



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

INMUNOLOGIA VETERINARA APLICADA

INMUNOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DEL CERDO

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

LAURA RAMIREZ TENORIO

ASESOR: DR. TONATIUH A. CRUZ SANCHEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

2004



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 esta 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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Inmunología Veterinaria Aplicada

"Inmunoterapia de las enfermedades infecciosas del cerdo".

que presenta la pasante: Laura Ramírez Tenorio

con número de cuenta: 8308095-1 para obtener el título de :

Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de abril de 2003.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>1</u>	<u>Dr. Tonatiuh A. Cruz Sánchez</u>	<u>[Firma]</u>
<u>2</u>	<u>Dr. Andrés Romero Rojas</u>	<u>[Firma]</u>
<u>3</u>	<u>M. en C. Andrea Rodríguez Ropón</u>	<u>[Firma]</u>

DIOS

Gracias por permitirme NACER de nuevo, por que pagaste el precio de tu preciosa sangre por mi RESCATE, que sirvió para llevarme de las tinieblas a la LUZ, a vivir en otro estado de conciencia, a amar a los demás como son y a respetar todo ser.

Gracias por ser el capitán de mi vida porque cuando tú la guías, hasta las adversidades se vuelven lecciones de vida para mi bien, porque he hallado tu paz, y tu consejo sabio me ha librado.

Gracias por ser el PADRE amoroso que necesitaba, por que mi vida te anhela día a día, por que lejos de ti nada soy. Gracias señor te doy en el nombre precioso de tu hijo CRISTO JESÚS.

ALEX

Muchos años, le oré al SEÑOR y le pedí un esposo. En mi interior pensaba como debería de ser:

Primero, que amara, temiera y sirviera a DIOS para que yo le RESPETARA.

Segundo, en lo profesional, mejor que yo para que lo ADMIRARA.

Tercero, que amara y respetara a sus padres para que fuera un BUEN ESPOSO.

Cuarto, que fuera un excelente amante para tenerme a sus pies.

Quinto, que me amara, por que sabía que el amor era la lleve que me doblegaría.

Ahora día a día le doy gracias a DIOS por que me confirma cada mañana, cada mes, cada año, que tú eres la persona que El ha dispuesto para mi vida y haz sobrepasado las expectativas que tenía de la palabra ESPOSO. Ahora le pido me haga ser la esposa idónea para tí, ser la mujer virtuosa que necesitas para que no tengas queja de mí.

MAMA:

Madre: gracias por darme la vida, por haber luchado incansablemente por darme una educación que te costo muchas lágrimas.

Gracias porque además de la educación me diste una formación siendo tú el ejemplo de una gran mujer, luchadora, de una conducta intachable, de un gran corazón y de una generosidad conocida por todos. Me siento muy orgullosa de ti y le pido a DIOS que me permita recompensarte un poquito de todo el amor que tú me haz dado y en lo material también para que puedas despreocuparte de lo porvenir.

LAURA FERNANDA

Llegaste a mi vida por la voluntad de DIOS, con el propósito de transformar mi vida.

Desde que llegaste mi corazón se transformó, se volvió frágil y vulnerable. Más ser humano soy ahora. He aprendido a amar incondicionalmente, me es más fácil dar y recibir cariño. Haz llenado mi vida de alegría, estoy aprendiendo a ser paciente, creo que mi cabeza se ha asentado y la responsabilidad de formar un nuevo ser llegó a mi vida.

Le pido a DIOS sabiduría para educarte en sus caminos y le doy gracias por darme a mi pequeña compañía. TE AMO.

BEBE

Te esperamos, ya te amamos y le damos gracias a Dios por que creemos que pronto estarás con nosotros.

A MIS AMIGAS DE SIEMPRE.

Por haber compartido toda una vida juntas, aunque la misma nos ha llevado por diversos caminos, siempre las llevó en el corazón y sé que solo necesito gritar "auxilio" y estaremos otra vez juntas para reír ó llorar.

En el orden en que aparecieron en mi vida:

Leticia Vega, Sonia de la Cruz, Brenda Cervantes, Esther Hernández, Matilde García, Guadalupe Bañuelos, Elizabeth Mendoza, y Carmen Ibarra.

A MIS AMIGOS:

GRACIAS por su amistad, por haberme escuchado, por haber estado conmigo, en las etapas más críticas y definitivas de mi vida, por los buenos e inolvidables momentos que pasamos juntos.

Hugo García, Gustavo Guillén y José Luis González B.

HERMANOS EN CRISTO:

Que difícil fue llegar a Jilotepec sin conocer a nadie, donde las horas se hacían eternas solos y sin amigos, gracias a DIOS solo fue momentáneo, hasta que los conocimos a ustedes, quienes trajeron alegría a nuestra vida y DIOS nos dio en ustedes otra familia por la que habíamos dejado en México, especialmente:

Con todo mi amor y respeto a Carmelita y Ernesto mi pastor.

A toda la familia Garrido por que son a todo dar y los quiero mucho.

A la Familia Escamilla con quién compartimos tantas cosas en común, como nuestras hijas.

A mis amigas en Jilotepec, que las amo, por que además de ser mis amigas son mis hermanas en CRISTO: Pili, Viole y Marisol .

DEDICATORIA ESPECIAL.

FAMILIA VARGAS:

MARGARITA:

Gracias por haber traído al mundo a mejor ser humano que conozco, descansa en paz, que yo cuidaré de él.

Proverbios 31 El corazón de su marido está en ella confiado y no carecerá de ganancias, le dá ella bién y no mal todos los días de su vida.

TERE Y NACHITO

Gracias por el amor, la dedicación y el tiempo que invirtieron en la formación y educación de Alejandro. Les quiero decir que para mí no son unos suegros, si no unos segundos padres, que siempre quisiéramos estar con ustedes: Gracias por sus consejos y por lo mucho que nos han apoyado. Que DIOS nos los conserve muchos años.

LILI:

Sé que no somos muy expresivas, pero realmente te amo, aunque a veces no sé como apoyarte, te llevo en mi corazón y le pido a DIOS por tí.

BANDA VARGAS:

Ha sido muy hermoso al casarme con Alex, pasar a pertenecer a clan de los Vargas que ha decir verdad los he aprendido a querer muchísimo y estoy muy feliz siempre que hay oportunidad de estar con ustedes, los quiero: Agustín, Pera, Bere, Carmelita , Miguel, Lety , Mario, Carmelita grande, Agustín grande, Arturo, Alma, Mina, Enrique, Alexis y los que falten.

DEDICATORIA ESPECIAL

FAMILIA MORALES:

Le doy gracias a DIOS por ustedes, por que nos han acogido a mi Madre y a mí por muchos años, siendo nuestra familia. A mis Padrinos gracias por su protección y su consejo siempre a tiempo, siempre oportuno. A Sonia y a Eduardo por ser los hermanos que no tuve pero que DIOS me proveyó en su sangre, les amó. Que DIOS les bendiga y les guarde siempre.

FAMILIA BOSOMS:

Al concluir una etapa más en mi vida, no puedo pasar por alto el agradecerles toda la confianza y el apoyo que siempre depositaron en mí, lo cuál me movió a ser una persona de bien, gracias por que al conocerlos a ustedes aprendí a creer en el matrimonio, la familia y que la integridad personal no tiene precio. "Los amo" y los llevó en mi corazón, y es tal el apego que les guardo, que siempre sueño que sigo viviendo con ustedes. Que DIOS les bendiga y les guarde siempre.

MARIEL Y JACK FLIPO:

Quisiera agradecerles la oportunidad de haberme permitido compartir con ustedes cosas que para mí fueron maravillosas, por que ese tiempo que pasé con ustedes. Crecí como ser humano, aprendí que los seres humanos no tenemos límites más que los que nosotros mismos nos imponemos, aprendí a valorar a mi familia, amigos y a mí país, También aprendí a ser independiente y a ser más dependiente de DIOS. El tiempo que pasé con ustedes fue el suficiente para aprender a quererlos, aún los añoro, y le pido a DIOS por ustedes..

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco de manera respetuosa al DR. TONATIUH ALEJANDRO CRUZ SÁNCHEZ y al DR. ANDRES ROMERO ROJAS, por habernos invitado a tomar el seminario de Inmunología Veterinaria Aplicada, ya que entramos a un mundo nuevo y "MARAVILLOSO" del conocimiento, ya que provocaron en nosotros el hambre de saber más de la inmunología.

Gracias por el tiempo que dedicaron a la revisión de este trabajo, y es por medio de este, que puedo expresar mi admiración y respeto a ustedes, por ser unos EXCELENTES profesores.

Dr. ALFONSO GARCÍA LÓPEZ :

Le doy gracias a DIOS por que usted fue mi primer jefe y mi primer pastor. Todos los que le hemos conocido sabemos reconocer en usted a un excelente profesional, pero la paciencia que tenía para con Erika y para conmigo era de un verdadero santo. Doctor, gracias por darnos la oportunidad de aprender, por sus consejos, por ser amigo y también por su autoridad, la cuál fue de gran bendición en nuestra vida y nos hizo mejores personas en lo profesional y en lo moral. Estar con usted fue una etapa de mi vida realmente hermosa, con mi más profundo respeto y admiración.

DR. GARCÍA ALCARAZ

Quisiera decirle lo importante que es para un alumno tener un gran profesor, por que el tiempo pasa y sólo queda en nuestra mente sus enseñanzas, sus consejos, sus bromas y las experiencias que compartió con nosotros, por que sin dejar de ser EXCELENTE también fue amigo, con gran aprecio y admiración de su alumna Laura.

AGRADECIMIENTOS:

Al CECyTEM:

Le agradezco al CECyTEM como institución ya que gracias a sus "EXIGENCIAS" que son muchas, he aprendido a esforzarme, para dar lo mejor de mí, lo cuál me ha ayudado a superarme.

DIRECCIÓN:

A La LIC. Maria Silvia Imm Rodríguez en la Dirección, y al T.S.U. Raymundo Lara García, Secretario Académico, por las facilidades otorgadas para tomar el Seminario de Titulación, la realización de esta tesis y los trámites necesarios para titularme.

COMPAÑEROS DE TRABAJO.

Solo me resta decirles que ha sido un placer trabajar, reír y convivir con ustedes la mitad de mi día estos últimos cuatro años. Creo que hemos hecho un buen equipo, no cito nombres para no olvidar a nadie, pero les aprecio de verdad.

ALUMNOS:

Gracias a mis alumnos por permitirme creer que les enseñé, cuando ellos me dan lecciones de vida, por permitirme ser su amiga, y consejera. Por hacerme reír, y llorar también. Pero ha sido por ustedes que siempre creo que vale la pena levantarse hoy también.

INDICE

	Página
1.0) Introducción.	4
2.0) Inmunología del cerdo.	5
2.1) Ontogenia del período neonatal.	5
2.2) Inmunidad pasiva en el neonato.	6
2.2.1) Placentación.	6
2.2.2) Funciones de la glándula mamaria.	6
2.2.3) Composición del calostro y la leche.	6
2.2.4) Absorción intestinal de macromoléculas.	7
2.2.5) Cierre de la absorción intestinal.	7
2.2.6) Transición del calostro en leche.	8
2.2.7) Papel de las células en las secreciones mamarias.	8
2.2.8) El papel educacional de las secreciones mamarias.	8
2.3) Respuesta inmune del neonato.	9
2.3.1) Fisiología.	9
2.3.2) Defensas inespecíficas.	9
2.3.3) Defensas específicas.	10
2.3.4) Aspectos especiales de las respuestas inmunes.	11
2.4) Inmunidad mucosal del cerdo.	11
2.4.1) Orofaringe.	11
2.4.2) Intestino delgado.	11
2.4.3) Linfonodos mesentéricos.	12
2.4.4) Lámina propia.	12
2.4.5) Epitelio.	12
2.5) Tracto respiratorio.	12
2.5.1) Compartimentalización de los linfocitos en el pulmón.	13
2.5.2) Leucocitos intraalveolares.	13
2.5.3) Leucocitos intravasculares.	14
2.6) Tracto reproductivo.	14
2.7) Glándula mamaria.	14
2.8) Tipos de hipersensibilidad.	14
2.8.1) Hipersensibilidad inmediata.	14
2.8.2) Hipersensibilidad citotóxica.	15
2.8.3) Hipersensibilidad por complejos inmunes.	15

2.8.4)	Hipersensibilidad por alimento.	15
3.0)	Patogenia de las enfermedades virales de los cerdos.	17
4.0)	Patogenia de las enfermedades bacterianas de los cerdos.	19
5.0)	Inmunoterapia.	22
6.0)	Tipos de inmunoestimulantes.	23
6.1)	Productos bacterianos.	23
6.2)	Citocinas.	24
6.3)	Vitamina E y Selenio.	25
6.4)	Vitamina A.	26
6.5)	Carbohidratos complejos.	26
7.0)	Fármacos inmunoestimulantes	28
7.1)	Levamisol.	28
7.2)	Probioticos.	28
8.0)	Bibliografía	29

1.0 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la producción de cerdos está transformándose continuamente y desde los años ochentas ha sido conducida por las ideas revolucionarias de los médicos veterinarios especialistas los cuales pusieron todos sus esfuerzos en las áreas de sanidad con el objetivo específico de erradicar enfermedades con el uso de sistemas de segregación de las edades con el fin de obtener los mejores rendimientos en cerdos que se encontrarían, teóricamente hablando, libres de patógenos específicos y se encontrarían dedicados exclusivamente a depositar proteína muscular en lugar de producir anticuerpos células del sistema de defensa corporal.

Los sistemas entonces propuestos incidieron (en un inicio) directamente sobre la forma de producir cerdos en las granjas modernas pero conforme pasó el tiempo, las prácticas de manejo entonces conocida como "destete precoz" aunado a la introducción a la productividad a las hembras a edades cada vez más reducidas, exigieron a la hembra reproductora y a su camada, la obtención de mayores rendimientos en el menor tiempo posible lo cuál a su vez, impuso mayores demandas en su sistema de autorregulación (homeostasis) en ellos además de los animales del resto de las etapas productivas los cuales, a su vez, tenían su sistema inmune alterado debido a las exigencias particulares en lo relacionado al estrés de cada área dentro de la granja.

Hasta el día de hoy, los resultados del uso de sistemas de segregación por edades no han logrado evitar la entrada de enfermedades y su dispersión entre granjas de la forma como fueron originalmente planteadas por lo que se debe realizar una redirección de los esfuerzos dentro del área de sanidad pero en esta ocasión sobre las medidas de medicina preventiva particularmente en lo referente al uso de productos encaminados a manipular directa ó indirectamente la respuesta inmune de los cerdos hacia las enfermedades que emergen ó que ya están establecidas en las granjas de todo el mundo y que están limitando el potencial productivo de los cerdos. De este modo, los programas de vacunación a futuro dependerán del conocimiento del sistema inmune del cerdo, en particular en lo referente a todos y cada uno de los componentes de la respuesta inmune, de la interacción microorganismo-huésped y de los resultados obtenidos de los estudios experimentales realizados ahora con productos naturales, sintéticos y moleculares todos ellos pertenecientes a la nueva ciencia : la biotecnología (Vargas, 2001).

2.0 INMUNOLOGIA DEL CERDO

2.1) ONTOGENIA DEL PERIODO PRENATAL

El endometrio de la cerda gestante contiene numerosas células asesinas naturales (NK) que aparecen a los 9 días de gestación antes de la adhesión del blastocisto a la pared del epitelio uterino que sucede a los 14 días de gestación. En este periodo de pre-implantación blastocitaria ya existe expresión de RNA mensajero (RNAm) de interleucina 6 (IL-6), y también es secretado interferón debido a la expresión del gen del interferón tipo 1 (IFN-1). El hígado embrionario contiene células NIP-productoras de interferón desde el día 26 postconcepción(PC) que podrían representar a futuro a las células dendríticas. En estudios *In vitro* se ha logrado sintetizar factor de necrosis tumoral (FNT) de las células embrionarias cuando se activan con mitógenos bacterianos (Trebichavsky, 1996).

Las citocinas controlan los procesos de diferenciación celular junto con las proteínas de la matriz extra celular especialmente la fibronectina que esta presente desde el principio de la organogénesis. La hematopoyesis comienza en el día 16 PC así, en el día 18 ya existen en el saco vitelino 3 millones de hemocitoblastos y 10 millones de células eritroides. Por medio de microscopía electrónica se ha detectado al día 25 PC la presencia de macrófagos. Las células linfoides son detectadas en el día 28 en el hígado, sangre periférica y región tímica. En el día 34 de gestación el timo contiene linfocitos tempranos que son capaces de sintetizar factor de necrosis tumoral (Trebichavsky, 1996).

Las células T se encuentran en el embrión inicialmente en sitios extratímicos, como los focos hematopoyéticos en el hígado, día 40 PC, ó en el bazo, sangre periférica y en la piel profunda (día 50) y posteriormente ya se encuentran en el timo. Las células T CD4⁺ y CD8⁺ se encuentran en el hígado, sangre periférica y en el timo desde el día 40 PC. La inmunoglobulina M (IgM) membranaria de las células B ha sido hallada en el hígado desde el día 44 PC.

Tanto en estudios *In vitro* como en otros *In vivo*, se ha confirmado la presencia de células B en los fetos antes de los 50 días de gestación. Las células pre-B con cadena citoplásmica se han detectado en el hígado de fetos de 39 días lo cuál hace referencia a la capacidad hacia células B. La expresión de antígeno mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) puede regularse cuando se inmunizan en forma experimental fetos de cerdo. Los receptores de superficie celular (TcR) así como el co-receptor C3R son expresados en los linfocitos y

macrófagos en la segunda mitad de la gestación. La cadena J se ha detectado en el día 85 de gestación en los linfocitos de la sangre periférica, bazo y linfonodos mesentéricos. La respuesta inmune humoral (células B) ha sido detectada en células hepáticas de fetos de 44 días de edad estimulados con mitógenos (Trebichavsky 1996).

2.2) INMUNIDAD PASIVA EN EL NEONATO

2.2.1) PLACENTACION

La cerda tiene una placenta epitelio-corial, esto es, las divisiones entre la madre y la sangre fetal consisten de un máximo de seis capas, sin embargo, la superficie de contacto entre los tejidos fetales y maternos, se incrementan por el desarrollo de vellosidades en la superficie del córion. La distribución de estas estructuras esta en forma difusa y ellas se interdigitan con las depresiones correspondientes en la pared uterina, dado el grosor de la placenta, la transferencia de inmunidad pasiva es por completo posterior al nacimiento. (Pastoret, 1998., Roth, 1992).

2.2.2) FUNCIONES DE LA GLANDULA MAMARIA

Además de su rol nutricional, las secreciones de la glándula mamaria tienen una función de protección contra las infecciones neonatales mientras que el sistema inmune propio del lechón se desarrolla (Pastoret, 1998).

2.2.3) COMPOSICIÓN DEL CALOSTRO Y LA LECHE

Las dos secreciones provenientes de la glándula mamaria: calostro y leche tienen una proporción diferente de inmunoglobulinas. En el calostro del cerdo la IgG es el isotipo presente en mayor cantidad, también se encuentran pequeñas cantidades de inmunoglobulina (Ig) G2, junto con otras de IgA e IgM. Además, en el calostro están concentrados los anticuerpos durante los últimos días de la gestación. Conforme el lechón continua comiendo, el calostro es reemplazado con leche la cuál presenta una concentración menor de inmunoglobulinas. Desde el día 3 de vida hasta el final de la lactancia,, la inmunoglobulina IgA es el isotipo principal encontrado en la leche de la cerda (Roth,1992). Proporciones significativas de los tres isotipos derivan del suero, más la concentración en el calostro excede a la encontrada en el suero (Pastoret, 1998). Algunos componentes del sistema del complemento son transferidos en el calostro a los recién nacidos (Roth, 1992).

2.2.4) ABSORCIÓN INTESTINAL DE MACROMOLÉCULAS.

El intestino delgado del neonato es capaz de absorber macromoléculas en forma no selectiva a lo toda su longitud. La absorción de tales moléculas se asocia con la formación de vacuolas características de las células epiteliales de las vellosidades intestinales. Los enterocitos de los lechones que ya están lactando tienen un sistema de membrana denominado como apical túbulo vesicular (SMATV). Este sistema está involucrado en la internalización de la IgG. Así, los pasos involucrados en este proceso son: el paso de las inmunoglobulinas entre las microvellosidades; unión a las áreas apicales de la membrana plasmática; acumulación en invaginaciones de la membrana celular, formación de vesículas no cubiertas; y almacenaje en gránulos en el citoplasma. (Pastoret, 1998).

La IgA es absorbida con menor eficiencia que los otros isotipos debido a que gran cantidad de la IgA en el calostro de la cerda está en presentación dimerica, esto es, carente del componente secretor el cual está expresado en el moco de las áreas conocidas como criptas. Debido a la alta afinidad de las moléculas dimericas IgA e IgM por el componente secretor, se establece que también se encuentran en el moco de las criptas y es absorbida del calostro en forma menos eficiente. La IgA presente en la leche de la cerda durante todo el período de amamamiento puede unirse también al componente secretor proveyendo de una protección continua contra los patógenos intestinales (Roth, 1992).

Además del efecto protector del calostro, (anticuerpos circulantes) las moléculas de IgA absorbidas pueden ser adicionalmente redistribuidas hacia las secreciones mucosales incluyendo tracto respiratorio (Pastoret, 1998).

2.2.5) CIERRE DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL

La absorción intestinal de las moléculas de inmunoglobulinas provenientes del calostro cesa normalmente a las 24-36 horas después del nacimiento. De acuerdo con la eficiencia de la ingestión del calostro por parte de los lechones, la capacidad de absorción del intestino se modifica, esto es, cuando el lechón se alimenta adecuadamente, la duración de máxima absorción se reduce a 3 hs postparto, pero en lechones a los cuales se administra alimentación artificial (hand feeding), se extiende dicho período de absorción hasta por 5 días de vida (Roth, 1992, Pastoret, 1998).

2.2.6) TRANSICIÓN DEL CALOSTRO EN LECHE

Durante el período posparto, la composición del calostro cambia hasta convertirse en leche, así, la relación IgA:IgG cambia de 0.16 al nacimiento, a 0.32, 0.33, 1.78 y 2.22 a las 24h, 48h, 120h y 192h respectivamente. Esos cambios coinciden con el cerrado intestinal y existe un cambio en el sitio mayor de actividad de los anticuerpos transferidos en forma pasiva de la circulación sistémica a una forma local dentro del lumen intestinal (Pastoret, 1998).

2.2.7) PAPEL DE LAS CELULAS EN LAS SECRECIONES MAMARIAS

Los leucocitos están presentes en una concentración mayor de 10^7 células por mililitro en el calostro, pero caen noventa por ciento su número en la leche. Los leucocitos polimorfonucleares son la línea celular predominante, pero existen poblaciones significativas de linfocitos, macrófagos y células epiteliales. La mayoría de los linfocitos en el calostro son células T, con células CD8⁺ predominando sobre las CD4⁺. Los leucocitos del calostro son absorbidos del lumen intestinal por migración intercelular y aparecen en sangre en las siguientes dos horas y en hígado, bazo, pulmón, linfonodos a las 24 horas (Pastoret, 1998).

2.2.8) EL PAPEL EDUCACIONAL DE LAS SECRECIONES MAMARIAS

Existe una relación entre la ingestión de calostro durante las primeras seis horas de vida y la habilidad de los lechones en sobrevivir y ganar peso durante las tres primeras semanas de vida. Adicionalmente, se ha mostrado que las secreciones mamarias afectan la capacidad de los lechones para responder inmunológicamente. Este efecto dura hasta la desaparición completa de la inmunidad proporcionada por la madre la respuesta inmune a los antígenos se disminuye si el calostro es retirado. Un número de factores incluidos en el calostro y leche ejercen influencia sobre la interacción antígeno-anticuerpo, entre ellos se incluyen: los isotipos de los anticuerpos y su concentración, algunas células y sus factores solubles, así como la edad en que los lechones son desafiados por primera vez. Con este juego complejo de efectos,, no es sorprendente que, sea difícil manipular fácilmente la respuesta de los lechones por esa ruta. Durante las primeras semanas de vida la inmunidad pasiva transmitida por la cerda disminuye y los lechones se vuelven dependientes de su capacidad propia para montar una respuesta inmune para sobrevivir (Pastoret, 1998). Existe información indicadora de una inmunosupresión celular alrededor de las tres semanas de vida (Cano, 2000).

Basado en estudios anatómicos y en estudios fenotípicos se han encontrado que los elementos clave para montar una respuesta inmune sistémica están presentes inmediatamente después del nacimiento. La maduración del compartimiento inmune intestinal está retrasado en edades tempranas del lechón, ya que se ha visto que la tolerancia oral hacia antígenos de la dieta no ha sido establecida por completo antes de las doce semanas de vida (Pastoret, 1998).

2.3) RESPUESTA INMUNE DEL NEONATO

2.3.1) FISILOGIA.

La placentación de la cerda previene la transferencia de inmunidad durante la gestación por lo que la única fuente de protección en los lechones es el calostro. Durante las tres primeras semanas de vida el ácido clorhídrico y pepsina gástricos no exhiben sus actividad fisiológica por lo que las proteínas de la leche incluyendo a las inmunoglobulinas son coaguladas por la quimosina, un inhibidor de la tripsina presente en el calostro bloquea parcialmente la degradación proteica en la parte anterior del intestino. La habilidad para absorber inmunoglobulinas disminuye rápidamente después de las primeras horas de la primera alimentación, pero, aún después de este cierre intestinal el calostro sigue protegiendo de los patógenos ingeridos por vía oral. Los enterocitos de el intestino delgados de los lechones recién nacidos contienen vacuolas grandes que desaparecen después del cierre intestinal (Pastoret, 1998).

2.3.2) DEFENSAS INESPECIFICAS.

En la sangre periférica de cerdos recién nacidos, el conteo de leucocitos totales de una muestra de 9×10^6 células por mililitro consta de un 60% de neutrófilos y un 38% de linfocitos, esta relación se invierte al día 10 del nacimiento. En el caso de los lechones libres de patógenos no existe este fenómeno e incluso, la población linfocitaria disminuye después del nacimiento. Durante la primer semana de vida los monocitos de la sangre periférica presentan actividad fagocítica y metabólica similar a la encontrada en los macrófagos fetales, y después de este tiempo regresan a los niveles normales (Pastoret, 1998., Roth, 1992).

La citotoxicidad provocada por las células NK es baja en recién nacidos mientras que la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo

es comparable con la de cerditos más grandes. La habilidad para producir interferón, no está reducida en los lechones recién nacidos (Pastoret, 1998).

El neonato tiene niveles bajos de actividad del sistema del complemento pero el nivel de concentración en suero está directamente relacionado con el peso de nacimiento. El tercer elemento del complemento (C3) se incrementa de niveles bajos hasta llegar al nivel encontrado en los adultos durante los primeros 14 días de vida. Esta molécula no se transfiere por el calostro (Roth, 1992). Están presentes células fagocíticas en los neonatos pero su actividad fagocítica es reducida al compararse con la manifestada en los adultos. Debido a que los fagocitos dependen de la actividad del complemento y de los anticuerpos para la opsonización a los agentes infecciosos, la eficiencia del proceso natural es reducida. Algunos componentes del sistema del complemento son transferidos en el calostro a los recién nacidos (Roth, 1992).

2.3.3) DEFENSAS ESPECÍFICAS.

Todos los componentes de los sistemas de inmunidad naturales y adquiridos se desarrollan in útero y son funcionales al nacimiento. Aunque, son menos eficientes que en el adulto (Roth, 1992).

Cuando lechones libres de patógenos y crecidos en ambientes estériles son inoculados con una cepa única bacteriana conocida se detectan anticuerpos IgM específicos durante los primeros días. Después una respuesta pronunciada de IgA prevalece tanto en suero como en los contenidos intestinales (Pastoret, 1998). Después de una exposición antigénica, pasan aproximadamente 10 días para que se monte una respuesta específica. Mientras esto sucede, el lechón depende únicamente de la inmunidad natural pasiva transmitida por la cerda a él y sus hermanos de camada (Roth, 1992).

2.3.4) ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LAS RESPUESTAS INMUNES.

La inmunodeficiencia en cerdos se extiende desde el nacimiento hasta las cuatro semanas (Pastoret, 1998).

La ingestión de calostro en la primeras tres a seis horas de vida tiene una importancia trascendental. De esa manera los últimos lechones al nacer de una camada numerosa no alcanzan a tener el nivel de inmunoglobulinas que sus hermanos que lo consumieron tiempo antes. El sistema inmune de los lechones recién nacidos ha sido estudiado extensamente, los linfocitos con moléculas citoplasmáticas IgM, IgG o IgA son detectados raramente en el bazo,

linfonodos, o en el GALT, pero están relativamente frecuentes en el timo. Los centros germinativos o células plasmáticas están ausentes en órganos linfoides de los neonatos. En forma inversa, los compartimientos de las células T parecen estar completamente desarrollados en los órganos linfoides antes del nacimiento. Sólo el intestino delgado parece tener un flujo mayor de células T, el cuál comienza después del nacimiento. Las células CD2⁺, CD8⁺ están presentes en los epitelios, mientras que las células CD4⁺ sólo aparecen en las vellosidades intestinales de los animales más viejos comenzando a los catorce días de edad (Pastoret, 1998).

2.4) INMUNIDAD MUCOSAL DEL CERDO

2.4.1) OROFARINGE

El componente anatómico relacionado con la mayor inmunidad es la tonsila palatina que consiste de tejido linfoide organizado cubierto por epitelio escamoso estratificado que es penetrado por medio de criptas ramificadas cubiertas de epitelio no queratinizado. El tejido organizado contiene folículos de células T y células B. El epitelio de la cripta es un linfoepitelio conteniendo células de Goblet, células M y células linfoides intraepiteliales. Las células plasmáticas en su mayoría son IgG y algunas son IgM e IgA (Pastoret, 1998).

2.4.2) INTESTINO DELGADO

Las placas de Peyer constan de 11 a 26 placas a través del yeyuno. Cada una de ellas contiene múltiples folículos de células B separados por áreas interfoliculares dominadas por células T. Las células plasmáticas que contienen IgM, IgA e IgG están presentes en el ápice y entre la base de los folículos (Pastoret, 1998). Entre el epitelio y el folículo existe una región que contiene células que expresan niveles altos de antígenos que expresan MHC-II que tienen características morfológicas de células dendríticas. Las placas de Peyer no están formadas por completo al nacimiento, se encuentran visibles acumulos de leucocitos que se extienden y organizan rápidamente en los primeros días de vida del lechón. Existe una placa de Peyer única que se desarrolla en el ileón y que es poblada principalmente por células B en los animales jóvenes. Con la edad, esta placa regresiona, y se convierte en una serie de placas aisladas donde su contenido de células T y B se vuelve comparable con el de las placas discretas (Pastoret, 1998).

2.4.3) LINFONODO MESENTÉRICO

Presenta una arquitectura similar al descrito para los linfonodos sistémicos. El número de células plasmáticas es bajo en neonatos pero aumenta a las dos semanas de edad (Pastoret, 1998).

2.4.4) LAMINA PROPIA

Existe una expresión extensa de los antígenos del MHC-II en las vellosidades y criptas y otra proporción está asociada con el endotelio capilar. También están presentes en gran número los eosinófilos y las células de la línea basófila y célula cebada. Los lechones nacen sin células T o células plasmáticas en la lamina propia de las vellosidades, el desarrollo parece ser iniciado por el estímulo antigénico el cuál se desarrolla en fases. Las células plasmáticas se acumulan en el primer mes de vida. La mayoría de tales células producen en un inicio IgM. Durante la primera semana de vida, las células CD2⁺, CD4⁻, CD8⁻ entran al intestino, las CD2⁺, CD4⁺ aparecen a las tres semanas mientras que las células con el fenotipo CD2⁺, CD8⁺ a las siete semanas. La mayor inmunoglobulina en las secreciones intestinales es la IgA y la mayor parte de ella se sintetiza localmente en la lamina propia. Las células epiteliales de las criptas contienen IgA e IgM pero no IgG. La IgA luminal es transportada selectivamente hacia la bilis (Pastoret, 1998).

2.4.5) EPITELIO

La mayoría de los linfocitos en el epitelio intestinal expresan CD2. En animales maduros una proporción alta también expresa CD8⁺ en cerdos jóvenes. Durante la primera semanas de vida, aparecen las células con fenotipo CD2⁺CD4⁻CD8⁻ pero los linfocitos con CD8⁺ no aparecen sino hasta las siete semanas de vida. La habilidad de las células linfoides de cerdos jóvenes para responder a los mitógenos es pobre y esa cualidad se desarrolla con el tiempo, aunque puede ser retardada con el destete temprano (Pastoret, 1998).

2.5) TRACTO RESPIRATORIO

Los órganos no linfoides como la piel, hígado, y pulmón juegan una papel esencial en iniciar las reacciones inmunes o en eliminar antígenos de origen medio ambiental tóxico o microbiano (Pabst, 1994).

En animales maduros, la células plasmáticas IgG⁺ predomina sobre las células IgM⁺ e IgA⁺. Los lechones recién nacidos tienen pocas células plasmáticas pero el número se incrementa hasta las cinco semanas de vida (Pastoret 1998).

Racimos de leucocitos presentes en las paredes de los bronquios y bronquiólos forman el tejido linfoide asociado a bronquios (BALT). Por estudios con microscopio electrónico se ha encontrado una similitud entre el epitelio constituyente de BALT y el de las placas de Peyer (Pabst, 1994). Las líneas celulares involucradas en este tejido son: células T y células plasmáticas con su isotipo predominante IgA+ sobre de los otros IgG + e IgM+. El desarrollo del BALT es dependiente de antígeno, por lo tanto no se encuentra en cerdos libres de patógenos (Pabst, 1994).

La IgA es la inmunoglobulina predominante en el tracto respiratorio superior, en cambio, en las secreciones pulmonares, predomina la IgG la cuál es producida localmente (Pabst, 1994)

Los antígenos particulados pueden alcanzar el pulmón, vía el tracto bronquial o la sangre. En el caso de los cerdos, ambos sitios están bien equipados con macrófagos, los cuáles, en el tracto bronqueo alveolar pueden ser recuperados fácilmente y en forma repetida por medio de un lavado bronquioalveolar (LBA). La mayoría de las células recuperadas por el LBA tanto en cerdos producidos en una granja con sistemas convencionales como en los libres de patógenos específicos (SPF) son los macrófagos (Pabst, 1994).

2.5.1) COMPARTIMENTALIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS EN EL PULMÓN.

Los linfocitos alcanzan el pulmón por la vías sanguínea, pero no pasa por el lecho capilar como lo hacen los eritrocitos. Muchos de ellos se marginan, lo que significa que temporalmente se adhieren a las paredes de los vasos y se dirigen a un sitio específico (espacio intraepitelial, lamina propia bronquial, espacio intersticial o espacio bronquioalveolar) en la arquitectura pulmonar. Los linfocitos pulmonares muestran una recirculación diferente de los linfocitos de la sangre o bazo. Los linfoblastos muestran una preferencia para regresar al pulmón. Los linfocitos también dejan los bazos sanguíneos pulmonares y pueden ya sea migrar hacia la lamina propia bronquial, el epitelio bronquial o el espacio intersticial (Pabst, 1994).

2.5.2) LEUCOCITOS INTRAALVEOLARES

En los animales normales la mayoría de las células bronquio alveolares son semejantes a macrófagos, los macrófagos alveolares pueden fagocitar bacterias y producir interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) pero tienen una capacidad disminuida de eliminación celular (clearance). Después de un desafío bacteriano se incrementan el número de células T, plasmáticas y granulocitos (Pastoret, 1998).

2.5.3) LEUCOCITOS INTRAVASCULARES

El pulmón del cerdo, elimina más bacterias de la sangre que el hígado ó bazo debido al número masivo de macrófagos intravasculares del pulmón que cubren el 16% de la superficie capilar pulmonar en cerdos de 30 días de vida a diferencia del 2% en neonatos. El número de linfocitos intravasculares es de un tamaño considerable (aproximadamente 1.5×10^9) en el pulmón de los cerdos jóvenes (Pabst,1994).

Los macrófagos están normalmente en el endotelio capilar del pulmón y tienen capacidades de fagocitosis, citotoxicidad y producción de IL-1 y FNT- α (Pastoret, 1998).

2.6) TRACTO REPRODUCTIVO

Las células plasmáticas están presentes a todo lo largo de la lámina propia. En el endotelio, las células IgG+ predominan mientras que en el cervix y vagina, las células IgA son más comunes. Los números totales de células plasmáticas se incrementan de las trompas de falopio hacia la vagina y durante el estro, están presentes en el endometrio de las hembras no gestantes pocos leucocitos, pero el número se incrementa después de la implantación. Estan presentes en los fluidos uterínicos las inmunoglobulinas de isotipos diferentes (Pastoret,1998).

2.7) GLANDULA MAMARIA

Los leucocitos tisulares son raros en la glándula mamaria de las cerdas secas y normales. Pero después del parto, el número de células plasmáticas se incrementa rápidamente. Las células IgM e IgG e IgA están presentes pero los números de la IgA+ son los mayores durante toda la lactación la cuál se refleja en la composición de la leche. Durante la lactancia, aparecen leucocitos en la leche; los cuales son predominantemente neutrófilos con fagocitosis limitada, aunque también existen linfocitos (Pastoret, 1998).

2.8) TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD.

2.8.1) HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Se ha demostrado la manifestación de anticuerpos homocitotrópicos en respuesta a la infestación por parásitos pulmonares (*Metastrongylus* spp). El suero de un cerdo infestado se ha utilizado como una primo vacunación intradérmica y cuando se inyecta antígeno por vía intravenosa 48 horas

después, ocurre una reacción de hipersensibilidad en el sitio de la primera inyección la cuál tuvo su máxima manifestación a los 45 minutos. Se ha sugerido que la enfermedad del edema sea debida a una respuesta de hipersensibilidad tipo inmediata en respuesta a los antígenos de Escherichia. coli (Roth, 1992).

2.8.2) HIPERSENSIBILIDAD CITOTOXICA

Ha sido reportada en cerdos que forman autoanticuerpos contra los eritrocitos, trombocitos ó neutrófilos la cuál resulta en una depleción del tipo celular y de signos clínicos característicos como anemia, diátesis hemorrágica ó una susceptibilidad aumentada a las infecciones. El factor predisponente a esta alteración es cuando las hembras multíparas desarrollan anticuerpos contra los alloantígenos eliminados por el semental y el feto. En el último caso, cuando un lechón se amamanta y recibe inmunidad pasiva, se inician la semiología en el cerdo si es que ha heredado los alloantígenos del padre. Se pueden desarrollar entonces purpura trombocitopenica y el desarrollo de anemia y otras alteraciones debidas a la destrucción de las diferentes líneas celulares presentes en la sangre.

2.8.3) HIPERSENSIBILIDAD POR COMPLEJOS INMUNES

La glomerulonefritis desarrollada después de la infección por el virus de la Fiebre Porcina Clásica ó por el virus de la Peste Porcina Africana son ejemplos de este tipo de respuesta inmune. Los complejos inmunes encontrados en esas enfermedades también pueden causar un tipo de vasculitis sistémica conocida como periarteritis nodosa (Roth, 1992).

2.8.4) HIPERSENSIBILIDAD POR ALIMENTO

Algunos casos de diarrea durante el posdestete han sido reportados como provocados por este tipo de hipersensibilidad por lo cuál se considera perteneciente al tipo IV ó de reacción retardada. Después de la introducción de un nuevo antígeno proteico en la dieta, una pequeña proporción (<0.002%) de esa proteína es absorbida intacta, lo cuál induce a una respuesta celular y/ó humoral. La respuesta sistémica de los anticuerpos (IgG) puede ser suprimida subsecuentemente (tolerancia oral) y pueden persistir anticuerpos mucosales locales que previenen una absorción adicional de la proteína intacta. La tolerancia oral que se desarrolla es una habilidad adquirida específicamente para prevenir respuestas a cualquier proteína que pudiera ser absorbida. Por lo tanto, después de la introducción de un nuevo antígeno en la dieta, los animales

pasan por una fase breve de hipersensibilidad antes de desarrollar un estado protector de tolerancia (Roth, 1992).

En cerdos destetados abruptamente y alimentados bajo una dieta que contiene soya, esta proteína ha sido detectada en el suero de los animales por hasta 20 días después de iniciada su ingestión e incluso han sido caracterizados los cambios en la morfología del intestino (hiperplasia de la cripta y atrofia de las vellosidades) y la mala absorción asociada con el destete precoz. Esos cambios intestinales pueden facilitar el crecimiento y el desarrollo de la enfermedad provocada por *Escherichia coli* (Bertschinger, 1999).

3.0 PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES VIRALES DE LOS CERDOS

El estudio de las diferentes patogénesis virales pueden simplificarse si se reconoce que ciertos principios son comunes a todas las enfermedades virales. Los signos clínicos de una infección viral están relacionados usualmente con el daño de las células hospederas específicas. Por lo que, dos factores importantes en la patogénesis de las infecciones virales incluyen aquellos tipos de células que son infectadas y la manera como el virus daña a las células que infecta (Thacker, 1998). La habilidad de un virus en particular para infectar un tipo específico de célula está determinado por uno o la combinación de los pasos necesarios en el ciclo de vida del virus, incluyendo adhesión e ingreso a las células, transcripción, procesamiento del RNAm viral, traducción, procesamiento de las proteínas virales, ensamblado y liberación de las partículas virales de las células (Tortora, 2001).

La mayoría de los virus dañan a las células en donde ellos se replican. El virus de la influenza porcina (SIV) induce a las células a entrar en muerte celular programada bajo el mecanismo llamado "apoptosis". El SIV infecta primariamente a las células del epitelio respiratorio e induce una bronconeumonía aguda limitada a los lóbulos pulmonares craneales y medios. Microscópicamente se observa degeneración diseminada y necrosis del epitelio en bronquios y bronquiólos con el lumen lleno de exudado conteniendo células epiteliales descamadas y células polimorfonucleares (PMN). Esas lesiones resultan en áreas expuestas de la submucosa con el tejido que lo rodea inflamado, edematoso y susceptible a la infección por otras entidades infecciosas. Mucha de la patogénesis del SIV es atribuido a la respuesta de los macrófagos y la producción resultante de citocinas inflamatorias TNF, IL-1, IL-6 y en menor proporción IL-8. Los efectos sistémicos observados son debidos al efecto generalizado de los niveles ligeramente elevados de TNF y de IL-1 (Thacker, 1998).

Otros efectos que el virus tiene en la patogénesis de otras enfermedades son: Linfopenia, característica de la fiebre provocada por el virus de la Fiebre Porcina Clásica (VFPC) es un evento temprano característico que sucede durante el proceso febril y donde los leucocitos afectados principalmente son los linfocitos B y células T cooperadoras (Summerfield, 2001).

Alteración de la respuesta inmune inespecífica, provocada por el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino en el cuál su línea de replicación celular es el macrófago pulmonar. Debido a que esta célula tiene múltiples funciones en la modulación de la respuesta inmune, la destrucción de ellas permite el establecimiento de enfermedades que normalmente son controladas ó el resurgimiento de aquellas en estado latente (Molitor, 1997).

Disminución del rendimiento productivo, ya que por cada incremento de la concentración viral en el suero, existe una reducción de 0.034-0.047 kg y 0.189 kg en la ganancia de peso y en el consumo de alimento, respectivamente (Greiner, 2000., Greiner, 2001).

Una vez que el virus entra a la célula la inmunidad humoral es poco efectiva ya que los anticuerpos no tienen acceso a él (Tortora, 2001).

4.0 PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS DE LOS CERDOS

4.1) ESTRUCTURAS ANTIGENICAS BACTERIANAS

Las cuatro estructuras antigénicas principales de la superficie bacteriana son: la pared celular, la cápsula, los pili, ó fimbrias y los flagelos. La pared celular de una bacteria gram positiva (G+) está compuesta principalmente por péptido glucanos (cadenas alternadas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, cruzados por cadenas laterales peptídicas). La pared de una bacteria gram negativa (G-), es una estructura de polisacárido, lípidos, proteínas. La antigenicidad de estas bacterias está asociada con el componente de polisacárido, que es un oligosacárido unido a un lípido A y una serie de trisacáridos repetitivos. La cápsula puede ser de polisacáridos que son buenos inmunógenos y contienen exosaminas. Las cápsulas protegen a las bacterias de la fagocitosis, en general los antígenos capsulares se les denomina: antígenos K. Los pili ó fimbrias son proyecciones que cubren la superficie de algunas bacterias G-, ellas le permiten unirse a las células y pueden desempeñar una función en la conjugación bacteriana. Los flagelos están formados por una proteína denominada flagelina, la que les proporciona movimiento a las bacterias. Existen otros tres grupos de antígenos bacterianos: Las porinas; proteínas altamente antigénicas presentes en la superficie de los microorganismos G-. Las proteínas de choque térmico; moléculas que se generan en grandes cantidades en las bacterias cuando se encuentran en condiciones difíciles. Por último están las exotoxinas; proteínas tóxicas que las bacterias secretan en vida ó que liberan cuando mueren, son altamente inmunógenas y promueven la producción de los anticuerpos denominados antitoxinas (Tizard, 1998).

4.2) PATOGENIA DE ALGUNAS INFECCIONES BACTERIANAS

Las bacterias pueden producir enfermedad por muchos mecanismos diferentes. Los cambios patológicos resultan de ya sea el daño directo a las células hospederas, por el resultado de las toxinas producidas por las bacterias ó por la respuesta del sistema inmune del cerdo hacia la bacteria. El daño directo a la célula es característico de bacterias como *Listeria*, *Brucella*, y *Mycobacterium* que dañan lentamente a las células debido al incremento del número de microorganismos en su

interior. Bacterias como *Staphylococcus* o *Streptococcus* que son ingeridas por los macrófagos, tienen la habilidad de destruir e incluso continuar su multiplicación en ellos (Thacker, 1998).

Un mecanismo más común usado por las bacterias para inducir daño tisular es por medio de la secreción de toxinas (Tortora, 2001). Las exotoxinas son producidas y secretadas por la lisis de las bacterias G- y G+. Clásicamente las exotoxinas inducen enfermedad por uno de los cuatro modos de acción: 1) citolítica, por la formación de poros ó la digestión de la membrana celular del hospedero (p.e.j. la toxina de *Clostridium perfringens*), 2) citotóxica por la inhibición de la síntesis protéica celular (toxina de difteria), 3) enterotóxica (toxina del cólera), o 4) neurotóxica (toxina botulínica) (Thacker, 1998). La naturaleza de la respuesta inmune va relacionado con el origen de la toxina (Tizard, 1998).

Pasteurella multocida: produce una exotoxina dermonecrótica provocando la enfermedad de rinitis atrófica. Esta toxina induce atrofia de los turbinados y necrosis de el bazo y timo. La toxina induce reabsorción osteoclástica, aunque la actividad osteoblástica también puede ser dañada. La toxina parece ser citotóxica para las células osteoblásticas (In vitro), por el daño de la conducción de los iones! Na+, K+ y Ca+ a través de la membrana celular por ya sea por la formación de poros o por el daño en la membrana (Thacker, 1998).

Actinobacillus pleuropneumoniae: La adhesión a la células es por medio de sus fimbrias sobre las células del epitelio alveolar, posteriormente, la cápsula se une a los receptores específicos del tejido respiratorio. Después, ocurre la fagocitosis por los macrófagos aunque la cápsula le permite resistir la digestión fagocitaria y los efectos del complemento. Alternativamente, las bacterias se pueden adherir a los macrófagos alveolares y producir toxinas ApxI, ApxII y ApxIII que son citotóxicas. Como respuesta del hospedero se producen las IL-1 β , IL-8 y el TNF- α que junto con el efecto de las toxinas son los responsables de las lesiones características de la enfermedad (Taylor, 1999).

Mycoplasma hyopneumoniae: se adhiere ligeramente a los cilios de las células epiteliales a lo largo del tracto respiratorio induciendo una bronconeumonía ligera y crónica. Se observa microscópicamente la infiltración de linfocitos y macrófagos en las áreas peribronquial y perivascular, aunado a una alveolitis supurativa e histiocítica y la formación de nódulos linfoides consistente con hiperplasia del tejido linfoide asociado a bronquios, lo cuál sugiere el desarrollo de una lesión con un componente mediado por la inmunidad. Las vías respiratorias infectadas

presentan un daño de los cilios caracterizado por la adherencia ciliar formando mechones o macollos unido con la presencia de abundantes bacterias, fibrina y células fagocitarias alveolares en gran cantidad (González, 1999) que contribuyen al incremento de la incidencia de infecciones secundarias. (Thacker, 1998).

5.0 INMUNOTERAPIA

La palabra inmunoterapia abarca los siguientes aspectos: vacunas, inmunoestimulantes, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con anticuerpos humanizados, inmunotoxinas, inmunomoduladores, y otros (Tizard, 1998).

Inmunomodulador se define como sustancias que modifican la respuesta inmune, restaurando la inmunidad ó dirigiendo la inmunidad hacia el tumor o el patógeno en el tratamiento de enfermedades. (Romero, 2001).

Dentro de los inmunomoduladores se encuentran incluidos los inmunoestimulantes, los inmunosupresores, y los inmunomoduladores estrictos. Siendo los inmunoestimulantes de diversos tipos de acuerdo a su mecanismo de acción, su origen, la vía por donde se utilizan, y tienen la característica que no requieren administrarse junto con el antígeno para promover la respuesta inmune (Romero, 2001).

En el caso de la medicina veterinaria hay situaciones donde deseamos aumentar la respuesta inmune normal para aumentar la protección ó para el tratamiento de los trastornos inmunosupresores, como son las enfermedades. Esto lo podemos hacer a través de los inmunoestimulantes (Tizard, 1998).

6.0 TIPOS DE INMUNOESTIMULANTES.

6.1) PRODUCTOS BACTERIANOS.

Las bacterias al ser fagocitadas por los macrófagos, estimulan la síntesis de citocinas, las cuáles estimulan múltiples mecanismos inmunes en el organismo huésped. De las bacterias se han utilizado fracciones de pared celular purificadas para el tratamiento de infecciones respiratorias y tumorales como el dimicolato de trehalosa, el dipéptido de muramil (MPD), también la suspensión de bacterias muertas como *Propionibacterium acines*, y el lipopolisacárido (LPS) bacteriano. (Tizard, 1998).

Se ha utilizado el producto Inmodulen® para restaurar el estatus inmune en cerdos infectados con *Mycoplasma hyopneumoniae*. Fueron evaluados cuatro parámetros ganancia de peso, incidencia de lesiones pulmonares (macro y microscópicas) detección de anticuerpos específicos y reaslamiento de la bacteria de las lesiones. Los resultados más valiosos se obtuvieron en el grupo tratado con inmodulen donde obtuvieron una sinergia de las drogas y se obtuvo una mejor ganancia de peso, respuesta inmune y se detectó menor cantidad de anticuerpos contra la bacteria que en los otros grupos. El efecto del inmodulen contra la infección con micoplasma es probablemente debida al hecho que el producto activa a los linfocitos B localizados en la lamina propia y placas de Peyer, y aumenta el tráfico al pulmón para controlar los procesos infecciosos asociados con la bacteria, y conduciendo a un incremento de los anticuerpos. (Sktipkovits, 1998)

Para el caso de *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mh), se han utilizado antígenos a base de subunidades (64 Kb) la cuál han demostrado que protegen significativamente contra la neumonía experimental. También, se han usado las membranas bacterianas como inmunógenos para cerdas gestantes con el objetivo de transferir anticuerpos protectores a los lechones y han dado buenos resultados (Ciprián, 2001).

En un experimento donde fué inoculado intranasalmente el *Actinobacillus pleuropneumoniae* y se realizaron análisis posteriores de sangre se encontró que la IL-6 fué la citocina (IL-6 vs. IFN y TNF) que indujo niveles detectables

en el suero, que a su vez coincidieron con el inicio de los signos clínicos y un incremento de la temperatura corporal (Fossum, 1998).

La utilización de una bacterina digerida por pepsina contra la *Serpulina hyodysenteriae* provocó un incremento significativo de las respuestas blastogénicas y del IFN- γ específico de antígeno producido por los linfocitos (sangre periférica) pero se detectaron respuestas bajas del IFN- γ linfocitario encontrados en los linfonodos colónicos en esos mismos cerdos inmunizados no obstante las respuestas blastogénicas específicas de antígeno. Adicionalmente, tal vacunación incrementó los porcentajes de linfocitos CD8 (mucosales y periféricos) con disminuciones concurrentes en los porcentajes de los linfocitos CD4 cuando se compararon con los cerdos no vacunados. Por lo que se concluye que la inmunización resulta en respuestas inmunes celulares locales y sistémicas (Waters, 1999).

Se realizó un experimento donde se evaluó la influencia del beta- glucan en el desempeño del crecimiento, función de los neutrófilos y macrófagos, producción de haptoglobina y resistencia al desafío con *Streptococcus suis* en cerdos destetados. Los cerdos que consumieron beta-glucan del día 7 al 14 pos destete tuvieron menor consumo de alimento al día y una ganancia diaria de peso más baja que los cerdos del grupo control. El beta-glucan no influenció la función de los macrófagos o neutrófilos, pero disminuyó la haptoglobina plasmática en los días 14, 21 y 28 post destete. En conclusión, los resultados indican que existe una interacción compleja entre el desempeño del crecimiento y la resistencia a la bacteria (Dritz 1995).

6.2) CITOCINAS

En estudios *In vitro* se observó el efecto de la infección con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (VPRRS) sobre la síntesis y secreción de TNF- α y otras citocinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares porcinos, así como el efecto que el TNF- α tiene en la replicación del virus. Se obtuvo una clara reducción de la expresión del RNAm para TNF- α cuando las células se incubaron con el virus, además , la presencia del VPRRS indujo también una disminución de la IL-1. Por último, no existió sinergia cuando se utilizaba la combinación TNF- α + IFN- α sobre la replicación viral (Lopez-Fuertes, 2000).

La administración simultánea de IL-2 (recombinante humana) junto con una bacterina de *Actinobacillus pleuropneumoniae* indujo una protección mayor que el grupo control cuando fueron desafiados (Tizard, 1998).

6.3) VITAMINA E y SELENIO

Se realizó un estudio en cerdas gestantes y su posterior camada donde se evaluaron diferentes protocolos de administración de vitamina E y selenio, esto fue, en forma simultánea y diferida, los grupos experimentales tenían las mismas condiciones de alojamiento, sanidad, y manejo, siendo la alimentación balanceada. Los resultados indicaron que existió una respuesta sinérgica, cuando se emplearon en forma simultánea vitamina E y selenio (E-Se). Los lechones nacidos de cerdas del tratamiento combinado E-Se tuvieron el nivel de concentración de inmunoglobulinas más alto hasta el día del destete (28 días). El número de lechones nacidos, destetados por camada, peso al nacimiento y destete, fueron los más grandes en comparación con los cerdos de los otros grupos. Además, los problemas de diarrea fueron mínimos en el grupo con el tratamiento vit E-Se (Mavromatis, 1999).

Se estudió el efecto del suero de cerdos alimentados con una dieta deficiente en vitamina E (vit E) y selenio (Se) contra una dieta suplementada sobre la blastogénesis linfocitaria *In vitro* hacia los mitógenos, cuando el suero de ambos grupos de adición al linfocitos de sangre periférica (LSP) se observó una respuesta a los mitógenos marcadamente suprimida cuando el suero provenía del grupo de animales deficientes en vit E y Se. La supresión de células inmunocompetentes in vivo hacia estímulos antigénicos puede malograr la capacidad del hospedero para controlar infecciones (Lessard, 1993).

En un experimento se investigó como la concentración de la vitamina E dietaria y/o selenio (Se) afecta las respuestas inmunes de las cerdas gestantes y en el periparto. Se formaron 4 grupos de cerdas multíparas asignadas a uno de cuatro grupos de alimentación que inició desde el servicio, así se formaron los tratamientos: (+E +Se), (-E +Se), (+E -Se) y (-E -Se) durante la gestación y hasta el cuarto día del posparto, la sangre que se obtuvo durante la gestación y al parto fue analizada, y se aislaron células polimorfonucleares (PMN) y linfocitos. Comparada con la dieta control, la dieta doble deficiente disminuyó las respuestas mitogénicas de los linfocitos, la actividad fagocítica de los polimorfonucleares y la actividad microbicida de la sangre. Adicionalmente se encontró que la restricción de la vitamina E deprime las funciones inmunes de

los polimorfonucleares y de los linfocitos de sangre periférica (PBMC), mientras que la restricción del selenio deprime principalmente la función de los PMN (Wuryastuti, 1993).

Se realizó un experimento (35 días) donde se determinó el efecto de fósforo dietario (P) y un desafío inflamatorio sobre la respuesta inmune y el desempeño se utilizaron cuatro dietas formuladas para contener 0.16, 0.24, 0.32y 0.40% de P. Para desafiar a los cerdos de tres semanas de edad, la mitad de cada tratamiento fué inyectado con lipopolisacárido de *E. coli* (200 µg/kg) en los días 7 y 14. Se encontró que los títulos de anticuerpos hacia la inyección de glóbulos rojos de carnero y ovoalbúmina disminuyeron linealmente cuando se aumentaba el P. La respuesta blastogénica *In vitro* de los linfocitos a la fito-hemaglutinina disminuyó linealmente con el aumento del P, finalmente no existió interacción entre el lipopolisacárido y el fósforo en cualquier medición de la respuesta inmune (Kegley, 2001).

6.4) VITAMINA A

Se realizó un experimento en cerdos desde el nacimiento hasta las 6 semanas, donde se les inyectó altas dosis de beta caroteno (β -car) ó vitamina A (vit-A), dosis bajas de beta caroteno ó vitamina A y el grupo control. Se midió la proliferación linfocitaria, la fagocitosis de los neutrófilos y la eliminación intracelular de la *Escherichia coli* viva. Los lechones inyectados con las dosis altas de β -car y vit-A mostraron proliferación linfocitaria inducida por el mitógeno fito-hemaglutinina a la semana 3 comparada con los grupos controles. En contraste, la fagocitosis en ningún grupo fué modificado por el efecto de cualquier dosis. Ningún tratamiento tuvo efecto sobre la fagocitosis de los polimorfonucleares finalmente, los lechones inyectados con β -car y vit-A tuvieron una disminución en la habilidad para la destrucción intracelular a la semana 3 comparada con los controles (Hoskinson, 1992).

6.5) CARBOHIDRATOS COMPLEJOS

Los carbohidratos complejos derivados de levaduras incrementan la capacidad fagocitaria al activar macrófagos. Entre algunos ejemplos se puede mencionar el acemanano, el cuál deriva del *Aloe vera* que activa la síntesis de citocinas. Las lentinas, glucan, krestin, esquizofilan son ejemplos de carbohidratos complejos. (Tizard,1998).

Se estudio el efecto de alimentar a lechones neonatos con diferentes fuentes de inmunoglobulinas (calostro de cerda, CC; dieta basal DB; calostro bovino CB; e inmunoglobulinas porcinas IP) en los primeros dos días de vida, se midió sobre el crecimiento, consumo de alimento y conversión alimenticia e incidencia de la diarrea e inmunoglobulinas séricas, de los cerdos sobrevivientes fue similar en todos los tratamientos. Existió la presencia de diarreas fisiológicas transitorias en la primera semana de vida y la IgG sérica y de los cerdos alimentados con CC fue mayor que la de los cerdos de los otros tratamientos. Estos resultados indican que las inmunoglobulinas calostrales son satisfactorias como fuente de inmunidad en la alimentación artificial de los cerdos neonatos privados de calostro (Gómez 1998).

Se estudiaron los efectos de un glucósido de la soya (genisteina) sobre el crecimiento y la replicación viral durante un desafío viral (PRRS) y se encontró que la concentración de 400 p.p.m del carbohidrato, disminuyó en mayor medida las concentraciones séricas del virus y la presencia de interferón gamma (IFN- γ) aumentó en forma cuadrática. También se observó la existencia de un incremento en el crecimiento del bazo, indicativo de una producción mayor de células B. Finalmente, los efectos de la genisteina sobre la ganancia de peso y el consumo de alimento fueron dependientes de la etapa de viremia (Greiner, 2001).

En otros experimentos, las concentraciones bajas de genisteina (0.5 a 5 μ M) estimularon la actividad de las células NK *in vitro*, pero, las concentraciones de más de 25 μ M que inhibe la replicación proteica o la adherencia del virus Herpes (Greiner, 2001).

En estudios *In vitro* se observó el efecto de la infección con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (VPRRRS) sobre la síntesis y secreción de TNF- α y otras citocinas pro inflamatorias por los macrófagos alveolares porcinos, así como el efecto que el TNF- α tiene en la replicación del virus. Se obtuvo una clara reducción de la expresión de RNAm para TNF- α cuando las células se incubaron con el virus, además la presencia del VPRRS indujo también una disminución de la IL-1. Por último, no existió sinergia cuando se utilizaba la combinación TNF- α + IFN- α sobre la replicación viral (López-Fuentes, 2000).

7.0 FARMACOS INMUNOESTIMULANTES

7.1) LEVAMISOL

El levamisol es un antihelmíntico de amplio espectro, que funciona de manera similar a la timopoyetina (Tizard, 1998). Se determinó el efecto de dos diferentes tratamientos con levamisol sobre la ganancia diaria de peso, desde el nacimiento al destete y hasta las siete semanas de vida y su efecto sobre la proporción de linfocitos circulantes. Los cerdos recibieron una inyección de levamisol a las 24 horas del nacimiento, grupo uno, otro recibió levamisol a las 24 horas de vida, y otra ocasión al destete (grupo dos) ó entraron en el grupo control. Los cerdos tratados pesaron significativamente más que los cerdos control al destete. Del nacimiento hasta las 7 semanas de edad, los grupos uno y dos ganaron significativamente más que el grupo control. Los cerdos tratados tuvieron una proporción más grande de linfocitos a las 24 horas después del primer tratamiento, que los cerdos del grupo control. Después de la segunda inyección no hubo cambios significativos en la proporción de los linfocitos (Kumar, 1999).

7.2) PROBIOTICOS.

Los probióticos son productos diseñados para reforzar ó ayudar el reestablecimiento de la probiosis, la cuál es una propiedad de la población microbiana total del intestino saludable que actúa para prevenir una sobrepoblación de cepas extrañas y trabaja en conjunción con el sistema inmune local (Rodríguez, 1998).

En otro experimento se utilizaron el *Lactobacillus casei* y *Streptococcus faecalis* y un grupo control al que se le administró un placebo, al realizar el estudio histológico de bazo, linfonodo mesentérico posterior (LNMP), e intestino delgado. En los cerdos que recibieron probiótico, se encontró una diferencia significativa en el número de células plasmáticas del bazo, junto con un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales del duodeno. Existió un número significativo de células activadas presentes en la corteza de el LNMP. Finalmente en la sangre periférica hubo un gran número de linfocitos T CD2+. Se concluyó que los cerdos que usaron probióticos tuvieron una maduración más avanzada de la inmunidad local y sistémica (Rodríguez, 1998).

8.0 BIBLIOGRAFÍA:

Bertschinger, H. and Fairbrother, J. 1999. *Escherichia coli* Infections. In Diseases of Swine. 8th Edition. Chapter 32. 431-468.

Cano, L., Montes de Oca, R., Mendoza, S., Ciprián, A., Olea, R., Vargas, A., Schinka, R., Rodríguez, A., Estrada, S., Reyes, J. and Romero, A. 2000. CD2+, CD4+ and CD8+ lymphocytes levels in piglets during pre and post weaning. The 16th International Pig veterinary Society Congress, Melbourne, Australia. Pp:172.

Ciprián, C., Mendoza, S., Cruz, T. 2001. Neumonía enzoótica: etiología, inmunidad y diagnóstico de *Mycoplasma hyopneumoniae*. En Tercer Ciclo Nacional "Enfermedades Respiratorias del cerdo". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Pp 28-36

Dritz, S., Shi, J., Kielian, T., Goodban, R., Nelssen, J., Tokach, M., Chengappa, M., Smith, J. and Blecha, F. 1995. Influence of dietary B-glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. Journal of Animal Science. 73. Pp: 3341-3350.

Fossum, C., Wattang, E., Fuxler, L., Jensen, T., Wallgreen, P. 1998. Evaluation of various cytokines (IL-6, IFN- α , IFN- γ , TNF- α) as markers for acute bacterial infection in swine -a possible role for serum interleukin-6. Veterinary Immunology and Immunopathology. 64. Pp 161-172.

Gómez, G., Phillips, O. and Goforth, R. 1998. Effect of immunoglobulin source on survival, growth, and hematological and immunological variables in pigs. Journal of Animal Science. 76. Pp: 1-7.

González, R., Cruz, S., Mendoza, E., Hernández, B., Colmenares, V., Romero, R., Tórtora, P y Ciprián, C. 1999. Técnica pecuaria. Vol. 37. No.3. Pp: 31-42.

Greiner, L., Stahly, T. and Stabel, T. 2001. The effect of dietary soy genistein on pig growth and viral replication during a viral challenge. Journal of Animal Science. 79. Pp: 1272-1279.

Greiner, L., Stahly, T. and Stabel, T. 2000. Quantitative relationship of systemic virus concentration on growth and immune response in pigs. *Journal of Animal Science*. 78. Pp:2690-2695.

Hoskinson, C., Chew, B., and Wong, T. 1992. Effects of injectable beta-carotene and vitamin A on lymphocyte proliferation and polymorphonuclear neutrophil function in piglets. *Biology of the neonate* . 62 (5) Pp: 325-336.

Joling, P., Bianchi, A., Kappe, A. and Zwart, R. 1994. Distribution of lymphocyte subpopulations in thymus, spleen, and peripheral blood of specific pathogen free pigs from 1 to 40 weeks of age. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 40. Pp. 105-117.

Kegley, E., Spears, J. and Auman, S. 2001. Dietary phosphorus and an inflammatory challenge affect performance and immune function of weanling pigs. *Journal of Animal Science*. 79. Pp: 413-419.

Kumar, S., Dewey, C., Friendship, R., Bowland, S., and Shewen, P. 1999. Improved weight gain in pigs using levamisoles as an immunomodulator. *Swine Health Proceedings*. 3 (7). Pp 103-107.

Lessard, M., Yang, W., Elliott, G., Deslauriers, N., Brisson, G., Van Vleet, J., and Schultz, R. 1993. Suppressive effect of serum from pigs and dogs fed a diet deficient in vitamin E and selenium on lymphocyte proliferation. *Veterinary Research*. 24 (3) Pp: 291-303.

López-Fuertes, L., Campos, E, Doménech, N., Ezquerro, A., Castro, M., Domínguez, J., Alonso, F. Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus down-modulates TNF- α production in infected macrophages. 2000. *Virus Research*. 69 . Pp42-46

Mavromatis, J., Koptopoulos, G., Kyriakis, S., Papasteriadis, A. and Saoulidis, K. 1999. Effects of alpha-tocopherol and selenium on pregnant sows and their piglets' immunity and performance. *Zentralbl Veterinarmed*. 46 (9) Pp:545-553.

Molitor, T., Bautista E. and Choi, C. 1997. Immunity to PRRSV: Double-edged sword. *Veterinary Microbiology*. 55. Pp: 265-276.

Pabst, R., Binns, M. 1994. The immune system of the respiratory tract in pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 43. Pp151-156.

Pastoret, P., Griebel, P., Bazin, H. and Govaerts A. 1998. *Handbook of Vertebrate Immunology*. Academic Press. Pp: 373-419.

Rodríguez, R., Alvarez, M., Estrada, P. and Serrano, M. 1998. Effects of the administration of a probiotic on the immune parameters of piglets. *Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England*. Pp: 37.

Romero, A., Cano, L., Rodríguez, A., Estrada, S. 2001. Perspectivas de la manipulación del sistema inmune (inmunomodulación) en el cerdo. En Tercer Ciclo Nacional "Enfermedades Respiratorias del cerdo". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.

Summerfield, A., McNeilly, F., Walker, I., Allan, G., Knoeting, S. and McCullot, A. 2001. Depletion of CD4(+) and CD8 (high+) T-cells before the onset or during classical swine fever. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. No. 78. Pp: 3-19.

Roth, J. A . 1992. Immune System. In *Diseases of Swine*. Iowa State University Press / Ames Iowa U.S.A. Pp 21-39.

Stipkovits, L., Otvos, I., Marca, J., Tarés, J. 1998. Comparative effect of Inmodulen compared with conventional antibiotic therapy against enzootic pneumonia. *Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England*. Pp: 291.

Taylor, D. 1999 *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In *Diseases of Swine*. Edited by Straw, B., D'Allaire, S., Mengeling, W and Taylor, D. 8th Edition. Iowa State University Press. Pp 345-346.

Thacker, E. 1998. Disease mechanisms, an overview of how microbes cause disease. *Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England*. Pp:95-101.

Tizard, I. 1998. Fármacos y otros agentes que afectan al sistema inmunitario. Estimulación del sistema inmunitario. En *Inmunología Veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana. Pp: 509-512.

Tortora, G., Funke, B., Case, C. 2001. Viruses, viroids and prions. In *Microbiology. An Introduction*. Benjamin Cummings. Pp 371-386.

Vargas, A. 2001. Comunicación personal.

Waters, W., Saccho, R., Dorn, A., Hontecillas, R., Zuckermann, F., Wannemuehler, M. 1999. Systemic and mucosal immune responses of pigs to parenteral immunization with a pepsin-digested *Serpulina hyodysenteriae* bacterin. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 69. Pp 75-87.

Wuryastuti. H., Stowe. H., Bull. R., Miller. E. 1993. Effects of vitamin E and selenium on immune responses of peripheral blood, colostrums, and milk leukocytes of sows. *Journal of Animal Science*. 71(9). Pp 2464-2472.