

62
205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



**ENTEROPATIA PROLIFERATIVA
PORCINA**

Estudio Recapitulativo Bibliográfico

T E S I S

Para Obtener el Título de:

**MEDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA**

Que Presenta:
DELIA OCAÑA RUIZ

Asesor:
VICTOR QUINTERO RAMIREZ

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1993

**TESIS CON
FALLA DE OR.GEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PP.
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.....	2
III. OBJETIVOS.....	6
IV. PROCEDIMIENTO.....	7
V. ENTEROPATIA PROLIFERATIVA PORCINA	
5.1 ETIOLOGIA.....	8
5.2 EPIZOOTIOLOGIA.....	14
5.3 PATOGENIA.....	17
5.4 SIGNOS CLINICOS.....	21
5.5 MORFOPATOLOGIA.....	25
5.6 DIAGNOSTICO.....	31
5.7 TRATAMIENTO.	
PREVENCION.	
Y CONTROL.....	34
VI. BIBLIOGRAFIA.....	39

RESUMEN

La Enteropatía Proliferativa Porcina (EPP) es una enfermedad infecciosa causada por un microorganismo parecido a Campylobacter que se localiza en el ápice citoplasmático de las células epiteliales del ileon de cerdos afectados, la enfermedad clínicamente se caracteriza por presentar desmedro, anorexia, mala conversión alimenticia, diarrea y en ocasiones muerte súbita, observándose lesiones de engrosamiento de la mucosa intestinal que pueden ser de grado variable, también se observan placas fibrinonecróticas en el ileon, hipertrofia del ileon o enteritis hemorrágica.

La EPP tiene una distribución mundial y puede presentarse en cuatro formas: Adenomatosis intestinal porcina (AIP), Enteritis Necrótica (EN), Ileitis regional (IR) y Enteropatía proliferativa hemorrágica (EPH), dependiendo de factores como : edad del animal raza, tipo de explotación, grado de sanidad de las granjas, estado de inmunidad de los animales.

Para el tratamiento y control de esta enfermedad se suministran antibióticos en el alimento, agua de bebida o parenterales, además se deben mejorar las instalaciones y el manejo sanitario de la granja.

INTRODUCCION

La importancia de la porcicultura en la alimentación es incuestionable; a nivel mundial se produce y consume más carne de cerdo que de cualquier otro cárnico, a pesar de que importantes grupos de la población la rechazan por motivos de tipo religioso o por prejuicios relacionados con aspectos sanitarios (27).

En México, la porcicultura ha sido la ganadería que mayor volumen de carne ha generado y junto con la avicultura, la actividad pecuaria más dinámica. Hasta fines de los años sesenta, la porcicultura fue una actividad poco tecnificada, complemento de otras actividades agrícolas, fuertemente orientada a una etapa del proceso productivo que es la engorda (27).

La porcicultura como actividad tecnificada, integrada y especializada, surge alrededor de los años setenta y a partir de ese momento, vive un proceso de dinamización sólo comparable con la avicultura, la otra actividad pecuaria conceptualizada como "industrial" (27).

El crecimiento de los inventarios de la producción de carne y la elevación de los niveles de tecnificación de 1972 a 1983 son impresionantes: la piana se incrementa a una tasa promedio anual de 5.0% la producción de carne 9.1% y la tasa de extracción - un indicador que sintetiza un conjunto de parámetros técnicos - se eleva del 73% en 1972 al 104% en 1983 (26).

Sin embargo, la porcicultura no podía ser ajena a la aguda crisis que afectó a la economía de México a fines de 1982 y a partir de 1984 enfrenta una crisis que provoca que la piara se reduzca en un 25% y a la producción de carne, en un 43%; asociaciones enteras de poricultores desaparecen y el número de miembros que le quedan se reducen drásticamente. El consumo per capita disminuye de 20 a 9kg (27).

Las causas de la crisis porcícola pueden encontrarse en un incremento en los costos de producción ocasionados mayormente, por el retiro de subsidio al sorgo, la contracción del mercado interno y en los años de 1988 y 1989 por la apertura indiscriminada a productos porcícolas de Estados Unidos (27).

La crisis porcícola afectó principalmente al sector semi - tecnificado, en manos del cual se encuentra aproximadamente el 30% de la piara; el sector tecnificado detenta el otro 30% de los inventarios y todavía un 40% de los animales se crían en condiciones sumamente rústicas (27).

El inventario porcino en México asciende a 11.2 millones de cabezas, la producción de carne es de 767 mil toneladas, el sacrificio de cerdos estimado para México en el año de 1989 fue de 10.7 millones de cabezas (27).

La evolución de la actividad porcícola ha modificado las condiciones de vida de los animales, el confinamiento y la alta densidad poblacional se acentuaron fuertemente (7).

En México, debido al crecimiento del número de animales en explotaciones porcinas y a la organización de compañías productoras de cerdos, el elemento enfermedad cobró gran importancia (8).

Las enfermedades son factores que limitan la productividad en las empresas porcinas causando pérdidas por mortalidad, retrasos de crecimiento, gastos en medicamentos, biológicos, servicio médico veterinario, pérdida de mercado, limitación en la venta de pie de cría y decomisos en rastros (8).

La enteropatía proliferativa porcina (EPP) comprende los síndromes clínico-patológicos de: adenomatosis intestinal, enteritis necrótica, ileitis regional y enteropatía Proliferativa hemorrágica (49).

La adenomatosis intestinal (AI) ocurre desde el destete hasta la fase adulta, ocasiona diarrea, pérdida de condición y baja ganancia de peso, y las lesiones son engrosamiento del ileon y colon proximal por hiperplasia adenomatosa de enterocitos inmaduros de las criptas (49).

La enteritis necrótica implica la formación de pseudo-membranas fibrinosas sobre la mucosa necrótica del ileon y es una secuela de adenomatosis (11).

El término ileitis regional (IR) se aplica a la ulceración de una zona del ileon distal, que posteriormente se estrecha por

cicatrización e hipertrofia de la capa muscular. La enteropatía hemorrágica proliferativa es clínicamente diferente, y se caracteriza por anemia aguda, disenteria y muerte en 24 horas, afectando principalmente animales de engorda y adultos. La hemorragia intestinal de yeyuno a colon y el engrosamiento de la mucosa intestinal son lesiones típicas (29).

La EPP se ha asociado con Campylobacter sputorum var. mucosalis, C. hyointestinalis, C. coli (49) y microorganismos intracelulares parecidos a Campylobacter (29). En México se ha reportado C. sputorum var mucosalis (13), sin embargo la etiología definitiva aún está a discusión, pues la enfermedad sólo se ha reproducido con homogenizados de ileon provenientes de cerdos afectados y no se ha logrado con cultivos puros (49).

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica que sirva como marco de referencia para futuras investigaciones, sobre la enteropatía proliferativa porcina.

Actualizar la información referente a la enfermedad.

PROCEDIMIENTO

Se utilizó la información contenida en libros y revistas, revisada en bibliotecas , hemerotecas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnia y CENID. Microbiología INIPAP, además de una consulta bibliográfica retrospectiva del banco de datos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; Esta información se clasificó y se procesó de acuerdo a los diferentes temas del trabajo.

ENTEROPATIA PROLIFERATIVA PORCINA

ETIOLOGIA

Aón cuando el agente causal de la EPP no se ha definido completamente, existe una alta correlación entre el aislamiento de diversas especies del género Campylobacter y la presencia del cuadro clínico- patológico, previo a esta observación se establecieron diversas hipótesis acerca de la causa de la enfermedad, siendo mencionadas intoxicaciones alimentarias(63), reacciones alérgicas (38), infecciones virales, bacterianas y por protozoarios (54). Entre otras causas, además cabe citar hipersensibilidad a antígenos de E. coli o proteínas séricas, enterotoxemias, infecciones clostridiales, micotoxicosis, deficiencia de vitamina E y selenio, y defectos en la coagulación(68).

Entre los tipos de Campylobacter que se han aislado de las lesiones de EPP están: Campylobacter sputorum variedad mucoalis (2,13,26,49,63,65) Campylobacter hyointestinalis (9,15,19,54,61) y C. coli (28) sin embargo los intentos que se han hecho para reproducir la enfermedad experimentalmente inoculando cultivos puros de Campylobacter spp han fallado (9,19,25,65).

La reproducción experimental de la EPP sólo ha sido posible inoculando oralmente cerdos con preparados homogenizados de mucosa fresca de cerdos afectados por la enfermedad, los cerdos que se han utilizado son cerdos de diferentes pesos y orígenes: cerdos post-destetados, cerdos gnotobióticos (28,33) cerdos

libres de patógenos específicos, cerdos de diferentes pesos desde 6.8 kg. a 91 kg. (28,32,35) También se utilizan hamsters (32,33).

Los cerdos son estresados para que desarrollen las lesiones y los signos en forma más marcada, para esto se les priva de alimento, se cambia su dieta, se les inmunodeprime inoculándoles 3 ml. de Dexametasona (2mg./ml) el día que reciban el homogenizado de mucosa intestinal y los dos días posteriores (28, 29, 32, 33).

La preparación del inoculo consiste en:

- realizar un raspado de lumen y mucosa de ileon de cerdos afectados en forma natural con lesiones de EPP (28, 32).
- El raspado de mucosa que se obtiene es diluido en caldo Mueller- Hinton (DIFCO) (1:3)
- esto se emulsifica en una mezcla, y se conserva a -70 grados centígrados (28, 32,35,).
- después se descongela y se enjuaga dos veces en una solución salina buferada (fosfato salino buferado (PBS), con un pH 7.4.
- Se incuba en 0.75% de Tripsina en PBS a 37 grados centígrados por 40 minutos.
- para dispersar las células se homogeniza la solución por 30 segundos o se centrifuga, las células se rompen y permiten la liberación de los microorganismos intracelulares (32, 35).

- Este homogenizado se diluye en PBS y después se pasa a través de filtros Millipore de diferentes diámetros (0.65, 0.8, y 2.5 micrometros (32,33, 35) (0.22, 1-2 micrometros (28).

La utilización de filtros de 0.22 micrometros sugieren que un agente filtrable esta involucrado en el inicio de la enfermedad (28).

- Se administran oralmente 80 ml. de los filtrados obtenidos a cada cerdo experimental, estos filtrados contienen los diversos tipos de Campylobacter (32,33).

- Los signos clinicos aparecen de 12 a 14 días después de la inoculación (28).

- Los cerdos fueron sacrificados 10-21 días después de recibir el homogenizado.

-En la necropsia se aprecian lesiones de EPP indicando que un microorganismo se encuentra involucrado (29,32,34,35).

- Los animales utilizados como testigos son inoculados oralmente con raspados de mucosa homogenizada y suspendida en caldo mueller- Hinton, proveniente de cerdos sanos (28).

En un estudio se trato de relacionar las especies de campylobacter que previamente han sido relacionados como causantes de la EPP : Campylobacter hyointestinalis, C. jejuni, y C. coli. En este estudio se empleo la técnica de análisis del DNA de estos campylobacter sugiriendo que existe otro agente del género Campylobacter diferente de los ya conocidos, al cual se le ha llamado Campylobacter intracelular (36).

Por medio de pruebas inmunológicas y de inmunofluorescencia se sugiere que un organismo parecido a campylobacter que no tiene similitud con las especies conocidas de campylobacter (40) y que muestra un marcado cambio antigénico, es el responsable de las lesiones observadas en la EPP (16,33,35). También se ha demostrado por medio de la utilización de la microscopia electrónica que las células epitellales de el ileon de cerdos afectados con EPP contienen un organismo intracelular parecido a Campylobacter que ha sido observado en todas las condiciones de la enfermedad (AIP,EN,IR,EPH) (2,24,26,51,57,63) y se considera responsable de las lesiones (16, 35). La presencia de este microorganismo intracelular se puede confirmar por medio de la utilización de tinciones argénticas y tinciones ácido resistentes modificadas (12,51).

CARACTERISTICAS CELULARES DE CULTIVO Y BIOQUIMICAS DE LAS BACTERIAS DEL GENERO CAMPYLOBACTER.

CARACTERISTICAS CELULARES

1. El género Campylobacter está constituido por bacilos Gram negativos , curvados y delgados en forma de cadenas espirales, coma gramatical, forma de gaviota o forma de "S" (51,56).
2. Tienen movimientos característicos de sacacorchos y se desplazan por medio de un flagelo polar, en uno o ambos extremos de la célula (53).

SEROTIPOS.

Por medio de pruebas de aglutinación en microplacas, y utilizando células tratadas con formalina se pudo reconocer el esquema serotípico de Campylobacter mucosalis, y se determino la existencia de por lo menos 10 serotipos de C. mucosalis (39).

CARACTERISTICAS DE CULTIVO.

El Campylobacter mucosalis y C. hyointestinalis crecen en medios con 5-7 % de sangre suplementaria y una atmosfera microaerofílica de 3-6% de oxígeno con suplementación de sulfuro de hidrógeno del 3-15% (5,56).

Las especies de campylobacter generalmente crecen en agar sangre y ninguna de las patógenas de los animales domésticos es hemolítica, excepto el C. sputorum ssp. mucosalis, que puede producir una hemólisis débil. Algunos Campylobacter crecen con vela, algunos con una mezcla de gases de 10% de dióxido de carbono y 90% de Nitrógeno y otros con una mezcla de 5% de oxígeno, 10% de Dióxido de carbono y 85% de Nitrógeno (5,56), algunas especies, crecen mejor a 42 que a 37 grados centígrados (56). Son citocromo oxidasa positivas (5,634).

AIslAMIENTO.

Este género se considera nutricionalmente exigente porque requiere para su aislamiento medios enriquecidos y selectivos

como por ejemplo: agar sangre, medio de Preston modificado, sin embargo es necesario suplementar los medios con diversas sustancias químicas y antibióticos que actúen como inhibidores del crecimiento de otras bacterias: Vancomicina, sulfato de polimixina trimetopin, cefalotina, anfotericina B, novobiocina, rifampicina 5- fluorocil, ciclohexamida, verde brillante (5, 56).

Las colonias desarrolladas por los Campylobacters son de color gris, convexas y brillantes con un diámetro no mayor de 2mm. y no producen hemólisis (14).

La identificación de las bacterias asociadas a la EPP se basa en sus características bioquímicas (cuadro 1).

CUADRO 1 DIFERENCIACION EN EL LABORATORIO DE LOS MIEMBROS DEL GENERO CAMPYLOBACTER AISLADOS EN CERDOS

Especie	Oxid- dasa	Cata- lasa	Acido Malidixi- co	Cefa- lotti- na	H ₂ S	H ₂ S	H ₂ S	H ₂ S	CRECIMIENTO			Crec. a 25 °C	Crec. a 42 °C	Red.Ni- tratos
									1% glic.	3-5% NaCl	1% Bilis			
<i>C. coli</i>		+	S ₊	R	-	+	+	-	+	-	-	+	-	
<i>C. jejuni</i>	+	+	S ₊	R	-	+	+	-	+	+	-	+	-	
<i>C. fetus</i> ssp. <i>fetus</i>	+	+	R	S	-	+	-	-	+	-	+	-	-	
<i>C. hyolin- testina- lis</i>	+	+	R	S	+	+	+	-	-	-	+	-	-	
<i>C. sputo- rum</i> ssp <i>mucosalis</i>	+	-	RoS	RoS	+	+	-	-	-	-	+	-	+	

* 38 Mg / disco

** La producción de H₂S en agar hierro triple Azúcar es de 2-3 días

*** Producción de H₂S en tiras de Acetato de plomo

S+ Sensible

Acido Malidixico: R+ Resistente + La zona de inhibición es con 38 mg. de Acido Malidixico

RoS = Sensibilidad incierta

hid./hip. = hidrólisis hipuratos

EPIZOOTIOLOGIA

La EPP tiene una distribución mundial, miembros del complejo han sido descritos en Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos de América, Finlandia, India, Japón, México, Reino Unido de Gran Bretaña, Suecia, Taiwan y Yugoslavia (9,22,53,68). Al parecer ocurre en todos los países, (2,65).

La primera publicación de esta enfermedad fue realizada por Biester y Schwarte en 1931 (17,51,52,53,60). En México en 1974 Uruchurtu y Ponce reportan la enfermedad (37) más tarde Stephano y col. reportan las lesiones en el año de 1983 confirmando la presencia de la enfermedad en el país (61,62,63), ésta ha sido diagnosticada en los estados de Coahuila, D.F., Estado de México, Guanajuato, Jalisco, Michoacán, Puebla, Sonora y Yucatán (59,60).

Se sabe poco acerca de la epizootiología de la EPP ya que se han hecho pocos estudios (22,65) y la única forma de diagnosticar la enfermedad es por medio del examen postmortem, y por lo tanto es poco lo que se sabe de su prevalencia, se sugiere que la enfermedad es transmitida por la vía fecal-oral (65) y en la infección participan organismos parecidos al género Campylobacter y factores predisponentes involucrados en el problema(25,49,53).

Se ha observado que cuando la forma crónica de la enfermedad afecta a un grupo, más del 40% de los cerdos presentan signos, diarrea parda acuosa o baja ganancia de peso, y cuando se

presenta un brote en la forma aguda, sólo 10 al 15 % de los animales presentan signos clínicos de la enfermedad (diarrea hemorrágica y/o muerte (65).

La forma hemorrágica aguda (EPH) no se propaga rápidamente de cerdo a cerdo, pero esporádicamente llega a afectar a otros grupos o corrales de cerdos en la misma granja y puede llegar a presentarse en forma espontánea en hatos donde no entran cerdos de reemplazo (65).

La EPH se presenta con más frecuencia en cerdos adultos que en cerdos en crecimiento (2,13,49) aunque llega a ocurrir en verracos jóvenes y hembras de reemplazo (2,13,21) presentando morbilidad baja, en estos últimos se presenta con mayor frecuencia en hatos cerrados y libres de patógenos específicos (hatos LPE)(65), mientras que los brotes en la forma crónica se encuentran con más frecuencia en hatos comerciales y comienza por afectar a cerdos con peso mayor de 10 kilogramos (65).

Los brotes son más prolongados en piaras grandes de ciclo completo en donde continuamente hay flujo de animales y por lo tanto problemas como tensión al destete, mala sanidad, sobrepoblación, infecciones concomitantes, cambios drásticos de alimento, reducción o falta de antibióticos en el alimento durante el periodo de crecimiento (11,40,65).

En las piaras en donde la enfermedad afecta a cerdos en crecimiento los índices de morbilidad y mortalidad son

equivalentes, pero el problema más grave es que los cerdos sobrevivientes quedan de tamaño pequeño y en ocasiones son desechados causando pérdidas económicas al porcicultor (22,26,39,62).

En Gran Bretaña se realizaron estudios en donde se mostro que la raza Large-white, es más susceptibles a la EPH (11).

Es posible que la susceptibilidad a la EPP se relacione específicamente con la edad, dado que la enfermedad se presenta principalmente en cerdos jóvenes menores de un año de edad, los cerdos mayores de un año aparentemente son resistentes pero se desconoce la razón, según una hipótesis la mayoría de los cerdos mayores de un año son inmunes a la enfermedad por haber tenido una exposición previa con el agente causal. Los lechones menores de un mes presentan inmunidad que puede ser debida a al calostro. Posiblemente la mayoría de los cerdos cursen la enfermedad pero se desconoce porque algunos cerdos son afectados más severamente que otros y porque algunos pierden más peso y otros presentan hemorragia aguda (65).

Las investigaciones aún no están concluidas como para poder determinar si existe alguna inmunodeficiencia en los cerdos que son afectados más severamente o si estos presentan alguna infección secundaria que no ocurra en todos los cerdos afectados (65).

PATOGENIA

No se conoce bien la patogenia de esta enfermedad (2). Se han realizado muchas investigaciones para reproducir la AIP, pero con poco éxito; los métodos más probados han consistido en la inoculación oral de cerdos con raspados de mucosa de ileon proveniente de cerdos afectados por AIP (28,45,46).

La inoculación experimental de neonatos porcinos con el microorganismo causa infección de la mucosa intestinal, pero no cambios adenomatosos (44) Usando el método descrito por Maphoter, Joens y Glock (13). que consiste en inocular cerdos estresados con mucosa de ileon de cerdos con EPP emulsificada y suspendida en caldo Mueller -Hinton, se desarrollan lesiones de EPP que van de severas a leves, y al usar tinciones de plata sobre secciones de intestino, se observan microorganismos en las criptas de las células epiteliales y la virulencia se incrementa cuando el inóculo es preparado en fresco y sobre todo si se realiza un pasaje directo de el inóculo congelado (28).

Cuando se usan raspados de mucosa como inóculo, se observa el incremento en el número de Campylobacter dentro de la mucosa intestinal, seguido por la recuperación del animal con la desaparición de los organismos del intestino (49).

Las lesiones de enteritis proliferativa se desarrollan de 2 a 3 semanas después de que los cerdos son infectados, desapareciendo espontáneamente 4 semanas después de la primera

observación. La hipótesis propuesta es que los brotes naturales de la enfermedad ocurren en forma inaparente, y sólo un pequeño porcentaje de los animales afectados presenta signos clínicos (65).

En AIP la infección de las glándulas mucosas ocurre inicialmente en la vecindad de las placas de peyer y agregados linfoides de la mucosa en la región ileo-cecal, en algunos estudios experimentales las lesiones fueron observadas primero ahí (13) en casos espontáneos con lesiones ligeras parecen estar asociadas principalmente con estas estructuras intracitoplasmáticas (13).

El Campylobacter invade el epitelio de las criptas y glándulas, donde las bacterias se encuentran libres en el ápice citoplasmático y ahí se replican.

Las células de goblete desaparecen de las glándulas afectadas y el epitelio afectado es transformado en células altamente mitóticas (13). Las células afectadas pierden la capacidad de madurar (20,21,52), forman un epitelio cilíndrico, pseudoestratificado, con citoplasma basófilo, los núcleos pueden ser abiertos y vesiculados con nucleolos prominentes o comprimidos hacia los lados.

Las glándulas están alargadas, dilatadas y ramificadas, causando causando engrosamiento de la mucosa (20, 21, 52), algunas placas aisladas de la mucosa afectada pueden proyectarse

hacia arriba del tejido sano adyacente, las glándulas hipertroficas en ocasiones protruyen dentro del tejido linfoide de la submucosa (13).

La migración de enterocitos de las criptas al lumen tiende a declinar y las vellosidades pueden presentar atrofia progresiva o bien desaparecer en lesiones bien establecidas (49).

Las áreas con adenomatosis aguda aparentemente se fusionan con mucosa normal adyacente (49).

Se pueden reconocer facilmente masas de Campylobacter en cortes teñidos con plata (13, 65) presentando las formas de coma, de W o de gaviota, infectando principalmente el ápice citoplasmático de las células en glándulas adenomatosas. El Campylobacter también ha sido identificado ultraestructuralmente en células degeneradas o macrófagos de la lámina propia, sin embargo la inflamación en la lámina propia y submucosa no es marcada en cuadros de adenomatosis no complicados (13).

La EHP esta marcada por un severo sangrado dentro del lumen del intestino, la hemorragia coincide con la degeneración, destrucción y descamación de las células epiteliales con salida de sangre del lecho capilar; (16,49) en ésta además intervienen mecanismos inmunes que pueden jugar un papel substancial con reacciones de recuperación, y pueden ser responsables de las lesiones severas de EPH (13,21,25, 26, 49).

La crisis hemorrágica de la EPP parece ser el resultado final de la infección causada por organismos parecidos a Campylobacter (26).

En casos de EN se observa degeneración cambios que van de una reacción superficial a una intensa reacción fibrinosa con necrosis coagulativa (16,20,49).

En IR hay una intensa infiltración leucocitaria mononuclear de la lámina propia y una substancial proliferación de tejido de granulación previos a la hipertrófia muscular (22,49), además existe una gran mezcla bacteriana contaminando las lesiones (49).

SIGNOS CLINICOS.

La EPP se caracteriza por una variedad de signos clinicos y la presentación de éstos depende de factores como edad del animal raza, tipo de hato y el grado de destrucción de la mucosa intestinal (22,59).

ADENOMATOSIS INTESTINAL PORCINA

Los signos clinicos en AIP son muy ligeros y con frecuencia pasan desapercibidos (22,49,65) observándose diversos grados de anorexia (22,29,49,51) apatía retraso en el crecimiento (13,22,65) y pelo hirsuto (65).

En cuadros más severos hay embotamiento, apatía, el abdomen se vuelve pendulante (65). Un cuidadoso monitoreo de la ganancia de peso puede ser la única guía que indique la presencia de la enfermedad (13,51).

La diarrea no siempre es evidente en esta enfermedad (48,49, 50,51,66) ya que más bien es leve (2), cuando la AIP es endémica, el tipo de diarrea es pastosa de color verde oscuro e inodora, en algunos hatos la diarrea puede ser relativamente común, pero es difícil detectarla, Sin embargo es frecuente en granjas de engorda la emaciación de cerdos recién ingresados, con anorexia y diarrea intermitente (49,65).

ENTERITIS NECROTICA E ILEITIS REGIONAL

Cuando la lesión es extensa los animales desarrollan enteritis necrótica o ileitis regional (13) presentando un cuadro

de anorexia, caquexia, diarrea intermitente o persistente, pastosa verde grisácea, en ocasiones mucohemorrágica. Hay deshidratación, pérdida severa de peso y condición física con crecimiento retardado (13,49,65). Las membranas mucosas son pálidas, la grasa dorsal esta ausente, el abdomen se vuelve pendulante, la temperatura corporal puede ser normal o elevada (62).

En los casos en que ocurre la muerte, ésta sobreviene a un periodo de diarrea y caquexia, o bien puede ocurrir como resultado de la perforación de la pared hipertrofiada del ileon (49), por la presencia de alguna úlcera intestinal, en casos de ileitis regional (13), que puede provocar perforación de la pared, peritonitis y muerte (20,22,48,49,59,60).

La IR, se observa más comunmente como hallazgo en cerdos sacrificados en el rastro (22,45,46).

En la forma de enteritis proliferativa no hemorrágica el examen hematológico revela hipoalbuminemia(1), hipoproteinemia y leucocitosis pero no anemia (65).

La concentración sérica de proteínas totales, albumina, fosfatasa alcalina y zinc, están marcadamente deprimidos, esto indica que la enfermedad causa una baja de proteínas (65).

El conteo de células sanguíneas blancas usualmente es elevado con marcada neutrofilia y una pronunciada desviación a la izquierda (mayor del 50% de células en banda) (65).

ENTEROPATIA HEMORRAGICA PROLIFERATIVA

La EHP, se caracteriza por una hemorragia intestinal aguda o subaguda y anemia (13,65), los animales pueden llegar a desangrarse rápidamente (65). Este síndrome es esporádico en cerdos en crecimiento, siendo más común en cerdos adultos (13), cerdas jóvenes y verracos (2) manifestandose por una muerte súbita o bien la presencia previa de grandes cantidades de sangre en heces líquidas y negras (65). El cadáver presenta palidez (21,22,26,48,59,66,68). Otros animales del mismo grupo pueden tener piel pálida y excretar heces hemorrágicas con moldes fibrinosos y por lo demás pasar como clínicamente sanos (13) o presentar descargas normales y sólo presentar palidez (49), algunos más se muestran reacios a moverse, anoréxicos, pudiendo llegar a vomitar material espeso (65).

La morbilidad es muy variable y sirve para reconocer los casos clínicos, puede ser desde un animal hasta el 50% del hato (49,65).

Después del brote inicial, la enfermedad permanece endémica dentro del hato con manifestaciones clínicas, llegando a afectar a uno o dos animales, algunos cerdos presentan signos clínicos, pero en la mayoría de los casos sólo hay muerte súbita (54).

En los cerdos en crecimiento la enfermedad tiene repercusiones económicas más graves, igual que en las cerdas jóvenes la muerte puede ocurrir con palidez cutánea y sin signos

premonitorios, pero los sobrevivientes no crecen ni aumentan de peso (26,48,52,65) a medida de que el brote continua los cerdos de la misma edad pueden tener el síndrome crónico de desmedro con emisión periódica de heces fecales sanguinolentas (2,13).

La temperatura corporal varia de subnormal a alta, las cerdas preñadas pueden abortar, los valores de hemoglobina en sangre son decrecientes promediando 10 g/dl con rangos de 8.1 a 11.4 g/dl. En comparación con el valor normal promedio de 13 g/dl (65).

Tanto en AI como en EHP puede haber recuperación de cerdos afectados (50), la recuperación de AIP ocurre repentinamente de 4 a 6 semanas después del comienzo de los signos clínicos, con el retorno del apetito y el ritmo de crecimiento que vuelve a ser normal (51), especialmente si se administran antibióticos en el alimento, y el manejo sanitario de la granja es mejorado (48, 62).

Signos Clínicos

	A I P	E N	I R	E P H
Edad de presentación	Animales recién destetados	Animales de engorda 6-28 semanas	Animales de engorda 6-28 semanas	Cerdos adultos y verracos
Curso	Se presenta en forma crónica y puede pasar desapercibida.	crónico, pero en ocasiones puede haber perforación de la pared intestinal y muerte.	Crónico	Agudo
Cuadro clínico	Ligera pérdida de peso, con retraso en el crecimiento, anorexia, apatía, pelo hirsuto diarrea amarillenta, embotamiento.	Descenso ligero en el rango de crecimiento, severa pérdida de peso apatía, anorexia, diarrea pastosa verde-grisáceo en ocasiones mucohemorrágica y puede ser intermitente o persistente, abdomen pendulante, mucosas palidas.	Descenso ligero en el rango de crecimiento, severa pérdida de peso apatía, anorexia, diarrea pastosa verde-grisáceo en ocasiones mucohemorrágica y puede ser intermitente o persistente, abdomen pendulante, mucosas palidas.	Anemia aguda, pérdida de sangre por medio de descargas diarreicas. Letargia, pelo hirsuto, hemorragia intestinal aguda o subaguda, fuerte súbita con grandes cantidades de sangre en heces -Cadáver palido -Aborto en cerdas gestantes.
Temperatura	Normal	Normal o elevada	Normal o elevada	Subnormal a elevada
Mortalidad	Baja	Baja	Baja	Variable
Morbilidad	Variable	Variable	Variable	Variable del animal a 50 % del hato.
Examen histológico	Hipoproteíнемия y leucocitosis, pero no anemia hipalbuminemia.	Hipoproteíнемия y leucocitosis, pero no anemia hipalbuminemia.	Hipoproteíнемия y leucocitosis, pero no anemia hipalbuminemia.	Concentración sérica de proteínas totales deprimida -Neutrofilia con desviación a la izquierda. -Mayor del 50% de células en banda.
Recuperación	De 4-6 semanas de iniciados los signos con retorno del apetito y crecimiento.	Puede haber recuperación, pero los animales son desechados frecuentemente.	Puede haber recuperación, pero los animales son desechados frecuentemente.	Los sobrevivientes presentan síndrome crónico con emisión periódica de heces sanguinolentas

MORFOPATOLOGIA

Las lesiones de Enteritis proliferativa porcina son usualmente confinadas al intestino delgado parte baja (ileon), pero también se pueden observar en el ciego y colon pudiendo llegar a extenderse a la parte media del intestino (yeyuno) (65).

ADENOMATOSIS INTESTINAL.

En animales con el síndrome de Adenomatosis intestinal ligero, las lesiones siempre se encuentran en la porción terminal del ileon (13,65) y en la porción anterior del intestino grueso (2,65), extendiéndose proximalmente del orificio ileocecal usualmente menos de un metro (13). En ocasiones se pueden localizar en los 50 cm finales del intestino delgado y el tercio superior del colon espiral, incluyendo el ciego (13,52,65,67).

Las lesiones de ciego y colon ocurren involucrando al ileon (9,13,20,21,22,48,49,50,65). La magnitud de la proliferación varía mucho en casos avanzados, la pared está visiblemente adelgazada y el diámetro del intestino se incrementa totalmente (49,67).

La lesión más típica causa engrosamiento de la mucosa y epitelio intestinal (67), en forma irregular, formando pliegues transversos y capas duras (13), también pueden observarse masas de pólipos que pueden confluir en algunas áreas específicas (13,49,67) o extenderse sobre el intestino grueso (13).

En ocasiones es común el edema en la capa subserosa y mesenterio, ocasionando que se acentúen los patrones reticulares normales (13,20,22,48,49,66,67).

La superficie de la mucosa es húmeda, intacta, pero no mucoides, algunas veces puede presentar pequeños puntos de exudado inflamatorio o adherencias y en ocasiones necrosis (13,49).

La superficie serosa del ileon, presenta un aspecto "cerebral" o con patrones de proyecciones y depresiones sobre la superficie de la serosa del intestino que es fácilmente reconocido y muy característico de esta condición (49).

Los nódulos linfoides en ocasiones son agrandados e hiperplásicos, en el epitelio adenomatoso(13,67).

Las lesiones macroscópicas que se observan en casos de cerdos inoculados en forma experimental consisten en reticulación de la serosa, hiperemia y engrosamiento de la mucosa e hiperplasia de los enterocitos (28,65).

Histológicamente la mucosa es normal o engrosada con gránulos ramificados, y está cubierta por un epitelio columnar inmaduro que presenta núcleos de varias formas: densos, elongados alargados, estructuras vesiculares, además existen figuras mitóticas en todos los niveles, las células caliciformes están ausentes o son escasas y estas reaparecen en las glándulas profundas, siendo esto característico de la enfermedad (13).

Cuando no hay complicaciones la lámina propia es normal (13, 48,49,50,53, 66), y en algunos casos se ha observado moco y fibrina en la luz de algunas glándulas (13).

Por medio de la microscopía electrónica se pueden observar organismos parecidos a Campylobacter en números considerables y se pueden observar falsas divisiones en el citoplasma apical del epitelio afectado (13). Por medio de la utilización de tinciones argénticas, se observan estas bacterias en el ápice citoplasmático de los enterocitos y en el borde de las microvellosidades que están dentro del límite de la membrana de las células afectadas (2, 6,13,20,26,37,48,49,51,53,54,65,66).

En los casos en que hay recuperación, el intestino queda atrofiado y el microorganismo puede ser expulsado de las células, a la lámina propia o lumen. La reacción inflamatoria en muchos casos no es evidente, cuando esto ocurre la recuperación es notable por el desarrollo y la proliferación del epitelio maduro con células caliciformes, en las criptas profundas y la rápida desaparición de las células adenomatosas de la superficie (49).

ENTERITIS NECROTICA.

En los casos crónicos de enteritis hemorrágica, puede sobrevenir enteritis necrótica debido a una invasión bacteriana secundaria (2), principalmente por bacterias anaerobias (13).

Las lesiones de enteritis necrótica se presentan en la parte terminal del colon, macroscópicamente se observa una pseudomembrana diftérica de exudado gris- amarillento el cual se adhiere firmemente a la pared adenomatosa y sigue estrechamente la arquitectura original de ésta(20,48,49,59), la mucosa puede encontrarse teñida de sangre en forma focal o difusa (13).

Microscópicamente la necrosis coagulativa de la mucosa puede ser focal y superficial con exudación local de neutrófilos y fibrina dentro del lumen (12,49) y un infiltrado inflamatorio polimorfo nuclear en los márgenes del tejido necrótico. Frecuentemente la necrosis involucra la mayor parte de la mucosa y en ocasiones penetra en la submucosa (13,49).

Es posible observar masas de bacterias aparentemente anaerobias fecales en las áreas superficiales del tejido necrótico (13).

ILEITIS REGIONAL

Este término se aplica a la parte distal del ileon que presenta contracción tubular. La capa muscular externa se encuentra hipertrofiada y con un aspecto engrosado, rígido y alargado (13) que popularmente se conoce como "tripa de manguera" (49), la mucosa puede estar ulcerada con escasos focos de mucosa proliferada, la granulación de la mucosa ulcerada puede ocasionar el estrechamiento progresivo del lumen (13,20 22,23,48,49).

Histológicamente hay una intensa infiltración leucocitaria mononuclear en la lámina propia y proliferación de tejido de granulación, a nivel de mucosa existe una hiperplasia de células epiteliales en las criptas y se observa la ausencia de células calciformes (6,20,48,49).

ENTEROPATIA PROLIFERATIVA HEMORRAGICA

Es el cuarto síndrome de la enteropatía proliferativa porcina (13), en la enteropatía proliferativa hemorrágica se observa

pálidez intensa y a veces aspecto blanco marmoreo del cadáver (2,13), pero los hallazgos característicos se encuentran en el intestino (2,67).

En EPH se presenta una distribución similar a AIP, aunque las lesiones del intestino grueso son raras (1).

En el ileon distal se observa un patrón cerebral en la superficie externa, la pared intestinal está engrosada y turgente (2,49,67), en el lumen de las áreas lesionadas se puede presentar sangre fluida o coagulada (2,12,13,49) y el contenido de ciego y colon está oscuro con sangre digerida y heces (13, 49,67). Los sitios precisos de sangrado rara vez se observan macroscópicamente (2,11,13,20 ,25,26,38,48,49,67).

Los ganglios linfáticos mesentéricos están agrandados y congestionados (67).

El estudio histológico permite comprobar congestión vascular, por la presencia de trombos de fibrina, aumento de permeabilidad en los vasos sanguíneos (2), al parecer los animales sufren una diapedesis difusa de la mucosa (13).

En algunas secciones de tejido intestinal existe degeneración y necrosis extensa del epitelio adenomatoso (11,30) y mucosa intestinal (2).

Existe una acumulación de desechos celulares en la cripta luminal y no hay formación de células caliciformes en el fondo de

la cripta, también se observa la presencia de un organismo intracelular en las células epiteliales de las criptas (5,11,12, 20,38,49,50,68).

Por medio de la técnica de tinción de Warthin-Faul, se observa un organismo parecido a Campylobacter dentro de las células afectadas (10), también se ha aislado C. sputorum de intestinos afectados en células inmaduras proliferantes, las cuales revisten en gran medida criptas alargadas desprovistas de vellocidades (2,26).

La EPH parece ser el resultado final de la infección de la enteropatía proliferativa porcina (13). En la inflamación aguda está presente el infiltrado en la parte superior de la lámina propia, los vasos sanguíneos pequeños sufren una efusión de neutrófilos, en la superficie de la mucosa, es evidente la hemorragia y la fibrina que emana de los vasos superficiales de la mucosa del lumen intestinal (5,11,13,20,38,48,49,50). La lesión recuerda una infección bacteriana y una reacción de hipersensibilidad tipo I. En la mucosa son visibles grandes acumulos de eosinófilos (2).

En una granja de Slovenia se presentaron 195 casos de EPP, en sus cuatro formas de presentación (AI,EN,IR,y EPH) y 11 de estos cerdos enfermos presentaron lesiones restringidas a las paredes del ciego y colon, a esta lesión se le llamo Tiflocolitis proliferativa que se sugirió como la quinta lesión de la EPP (58).

DIAGNOSTICO

Esta enfermedad es difícil de diagnosticar en animales vivos, ya que no hay métodos clínicos, bacteriológicos o serológicos útiles y confiables (22,49), por lo tanto el diagnóstico se realiza en cerdos muertos o sacrificados, tomando porciones de ileon, ciego y colon proximal, ya que las lesiones que acompañan a la enfermedad son muy características (65,67).

El examen microscópico de ileon, ciego y colon es necesario para confirmar las lesiones macroscópicas observadas en la necropsia (67).

El diagnóstico se realiza con base en:

- a) Historia clínica (Ver signos clínicos).
- b) Lesiones macroscópicas (Ver Morfopatología).
- c) Lesiones microscópicas (Ver morfopatología).
- d) Presencia de organismos intracelulares parecidos a Campylobacter en cortes histológicos teñidos con tinciones argentícas (15, 49, 67).

Es posible observar organismos parecidos a Campylobacter en cortes histológicos por medio de tinciones : argentícas (67) : Wathin - faul (12), Warthin - Faulker (15), Warthin- Starry) para verificar la presencia de un organismo curvo en forma de coma gramatical, en el citoplasma apical de las células de secciones de tejido intestinal afectado conservado en formalina (49,67).

El método de Levaditti, en ocasiones es de valor en la rutina de diagnóstico (49).

- e) Aislamiento bacteriológico de Campylobacter sputorum var mucosalis y/o C. hvointestinalis (42,49).

El aislamiento bacteriológico C. sputorum variedad mucosalis, puede ser posible a partir de lesiones frescas de la mucosa, utilizando para ello agar sangre con Novobiocina, o verde brillante 1:60 000 incubando microaerofílicamente a 43 grados centígrados por 72 horas (42).

El C. mucosalis puede ser recuperado en grandes cantidades de mucosa de cerdos recién sacrificados, sin complicaciones de AIP usando medios selectivos (49), con verde brillante con Novobiocina y/o Trimetropin, se recomiendan 5mg./ ml. cada uno de estos medios se preparan con el fin de averiguar si es posible separar de una colonia un cultivo puro de un mucosalis (49).

- f) Uso de tinción Ziehl- Nielsen modificada en frotis de mucosa, y el método de Koster's ácido-resistente sobre mucosa destemida, para demostrar la presencia del Campylobacter intracelular (11,33,49).

- g) Estudios de inmunofluorescencia para identificar el microorganismo parecido a Campylobacter (31, 57, 65).

Las pruebas de inmunofluorescencia específica e inmunofluorescencia brillante detectan anticuerpos fluorescentes (65) y sirven para confirmar la presencia de organismos parecidos a Campylobacter (31,57).

h) Estudios de microscopía electrónica, para demostrar la presencia de organismos intracelulares parecidos a Campylobacter (49).

Por medio de la utilización de la microscopía electrónica es posible identificar la localización dentro de la célula del agente, y es de gran utilidad en casos en que otras técnicas presenten resultados equivocados (12,49).

i) otras pruebas:

- Clonación de DNA cromosomal de los Campylobacter (67).
- Electroforesis en gel de proteínas solubles (67).

Las pruebas de clonación del DNA cromosomal ,se realizaron con Campylobacter hyointestinalis y C. mucosalis aislados de cerdos con enteritis proliferativa, para identificar las especies de Campylobacter de importancia veterinaria (10).

Utilizando la electroforesis en gel de proteínas solubles es posible distinguir una especie de Campylobacter de otra por medio de las distintas bandas de proteína patron que presentan (67).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.

El tratamiento y control se realiza en forma empírica. Se han administrado gran variedad de antibióticos a cerdos afectados en el alimento, en el agua de bebida o inyectados parenteralmente, obteniéndose resultados variables (21,22).

Un tratamiento adecuado y un programa de control deben ir encaminados a reducir la mortalidad y mejorar la eficiencia alimenticia. Para la forma crónica de la enfermedad se recomienda adicionar aditivos a los alimentos (21,22,64).

Entre las drogas más efectivas están el Carbadox (Mecadox - Pfizer) y Tilosina (Tylan- Elanco) (67).

El Carbadox se utiliza para cerdos hasta de 34 kg. a razón de 50 gramos/Tonelada de alimento (55mg/kg. de alimento a estas dosis el carbadox funciona como agente terapéutico y como medida de control mejorando el promedio en la ganancia diaria de peso en cerdos (67).

La tilosina puede ser administrada a dosis de 100g/ton de alimento 110mg/ kg. de alimento durante las 4 primeras semanas y después 40g/Ton. (44mg./Ton. de alimento, hasta que los cerdos alcancen su peso al mercado). A dosis mayores la Tilosina es terapéutica; a dosis de 40g. / Ton. ésta mejora y controla la enfermedad mejorando el promedio de ganancia diaria de peso (40).

El Carbadox debe ser retirado 10 semanas antes del sacrificio de los animales, mientras que la Tilosina no requiere ser retirada(65).

La prevención puede hacerse aplicando un tratamiento antibacteriano utilizando combinaciones de Tilosina, Sulfonamida o Dimetronidazole (Emtryl, Rhone Poulenc) a razón de 100-500 gramos/ tonelada en el alimento (25,49). Lincomicina-Espectinomicina (Linco-espectin, Upjohn) agregando 1 Kg/tonelada de alimento hasta los 60 Kg de peso vivo, y Clortetraciclina + sulfonamidas (Aureo sp, Columbia) que se utiliza en el alimento a razón de 1.1 kg./ tonelada por 20 días. (21), también se recomienda Espiramicina (Suanovil 50 y 200 de Rhone poulenc) inyectable (34).

En el caso de hatos susceptibles a enfermedades entéricas se recomienda el tratamiento con Tetraciclina con o sin adición de otras drogas a razón de 300-400 gramos/tonelada por 14 días (49).

En la forma aguda la EPH el tratamiento individual resulta costoso, utilizando Espectinomicina (10mg./kg.intrínscularmente), cuando existe un brote que afecte a más del 10% del hato se adisiona Tilosina en el alimento (100g./ton. a una concentración de 110mg./kg.) (67), también se puede usar combinada con Clortetraciclina a dosis de 50-100 mg./kg.de peso en el alimento, para controlar la enfermedad (2).

Se ha podido lograr un tratamiento satisfactorio de animales afectados en forma aguda, mediante la utilización combinada a base de antihistaminicos, corticoesteroides, vitamina E y antibióticos en general, aunque estos últimos por si solos parecen tener poco efecto en el tratamiento (15).

CONTROL

En muchas granjas del mundo el complejo adenomatosis intestinal parece ser endémico con niveles bajos de la enfermedad subclínica y en la mayoría de los casos pasa desapercibida, hasta que se comienzan a evaluar las pérdidas económicas que en ocasiones no justifican el control de la enfermedad. Sin embargo un manejo riguroso puede ayudar a mantener a la enteritis proliferativa y otras infecciones bajo control (67).

- Se debe vigilar rigurosamente la entrada de personas y vehículos a la granja (15).

- Limpiar los corrales con un desinfectante general (Amofor de VROT, Ambietrol de Sqibb, Virkon de Norden, Lph de Sanofi etc. y agua caliente a presión; además permitir el secado antes de introducir un nuevo grupo de cerdos, este procedimiento de limpieza es especialmente importante cuando los corrales no tienen piso de rejillas (67).

- Los comederos deben ser adecuados para reducir exposición oral con las heces (67).

- Las granjas con mínimo de enfermedades, son naturalmente susceptibles a enteritis proliferativa, por lo que no se recomienda la introducción de cerdos provenientes de granjas desconocidas o con antecedentes de esta enfermedad, sobre todo los animales expuestos no deberán ser introducidos en granjas con pocos problemas (67).

- Los procedimientos normales de aislamiento de animales enfermos no han tenido éxito ya que la enfermedad parece ser crónica e inaparente, y puede también haber portadores (67).

- En las granjas con pocos problemas de enfermedades, los animales que presentan indicios de la enfermedad, deberán sacrificarse y desangrarse (67).

- Si se introducen cerdos de gran valor genético a una granja con mínimo de enfermedades, estos deberán ser aislados por 30 días y administrarseles antibióticos en el alimento. por ejemplo Tilosina 100g./tonelada (67).

En caso de introducir cerdos en granjas que han tenido problemas, es factible controlar la adenomatosis permitiendo que los cerdos recién introducidos se mezclen con los cerdos recuperados de la infección, medicandoles el alimento (35) con Tetraciclinas a dosis de 300-400 g./ton. por 14 días (2,34).

Las vacunas no han tenido resultados eficaces (2)(34).

- Existe en Estados Unidos un nuevo producto que combina la L-lisina, sulfato de cobre y moldes inhibitorios (Stretch-Run - nutrientes profesionalmente balanceados, M,N) que

proponen reducir la incidencia de la enteritis proliferativa, administrándolo en el alimento a dosis de 50 a 100 g./tonelada de alimento (5 a 10 mg./kg.). Se desconoce la razón por la cual sea efectiva o cual sea su función terapéutica, pero controla la exposición a la enfermedad (67).

Según los resultados obtenidos en un experimento realizado en la Universidad de Minnessota, al ser adicionado Stretch-Run al alimento para cerdos en crecimiento (24-60 kg.) y al alimento para finalización (60- 110 kg.) aumenta el promedio de la ganancia diaria de peso y reduce la incidencia de enteritis proliferativa (67).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Alesksandersen, M., Clinical findings in porcine adenomatosis Norsk- Vet Krift 11 793-799 (1987).
2. Blood, D.C., Hendereson, J.A., Radostis, O.M.: Medicina Veterinaria 6a edición. ed. Interamericana México 1371-1374 (1986).
3. Boosinger, T.R., Blevins, W.T., Heron, J.L. : Plasmid profiles of six species of Campylobacter from human beings swine and sheep. J. Vet. Res. 51 (5) 718-722. (1990)
4. Boosinger, T.R., Rowe, T.: Campylobacter jejuni infections in gnotobiotic pigs. Am. J. Vet. Res. 49(4) 456-458 (1988).
5. Carter, G.R.: Diagnostic Procedures in Veterinary Bacteriology and Micology. Charles C. Thomas 4a edition publisher Springfield Illinois USA 59- 71 (1985).
6. Chang, K., Kurtz, H.J., Word, G.E. and Gebhart, C.J. : Campylobacter microagglutination test of swine with proliferative enteritis. Am. J. Vet. Res.: 45 1373-1378. (1988).
7. Cuaron, I.J. : Las enfermedades son un problema de manejo, Avances de enfermedades del cerdo, 1985 editado por Morilla, G.A.; AMVEC. México 1985.
8. Doperto, D.J. y Urachurtu, M.A. : Algunos aspectos de una granja con mínimo de enfermedades dedicada a la producción de ples de cría Porcicultura 18-22 (1975).
9. Gebhart, C.J., Ward, G.E., Chang, K. and Kurtz, H.J.: Campylobacter hyointestinalis (New species) Isolated from swine with lesions of proliferative ileitis Am. J. Vet. Res. (44) 361- 367 1983.
10. Gebhart, C. J., Ward, G.E., Murtaug, M.D., : Species-specific cloned DNA probes for the identification of Campylobacter hyointestinalis J. Clin. Microbiol.(27) 2717-2723 (1989).
11. Jackson, G.H.: The proliferative haemorrhagic enteropathy syndrome in certainly tested pigs in Great Britain. Proceeding of the 9 th. I.P.V.S. congress. Barcelona, Spain. 1986. 261. Internacional pigs Veterinary society. (1986).

12. Jeng, C.R ; Yong, P.C ; Chang, W.F; Ch'iu, Y.T. : Occurrence of porcine proliferative haemorrhagic enteropathy in Taiwan; J. Chin. soc. Vet. Sci. 13 : (2) 161-168 (1987).
13. Jubb, K.V. ; Kennedy, P. ang Palmer, N. : Pathology of domestic animals, 3a. ed. Academic press inc. 1985.
14. Kaplan, L.R.: Campylobacter in. Manual of clinical Microbiology 3rd. Edited by Lenette, H.E., Ballows, A., Hamsley, W.J. and Truant, P.J. Am. society Microbiol. USA. 302-307 (1983).
15. Lambert, M.; Joens, J.M.; Lister, S.A. : Isolation of Campylobacter hyointestinalis from pigs in the United Kingdom; Vet.Rec. 115, 128-129 (1984).
16. Lawson, G.H.; Mc Orist, S.; Rowland, A.C ; Mac Cartney, E.; Roberts, L. : Serological diagnosis of the porcine proliferative enteropathies, implications for aetiology and epidemiology ; Vet. Rec. 122, 554-555 (1988).
17. Lawson, G.H. and Rowland, A.C : Intestinal adenomatosis in the pig: A bacteriological study ; Res vet sci. 17 331- 336 (1974).
18. Lawson, G.H. and Rowland, A.C : The surface of Campylobacter sputorum ssp. mucosalis Res. Vet Sci. 23 (2) 378-382 (1977).
19. Lawson, G.H.; Rowland, A.C. and Wooding, P: The characterization of Campylobacter sputorum var. mucosalis isolated from pigs, Res Vet Sci 18 121-126 (1975).
20. Lomax, G.L.; Glock, R.D. : Naturally occurring porcine proliferative enteritis: Pathologic and bacteriologic finding Am. J. Vet. Res. 43 1608- 1614 (1982).
21. Lomax, G.L.; Glock, R.D. and Hogan, E.J.: Experimentally induced porcine proliferative enteritis in specific-pathogen- free pigs Am. J. Vet. Res. 43 1615-1621 (1982).
22. Lomax, G.L.; Glock, R.D.; Hogan, E.J: porcine proliferative enteritis intestinal adenomatosis: field studies : Vet. med small anim clin 77 1779-1786 (1982).
23. Love, R.J; Love, D.N.: Control of proliferative haemorrhagic enteropathy in pigs; Vet Rec 100 227, 473 (1977).

24. Love, D.N. ; Love, R.J.; Boyley, M. : Comparison of Campylobacter sputorum ssp. mucosalis strains in PIA and PHE Vet Rec 101 (20) 407 (1977).
25. Love, R.J and Love, R.N.; Edwards, M.J : Proliferative haemorrhagic enteropathy of pigs; Vet. Rec. 100 65-68 (1977).
26. Love, D.N. and Love, R.J: Pathology of proliferative haemorrhagic enteropathy in pigs, Vet pathol. 16 41-48 (1979).
27. Manzon, R.J: La porcicultura Mexicana ante el tratado de libre comercio Desarrollo porcicola CONAPOR. 12 10-13 (1991).
28. Maphoter, M.E; Joens, L.A.; Glock, R.D.: Experimental reproduction of porcine proliferative enteritis; Vet Rec 121 (23) 553- 556 (1987).
29. Maphoter, M.E; Joens, L.A.; Glock, R.D.: Investigations into aetiology of porcine proliferative enteritis; Vet. Rec. 121 (4) 86 (1987).
30. Martinsson, N.: Haematological and biochemical analyses of blood and serum in pigs with regional ileitis with special reference to the pathogenesis Acta Vet scand 17: 233-243 (1976).
31. Mc Orist; Lawson, G.H.: Proliferative enteropathies campylobacter species in the faeces of normal and contact pigs Vet. Rec. 124 (2) 40 (1989).
32. Mc Orist, S; Lawson, G.H.K; Bowland, A.C. and MacIntyre, N: Early lesions of Proliferative Enteritis in pigs and hamsters Vet. Pathol 26: 260-264 (1989).
33. Mc Orist, S.; Lawson G.H: Reproduction of proliferative enteritis in gnotobiotic pigs; Res. vet. sci 45(1) 27-33 (1989).
34. Mc Orist, S; Lawson, G.H. : Possible relationship of proliferative enteritis in pigs and hamsters; Vet. Microbiol 15 293-302 (1987).
35. Mc Orist, S.; Boid, R.; Lawson, G.H. and Mc connell, I.: Monoclonal antibodies to intracellular Campylobacter-like organisms of porcine proliferative enteropathies Vet. Rec. 121 421 (1987).

36. Mc Orist, S.; Lawson, G.H.; Roy, D.J.; Boid, R.: DNA analysis of intracellular Campylobacter-like organisms associated with the porcine proliferative enteropathies; novel organism proposed; FEBS-Microbiology-letters 69 (33) 189-193 (1990).
37. Mores, N.; Nogueira, R.G.; Neves, D.S.; Guimaraes, B.E.: Diagnóstico clínico y anatomopatológicos de casos espontáneos de enteritis proliferativa e haemorrágica dos suínos (EPH) (Arg. Bras.); Med. Vet. Zoot. 37 29-3 (1989).
38. O'hara, P.J.: Intestinal haemorrhage syndrome in the pig; Vet. Rec. 91 517-518 (1972).
39. Ohya, T; Kubo, M; Watase, H : An extended serotyping scheme for Campylobacter mucosalis isolated from proliferative enteritis in swine; Japan J. Vet. Sci. 50 (5) 971-976 (1980).
40. Ohya, T.; Kubo, M.; Watase, H.: Electrophoretic protein patterns in Campylobacters species with specific reference to Campylobacter mucosalis and Campylobacter hyointestinalis; Japan J. Vet. sci. 50 (3) 692-698 (1988).
41. Pérez, M.J., Vázquez, H.R., Rodríguez, S.C., Miranda, M.R., Romo, G.A. y Nader, G.E. : Procedimientos de laboratorio para bacteriología y Micología veterinaria Ed. UNAM FHVZ México (1989).
42. Pointon, A.M.: Campylobacter associated intestinal pathology in pigs; Aust. Vet. J. 66(3) 90-91 (1989).
43. Roberts, L.; Lawson, G.H. and Rowland, A.C.: Experimental infection of neonatal pigs with Campylobacter sputorum ssp mucosalis with special reference of the oral cavity Vet. Microbiol. 5 249-255 (1980).
44. Roberts, L; Lawson, G.H.; Rowland, A.C. and Laing, : The Experimental infection of neonal pigs with Campylobacter sputorum subspecies mucosalis ; Res. Vet. Sci. 28 (2) 145- 147 (1980).
45. Roberts, L. ; Lawson, G.H. Rowland, A.C. : The experimental infection of pigs with Campylobacter sputorum subspecies mucosalis , weaned pigs with special reference to pharmacologically mediated hipomotility Res. Vet. Sci. 28 (2) 148- 150 (1980).
46. Roberts, L. ; Lawson, G.H.; Rowland, A.C. and Lang, A.H. : Porcine intestinal adenomatosis and it is detection in a closed pig herd Vet. Rec. 104 : 366 - 368 (1979).

47. Rowland, A.C. and Hutchis, D.A.: Necrotic enteritis and regional ileitis in pigs at slaughter Vet. Rec. 103 366-368 (1979).
48. Rowland, A.C. Lawson, G.H.: Porcine intestinal adenomatosis, a possible relationship with necrotic enteritis regional ileitis and proliferative haemorrhagic enteropathy Vet. Rec. 97 178-180 (1975).
49. Rowland, A.C. and Lawson, G.H.: Intestinal adenomatosis complex (Porcine Proliferative enteropathies) In Lewan, AD. Straw J, Glock, R.D. Mengeling, W.L.; Penny R.H. and Schold, E.: Diseases of swine 6th. Ed. Iowa state Univ Press 547-556 (1986).
50. Rowland, A.C. and Lawson, G.H.: Intestinal adenomatosis in the pigs, a possible relationship with a haemorrhagic enteropathy Res. Vet. Sci. 18 : 163-168 (1975).
51. Rowland, A.C. and Lawson, G.H. : Intestinal adenomatosis in the pigs; Immunofluorescent and electron microscopic studies. Res. Vet. Sci. 17: 323-330 (1974).
52. Rowland, A.C.; Lawson, G.H. and Roberts, L.: Intestinal Adenomatosis in the pig histochemical and electron microscopic studies of mucosa Res. Vet. Sci. 24 : 191-194 (1978).
53. Rowland, A.C.; Roberts, L.; Lawson, G.H. and Mc Cartney, E. Porcine Intestinal adenomatosis: The morphology of the early lesions proceedings of the 9th. I.P.V.S. Congress Barcelona, Spain 1986(258) Internacional pig veterinary society. (1986).
54. Rowland, A.C. and Rowtree, : A haemorrhagic bowel syndrome associated with intestinal adenomatosis in the pig. Vet. Rec. 91: 235- 241 (1972).
55. Sala, V.; Picci, R; Socci, A.; Redaelli, G.; Palani, M; Bassoli, G : Localisation and characterization of thermophilic campylobacters in carrier- excreter swine and the experimentally induced disease. Clinica- veterinaria 109 (3) 236- 242 (1986).
56. Scalan, M. Ch. : Introducción a la bacteriología veterinaria Ed. Acribia S.A. Zaragoza , España Iowa state University Press. (1988).
57. Schoeb, T.R.; Fox, J.G.: Enterocolitis Associated whit intraepithelial Campylobacters- like bacteria in rabbit (oryctolagus cuniculus) Vet Patol 27 73-80 (1990).

58. Senk, L.; Bohm, O; Nuskerm, M.; Mehlej ; Cerne, M. : Proliferative typhlocolitis: A fifth form of the porcine intestinal adenomatosis complex Vet Glas 44 (2) 185-190 (1990).
59. Stephano, H.A. : Enteropatía proliferativa porcina. Síntesis porcina 6 44-49 (1987).
60. Stephano, A.H.: Enteropatía proliferativa porcina en México. Ed. Morilla, A.; Correa, P. Stephano, A.H.: Avances de enfermedades del cerdo 1985 AMVEC 393-398 (1985).
61. Stephano, H.A.; Díaz R.C.; Vázquez, M.R. y Gómez, E.S.: Enteritis proliferativa del cerdo: Hallazgos en México. Memorias de la XVIII reunión anual AMVEC Puerto Vallarta Jalisco 1983. AMVEC
62. Stephano, H.A.; Vázquez, M.; Díaz R.C. y Gómez, E.S.: Enteritis proliferativa del cerdo en México Síntesis porcina 2 31 (1983).
63. Vázquez, M.R.; Stephano, H.A.; Díaz, R.C. y Gómez, E.S.: Aislamiento de Campylobacter sputorum var. mucosalis a partir de cerdos con ileítis proliferativa en México. Vet México, 15: 267-268 (1984).
64. Walt, H.L-V; Lugt, J.J-V; Van-der- Walt, H.L.V.: The isolation of Campylobacter hyointestinales from a pigs in South Africa. Onderstepoort J Vet Res 55 (2) 85-87 (1988).
65. Ward, G.E; Winkelman, N.L. : Recognizing the tree forms of proliferative enteritis in swine. Vet Med 85 (3) 197- 200,202-203 (1990) USA.
66. Wilson, T.M. ; Chang, K.; Gebart, C.J.; Kurtz, H.J., Drake, T.R. and Linter, V.: Porcine proliferative enteritis: Serological, Microbiological and pathological studies from three field epizootics. Can J. Vet. Res. 50 217-220 (1986).
67. Winkelman, N.L. : Diagnosing, treating and controlling Proliferative enteritis in swine. Vet Med 85 (3) 312- 314, 318 (1990) USA.
68. Yates, W.D.; Clark, E.G.; Osborne, A.D; Enweani, C.C. and Radostitis, T.A.: Proliferative haemorrhagic enteropathy in swine an outbreak and review of literature Can Vet. J 20 261- 268 (1978).