

2 es.
138

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



COMPARACION DEL EFECTO, SOBRE EL VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE AUJESZKY, DEL ISOPRINOSINE, VITAMINA "A" Y SUERO DE CERDOS CONVALECIENTES DE LA ENFERMEDAD, EN RATONES INOCULADOS EXPERIMENTALMENTE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A

SIMON DE JESUS NAZARA CAZORLA

ASESORES: M.V.Z. AURORA VELAZQUEZ E.
M.V.Z. MARIO MARTELL D.

México, D. F.

1979

8311



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.

INDICE

	Pag.
Resumen	10
Introducción	11
Material y Métodos	18
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	29
Tablas	30
Gráficas	36
Bibliografía	38

COMPARACION DEL EFECTO, SOBRE EL VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE AUJESZKY, DEL ISOPRINOSINE, VITAMINA "A" Y SUERO DE CERDOS CONVALESCIENTES DE LA ENFERMEDAD, EN RATONES INOCULADOS EXPERIMENTALMENTE.

NAZARA CAZORLA, SIMON DE J.

Asesores:

M. V. Z. AURORA VELAZQUEZ E.

M. V. Z. MARIO MARTELL D.

Doce horas después de la infección experimental con el virus de la Enfermedad de Aujeszky (E. de A.) a los ratones, les fueron administrados a éstos los diferentes productos, solos y combinados. De los tres productos administrados solos, únicamente el suero mostró protección contra el virus. También las combinaciones del suero con los otros dos productos mostraron protección; a continuación se enuncian estos productos según su grado de protección: 1-Isoprinosine más suero; 2- Suero solo; 3- Vitamina "A" más suero. El isoprinosine solo y la vitamina "A" sola o combinados entre sí, resultaron inefectivos en la inhibición de la infección. Se discute la razón por la cual, el efecto de la combinación isoprinosine más suero fue superior, comparado con el del suero solo.

Se estudiaron las características del suero en forma individual, calculando su título; el tiempo máximo postinfección para iniciar un tratamiento que protegiera el 80% de los ratones de prueba y por último, el tiempo máximo de duración de la inmunidad pasiva conferida por el suero para el 80% de los ratones de prueba.

Se concluye que la combinación isoprinosine más suero y el suero solo de cerdos convalecientes de la E. de A. resultaron efectivos para inhibir el desarrollo del virus en ratones, al aplicarse a las doce horas postinfección experimental, y que este suero muestra características de un buen suero hiperinmune.

Mayo 8/1979.

INTRODUCCION

La Enfermedad de Aujeszky (E. de A.) también ha sido denominada Pseudorrabia, Mad itch, Prurito Loco, Parálisis Bulbar Infecciosa, etc., es una entidad patológica producida por un virus perteneciente al grupo de los Herpesvirus. Dentro del esquema de clasificación propuesto por Tournier y Lwoff (1966) para los virus, se le clasifica como Herpesvirus suis, usándose ya este término en forma corriente por varios autores (Becker y Bergmann, 1968; Friend y Trainer, 1970; Baskerville y Lloyd, 1977).

Características del virus. -

El virus está compuesto por DNA de doble cadena, con un porcentaje relativamente alto de Guanina y Citosina (74%) (Ben-Porat y Kaplan, 1962). La capsida que rodea el genoma es un icosaedro compuesto por 162 capsómeros, también tiene una membrana externa que rodea a la nucleocápsida, el tamaño del virión completo es de 150 nm (Gustafson, 1975)

Especies susceptibles. -

Las especies domésticas susceptibles a la enfermedad en forma natural, son básicamente: el cerdo, al que se le considera su reservorio natural (Shope, 1935) bovinos, ovinos, caprinos, perros y gatos. Friend y Trainer (1970) reportan a varias especies silvestres

tres como susceptibles a la enfermedad en forma natural y a varias más en forma experimental, dentro de este reporte se menciona al ratón y a la rata como especies que la padecen en forma natural. - Fraser y Ramachandran (1969) mencionan su susceptibilidad en forma experimental. Sin embargo algunos autores mencionan la dificultad para infectar ratas experimentalmente con el virus de la E. de A' (Mc. Ferran y Dow, 1970; Márquez y Martell, 1975).

Sintomatología en cerdos. -

La enfermedad transcurre en forma aguda en lechones y crónica en animales adultos. Se caracteriza por signos y síntomas que indican disturbios en el Sistema Nervioso Central. La enfermedad afecta básicamente a animales menores de 4-5 semanas de edad, -- los principales síntomas son: ptialismo, vómito y diarrea, siguiendo depresión, temblores, incoordinación, espasmos y postración, so brevin lendo la muerte dentro de las 36 horas posteriores a los pri meros signos (Gustafson, 1975). En el cerdo adulto se muestran -- cuadros febriles visibles o subclínicos o no se enferman si ya han sido expuestos con anterioridad al virus (Kaplan, 1969). También - se presentan hasta un 50% de abortos (Gustafson, 1975) con lechones momificados (Kluge y Maré, 1974). Gustafson (1975) indica que en evidencia experimental un alto porcentaje de estos abortos pueden ocurrir en el primer mes de gestación. Pero Ramírez y Salles --- (1977) mencionan que los abortos que ocurren en nuestro medio en -

forma natural, son más frecuentes en animales de más de dos meses de gestación.

Sintomatología y Patogénesis en ratones y ratas. -

La sintomatología para estas especies se resume básicamente - en prurito, inflamación y adema a las 48 horas P. L., además de - conjuntivitis (Fraser y Ramachandran, 1969). En un estudio sobre - la patogénesis del virus para ratones realizado por Field y Hill - - (1974) hicieron inoculación periférica a través de cojinete plantar, re - cobrándose el virus infeccioso en la forma siguiente: cojinete plantar, nervio ciático y el dorso de la raíz del ganglio, médula espinal baja, mediana, alta y cerebro; cuando resultaron envueltos, entre otros - órganos, riñones y glándulas adrenales, se sospechó del Sistema Nervi - vioso Autónomo como la vía para la diseminación del virus hasta esta - tos órganos.

Historia de la enfermedad. -

Aujeszky (1902) en Hungría aisló e identificó el virus de la enfer - medad por primera vez en el mundo, en un bovino infectado en - forma natural y posteriormente de un perro y de un gato. Hanson - (1954) reporta que la enfermedad ha estado presente en los Estados Unidos desde 1813, esta fecha fue deducida de reportes en la prensa - de la época, recogidos por este investigador. En México fue re - portada por primera vez la enfermedad por Bachtold (1945) en la --

especie bovina en Aguascalientes, desde esa fecha no había aparecido otro reporte de la enfermedad hasta que Martell y cols. (1971) aislaron y tipificaron serológicamente el virus de un brote en bovinos en el Estado de Guerrero, desde entonces se han seguido detectando a través de los Centros de Salud Animal de la S.A.R.H., infinidad de brotes en casi toda la República. Actualmente está localizada la enfermedad en forma enzootica en Guerrero, Michoacán, Jalisco, Estado de México, Aguascalientes, Querétaro, Oaxaca, Guanajuato, Distrito Federal, etc. (Martell y cols., 1977).

En un estudio serológico realizado por Medina y Correa (1977) detectaron positividad en muestras recogidas al azar de varios puntos del país, encontrándose que la mayoría de las muestras positivas, provenían de Michoacán y Guanajuato.

Antecedentes de la Investigación en el control de la enfermedad. -

Se calcula a groso modo que las pérdidas que produce esta enfermedad son cuantiosas, ya que en piaras susceptibles, se presenta hasta el 100% de morbilidad y mortalidad a lechones (Bedoya y cols., 1977; Ramirez y Salles, 1977). Es por ésto que la investigación en esta área se haya abocado a la búsqueda de drogas o vacunas para el control de la E. de A.

A este respecto, Kolb y cols. (1963) probaron la droga - - - 5-iodo-2'-deoxyuridina, retardando el período de incubación en 20 -

horas, en la queratitis inducida experimentalmente en conejos. Haff (1964) encontró que la Cyclohexamida, inhibe la multiplicación del virus en cultivo de riñón de conejo, pero esto no se debió a efectos viricidas de la droga, sino se supone que por efecto sobre el mismo substrato, al inhibir la multiplicación celular. Ben-Porat y cols. (1967) probaron 5-fluorouracil para incubar células embrionarias de ratón, resultando que no previno la multiplicación del virus en dicho cultivo. Gainer y Pry (1972) usaron arsenicales en ratones infectados por el virus, encontrando que no solo no inhibió la mortalidad causada por el virus, sino que la acrecentaba.

Dentro de las diferentes drogas encontradas en años recientes y que parecían prometer buenos resultados se encuentran el 5-iodo-2'-deoxyuridina y el 5-bromo-2'-deoxyuridina, que son nucleósidos pirimídicos halogenados. La forma de acción de estas drogas es substituyéndose ellas mismas por la timidina en la progenie del DNA viral, interfiriendo con los mecanismos que regulan los niveles de la actividad enzimática envueltas en la síntesis del DNA (Eggers y Tamm, 1966). Estos antimetabolitos y otros como son N-methylisatin- β -thiosemicarbazone y amantadine, mostraron tener bajos o medianos niveles de eficacia, estrecho espectro de actividad, corta duración de protección y altamente tóxicos (Glasky y cols., 1973).

Con relación a los aspectos inmunológicos, se han desarrollado vacunas a virus vivo atenuadas, pero Gustafson y cols. (1972) - mencionan que estas vacunas parecen asegurar el mantenimiento del virus en el medio ambiente y por lo tanto no son convenientes. - - También se han producido vacunas inactivadas, pero hay evidencias de que producen baja inmunogenicidad y son necesarias múltiples ino- culaciones, pudiendo resultar costoso el proceso (Gustafson y cols. 1972).

Sin embargo estudios recientes han mostrado que el uso de va- cunas inactivadas y de adyuvantes oleosos proporcionan una larga in- munidad en cerdos (Delagneau y cols., 1975).

Otra arma inmunológica usada para el control de la enferme- dad ha sido el suero hiperinmune en forma profiláctica pero no tera- péutica (Akkermans, 1970; Gustafson y cols., 1972) resultando hasta el momento el medio más adecuado debido a que podría ser econó- micamente costeable contando con una fuente para obtener grandes - volúmenes de suero (Gustafson y cols., 1972).

Objetivos del presente trabajo. -

Teniendo en cuenta todos los aspectos antes mencionados, los- objetivos de este trabajo son los siguientes:

a) Evaluación del Isoprinosine como viroestático para el agente causal de la E. de A., ya que Gordon y cols. (1974) mencionan su actividad contra los virus del grupo herpes.

El Isoprinosine es un derivado de la purina, compuesto de una molécula de inosina y tres moléculas de la sal p-acetamidobenzoato del 1-dimetilamino-2-propanol; esta sustancia ha mostrado no ser tóxica en varias especies incluyendo al hombre; se ha demostrado que tiene actividad antiviral contra un variado número de virus, en cultivo de tejidos y tanto en animales como en humanos (Glasky y cols., 1973; Chang y Weinstein, 1973).

b) Probar el valor profiláctico o terapéutico de un suero hiperinmune, obtenido de cerdos convalecientes de la E. de A., infectados en forma natural.

c) Valorar la vitamina "A" como elemento de control, ya que Toneva (1967) demostró que la infección se desarrolla con mayor facilidad y evoluciona más bruscamente, con síntomas típicos, principalmente más manifiestos cuando el organismo está en estado de hipovitaminosis "A", el porcentaje de supervivencia de los animales enfermos es menor y el de la mortalidad mucho más elevada.

El diseño del presente trabajo fue pensado en función práctica, o sea, se consideró la situación de tal manera que se pudiera trasladar este modelo a una situación real, en cuanto a las formas de aplicación de los diferentes productos a probar.

MATERIAL Y METODOS

- a) Una cepa conocida del virus de la E. de A. (Cepa 70).*
- b) Ratones albinos de 21 días.
- c) Isoprinosine en su presentación comercial, (Lab. Sanfer, S. A).
- d) Vitamina "A", en su forma comercial.
- e) Suero de cerdos convalecientes de la E. de A.
- f) BAPS, como diluyente y conservador del virus.
- g) Solución buferada estéril para la dilución del Isoprinosine.
- h) Aceite mineral para la dilución de la vitamina "A".

Se conformaron 6 grupos de 50 ratones; grupos A, B, C, AB, AC, BC y el control con 70 animales, a los cuales se les inoculó el virus por vía subcutánea (región inguinal) 10 ratones por dilución, con diluciones de 10^1 a 10^5 en los primeros 6 grupos y el grupo control de 10^1 a 10^7 .

Doce horas después de la infección se empezó a administrar los productos a los grupos de tratamiento.

El grupo A, se trató con isoprinosine solo, por vía intraperitoneal, con una dosis de 20 mg. al día. El grupo B, se trató con

*Virus aislado de un brote en bovinos y serotipificado (Martell y cols., 1971).

vitamina "A" sola, por vía subcutánea con una dosis de 10,000 U. I. - al día. El grupo C, se trató con suero solo, por vía intraperitoneal - con una dosis de .5 ml. al día. El grupo AB, se trató con Isoprino - sine y vitamina "A". El grupo AC, se trató con Isoprinosine y suero, y el grupo BC, se trató con vitamina "A" y suero; a estos 3 últimos - grupos combinados se les administró las mismas dosis y por las mis - mas vías los productos que ya fueron mencionados, en forma simultá - nea. Todos los tratamientos fueron por tres días consecutivos, (ver - tabla No. 1).

Se probó la inocuidad de los productos que fueron utilizados en - el tratamiento, administrándoselos a ratones sanos con las mismas do - sis y tiempo de tratamiento.

Los diferentes títulos fueron calculados de acuerdo con el méto - do de Reed y Muench (1938).

Otra parte de este trabajo, que fue para complementar datos - con respecto al suero, consistió en:

1. - Obtener el título del suero por medio de una virusneutrali - zación en ratones.

2. - Calcular el tiempo límite máximo para iniciar un tratamien - to que tuviera un resultado de protección para el 80% de nuestros ra - tones de prueba. Para lo cual se inoculó el virus subcutánea con la - dilución 10^3 , a 5 grupos de 20 ratones cada uno, el primer grupo -

con inicio de tratamiento a las 12 horas P.I.; el segundo a las 24 horas P.I.; el tercero a las 48 horas P.I.; el cuarto a las 60 horas P.I. y el quinto y último grupo, sin tratamiento, que se dejó como control. La dosis del suero administrado fue de .5 ml. por vía subcutánea y .5 ml. por vía intraperitoneal, aplicados en forma simultánea y como dosis única, (ver tabla No. 2).

3. - Calcular el tiempo máximo de duración de la inmunidad pasiva conferida, para el 80% de los ratones de prueba. Para tal efecto se conformaron 18 grupos de 10 ratones cada uno, se les administró suero en la dosis de .5 ml. por vía subcutánea y .5 ml. por vía intraperitoneal en forma simultánea y como dosis única, a continuación se les empezó a infectar con virus en la dilución 10^3 , por vía subcutánea a diferentes tiempos; a las 4, 16, 40, 50 horas, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 días, el grupo 18avo. no fue infectado dejandose como control para el suero y además se tuvo un grupo de 80 ratones para el control de virus, inoculado con diluciones de 10^1 a 10^8 , 10 ratones por dilución, (ver tabla No. 3).

Estos dos últimos cálculos fueron hechos en base a una ecuación logística (Odum, 1972) $\frac{dN}{dt} = \frac{K}{1 + e^{a-rt}}$ en que $\frac{dN}{dt}$ es el cambio de la población en el tiempo; K es el volumen máximo posible de la población (%) o asíntota superior; e es la base de logarit-

mos naturales; a es la constante de integración que define la posición de la curva con respecto al origen cuando t es cero; r es el índice de cambio; t es tiempo.

Los grados de significancia fueron obtenidos por medio de regresiones lineales, en base a un programa de computación, utilizando una calculadora Hewlett-Packard 97.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de los grupos de tratamiento, fueron los siguientes:

Grupo A (Isoprinosine)	tuvo un título de $10^{5.38}$
Grupo B (Vitamina "A")	tuvo un título de $10^{5.50}$
Grupo C (Suero)	tuvo un título de $10^{2.17}$
Grupo AB (Isoprinosine + Vit. "A").	tuvo un título de $10^{5.38}$
Grupo AC (Isoprinosine + Suero)	tuvo un título de $10^{1.85}$
Grupo BC (Vitamina "A" + Suero)	tuvo un título de $10^{3.74}$
Grupo Control	tuvo un título de $10^{4.91}$

A estos resultados se les trató de la siguiente manera: al título del grupo control se le restó o fue restado del título obtenido de los diferentes tratamientos según si fueran menores o mayores estos títulos, obteniéndose las cifras siguientes, también expresadas en forma logarítmica.

Con el tratamiento de Isoprinosine, se obtuvo .47 MAS de mortalidad, que el grupo control.

Con el tratamiento de Vitamina "A", se obtuvo .59 MAS de mortalidad, que el grupo control.

Con el tratamiento de Suero, se obtuvo 2.74 MENOS de mortalidad, que el grupo control.

Con el tratamiento de Isoprinosine más Vitamina "A", se obtuvo

.47 MAS de mortalidad, que el grupo control.

Con el tratamiento de Isoprinosine más Suero, se obtuvo 3.06 - MENOS de mortalidad, que el grupo control.

Con el tratamiento de Vitamina "A" más Suero, se obtuvo 1.17 MENOS de mortalidad, que el grupo control.

A todas estas expresiones logarítmicas se les obtuvo su DL50, que en lo que se relaciona a los grupos en donde se obtuvo menos - mortalidad con respecto al grupo control, es de protección contra -- "tantos" DL50", (ver tabla No. 4).

Todos los grupos de ratones utilizados como controles de trata miento permanecieron sanos, siendo negativos a cualquier efecto tó xico que pudieran tener los productos administrados.

En cuanto a los resultados obtenidos de las experiencias con - suero, son como sigue:

1. - El título del suero fue de $10^{3.25}$, siendo el título de su - respectivo control de $10^{6.34}$ (Índice de neutralización 3.09).

2. - El tiempo límite P.I. encontrado para iniciar un tratamien to con resultados del 80% de protección en ratones fue de 12 horas - con 45 minutos, cuyo coeficiente de correlación fue de 0.973, (ver - gráfica No. 1).

3. - En cuanto al tiempo máximo de duración de la inmunidad - pasiva conferida a ratones, encontramos que la protección para el -

80% de ellos fue hasta los 4 días con 15 horas, y su coeficiente de correlación fue de 0.930, (ver gráfica No. 2), siendo el título del grupo control de este experimento de $10^{6.55}$, con un DL50 de - - 3,548,000 P. V.

Los resultados de la mortalidad experimental y teórica de los incisos 2 y 3 se encuentran enlistados en las tablas Nos. 5 y 6, respectivamente.

DISCUSION

Dentro de la parte de la evaluación de los diferentes productos, se encontraron dos resultados interesantes; en primer término se halló que el suero de cerdos convalecientes de la E. de A., resultó -- efectivo protegiendo a los ratones de prueba al reducir la mortalidad en 2.74 logaritmos, con respecto al grupo control. El otro resultado alentador fue que la asociación del Isoprinosine con el suero fue el - que mayor protección dió a los ratones de prueba, reduciendo la mor- talidad en 3.06 logaritmos, en relación al grupo control. Expresado - todo ésto en protección contra DL50, el suero solo, protegió contra - 549, y el Isoprinosine más suero, protegió contra 1148. Esto podría - concordar con experiencias que con anterioridad se habían realizado - con esta droga, por ejem. Glasky y cols. (1973) encontraron que en - ratones inmunosuprimidos, el efecto del Isoprinosine era nulo, en - cambio en ratones con su sistema inmune intacto, la droga tuvo acción - terapéutica sobre la infección por el virus de Influenza A₂. El Isopri- nosine, en el caso del presente trabajo, funcionó únicamente con la - administración de anticuerpos específicos proporcionados por el suero. A primera vista parecería que no necesariamente esta droga trabaja - con los mecanismos ortodoxos de inmunidad de un organismo, pero - se ha demostrado in vivo e in vitro que esta droga no es, ni un in- hibidor metabólico, ni un inductor de interferón (Glasky y cols., - - 1973). Este resultado refuerza la hipótesis de que el Isoprinosine - -

trabaja en una relación muy estrecha con los sistemas de inmunidad humoral o celular de un organismo (Friebertshauer y cols., 1974; - Hadden y cols., 1976; Wickert y cols., 1976)

Con relación al nulo efecto terapéutico cuando se administró el Isoprinosine solo, acrecentando la mortalidad inducida por el virus de la E. de A., el presente trabajo no da elementos para explicar esta situación y se considera puede ser objeto de futuras investigaciones.

El Isoprinosine ha demostrado utilidad en el tratamiento de enfermedades por virus herpes en humanos y cultivos celulares (Sternberg y Macotela Ruiz, 1972; Chang y Weinstein, 1973) sin embargo los resultados obtenidos en este trabajo en la dosis de 20 mg. en ratones cada 24 horas no manifestó efectos favorables en contra del Herpesvirus suis; tal vez su utilización en dosis mayores y en aplicaciones sucesivas cada 6 horas como se reporta en la literatura puede ser útil, sin embargo estas condiciones de uso no son adecuadas en grandes poblaciones animales pues no resulta práctico.

Con respecto a la Vitamina "A", ésta no mostró ningún aspecto positivo, por lo que se piensa que su acción es de tipo profiláctico como lo reporta Toneva (1967). Al considerar que su aplicación causó mayor mortalidad comparado con el grupo control, también ésto puede ser objeto de futuras investigaciones ya que no se cuenta con elementos para su explicación. El haber obtenido una disminución

del efecto del suero cuando éste fue suministrado junto con la vitamina "A", hace pensar que el suero fue inhibido por la misma vitamina o por su vehículo.

Al discutir los resultados de las experiencias con suero solo, - en que éste, en la virusneutralización su título fue de $10^{3.25}$ y el - de su respectivo control de $10^{6.34}$, indica una protección de más de tres logaritmos.

El hecho de que el suero fue efectivo para proteger al 80% de la población de prueba hasta las 12 horas con 45 minutos P.I., se - consideró que es debido a que el virus en este tiempo está en su fa - se de replicación en la zona de inoculación y aún no alcanza las ter - minaciones nerviosas (Field y Hill, 1975), por lo cual el suero aún - puede actuar eficazmente.

Respecto al tiempo promedio encontrado de 4 días con 15 horas que tarda en desaparecer la inmunidad pasiva, para proteger al 80% de nuestra población de prueba, concuerda con estudios en prepara - ciones heterólogas (cerca de 5 días) (Gustafson y cols., 1972).

Los coeficientes de correlación encontrados para éstas dos últi - mas experiencias con suero, indican un alto grado de significancia, - ya que se acercan a la unidad (0.973 para el primero y 0.930 para - el segundo).

De acuerdo a todos estos resultados se considera que el suero de cerdos convalecientes resulta eficaz como profiláctico en ratones si éste es aplicado antes de la infección o hasta el primer cuarto - (12 horas) del período de incubación, siendo éste de 48 horas según los reportes de Fraser y Ramachandran (1969); Field y Hill (1974) y que también fue confirmado en el curso de las experiencias del presente trabajo.

CONCLUSIONES

1. - El suero de cerdos convalecientes de la Enfermedad de Aujeszky, resultó efectivo para inhibir el desarrollo del virus en ratones, al aplicarse a las doce horas posteriores a la inoculación experimental.

2. - El tratamiento simultáneo, suero e Isoprinosine resultó ser el más efectivo en el control del desarrollo de la infección, al aplicarse a las doce horas posteriores a la infección.

3. - El Isoprinosine solo y la vitamina "A" sola o combinados entre sí, resultaron inefectivos en la inhibición de la infección por las vías y dosis aplicadas.

TABLA No. 1

METODOLOGIA DEL EXPERIMENTO EN DONDE SE PRUEBAN LOS TRES PRODUCTOS, ISOPRINOSINE, VITAMINA " A " Y SUERO DE CERDOS CONVALECIENTES DE LA E. DE A.

GRUPOS	No. de Ratones	Dilución del Virus	Dosis del Virus	Vía de inocul. del Vir.	TRATAMIENTO	Dosis del Tratamiento	Vía de Inoc. del Tra.	Días del Trat.
A	50	$10^1 - 10^5$.2 ml	SC	Isoprinosine	20 mg.	IP	3
B	50	$10^1 - 10^5$.2 ml	SC	Vitamina " A "	10,000 UI	SC	3
C	50	$10^1 - 10^5$.2 ml	SC	Suero	.5 ml.	IP	3
AB	50	$10^1 - 10^5$.2 ml	SC	Isoprinosine + Vitamina " A "	20 mg. + 10,000 UI	IP SC	3
AC	50	$10^1 - 10^5$.2 ml	SC	Isoprinosine + Suero	20 mg. + .5 ml.	IP IP	3
BC	50	$10^1 - 10^5$.2 ml.	SC	Vitamina " A " + Suero	10,000 UI + .5 ml.	SC IP	3
Control	50	$10^1 - 10^7$.2 ml	SC	- - - - -	- - - - -	- -	- -

TABLA No. 2

METODOLOGIA PARA ENCONTRAR EL TIEMPO LIMITE MAXIMO POSIBLE
 PARA INICIAR TRATAMIENTO CON SUERO PARA PROTECCION DEL 80 %
 DE LA POBLACION DE RATONES

GRUPO	No. de Ratones	Diluciones del Virus	Dosis del Virus	Vía de Inoc. Virus	Tiemp. Inicio T. Pl.	Dosis del Suero	Vía de Inoc. del Suero
1	20	10^3	.2 ml	SC	12 h.	1 ml.	.5 mlSC .5 mlIP
2	20	10^3	.2 ml	SC	24 h.	1 ml.	.5 mlSC .5 mlIP
3	20	10^3	.2 ml	SC	48 h.	1 ml	.5 mlSC .5 mlIP
4	20	10^3	.2 ml	SC	60 h.	1 ml	.5 mlSC .5 mlIP
Contr.	20	10^3	.2 ml	SC	- - -	- - -	- - - -

TABLA No. 3

METODOLOGIA PARA ENCONTRAR EL TIEMPO DE DURACION DE LA INMUNIDAD PASIVA CONFERIDA POR EL SUERO PARA EL 80% DE LA POBLACION DE RATONES

GRUPO	No. de Ratones	Dosis del Suero	Vía de Inoculac. del Suero	Tiempo de inicio de Inoc. Vir.	Dilución del Virus	Dosis del Virus	Vía de Inoculac. del Vir.
1	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	4 horas	10^3	.2 ml	SC
2	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	16 horas	10^3	.2 ml	SC
3	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	40 horas	10^3	.2 ml	SC
4	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	50 horas	10^3	.2 ml	SC
5	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	3 días	10^3	.2 ml	SC
6	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	4 días	10^3	.2 ml	SC
7	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	5 días	10^3	.2 ml	SC
8	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	6 días	10^3	.2 ml	SC
9	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	7 días	10^3	.2 ml	SC
10	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	8 días	10^3	.2 ml	SC
11	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	9 días	10^3	.2 ml	SC
12	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	10 días	10^3	.2 ml	SC
13	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	11 días	10^3	.2 ml	SC
14	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	12 días	10^3	.2 ml	SC
15	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	13 días	10^3	.2 ml	SC
16	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	14 días	10^3	.2 ml	SC
17	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	15 días	10^3	.2 ml	SC
CONTROL SUERO	10	1 ml.	.5 ml SC .5 ml IP	---	--	---	--
CONTROL VIRUS	80	---	-----	---	$10^1 - 10^8$.2 ml	SC

TABLA No. 4

INDICE DE NEUTRALIZACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS,
CON RESPECTO AL GRUPO CONTROL

Productos	Log. de Mortalidad	Protección contra DL50
Isoprinósine	+ .47	- - - - -
Vitamina "A"	+ .59	- - - - -
Suero	-2.74	549/.2 ml.
Isoprinósine + Vitamina "A"	+ .47	- - - - -
Isoprinósine + Suero	-3.06	1148/.2 ml.
Vitamina "A" + Suero	-1.17	14/.2 ml.

TABLA No. 5

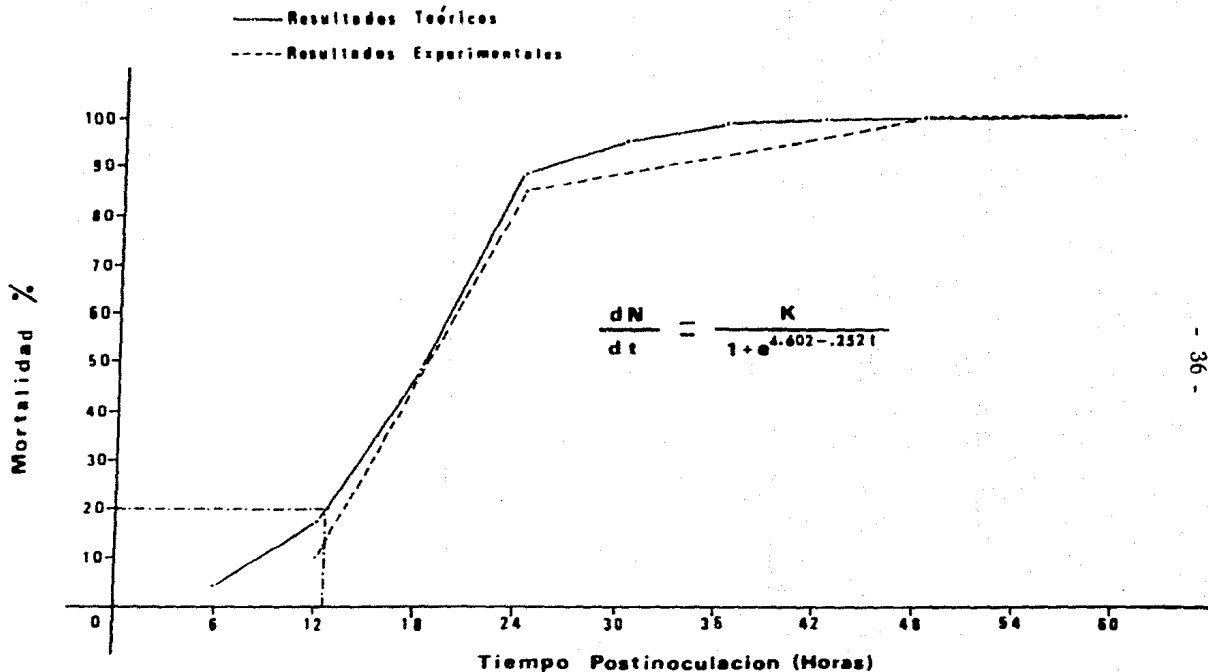
RESULTADOS EXPERIMENTALES Y TEORICOS DE LA PROTECCION DADA POR EL SUERO A DIFERENTES TIEMPOS, DESPUES DE LA INFECCION EXPERIMENTAL EN RATONES.

Tiempo (Horas)	Mortalidad Experimental Total	Mortalidad Experimental %	Mortalidad Teórica %
0	---	---	1.007
6	---	---	4.390
12	2/20	10	17.176
18	---	---	48.356
24	17/20	85	80.870
30	---	---	95.021
36	---	---	98.853
42	---	---	99.744
48	20/20	100	99.943
54	---	---	99.987
60	20/20	100	100.000

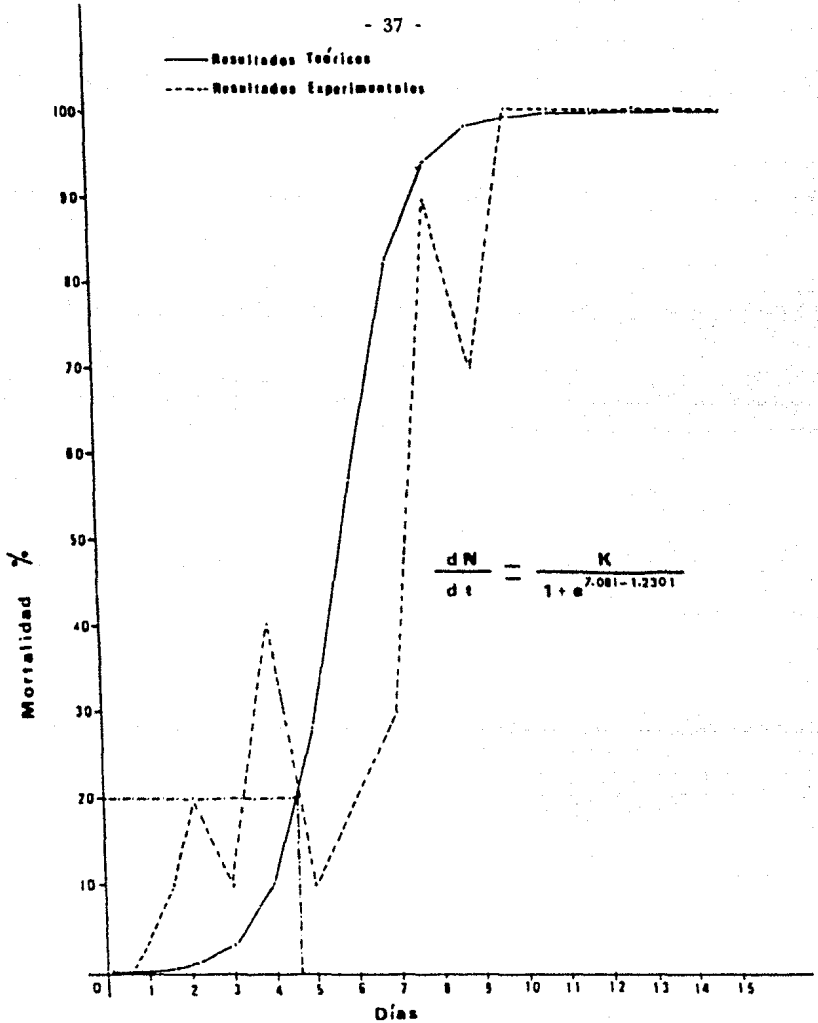
TABLA No. 6

RESULTADOS EXPERIMENTALES Y TEORICOS DE LA INMUNIDAD PASIVA CONFERIDA POR EL SUERO A LOS RATONES.

Tiempo (Días)	Mortalidad Experimental Total	Mortalidad Experimental %	Mortalidad Teórica %
0	---	---	0.086
.166	0/10	0	.105
.666	0/10	0	.194
1	---	---	.292
1.666	1/10	10	.658
2	---	---	.988
2.083	2/10	20	1.093
3	1/10	10	3.290
4	4/10	40	10.392
5	1/10	10	28.330
6	2/10	20	57.397
7	3/10	30	82.118
8	8/9	88.8	93.995
9	7/10	70	98.160
10	10/10	100	99.453
11	9/9	100	99.839
12	10/10	100	99.957
13	9/9	100	99.987
14	10/10	100	99.996
15	10/10	100	100.000



GRAFICA 1. EFECTO DEL SUERO HIPERINMUNE APLICADO A DIFERENTES TIEMPOS, EN RATONES INOCULADOS CON EL VIRUS DE LA E. de A., LA PROTECCION AL 80% DE LA PBLACION SE OBTUVO A LAS 12:45 HORAS.



GRAFICA 2. DURACION DE LA INMUNIDAD PASIVA CONFERIDA POR EL SUERO HIPERINMUNE EN RATONES DESAFIADOS CON EL VIRUS DE LA E. de A. A DIFERENTES TIEMPOS. LA INMUNIDAD PARA PROTEGER AL 80% DE LA POBLACION SE OBTUVO A LOS 4 DIAS CON 15 HORAS.

B I B L I O G R A F I A

Akkermans, J.P.W.M.: Serum Prophylaxis in Aujeszky's Disease in Pigs. Neth. J. vet. Sci. 3, No. 1, (1970).

Aujeszky, A.: Ueber eine neue Infektionskrankheit bei Haustieren. Zentr. Bakteriol. Abt. I. Orig. 32, 353 (1902).

Bachtold, M.: Una nueva enfermedad en México, el mal de Aujeszky. Revista Tierra, 1001, 42-43 (1945).

Baskerville, A. and Lloyd, D.: Experimental infection of monkeys with Herpesvirus suis (Aujeszky's disease virus). J. Med. Microbiol. 10, No. 1, 139-144 (1977).

Becker, C.H. and Bergmann, V.: Primary Lesions in Cardiac Ganglia of the Pig After Herpesvirus suis, Infection. Am. J. Vet. Res. 29, No. 3, 745-748 (1968).

Bedoya, M.S.: Aguirre, F.B.; Aranda, J.V.; Calderón, E.M. y Pola, D.M.: Situación de la Enfermedad de Aujeszky en México. Ier. Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos. (Resúmenes) U.A.M., Unidad Xochimilco, Méx. (1977).

Ben-Porat, T. and Kaplan, A.S.: The Chemical Composition of Herpes Simplex and Pseudorabies Viruses. Virology. 16, 261-266 (1962).

Ben-Porat, T.; Kaplan, A.S. and Tennant, R.W.: Effect of 5-Fluorouracil on the Multiplication of a Virulent Virus (Pseudorabies) and an Oncogenic Virus (Polyoma). Virology. 32, 445-456 (1967).

Chang, T.W. and Weinstein, L.: Antiviral activity of Isoprinosine in vitro and ind vivo. The American Journal of the Medical Sciences, - 265, No. 2, 143-146 (1973).

Delagneau, J.F.; Toma, B.; Vannier, P.; Loquerie, R.; Prunet, P. - et Tillon, J.P.: Immunisation contre la maladie D' Aujeszky a l'aide d' un nouveau vaccin huileux a virus inactivé. Rec. Méd. Vet. 151, - No. 10, 567-575 (1975).

Eggers, H.J. and Tamm, I.: Antiviral Chemotherapy. Ann. Rev. -- Pharmacol. 6, 231-250 (1966).

Field, H.J. and Hill, T.J.: The Pathogenesis of Pseudorabies in -- mice Following Peripheral Inoculation. Jour. Gen. Virol. 23, 145- - 157 (1974).

Field, H.J. and Hill, T.J.: The Pathogenesis of Pseudorabies in -- mice: Virus Replication at the inoculation Site and Axonal Uptake. - Jour. Gen. Virol. 26, 145-148 (1975). *

Fraser, G. and Ramachandran, S.P.: Studies on the virus of --- Aujeszky's Disease. I. Pathogenicity for Rats and Mice. Jour. Comp. Path. 79, 435-444 (1969).

Friebertshauer, G.E.; Settineri, R.A.; Ginsberg, T. and Glasky, A. J.: Relationships between molecular biochemical effects of Isoprinosi ne and immunological phenomena. Pacific Slop Biochemical Conference

Riverside, Calif. U.S.A. (1974).

Friend, M. and Trainer, D.O.: Pseudorabies (Infectious Diseases of Mammals) Edited by Davis, J.W.; Karstad, L.H. and Trainer, D.O. The Iowa State University Press. Ames, Iowa. U.S.A. 1970.

Gainer, J.H. and Pry, T.W.: Effect of Arsenicals on Viral Infections in Mice. Am. J. Vet. Res. 33, No. 11, 2299-2307 (1972).

Glasky, A.J.; Pfadenhauer, E.H.; Settineri, R. and Ginsberg, T.: - Isoprinosine a Purine Derivative; Metabolic, Immunological and Anti-viral Effects. Presented to New York State Department of Health. - Birth Defects Institute. Symposium IV (1973).

Gordon, P.; Ronsen, B. and Brown, E.R.: A Study of the Anti-Herpes virus Action of Isoprinosine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 5, No. 2, 153-160 (1974).

Gustafson, D.P.; Kanitz, C.L. and Mitchell, M.V.: Immunologic - - Approaches to the Control of Pseudorabies. J.A.V.M.A. 160, No. 4, 623-628 (1972).

Gustafson, D.P.: Pseudorabies (Disease of Swine) Edited by Dunne, - H.W.; Leman, A.D. The Iowa State University Press. Ames, Iowa. - U.S.A. 1975.

Hadden, J.W.; Hadden, E.M. and Coffey, R.G.: Isoprinosine Augment- ation of Phytohemagglutinin-Induced Lymphocyte Proliferation. Infection

and Immunity 13, No. 2, 382-387 (1976).

Haff, R.F.: Inhibition of the Multiplication of Pseudorabies Virus by Cyclohexamide. Virology 22, 430-431 (1964).

Hanson, R.P.: The History of Pseudorabies in the United States. J. A. V.M.A. 124, 259 (1954).

Kaplan, A.S.: Herpes Simplex and Pseudorabies Viruses. Virology - Monographs, No. 5, Springer-Verlag New York Inc. 1969.

Kluge, J.P. and Maré, C.J.: Swine Pseudorabies: Abortion, Clinical Disease and Lesions in Pregnant Gilts Infected with Pseudorabies -- Virus (Aujeszky's Disease). Am. J. Vet. Res. 35, No. 7, 911-915 (1974).

Kolb, K.E.; Bower, R.K. and Duffy, C.E.: Effect of 5-icodo-2-deoxyuridine on Pseudorabies Infection in Rabbits. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 113, 476-478 (1963).

Márquez, V.A. y Martell, M.D.: Susceptibilidad de las ratas - - - (Rattus norvergicus albinus) al virus de las Pseudorrabia o Enfermedad de Aujeszky inoculado por diferentes vías. Patología Diagnóstica Veterinaria. 1. No. 1, 17-26 (1975).

Martell, M.D.; Alcocer, R.; Cerón, F.; Lozano, J.L.; Del Valle, P. y Auró, A.: Aislamiento y Caracterización del virus de la Pseudorabia en México. Tec. Pec. Méx. No. 18, 27-31 (1971).

Martell, M.D.; Aguirre, B.F. y Calderón, M.E.: Pasado, presente y futuro de la Enfermedad de Aujeszky en México. Ier. Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos. (Resúmenes) U.A.M., Unidad Xochimilco, Méx. (1977).

Mc. Ferran, J.B. and Dow, C.: Experimental Aujeszky's Disease - (Pseudorabies) in Rats. Brit. Vet. J. 126, 173 (1970).

Medina, L.R.G. y Correa, P.G.: Presencia de Anticuerpos contra la Enfermedad de Aujeszky en sueros de cerdos de diferente procedencia. Tec. Pec. Méx. No. 32, 93-96 (1977).

Odum, E.P.: Fundamentals of Ecology. 3a. Edición en español Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C.V., México, 1972.

Ramírez, R.N. y Salles, P.B.: Observaciones clínicas, terapéuticas y profilácticas sobre la Enfermedad de Aujeszky en México. Ier. Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos. (Resúmenes) U.A.M., Unidad Xochimilco, Méx. (1977).

Reed, L.J. and Muench, H.: A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hyg. 27, 493 (1938).

Stemberg, T.H. y Macotela Ruiz, E.: Tratamiento del Herpes Zoster y Herpes Simple con Isoprinósina. Prensa Médica Mexicana. Año XXXVII, Nos. 3-4, 159-160 (1972).

Shope, R.E.: Prevalence of Pseudorabies Among Middle Western - -
Swine and the Possible Role of Rats in Herd to Herd Infections. J. -
Exp. Med. 62, 101 (1935).

Toneva, V.: Influence of Vitamin "A" on Viral Infection in Aujeszky's
Disease of Piglets. Bull. Off. int. Epizoot. 68 649-655 (1967)

Tournier, P. and Lwoff, A.: Systematics and nomenclature of viruses.
The PCNV proposals. IXth International Congress for Microbiology, -
Symposia, 417-422 (1966).

Wickett, J.H. Jr.; Bradshaw, L.J.; Wilson, J. and Glasky, A.J.: Cli-
nical effectiveness of the immunopotentiating agent, Inosiplex, in - --
Herpesvirus infections. 76th. Annual Meeting, American Society for -
Microbiology, Atlantic City, New Jersey, U.S.A. (1976).