

PLEURONEUMONÍA PORCINA

Elías Rodríguez Ferri, César Gutiérrez, Víctor de la Puente, Noemí García, José L. Monter, María L. del Río, Norberto García, Mónica Blanco, Jesús Navas¹ y Néstor Ladrón Boronat¹. 2002. Información Veterinaria 234:35-44.

Departamento de Sanidad Animal. Microbiología e Inmunología, Universidad de León (1) y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Cantabria, España.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Infecciosas porcinos](#)

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad infecciosa del cerdo, aguda o crónica, caracterizada por necrosis hemorrágica y pleuritis. Está producida por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, un cocobacilo Gram negativo, inmóvil y capsulado, Gram negativo que precisa del factor V de coagulación de la sangre (NAD) para su crecimiento (el biotipo I, mientras que el biotipo II es independiente) y, en los cultivos iniciales, una atmósfera con un 5% de CO₂.

En el biotipo I se incluyen 12 serotipos (en la actualidad se han propuesto otros 2) designados con números (1-12).

En los serotipos 1 y 5 se han descrito dos subtipos (a y b). Crece bien en agar chocolate, agar PPLO o agar sangre, suplementados con 0'025% de NAD y, según el caso, extracto de levadura, suero y glucosa.

En muestras muy contaminadas se utilizan medios selectivos (con bacitracina, cloxacilina o lincomicina).

En agar sangre puede utilizarse una estría nodriza de *Staphylococcus aureus* o de *S. intermedius*, que producen NAD, alrededor de la cual *A. pleuropneumoniae* satelitiza.

Las colonias se observan en 24-48 h y son pequeñas (1-2 mm), redondas, opacas y de color gris, pudiendo diferenciarse unas céricas y adherentes y otras brillantes y planas. Posee ureasa, son hemolíticos y CAMP positivos.

En la cápsula se localizan antígenos de serotipo, con variaciones en la composición, estructura y desarrollo capsular (los serotipos 1, 3 y 5 poseen la cápsula más gruesa). Se han descrito fimbrias en la mitad de los aislamientos, aunque se pierden por subcultivo.

El lipopolisacárido (LPS) incluye el lípido A y el polisacárido O (Ag O), que presenta cadenas laterales de longitud y estructura variable, según el serotipo. Algunos serotipos comparten el Ag O (grupos 1, 9 y 11; 4 y 7; 3, 6 y 8) mientras que en otros forma parte de la composición que le define.

En *A. pleuropneumoniae* se han descrito cepas lisas (serotipos 2, 4 y 7), semirrugosas (serotipos 1 y 5) y rugosas (serotipos 3 y 6), según la presencia completa, parcial o ausencia de cadena laterales O. En la membrana externa existen diverso tipo de proteínas (OMP) de mucho interés, algunas de las cuales son comunes a muchos serotipos y otras especies próximas.

El conocimiento del serotipo (tipificación) es muy importante, tanto en la epidemiología como en el control de la enfermedad. Los métodos tradicionales (inmunológicos) presentan el inconveniente de numerosas reacciones cruzadas debidas al LPS o a otros antígenos citoplasmáticos, por manipulación inadecuada.

Los tratamientos térmicos suaves (56°C 30 min), los extractos obtenidos a pH alcalino o las suspensiones de bacterias enteras, sin tratamiento alguno, ofrecen los mejores resultados.

En cualquier caso, el resultado final también depende de la calidad de los antisueros y de las técnicas utilizadas. Se usan antisueros obtenidos en conejos y, menos, en cerdos; los anticuerpos monoclonales son más específicos y uniformes, poseen mayor afinidad y sus rendimientos son ilimitados.

En lo que se refiere a los métodos, se han aplicado prácticamente todos los posibles, lo que revela la falta de un sistema óptimo. Los más utilizados son la aglutinación en placa, la coaglutinación y la hemaglutinación indirecta.

La primera, no permite la clasificación de serotipos rugosos, que son autoaglutinantes (3 y 6, y, en ocasiones, el 1 y 5), mientras que la coaglutinación, que permite el uso de antígenos solubles, es un sistema rápido, simple, específico y, tan sensible como la aglutinación.

La hemaglutinación indirecta es la técnica la preferida por la mayoría, por su sensibilidad y especificidad; con ella, se pueden diferenciar los serotipos 9 y 11, mientras que en el grupo del 3, 6 y 8 pueden discriminarse los dos primeros.

Poder patógeno y patogénesis.- La patogenia de la pleuroneumonía solo se conoce parcialmente e implica la participación de numerosas estructuras y productos de *A. pleuropneumoniae* (factores de virulencia) además de otros, propios del hospedador.

1. TOXINAS

A. pleuropneumoniae produce cuatro exotoxinas RTX denominadas Apx (I a IV) que son porinas (producen poros en las membranas). El operón único que codifica la síntesis, activación y transporte de las Apx está compuesto por cuatro genes contiguos en orden C, A, B y D (10,96).

La Apx-I es producida por los serotipos 1, 5, 9, 10 y 11, es fuertemente hemolítica y citotóxica para macrófagos alveolares y posee un PM de 105-113 kDa (19).

La Apx-II posee un PM de 103-105 kDa y la producen todos los serotipos, excepto el 10, es débilmente hemolítica y citotóxica para macrófagos alveolares y neutrófilos porcinos.

La Apx-III posee un PM de 120 kDa, no es hemolítica pero sí citotóxica para los macrófagos y neutrófilos porcinos (38); se ha denominado pleurotoxina (79) por su relación con la producción de pleuritis en la enfermedad. Las tres Apx producen una reacción CAMP positiva, siendo la más fuerte la producida por la Apx-III, a pesar de no ser hemolítica.

Las Apx de A. pleuropneumoniae son factores de virulencia que se responsabilizan del daño directo a los tejidos y del desarrollo de las lesiones necrótico-hemorrágicas características, en lo que también intervienen distintas citoquinas (IL 1, 6 y 8) producidas por el hospedador como consecuencia de aquellas (1).

Las toxinas también ocasionan la muerte de los macrófagos alveolares, aunque se ha señalado, una cierta capacidad de supervivencia (también en neutrófilos), que sugiere la existencia de un mecanismo que permitiría el escape del fagosoma, en lo que posiblemente participen las Apx.

Este conjunto de hechos relaciona estas toxinas con las lesiones pulmonares, pudiendo contribuir a la invasión por sus propiedades antifagocíticas.

En cualquier caso, existe una fuerte correlación entre la presencia de la Apx-I y la virulencia, de forma que los serotipos que la producen (1, 5, 9, 10 y 11) producen los brotes de mortalidad más elevada. Se ha sugerido, también, que las Apx afectan a los linfocitos T, alterando la respuesta inmune y favoreciendo la cronicidad. Como todas las cepas producen y secretan al menos una, la enfermedad es indiferenciable desde el punto de vista clínico, cualquiera que sea el serotipo implicado, aunque sí se observa una intensidad o virulencia diferentes.

La demostración definitiva de que las Apx son factores de virulencia fundamentales se consiguió mediante la obtención de mutantes deficientes, producidos por la inserción de un minitransposón en el operón apxI (84).

Un mutante no hemolítico del serotipo 1, incapaz de secretar ni Apx-I ni Apx-II por inactivación del gen apxIB, era virtualmente apatógeno en cerdos; en cambio, un mutante débilmente hemolítico (por interrupción del gen apxIA, y que sí producía la Apx-II) retenía un cierto grado de virulencia y todavía era capaz de producir los cuadros anatomopatológico y clínico típicos, lo que demuestra que la toxina Apx-I no es esencial para el desarrollo de las lesiones neumónicas (sin excluir los efectos aditivos entre Apx-I y Apx-II), pero sí la presencia de alguna Apx.

Recientemente se ha clonado, secuenciado y caracterizado la Apx-IV (81) una nueva Apx cuyo conocimiento es, todavía, escaso. Sólo se produce in vivo, por lo que pueden detectarse anticuerpos en el suero de convalecientes y está presente en todos los serotipos. Se desconoce su relación con la patogenicidad.

2. LPS

Biológicamente es similar al de otras Gram negativas y se admite que, en la enfermedad natural, es sinérgico con las Apx. Después de su inoculación intratraqueal, no se observan ni necrosis ni hemorragias, aunque permite la adherencia de A. pleuropneumoniae al mucus y a los anillos traqueales y, consecuentemente, desempeña un papel fundamental en la colonización (2). También es un mecanismo alternativo de adquisición de hierro in vivo, a través de su unión a la hemoglobina porcina (2).

3. CÁPSULA

La cápsula purificada parece que contribuye a la patogenicidad in vivo, pues los anticuerpos anti-cápsula reducen la mortalidad en infecciones experimentales, aunque no consiguen ni la eliminación de lesiones ni resuelven la cronicidad.

El diferente tamaño y grosor se relaciona con variaciones en la virulencia; además, mutantes acapsulados espontáneos o químicos, son menos virulentos que las cepas parentales, aunque esta cuestión se ha discutido recientemente (68) pues los mutantes conservan intacta su capacidad de adhesión a la mucosa traqueal y su resistencia a la lisis por el complemento.

La cápsula es antifagocítica y se considera protección principal frente a las defensas humorales.

4. PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA (OMP)

En este grupo se incluyen las proteínas receptoras de transferrina (TbpA y TbpB) y otras, que participan en la virulencia. Los anticuerpos frente a ellas actúan como opsoninas en la fagocitosis o, simplemente, son protectores.

La TbpA, codificada por el gen *tbpA*, posee un tamaño de entre 90 y 110 kDa, mientras que el tamaño de la proteína TbpB, codificada por el gen *tbpB*, oscila entre 80 y 90 kDa (22,23).

También se han descrito otras proteínas, codificadas por los genes *tonB*, *exbB* y *exbD*, que forman el complejo TonB, implicado igualmente en esta función. En *A. pleuropneumoniae*, *exbB* y *exbD* están en el mismo operón que los *tbp*, a los que preceden, y son indispensables para el funcionamiento correcto de las proteínas Tbp (86).

Las Tbp explican la especificidad de hospedador y permiten abastecer a estos microorganismos del hierro que necesitan. Un fallo en este sistema de captación limitaría la multiplicación in vivo, siendo causa de atenuación.

5. OTROS FACTORES DE VIRULENCIA

Se incluyen las fimbrias, que también se han relacionado con la especificidad de hospedador. Además se ha descrito una capacidad hemaglutinante y una actividad proteolítica, probablemente metaloproteasas que podrían intervenir en las lesiones pulmonares, al degradar proteínas del hospedador. Finalmente, se ha descrito una superóxido dismutasa (SOD) de Cu y Zn (39), protectora frente a los aniones superóxido al eliminar los radicales libres de oxígeno, permitiendo la supervivencia bacteriana en el fagosoma.

EPIDEMIOLOGÍA

La pleuroneumonía porcina está ligada a la producción intensiva (concentración de animales, manejo, traslados, razas más susceptibles, etc.).

Su distribución es mundial, con una cierta preferencia regional por determinados serotipos, aunque no permanente, dada la circulación ligada al movimiento internacional de animales (51). En Europa se han descrito prácticamente todos aunque, seguramente el más común es el 2. En España predominan los serotipos 4, 2 y 7.

El cerdo es el único hospedador natural de *A. pleuropneumoniae*. Experimentalmente cobaya, ratas y ratones, representan buenos modelos para la forma aguda, pero no para la crónica (50,85).

La edad más receptiva es entre las 6-15 semanas (especialmente entre las 6-8, al disminuir el título de anticuerpos calostrales), aunque también otras (97). En las naves de cebo, la infección tiende a perpetuarse y la forma principal de contagio es por la entrada de portadores subclínicos.

La transmisión es por vía respiratoria, mediante contacto estrecho entre enfermos y sanos (97), aunque en algunos brotes se ha observado la difusión entre granjas sin intercambio de animales, lo que sugiere otras posibilidades. Las principales fuentes de infección son los animales con infección crónica y los portadores asintomáticos, en los que los microorganismos sobreviven en la cavidad nasal, tonsilas o en las lesiones del pulmón (51,91).

Otros factores, como el hacinamiento, las condiciones de manejo o del transporte (ventilación, humedad, higiene, cambios bruscos de temperatura o de alimentación, etc.) repercuten directamente facilitando la diseminación de las bacterias desde los enfermos.

CUADRO CLÍNICO

La pleuroneumonía puede adoptar las formas sobreaguda, aguda ó crónica. Las dos primeras se dan en explotaciones indemnes, infectadas por primera vez, mientras que la crónica se relaciona con áreas endémicas (52,57).

La sobreaguda aparece de súbito, con apatía, anorexia e hipertermia (hasta 42°C) (44,62) seguido de vómitos, diarrea ligera, tos, epistaxis o movimientos masticatorios (87). A las pocas horas hay aceleración del pulso y fallo cardíaco y circulatorio, que conduce a cianosis generalizada de piel y mucosas (54).

En la fase final hay síntomas respiratorios acusados, con disnea y respiración bucal. La muerte sobreviene en 24 h pero a veces, sobre todo en lechones, es tan rápida que no llegan a observarse síntomas (57,80).

En la forma aguda todo es posible, desde la muerte en pocos días hasta el paso a la forma crónica, después de 2-4 días.

La forma crónica surge una vez superado el proceso agudo, con sintomatología inespecífica, temperaturas desde 37 a 40-41°C, tos crónica e inapetencia, aunque los síntomas pueden agudizarse en cualquier momento por otras infecciones o el transporte (57,87).

LESIONES

Se limitan al aparato respiratorio. En las fases sobreaguda (si la evolución lo permite) y aguda, se desarrolla una neumonía fibrinoso-hemorrágica necrosante con pleuritis serofibrinosa.

Las áreas afectadas presentan un color rojo negruzco o rojizo (la pleura), con adherencias fibrinosas a la pared costal y pericardio.

En la cavidad torácica puede observarse líquido serosanguinolento y cuando el curso es muy rápido, tráquea y bronquios contienen exudado mucoso con coágulos de fibrina y los ganglios están edematosos (4,5,24,59).

En la forma aguda pueden observarse cantidades variables de fibrina y adherencias pleurales.

En las formas crónicas se aprecia un engrosamiento fibroso de la pleura y, en el parénquima pulmonar, las áreas de necrosis están limitadas por cápsulas gruesas, de color blanquecino, formando secuestros.

Microscópicamente, en la forma sobreaguda, se observa congestión, trombosis, hemorragia, edema y exudación de fibrina.

En la forma aguda hay focos de necrosis por coagulación, rodeados por células inflamatorias (linfocitos, macrófagos y células plasmáticas). Igualmente, se observa fibrina, eritrocitos y neumocitos en la luz de los alvéolos.

Los septos interalveolares están engrosados y es frecuente la trombosis vascular.

En la evolución a la forma crónica, desde la periferia de las áreas de necrosis progresa un tejido de granulación que es responsable del encapsulamiento y los secuestros, en los que quedan acantonadas bacterias (24,59).

BARRERAS INESPECÍFICAS

Se incluyen los sinusoides, las secreciones mucosas y el movimiento ciliar.

Los sinusoides y cilios eliminan las partículas inspiradas, una vez atrapadas por el mucus, pero las de 1-3 mm pueden alcanzar bronquiolos y alvéolos donde son fagocitadas por macrófagos alveolares y neutrófilos, actuación facilitada por opsoninas (anticuerpos de los convalecientes y el C3b del complemento) (11).

Sobre el fagolisosoma actúan el estallido respiratorio y enzimas lisosómicas.

Las toxinas Apx son más letales para los macrófagos alveolares que para los neutrófilos (estos producen 2 veces más superóxido y 4 veces más agua oxigenada); las dosis bajas estimulan la producción y liberación de radicales de oxígeno, muy reactivos, que pueden participar en el estallido respiratorio, aunque este efecto inicial se sustituye pronto por una supresión del mismo, probablemente mediada por la SOD que es capaz de transformar los radicales libres y bloquearlos.

De esta forma, el microorganismo combatiría los mecanismos dependientes de oxígeno que tienen lugar en el fagolisosoma (39) y las Apx servirían como un mecanismo de supervivencia interviniendo en la rotura del fagosoma, escapando de él y evitando su digestión intracelular (84,88).

Las cepas capsuladas de *A. pleuropneumoniae* resisten la lisis mediada por complemento (35,78), en presencia o ausencia de anticuerpos, pero los mutantes acapsulados son sensibles a la lisis por la vía alternativa (35).

RESPUESTA INMUNE

El sistema inmune del pulmón interviene de forma esencial, tanto en la respuesta inespecífica (a través de la fagocitosis), como específica (humoral y celular), mediante la activación de los linfocitos locales.

En la respuesta humoral intervienen IgA ó IgG, respectivamente, en los tramos superiores o profundos (61). A nivel celular, se ha observado un incremento del número de linfocitos T (CD4 y CD8) en el tejido linfoide asociado a los bronquios, así como de células plasmáticas que expresan IgM, IgA e IgG y una concentración alta de neutrófilos en los lavados pulmonares (normalmente están ausentes).

En el suero de los convalecientes existen anticuerpos frente a la cápsula, el LPS, OMPs y proteínas secretadas (Apx). Los anticuerpos frente a la cápsula y antígeno O de algunos serotipos (2, 5, 10 y 12) son específicos de serotipo (70), mientras que el antígeno O de los serotipos 4 y 7 (71); 1, 9 y 11 (72) y 3, 6 y 8 (46) comparte epítomos.

El antígeno O es inmunodominante y encubre la respuesta frente a otros antígenos expuestos. Los sueros de los convalecientes reconocen también varias OMPs de 45, 50 y 66 kDa (66), Tbp de unión a transferrina, toxinas Apx (38) y algunas otras.

La inmunidad pasiva, en los lechones, procede de la madre, a partir del calostro y leche, donde los niveles de IgG e IgM dependen de su transferencia desde la sangre, aunque una pequeña cantidad y las IgA, se sintetizan en la mama.

Los lechones que toman calostro de madres inmunes, resisten el desafío intranasal, al contrario de los que se les suprime (mueren de septicemia). Este tipo de inmunidad protege 3-6 semanas después del nacimiento (55).

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico es el primer dato, que se confirma en el laboratorio con el aislamiento e identificación.

La diferenciación con otras neumonías (*P. multocida* o *mycoplasmas*) puede establecerse a partir de las lesiones (8). El aislamiento de *A. pleuropneumoniae* se lleva a partir de material de lesiones (pulmón o tonsilas).

Puede utilizarse hisopos, sembrando en medios selectivos y agar sangre con una estría nodriza. Luego se procede a la identificación y tipificación.

Los procedimientos de detección e identificación directa son de un valor inestimable, pues permiten poner en marcha las medidas de control más rápidamente. Se incluyen, entre otros, la coagulación, la inmunohistoquímica, el ELISA y la PCR. Las ventajas de la coagulación incluyen la detección de animales

infectados simultáneamente con varios serotipos y la posibilidad de trabajar con muestras en mal estado, aunque detecta mal los enfermos crónicos.

La inmunohistoquímica, con sueros marcados con peroxidasa o con biotina (28,32, 58) es fácil de ejecutar, pero laboriosa y permite trabajar sobre muestras fijadas.

La PCR es un método muy adecuado para el que se han realizado varias propuestas. Se han aplicado primers aleatorios (AP-PCR), incluyendo el M13 y los T3-T7 (29), para diferenciar los serotipos en cultivos puros. También se han diseñado primers para los genes *apx* (17,18) o para el gen de la cápsula (98).

Las técnicas PCR-RFLP discriminan intraespecíficamente; se han realizado propuestas sobre el gen *omlA*, de una lipoproteína de membrana externa, utilizando las enzimas *Hinfl* ó *VspI* (60) o el *aroA* (30), separando los serotipos en tres grupos.

Nosotros mismos (13) hemos propuesto una PCR-RFLP para la detección y tipado, basada en los genes *tbpA* y *tbpB*. Con los *tbpA* se obtuvo un producto de 2'8 kb en los 12 serotipos, que después de sometido a restricción generó 10 perfiles que permitían discriminar, no solo entre serotipos, sino de otras especies próximas.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

Hasta la fecha, se han utilizado diversos procedimientos para la identificación de anticuerpos en animales infectados o convalecientes, aunque los más utilizados han sido la fijación del complemento (FC) y el ELISA (25;48).

La FC fue utilizada, desde el principio, como método de referencia, con extractos (capsulares u otros) antigénicos (25); en cualquier caso, ha sido sustituida progresivamente por el ELISA, en razón de los importantes inconvenientes de los sueros porcinos. Nosotros utilizamos la FC con una suspensión bacteriana de 6 h como antígeno (24).

Nicolet et al., (53) utilizaron un ELISA en el diagnóstico y, desde entonces, éste ha sido el procedimiento más extendido.

Como antígeno se han usado distintas preparaciones, aunque las más comunes incluyen extractos salinos, hervidos y extraídos por un sistema fenol-agua, utilizando la fase fenólica o acuosa según el serotipo liso o rugoso (64,65). Recientemente, se ha descrito un método con el polisacárido capsular marcado con biotina/estreptavidina (34).

En nuestro laboratorio utilizamos un ELISA indirecto con un antígeno de extracto hervido y extraído por un método fenol-agua (24,73).

CONTROL

Es difícil. En explotaciones serológicamente positivas, pero sin clínica, deben evitarse las situaciones de estrés. Puede llevarse a cabo el destete en otra granja al tiempo que un programa de vacunación y medicación.

Paralelamente se debe desarrollar un programa de selección y repoblación con animales sanos (41) con entrada restringida a animales serológicamente negativos precedida de su vacunación.

Cuando el porcentaje de seropositivos no es muy alto, ha resultado útil el diagnóstico y la separación de los positivos, que se medican (56); además, se estudian las cerdas antes del parto (las positivas se eliminan), se hace un destete precoz de los lechones (a las 2 semanas) y un tratamiento, manteniéndolos después separados de los lotes potencialmente infectados.

En explotaciones confirmadas positivas y con clínica, se presentan brotes agudos en animales de entre 9 y 20 semanas y aunque un tratamiento precoz puede limitar la gravedad de un brote, no son descartables recidivas.

Finalmente, en las explotaciones sin antecedentes, en las que se haya certificado la ausencia de portadores se recomienda el rigor más absoluto en la entrada de animales, incluyendo la detección serológica (FC ó ELISA) (47,49,53) y aislamientos microbiológicos.

En estas granjas *A. pleuropneumoniae* puede ser causa de brotes con tasas de mortalidad muy elevadas.

TRATAMIENTO

A. pleuropneumoniae es susceptible a numerosos antibióticos, aunque se ha descrito un aumento importante de las resistencias, en especial a penicilinas y tetraciclinas.

En un estudio se obtuvieron más de un 10% de cepas resistentes a penicilina G y ampicilina, siendo más del 26% y 59% resistentes a tetraciclina y oxitetraciclina (27).

Resultaron muy eficaces la kanamicina, tobramicina y gentamicina, pero las quinolonas fueron, los más seguros. Recientemente se ha descrito el uso de tilmicosina en el pienso de cerdas gestantes (7), de difloxacin intramuscular (93) o de florfenicol en el agua (37) con excelentes resultados.

Como norma, sin embargo, la terapia antibiótica solo es eficaz al comienzo y en masa.

En el tratamiento de la fase aguda se deben administrar antibióticos por vía parenteral y a dosis elevadas o mejor, una combinación de ésta con la medicación oral.

Para evitar recaídas se recomienda un periodo de tratamiento de 4-5 días, descanso 5 y reanudación con el mismo tiempo, repitiendo el ciclo varias veces.

En brotes subagudos o crónicos, la terapia oral en el pienso posee valor escaso, debido a la anorexia, además de que dadas las elevadas CMI de la mayoría de los aislamientos, no es fácil administrar la dosis terapéutica adecuada.

VACUNACIÓN

En los últimos años se ha venido insistiendo repetidamente en la vacunación, en la creencia de que una buena vacuna será decisiva en el control.

Desde los más antiguos hasta los productos más recientes, se han experimentado diversidad de combinaciones, en las que algunos factores de virulencia, especialmente las Apx, han centrado el interés.

Pese a todo, aún se carece de un producto que proteja frente a la enfermedad aguda y prevenga la condición de portador crónico y eliminador de *A. pleuropneumoniae*.

Las bacterinas incluyen el microorganismo completo, del serotipo predominante en la explotación o en la región, inactivado por formol al 0'2%.

La concentración oscila en torno a 10⁹-10¹⁰ UFC/ml. Por lo general se añade un adyuvante que refuerza la respuesta inmune.

De ordinario se administra una dosis a las 9 semanas o coincidiendo con la entrada de los animales en la explotación y, al menos una repetición a las 2-3 semanas (12,74).

En este tipo de productos la protección sólo es homóloga, por lo que se suele incorporar más de un serotipo, por ejemplo, mezclas de los serotipos 1 y 5; 2 y 5; 1 y 7; 2, 7 y 9; 4 y 2 (14,40,43,82,89).

Las bacterinas reducen la gravedad y la mortalidad, pero no resuelven el problema de la prevención ni la persistencia de lesiones o la presencia de portadores.

Vacunas de extractos: Los extractos de cultivos son una alternativa a las bacterinas.

Se han utilizado extractos crudos de cultivos jóvenes, concentrados o no, en ocasiones precipitados con polietilenglicol o cetavión (para la cápsula), conjugados con Apx, LPS y carbohidratos y, por lo general, con adyuvantes (15,31), aunque en general solo han reducido la mortalidad o las lesiones, pero no resolvieron el problema de los portadores.

Vacunas atenuadas: Se han obtenido distintos mutantes atenuados con los que se ha inducido inmunidad protectora, como la cepa CM5 del serotipo 1 (76) o la cepa BES (89), pero solo se han conseguido descensos en la mortalidad y lesiones.

También se han obtenido mutantes acapsulados, atenuados por mutagénesis química, de los serotipos 1 y 5 (36), que han sido estudiadas en condiciones experimentales y, según su autor, una dosis de 2 x10⁹ UFC indujo una fuerte respuesta capaz de resistir el desafío intratraqueal, tanto del serotipo homólogo como heterólogos, sin síntomas ni lesiones.

Fuller y Mulks (21) trabajaron sobre mutantes auxotróficos (biosíntesis de riboflavina) sugiriendo, también, su valor como cepas vacunales.

Vacunas de subunidades: Muchos antígenos de superficie inducen respuesta sérica, por lo que han sido investigados desde el punto de vista vacunal.

Es el caso del LPS, que se ha utilizado detoxificado y adyuvantado con resultados protectores, aunque inferiores a los conseguidos con una bacterina (69). Algunas OMP del serotipo 5 adyuvantadas también fueron investigadas (66) obteniendo un descenso significativo en el número de casos de neumonía, después de la infección intranasal con la cepa homóloga (67).

La cápsula, igualmente, ha sido estudiada desde el punto de vista vacunal. Lenser et al. (42) estudiaron polisacáridos y proteínas de la cápsula, a partir de sobrenadantes de cultivo de los serotipos 5 y 7, precipitados con cetavión y mezclados con un adyuvante oleoso. Todos los ratones inmunizados intraperitonealmente sobrevivieron a la infección con el serotipo homólogo, pero no con el heterólogo.

Las toxinas Apx se consideran inmunógenos muy importantes frente a los que se forman anticuerpos neutralizantes en el suero de cerdos convalecientes (3;20) o inmunizados artificialmente (6).

Se ha descrito el uso vacunal experimental (en el ratón) de Apx-I recombinante en *E. coli* y de la Apx-II purificada del serotipo 7 (33), adyuvantadas con hidróxido de aluminio, obteniéndose resultados protectores frente a algunos serotipos, pero no frente a otros.

También se ha utilizado (83) un sobrenadante crudo de cultivo del serotipo 1, con Apx-I, solo o mezclado con una preparación inactivada de células enteras, en ambos casos con un adyuvante oleoso, siendo esta combinación la que comparativamente produjo los mejores resultados en forma del título de anticuerpos.

En la actualidad se comercializa una vacuna de subunidades con tres toxoides de Apx-I, Apx-II y Apx-III y una OMP (45,63,92) con adyuvante oleoso. Se han descrito buenos resultados cuando se comparan con los controles, pero el problema aún sigue sin resolverse de modo definitivo.

Vacunas conjugadas: Se ha estudiado (16) una vacuna de oligosacáridos de la pared celular conjugados con un toxoide tetánico, comprobándose que los polisacáridos desempeñan un papel significativo en la inmunidad.

Van den Bosch et al. (94) desarrollaron una vacuna conjugada que combinaba, en distintas opciones, la Apx-I de los serotipos 1 ó 5b con OMP del serotipo 1 y un adyuvante, con excelentes resultados de mortalidad, pero no en el desarrollo de lesiones.

También se ha estudiado la mezcla de polisacárido capsular con hemolisina o su conjugación con el LPS (9), produciéndose un aumento significativo del título de anticuerpos, con descenso de la mortalidad y lesiones, pero el producto no resolvió satisfactoriamente el control.

Rossi-Campos et al. (77) utilizaron dos antígenos recombinantes del serotipo 7, que incluían el extremo C-terminal de la Apx-II y una Tbp de 60 kDa.

Todos los animales desarrollaron una fuerte respuesta humoral, comparable a la que se inducía en la infección natural, con una menor mortalidad y afectación que los controles, pero solo frente a la exposición con el serotipo homólogo.

Utrera et al. (90) han ensayado un preparado constituido por antígenos de células enteras y por el toxoide Apx-I, con el que han obtenido una importante reducción de la mortalidad de los animales vacunados.

Por último, ha sido descrito una vacuna preparada a base de antígenos asociados a células recombinantes, así como antígenos secretados, entre ellos, proteínas de unión a transferrina y la toxina Apx-II. El preparado ha sido contrastado frente a la inoculación endobronquial del serotipo 9, con resultados de protección aceptables (95).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baarsch, M.J. et al. *Infect. Immun.* 63: 3587, 1995.
2. Bélanger, M.E. et al. *Infect. Immun.* 58: 3523, 1990.
3. Bendixen, P.H. et al. *Infect. Immun.*, 33: 673, 1981.
4. Bertram, T.A. *Vet. Pathol.* 22: 598, 1985.
5. Bertram, T.A. *Can. Vet. J.* 29: 574, 1988.
6. Bossé, J.T. et al. *Proc. 11th IPVS, Lausanne* : 8, 1990.
7. Bowles, R. et al. *Proc. 16th IPVS, Melbourne*, 472, 2000.
8. Bruguère-Picoux, J. *Rec. Méd. Vét.* 163: 477, 1987.
9. Byrd, W. y S. Kadis. *Infect. Immun.* 60: 3042, 1992.
10. Coote, J.G. *Rev.* 8: 137, 1992.
11. Cruijsen, T. L. M. et al. *Infect. Immun.* 60: 4867, 1992.
12. Christensen, G. *Nord.Vet.Med.* 34: 113, 1982.
13. De la Puente, V.A., et al. *Res. Microb.* 151: 669, 2000.
14. Espuña, E. et al. *Med. Vet.* 3: 385, 1986.
15. Fedorka-Cray, P.J. et al. *Infect. Immun.* 58: 358, 1990.
16. Fenwick, B.W. y B.I. Osburn. *Infect. Immun.*, 54: 583, 1986.
17. Frey, J. et al. *Schweiz.Arch.Tierheilkd.* 138: 121, 1996.
18. Frey, J. et al. *Mol. Cell Probes* 9: 277, 1995.
19. Frey, J.Y. Nicolet, J. *Vet. Mic.* 28: 61, 1991.
20. Frey, J. et al. *Infect. Immun.* 57: 2050, 1989.
21. Fuller, T.E. y M.H. Mulks. *J. Bacteriol.* 177: 7265, 1995.
22. Gerlach, G. et al. *Inf. Immun.* 60: 3253, 1992.
23. Gonzalez, G.C. et al. *Microbiol.* 141: 2405, 1995.
24. Gutiérrez Martín, C.B. Tesis Doctoral, Fac. Vet. León. 1990
25. Gutiérrez Martín, C.B. et al. *Med. Vet.* 8: 135, 1991.
26. Gutiérrez, C.B. et al. *Comp. Im. Mic. Inf. Dis.* 15: 89, 1992.
27. Gutierrez Martín, C.B. et al. *Am. J. Vet. Res.* 54: 546, 1993.
28. Gutiérrez Martín, C.B. et al. *Zentr. Veter.* 1993
29. Hennessy, K.J. et al. *J. Clin. Microbiol.* 31: 1155, 1993.
30. Hernánz, C. et al. *J. Clin. Microbiol.* 37: 1575, 1999.
31. Hesse, R. et al. *P. 8th IPVS, Gent.*: 111, 1984.
32. Ibargoyen, G. S. et al. *10th IPVS. Rio Janeiro*: 72, 1988.
33. Ike, K. et al. *Proc. IPVS, Bologna*, 190, 1996.
34. Inzana, T.J. & Fenwick, B. *16th IPVS, Melbourne*: 470, 2000.
35. Inzana, T. J. et al. *Infect. Immun.* 56: 1880, 1988.
36. Inzana, T.J. et al. *Infect. Immun.* 61: 1682, 1993.
37. Jackson, J.A. et al. *Proc. 16th IPVS, Melbourne*, 474, 2000.
38. Kamp, E.M. et al. *Infect. Immun.* 59: 3079, 1991.
39. Kroll, J.S. et al. *Microbiol.* 141: 2271, 1995.
40. Kume, K. y T. Nakai. *Jpn. J. Vet. Sci.* 50: 237, 1988.
41. Larsen, H. et al. *11th IVPS. Laussane*: 17
42. Lenser, D.K. et al. *Vet. Microbiol.* 18: 335, 1988.
43. Leresche, E. *10th IPVS, Rio de Janeiro*: 88, 1988.

44. Little, T.W.A. Vet. Rec. 87: 399, 1970.
98. Lo, T.M. et al. J. Clin. Microbiol. 36: 1704, 1998.
45. Martelli, P. et al. Proc. 14th IPVS, Bologna,214, 1996.
46. Mittal, K. R. et al. J. Clin. Microbiol. 26: 985. 1988.
47. Moller,K.et al. J.Clin.Microbiol., 30: 623. 1992.
48. Montaraz, J.A. et al. Proc. 14th IPVS. Bologna:193. 1996.
49. Morrison, R et al.8th IPVS, Gent: 102, 1984.
50. Nakai, T. et al. Jpn. J. Vet. Sci. 46: 851, 1984.
51. NICOLET, J. En: H. pleuropneumoniae Comp. Biotech Corporation, SDS, Avoca, Iowa: 7, 1985.
52. Nicolet, J. A.pleuropneumoniae. En. Diseases of swine (7th ed.). Ames, Iowa, Iowa State University Press: 401, 1992.
53. Nicolet, J. et al. Am. J. Vet. Res. 42: 2319. 1981.
54. Nielsen, R. Nord. Vet. Med. 25: 492, 1973.
55. Nielsen, R. Nord. Vet. Med. 27: 319. 1975.
56. Nielsen, R. Nord. Vet. Med. 28: 349, 1976b.
57. Nielsen, R. Doctoral Thesis, Univ. Copenhagen, 1982.
58. Ohishi, K. et al. Ann. Rep. Natl. Vet. Ass Lab. 24:21. 1987.
59. Olander, H.J.En: H. pleuropneumoniae Comp. Biotech Corporation SDS, Avoca, Iowa: 12, 1985.
60. Osaki, M. et al. J. Vet. Med. Sci. 59: 213, 1997.
61. Pabst, R. y R. M. Binns. Vet. Imm. Immunop. 43:151, 1994.
62. Perfumo, C.J. et al. Rev. Med. Vet. 62: 62, 1981.
63. Pommier, P. et al.14th IPVS, Bologna, 206: 1996.
64. Radacovici, S. et al. Vet. Microbiol. 39: 219. 1994
65. Radacovici, S. et al. Vet. Microbiol. 30: 369. 1992.
66. Rapp, V. J. y R. F. Ross. Infect. Immun. 54: 751, 1986.
67. Rapp,V.J. y R.F. Ross. Can. Vet. J.,29: 585, 1988.
68. Rioux, S. et al. Microb. Pathog. 28: 68, 2000.
69. Rioux, S. et al.14th IPVS, Bologna: 205, 1996.
70. Rodríguez-Barbosa, J. I. et al. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 11: 35. 1995a.
71. Rodriguez-Barbosa, J. I. et al. Clin. Diagn. Labor. Immunol. 2: 563. 1995b.
72. Rodriguez-Barbosa, J. I. et al. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 16: 173, 1996.
73. Rodríguez Ferri, E.F. XIX Symp. ANAPORC: 193, 1998.
74. Rosendal, S. et al. Can. Vet.J., 22: 34, 1981.
75. Rosendal, S. et al. Am.J.Vet.Res., 49: 1053, 1988.
76. Rosendal,S. y T.I. MacInnes. Am.J.Vet.Res. 51: 711, 1990.
77. Rossi-Campos, A. et al. Vaccine, 10: 512, 1992.
78. Rycroft, A N. y J. M.Cullen.Am. J. Vet. Res.51:1449. 1990.
79. Rycroft, A.N. et al. J. Gen. Microbiol. 137: 561, 1991.
80. Sandford, S. y Josephson, G.Can. J. Comp. Med. 45: 2, 1981.
81. Schaller, A. et al Microbiol 145: 2105, 1999.
82. Sharpee, R.L et al.8th IPVS. Gent: 113, 1984.
83. Tarasiuk, K. et al.14th IPVS, Bologna 195, 1996.
84. Tascón, R. I. et al. Molec. Microbiol. 14: 207. 1994.
85. Tascón, R.I. et al. Ann. Fac. Vet. León, 38: 107, 1995.
86. Tonpitak, W. et al. Infect. Immun. 68: 1164, 2000.
87. Tubbs, R.C. Vet. Med. 83: 220, 1988.
88. Udeze, F. A. y S. Kadis. Infect. Immun. 60: 3852, 1992.
89. Utrera, V. et al.11th IPVS.Lausanne:12, 1990.
90. Utrera,V. et al.16th IPVS, Melbourne, 476, 2000.
91. Vaillancourt, J. Thèse Doctoral. Univer. de Montréal 1986.
92. Valks, M.M.H. et al..14th IPVS, Bologna: 208, 1996.
93. Van BEER, H.M.G. et al. 16th IPVS, Melbourne, 475, 2000.
94. Van den Bosch, J.F. et al. 11th IPVS, Lausanne, 11, 1990.
95. Van Overbeke, I. et al. 16th IPVS, Melbourne: 473, 2000.
96. Welch, R.A.. Mol. Microbiol. 5: 521, 1991.
97. Willson, P.J. et al. Can. Vet. J. 28: 111, 1987.

Volver a: [Infecciosas porcinos](#)