

GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS

ANTONIO MORILLA GONZÁLEZ

y

ALBERTO ESTRADA CORREA

*Departamento de Inmunología.
Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias, S.A.R.H.
Palo Alto, México 20, D. F.*

PABLO HERNÁNDEZ JÁUREGUI

*Sección de Patología, Centro Médico Nacional,
IMSS, México" D. F.*

I. Introducción	2
II. Agente etiológico	3
1. Clasificación	3
2. Estructura del virus	3
3. Propiedades fisicoquímicas	4
4. Métodos de cultivos	5
5. Serología	6
6. ¿Es el agente etiológico uno o dos virus?	7
III. Ciclo de crecimiento del virus	8
IV. Patogenia	10
V. Signos clínicos	12
VI. Alteraciones patológicas	14
1. Lesiones macroscópicas	14
2. Lesiones microscópicas	14
3. Alteraciones químicas	15
4. Infecciones mixtas	15
VII. Diagnóstico	16

VII 1. Respuesta inmune y métodos de vacunación	19
1. Resistencia innata	19
2. Resistencia adquirida	26
a) El sistema inmune local y la respuesta inmune en la GTC	26
b) Protección de la madre al producto	29
3. Métodos de vacunación	30
a) Virus de campo administrado a la cerda	30
b) Virus atenuado o inactivado	31
c) Experiencias de vacunación de los lechones	34
IX. Epizootiología	36
1. Transmisión	36
2. Características de los brotes	36
3. Variación estacional	37
4. Animales portadores	38
5. Muestréos serológicos	42
X. Prevención y control	42
Referencias	44

I. Introducción

La gastroenteritis transmisible de los cerdos (GTC) representa uno de los principales problemas infecciosos dentro de la porcicultura, ya que provoca grandes pérdidas económicas debido a la elevada mortalidad de los lechones afectados y al deterioro de la condición corporal de los animales recuperados.

La enfermedad fue reportada por primera vez en el año de 1946 por Doyle y Hutchings (36), quienes además demostraron su etiología viral, aunque con anterioridad ya se habían observado brotes de una enfermedad similar, que bien podrían haber correspondido a la GTC (141). Posteriormente, Shanks en 1953 (136) describió una enfermedad de los lechones en Escocia, la cual parece corresponder a la GTC. Goodwin y Jennings (55, 56, 58) confirmaron la existencia de la enfermedad en las Islas Británicas y además demostraron que el virus responsable del brote ocurrido en Inglaterra era antigé-

nicamente similar el virus aislado en Estados Unidos. También se ha reportado en otros países europeos, tales como Alemania, Francia, Holanda, Hungría, Italia, Yugoslavia, Polonia, Unión Soviética, Rumania, Bélgica, Checoslovaquia, Dinamarca y España (68, 104, 162). Por otra parte, Sasahara *et al.* (133) informaron del aislamiento del virus de la GTC en Japón, el cual fue antigénicamente idéntico al que se aisló en Estados Unidos. También se ha aislado en Taiwan:(67). En México la enfermedad fue detectada por primera ocasión en el año de 1965 por el Laboratorio Central de Diagnóstico de Palo Alto en un brote en el estado de Michoacán, y en 1970 el virus fue aislado a partir de brotes en la ciudad de México y en San Martín Texmelucan, Puebla (99). En los últimos años la GTC se ha difundido ampliamente en el país, por lo que constituye una amenaza constante para la porcicultura nacional.

En el trabajo se presentan diversos aspectos de la GTC, incluyendo el área de la epizootiología; sin embargo, en la revisión hecha por Ramírez (117), se encontrarán en una mayor extensión las observaciones epizootiológicas que se han llevado a cabo con la GTC en el campo de México.

II. Agente etiológico

1. Clasificación

El agente etiológico de la GTC es un virus que ha sido incluido dentro del grupo de los Coronavirus con base en el tipo de ácido nucleico (ARN), morfología al microscopio electrónico, tamaño, forma y proyecciones en forma de pétalo, replicación en el citoplasma por medio de un proceso de maduración de membranas del retículo endoplásmico y vesículas y por sus características biofísicas y bioquímicas (25).

2. Estructura del virus

La morfología fue descrita por Tajima (146) quien por medio del método de tinción negativa aplicada directamente al sobrenadante de cultivos celulares observó que las partículas virales eran circulares y pleomórficas, con un diámetro entre 100 y 150 nm incluyendo las proyecciones de la superficie. Las proyecciones tienen

forma de pétalos de 24 nm de largo y están unidas a las partículas por un delgado segmento, siendo la parte más ancha de 10 nm de diámetro. La parte central es opaca a los electrones y la cubierta tiene aproximadamente 10 nm de grosor (fotografía 1).

La membrana externa es de naturaleza lipídica, y dependiendo del tipo de células donde crezca el virus, algunos de sus glicolípidos pueden integrarse a la membrana viral (110). Probablemente esta sea la razón de que existan diferencias antigénicas en los virus cuando se les dan pases en cultivos celulares (153) o cuando crecen en células epiteliales del intestino del lechón (89). Al tratar con un detergente al virus, se remueve la membrana externa de lipoproteínas y proyecciones dejando partículas esféricas de un diámetro de 10 a 70 nm. Es posible que estas partículas subvirales representen la capa interna que se observa al microscopio electrónico en las secciones de células infectadas (52).

El genoma consiste en una cadena sencilla y segmentada de ARN que se puede aislar como un componente de 60 a 70 S y se disocia en 35 S Y 4 S cuando se calienta sobre 60° C (51,83).

Con respecto a la composición proteica, el virus de la GTC tiene varios polipéptidos. Los que se encuentran en mayor cantidad son: el polipéptido viral 1 (VP 1), que tiene un peso molecular de 200 000 daltons, es una glicoproteína sulfatada y se encuentra en las proyecciones como la única proteína en la superficie del virión; el VP 2, que es de 50000 daltons, y es también una glicoproteína. Hay otros dos polipéptidos que se encuentran en menor cantidad, y son el VP la, de 105000 daltons; y el VP lb, de 80500 daltons. Debido a que el VP 2 es rico en arginina, es probable que esté asociado al ARN, y el VP 3 + 4 podrían estar formando la capa externa de la estructura esférica que queda después de haber eliminado las proyecciones (50).

3. Propiedades fisicoquímicas

El virus tiene un coeficiente de sedimentación de 495 S (52) y su densidad buoyante determinada por centrifugación al equilibrio en Cs₂SO₄, es de 1.18 a 1.19 g/m. Es sensible al calor y se inactiva a 50° C por 60 minutos en presencia de MgCl₂, 1 M Y CaCl₂, (62, 79, 137). Es inactivado con fenol al 0.5% y formalina al 0.05% (9) así como con solventes de los lípidos, 12 horas en etil éter al 20% a 4° C o con cloroformo por 10 minutos a temperatura ambiente (30,

137). El virus es fotosensible, inactivándose en seis horas cuando es expuesto a la luz del sol o a la luz ultravioleta (91, 137); hay inactivación parcial con 0.1 % de desoxicolato de sodio por una hora a 37° C (30). Con respecto a la estabilidad a diferentes pH hay cierta discrepancia: se ha reportado que el virus es estable a pH 3.0 hasta 3 horas a 37° C (30) o es lábil a pH 3.0 a 37° C por 90 minutos (113, 137). No se encontró un patrón de sensibilidad al pH con las diferentes cepas aisladas de GTC que pudiera indicar que hay un cambio en esta propiedad cuando el virus es pasado a través de cultivos celulares.

4. *Métodos de cultivo*

El virus puede ser aislado a partir de intestino de animales que hayan muerto de GTC, por medio de la inoculación oral a lechones de uno a cinco días de edad. Éstos desarrollan los signos clínicos característicos de la enfermedad y el virus se reaísla nuevamente del intestino delgado. El método es fácil de llevar a cabo; sin embargo, tiene el inconveniente de que a través de pases en los lechones, si éstos no son libres de patógenos específicos, se podría contaminar la cepa aislada con otros virus tales como los rotavirus. En relación con la utilización de otros animales Sasahara *et al.* (133) no pudieron reproducir la enfermedad en caballos: bovinos, borregos, conejos, pollos, cobayos, ratones y el hombre por medio de la administración de una suspensión al 10% de virus obtenida del intestino de lechones enfermos. Por otra parte, Eto *et al.* (42) reportaron que el virus puede crecer en la cavidad amniótica en embriones de pollo; sin embargo, otros autores no han podido reproducirlo a través de la inoculación de los embriones por esta vía, por saco vitelino o cavidad alantoidea (60, 133).

Otro método es a través de cultivos celulares, prefiriéndose cultivos primarios de riñón y tiroides de cerdo para el aislamiento. Generalmente el virus cuando se logra aislar no es citopatogénico, por lo que se le tienen que dar pases ciegos hasta que se convierta en citopatógeno. Se ha reportado que el tratamiento del virus con ultrasonido antes de inocularlo a cultivos celulares incrementa las posibilidades de tener efecto citopático en el primer pase (161, 170, 171).

Por otro lado, se ha utilizado el fenómeno de la interferencia para indicar la presencia de cepas no citopatógenas de la GTC en monoestratos de cultivos primarios de riñón de cerdo; para esto McClur-

kin (78) utilizó la cepa NADL-MD de la diarrea viral bovina y Pehl (103) utilizó el virus de Aujeszky. Mengeling (81) reportó que la coinfección en cultivos celulares con virus de la GTC y virus de la encefalomiелitis hemoaglutinante del cerdo producían interferencia en la replicación de ambos virus. Por otra parte, el virus crece en diversos cultivos celulares siendo de los más comunes los cultivos primarios de riñón de cerdo, de riñón de perro, de tiroides o glándulas salivales de cerdo, testículos de cerdo (ST) (18, 30, 78, 166, 171). El efecto citopático que se observa es el de aumento de volumen de las células, pérdida de la refractabilidad, el citoplasma se granula y las células se desprenden del vidrio y se rompen. La mayoría de los cambios en la célula son citoplásmicos aunque se ha descrito que ocurre una condensación del material nuclear seguido por agrupamiento de la cromatina alrededor de la zona periférica del núcleo. Para el crecimiento del virus también se han usado cultivos de órganos tales como el de esófago, íleon, ciego, colon y epitelio nasal de cerdo (30).

5. Serología

Se considera que solamente existe un tipo serológico del virus de la GTC, con base en las pruebas *in vitro* e *in vivo* de neutralización cruzada del virus. No se ha encontrado relación serológica con los virus del cólera porcino, pseudorrabia, enterovirus porcinos T -80, cepa Synder Hill del moquillo canino, hepatitis canina, virus herpes canino, diarrea viral bovina, rinotraqueítis infecciosa bovina, parainfluenza y adenovirus bovino (10). McClurkin y Norman (79) reportaron que antiseros contra cepas citopatógenas de virus de la GTC no neutralizaban la patogenicidad del virus de campo para los lechones. Ellos sugirieron que probablemente otro virus no citopatógeno era el responsable de los signos clínicos en los lechones. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los anticuerpos de la clase IgG del suero no son capaces de mantener al virus neutralizado *in vivo* (90). Phillips *et al.* (109) y Bohae y Derbyshire (14), por medio de pruebas de inmunodifusión en gel de agar, indicaron que existen ciertas relaciones antigénicas con el virus de la encefalomiелitis aglutinante. Resultados semejantes se han observado con el virus de la bronquitis infecciosa de las aves, el cual es otro coronavirus (123). Además, se ha reportado que el virus tiene cierta relación antigénica con el virus de la peritonitis infecciosa felina (124, 173) y con un

coronavirus de perro 71-1 (12). Recientemente Pike y Garwes (111) informaron que el hombre tiene en el suero, anticuerpos contra el virus de la GTC y que cuando éste se calentaba a 56⁰ C durante 30 minutos perdía la capacidad neutralizante. Se demostró que los anticuerpos son heterófilos que reconocen a los glicolípidos de la cubierta viral y que son capaces de fijar el complemento ya que producen hoyos sobre la membrana. Por otra parte, Torres (153), utilizando la prueba cinética de neutralización viral con varios pases del virus de la GTC en cultivos celulares y sus respectivos antisueros, demostró que había diferencias antigénicas muy pequeñas entre los virus recién aislados a comparación de los que habían sido pasados varias veces en cultivos celulares en que encontró que las diferencias antigénicas eran mayores.

Para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes se han utilizado los cultivos celulares en sus variantes de la inhibición del efecto citopático, reducción de placas o de la tinción del monoestrato de células (18, 78, 172) Y una prueba de microcolor (170). Se ha descrito la aglutinación de partículas de bentonita cubiertas con virus o una prueba de precipitación de anillo (27, 140). El virus no produce hemaglutinación con eritrocitos humanos tipo O, de porcino, bovino o cobayo, por lo que esta prueba no se ha podido utilizar para el diagnóstico (18, 137).

6. *¿ Es el agente etiológico uno o dos virus?*

McClurkin y Norman (79) sugirieron que la etiología de la GTC era debida no a un solo virus sino a dos, con base en la dificultad de neutralizar el virus con sueros específicos. En una suspensión de virus de GTC, Ritchie y Norman (128) observaron la presencia de un segundo virus más pequeño, de 25 nm de diámetro, y se sugirió que probablemente la mezcla de los dos fuera la responsable de la discrepancia que se observa cuando un virus de campo se aísla en cultivos celulares, y pierde la patogenicidad y la inmunogenicidad apropiada para proteger adecuadamente a las cerdas y a los lechones. En otros estudios se ha sugerido que en la etiología de la GTC pudieran estar involucrados dos virus (89); sin embargo, trabajos posteriores indicaron que el agente etiológico de la GTC es un solo virus que pertenece al grupo Coronavirus, que posiblemente al crecer en diferentes tipos de células adquiere diferentes antígenos (90, 91). Es de hacer notar que quizá en algunos de los casos de campo el virus

de la GTC se ha confundido con un rotavirus que, como se ha informado recientemente, es capaz de provocar diarrea en los lechones (23).

III. Ciclo de crecimiento

El ciclo de crecimiento del virus se ha estudiado en cultivos celulares por medio de anticuerpos fluorescentes y aislamiento de virus. Se determinó que hay un periodo de eclipse de tres a seis horas después de la infección; luego se empieza a detectar el virus en el sobrenadante y aparece la fluorescencia en el citoplasma como partículas pequeñas individuales de las zonas perinucleares; entre las 12 a 15 horas el antígeno viral fluoresce como una masa difusa y aparece el efecto citopático completándose entre las 24 y 30 horas. El título máximo que se encontró en el sobrenadante de células de riñón de cerdo fue dentro de las 48 a 72 horas después de la infección y posteriormente el título del virus disminuyó a causa del efecto de la incubación a 37° C (72, 78, 79, 129, 137, 167).

Con respecto al crecimiento del virus en las células epiteliales de las vellosidades intestinales se empieza a observar fluorescencia a las cinco horas postinoculación sólo en células aisladas; de las 9 a las 12 horas se observan grupos de células epiteliales fluoresciendo, lo que sugiere que la segunda generación de virus es producida en ese tiempo y de 16 a 18 horas la mayoría de las células fluorescen. Una vez que ocurre la descamación de las células epiteliales empieza la regeneración de las células que cuando se tiñen con anticuerpos fluorescentes muy pocas contienen antígenos virales. Conforme sigue la diferenciación se llega a observar fluorescencia en aproximadamente un 20% de las células de algunas vellosidades mientras que en otras no hay células fluorescentes o hay muy pocas y a los siete días no se observa fluorescencia (65). En un informe de Pospisil *et al.* (116) de un trabajo realizado en cerdos inoculados con virus de cultivos celulares pase 24 en riñón de cerdo la fluorescencia empezó a las 18 horas y alcanzó el máximo a las 96 horas, Según estos autores el retraso pudo ser debido a que el virus estaba atenuado.

Con respecto a la ultraestructura del ciclo de replicación del virus de la GTC es en términos generales semejante en los diferentes coronavirus. En cultivos de células diploides humanas de origen pulmonar, infectados con un coronavirus humano de la cepa Linder, se observó que después de tres horas postinfección, se incrementó el número de ribosomas; entre 6 y 15 horas posteriores a la infección es posible

observar partículas virales en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso. La replicación viral en su forma inicial se lleva a cabo por un procedimiento de proyección del virus a partir de las membranas. La insinuación y proyección de material denso, seguido de la formación esférica de la partícula y separación de las membranas por pellizcamiento, deja a la partícula viral en forma libre. Después de 18 a 24 horas, el número de partículas presentes en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso, es abundante y la lisis celular es el procedimiento de liberación viral. Se han demostrado inclusiones citoplásmicas del tipo de vesículas con delimitación de doble membrana, que contiene material finamente fibrilar. Otro tipo de inclusión consiste en vesículas que contienen estructuras tubulares (98, 101).

Los estudios ultraestructurales realizados por Wagner *et al.* (163) postulan que el ciclo de replicación del virus de la GTC en las células epiteliales intestinales de absorción en lechones recién nacidos, implican la asociación de microcanalículos como vía de entrada viral a la zona apical de la célula. Posteriormente existe el periodo de eclipse, y la replicación viral se lleva a cabo en la zona interna de los canalículos "o" vacuolas. La maduración viral se lleva a cabo por la proyección a partir de la membrana de la vesícula envolvente, hasta la liberación y concentración de numerosas partículas virales. Posteriormente, sobreviene la degeneración de la célula y la liberación de las vesículas conteniendo los virus (figura 2). En México se han podido evaluar diferentes facetas de la replicación del virus de la GTC en las células de absorción intestinal de lechones infectados con la cepa Texcoco. Las vellosidades intestinales y microvellosidades se encontraron disminuidas en tamaño y en número, al grado de que muchas células sólo mostraron algunas microvellosidades. La fotografía 3a muestra una célula de absorción epitelial de un animal control en que las microvellosidades llenan el borde de las células y tiene las dimensiones normales. Las células infectadas con el virus de GTC pueden apreciarse en buen número en la fotografía 3b; las microvellosidades intestinales han disminuido en número y en longitud, pudiendo observarse espacios grandes entre una y otra microvellosidad. Los coronavirus permiten ver su corona solar, cuando se estudian las preparaciones con tinciones negativas (fotografía 1) ; sin embargo, con la metodología de cortes incluidos en resinas epoxy, la corona solar no es visible en su totalidad, como se aprecia en la fotografía 3e. La penetración del virus de la GTC se lleva al cabo mediante la inclusión de partículas virales en vesículas que se revisten de pared trilaminar, como puede observarse en la fotografía 3c. En la

5.

fotografía 3d, se aprecia que después de una fase de eclipse, las partículas virales proliferan dentro de vesículas.

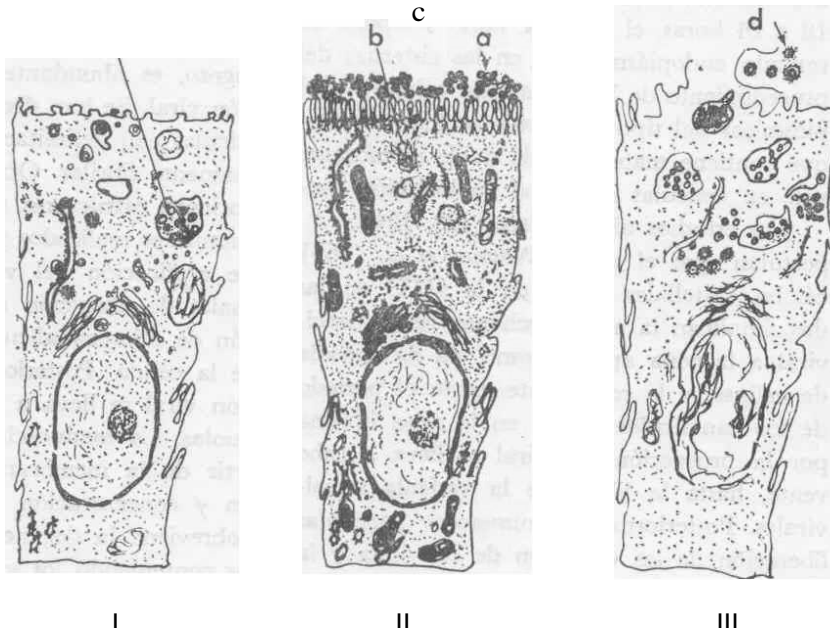


FIG. 2. Esquema del ciclo del virus de la GTC en la célula epitelial intestinal.

- I. Célula epitelial intestinal en la primera etapa de la infección.
 - (a) Virus en la superficie de la célula.
 - (b) Penetración del virus a través de los microcanalículos y vesículas.
- II. Una vez que el virus pasó la fase de eclipse, entra a la fase de replicación y madura cubriéndose de la membrana de los microcanalículos y vesículas. (c).
- III. La célula se rompe liberando el virus hacia la luz intestinal (d).

IV. Patogenia

El virus generalmente entra por vía oral, aunque también puede hacerlo a través de la vía respiratoria. Es posible infectar a los cerdos por vía intramuscular, pero la dosis debe ser bastante mayor que la

utilizada por vía oral. El virus pasa por el estómago donde resiste el pH bajo de 3 a 4 y llega al intestino delgado donde resiste la tripsina; infecta las células epiteliales de la última porción del duodeno y la totalidad del yeyuno y del íleon. Las células infectadas se desprenden, lo cual hace que las vellosidades se acorten provocando su atrofia. El virus probablemente no crece en la primera porción del duodeno debido a la presencia de lipasas u otras sustancias lipolíticas de la bilis; además, sobre las placas de Peyer solamente unas cuantas células epiteliales se infectan y las vellosidades no se acortan. El virus se encuentra en mayor concentración en el yeyuno en comparación con el duodeno o el íleon (65, 66). En los cerdos infectados se ha podido recuperar el virus a altos títulos además del intestino delgado, de la mucosa nasal, tonsilas, tráquea, pulmones, riñones, y a bajos títulos en otros órganos y la sangre. No se conoce dónde se replique el virus ni tampoco se han encontrado alteraciones histológicas en esos órganos.

Con respecto a los cerdos de cinco meses de edad cuando son inoculados pueden permanecer asintomáticos o desarrollar a las 24 - horas vómito y diarrea que puede ser profusa. Además hay una atrofia focal de las vellosidades del yeyuno en que las células epiteliales son reemplazadas por cuboidales (92).

El virus de al GTC ha sido inoculado a cerdos fetales de 74, 77 y 95 días de gestación en los que provoca atrofia de las vellosidades y su posterior recuperación. No se han reportado alteraciones teratológicas como ocurre en el cólera porcino, pseudorrabia, virus de la encefalitis B japonesa, virus hemaglutinante japonés, parvovirus o enterovirus porcinos. Además, los lechones fetales fueron capaces de establecer una respuesta inmune basada en IgA, IgM e IgG (122).

La lesión característica en la GTC es la atrofia de las vellosidades intestinales ocasionada por el desprendimiento de las células epiteliales, provocando una disminución en la superficie y capacidad de absorción y la actividad enzimática (fotografía 4a). En los animales enfermos hay una marcada disminución en la absorción de grasas, glucosa, sodio, hierro y clortetraciclina (2, 65, 66, 164); además hay poca o nula actividad enzimática con respecto a la lactasa, fosfatasa ácida y alcalina, adenosín trifosfatasa, deshidrogenasa succínica y estearasa no específica (33, 77, 149). El material alimenticio que no es digerido y que permanece en la luz intestinal tiende a retener agua debido a su actividad osmótica, lo que contribuye a que se acentúe la diarrea. Lo mismo ocurre con la materia alimenticia que es fermentada por la flora intestinal, principalmente en el intestino

grosso y que aumenta la cantidad de partículas activas osmóticamente. Estas alteraciones llegan a provocar el síndrome de malabsorción (figura 5).

Por otra parte, existe evidencia de que la hipersecreción contribuye a la diarrea en la GTC. Esto parece ser debido a que las células de las criptas no son atacadas por el virus. Estas células son secretoras y además se dividen rápidamente para reemplazar a las células epiteliales descarnadas de las vellosidades, por lo cual la actividad secretora continúa a pesar de haber migrado a las vellosidades atrofiadas (26, 149, 150). Se considera que la función del colon es normal; sin embargo, es posible que haya una estimulación de la secreción a causa de la fermentación microbiana y de las sales biliares pobremente absorbidas en el íleon (26). El pH de las heces es ácido en comparación al que se encuentra en la colibacilosis enterotóxica (33). Se ha postulado que la causa de la muerte del animal es la deshidratación, la acidosis metabólica aunada a una hipercalemia, que lleva a una función cardíaca anormal (32).

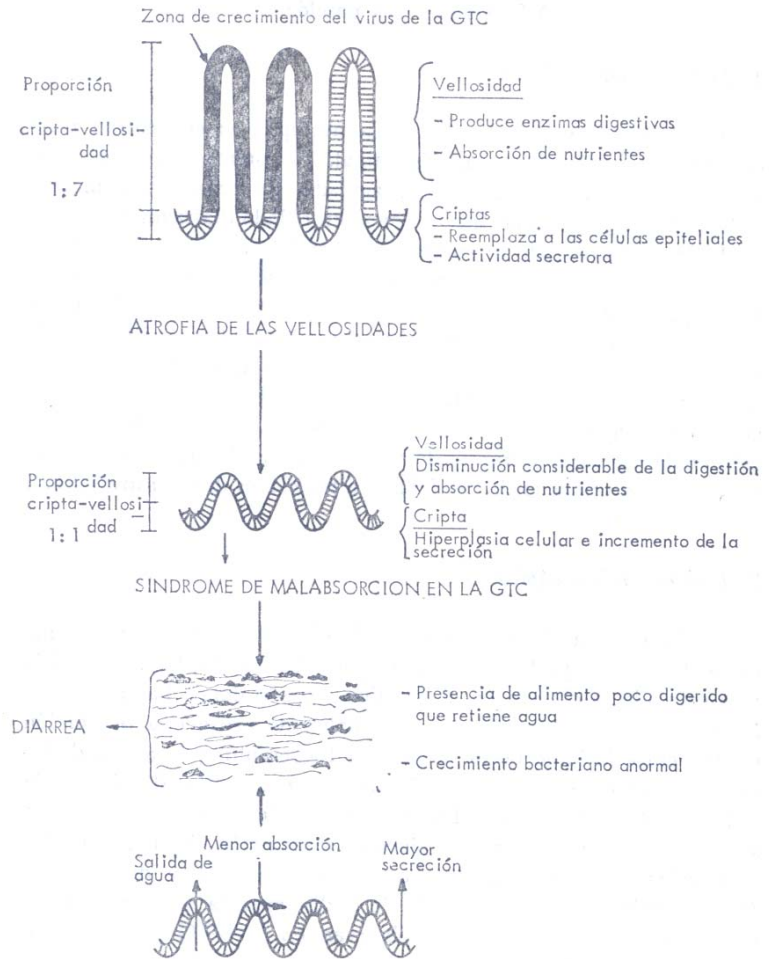
v. Signos clínicos

El periodo de incubación puede ser de 16 horas a 3 días, dependiendo del grado de exposición, virulencia del virus y edad de los animales. En el caso de los lechones de menos de dos semanas de edad los signos clínicos generalmente son: vómito, que ocurre inmediatamente después de comer, seguido en pocas horas de diarrea amarillenta o blanquecina que continúa hasta que el animal muere. Los lechones tienden a amontonarse, pierden peso rápidamente, observándose decaídos, con el pelo erizado, sucios; y sin fiebre. No hay pérdida de apetito pues los animales tratan de alimentarse; sin embargo, están débiles para llegar a la cerda. La mortalidad es alta, y la muerte ocurre dos o cinco días después de haberse presentado los signos clínicos.

La enfermedad generalmente es explosiva, atacando a casi todos los lechones de la camada a la vez; la cerda puede presentar diarrea, vómito, fiebre, anorexia y agalactia ligeras. En la zahúrda se observan vómitos blanquecinos en el piso y la cama húmeda por la diarrea profusa. Los cerdos de más de tres semanas de edad, generalmente presentan una enfermedad más benigna y muy baja mortalidad y en los cerdos adultos sólo hay ligera diarrea. En lechones anémicos de tres semanas de edad, la enfermedad es más severa que en los

Figura 5

ESQUEMA DE LAS ALTERACIONES INTESTINALES QUE AYUDAN A LA PRESENTACION DEL SINDROME DE MALABSORCION EN LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS



Adaptado de Moon, 1978. (85)

lechones normales (1). Por otra parte, en Alemania se ha reportado la presentación de un brote de GTC en cerdos de dos a seis meses de edad, con una mortalidad de 30% de los animales.

VI. Alteraciones patológicas

1. *Lesiones macroscópicas*

Las lesiones que se observan a la necropsia se encuentran principalmente en el tracto gastrointestinal. El estómago generalmente está distendido y lleno de leche coagulada. En ocasiones la mucosa es hiperémica y con zonas hemorrágicas en el lado diafragmático (65).

El intestino delgado se encuentra distendido con las paredes adelgazadas y con leche semidigerida. Cuando se observa el intestino con una lupa de aumento, generalmente hay acortamiento de las vellosidades, que aunque es característico de la GTC, también puede presentarse en la colibacilosis, la salmonelosis o en la enfermedad de las tres semanas (77). Hay diferentes grados de hiperemia y en general no hay quilo en los vasos mesentéricos debido a la disminución en la digestión y transporte de grasa (33, 65). En el riñón hay deposición de uratos en la pelvícula y alteraciones degenerativas (36).

2. *Lesiones microscópicas*

En la mucosa del estómago puede encontrarse congestión y necrosis del epitelio profundo de las criptas gástricas (8, 97). El cambio más marcado se observa en el intestino delgado donde hay atrofia de las vellosidades (fotografía 4b). Normalmente existe una proporción de 1: 7 entre lo largo de las criptas de Lieberkuhn y la altura de las vellosidades; en el intestino infectado la proporción disminuye de 1: 1 (65, 100, 155, 165). Las lesiones pueden ser de inflamación serosa catarral, vacuolización, picnosis, destrucción del borde de las microvellosidades, necrosis de las células epiteliales y descamación (8, 97). Bohl (17) hace mención de la discrepancia que existe en las alteraciones histológicas que se observan en la GTC y lo atribuye a infecciones concurrentes con otros microorganismos que modifican las lesiones, ya que en los lechones gnotobióticos inoculados con el virus en el intestino no se observa la inflamación, edema, hemorragia y necrosis del intestino delgado (155). Es de hacer notar que al ino-

cular cerdos fetales se ha observado que hay atrofia de las vellosidades y reparación de las mismas por lo que esta lesión puede considerarse como característica de la GTC (122). En el intestino grueso se ha observado congestión, infiltración por células redondas y en ocasiones necrosis del epitelio de la superficie (8, 57), pero podrían corresponder a infecciones por otros microorganismos ya que el virus de la GTC no crece en el intestino grueso.

En el riñón hay degeneración de los túbulos contorneados, que en ocasiones tapa a la lúmina; en el cerebro, se ha encontrado congestión de las meninges y una activación del sistema reticuloendotelial (57, 97).

3. Alteraciones químicas

Las alteraciones que se han reportado y que ocurren en la sangre, son de disminución en los niveles de bicarbonato (HCQ,) y pH, lo que provoca una acidosis metabólica y la muerte del animal (32). Hay aumento del nitrógeno ureico y nitrógeno no proteico especialmente poco antes de la muerte (168, 177). No hay disminución de los niveles de glucosa a pesar de que hay disminución en el glicógeno del hígado. Esto posiblemente ocurre porque hay catabolismo de las proteínas y que quizá sería el responsable de los niveles elevados de nitrógeno (177). En relación con los electrólitos, hay ligeros cambios en sodio y cloruros, disminución del calcio, y aumento considerable del potasio antes de la muerte (32, 69, 120).

4. Infecciones mixtas

El hecho de que la atrofia de las vellosidades intestinales ocurra en animales gnotobióticos y en fetos inoculados con GTC, indica que el virus por sí solo, es capaz de provocar esta lesión (155). Por otra parte, Underdahl (157) reportó que las infecciones mixtas de *E. coli* y del virus de GTC, exacerbaban su patogenicidad produciendo una mortalidad mayor. Haelterman (60) considera que aunque no se han estudiado a fondo las interacciones entre el virus y las bacterias, es muy probable que al ocurrir un mayor crecimiento bacteriano en animales enfermos de GTC, exista un funcionamiento anormal del intestino, que ayude a la presentación y duración de la diarrea (157).

VII. Diagnóstico

El diagnóstico de la GTC en ocasiones es difícil ya que existen otras entidades patológicas que provocan cuadros diarreicos semejantes; de éstas entidades patológicas se considera a la colibacilosis causada por cepas enteropatógenas de *Escherichia coli*, como la enfermedad que más fácilmente se confunde con la GTC (19), pero también se debe diferenciar de la enterotoxemia ocasionada por *Clostridium perfringens* tipo C, del cólera porcino en sus primeros estadios, de las diarreas producidas por desbalances nutricionales, y recientemente se ha reportado como causa importante de diarreas en lechones, a un miembro del grupo de los rotavirus, los cuales producen un cuadro clínico idéntico al de la GTC (154, 156). En el cuadro 1 se presentan los diferentes métodos que se han utilizado para el diagnóstico de la GTC.

En relación al diagnóstico clínico, se puede sospechar de GTC cuando aparece en las maternidades una enfermedad diarreica en lechones, con signos clínicos, tales como: diarrea, vómito, deshidratación y una elevada morbilidad y mortalidad de los lechones menores de dos semanas de edad.

Las cerdas en lactancia, en la mayor parte de las ocasiones, enferman, algunas muy severamente, presentando fiebre, anorexia, agalactia, vómito y diarrea.

En granjas donde se ha presentado con anterioridad la GTC, se encuentran cerdas inmunes o parcialmente inmunes; éstas últimas confieren una mediana protección a los lechones a través del calostro y leche, por lo cual se presenta una enfermedad diarreica relativamente benigna y de baja mortalidad. En este caso se dificulta considerablemente el diagnóstico ya que no se sospecha de GTC y fácilmente se aíslan bacterias que pueden involucrarse como causantes de la diarrea.

En relación a las lesiones que se observan en la necropsia, ninguna es patognomónica, pero pueden ser de bastante utilidad en el diagnóstico presuntivo de la GTC. La determinación de la atrofia de las vellosidades intestinales, especialmente a nivel de yeyuno, puede hacerse por medio de la utilización de un lente de aumento y ha sido considerado un método sencillo y rápido para realizar el diagnóstico de la GTC. Para tener una mayor seguridad de que existe atrofia, es recomendable comparar el segmento del intestino del animal afectado con uno de un animal normal. Sin embargo, esta atrofia puede ser producida por algunas otras enfermedades entéricas tales como la

colibacilosis, la salmonelosis, la diarrea de las tres semanas o en cerdos alimentados con una dieta baja en proteínas y calorías, por lo que puede existir confusión en el diagnóstico al utilizar este método (41, 53).

Para determinar el grado de destrucción de las células epiteliales de las vellosidades intestinales, se ha utilizado la prueba de la enzima lactasa (4). En la GTC desaparece la actividad; sin embargo, en otras enfermedades entéricas también se encuentra disminuida o bien desaparece, por lo que no se puede considerar como una prueba específica para realizar el diagnóstico (39, 53). En la histopatología la única lesión significativa es la atrofia de las vellosidades, no encontrándose ninguna otra alteración de importancia para realizar el diagnóstico de la GTC. La biometría hemática o el análisis químico de la sangre y orina no revelan alteraciones significativas para propósitos de diagnóstico. El conteo leucocitario usualmente se encuentra dentro de los rangos de normalidad; en ocasiones ocurre una moderada leucopenia en la fase aguda de la enfermedad y una leucocitosis en la fase convaleciente (75, 76).

El aislamiento del virus de la GTC puede realizarse mediante la inoculación de lechones susceptibles, o bien, utilizando cultivos celulares. Debido a la dificultad de hacer crecer el virus en los cultivos, el primer método es el de elección en el aislamiento para fines diagnósticos. Para esto se inoculan por vía oral a lechones de uno a tres días de edad con suspensión de una molienda intestinal al 10% que debe ser centrifugada a 10 000 rpm a 4° C y filtrada para eliminar la presencia de bacterias. Después de la inoculación, se observa la aparición de los signos clínicos característicos de la GTC. Este método permite diferenciar la GTC de cualquier otra enfermedad de origen bacteriano; sin embargo, es posible que haya confusión con otros virus tales como los rotavirus (37, 41).

Con objeto de tener la certeza de que el virus es el de la GTC, su efecto patógeno puede ser neutralizado al ser mezclado con anticuerpos IgAS específicos provenientes del calostro o leche de una cerda inmune. Este método proporciona un alto grado de seguridad en el diagnóstico de la GTC (90).

La utilización de cultivos celulares para el diagnóstico rápido en casos de brotes de campo, se dificulta por la necesidad de realizar varios pases ciegos para que el virus se adapte a los cultivos y el efecto citopático sea evidente; además existen cepas de virus que nunca llegan a producir efecto citopático (18).

La técnica de inmunofluorescencia directa constituye el método de elección para el diagnóstico rápido y específico de la GTC (72, 84, 142). Se ha utilizado esta técnica para determinar antígenos virales en las células epiteliales del intestino delgado, observándose la fluorescencia en el citoplasma celular. Se deben de realizar cortes del intestino por medio de un criostato, preferentemente a nivel de yeyuno y posteriormente teñirlos con un conjugado específico contra GTC; también pueden utilizarse improntas de la mucosa intestinal y observar a las células fluorescentes (13). Es de hacer notar que el número de células fluorescentes en el intestino delgado es elevado durante las etapas tempranas de la enfermedad; posteriormente, a causa de la descamación de las células epiteliales, el número decrece gradualmente y en las últimas etapas de la infección ya no es posible encontrar células fluorescentes, por lo que el uso de esta técnica se dificulta para el diagnóstico tardío de la GTC (106).

Empleando el microscopio electrónico se puede observar, con relativa facilidad, el virus de la GTC, ya sea en muestras tomadas de heces, o bien, en cortes ultrafinos de intestino infectado (39). Para mayor facilidad en la localización y observación del virus de la GTC, se ha utilizado la técnica de la inmuno microscopía electrónica (131), en la cual, una suspensión del virus, procedente de heces o de raspados intestinales, se mezcla con un antisuero específico, que luego se observa al microscopio electrónico, para detectar, en los casos positivos, agregados de virus y anticuerpos. Esta técnica es altamente específica para el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, en general la utilización de métodos de microscopía electrónica son tardados y costosos, requiriéndose laboratorios y personal altamente capacitado.

La prueba de inhibición de la aglutinación de partículas de bentonita ha sido utilizada para detectar antígenos virales de GTC en cultivos celulares y en tejidos (126); sin embargo, es una prueba complicada y de resultados dudosos.

Por otra parte, se han utilizado diversos métodos para detectar anticuerpos contra el virus de la GTC y de esta manera, determinar la presencia de animales que han sufrido la infección y que pueden constituir un reservorio del virus, actuando como portadores sanos. Estos métodos se basan en la demostración de anticuerpos neutralizantes, precipitantes o aglutinantes.

Las pruebas de neutralización del virus en cultivos celulares como sistema indicador han sido las más utilizadas (18, 28). También se puede utilizar la prueba de inmunofluorescencia indirecta

en cultivos celulares infectados y suero antigamaglobulina de cerdo marcado con fluoresceína; esta técnica tiene la ventaja de la rapidez con que se efectúa (11).

Otras pruebas que se han desarrollado son la hemaglutinación pasiva y la aglutinación de partículas de bentonita, en las cuales el virus ha sido previamente adsorbido; esta prueba se considera de valor limitado al no correlacionar bien con las pruebas de neutralización de virus (140). Anticuerpos precipitantes contra el virus de la GTC han sido detectados por medio de la prueba de inmunodifusión (16) utilizando como antígeno extractos alcalinos del virus procedente de intestinos de lechones infectados. Con este método se pueden detectar anticuerpos provenientes del suero o de la leche; sin embargo, la aplicación de esta prueba es limitada en el diagnóstico de animales que han sufrido la infección, puesto que no correlaciona con otros métodos empleados en la detección de anticuerpos. Se ha establecido la prueba de precipitación en tubos capilares, en la cual se forma un precipitado en la interfase de un antígeno concentrado de GTC embebido en agar y el antisuero correspondiente (27). También se ha ensayado la inmunoelectroforesis y contrainmunoelectroforesis con antígenos de GTC para detectar anticuerpos (15). Para evaluar inmunidad de tipo celular y detectar la exposición de los cerdos al virus de la GTC se ha desarrollado un método de agregación de leucocitos *in vitro* (174). En esta prueba los leucocitos de sangre periférica cuando son mezclados con antígeno viral preparado en cultivos celulares forman agregados. La agregación leucocitaria puede ser observada desde los tres días postinfección por lo que puede ser utilizada para detectar la exposición temprana al virus de la GTC. También se ha utilizado la prueba de inhibición de la migración de los leucocitos (175), en la cual los leucocitos de sangre periférica de animales expuestos en presencia del antígeno inhiben su migración. La inhibición se observa desde los siete días después de la exposición. Esta prueba no correlaciona con los títulos de neutralización de virus de los animales infectados, por lo que se necesita una adecuada evaluación sobre su utilización para el diagnóstico y la correlación con la inmunidad en la GTC.

VIII. Respuesta inmune y métodos de vacunación

1. Resistencia innata

La edad es uno de los factores más importantes de la resistencia innata. Los lechones de menos de tres semanas de edad cuando se

CUADRO 1

MÉTODOS QUE SE HAN UTILIZADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS

I. <i>Métodos de campo</i>	<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>	<i>Seguridad en el diagnóstico</i>	<i>Referencias</i>
Observaciones de signos clínicos.		Diarrea, vómito, deshidratación, erizamiento del pelo, decaimiento, mortalidad.	±	59
Lesiones a la necropsia.		A nivel de intestino delgado: pared distendida y adelgazada, inflamación, congestión, petequias, acumulación de líquidos y gas en la luz intestinal.	±	59
Observación macroscópica de la atrofia de las vellosidades intestinales.		Es necesario realizarla comparando el segmento intestinal infectado con otro segmento procedente de un lechón sano.	±	41, 53

± Poco confiable.

+ Confiable.

II. Métodos de laboratorio

a) Lesiones y detección de antígeno

<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>	<i>Seguridad en el diagnóstico</i>	<i>Referencias</i>
Histopatología.	Atrofia de las vellosidades del intestino.	±	59
Determinación de la actividad de la enzima lactasa.	Total disminución en la actividad de la enzima por lo que no hay desdoblamiento de la lactosa hacia glucosa y galactosa.	±	39, 41
Aislamiento del virus por inoculación a lechones susceptibles.	Los lechones se inoculan con una suspensión al 10% de intestino afectados y libre de bacterias.	+	37, 41
Inoculación del virus a cultivos celulares.	Existe dificultad en la adaptación del virus de campo en los cultivos celulares; se requiere de varios pases.	+	18
Microscopía electrónica.	Proporciona la visualización directa del virus en heces o en cortes intestinales.	++	39
Microscopía electrónica inmune (MEI)	Se observaron agregados de virus, que previamente han sido incubados con un antisuero específico.	++	131
Virus neutralización con anticuerpos calos-trales o de la leche.	Se neutraliza el efecto patógeno del virus, para lechones al combinarse con anticuerpos específicos.	++	90

<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>	<i>Seguridad en el diagnóstico</i>	<i>Referencias</i>
Immunofluorescencia directa.	Se realiza en cortes por ciostato de segmentos intestinales, o por medio de improntas de mucosa intestinal.	++	13, 72, 142
Inhibición de la aglutinación con partículas de bentonita.	Utilizada para detectar antígenos virales de GTC en cultivos celulares y en tejidos.	±	126
Inmunodifusión.	Se utilizan extractos alcalinos intestinales, los cuales se incuban con un suero anti-GTC para observar posteriormente las lneas de precipitación en el gel de agar.	+	14

b) Determinación de anticuerpos

<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>	<i>Seguridad en el diagnóstico</i>	<i>Referencias</i>
Inmunofluorescencia indirecta.	Se realiza en cultivos de tejidos; útil para un diagnóstico rápido de cerdos portadores del virus.	++	11
Virus neutralización en cultivos celulares.	Neutralización del efecto del virus sobre las células.	++	18, 28
Hemaglutinación pasiva.	Se utilizan glóbulos rojos de camero sensibilizados con virus que al reaccionar con anticuerpos específicos se produce una hemaglutinación.	++	73
Aglutinación con partículas de bentonita.	Virus absorbido en partículas de bentonita que aglutinan en presencia de anticuerpos.	±	140
Inmunodifusión.	Detecta anticuerpos precipitantes provenientes de suero o de leche al reaccionar con extractos del virus GTC.	±	14
Precipitación en tubo capilar.	Virus purificado y suero sospechoso, observándose una precipitación en forma de anillo en la interfase.	±	27
Inmunoelectroforesis y contraelectroforesis.	Se realizan utilizando extractos alcalinos del virus GTC proveniente de lechones infectados, los cuales son colocados en presencia de un suero hiperimmune contra GTC.	+	15

c) Inmunidad celular

<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>	<i>Seguridad en el diagnóstico</i>	<i>Referencias</i>
Agregación de leucocitos.	Detecta inmunidad de tipo celular, se utilizan leucocitos de sangre periférica los cuales se mezclan con virus GTC.	+	174
Inhibición de la migración de leucocitos (IML).	Los leucocitos de sangre periférica de animales expuestos son inhibidos en su migración en la presencia de virus sensibilizado.	+	175

infectan con el virus de la GTC presentan signos clínicos severos y una alta mortalidad, mientras que los animales jóvenes o adultos tienen una leve diarrea y se recuperan. Esto es debido a que existen factores fisiológicos tales como la velocidad en que las células epiteliales de las vellosidades intestinales de los lechones son reemplazadas en cinco o siete días, lo que da oportunidad a que el virus se multiplique o invada a otras células. En el caso de los animales adultos este proceso se acorta a dos o tres días, lo que probablemente impide que el virus infecte a las células vecinas con facilidad, ya que las células infectadas se descaman rápidamente (86). En los lechones, las células epiteliales son altamente pinocíticas y tienen un sistema tubular y vacuolar extenso que favorecen que el virus pueda penetrar en forma masiva. El virus entra y se acumula en la zona tubular apical y sistema vacuolar de las células epiteliales del lechón recién nacido y es ahí donde se replica tomando parte de la membrana. En los cerdos mayores de tres semanas las células no son pinocíticas, por lo que al virus se le dificulta la infección (163). Por otra parte, el número de microvellosidades del lechón recién nacido es de aproximadamente 400000 por mm^2 y aumenta a un millón a los 12 días y alrededor de veinticuatro millones en el cerdo adulto, lo que permite a un animal adulto resistir fácilmente una infección por el virus de la GTC.

En relación a la raza, no se ha observado una resistencia específica. Por lo que toca al pH bajo del estómago, parece ser que no protege al lechón de contraer la GTC ya que no hay inactivación, como ocurre con algunos virus. Además, se ha observado que el virus provoca una infección más severa cuando es administrado por vía oral inmediatamente después de que ha comido. El pH del estómago de los lechones en ayuno es ligeramente ácido (6.6 - 6.8) Y después de comer la acidez baja a 4.5 - 5.0, dando la impresión de que el virus al ser expuesto a un medio más ácido se hace más patógeno. En el laboratorio se ha obtenido evidencia de que el virus incrementa su patogenicidad al ser tratado con pH ácido (Morilla, datos no publicados). Estas observaciones sugieren un mecanismo de exacerbación de la virulencia del virus por el paso del estómago a un pH bajo, lo que evolutivamente sería ventajoso para la sobrevivencia del virus.

En relación al peristaltismo intestinal, se ha observado que los lechones inoculados intrainestinalmente con el virus en el yeyuno, presentan una atrofia de las vellosidades desde el sitio de inoculación hacia atrás, hasta llegar al ciego, pero no hacia el estómago, lo que sugiere que el peristaltismo ayuda a difundir el virus (90).

2. Resistencia adquirida

a) El sistema inmune local y la respuesta inmune en la GTC

La inmunoglobulina intestinal más importante en la protección es la IgA secretoria (IgAS). Es un dímero en el que se encuentra una pieza secretoria que protege a la inmunoglobulina de las proteasas intestinales; además posee una cadena J que probablemente ayuda en la formación de los dímeros o a la secreción de la inmunoglobulina de las células plasmáticas (114).

El sistema IgAS en el intestino funciona en forma independiente del sistema humoral. Una vez que nace el lechón, la maduración del sistema IgAS del intestino ocurre a través de la colonización con la flora normal ya que es el estímulo para que la lámina propia se infiltre con linfocitos y células plasmáticas. En el cerdo adulto el 80% de las células plasmáticas del intestino producen IgA y muy poca IgM, en contraste con el lechón en que hay un mayor número de células que producen IgM que de IgA (115). Es por este motivo que Allen y Porter (3) sugieren que en el lechón, IgM pudiera ser más importante en la protección que IgA. Las células productoras de IgA e IgM son más numerosas en la lámina propia del duodeno que en el yeyuno e íleon. En la GTC existe una respuesta de resistencia inespecífica cuando las células epiteliales maduras de las vellocidades son destruidas y son reemplazadas por juveniles de la cripta; esto se debe a que el virus se replica en las células epiteliales maduras y no crece en las células epiteliales jóvenes de la cripta, por lo que se observa una mayor resistencia a que el virus se replique (107, 108). Por otro lado, cuando los cerdos se infectan con el virus de la GTC y se recuperan, se vuelven resistentes a una segunda infección ya que son capaces de oponer una respuesta inmune a nivel intestinal. La forma en que el virus estimula a los linfocitos intestinales para que se produzca IgAS se desconoce (88). En el animal adulto algunos antígenos y quizá el virus de la GTC pueden cruzar la mucosa del intestino, llegar a la sangre y provocar una respuesta inmune principalmente IgG. El virus también podría estimular a los linfocitos a través de las placas de Peyer y ahí ser reconocido por linfocitos sensibilizados que en cuanto son estimulados migran por los vasos linfáticos hasta llegar al conducto torácico y de aquí a la sangre. A través de la sangre los linfocitos regresan al intestino donde

le convierten en células plasmáticas y producen anticuerpos IgA y que al pasar por las células epiteliales adquieren la pieza secretoria para cumplir la función de anticuerpos en la luz intestinal. Algunas de las células durante el proceso de migración en la sangre llegan a alojarse a otras mucosas incluyendo la glándula mamaría de la cerda cuando ésta se encuentra en proceso de maduración para producir calostro y leche. Es por este motivo que en el calostro y la leche hay IgAS contra el virus de la GTC (114).

Las placas de Peyer se encuentran en mayor número hacia el final del intestino delgado y se extienden a través de la lámina propia y submucosa. Están cubiertas por células cuboidales con gran actividad pinocítica (células M) y que contienen gran número de linfocitos intraepiteliales. En la placa hay zonas T y B que pueden variar de tamaño en relación a la estimulación antigénica. El antígeno entra a las placas de Peyer a través de la célula M ya que se ha observado que hay paso de antígenos particulados tales como tinta o bacterias, por lo que seguramente el virus de la GTC estimula al sistema inmune local de la misma manera (102). Es de hacer notar que las placas de Peyer son regiones anatómicas especializadas en atrapar al antígeno y probablemente su función sea la de estimular a linfocitos IgA sensibilizados a que migren por el torrente sanguíneo y se alojen nuevamente en el intestino o en las diferentes mucosas y en un segundo plano sea la función efectora. Se considera que las células efectoras son las plasmáticas que producen los anticuerpos y los linfocitos que se encuentran en la lámina propia y en las zonas intraepiteliales de las vellosidades.

Parece ser que la respuesta inmune en la GTC no sólo se debe a la IgAS, pues Pensaert (107) obtuvo un lavado y extracto de raspado de mucosa de asas intestinales infectadas, y el material contenía sustancias que inhibían el virus de la estomatitis vesicular y de la GTC en cultivos celulares de riñón de cerdo. La actividad antiviral nunca fue muy elevada y variaba considerablemente en cada muestra, pero generalmente se encontraban a mayores títulos durante la etapa degenerativa de la infección cuando un gran número de células estaban descarnándose. Esto no lo detectaron en los tejidos de control y lo encontraron a muy bajos títulos o estaban ausentes en muestras que fueron tomadas en curso avanzado de la infección. Esta sustancia tenía actividad en el líquido sobrenadante después de la centrifugación a 100 000 g por una hora y después de la diálisis a pH 2 por 24 horas seguido de diálisis a pH 7.3 por 24 horas. Era inactivado por tripsina al 0.25% en 2 horas a 37° C por lo que tiene características de inter-

ferón. Es posible que esta substancia intervenga en la resistencia de las células intestinales a la infección viral pero quizá no en forma suficiente como para prevenir la destrucción masiva de las células.

En el caso del intestino, cuando hay infección con el virus de la GTC ocurre una salida rápida de inmunoglobulinas en forma no específica, encontrándose entre ellas IgAS. El mecanismo se desconoce, aunque se ha sugerido que ocurra a través de la interacción de anticuerpos IgE específicos que se encuentran en la superficie de las células cebadas que al ponerse en contacto con el antígeno las células se desgranulan aumentando la permeabilidad capilar y por lo tanto la salida de líquido. La función de la IgAS no específica pudiera ser de recubrimiento de receptores del virus y la célula. Aproximadamente a los 14 días se empieza a producir IgAS específica contra el virus capaz de neutralizarlo (143). Se considera que la IgAS es la más importante a nivel intestinal; sin embargo, se ha sugerido que la IgM pudiera tener un papel muy importante en la protección (144, 145). Por otra parte, Carwright (29) encontró anticuerpos neutralizantes en el contenido del íleon, ciego y recto de cerdos que habían muerto de GTC a los 5, 6, 7 y 11 días postinfección. Es posible que la presencia de coproanticuerpos tendería a enmascarar la liberación continua de virus del tracto gastrointestinal creando la dificultad en detectar portadores del virus.

Los anticuerpos neutralizantes sistémicos pueden ser detectados en el suero a los siete días después de la infección y pueden persistir por lo menos 18 meses. Se considera que los anticuerpos circulantes no intervienen en la protección del animal (29). Derbyshire *et al.* (34) observaron que los anticuerpos neutralizantes de la madre pueden ser detectados a niveles muy bajos en el suero de los lechones hasta siete semanas después del nacimiento, pero no son protectores.

Por lo que toca a la respuesta de inmunidad celular, Frederick y Bohl (45) reportaron que los linfocitos de la lámina propia del intestino delgado de cerdos recuperados de GTC eran capaces de producir factor de inhibición de la migración (MIF) cuando se ponían en contacto con el virus de la GTC. En este caso, la reactividad de los linfocitos intestinales era mayor que la de los obtenidos del bazo; lo opuesto se observó cuando el virus se administraba por vía subcutánea, en que la reactividad de los linfocitos del bazo era mayor y casi nula en los del intestino. En forma análoga, por medio de la prueba de transformación blastoide se observó que los linfocitos que reaccionaban con el virus de la GTC se encontraban en los tejidos linfoides intestinales y sistémicos, cuando los cerdos fueron inoculados

por vía oral; pero cuando se inoculaban por vía parenteral, sólo hubo respuesta sistémica y no de los linfocitos de las placas de Peyer o ganglios linfáticos mesentéricos (138). Por otra parte se ha demostrado que como respuesta al virus se generan linfocitos citotóxicos para las células infectadas. Se determinó que los linfocitos citotóxicos de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mediastinales duraban más tiempo como citotóxicos (más de 30 días) en comparación con los obtenidos del bazo o sangre periférica (20 días). Parte de estos linfocitos son T y quizá otra fracción de células citotóxicas podrían ser K, que provocan una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (139).

Se determinó la respuesta del factor de inhibición de la migración de los leucocitos (LIF) circulantes de animales infectados con antígenos de GTC. Se usaron animales de seis meses de edad inoculados con virus Miller 3 y Miller 10. Todos los animales tuvieron una respuesta de inhibición de la migración sin que existiera correlación entre los títulos de sueroneutralización de virus y la prueba de LIF. La inhibición empezó a los siete días postinfección y continuó por 35 días. Además, la respuesta celular de LIF parece ser mayor en cerdos expuestos al virus atenuado, mientras que ocurre lo opuesto en la respuesta humoral. Las razones para esta diferencia no se conocen (175, 176). También se ha reportado que los cerdos que han padecido la GTC, poseen linfocitos circulantes de memoria y que al ponerse en contacto con el virus hay una aglutinación; este método se ha relacionado con una respuesta de inmunidad celular (174). Por último, es probable que la resistencia a la infección pueda ser establecida por una acción cooperadora de la respuesta celular local y la IgAS intestinal (143).

b) *Protección de la madre al producto*

En el cerdo el tipo de placentación es epiteliocorial por lo que no hay paso de inmunoglobulinas de la cerda al feto a través de la placenta. Se considera que los lechones al nacimiento no contienen inmunoglobulinas en su suero aunque se ha logrado detectar una IgG 5 S y una IgA en niveles muy bajos. Los lechones adquieren la inmunidad inicial a través de la absorción de las inmunoglobulinas del calostro durante las primeras 36 horas de vida. El calostro de la cerda tiene un contenido total de proteínas de aproximadamente 15 gramos por 100 ml y de 60 al 70% de la proteína son inmunoglobulinas. De éstas,

el 80% es IgG, el 15% es IgA y el 5% IgM. La IgG, la mayor parte de IgM y un 40% de IgA provienen del suero de la cerda; el resto es sintetizado en el tejido de la glándula mamaria.

En la GTC la inmunidad ocurre cuando la cerda se infecta con el virus por vía oral durante el periodo de gestación, particularmente en el último tercio. En este caso la cerda puede presentar anorexia, decaimiento, vómito y diarrea. A nivel intestinal los linfocitos reconocen al virus y migran hacia la glándula mamaria durante el proceso de su maduración. En la cerda hay respuesta sistémica al virus basada en la producción de IgG circulante, pero también se produce una respuesta inmune a nivel intestinal ya que en subsecuentes infecciones la cerda no presenta signos clínicos. En el calostro hay inmunoglobulinas IgM, IgAS e IgG con actividad neutralizante. La IgG e IgM se absorben a través del intestino durante las primeras 24 horas quedando la IgAS protegiendo la luz del intestino del lechón, de que no se infecte con el virus de la GTC. Ya que el virus crece principalmente en el epitelio de las vellosidades intestinales, el lechón debe estar tomando leche de la madre cada 90 minutos para asegurar que en forma permanente el intestino esté protegido con IgAS ya que la vida media de la IgAS en el intestino es de cuatro a seis horas. A los tres días del parto la concentración de inmunoglobulinas baja de 7 a 0.75 g por 100 ml y hay un cambio de clases; la IgG en el calostro que era de 80%, en la leche es de 30% y la IgA en el calostro que era de 15%, en la leche constituye el 50%. La mayoría de estas inmunoglobulinas en la leche son producidas en la glándula mamaria. A los siete días del parto, la concentración de inmunoglobulinas en la leche es de 0.65 g por 100 ml. Un lechón de siete días toma 500 ml de leche por lo que la cantidad total de inmunoglobulinas que toma es de 3 gramos por día y esta es una cantidad mayor que la que hay en todo el sistema circulatorio (1,20, 169).

3. Métodos de vacunación (cuadro 2)

a) *Virus de campo administrado a la cerda*

El método de la administración oral de virus patógeno de campo a la cerda, tres a cinco semanas antes del parto, ha dado buenos resultados para proteger a los lechones al nacimiento (10). Se ha utilizando en forma de suspensión viral obtenida de intestinos de animales inoculados, administrándose en cápsulas de gelatina. También

se han dado intestinos de lechones muertos de GTC durante un brote y que han sido conservados congelados (125).

La administración de virus en cápsulas, da buenos resultados, pero tiene el inconveniente de que tiende a perpetuar la enfermedad en el hato; además, debido a que se utilizan suspensiones intestinales de lechón infectado, es posible introducir otros virus, tales como los rotavirus, que además se podrían difundir a otras granjas cercanas. No se conoce por cuánto tiempo se debe usar el virus en el hato y en caso de no administrarlo a las hembras, en qué periodo volverían a aparecer los brotes.

Con respecto a la utilización de los intestinos infectados de lechón se ha observado que el método es difícil de llevar a cabo, pues en virtud de que en ocasiones se utilizan animales que han muerto de GTC la concentración de virus generalmente es baja o nula dependiendo del tiempo transcurrido desde la muerte y la recolección de los intestinos. Además, la preparación de licuados con agua disminuye la cantidad de virus. Es probable que debido a la baja concentración de virus no se llega a provocar una inmunidad sólida en las cerdas llegándose a presentar la enfermedad en los lechones en forma atípica (87).

Por otra parte, Saif y Bohl (130) estudiaron las posibilidades de estimular la producción de IgAS en la leche inmunizando a la cerda por vía intranasal y utilizando como modelo el virus de la GTC y el de la pseudorrabia. Encontraron que no hubo producción de IgAS, lo que sugiere que las células del tejido linfoide asociado a los bronquios quizá no tengan el mismo potencial para migrar hacia la glándula mamaria como lo tienen los inmunocitos del intestino.

b) *Virus atenuado o inactivado*

Se ha utilizado una vacuna de virus vivo de GTC modificado a través de pases en cultivos celulares de riñón de perro (TGE-Vac). El virus es apatógeno para el lechón y se administra a las cerdas gestantes a las seis y dos semanas antes del parto (47). La vacuna produce principalmente IgG en el calostro y la leche. Utilizando esta vacuna, Tamoglia (147) reportó una mortalidad del 38% en lechones de cerdas vacunadas, 71 % en lechones de cerdas no vacunadas y no hubo ninguna mortalidad en lechones provenientes de madres inoculadas con virus virulento de campo. Existe controversia con respecto a la eficacia de la vacuna ya que en ocasiones se ha observado

que no proporciona protección a los lechones durante los brotes aunque los productores de la vacuna indican que su utilización reduce la mortalidad. También, se ha utilizado una vacuna comercial inactivada, pero como no se le observó ninguna eficacia, el producto fue retirado del mercado (17, 166).

Por otro lado, se ha intentado vacunar a cerdas gestantes con virus de la GTC con diferentes grados de atenuación en cultivos celulares y en la mayoría de los casos los lechones no han sido protegidos cuando se les inocula con virus de campo, aunque sí hay cierta protección cuando el desafío se hace con virus atenuado. En ocasiones se ha probado el calostro por su capacidad de virusneutralización encontrándose que sólo hay producción de IgG, que no protege *in vivo*. No se conoce todavía el mecanismo por el cual los virus atenuados producen IgG en comparación con los de campo, patógenos que producen IgAS; aunque es probable que exista una relación directa entre el grado de patogenicidad y producción de IgAS (1, 6, 21, 22, 61, 91, 127).

También existe la posibilidad de que los virus de cultivos celulares y los de campo, sean antigénicamente semejantes, pero no idénticos. Se ha informado que el virus de campo que crece en células epiteliales del intestino posee un antígeno diferente del que crece en cultivos celulares (89). Esto es posible ya que el virus de la GTC incorpora fosfolípidos y glicolípidos propios de la célula donde crecen, por lo que éstos podrían ser importantes en la inmunogenicidad (110). Por otra parte, se ha aislado IgAS de calostro de cerdas vacunadas oralmente con virus de campo y virus atenuado, y por medio de pruebas de virusneutralización cruzada con cantidades estandarizadas de las inmunoglobulinas se determinó que sólo la IgAS proveniente de la cerda vacunada con virus de campo neutralizaba al virus de campo. La otra IgAS proveniente de la cerda vacunada con virus atenuado no fue capaz de neutralizar al virus de campo. Sin embargo, las dos inmunoglobulinas tenían el mismo grado de eficiencia para neutralizar al virus de cultivos celulares. Esta observación sugiere que los dos virus, aunque comparten la mayoría de los antígenos, no son idénticos. También se debe tomar en cuenta que los coronavirus en general son difíciles de aislar y es una característica que comparte el de la GTC; es probable que cuando se logra aislar en cultivos celulares se selecciona por un virus y que al dársele pases representa otra población que no es la prototipo. Sin embargo, el virus es útil para las pruebas de neutralización viral, aunque desafortunadamente no es efectivo cuando se utiliza como vacuna y se desafía a los lechones

con virus de campo. En virtud de que el virus de cultivos celulares no protege, se ha sugerido el que sean dos poblaciones de virus las que intervienen en el desarrollo de la enfermedad, pero no se ha obtenido evidencia de que esto ocurra (91). Actualmente con el aislamiento de rotavirus porcinos que producen un cuadro diarreico semejante al de la GTC se tendrá que evaluar la interacción de los dos virus en la patogenicidad, presentación de los signos clínicos e inmunidad (23).

Aparte de las posibles diferencias antigénicas entre el virus de campo y el de cultivos celulares, otro problema que se presenta para inmunizar a los animales, es que se desconoce la forma de estimular adecuadamente al sistema IgAS. Con este objeto se han utilizado diferentes vías para administrar el virus. Thorsen y Djurickovic (151) utilizaron virus de la GTC virulento de campo o atenuado en cultivos celulares y administrado por vía intramamaria y obtuvieron una respuesta de IgAS que fue capaz de conferir protección a los lechones (51). Tamoglia y Hanson (148) utilizaron virus atenuado en cultivos celulares e inactivado con B-propiolactona para inmunizar cerdas gestantes por vía intramamaria, pero no hubo protección para los lechones. También se han inoculado por vía intramamaria las proyecciones aisladas de la superficie del virus y se han encontrado anticuerpos neutralizantes del virus en el suero y en el calostro (52). Utilizando la vía intramamaria se ha reportado una sobrevivencia del 76% de los lechones de tres días de edad provenientes de 47 cerdas vacunadas. Otros trabajos indican una mayor protección, pero desafortunadamente sólo un número limitado de animales fue estudiado. Bohl *et al*, (20) inocularon dos veces a cinco cerdas con virus atenuado y encontraron que había una gran cantidad de anticuerpos neutralizantes en el suero y en el calostro, pero los niveles disminuyeron rápidamente en la leche. Los lechones de tres camadas fueron desafiados cuando tenían tres días de edad resultando en 100% de morbilidad y 86% de sobrevivencia

Saif y Bohl (132) inocularon cerdas gestantes por vía oral y nasal con virus cepa Miller 3 que a pesar de haber sido pasado 14 veces en cultivos de riñón de cerdo, sigue siendo patógeno para lechones; cuando nacieron los animales, sólo una cerda que había enfermado en la primera inoculación fue capaz de proteger a los animales.

Las cerdas que no mostraron signos clínicos no protegieron a los lechones, indicando que existe una relación directa entre la patogenicidad de la cepa y la producción de IgAS.

e) *Experiencias de vacunación de los lechones*

Para proteger a los lechones se ha tratado en diversas ocasiones de inmunizar a los animales inmediatamente después de nacer, con virus atenuados en cultivos celulares y posteriormente se han desafiado, encontrándose resultados variables. También se ha utilizado virus de campo inactivado con diferentes dosis de luz ultravioleta, sin que se detectara protección. Furuuchi *et al.* (48) utilizaron la cepa TO-163, que es una cepa atenuada de alto pasaje, y reportaron que al tercer día después de su administración a los lechones, éstos mostraban protección contra el desafío de la cepa Shizouka, que ha sido mantenida en cerdos y por lo tanto es de campo. La protección ocurrió cuando los lechones fueron mantenidos a 18-22° C y no hubo, cuando los animales fueron mantenidos a 31-34° C. El mecanismo de protección no se determinó. Ramírez y Fragoso (118) utilizaron el virus de la bronquitis infecciosa de las aves por vía oral para proteger a los lechones de la GTC sin que se observara protección. La utilización de este virus se basa en los reportes de Reyes (123), en los cuales sugiere que existe una relación antigénica entre el virus de la GTC y de la bronquitis infecciosa de las aves.

Al inocular a los lechones por vía oral se ha buscado que el virus atenuado o inactivado provoque una respuesta inespecífica en base a interferón, bloqueo temporal de receptores o algún otro mecanismo que neutralice al virus de campo (107). Esto es posible ya que en los bovinos existe una vacuna contra rotavirus que se administra a los becerros al nacimiento, y a las 48 y 72 horas los animales están protegidos aunque el mecanismo de protección se desconoce. Sin embargo, la inmunización postnatal también podría provocar una inmunosupresión (82).

Otra probable explicación para la dificultad que se ha tenido para inmunizar a los lechones es que los virus atenuados infectan una menor cantidad de células epiteliales intestinales y la atrofia de las vellosidades es pequeña en comparación con la cepa virulenta. Esto se puede observar por medio de anticuerpos fluorescentes en que la mayoría de las células epiteliales infectadas con virus de campo fluorescen, en comparación con la cepa atenuada donde sólo fluorescen unas cuantas células sin que formen una capa continua (63, 107, 108). Estas observaciones permiten entender por qué el virus atenuado es incapaz de interferir con el virus virulento, ya que cuando se infecta primero a los lechones, siempre van a quedar porciones de intes-

SISTEMAS DE INMUNIZACIÓN QUE SE HAN ENSAYADO EN LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS

<i>Inoculación a la cerda</i>	<i>Virus</i>	<i>Inmunoglobulinas en calostro y leche</i>	<i>Protección conferida a los lechones</i>	<i>Referencias</i>
Oral	Virulento de campo	IgAS e IgG	Buena	35, 91, 125
	Atenuado	IgG	No hay	
	Inactivado	IgG	No hay	
Intramuscular	Virulento de campo	IgAS e IgG	Buena cuando hay IgAS	17, 47, 147, 166
	Atenuado	IgG	Escasa	
	Inactivado	IgG	No hay	
Intranasal	Virulento de campo	IgAS	Buena	130
	Atenuado	IgG	No hay	
Intramamaria	Virulento de campo	IgAS escasa, IgG	Regular	20, 35, 52, 127, 151, 152
	Atenuado	IgG	Escasa	
	Inactivado	IgG	No hay	
	Proyección de virión	—	No hay	
<i>Inoculación a lechones</i>		<i>Virus</i>	<i>Protección</i>	<i>Referencias</i>
	Oral	Atenuado	Hay	48, 118, Morilla (datos no publicados)
	Oral	Atenuado	No hay	
	Oral	Inactivado con luz ultravioleta	No hay	
Oral	Bronquitis infecciosa de las aves	No hay		

tino completamente susceptibles para la replicación del virus de campo (46).

IX. Epizootiología

1. Transmisión

La principal vía de transmisión del virus de la GTC de un cerdo a otro es oral a través de las heces infectadas, aunque se ha sugerido que la vía respiratoria es importante ya que el virus se encuentra en los pulmones (158). El virus se aísla principalmente de las heces; también se puede recuperar de la cavidad oral de los cerdos por lo que las gotas de saliva o moco de la nariz son una fuente de infección. En este sentido, Lee *et al.* (75, 76) Y Reber (119) demostraron que la infección podía ser transmitida de un animal a otro a través del aire en espacios confinados o de un cuarto a otro donde no había contacto directo, sólo paso de aire.

El virus entra a una granja a través de cerdos portadores o enfermos ya que en ocasiones el brote coincide con la adición de hembras de reposición o sementales; también se ha involucrado a personas que tienen las botas contaminadas o al equipo o alimento contaminado. En algunos lugares se ha observado que los brotes ocurren en granjas situadas en las principales líneas de comunicación, lo cual sugiere que el tránsito de camiones contaminados a las granjas podría ser un factor de transmisión. Con relación a otros animales además del cerdo, se ha podido demostrar que los perros, estorninos, zorros y posiblemente los gatos tengan un papel importante en la transmisión del virus al actuar como vectores (59, 60).

2. Características de los brotes

En muchos de los brotes los animales de engorda son los primeros que presentan diarrea y anorexia y la enfermedad se difunde rápidamente a los lechones. La enfermedad se presenta en forma explosiva en la sala de maternidad atacando a los animales de menos de dos semanas de edad y provocando una morbilidad de casi el 100% y mortalidad que varía, la cual llega con frecuencia al 100%. Las cerdas pueden presentar diarrea y agalactia, lo que agrava la afección de los lechones.

Ferris (43) describió que puede haber brotes de GTC en cerdos de cinco meses de edad si no hay lechones. Con frecuencia, la mayoría de los brotes terminan en tres a cuatro semanas y se ha observado que al siguiente año, generalmente la enfermedad no se presenta debido a que los animales del hato quedaron inmunes.

Con relación a la presentación de brotes de GTC en hatos parcialmente inmunes, se ha informado que la enfermedad aparece principalmente en las camadas de las hembras primerizas, en cerdos de siete días a seis meses de edad, y los signos clínicos generalmente son menos severos y con baja mortalidad. Debido a que no se presenta la enfermedad en lechones menores de siete días de edad o en las cerdas, generalmente no se sospecha de un brote de GTC. En hatos donde hay sólo cerdos adultos, se han observado brotes explosivos de diarrea con carácter benigno y transitorio. La diarrea en estos casos es grisácea y muy líquida, conteniendo alimento sin digerir. (17, 54).

3. Variación estacional

En el oeste medio de Estados Unidos se ha observado que los brotes ocurren durante los meses fríos del año, empezando a mediados de noviembre y terminando alrededor de la mitad de abril (43, 44). Se ha postulado que el patrón epizootiológico es semejante al de la influenza, o sea, al de una enfermedad transmitida por contacto directo, cuando los animales tienden a agruparse debido al clima; además, según Haelterman (59), el virus probablemente sobreviva mejor en los meses de temperaturas bajas en el campo, que en los meses templados o calientes del verano, y según Furuuchi *et al.* (48) el virus es más patógeno y produce mayores títulos de virus en los lechones mantenidos a bajas temperaturas (8 a 12° C) que en los que son mantenidos a temperaturas altas (35 a 37° C). Esto ayudaría a explicar, la mayor cantidad de virus, circulando en el hato, durante los meses fríos. Por otra parte, en lugares donde hay nieve en el invierno, las botas de los visitantes a la granja, pueden acarrear el virus más fácilmente que en el verano. También en esa época, los estominos (*Sturnus vulgaris*) se juntan en parvadas que comen del alimento que se les echa a los cerdos, y que de acuerdo con Pilchard (112), es posible que acarreen el virus debido a que las heces de estas aves artificialmente infectadas pueden contener virus hasta por 32 horas.

4. Animales portadores

La forma en que el virus permanece en un hato o sobrevive de un invierno al otro no se conoce. Healterman (60) sugirió cuatro posibles reservorios de la infección: 1) animales portadores por largo tiempo en el hato; 2) grupos de cerdos en los que el virus experimenta pases durante el verano; 3) otros hospedadores aparte del cerdo, y 4) intestinos infectados, congelados, que se utilizan para la inmunización o el virus de campo en cápsulas que se utiliza para inmunizar a los cerdos.

Por lo que toca a los animales portadores por tiempo largo en el hato, se sospecha que éstos sean una de las fuentes más importantes para infectar a los animales susceptibles (cuadro 3). Lee *et al.* (75, 76) aislaron el virus de la GTC de heces de cerdos que habían sido inoculados con ocho semanas de anterioridad. Morin *et al.* (93) aislaron el virus de raspados del yeyuno por 35 días postinfección pero no al día 60 postinfección. Underdahl *et al.* (158) aislaron el virus de GTC de lesiones pulmonares de cerdos adultos aparentemente sanos, por lo que sugirieron que la GTC puede ser también una enfermedad del tracto respiratorio y que la infección de los pulmones puede dar por resultado un animal portador crónico. Underdahl *et al.* (159) informaron que el virus pudo ser recobrado en seis de nueve cerdos infectados experimentalmente de 30 a 104 días después de la infección. El virus fue reaislado de los pulmones e intestino delgado y produjeron una ligera enfermedad en el primer pase y una enfermedad más severa en el segundo. En un estudio de rastro, se aisló el virus de la cavidad oral del 3% de los animales indicando que el virus puede permanecer en esa región anatómica por periodos variables (70).

En algunos brotes de GTC se ha observado que en los cerdos de engorda es donde empiezan a observarse los signos clínicos y posteriormente la enfermedad pasa a los lechones y cerdas en las maternidades. En este último caso se sabe que en algunas cerdas aparecen los signos clínicos durante o después del parto, indicando que algunos factores hormonales o de *stress* en el tiempo del parto, podrían inducir a que el virus exacerbara su patogenicidad en el intestino, produjera signos clínicos y saliera con las heces (57).

Por otra parte, se ha detectado la presencia de virus en el yeyuno de algunos cerdos por un periodo de hasta 63 días postinfección y podría ser excretado a través de una diarrea no específica. Esto es posible ya que algunos cerdos desarrollan una diarrea transitoria

CUADRO 3

EXPERIMENTOS QUE SE HAN LLEVADO A CABO PARA DETERMINAR EL TIEMPO EN QUE LOS CERDOS PUEDEN PERMANECER COMO PORTADORES DEL VIRUS DE LA GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE

Número de animales estudiados	Número de aislamientos de virus	Días postinfección en que se tomaron las muestras	Observaciones	Referencias
13	1	Por 8 semanas		75, 76
33	10	6 días		59
25	2	14 días		64
—	0	21, 35, 49, 63 días		
—	algunos	21, 35, 49, 63 días	Tratamiento con sales de Glauber y lentina subcutáneamente	
2	0	25 días	Raspado intestinal	107
4	4	4 días	Contenido rectal	93
7	1	7 días	Contenido rectal	
7	0	15, 35, 60 días	Contenido rectal	
7	2	35 días	Contenido yeyunal	
7	0	60 días	Contenido yeyunal	
9	6	30 a 104 días	El virus se aisló de pulmones e intestino delgado	159

cuando están en estado de excitación debido a que son llevados a otra granja o a un centro de concentración (64). Llama la atención que es posible reactivar el virus de la GTC con ciertos fármacos, como son las sales de Glauber y la lentina (64), logrando con esto alargar el periodo de excreción del virus; esto sugiere que los cerdos portadores, en estado de *stress* pueden excretar el virus durante considerables periodos.

Es aparente que el virus en animales infectados se excreta durante la primera semana y conforme pasa el tiempo va disminuyendo el número de animales que los excretan. El virus puede aislarse de raspados de yeyuno a los 35 días, pero no del contenido rectal indicando que es posible que el virus se esté replicando en el intestino pero se inactiva en su paso por el intestino grueso.

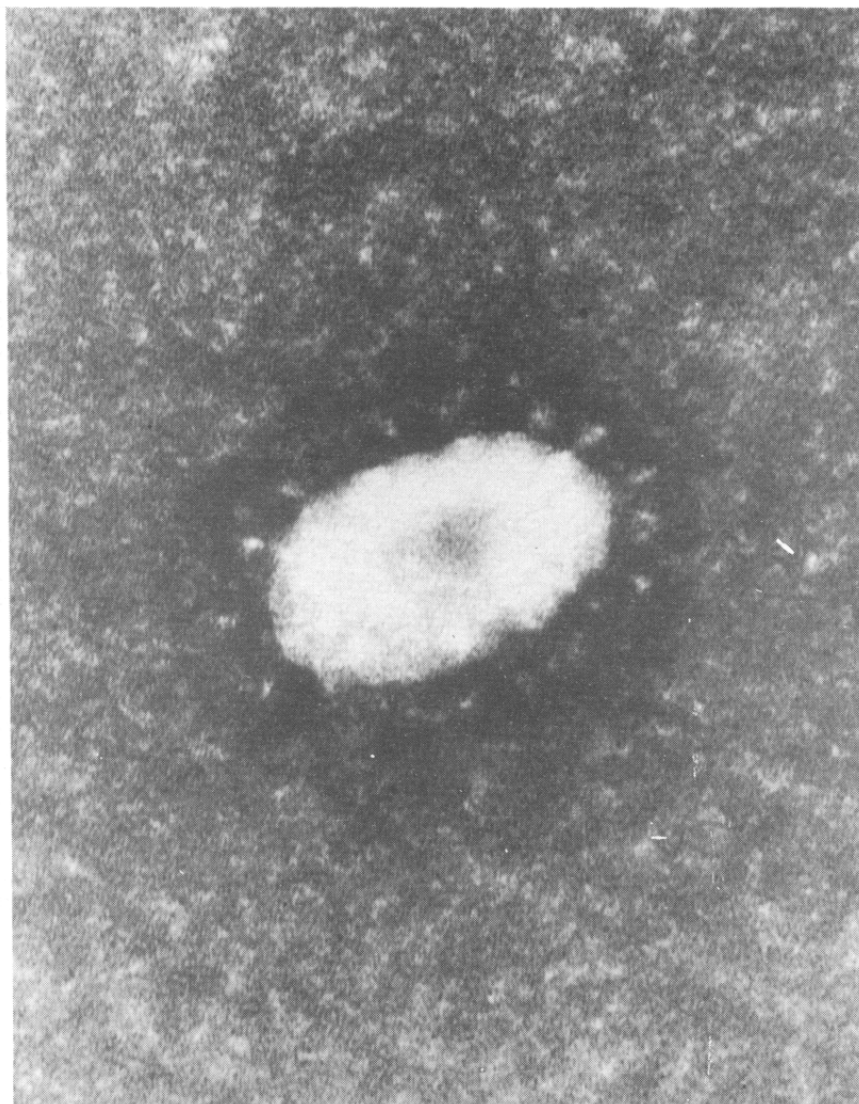
Una observación interesante fue la hecha por Derbyshire *et al.* (34) en que en una granja que había tenido un brote de GTC, a las 3, 4 Y 5 semanas después introdujeron cerdas con sus camadas de un día de edad y se observó que ninguno de los animales fue infectado. Este experimento plantea el concepto de un estado de inmunidad de hato, en el cual los animales que han sido infectados crean una barrera inmune que impide que el virus circulante pueda infectar cerdos de la granja (135).

De acuerdo con Morin *et al.* (94) Y con base en observaciones de campo y experimentales, es muy probable que el cerdo adulto sea el reservorio del virus de la GTC y que el virus se perpetúe a través de pases continuos entre cerdos infectados y susceptibles, siendo en este caso los signos clínicos difíciles de reconocer o ausentes.

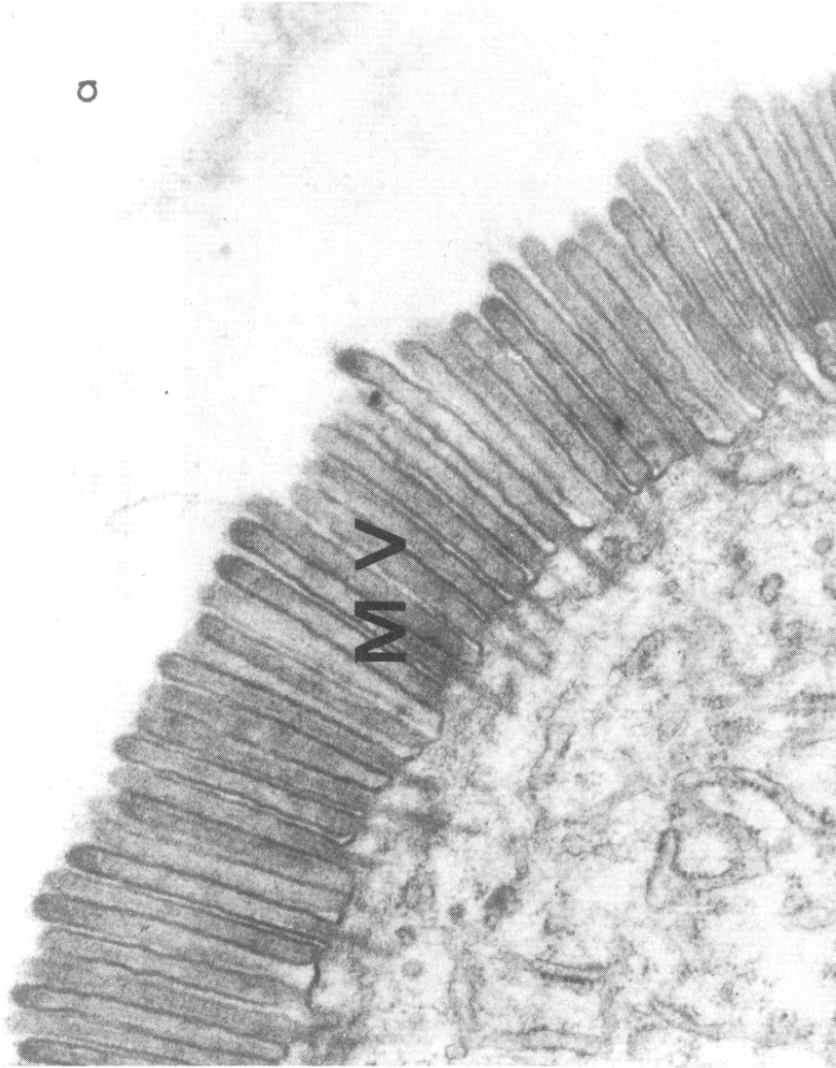
La presencia del virus de la GTC en la pira, se debe a una continua fuente de cerdos susceptibles a la granja, los cuales perpetúan la infección. Estos provienen de un continuo programa de partos o por frecuentes adquisiciones de nuevos cerdos de engorda. Se sospecha que los cerdos de engorda y los grupos de cerdos parcialmente inmunes, en continuos programas de pariciones, constituyen el reservorio para mantener al virus en la población (94). Por este motivo las medidas de control epizootiológico para la GTC deben estar enfocados sobre los cerdos de todas las edades, con estrictos programas de manejo; sin embargo, las medidas requeridas en ocasiones pueden ser difíciles de aplicar en virtud de la organización y tipos de manejo que requiere una granja, los cuales facilitan el mantenimiento y propagación del virus en la población de cerdos.

En relación a otros animales hospedadores del virus, diferentes del cerdo, muchas especies se han inoculado con el virus por vía oral

GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS



FOTOGRAFÍA 1. Microfotografía electrónica del virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos observado con tinción negativa, x 133 000.



FOTOGRAFÍA 3a. Fotografía al microscopio electrónico del ciclo del virus de la GTC (Cepa Texcoco) en células epiteliales intestinales de lechón.

a) Micrografía electrónica de la superficie de una célula epitelial del yeyuno de un lechón normal. Note la dimensión y número de las microvellosidades (MV), x 40 000.

GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS

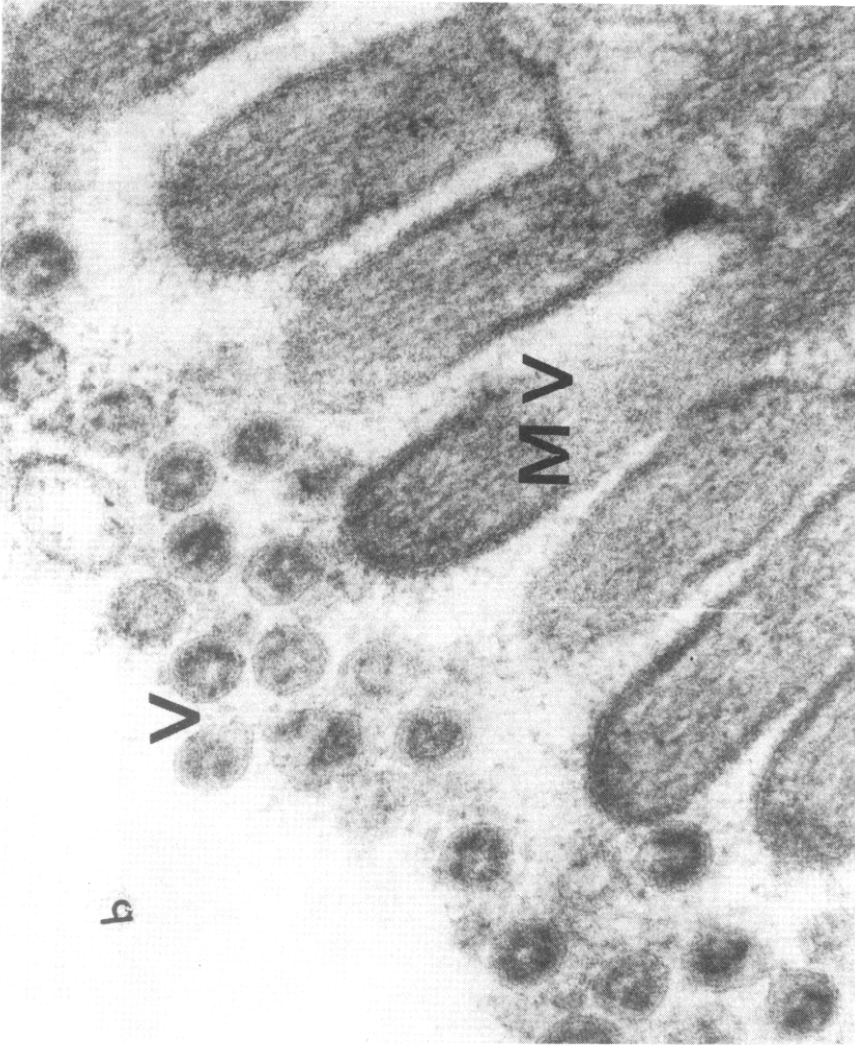
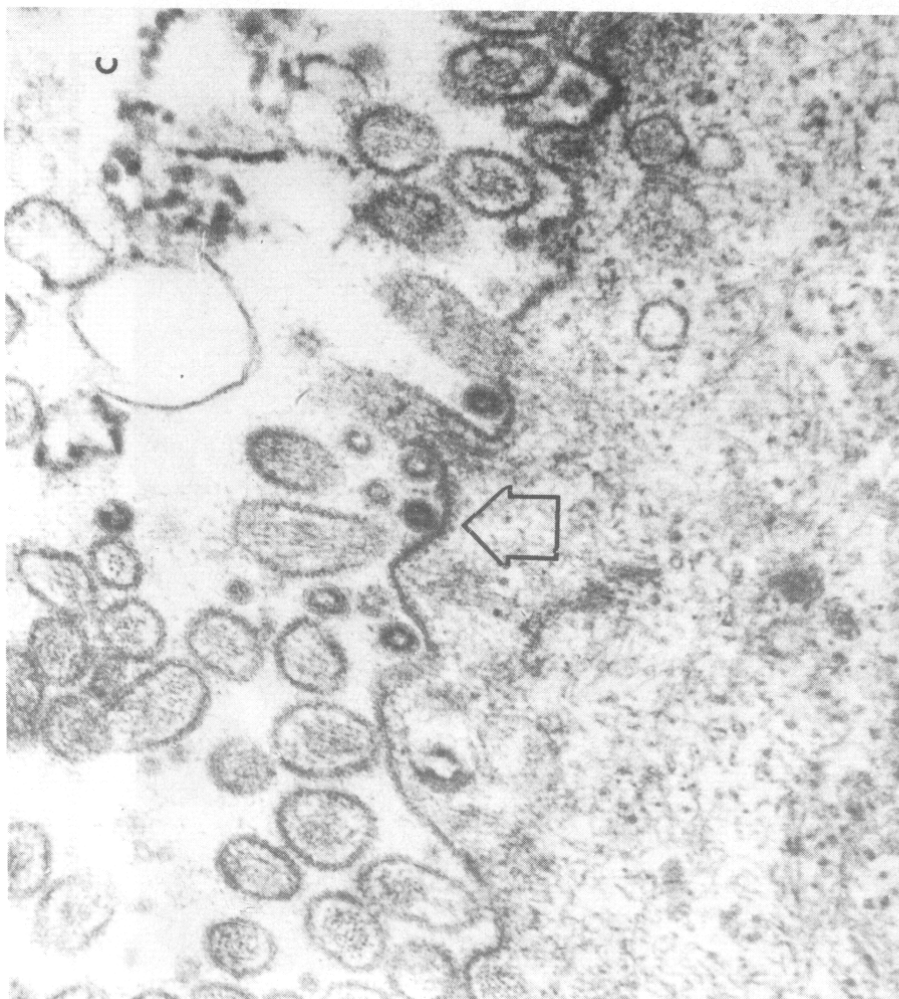
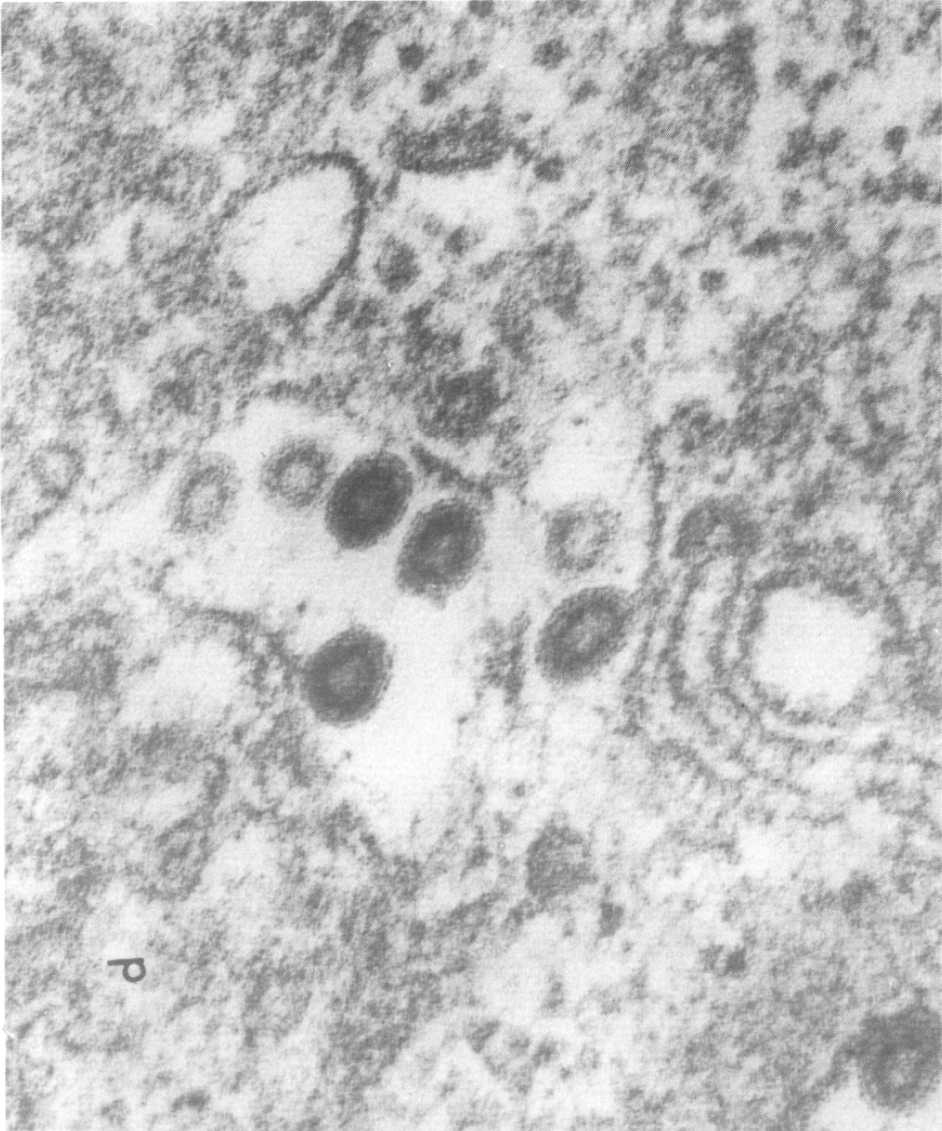


FIGURA 3b. Microfotografía electrónica de la superficie de una célula epitelial del yeyuno de un lechón infectado con virus de la GTC. Note la disminución en longitud de las microvellosidades (MV); en el lumen se demuestran numerosas partículas virales (V) que corresponden a Coronavirus, x 130 000.

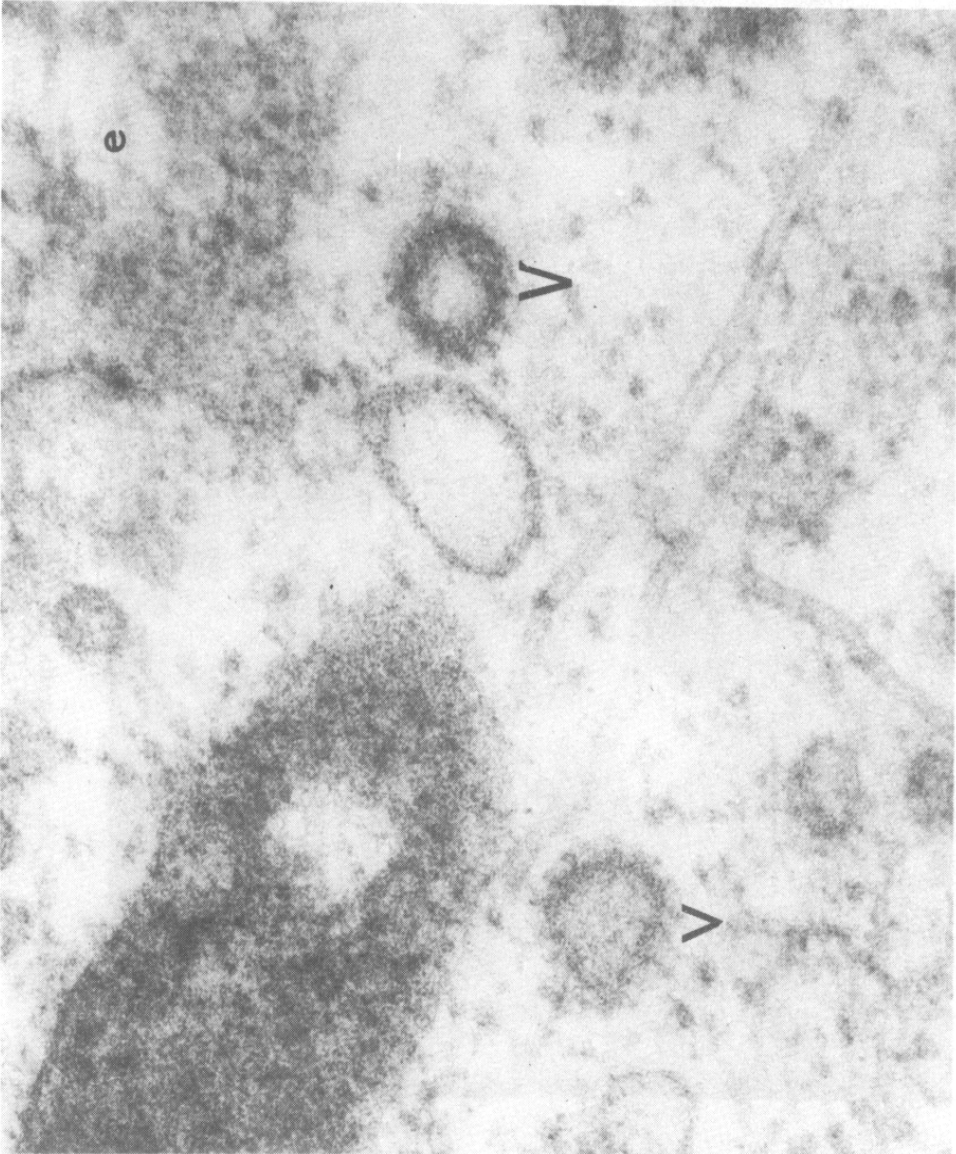


FOTOGRAFÍA 3c. Micrografía electrónica de la superficie epitelial de intestino delgado, infectada con virus de la GTC. Note la aproximación de los virus a la membrana citoplásmica y el aumento de espesor de la misma, así como la insinuación de la formación de una vesícula (flecha), x 60 000.

GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS

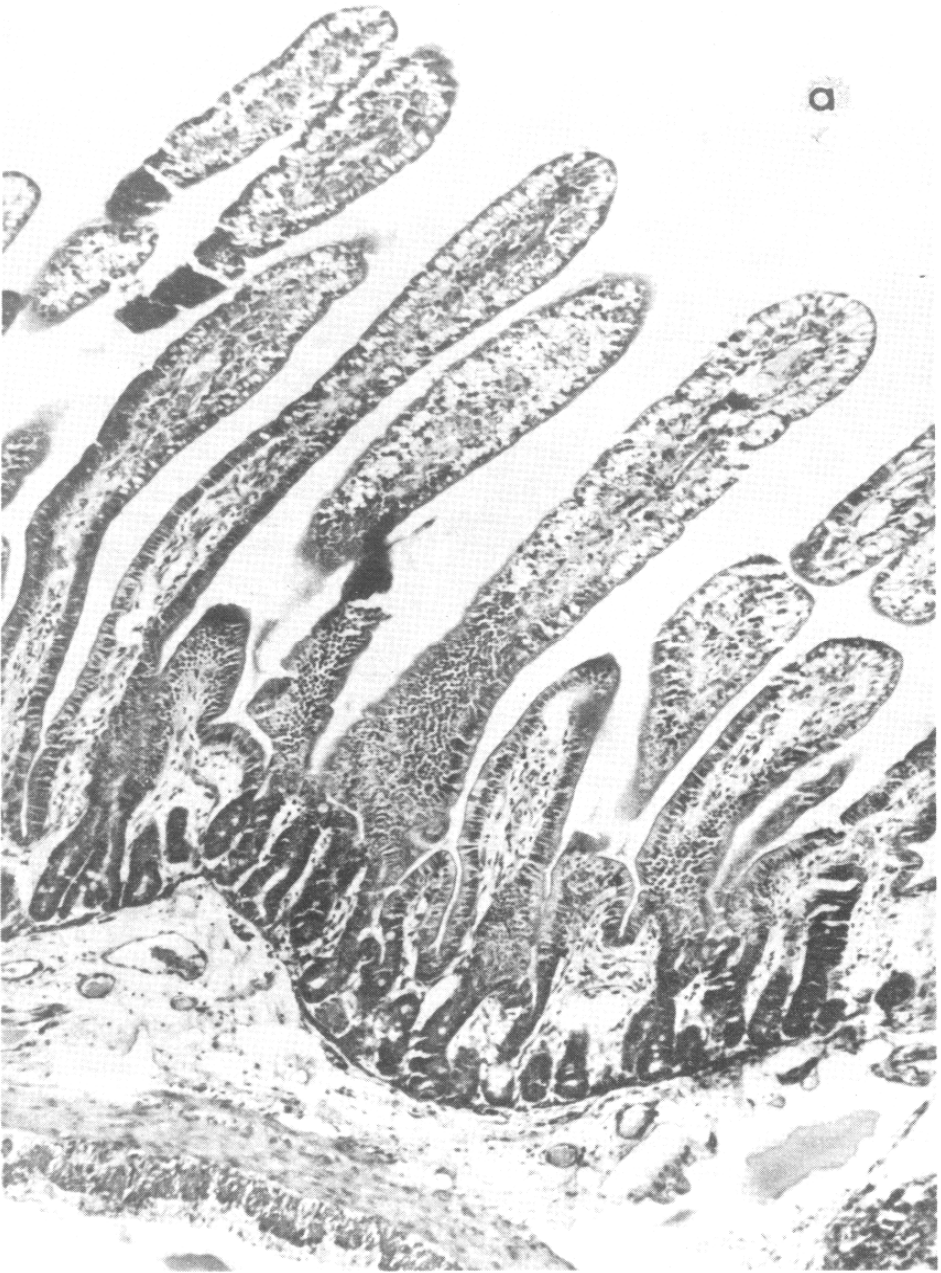


FOTOGRAFÍA 3d. Micrografía electrónica del citoplasma de una célula epitelial infectada con virus de la GTC. Note la vesícula que contiene partículas virales maduras, x 130 000.

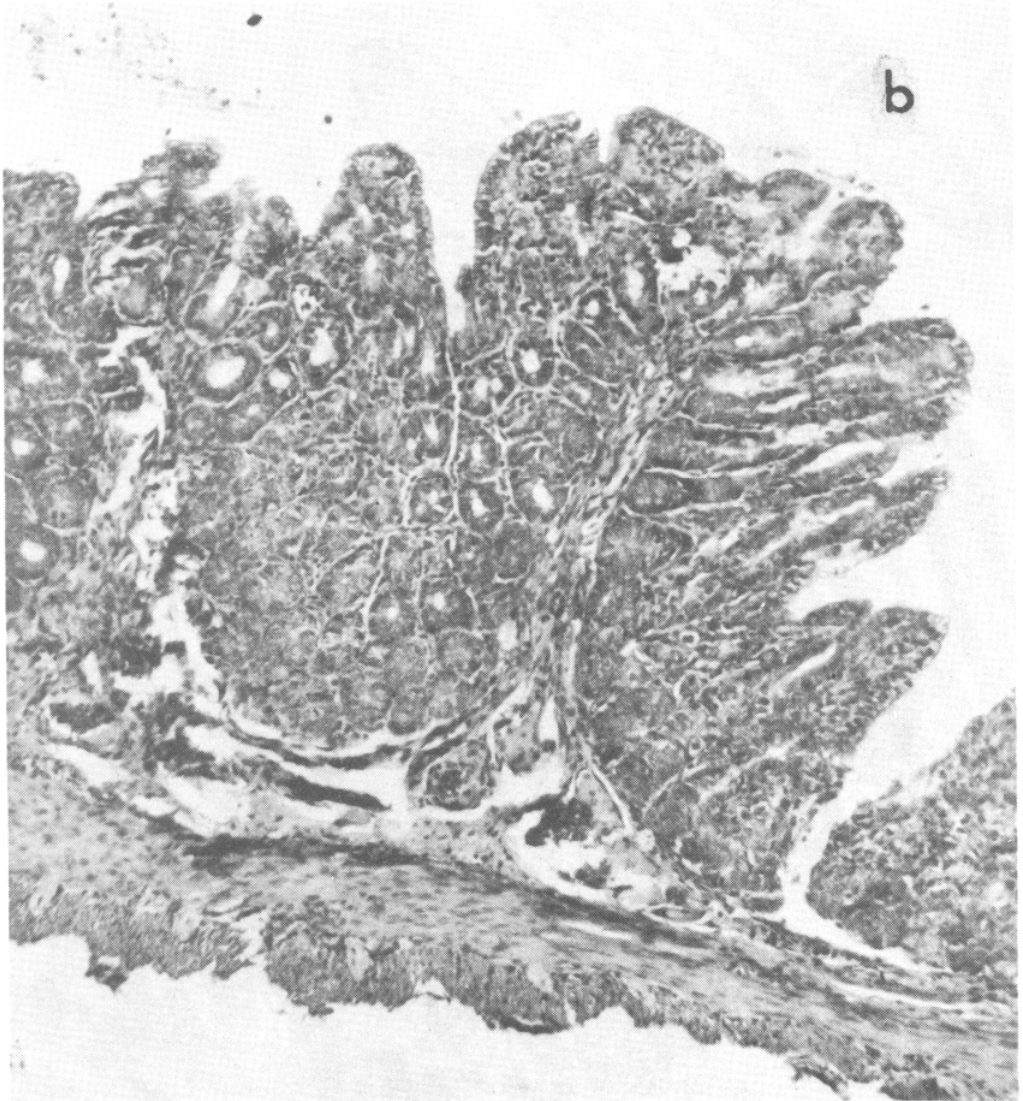


FOTOGRAFÍA 3e. Micrografía electrónica del citoplasma de una célula epitelial infectada con virus de la GTC. Note dos partículas virales (V) que muestran la corona solar, x 140 000.

GASTROENTERITIS TRANSMISIBLE DE LOS CERDOS



FOTOGRAFÍA 4a. Fotografía de corte histológico del yeyuno mostrando las vellosidades intestinales. Intestino normal. Note la longitud de las vellosidades en relación con la profundidad de las criptas de Lieberkuhn, x 160.



FOTOGRAFÍA 4b. Intestino infectado con el virus de la GTC. Note la marcada atrofia de las vellosidades intestinales, así como la fusión de las mismas, x 160.

sin que se produzcan signos clínicos. Se han inoculado humanos, gatos, bovinos, pollos, perros, zorros, cobayos, hámsters, equinos, ratones, conejos, ovinos y estorninos. Se ha demostrado que los zorros y perros, excretan virus durante 15 días postinfección (59); cuando a los gatos y estorninos se les expone al virus, éste es excretado por las heces durante periodos cortos, sin que el virus se multiplique en el intestino. Otros animales, incluyendo a los pájaros, han sido incriminados como portadores mecánicos del virus de una a otra piara, pero no pueden ser clasificados como reservorios del virus (17).

Se ha sugerido que el perro es la mayor fuente de virus de la GTC después de los cerdos. Haelterman (60) inoculó cachorros Mongrel de nueve semanas de edad, logrando recuperar el virus a los siete días postinoculación y además encontró anticuerpos neutralizantes del virus en el suero. Norman *et al.* (96) hicieron un muestreo serológico en 116 perros de edades desde seis semanas hasta perros adultos con objeto de encontrar anticuerpos neutralizantes y llegaron a la conclusión de que los perros habían estado en contacto con el virus de la GTC u otro relacionado antigénicamente. McClurkin *et al.* (80) reportaron que la inoculación con virus de GTC a perros de seis a ocho semanas no produjo signos clínicos, pero que cuando se tomaban heces de los animales y se inoculaban oralmente a lechones de dos días de edad, era posible aislar nuevamente el virus. Por otra parte, Cartwright y Lucas (31) reportaron la presencia de una enfermedad entérica de los perros que clínicamente es semejante a la GTC y hay anticuerpos contra el virus; concluyeron que un virus idéntico o relacionado antigénicamente al de la GTC provocó la enfermedad. Posteriormente, Binn *et al.* (12) aislaron un coronavirus la cepa 1-71 de una enfermedad diarreaica en perros militares en Alemania. Los signos clínicos en los cachorros son muy semejantes a los de la GTC en cerdos, excepto que no hubo mortalidad y desarrollaron anticuerpos neutralizantes para el virus de la GTC y el virus 1-71.

Por otro lado, Larson *et al.* (74) inocularon 14 perros de 4 a 11 días de edad con la cepa Purdue de la GTC. Los animales no desarrollaron signos clínicos ni lesiones en el intestino. Sin embargo, por medio del microscopio electrónico observaron que las células epiteliales del yeyuno tenían virus de la GTC desde las 12 horas postinoculación y los intestinos contenían virus patógeno para los lechones desde las 12 horas hasta los 10 días postinoculación. Estos resultados indican que los perros de una granja, aparentemente sanos, podrían ser una fuente del virus para los cerdos susceptibles. Klemm y Ristic (71) informaron que el virus de la GTC puede adaptar su creci-

miento al intestino delgado de los cachorros y además, que conforme se aumentaron los pases del virus, hubo un incremento en su virulencia de manera que para el pase 17, en animales susceptibles, observaron diarrea severa, deshidratación y debilidad.

5. Muestras serológicas

En diversas partes del mundo se han llevado a cabo muestreos serológicos para determinar la incidencia de hatos o animales infectados con virus de la GTC. Bohl muestreó en Ohio, Estados Unidos, 180 cerdos y el 53.6% tuvieron anticuerpos. En otro estudio en el mismo estado, de 175 cerdos, el 64.1% estaban infectados (17). En Inglaterra, Cartwright (28) reportó que de 100 hatos muestreados, 11 estaban infectados. En Dinamarca, Eskilden (38) muestreó 750 hatos, no encontrando evidencia serológica de infección por GTC. En Alemania, de 317 hatos muestreados, 3 estaban infectados (5) y en Francia, de 213, 20 estaban infectados, lo que correspondió a 924 cerdos en que el 10% tuvieron anticuerpos (24). En Canadá, Gagnon *et al.* (49) obtuvieron 485 muestras de cerdos sacrificados en un rastro y encontraron anticuerpos contra GTC en 19.1 % de los hatos y en el 7.6% de los animales muestreados. En una encuesta serológica hecha en Francia en hatos que habían tenido un brote de GTC reciente, se determinó que el 74% de los cerdos muestreados tenían anticuerpos neutralizantes (160).

X. Prevención y control

Hasta la fecha no se cuenta con vacunas que eviten la aparición de los brotes de GTC, por lo que la prevención en granjas no afectadas se realiza mediante la cuidadosa selección de las hembras y cerdos de reposición, los cuales deben provenir de granjas libres de GTC. Debido a que el virus puede penetrar en una granja llevado por los visitantes, es recomendable el uso de tapetes sanitarios para la desinfección de zapatos o botas; los tapetes deben ser colocados de preferencia a la entrada de la granja y de las salas de maternidad. Otras fuentes de infección pueden ser los perros o gatos procedentes de otras granjas, por lo cual debe impedirse su entrada.

Cuando se ha declarado la enfermedad, es necesario evitar que se difunda el virus a través del personal que realiza el aseo o de los

utensilios. Es por este motivo que se deben establecer las precauciones higiénicas convenientes, tales como la desinfección periódica de los corrales de lactancia y engorda y además se debe evitar, hasta donde sea posible, el contacto entre el personal y los animales enfermos. Ya que los cerdos de engorda probablemente actúen como reservorios, es recomendable que estos animales sean alojados en locales alejados de los parideros. Otra forma de control es la reportada por Bay (7) en que interrumpe los programas de cruzamiento de 1 a 3 meses y la enfermedad desaparece del hato, Este hecho fue confirmado por Saunder (134) el cual observó que en algunas granjas infectadas, un intervalo de dos semanas entre las cruces fue suficiente para controlar la enfermedad.

Con respecto al tratamiento de la GTC en condiciones de campo, se han obtenido resultados poco satisfactorios, especialmente en lechones menores de 10 días de edad. Bay *et al.* (9) reportaron que en lechones enfermos de uno a cinco días de edad, no hubo mejoría cuando utilizaron para el tratamiento la estreptomocina, aureomicina, cloromicetina, circulina, sulfadiazina, sulfataladina y sulfametacina. Whitehair *et al.* (167) observaron cierta mejoría clínica y ganancia de peso en lechones destetados infectados con GTC utilizando sulfatiazol y sufaguanidina, pero el tratamiento con penicilina fue infructuoso. Por otra parte, se han utilizado drogas que inhiben el peristaltismo intestinal como la octina, no obteniéndose resultados benéficos en el tratamiento de la enfermedad (21),

Pensaert (105) utilizó la droga antiviral Amantadina-HCl, que inhibe al virus GTC en cultivos celulares, pero al administrarla a lechones infectados en condiciones de campo, no se encontró ningún efecto curativo. De manera semejante, el empleo de la droga Iso prinosine, tampoco tuvo un efecto preventivo o terapéutico contra la enfermedad (40), Por otro lado, la utilización de una terapia continua e intensiva a base de soluciones de electrólitos en lechones infectados con GTC es de utilidad, puesto que la mortalidad puede ser reducida en grado variable, Haelterman (60) y Noble (95) observaron que la utilización de suero hiperinmune o de sangre completa citratada, administrados por vía oral, dos veces al día, suministra cierta protección, siendo de utilidad tanto profiláctica como terapéutica.

REFERENCIAS

1. Abou-Youssef, M. H., and M. Ristic. Distribution of antibodies to transmissible gastroenteritis virus in serum and milk of sows: Isolation and identification of the immunoglobulin classes of swine serum and milk. *Am. J. Vet. Res.*, 33:975-979, 1972.
2. Ackerman, L. J., L. G. Morehouse, and L. D. Olson. Transmissible gastroenteritis in three-week old pigs: Study of anemia and iron absorption. *Am. J. Vet. Res.*, 33: 115-120, 1972.
3. Allen, W. D., and P. Porter. The relative distribution of IgM and IgA cells in intestinal mucosa and lymphoid tissue of the young unweaned pig and their significance in ontogenesis of secretory immunity. *immunology*, 24:493-501, 1973.
4. Arbuckle, J. B. R. Atrophy of small intestinal villi with particular reference to the pig. *The Veterinary Annual*, editado por C. S. G. Grunsell y F. W. G. Hill, Wright-Scientifica-Bristol, U. K., vol. 17: 123-125, 1977.
5. Bachmann, P. A., T. Hanichen, K. Danner, und Bibrack. Zur Epidemiologie der Übertragbaren Gastroenteritis (TGE) beim Schwein. *Zentr. Veterinaermed. B.* 19; 166-171. 1972.
6. Bachmann, P. A., und R. G. Hess. Versuche zur Entwicklung einer Immunoprophylaxe gegen die übertragbare Gastroenteritis (TGE) der Schweine. II Inununogenitat des Stammes B 1 im Verlauf van Serienpassagen. *Zbl. Vet. Med. B*, 25:52-61, 1978.
7. Bay, W. W. Transmissible gastroenteritis in swine field herd studies. *J.A.V.M.A.*, 120:283-286, 1952.
8. Bay, W. W., L. P. Doyle, and L. M. Hutchings. The pathology and symptomatology of transmissible gastroenteritis. *Am. J. Vet. Res.*, 12: 215-218, 1951.
9. Bay, W. W., L. P. Doyle, and L. M. Hutchings. Some properties of the causative agent of TGE virus. *Am. J. Vet. Res.*, 13:318-321, 1952.
10. Bay, W. W., L. P. Doyle, and L. M. Hutchings. Transmissible gastroenteritis in swine: A study of immunity. *J.A.V.M.A.*, 122:200-202, 1953.
11. Benfield, D. A., E. O. Haeltennan, and T. Burnstein. An indirect fluorescent antibody test for antibodies to transmissible gastroenteritis of swine. *Can. J. Comp. Med.*, 42:478-482, 1978.
12. Binn, L. N ... E. C. Lazar, K. P. Keenan, D. L. Huxsoll, B. S. Marchwicky, and A. J. Strauda. Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea. *Proc. Ann. Meet. US Anim. Health Assoc.*, 78:359-366, 1974.
13. Black, J. W. Diagnosis of TGE by FA: Evaluation of accuracy on field specimens. (*Proc. Ann. Meet. US Animal Health ASOOC.*, 75: 492-497, 1971.
14. Bohac, J, J. B. Derbyshire, and J. Thorsen. The detection of transmissible gastroenteritis viral antigens by immunodiffusion. *Can. J. Comp. Med.*, 39:67-75, 1975.
15. Bohac, J. and J. B. Derbyshire. The demonstration of transmissible

- viral antigen by immunoelectrophoresis and counter-immunoelectrophoresis. *Can. J. Microbiol.* 21:750-753, 1975.
16. Bohac, J., and J. B. Derbyshire. The detection of transmissible gastroenteritis viral antibodies by immunodiffusion. *Can. J. Comp. Med.*, 40: 161-165, 1976.
 17. Bohl, E. H. Transmissible Gastroenteritis. In: *Disease of Swine*, edited by H. W. Dunne, The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 4a. edición. 1975, pp. 168-188.
 18. Bohl, E. H., and T. Kumagai. The use of cell culture for the study of TGE virus of swine. *Proc. Ann. Meet. US Livestock San. Assoc.*, 69: 343-346, 1965.
 19. Bohl, E. H., and R. E. Cross. Clinical and pathological differences in enteric infections in pigs caused by *Escherichia coli* and by transmissible gastroenteritis virus. *An. N. Y. Acad. Sci.*~ 176: 150-156, 1971.
 20. Bohl, E. H., R. K. P. Gupta, F. Olguín. and L. J. Saif. Antibody responses in serum, colostrum and milk of swine after infections or vaccination with transmissible gastroenteritis virus. *Infect. Immun.*, 6:289-301, 1972.
 21. Bohl, E. H., and L. J. Saif. Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: Immunoglobulin characteristics of antibodies in milk after inoculating virus by different routes. *Infect. Immun.*, 1: 23-32, 1975.
 22. Bohl, E. H., G. T. Frederiek, and L. J. Saif. Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: Intramuscular injection of pregnant swine with a modified live virus vaccine. *Am. J. Vet. Res.*, 36:267-271, 1975.
 23. Bohl, E. H., E. M. Kohler, L. F. Saif, R. F. Crass, A. G. Agner, and K. W. Theil. Rotavirus as a cause of diarrhea in pigs. *J.A.V.M.A.*, 172:458-463, 1978.
 24. Boutet, P. J. Contribution al, étude épidémiologique de la gastro-enterite transmissible du porc en Bretagne, *Thèse*, Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, 1977.
 25. Bradburne, A. E., and D. A. J. Tyrrel. Coronavirus in mano *Prog. Med. Virol.*, 13:373-403, 1971.
 26. Butler, D. G., D. G. Gall, M. H. Kelly. Transmissible gastroenteritis: Mechanism responsible for diarrhea in an acute viral enteritis in piglets. *J. Clin. Inves.*, 53: 1335-1342, 1974.
 27. Caletti, E., M. Ristic. and A. A. von Lehmden-Maslin. Serologic detection of a virus of transmissible gastroenteritis of swine and determination of its nucleic acid type. *Am. J. Vet. Res.*, 29: 1603-1612, 1968.
 28. Cartwright, S. F. A cytopathic virus causing a transmissible gastroenteritis of swine. II. Biological and serological studies. *J. Comp. Pathol.*, 76: 95-106, 1966.
 29. Cartwright, S. F. Recovery of coproantibody from piglets infected experimentally with transmissible gastroenteritis. *Proc. 17th World Veterinary Congress. Paris*, 1967, pp. 565-568.
 30. Cartwright, S. F., H. M. Harris, T. B. Blandford, I. Finchman, and M. Gitter. A cytopathic virus causing a transmissible gastroenteritis in swine. I. Isolation and properties. *J. Comp. Pathol.*, 75:387.396, 1965

31. Cartwright, S. F., and M. Lucas,. Vomiting and diarrhea. in dogs. *Vet. Rec.*, 91 :571-572, 1972.
32. Cornelius, L. M., B. E. Hooper, and E. O. Haelterman. Changes in fluid and electrolyte balance in baby pigs with transmissible gastroenteritis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2: 105-113, 1968.
33. Cross, R. F., and E. H. Bohl. Borne criteria for the field diagnosis of porcine transmissible gastroenteritis. *J.A.V.M.A.*, 154: 266.-272, 1969.
34. Derbyshire, J. B., D. M. Jesset. and G. Newman. An experimental epidemiological study of porcine transmissible gastroenteritis. *J. Comp. Pathol.*, 79: 445-449, 1969.
35. Djurickovic, S., and J. Thorsen. Experimental immunization of sows against transmissible gastroenteritis. I. Immunization with a bacteria free suspension of transmissible gastroenteritis virus prepared from the intestines of infected pigs. *Vet. Rec.*, 87:62-63, 1970.
36. Doyle, L. A., and L. M. Hutchings. A transmissible gastroenteritis in pigs. *J.A.V.M.A.*, 108: 257-259, 1946.
37. Dulac, G. C., G. M. Ruckkerbauer, and P. Boulanger. Transmissible gastroenteritis: demonstration of the virus from field specimens by means of cell culture and pig inoculation. *Can. J. Comp. Med.*, 41: 357-363, 1977.
38. Eskilden, A. M. Transmissible gastroenteritis (TGE) hos suin. An oversigt suppleret met agne undersogelser. *Nord. Veterinarmed.*, 23: 143-147, 1971.
39. Estrada Correa, A. Evaluación de diversos métodos empleados en el diagnóstico de la gastroenteritis transmissible de los cerdos. *Tesis*. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, ENEP Cuautitlán, UNAM, 1979.
40. Estrada, A., M. Morales, y A. Morilla. Evaluación de la droga isoprinosine en el tratamiento de la gastroenteritis transmissible de los lechones (GET). En: *Resúmenes de la Reunión Anual de Investigación en Medicina Veterinaria*, México, D. F., 1978.
41. Estrada Correa, A., y A. Morilla González. Gastroenteritis transmissible de los cerdos. En: *Memorias del Primer Curso Latinoamericano de Enfermedades Gastrointestinales del Cerdo*, evento llevado a cabo del 19 al 21 de abril de 1979, ENEP, Cuautitlán, UNAM.
42. Eto, M., T. Ichicara, and S. Watanabe. Outbreak of transmissible gastroenteritis among swine in the Kyushu region. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.*, 15: 16-20, 1962.
43. Ferris, D. H. Where are we headed with TGE? *Illinois Vet.*, 13: 13-16, 1970.
44. Ferris, D. H. Epizootiologic Features of transmissible swine gastroenteritis. *J.A.V.M.A.*, 159: 184-194, 1971.
45. Frederich, G. T., and E. H. Bohl. Local and systemic cell-mediated immunity against transmissible gastroenteritis; an intestinal viral infection of swine. *J. Immunol.*, 116:1000-1004, 1976.
46. Frederich, G. T., E. H. Bohl, and R. F. Crass. Pathogenicity of an attenuated strain of transmissible gastroenteritis virus for newborn pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 165-100, 1976.

47. Fuller, D. A. Field observations of the efficacy of TGE vaccine. *Vet. Med./Small Animal Clin.*, 66: 1206-1208, 1971.
48. Furuuchi, S., Y. Shimizu, and T. Kumagai. Vaccination of newborn pigs with an attenuated strain of transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1401-1404, 1976.
49. Gagnon, A. N., G. C. Dulac, and G. Marsolais. Maladies porcines a etiologie virale dans la province de Quebec. II. Gastro-enterite transmissible. *Can. Vet. J.*, 15:316-318, 1974.
50. Garwes, D. J., and D. H. Pocock. The polypeptide structure of transmissible gastroenteritis virus. *J. Gen. Virol.*, 29:25-34, 1975.
51. Garwes, D. J., D. H. Pocock, and T. M. Wijaszka. Identification of heat-dissociable RNA complexes in two porcine coronavirus. *Nature (London)*, 257:508-510, 1975.
52. Garwes, D. J., D. H. Pocock, and B. V. Pike. Isolation of subviral components from transmissible gastroenteritis virus. *J. Gen. Virol.*, 32: 283-294, 1976.
53. Giles, N., E. O. Borland, O. E. Counter, and E. A. Gibson. Transmissible gastroenteritis in pigs: some observation on laboratory aids to diagnosis. *Vet. Rec.*, 100:336-337, 1977.
54. Goodwin, R. F. W. A wider view of neonatal diarrhea in the pig. *Vet. Rec.*, 100:26-28, 1977.
55. Goodwin, R. F. W., and A. R. Jennings. A highly infectious disease of pigs in East Anglia. *Vet. Rec.*, 70: 111, 1958.
56. Goodwin, R. F. W., and A. R. Jennings. Infectious gastroenteritis of pigs. *Vet. Rec.*, 70:271-272, 1958.
57. Goodwin, R. F. W., and A. R. Jennings. Infectious gastroenteritis of pigs. L The disease in the field. *J. Comp. Pathol.*, 69:87-97, 1959.
58. Goodwin, R. F. W., and A. R. Jennings. Infectious gastro-enteritis of pigs. II. Transmission and neutralization experiments. *J. Comp. Pathol.*, 69: 313-326, 1959.
59. Haelterman, E. L.-Epidemiological studies of transmissible gastroenteritis of swine. *proc. 66th. Ann. Met. Us- Livestock San. Assoc.* 66:305-315, 1962.
60. Haelterman, E. O. Transmissible gastroenteritis of swine. *Proc. 17th. World Vet. Congr., Hannover*, 1: 615-618, 1963.
61. Harada, K. Studies on transmissible gastroenteritis of swine in Japan. *Bull. Off. Int. Epizoot.*, 76:93-103, 1971.
62. Harada, K., T. Kumagai, and J. Sasahara. Cytopathogenicity of transmissible gastroenteritis virus in pigs. *Nat. Inst. Anim. Health Tokyo Quart.*, 3: 166-167, 1963.
63. Harada, K., S. Furuuchi, T. Kumagai, and J. Sasahara. Pathogenicity, immunogenicity and distribution of transmissible gastroenteritis virus, in pigs. *Nat. Inst. Anim. Health Tokyo Quart.*, 9: 185-192, 1969.
64. Hooper, B. E. Comments on the pathogenesis of transmissible gastroenteritis of swine. *J.A.V.M.A.*, 160: 540- 542, 1972.
65. Hooper, B. E., and E. O. Haelterman. Concepts of pathogenesis and passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine. *J.A.V.M.A.*, 149: 1580-1586, 1966.

66. Hooper, B. E., and E. O. Haelterm. Growth of transmissible gastroenteritis virus in young pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 27:286-291, 1966.
67. Huang, W. T., and T. C. Linn. Outbreak of transmissible gastroenteritislike diseases of pigs in Yi Lan Prefecture (Taiwan). *Experimental Report of Taiwan Provincial Veterinary Serum Institute. 1958.*
68. Janowski. H. and H. Golaszewski. Transmissible gastroenteritis of pigs. *Med. Vet. Warsaw.* 17:281-285, 1961.
69. Kelly, M., D. G. Butler, and J. R. Hamilton. Transmissible gastroenteritis in piglets: A model of infantile viral diarrhea. *J. Pediat.*, 80: 925-928, 1972.
70. Kemeny, L. J. Isolation of transmissible gastroenteritis virus from pharyngeal swabs obtained from sows at slaughter. *Am. J. Vet. Res.*, 39:703-705, 1978.
71. Klemm, R. C., and M. Ristic. The effect of propagation of transmissible gastroenteritis (TGE) virus in pups and the lungs of baby pigs on the immunologic properties of the virus. *Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congress*, (abstr.) K11, 1976.
72. Konishi. S., and R. A. Bankowski. Use of fluorescein-labeled antibody for rapid diagnosis of transmissible gastroenteritis in experimentally infected pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 28:937-942, 1967.
73. Labadie, J. P. M. Aynaud, L. Renault, et J. Vaissaire. Gastroentérite transmissible: recherche des anticorps spécifiques par la technique de l'hémagglutination passive. *Bull. Acad. Vet. de France*, 51: 53-60, 1978.
74. Larson, D. J., L. G. Morehouse. R. F. Solorzano, and D. A. Kinden. Transmissible gastroenteritis in neonatal dogs. Experimental intestinal infection with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Veto Res.*, 40: 477-486, 1979,
75. Lee, K. M., M. Moro, and J. Baker. Transmissible gastroenteritis in pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 15:364-367, 1954.
76. Lee, K. M., M. Moro. And J. A. Baker. Transmissible gastroenteritis in pigs. *J.A.V.M.A.*, 124:294, 1954.
77. Maronpot, R. R., and C. K. Whitehair. Experimental sprue-like small intestine lesions in pigs. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 31 :309-316, 1967.
78. McClurkin, A. W. Studies on transmissible gastroenteritis of swine. I. The isolation and identification of a cytopathogenic virus of transmissible gastroenteritis in primary swine kidney cell cultures. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 29:46-56, 1965.
79. McClurkin, A. W., and J. O. Norman. Studies on transmissible gastroenteritis of swine.II. Selected characteristics of cytopathogenic virus common to five isolants from transmissible gastroenteritis. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 30: 190-198, 1966.
80. McClurkin, A. W., S. L. Sark. and J. O. Norman. Transmissible gastroenteritis (TGE) of swine: the possible role of dogs in the epizootiology of TGE. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 31:347.349, 1970.
81. Mengeling, L. Porcine coronavirus: Co-infection of cell cultures with transmissible gastroenteritis virus and hemagglutinating encephalomyelitis, virus. *Am. j. Vet. Res.*, 33:779-783, 1973.

82. Metzger, J. J., C. Baller-Lapierre, and M. Houdayer. Partial inhibition of the humoral immune response of pigs after early postnatal immunization. *Am. J. Vet. Res.*, 39:627-631, 1978.
83. Mishra, N. K., and W. L. Ryan. Ribonucleic acid synthesis in porcine cell cultures infected with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 34: 185-188, 1973.
- 84-. Mocsari, E., and S. S. Stone. Colostral IgA, IgG, and IgM-IgA fractions as fluorescent antibody for the detection of the coronavirus of transmissible gastroenteritis. *Am. J. Vet. Res.*, 39: 1442-1446, 1978.
85. Moon, H. W. Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: A review. *J.A.V.M.A.* 172:443448, 1978.
86. Moon, H. W., L. J. Kemeny, G. Lambert, S. L. Stark, and G. D. Booth. Age dependent resistance to transmissible gastroenteritis of swine. III. Effects of epithelial cell kinetics on coronavirus production and on atrophy of intestinal villi. *Vet. Pathol.*, 12:434-443, 1975.
87. Morales, M. C. Experiencias con el uso de un inmunógeno elaborado a partir de virus vivo para el control de la gastroenteritis transmisible de los cerdos en una granja de producción extensiva. *Tesis* Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, 1979.
88. Morilla González, A. Métodos inmunológicos utilizados en la protección del tracto gastrointestinal de los cerdos. En: *Memorias del Primer Curso Latinoamericano de Enfermedades del Cerdo*. ENEP, Cuautitlán, UNAM, abril, 1979.
89. Morilla, A., and M. Ristic. Immunologic discrepancy between intestinal and cell culture viruses of transmissible gastroenteritis of swine. *Am. J. Vet. Res.*, 31,1533-1538, 1973.
90. Morilla, A., R. Klemm, P. Sprino, and M. Ristic. Neutralization of a transmissible gastroenteritis virus of swine by colostral antibodies elicited by intestine and cell culture-propagated virus. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1011-1016, 1976.
91. Morilla, A., A. E. Ritchie, P. Sprino, and M. Ristic. Comparison of intestinal (Illinois strain) and cell culture-adapted (M-HP strain) viral populations of transmissible gastroenteritis of swine. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 1191-1195, 1977.
92. Morin, M., and L. G. Morehouse. Transmissible gastroenteritis in feeder pigs: Observations on the jejunal epithelium of normal feeder pigs and feeder pigs infected with TGE virus. *Can. J Comp. Med.*, 38:227-235, 1971.
93. Morin, M., L. G. Morehouse, R. F. Solorzano, and L. D. Olson. Transmissible gastroenteritis in feeder swine: Role of feeder swine in epizootiologic features. *Am. J. Vet. Res.*, 36:251-255, 1974.
94. Morin, M., R. F. Solorzano, L. G. Morehouse, and L. D. Olson. The postulated role of feeder swine in the perpetuation of the transmissible gastroenteritis virus. *Can. J. Comp. Med.*, 42:379-384, 1978.
95. Noble, W. A. Methods used to combat transmissible gastroenteritis. *Vet. Rec.*, 76: 1197-1198, 1961.
96. Norman, J O., A. W. Mc Clurkin, and S. L. Stark. Transmissible gastroenteritis (TGE) of swine: canine serum antibodies against and associated virus. *Can. J. Comp. Med.*, 34:115-117,1970.

97. Okaniwa, A., and M. Maeda. Histopathology of transmissible gastroenteritis in experimentally infected newborn piglets. I. Lesions in the digestive tract. *Nat. Inst. Anim. Health Tokyo Quart*, 5: 190-201, 1965.
98. Okaniwa, A., K. Harada, and T. Kaju. Electron microscopy of tissue culture cells infected with swine transmissible gastroenteritis virus. *Nat. Inst. Anim. Health. Tokyo Quart.*, 8: 148-163, 1968.
99. Olguín, F. R. Aislamiento del virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos. *Veterinaria Méx.*, 2:11-16.1970.
100. Olson, D. P., G. L. Waxter, and A. W. Roberts. Small intestinal lesions of transmissible gastroenteritis in gnotobiotic pigs: A scanning electron microscopic study. *Am. J. Vet. Res.*, 34: 1239-1245, 1973.
101. Oshiro, L. S. Coronaviruses. In: *Ultrastructure of animal viruses and bacteriophages*, Edited by: A. J. Dalton y F. Haguenuau, Academic Press, pp. 331, 1973.
102. Parrot, D. M. V. The gut as a lymphoid organ. *Clin. Gastroenterol.*, 5:211-227, 1976.
103. Pehl, K. H. Der Nachweis eines nichtzytopathogenen Stammes der Virus. Gastroenteritis der Ferkel (TGE-Typ) mit Hilfe von Interferenzerscheinungen zwischen diesem Stamm und dem Aujeszkyvirus in Ferkelnieren-Einschichtzellkulturen. *Arch. Exp. Veterinarmed.* 20:909-920 1966.
104. Pehl, K. H., and E. Benndorf. Isolation and properties of a filterable agent causing epidemic gastroenteritis among pigs in Northern Germany. *Arch. Exp. Vet. Med.*, 14:953-967, 1960.
105. Pensaert, M. Concepts and experiments on prevention and control of transmissible gastroenteritis of swine in the light of its pathogenesis. *Bull. Off. Int. Epizoot.*, 76:105-117, 1971.
106. Pensaert, M. B., E. O. Haelterman, and T. Burnstein. Diagnosis of transmissible gastroenteritis in pigs by means of immunofluorescence. *Can. J. Comp. Med.*, 32:555-561, 1968.
107. Pensaert, M. B., E. O. Haeltennan, and T. Burnstein. Transmissible gastroenteritis of swine: virus-intestinal cell interactions. I. Immunofluorescence, histopathology and virus productions in the small intestine through the course of infections. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 31 :321-334, 1970.
108. Pensaert, M. B., T. Burnstein, and E. O. Haelterman. cell cultureadapted SH strain of transmissible gastroenteritis virus of pigs: *In vivo and in vitro studies.* *Am J Vet. Res.*, 31: 771-781, 1970.
109. Phillips, J.J H., S. F. Cartwright, and A. C. Scott. The size and morphology of TGE and vomiting and wasting disease viruses of pigs. *Vet. Rec.*, 88:311-312, 1971.
110. Pike, B. V., and D. J. Garwes. Lipids of transmissible gastroenteritis virus and their relation to those of two different host cells. *J. Gen. Virol.*, 34: 531-535, 1977.
111. Pike, B. V., and D. J. Garwes. The neutralization of transmissible gastroenteritis virus by normal heterotypic serum. *J. Gen. Virol.*, 42:276287, 1979.
112. Pilchard, E. I. Experimental transmission of transmissible gastroenteritis virus by starlings. *Am. J. Vet. Res.*, 26:1177-1179,1965

113. Pocock, D. H., and D. J. Garwes. The influence of pH on the growth and stability of transmissible gastroenteritis virus *in vitro*. *Arch. Virol.*, 49: 239-247, 1975.
114. Porter, P. Intestinal defence in the young pig. A review of the secretory antibody system and their possible role in oral immunization. *Vet. Rec.* 92:658-664, 1973.
115. Porter, P., and W. D. Allen. Immunoglobulin IgA in the urine of conventional and colostrums-deprived hypogammaglobulinaemic pigs. *Immunology*, 17: 789-800, 1969.
116. Pospisil, Z., E. Mesares, and J. Stepanek. Immunofluorescent detection of transmissible gastroenteritis infection in the intestine of piglets. *Zentralbl. Vet. Med.*, 16: 840-1146, 1969.
117. Ramírez Necoechea, R. E. Epizootiología de la gastroenteritis transmisible de los cerdos en México. Trabajo remitido a *Ciencia Veterinaria*, vol. 3, 1979.
118. Ramírez Necoechea, R., y A. H. Fragoso. Experiencias de campo en la utilización de la vacuna de bronquitis infecciosa en un brote de GET. En: *Resúmenes del I Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos y XIII Convención de AMVEC- UAM-X*. 6-10, septiembre. 1977.
119. Reber, E. F. Airborne transmissible gastroenteritis of swine. *Illinois Res.*, 10: 12-13, 1956.
120. Reber, E. F., and C. K. Whitehair. The effect of transmissible gastroenteritis on the metabolism of baby pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 16: 116- 119, 1955.
121. Reber, E. F., and P. D. Beamer. The effect of octin on baby pigs infected with transmissible gastroenteritis virus. *Amer. J. Vet. Res.*, 17:643- 645, 1956.
122. Redman, D. R., E. H. Bohl, and R. F. Cross. Intrafetal inoculation of swine with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 39: 907-911, 1978.
123. Reyes, J.J. Resultados de la utilización de un conjugado fluorescente contra bronquitis infecciosa de las aves frente al virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos, *Tesis*, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1976.
124. Reynolds, D. J., D. J. Gawers, and C. J. Gaskell. Detection of transmissible gastroenteritis virus neutralizing antibody in cats. *Arch. Virol.*, 55: 77-86, 1977.
125. Ristic, M. Transmissible gastroenteritis of swine. *Illinois Res.*, 10: 12-13, 1968.
126. Ristic, M., K. Sibinovic, S. Sibinovic, E. J. Ruitenbergh, and J. O. Alberts. Bentonite agglutination.inhibition test for transmissible gastroenteritis virus of swine. *Am. J. Vet. Res.* 27: 1345-1349, 1966.
127. Ristic, M., and M. H. Abou-Youssef. Comments on the immunology of transmissible gastroenteritis. *J.A.V.M.A.*, 160:549-553, 1972.
128. Ritchie, A. E., and J. O. Norman. Characterization of two replicating agents form stock cultures of transmissible gastroenteritis (TGE) of pigs. *Bact. Proc.*, 1968: 161, 1968.

129. Ruitenberg, E. J. M. Ristic. and A. Lehmden-Maslin. Characterization and development in tissue cells of a virus of transmissible gastroenteritis of swine. *Cornell Vet.*, 59:76-89, 1969.
130. Saif, L. J., and E. H. Bohl. Immunoglobulin classes of antibodies in milk of swine after intranasal exposure to pseudorabies virus or transmissible gastroenteritis virus *Infect. Immun.* 16:961-966. 1977.
131. Saif, L. J., E. H. Bohl, and E. M. Kohler. Immune electronmicroscopy of transmissible gastroenteritis virus and rotavirus (reovirus like agent) of swine. *Am J Vet. Res.*, 38: 13-20. 1977.
132. Saif, L. J. and E. H. Bohl. Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: Immunoglobulin classes of milk antibodies after oral. intranasal inoculation of swine sows with live low cell culture-passaged virus. *Am. J. Vet. Res.*, 40: 115-117, 1979.
133. Sasahara, J., K. Harada, S. Hayashi, and M. Watanabe. Studies on transmissible gastroenteritis in pigs in Japan. *Jap. Vet. Sci.* 20: 1.6, 1958.
134. Saunders, C. N. Transmissible gastroenteritis. *Vet. Rec.*, 76: 1504.1506, 1964.
135. Schwabe, C. W. Ecological study of disease. In: *Veterinary Medicine and Human Health*. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, USA, 2a. edición, pp. 160-228, 1969.
136. Shanks., P. L. Diarrhea in pigs. *Vet. Rec.* 65: 109-110. 1953.
137. Sheffy, B. E. Characterization of transmissible gastroenteritis virus. *Proc. 69th. Ann. Meet. US Livestock San. Assoc.*, 69:351-360, 1965.
138. Shimizu, M. and Y. Shimizu. Demonstration of cell-mediated immunity in pigs infected with transmissible gastroenteritis virus by lymphocyte proliferation assay. En: *Proc. 8th. Meet. Jpn. Soc. Vet. Sci.* ,15, 1977.
139. Shimizu. M., and Y. Shimizu. Demonstration of cytotoxic lymphocytes to virus-infected target cells in pigs inoculated with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 40:208-213, 1979.
140. Sabinovic, K., M. Ristic. S. Sabinovic, and J. Alberts. Bentonite agglutination test for transmissible gastroenteritis of swine. *Am. J. Vet. Res.*, 27: 1339-1344, 1966.
141. Smith, H. C. Advances made in swine practice. IX. Transmissible gastroenteritis. *Vet. Med.*, 51 :425-440, 1956.
142. Solorzano, R. F., M. Morin, and L. G. Morehouse. The use of immunofluorescent techniques for the laboratory diagnoses of transmissible gastroenteritis of swine. *Can. J. Comp. . Med.* , 42:385-391. 1978.
143. Sprino, P. J., A. Morilla, and M. Ristic. Intestinal immune response of feeder pigs to infection with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J Vet. Res.*, 37: 171-175, 1976.
144. Stone, S. S., S. L. Stark, and M. Phillips. Transmissible gastroenteritis in neonatal pigs: Intestinal transfer of colostral immunoglobulins containing specific antibodies. *Am. J. Vet. Res.*, 35:339-345, 1974.
145. Stane, S. S., L J. Kemeny, R. D. Woods, and M. T. Jensen. Efficacy of isolated IgA, IgG, and IgM (A) to protect neonatal pigs against the coronavirus of transmissible gastroenteritis. *Am. J. Vet. Res.*, 38: pp. 1285-1288, 1977.

146. Tajima, M. Morphology of transmissible gastroenteritis virus in pigs *Arch. Ges. Virusforsch.*, 29: 105-108, 1970.
147. Tamoglia, T. W. Present status of products available for me against transmissible gastroenteritis, *J.A.V.M.A.*, 160:554-558, 1972.
148. Tamoglia, T. W., and S. K. Hanson. Transmissible gastroenteritis or swine. Efficacy assay of an intramammary use vaccine. *Dev. Biological Standardization*, 33: 404-409, 1976.
149. Thake, D. C. Jejunal epithelium in transmissible gastroenteritis of swine. An electron microscopic and histochemical study. *Am. j. Pathol.*, 53: 149-168, 1968.
150. Thake, D. C., H. W. Moon, and G. Lambert. Epithelial cell dynamics in transmissible gastroenteritis of neonatal pigs. *Vet. Pathol.*, 10: 330-334, 1973.
151. Thorsen, J., and S. Djurickovic. Experimental immunization of sows with cell-cultured TGE virus. *Can. j. Comp. Med. Vet. Sci.*, 34: 177- 180, 1970.
152. Thorsen, J., and S. Djurickovic. Experimental immunization of sows with inactivated transmissible gastroenteritis (TGE) virus. *Can. J. Comp. Med.*, 35:99-102, 1971.
153. Torres, M. A. *Annual Progress Report to NC-62 Tech. Com. Meet.*, Lincoln, Nb., Oct. 3-4, 1973.
154. Torres, M. A. Porcine rotavirus. *Proc. 19th. Annual George A. Young, Conference and 18th. Annual Nebraska SP6 Conference*, Lincoln, Nebraska, USA, 1978.
155. Trapp, A. L., V. L. Sanger, and E. Stalnaker. Lesions of the small intestinal mucosa in transmissible gastroenteritis-infected germfree pigs *Am. J. Vet. Res.*, 27:1695-1702, 1966.
156. Tzipori, S., and H. Williams. Diarrhea in piglets inoculated with rotavirus *Aust. Vet. J* 54: 188-192, 1978.
157. Underdahl, N. R., C. A. Mebus, E. L. Stair, and M. J. Twiehaus. The effect of cytopathogenic transmissible gastroenteritis-like viruses and *Escherichia coli* on germ-free pigs. *Can. Vet. j.*, 13:9-16, 1972.
158. Underdahl, N. R., C. A. Mebus, E. L. Stair, M. B. Rhodes L. D. McGill, and M. J. Twiehaus. Isolation of transmissible gastroenteritis virus from lungs of market weight swine. *Am. j. Vet. Res.*, 35:1209. 1216, 1974.
159. Underdahl, N. R., C. A. Mebus, and A. Torres-Medina. Recovery of transmissible gastroenteritis virus from chronically infected experimental pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 36: 1473-1416, 1975.
160. Vannier, P. H., J. P. Tillon, J. M. Aynaud, et L. Mallory. Gastroenterite transmissible du porc: application de la séroneutralisation au diagnostic et a l'épidémiologie de la maladie. *Rec. Med. Vet.*, 153: 103-108, 1977.
161. Velázquez, A., y F. Olguín. Atenuación del virus de gastroenteritis transmisble (cepa Alma). En: *Resúmenes del I Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en Cerdos*, UAM-X, 6 al 10 de septiembre, 1977, México, D. F.
162. Vishnaykov, S. I., and C. A. Crosheva. Infectious gastroenteritis in pigs. *Veterinaria (Moscu)*, 3:37-40. 1961.

163. Wagner, J. E. P. D. Beamer, and M. Ristic. Electron microscopy of intestinal epithelial cells of piglets infected with a transmissible gastroenteritis, virus. *Can. J. Comp. Med.*, 37:177-188, 1973.
164. Wallace, L. J., and C. K. Whitehair. Influence of porcine transmissible gastroenteritis on chlortetracycline blood values. *J.A.V.M.A.* , 147:952-957, 1965.
165. Waxler, G. L. Lesions of transmissible gastroenteritis in the pig as determined by scanning electron microscopy. *Am. J. Vet. Res.* 33: 1323-1328, 1972.
166. Welter, C. J. TGE of swine. I. Propagation of virus in cell culture and development of a vaccine. *Vet. Med. Small Animal Clin.* ,60: 1054-1058, 1965
167. Whitehair, C. K., R. H. Grummer, P. H. Phillips, G. Bohnstedt, and S. H. McNutt. Gastroenteritis in pigs. *Cornell Vet.*, 38:23-39, 1948.
168. Whitehair, C. K., A. B. Watts, and O. B. Ross. Urea, NPN and blood- sugar values of baby pigs exposed to transmissible gastroenteritis. *J. Anim. Sci.*, 9:672.675, 1950.
169. Wilson, M. R. Immunologic development of the neonatal pig. *J. Animal Sci.*, 38: 1018-1021, 1974.
170. Witte, K. H. Micro-color test for assay of transmissible gastroenteritis virus neutralizing antibodies. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 33: 171-176, 1971.
171. Witte, K. H., and B. C. Easterday. Isolation and propagation of the virus of transmissible gastroenteritis in various pigs cells cultures. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 20:327-350, 1967.
172. Witte, K. H., and B. C. Easterday. The stained monolayer (SM) test. A color test in disposable plastic trays for the titration of transmissible gastroenteritis virus and neutralizing antibodies. *Am. J. Vet. Res.*, 29: 1409-1417, 1968.
173. Witte, K. H., K. Tuch, H. Dubenkropp, and C. Walther. Antigenic relationship between the viruses of feline infectious peritonitis (FIP) and transmissible gastroenteritis (TGE) of pigs. *Berliner und munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 90:396-401, 1977.
174. Woods, R. D. Leukocyte-aggregation assay for transmissible gastroenteritis of swine. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1405-1408, 1976.
175. Woods, R. D. Leukocyte migration-inhibition procedure for transmissible gastroenteritis viral antigens. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 1267.1269, 1977.
176. Woods, R. D. Humoral and cellular responses in swine exposed to transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 40: 108-110, 1979.
177. Yusken, J. W., P. Ho, D. F. Reber, and H. W. Morton. The effect of infecting newborn pigs with TGE virus. *Am. J. Vet. Res.*, 20:585-588, 1959.