utilizado las mismas cepas patógenas modificando su virulencia generalmente en cultivo primario de riñón de cerdo (con más de 100 pases seriados) (91). Otros tejidos utilizados para reducir la patogenicidad del virus de la GTC son la línea celular de testículos de cerdo y la línea celular de leucocitos porcinos (107).

#### 4.3.3 Virus heterólogo.

Su principio de acción se basa en el parentesco antigénico -- que existe entre la cepa vacunal y la cepa causal de la enfermedad infecciosa a combatir. El parentesco antigénico existente entre ambas cepas se explica porque las proteínas que provocan la formación de una respuesta inmune exhiben muestras de aminoácidos -- iguales o parecidos (54).

La principal ventaja que presenta el empleo de estas cepas - heterólogas, es que son apatógenas para la especie a la que se va

a inocular. El inconveniente de su utilización consiste en que la -- protección conseguida con estas vacunas heterólogas es por lo re-- gular más débil que la obtenida con las cepas homólogas de la en-- fermedad, aún siendo atenuadas (54,107).

Se ha hecho mención de la existencia de una estrecha rela-- ción antigénica entre el virus de la peritonitis infecciosa felina y el coronavirus entérico canino con el virus de la gastroenteritis -- transmisible de los cerdos (41,55). Otros reportes también inclu-- yen al virus de la bronquitis infecciosa de las aves (87).

Horzinek y col., en un estudio realizado sobre la relación - antigénica de los coronavirus porcinos, felinos y caninos, concluye-- ron que la estrecha relación antigénica que hay entre el virus de la GTC, de la peritonitis infecciosa felina y los coronavirus caninos - se debe a determinantes antigénicos comunes en las tres principa -- les proteínas estructurales componentes del virión (55).

Garwes y Reynolds, realizaron estudios encaminados a de--- mostrar la relación existente entre el virus de la GTC y el corona\_ virus canino, observando que los polipéptidos estructurales de am-- bos virus corresponden estrechamente pero no son idénticos (41).

Woods, realizó estudios sobre la eficacia en la vacunación - de cerdas gestantes con coronavirus serológicamente relacionados,

para el control de la GTC en lechones. Para ello utilizó el virus de la peritonitis infecciosa felina y encontró que disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad pero en menor grado que si se emplea un virus atenuado homólogo de la GTC, por lo tanto, no tiene una importancia significativa (107).

En otros estudios realizados también por Woods pero junto con otros colaboradores, se encontró que el virus de la peritonitis infecciosa felina produce lesiones similares al virus de la GTC en los cerdos (necrosis y atrofia del epitelio de las vellosidades intestinales) pero en menor grado (106).

#### 4.4 Vías de aplicación y eficacia en la protección.

Existen diferentes variables que afectan el grado de protección adquirida por los lechones de cerdas vacunadas, cuando son expuestos al virus de la GTC. Estas incluyen la cantidad de leche y la cantidad y tipo de anticuerpos producidos por la puerca, el volumen de leche ingerido por los lechones y la severidad de la exposición al virus patógeno de la GTC (48, 70).

Con respecto a la cantidad y tipo de anticuerpos producidos por la cerda, se han utilizado varias rutas para la administración de vacunas contra la GTC en las hembras gestantes, con el propósito de ver cuál proporciona una mejor respuesta inmune por parte

de la cerda para proteger adecuadamente a sus lechones. Las vías más comunes empleadas para exponer a los animales contra el virus de la GTC son la intramuscular y la oral (48,59,97), sin embargo, también se han aplicado vacunas por vía intramamaria, intranasal e intrainestinal (14,28,57,97).

Las vacunas aplicadas por vía intramuscular a cerdas gestantes dos semanas antes del parto, producen elevados títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la GTC en el suero y en el calostro de las cerdas (48). Sin embargo, ésta ruta estimula principalmente la producción de IgG que se absorbe por el intestino de los lechones durante las primeras horas posteriores a su nacimiento pasando a la circulación general, ya que no es estable en el intestino delgado, proporcionando poca o ninguna protección contra la exposición con el virus patógeno de la GTC (14,15,28,59,60).

En experimentos realizados con la inoculación intramamaria, la respuesta inmunológica se caracterizó por la producción de altos niveles de anticuerpos contra la GTC predominantemente de la clase IgG en suero, calostro y leche de las cerdas vacunadas (14). Lo mismo ocurre en la inoculación intranasal con virus vivo atenuado, indicando que los anticuerpos en calostro y leche que predominan son de la clase IgG, aunque existe evidencia de que se presentan bajos niveles de anticuerpos IgA contra GTC. La ausencia o

presencia de sólo bajos niveles de anticuerpos IgA probablemente se deba a una inadecuada estimulación antigénica del tracto gastrointestinal (14).

Es posible obtener altos niveles de anticuerpos en suero y leche de cerdas cuando son vacunadas con títulos altos de virus por vía intramuscular o intranasal, pero decrecen rápidamente (57).

En un estudio de comparación de dos cepas virales atenuadas y diferentes rutas de inoculación Voets y col., realizaron la inoculación intrainestinal para tener la seguridad de que el virus alcanzara el lumen intestinal de la cerda. Para ello, inocularon la cepa Purdue atenuada dentro del intestino mediante laparotomía a las seis semanas de gestación, revacunando intramuscularmente tres y seis semanas después. Los títulos de anticuerpos obtenidos luego de la vacunación intrainestinal fueron más altos que aquellos obtenidos en la vacunación oral con virus atenuado. Aún así, las cerdas presentaron un 78% de mortalidad en sus lechones y desafortunadamente no determinaron la clase de inmunoglobulina que predominó después de la inoculación intrainestinal. Lo más probable es que fuera IgG ya que se utilizó virus atenuado y se reforzó con dos aplicaciones intramusculares. Las otras rutas de inoculación utilizadas en este experimento fueron intramuscular, oral y una combinación oral intramuscular (97).

Se sabe que la vacunación oral contra la GTC es hasta el momento la más efectiva, ya que repite el mecanismo de infección viral estimulando adecuadamente el tracto gastrointestinal. Pero también es conocido que debe emplearse virus patógeno para estimular la producción de anticuerpos de la clase IgA secretora, que han demostrado ser los mejores en dar protección intestinal a los lechones recién nacidos. El virus atenuado es más sensible a la acción de los ácidos estomacales y de las enzimas digestivas, no llegando siquiera a infectar las vellosidades intestinales mucho menos a estimular la producción de IgA (28, 59, 60, 70).

Kodama y col., encontraron en sus experimentos que el título de anticuerpos neutralizantes en suero fue el mismo en cerdos - inoculados intramuscularmente con virus atenuado que en los cerdos inoculados oralmente con virus patógeno, sólo que no se detectaron anticuerpos del tipo IgA en el intestino delgado de los primeros por lo que no se estableció una inmunidad activa en intestino en estos - animales (59, 60).

DeBuysscher y Berman, concluyeron en sus estudios que pueden encontrarse anticuerpos de la clase IgA en leche de cerdas después de que son expuestas oralmente con virus patógeno más no -- cuando son inoculadas por vía intramuscular o intramamaria (28).



#### 4.5 Vacunas comerciales existentes en México.

Recientemente en México salió al mercado una vacuna contra la gastroenteritis transmisible de los cerdos que contiene virus vivo modificado obtenido en cultivo de tejidos, con gentamicina como preservativo, cepa Ambico (101).

Esta vacuna fue lanzada comercialmente en Iowa, Estados Unidos en diciembre de 1976. Los reportes sobre seguridad y eficacia de la vacuna desde su comercialización han sido excepcionalmente alentadores (101).

La cepa Ambico es una cepa de virus vivo modificado adaptada para emplearse oralmente en la prevención de la GTC. Antes de su evaluación experimental se le hicieron pruebas de pureza, de mostrando que está libre de contaminantes, y de seguridad en animales de diferentes edades como lechones, cerdos de engorda, cerdas gestantes y verracos. Además se hicieron también pruebas de seguridad en animales de otras especies como conejos, hamsters y ratones lactantes y adultos no encontrándose reacciones adversas. Tampoco hay evidencias de que se vuelva nuevamente virulento después de seis pases seguidos en cerdos (101).

También se determinó su eficacia para proteger a los lechones recién nacidos, primero en condiciones de laboratorio y después en condiciones de campo, comparandola con una vacuna comercial -

de uso intramuscular. Los resultados obtenidos en el laboratorio - indicaron que las cerdas que recibieron la vacuna oral (cepa Ambico), fueron protegidas contra la GTC y proporcionaron una excelente protección a través de la leche a sus lechones después de exponerlos al virus patógeno. La vacuna intramuscular redujo el rango de mortalidad pero no la morbilidad en cerdas o en lechones (Cuadro No. 4). Además los lechones alimentados por cerdas vacunadas oralmente ganaron más peso después de la exposición que aquellos lechones de otros grupos (101).

Al analizar los niveles de anticuerpos contra la GTC en leche, las cerdas vacunadas oralmente tuvieron un título superior al de las cerdas vacunadas por vía intramuscular (Cuadro No. 5).

En algunos estudios realizados ya en el campo, vacunaron - hatos de cerdas preñadas dejando sin vacunar un 20 a 30% de las - cerdas en cada hato para controles seronegativos. La seroconver-- sión de las cerdas vacunadas fue del 100%, mientras ninguno de los controles en contacto desarrolló anticuerpos contra la GTC, indican do que el virus vacunal no tiene difusión. También se hizo esta --- prueba aplicando la vacuna a lechones por vía oral, dejando parte - de los lechones de la camada como controles sin vacunar y no se - observaron reacciones adversas en ellos (101).

En estudios adicionales en lechones, se encontró que los le-- chones de cerdas susceptibles a GTC pueden inmunizarse oralmente

al día de edad. El tiempo requerido para desarrollar una inmunidad activa es entre tres y cinco días. Los lechones de cerdas inmunes a la GTC se pueden proteger mejor entre los cinco y siete días de edad. Generalmente, dos dosis aplicadas oralmente con un intervalo de diez días probaron ser más efectivas contra la exposición al virus patógeno de la GTC (101).

El procedimiento recomendado para aplicar la vacuna a los lechones consiste en reconstituir la vacuna deshidratada, dos mililitros por dosis, adicionar 0.5 ml de leche a los 2 ml de vacuna, depositar 0.25 ml de la mezcla vacuna-leche dentro de la garganta de cada lechón y apartar a los lechones de la cerda durante 15 a 30 minutos.

Para administrar la vacuna a cerdas de primer parto, se darán tres dosis. Una dosis oral 5 semanas antes del parto y repetirla a las tres semanas antes del parto, y una dosis de la misma vacuna aplicada intramuscularmente una semana antes del parto. Para partos subsecuentes administrar dos dosis de la vacuna, una dosis oral y otra intramuscular dos o tres semanas antes del parto (101).

La vacunación oral se debe dar a la cerda gestante después de un día de ayuno y puede darse mezclada con el alimento.

El mejor programa para prevenir la GTC podría incluir una rutina de vacunación de cerdas gestantes y lechones para establecer

una completa inmunidad del hato. La revacunación de cerdas en partos consecutivos resulta en un incremento sustancial de los niveles de anticuerpos contra la GTC en el calostro y leche de la cerda y contribuye a una fuerte inmunidad del hato (101). Algo muy importante que no debemos olvidar es que los resultados anteriores fueron reportados en los Estados Unidos y no se puede dar una opinión concreta respecto a esta vacuna, hasta no obtener resultados satisfactorios en los hatos porcinos de nuestro país.

CUADRO 4.

Evaluación experimental de la vacuna oral cepa Ambico contra la GTC comparada con una vacuna comercial de aplicación intramuscular (101).

Vacuna y Ruta	Supervivencia en lechones (%)	Morbilidad en lechones (%)	Días de enfermedad en cerdas
Vacuna comercial intramuscular (2 aplicaciones)	50	100	1-3
Oral 3 dosis - (5 y 3 semanas antes del parto oral, 1 semana antes del parto intramuscular)	100	35	0
Controles no vacunados	25	100	4-5

## CUADRO 5 .

Titulos de anticuerpos en suero y leche de cerdas vacunadas con la vacuna oral cepa Ambico comparados con los de una vacuna comercial de aplicación intramuscular (101).

Vacuna	Titulo promedio de anticuerpos en suero		Titulo promedio de anticuerpos en leche			
	Prevacuna	Día del parto	Día del parto	Día 3	Día 6	Día 21
Comercial intramuscular	Neg	157	208	20	ND	3930
Ambico oral	Neg	556	1337	461	406	1264
Controles	Neg	Neg	Neg	Neg	ND	181

ND - No se determinó

## 5. DISCUSION.

La importancia de la GTC radica en las pérdidas económicas que causa su elevada mortalidad en lechones menores de 15 días de edad.

Es difícil precisar con exactitud una medida idónea para prevenir y combatir la GTC, ya que la vacunación ha demostrado brindar una protección que no es 100% efectiva sino que varía de acuerdo a muchos factores, principalmente al del manejo del producto -- inmunogénico ya sea comercial o elaborado en la misma granja (licuados).

Los estudios acerca de la inmunización con virus atenuado de la GTC no han descubierto una vacuna adecuada y confiable, -- pero se ha logrado que las hembras gestantes que son inoculadas con las vacunas comerciales existentes, protejan en cierto grado a sus lechones disminuyendo así su mortalidad. Inmunizar a los animales con vacunas comerciales (elaboradas con virus atenuado o -- inactivado), eleva el costo de la enfermedad de tal manera que puede ser mayor a las pérdidas que ocasiona un brote, debido a que -- éstas vacunas no provocan una inmunidad sólida en el hato que protege contra un brote epizootico. Sin embargo, en Estados Unidos, -- desarrollaron una vacuna a partir de una cepa atenuada del virus de la GTC denominada cepa Ambico, y según estudios realizados en ese

país, esta cepa vacunal presenta varias ventajas con respecto a las otras vacunas comerciales, ya que obtuvieron resultados muy satisfactorios en su experimentación y en pruebas de campo. Ahora esta vacuna se está comenzando a utilizar aquí en México y sólo nos resta esperar para evaluar sus resultados de acuerdo con las condiciones de nuestro país.

No obstante, a lo largo de esta recopilación se encontró que es determinante el empleo de virus vivo de la GTC en la vacunación, su aplicación tiene que ser por vía oral para desarrollar una respuesta inmune a base de anticuerpos IgA, que son los más importantes en la protección intestinal de los lechones contra el virus.

La utilización de virus vivo ha demostrado proteger en mucho mayor grado que las vacunas con virus atenuado o inactivado. Sin embargo, su empleo presenta algunas desventajas que tal vez no justifiquen su aplicación porque puede mantener la enfermedad en forma enzootica y alargar el tiempo de duración de los brotes.

Un factor muy importante que también hace discutible su utilización es la rápida difusión del virus, que infecta a todos los animales de la granja en muy poco tiempo una vez que se presenta el brote. El objetivo de dar licuados con intestinos de lechones muertos por la GTC a las cerdas gestantes, es infectarlas para que protejan a sus lechones y se detenga el brote, principalmente a las que les faltan 15 o más días para su fecha probable de parto.



Ahora bien, si el virus se difunde rápidamente, de todas maneras se van a infectar todas las cerdas y las que tengan tiempo suficiente de responder a la infección con la formación de anticuerpos, protegerán a sus lechones.

Además está ampliamente demostrado que debido a su patrón epizootológico el brote es autocontrolable en todos los casos, teniendo una duración aproximada de un mes y no volviendo a presentarse hasta después de dos años.

La aplicación de virus vivo por medio de licuados implica -- trabajo extra, mayor costo de mano de obra y de tiempo, así como manejo de la cerda el cual le causa stress (como es el dejarla -- sin comer horas antes de darle el licuado con el virus).

Por otro lado, no hay que olvidar que la aplicación oral de -- un antígeno puede inducir un estado de tolerancia inmunológica. -- Hasta ahora no se ha reportado ningún caso en la inmunización oral contra la GTC, tal vez porque no se le ha puesto la debida atención, pero pudiera llegar a presentarse quedando el animal a merced del virus.

Otro punto de discusión es saber si conviene convivir con la enfermedad en forma enzootica después de un brote, teniendo un 5% más de mortalidad en los lechones o permanecer libres con el ---- riesgo de que se presente nuevamente un brote epizootico. Lo me-- jor es estar libres de la enfermedad pero llevando a cabo las me--

didias preventivas necesarias para evitar la entrada del virus a la granja, como puede ser controlar la adquisición de animales nuevos, controlar estrictamente la entrada de personas y vehículos, así -- como también evitar la presencia de animales de otras especies en la explotación. Es recomendable la utilización de tapetes sanitarios en todas las entradas a la granja, así como también en la entrada de las salas de maternidad.

## 6. CONCLUSIONES.

- 1) Aplicar vacunas comerciales eleva el costo de la enfermedad.
- 2) El empleo de la cepa Ambico que ha demostrado tener muy buenos resultados en Estados Unidos, aún no ha tenido mucha utilización en nuestro país. Por lo que hay que esperar que resultados se obtienen con su uso para evaluar su eficacia.
- 3) La inmunización con licuados de intestino de lechones enfermos o muertos por la enfermedad (virus vivo) implican trabajo y manejo extra de la cerda que es innecesario, ya que aún sin esta medida las cerdas se infectan y el brote se detiene.
- 4) Es recomendable llevar a cabo un buen programa de medidas sanitarias con el fin de evitar la entrada del virus en la explotación.

## 7. LITERATURA CITADA.

1. Aynaud, J.M. and Bottreau, E.: Transmissible gastroenteritis of swine: in vitro - stability of the coronavirus in the stomach and intestinal contents. Annales de Recherches Veterinaires, 15 (3): 359-364 (1984).
2. Aynaud, J.M., Bottreau, E., Brun, A. and Vannier, P.: --- Transmissible gastroenteritis in pigs: selection in tissue culture (RP.TG cells) of TGE virus strains resistant at pH 2.0 - to digestive enzymes and attenuated for the new-born piglet. - Annales de Zootechnie, 33 (3): 405 (1984).
3. Aynaud, J.M., Vannier, P., Martain, L. and Cariolet, R.: - Transmissible gastroenteritis in pigs: use of an inactivated -- oil emulsion vaccine for boosting the immunity in previously - infected sows. Annales de Zootechnie, 33 (3): 405 (1984).
4. Aynaud, J.M., Vannier, P., Martain, L. and Cariolet, R.: - TGE: experimental vaccination of sows in a contaminated environment with activated vaccine in oil emulsion. Annales de Recherches Veterinaires, 15 (3): 347-357 (1984).

5. Aynaud, J.M., Nguyen, T.D., Bottreau, E., Brun, A. and Vannier, P.: TGE of swine: survivor selection of TGE virus mutants in stomach juice of adult pigs. Journal of General Virology, 66 (9): 1911-1917 (1985).
6. Bach, J.F.: Inmunología. LIMUSA, México, D.F., 1984.
7. Banks, K.L.: Host defense in the newborn animal. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181 (10): 1053- 1056 (1982).
8. Bauck, S. and Stone, M.W.: Diagnosis of TGE virus infection in swine herds (correspondence). Canadian Veterinary Journal, 26 (7): 230 (1985).
9. Befus, A.D. and Bienenstock, J.: Immunity to infectious agents in the gastrointestinal tract. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181 (10): 1066-1068 (1982).
10. Bellanti, J.A.: Inmunología. 2ª edición. Interamericana, México, D.F., 1982.
11. Beloposka, P. and Motovski, A.: (Isolation of TGE coronavi-

rus using the SPEV (pig embryo kidney cell line). Veterinarno Meditsinski Nauki, 22 (4): 9-14 (1985). In: Veterinary Bulletin, 5592, 55: (1985).

12. Benfield, D.A., Haelterman, E.O. and Burnstein, T.: An indirect fluorescent antibody test for antibodies to transmissible gastroenteritis of swine. Canadian Journal of Comparative Medicine, 42: 478-482 (1978).
13. Bienenstock, J. and Befus, A.D.: Mucosal immunology. Immunology, 41: 249-270 (1980).
14. Bohl, E.H. and Saif, L.J.: Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: immunoglobulin characteristics of antibodies in milk after inoculating virus by different routes. Infection and Immunity, 11 (1): 23-32 (1975).
15. Bohl, E.H.: Transmissible gastroenteritis. In: Leman, A.D., Glock, R.D., Mengeling, R.H., Penny, C., Scholl, E. and Straw, B.: Diseases of Swine. 5th ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 1981.

16. Bonnardiere, C.L. and Laude, H.: High interferon titer in new born pig intestine during experimentally induced viral enteritis. Infection and Immunity, 32 (1): 28-31 (1981).
17. Bravo, O.F.: Situación actual de la porcicultura en México. Análisis y perspectivas. Porcivama, 100: 53-59 (1984).
18. Brunda, M.J., Herberman, R.B., and Holden, H.T.: Inhibition of murine natural killer cell activity by prostaglandins. Journal of Immunology, 124: 2682-2687 (1980).
19. Brundage, L.J., Derbyshire, J.B. and Wilkie, B.N.: Cell mediated responses in a porcine enterovirus infection in piglets. Canadian Journal of Comparative Medicine, 44: 61-69 (1980).
20. Butko, M.P., Karelin, A.I., Batiashvili, A.G., Griganova, - N.V., Andryunin, Y.I.: (Effect of gamma rays from radiocobalt on TGE coronavirus). In Dezintektsiya Zhivotnovodcheski kh Pomeschenii i Veterinarnaya Sanitariya na Transporte. -- (Desinfection of animal buildings and the veterinary hygiene - aspects of transport). Moscow, USSR; Vsesoyuznyi Nauchno-Issledo vatel'skii Institut Veterinarnoi Sanitarii: 84-86 (1983). In: Veterinary Bulletin 2067, 55: (1985).

21. Ceballos, R.E., Morilla, G.A., González, V.D. y Domínguez, A.J.: Aspectos epizootiológicos de un brote de gastroenteritis transmisible de los cerdos en Yucatán, México. Porcira, 86: 10-18 (1982).
22. Ceballos, R.E., Morilla, G.A. y Domínguez, A.J.: Análisis económico de un brote de gastroenteritis transmisible de los cerdos. Porcira, 7 (82): 22-27 (1982).
23. Cepica, A. and Derbyshire, J.B.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and spontaneous cell-mediated cytotoxicity - against cells infected with porcine transmissible gastroenteritis virus. Canadian Journal of Comparative Medicine, 47 (3): 298-303 (1983).
24. Cepica, A. and Derbyshire, J.B.: Antibody-dependent and spontaneous cell-mediated cytotoxicity against transmissible gastroenteritis virus infected cells by lymphocytes from sows, fetuses and neonatal piglets. Canadian Journal of Comparative Medicine, 48 (3): 258-261 (1984).
25. Chen, K.S.: Enzymatic and acidic sensitivity profiles of selected virulent and attenuated TGE viruses of swine. American



Journal of Veterinary Research, 46 (3): 632-636 (1985).

26. Chu, R.M., Glock, R.D. and Ross, R.F.: Gut-associated lymphoid tissues of young swine with emphasis on dome epithelium of aggregated lymph nodules (Peyer patches) of the small intestine. American Journal of Veterinary Research, 40: 1720-1728 (1979).
27. Chu, R.M., Glock, R.D. and Ross, R.F.: Changes in gut-associated lymphoid tissues of the small intestine of eight-week old pigs infected with transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 43 (1): 67-76 (1982).
28. DeBuysscher, E.V. and Berman, D.T.: Secretory immune response in intestinal mucosa and salivary gland after experimental infection of pigs with transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 41 (8): 1214-1220 (1980).
29. Doe, W.F.: Immunological aspects of the gut. In: Lachman, P. J. and Peters, D.K.: Clinical Aspects of Immunology. Vol. 2 4th ed. Blackwell Scientific Publications, 1981.

30. Domínguez, D.L.: Diez años de porcicultura nacional. Síntesis Porcina, 3 (6): 12-19 (1984).
31. Doperto, J.M. y Trujillo, O.M.: Análisis y perspectiva de la porcicultura en México. Síntesis Porcina, 5: 9-14 (1986).
32. Doyle, L.A. and Hutchings, L.M.: A transmissible gastroenteritis in pigs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 108: 257-259 (1946).
33. Drolet, R., Morin, M. and Fontaine, M.: Hypoglycemia: a factor associated with low survival rate of neonatal piglets infected with transmissible gastroenteritis virus. Canadian Journal of Comparative Medicine, 48 (3): 282-285 (1984).
34. Elías, D.G.: Vacunación de cerdas gestantes y lechones recién nacidos con un virus de gastroenteritis transmisible de baja virulencia (cepa Alma). Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1979.

- (2): 165-169 (1976).
40. Garwes, D.J. and Pocock, D.H.: The polypeptide structure of transmissible gastroenteritis virus. Journal of General Virology, 29: 25-34 (1975).
41. Garwes, D.J. and Reynolds, D.J.: The polypeptide structure of canine coronavirus and its relationship to porcine transmissible gastroenteritis virus. Journal of General Virology, 52: 153-157 (1981).
42. Garza, J. y Olgufn, F.: Inmunidad suplementaria en lechones. Efecto sobre mortalidad e incremento de peso. En: XII Convención AMVEC., León, Guanajuato, febrero de 1976. Porcicultura, 52: 8-19 (1976).
43. González, V.D., Ruiz, N.A., Rico, J., Enriquez, C., Aguilar, A. y Morilla, G.A.: Tasa de anticuerpos y difusión del virus en una granja donde se utiliza un inmunógeno contra la gastroenteritis transmisible de los cerdos. Veterinaria México, 15 (1): 17-23 (1984).

35. Endoh, M., Sakai, H., Nomoto, Y., Tomino, Y. and Kaneshige, H.: IgA-specific helper activity of T cells in human peripheral blood. Journal of Immunology, 127 (6): 2612-2615 --- (1981).
36. Estrada, C.A., Morilla, G.A. y Ruiz N.A.: Gastroenteritis - transmisible. En: Necoechea, R.R. y Pijoan, A.C.: Diagnóstico de las Enfermedades del Cerdo. Litográfica Cultural S.A., México, D.F., 1982.
37. Estrada, C.A., Rico, P.J., Martell, D.M., Rosales, O.C. y Morilla, G.A.: Efecto de la administración de suero sanguíneo sobre las diarreas de los lechones. Veterinaria México, 3: -- 191-199 (1985).
38. Frederick, G.T. and Bohl, E.H.: Local and systemic cell-mediated immunity against transmissible gastroenteritis; an intestinal viral infection of swine. Journal of Immunology, 116: -- 1000-1004 (1976).
39. Frederick, G.T., Bohl, E.H. and Cross, R.F.: Pathogenicity of an attenuated strain of transmissible gastroenteritis virus - for newborn pigs. American Journal of Veterinary Research, 37

44. Gough, P.M. and Jorgenson, R.D.: Identification of porcine transmissible gastroenteritis virus in house flies (Musca domestica linneaus). American Journal of Veterinary Research, 44 (11): 2078-2082 (1983).
45. Haelterman, E.O.: On the pathogenesis of transmissible gastroenteritis of swine. Journal of the American Veterinary Medical Association, 160 (4): 534-540 (1972).
46. Hall, J.G.: The traffic of lymphocytes through the gut of mammals. In: Hemmings, W.A.: Antigen Absortion by the Gut. MIP Press LTd, 1978.
47. Hall, J.G. and Andrew, E.: Biliglobulin: a new look at IgA. Immunology Today, 1 (5): 100-104 (1980).
48. Henning, E.R. and Thomas, P.C.: Comparison of intramuscular and oral modified-live virus TGE vaccines. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician, 76 (12): 1789-1792 (1981).
49. Herberman, R.B., Djeu, J.Y., Kay, H.D., Ortaldo, J.R., Riccardi, C., Bonnard, G.D., Holden, H.T., Fagnani, R., Santoni, A. and Puccetti, P.: Natural killer cells: Character-

- ristics and regulation of activity . Immunological Reviews, 44: 43-70 (1979).
50. Herbert, W.J.: Inmunología Veterinaria. Acribia, Zaragoza, - España, 1972.
51. Hochman, P.S. and Cudkowics, G.: Different sensitivities to - hydrocortisone of natural killer cell activity and hybrid resistance to parenteral marrow grafts. Journal of Immunology, - 119: 2012-2015 (1977).
52. Hogg, A.: TGE: epizootic and enzootic. Modern Veterinary - Practice, 63 (6): 489-492 (1982).
53. Hooper, B.E.: Comments on the pathogenesis of transmissible gastroenteritis of swine. Journal of the American Veterinary Medical Association, 160 (4): 540-542 (1972).
54. Horsch, F.: Inmunoprofilaxis de los animales domésticos. Acribia, España, 1984.
55. Horzinek, M., Lutz, H. and Pedersen, N.C.: Antigenic relationships among homologous structural polypeptides of porcine, feline and canine coronaviruses. Infection and Immunity, 37 - (3): 1148-1155 (1982).

56. Husband, A.J. and Watson, D.L.: Immunity in the intestine. The Veterinary Bulletin, 48 (11): 911-924 (1978).
57. Kaji, T. and Shimizu, Y.: Passive immunization against --- transmissible gastroenteritis virus in piglets by ingestion of milk of sows inoculated with attenuated virus. National Institute of Animal Health Quarterly, 18 (2): 43-52 (1978).
58. Kim, Y.B., Huh, N.D., Koren, M.S. and Amos, D.B.: Natural killing (NK) and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in specific pathogen-free (SPF) miniature swine and - germfree piglets. I. Comparison of the NK and ADCC. Journal of Immunology, 125: 755-762 (1980).
59. Kodama, Y., Ogata, M. and Shimizu, Y.: Characterization - of immunoglobulin A antibody in serum of swine inoculated -- with transmissible gastroenteritis virus. American Journal - of Veterinary Research, 41 (5): 740-745 (1980).
60. Kodama, Y., Ogata, M. and Shimizu, Y.: Serum immunoglobulin A antibody response in swine infected with transmissible gastroenteritis virus, as determined by indirect immunoperoxidase antibody test. American Journal of Veterinary Research, 42 (3): 437-442 (1981).

61. Lamm, M.E.: Cellular aspects of immunoglobulin A. Advances in Immunology, 22: 223-229 (1976).
62. Larson, D.J., Morehouse, L.G., Solorzano, R.F. and Kinden, D.A.: Transmissible gastroenteritis in neonatal dogs. Experimental intestinal infection with transmissible gastroenteritis -- virus. American Journal of Veterinary Research, 40: 477-486 (1979).
63. Larson, D.J., Solorzano, R.F., Morehouse, L.G. and Olson, L.D.: Mild transmissible gastroenteritis in pigs suckling vaccinated sows. Journal of the American Veterinary Medical Association, 176 (6): 539-542 (1980).
64. Laude, H.: Thermal inactivation studies of a coronavirus, -- transmissible gastroenteritis virus. Journal of General Virology, 55 (2): 235-240 (1981).
65. Laude, H., Gelfi, J. and Aynaud, J.M.: In vitro properties of low- and high- passaged strains of transmissible gastroenteritis coronavirus of swine. American Journal of Veterinary Research, 42 (3): 447-449 (1981).



66. Laude, H., Charley, B. and Gelfi, J.: Replication of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) in swine alveolar macrophages. Journal of General Virology, 65 (2): 327-332 (1984).
67. Liou, P.P., Kemeny, L.J. and Mengeling, W.L.: Lactogenic immunity in transmissible gastroenteritis of swine: pregnant sows sensitized with inactivated virus and then vaccinated intramuscularly with live attenuated virus. Journal of the Chinese Society of Veterinary Science, 7 (2): 145-152 (1981).
68. Liou, P.P.: Cellular immunity in transmissible gastroenteritis virus infected pigs: influence of viral antigens in leukocytes migration. Journal of the Chinese Society of Veterinary Science, 8 (2): 135-141 (1982).
69. Marriot, D.W., Wilkinson, J.D. and Bywater, R.C.: Oral rehydration in TGE (Correspondence). Veterinary Record, 108 (12): 264 (1981).
70. Matischeck, P., Emerson, W. and Searl, R.C.: Results of laboratory and field test of TGE vaccine. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician, 77 (2): 262-264 (1982).

71. Mattingly, J.A.: Immunologic suppression after oral administration of antigen. III. Activation of suppressor-inducer cells in the Peyer patches. Cellular Immunology, 86: 46-62 (1984).
72. Moon, H.W., Kemeny, L.J., Lambert, G., Stark, S.L. and Booth, G.D.: Age dependent resistance to transmissible gastroenteritis of swine. III. Effects of epithelial cell kinetics on coronavirus production and on atrophy of intestinal villi. Veterinary Pathology, 12: 434-443 (1975).
73. Moon, H.W.: Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: a review. Journal of the American Veterinary Medical Association, 172 (4): 443-448 (1978).
74. Morales, C.M., Estrada, C.A., Cambronero, J., Ramirez, N.R., Bautista, G.C. y Morilla, G.A.: Utilización de un inmunógeno elaborado a partir de virus vivo para el control de gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC). Porcicultura, 76: 31-35 (1980).
75. Morilla, G.A., Hernández, P. y Estrada, A.: Gastroenteritis transmisible de los cerdos. Ciencia Veterinaria, 3: 1-54 (1981).

76. Morilla, G.A. y López, M.J.: Inmunidad de hato en la gastroenteritis transmisible de los cerdos. Porciramá, 100: 45-52 (1984).
77. Morilla, G.A., López, M.J. y Rosales, O.C.: Modelo hipotético de presentación de brotes clásicos de la gastroenteritis transmisible de los cerdos. Veterinaria México, 15 (2): 105-112 (1984).
78. Morin, M., Solorzano, R.F., Morehouse, L.G. and Olson, D.L.: The postulated role of feeder swine in the perpetuation of the transmissible gastroenteritis virus. Canadian Journal of Comparative Medicine, 42: 379-384 (1978).
79. Newby, T.J. and Stokes, C.R.: The intestinal immune system and oral vaccination. Veterinary Immunology and Immunopathology, 6: 67-105 (1984).
80. Norcross, N.L.: Secretion and composition of colostrum and milk. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181 (10): 1057-1060 (1982).

81. Olgufn, R.F.: Respuesta serológica de los cerdos al virus de la gastroenteritis transmisible. Veterinaria México, 3: 63-71 (1974).
82. Pike, B.V. and Garwes, D.J.: Lipids of transmissible gastroenteritis virus and their relation to those of two different host cells. Journal of General Virology, 34: 531-535 (1977).
83. Porter, P.: Intestinal defence in the young pig. A review of the secretory antibody system and their possible role in oral immunization. Veterinary Record, 92: 658-664 (1973).
84. Porter, P.: Intestinal antibody secretion in the young pig in response to oral immunization with E. coli. Immunology, 27: 841-853 (1974).
85. Porter, P. and Allen, W.D.: Antibody response in pigs and calves to antigens from the intestinal lumen and the efficacy of oral immunoprophylaxis against post-weaning enteric infection. In: Hemmings, W.A.: Antigen Absorption by the Gut. -- p. 81-92, 1978.

86. Pritchard, G.C.: TGE of pigs warning (Correspondence). Veterinary Record, 109 (16): 367 (1981).
87. Ramírez, N.R.: Algunos aspectos importantes de la gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC) en México. Ciencia Veterinaria, 3: 55-75 (1981).
88. Redman, D.R., Bohl, E.H. and Cross, R.F.: Intrafetal inoculation of swine with transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 39: 907-911 (1978).
89. Shimizu, M. and Shimizu, Y.: Demonstration of cytotoxic lymphocytes to virus-infected target cells in pigs inoculated with transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 40: 208-213 (1979).
90. Sprino, P.J., Morilla, G.A. and Ristic, M.: Intestinal immune response of feeder pigs to infection with transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 37: 171-175 (1976).

91. Sprino, P.J. and Ristic, M.: Intestinal, pulmonary and serum antibody responses of feeder pigs exposed to transmissible - gastroenteritis virus by the oral and the oral-intranasal routes of inoculation. American Journal of Veterinary Research, 43 (2): 255-261 (1982).
92. Stites, D., Fudenberg, H., Stobo, J. and Wells, J.: Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno, México, 1985.
93. Stone, S., Kemeny, L.J. and Jensen, M.T.: Serum antibody - responses of neonatal and young adult pigs to transmissible -- gastroenteritis coronavirus. Veterinary Immunology and Immunopathology, 3 (5): 529-533 (1982).
94. Strober, W., Richman, L.K. and Elson, C.O.: The regulation of gastrointestinal immune responses. Immunology Today, 2 - (8): 156-162 (1981).
95. Thomas, H.C. and Jewell, D.P.: Immunological defence of the gastrointestinal tract. In: Clinical Gastrointestinal Immunology. Blackwell Scientific Publications, 1979.

96. Tizard, I.R.: An Introduction to Veterinary Immunology. -  
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1977.
97. Voets, M., Pensaert, M. and Rondhuis, P.R.: Vaccination of pregnant sows against transmissible gastroenteritis with two -  
attenuated virus strains and different inoculation routes. ----  
Veterinary Quarterly, 2 (4): 211-219 (1980).
98. Wagner, J.E., Beamer, F.D. and Ristic, M.: Electron microscop  
y of intestinal epithelial cells of piglets infected with trans  
missible gastroenteritis virus. Canadian Journal of Compara--  
tive Medicine, 37: 177-188 (1973).
99. Walker, W.A. and Isselbacher, K.J.: Uptake and transport of  
macromolecules by the intestine. Possible role in clinical dis  
orders. Gastroenterology, 67 (3): 531-550 (1974).
100. Walker, W.A.: Antigen uptake in the gut: immunologic implica  
tions. Immunology Today, 2 (2): 30-34 (1981).
101. Welter, C.J.: Experimental and field evaluation of a new oral -  
vaccine for TGE. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician,  
75 (11): 1757-1759 (1980).

102. Wood, E.N.: Transmissible gastroenteritis and epidemic diarrhoea of pigs. The British Veterinary Journal, 135 (4): 305-314 (1979).
103. Woods, R.D.: Leukocyte-aggregation assay for transmissible - gastroenteritis of swine. American Journal of Veterinary Research, 37: 1405-1408 (1976).
104. Woods, R.D.: Leukocyte migration-inhibition procedure for - transmissible gastroenteritis viral antigens. American Journal of Veterinary Research, 38: 1267-1269 (1977).
105. Woods, R.D.: Humoral and cellular responses in swine exposed to transmissible gastroenteritis virus. American Journal of Veterinary Research, 40 (1): 108-110 (1979).
106. Woods, R.D., Cheville, N.F. and Gallagher, J.E.: Lesions in - the small intestine of newborn pig inoculated with porcine, feline and canine coronaviruses. American Journal of Veterinary Research, 42 (7): 1163-1169 (1981).



107. Woods, R.D.: Efficacy of vaccination of sows with serologically related coronaviruses for control of transmissible gastroenteritis in nursing pigs. American Journal of Veterinary Research, 45 (9): 1726-1729 (1984).
  
108. Wright, R.: Normal immune responses in the gut. In: Turk, J.: Immunology of Gastrointestinal and Liver Disease. Current Topics in Immunology Series, 8: 1-9 (1977).