

# INFECCIONES MIXTAS DEL APARATO RESPIRATORIO

C. PIJOAN ACUADÉ, M.V.Z., Dip. Bact. (Lond.), Ph.D.

*División de Ciencias Biológicas  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales Cuautitlán Universidad  
Nacional Autónoma de México*

I. Introducción	216
II. Mecanismos de defensa de las vías respiratorias profundas	216
1. Mecanismos de remoción	217
a) El aparato mucociliar	217
b) Transporte por macrófagos	217
2. Mecanismos de inactivación	218
a) Substancias bactericidas	218
b) Interferón	218
c) Fagocitosis por macrófagos alveolares	218
d) Papel de la IgA en la fagocitosis	218
e) Lisis inmune	219
III. Mecanismos de patogenicidad de los microorganismos	219
1. Adherencia a epitelios	220
2. Multiplicación <i>in vivo</i>	221
3. Resistencia a mecanismos de defensa	221
4. Clasificación de microorganismos de acuerdo a su patogenicidad	222
a) Patógenos primarios	222
b) Patógenos secundarios	222
IV. Los microorganismos secundarios y su patogenicidad	223
1. Influencia del medio ambiente	223
2. Influencia de infecciones por otros microorganismos	223

a) Historia de las infecciones mixtas	224
b) Algunos ejemplos de infecciones mixtas	225
e) Mecanismos de patogenicidad en infecciones mixtas	226
V. Conclusiones	227
Referencias	228

## I. Introducción

Las infecciones respiratorias de los animales domésticos representan en la actualidad uno de los mayores renglones de pérdidas económicas de la industria pecuaria de México. Estas infecciones son de carácter agudo o crónico, siendo las últimas más importantes hoy en día, por su difícil diagnóstico y tratamiento. Con gran frecuencia dichas infecciones son debidas a varios microorganismos que actúan en forma mixta y secuencial. Comúnmente, las infecciones se estructuran con la secuencia:

### Factores ambientales - Virus - Organismos intermedios ~ Bacterias

En este tipo de secuencia, el "organismo intermedio" está representado por un micoplasma o una clamidia, y la infección sólo se desencadena cuando los factores ambientales son adversos.

Para poder comprender los mecanismos de patogenicidad de estas infecciones, es conveniente revisar someramente los mecanismos de defensa de las vías respiratorias profundas. Una descripción más general de dichas defensas fue publicada anteriormente (54).

### II. Mecanismos de defensa de las vías respiratorias profundas

Los microorganismos que logran penetrar hasta las porciones profundas del pulmón, se encuentran fundamentalmente con dos sistemas defensivos: por un lado, existen una serie de mecanismos que tienden a remover las partículas extrañas y por otro lado, un grupo de substancias químicas y de células fagocitarias que inactivan a los microorganismos inhalados. Los dos sistemas trabajan en conjunción pero son independientes uno del otro.

## 1. *Mecanismos de remoción*

### a) *Aparato mucociliar*

La remoción rápida de partículas inhaladas corre fundamentalmente a cargo del aparato mucociliar (19). Además, hay transporte de los espacios intersticiales periféricos del lóbulo a los bronquiolos terminales; de los mismos espacios intersticiales a sitios periarteriolares, perivenosos, subpleurales y paraseptales y de ahí, por conductos linfáticos, a los nódulos linfáticos y a órganos reticuloendoteliales distantes (20).

Así vemos que hay dos sistemas de transporte. Por un lado, el aparato mucociliar compuesto del epitelio ciliado traqueobronquial que termina en el bronquiolo terminal y el moco traqueobronquial compuesto por una capa externa espesa y dura, y una interna muy fluida y móvil. Por otro lado, un sistema de remoción mucho más lento que lleva a las partículas impactadas en el alveolo al sistema arteriovenoso.

### b) *Tramparte por macrófagas*

Las partículas fagocitadas por los macrófagos alveolares también son transportadas hacia afuera del alveolo, tanto por vía del aparato mucociliar hasta el esófago y su eventual destrucción en el estómago e intestino, como hacia la sangre y su destrucción ya sea por lisis inmune o fagocitosis (20).

Los mecanismos de transporte a nivel alveolar, dependen de tres características de la anatomía pulmonar: el epitelio alveolar, la red del septo y los caminos de drenaje linfático del alveolo. El alveolo está compuesto de tres tipos de células: la célula tipo 1, que forma la barrera principal entre el alveolo y la red capilar. Su destrucción se asocia con la presencia de edema pulmonar (78). La célula tipo 2 que es de tipo secretor y es responsable de producir el surfactante que recubre la superficie del alveolo. Este surfactante, compuesto de dipalmitoil-lecitina, mantiene la estabilidad de la superficie alveolar, previniendo la atelectasis y el colapso pulmonar. Además, recubre las partículas inhaladas y las prepara para su fagocitosis (36); La célula tipo 3 es el macrófago alveolar, que se discutirá en detalle más adelante.

## 2. *Mecanismos de inactivación*

Una parte muy importante de la defensa pulmonar corre a cuenta de estos mecanismos, que son los responsables de inactivar a los microorganismos inhalados.

### a) *Substancias bactericidas*

El moco traqueobronquial está compuesto de una serie de substancias bactericidas. Entre éstas se cuentan la lisozima, que destruye las paredes celulares de bacterias Gram positivas, la B lisina y la lactoferrina (45). Existen además substancias capaces de inactivar bacterias Gram negativas, como la *Pasteurella multocida*, cuya naturaleza química exacta no se conoce (57). Sin embargo, no todas las especies animales tienen substancias, y así por ejemplo, los bovinos tienen poca o ninguna lisozima (46).

### b) *Interferón*

Se ha detectado la presencia de interferón en el moco traqueobronquial (45), en los macrófagos alveolares (1) y en los linfocitos (10). Como se sabe, esta substancia impide la infección viral a las células que la poseen.

### c) *Fagocitosis por macrófagos alveolares*

Las fagocitosis y la posterior destrucción de bacterias y virus por los macrófagos, representa el más importante mecanismo de inactivación que posee el pulmón. Los macrófagos tienen menor capacidad fagocitaria que los polimorfonucleares, pero éstos no se encuentran normalmente en el pulmón. Además los macrófagos alveolares tienen menor capacidad fagocitaria que otros macrófagos, tales como los peritoneales (13). Por otro lado, los macrófagos alveolares contienen mayor cantidad de fosfatasa ácida, lisozima y lipasa (9), que son las enzimas bacteriolíticas más importantes de estas células. Además de estas substancias, los macrófagos tienen glucuronidasa, catepsina, ribonucleasa ácida y esterasa, que también tienen actividad bactericida.

### d) *Papel de la IgA en la fagocitosis*

Se ha demostrado que en algunos casos, la fagocitosis, de microorganismos (especialmente micoplasmas) sólo se lleva a cabo en presencia

de suero hiperinmune, sugiriendo el papel indispensable de los anticuerpos en este proceso (30, 33). Existen dudas sobre la necesidad de los anticuerpos en el proceso, pero, de ser necesarios en la fagocitosis *in vivo*, en el caso del pulmón estos anticuerpos son de la clase IgA (anticuerpos secretorios), pues los niveles de IgG a nivel alveolar son mínimos. La IgA parece tener un papel mucho más importante al prevenir la adherencia de los microorganismos a sus receptores en los epitelios respiratorios.

e) *Lisis inmune*

No está claro si se puede llevar a cabo una lisis mediada por complemento a nivel pulmonar, pues por un lado, las cantidades de complemento en el pulmón normal son mínimas (45) Y por otro, la IgA sólo puede fijar el complemento en presencia de properdina directamente a partir de 0'3 (21). Por otro lado la IgA parece combinarse con la lisozima (2) y la lactoferrina (42) para ejercer una acción antibacteriana.

De los dos mecanismos generales de defensa descritos (remoción e inactivación), el segundo parece ser de mucha mayor importancia práctica. En efecto, Green y Kass (18) usando bacterias marcadas con P32 demostraron que la desaparición de bacterias del aparato respiratorio se debe fundamentalmente a fagocitosis y lisis, más que a mecanismos de transporte.

### III. Mecanismos de patogenicidad de los microorganismos

Para que un microorganismo logre salvar las barreras de defensa y establecerse en su huésped, debe de presentar las siguientes características :

- 1) Sobrevivir y adherirse a epitelios.
- 2) Multiplicarse *in vivo*.
- 3) No estimular los mecanismos de defensa, o inhibirlos.
- 4) Dañar al huésped.

De estas cuatro condiciones la primera y la segunda son de gran importancia en el establecimiento de la infección, mientras que las últimas son de importancia en la duración y manifestación de la enfermedad (67).

### 1. Adherencia a epitelios

La adherencia a epitelios es una de las facultades indispensables para un patógeno. La adherencia, permite la primocolonización de la superficie epitelial y la estructuración del primer foco de infección; sin esta adherencia, la bacteria es rápidamente eliminada por las barreras de defensa del huésped. Esta adherencia requiere por parte del microorganismo de las siguientes características:

- a) La existencia de un receptor para la célula.
- b) Habilidad para sobrevivir en competencia con la microflora normal.

La mayoría de los patógenos infectan epitelios específicos para los que tienen receptores (59). Esta adherencia se hace por contacto de superficies mediante receptores especializados. Estos receptores varían mucho. En *Mycoplasma pneumoniae* existe una proyección estructural especializada (57). En *E. coli* se asocia frecuentemente con la existencia del antígeno K 88, característico de algunas cepas enteropatógenas (27). En *Vibrio cholerae* existen dos receptores especializados, uno que se inhibe con L-fucosa -indicando que el receptor celular al que se adhiere, está, formado por este azúcar- y otro que no es inhibido por dicho compuesto (17).

Frecuentemente, al adherirse a epitelios ciliados *in vitro*, tal como el traqueobronquial, los microorganismos producen ciliostasis. Esto se ha reportado en varios micoplasmas de cerdo (47), en *Mycoplasma sp.* grupo 18 (antes *Mycoplasma mycoides* var. *capri*) (7) y en *Ureoplasma sp.* (70). El defecto ciliostático de los micoplasmas se debe a la producción de peróxido de hidrógeno (49, 50); lo que explica que esta lesión no se vea *in vivo*, donde la catalasa celular se encarga de neutralizar este producto. Los ureoplasmas probablemente causan ciliostasis *in vitro* por la acumulación de amoniaco, que alcaliniza el medio. Esta alcalinización también se neutraliza *in vivo*.

Otros microorganismos, como *Bordetella pertussis*, se adhieren al epitelio traqueal pero no causan ciliostasis (28) Otros patógenos respiratorios, tales como *Pasteurella multocida*, no se adhieren al epitelio traqueobronquial (Pijoan y Ochoa - datos sin publicar). Esto es bastante sorprendente, y sugiere que la adhesión de este microorganismo ocurre probablemente a nivel ~alveolar.

Algunos microorganismos patógenos, como *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* y las cepas enteropatógenas de *E. coli* (27.), nunca penetran más allá de la superficie epitelial donde se adhie-

ren, produciendo su enfermedad por medio de toxinas. En otros casos, los microorganismos penetran a las células epiteliales superficiales pero no avanzan más y al reproducirse infectan células epiteliales vecinas, produciendo zonas de destrucción. Éste es el caso de *Shigella sp.* (73) en la disenteria humana, y de algunas cepas de *E. coli* de cerdos (70). No se conocen patógenos respiratorios con este tipo de invasión. Por último, algunos microorganismos penetran a los tejidos subepiteliales desde donde pueden o no generalizarse en el organismo. Tal es el caso de *Streptococcus pyogenes* (44) que parece penetrar por medio de sus toxinas. Este tipo de infección es característico de las salmonelas y de algunas cepas de *E. coli* que producen enteritis en becerros (68).

Con frecuencia los patógenos respiratorios se unen no sólo al epitelio traqueal, sino también a tejidos de otro origen. Tal es el caso de *Mycoplasma hyorhinis* en tejido renal (51) y de *Bordetella pertussis* en fibroblastos (28).

Por último, la competencia de la microflora normal debe tomarse en cuenta. La microflora normal del árbol respiratorio impide la colonización por estafilococos (4), estreptococos del grupo A (59) y coliformes (69). La eliminación de esta flora normal por un exceso de antibióticos puede traer consigo la proliferación de patógenos como *Candida albicans* (76).

## 2. Multiplicación in vivo

Una vez que el microorganismo se ha logrado adherir, es indispensable que se pueda reproducir. Para esto, debe ser capaz de multiplicarse con los nutrientes y en el medio ambiente bioquímico del huésped. Los patógenos intracelulares facultativos, así como los intracelulares obligados, con frecuencia se reproducen dentro de los mismos macrófagos que los fagocitan. Esto se ha demostrado en cepas patógenas de *Brucella abortus* (6) y en una variedad de virus patógenos respiratorios (1), así como en algunos hongos, tales como *Coccidioides immitis* (35) o *Candida albicans* (37).

## 3. Resistencia a mecanismos de defensa

Además de lo anterior, para lograr establecer una infección, el microorganismo necesita resistir una serie de sustancias químicas, anticuerpos, fagocitos y células inmunocompetentes que representan

los mecanismos de defensa del huésped. La interacción entre el huésped y el microorganismo puede ir desde la destrucción del agente, hasta la subyugación total de las defensas del huésped. Más comúnmente, sobre todo en infecciones crónicas, se establece una especie de simbiosis' por lo cual el microorganismo continúa vivo, pero su número es controlado por el huésped.

#### 4. Clasificación de microorganismos de acuerdo a su patogenicidad

De acuerdo a su patogenicidad, los microorganismos se pueden dividir en dos grandes grupos: patógenos primarios y patógenos secundarios (55).

##### a) *Patógenas primarios*

Son aquéllos capaces de producir, por si solos, enfermedad en el huésped normal. Estos agentes son la excepción más que la regla entre los patógenos, y se pueden dividir en cuatro grupos:

i) *Exotóxicos*: Agentes poco invasivos, que producen poderosas toxinas (*Clostridium tetani*, *Vibrio cholerae*, etcétera).

ii) *Encapsulados*: Aquellos que resisten la fagocitosis por su estructura externa resbalosa, que el fagocito en fagocitosis libre puede atrapar como en el caso de *Streptococcus pneumoniae*.

iii) *Intracelulares*: Agentes que son fagocitados, ,pero que se reproducen dentro del macrófago como sucede con brucela, coccidioides y muchos virus patógenos.

¡iiii) *Invasivos*: Aquellos que producen enzimas que les permiten invadir tejidos, Esto se ve sobre todo en clostridios y algunos estreptococos.

##### b) *Patógenos secundarios*

estos no pueden establecer la enfermedad, pues no resisten los mecanismos de defensa del huésped. Sólo logran colonizar cuando estos mecanismos son deprimidos por varias causas, entre los que se encuentran agentes físicos como la temperatura, la humedad, el transporte brusco, los agentes químicos como los corticosteroides y las infecciones por un patógeno primario.

#### IV. Los microorganismos secundarios y su patogenicidad

##### 1. *Influencia del medio ambiente*

El medio ambiente ejerce un poderoso efecto sobre las defensas :lel aparato respiratorio, ya que éste está constituido por un "epitelio externo", esto es, un epitelio que está expuesto al medio ambiente exterior.

Los dos elementos más importantes en este contexto son el frío y la humedad. Las temperaturas bajas causan cilíostasis, y esto a su vez produce la no eliminación del moco traqueobronquial que se acumula e inclusive cae al alveolo, llevando consigo al agente infeccioso. El frío es importante también en la sobrevivencia de los microorganismos suspendidos en aerosoles, sobrevivencia que disminuye rápidamente al aumentar la temperatura.

El efecto de la humedad ha sido cuidadosamente descrito por Little (39). Los aerosoles están constituidos por una o varias bacterias o virus, recubiertas por una película de agua. Cuando la humedad relativa es muy elevada -superior al 90%- las gotas suspendidas se unen entre sí por puentes de hidrógeno, formando partículas muy grandes que sedimentan con rapidez y no son inhaladas. De ser inhaladas, su gran tamaño las hace impactarse en las primeras porciones del árbol traqueobronquial, de donde son rápidamente eliminadas por el aparato mucociliar. Por otro lado, las humedades relativas bajas menores al 50% tampoco favorecen la infección respiratoria porque las gotas no pueden permanecer suspendidas al haber poca humedad ambiental.

Otros factores que se mencionan con frecuencia son la desnutrición y el transporte brusco de los animales. Estos factores son menos claros, pues la desnutrición probablemente afecta en estadios muy avanzados, cuando se presenta hipoproteinemia y no se pueden sintetizar anticuerpos (que son proteínas). La influencia del transporte, sobre todo en el caso de la "fiebre de embarque" ha sido muy discutida (26), aunque parece tener alguna importancia cuando todos los microorganismos causales están presentes.

##### 2. *Influencia de infecciones por otros microorganismos*

Uno de los aspectos más importantes para iniciar una infección con un patógeno secundario, es la presencia de una primoinfección con algún patógeno primario, que generalmente es un virus.

a) *Historia de las infecciones mixtas*

Los primeros reportes sobre infecciones mixtas derivan de observaciones clínicas, pues estas infecciones son muy difíciles de reproducir experimentalmente. Shajaa (66) fue probablemente el primero en intuir que la influenza complicada en el humano era debida a una causa no bacteriana que procedía la infección por *Haemophilus influenzae*. Posteriormente se describió la asociación entre el virus de la Influenza tipo B y neumococos (11). Mas recientemente Walker, Douglas, Leckie, Pines y Grant (77), describieron la interacción entre el virus de la influenza y varias bacterias, entre las que destacaba *Streptococcus aureus*. Otra asociación que se ha descrito en humanos es entre los Rhinovirus y varias bacterias, especialmente haemophilus y pneumococos (79).

Mucho antes de que se descubriera la interacción virus bacteria en las influencias complicadas del hombre, Lewis y Shope (38) y Shope (61, 62, 63, 64 Y 65), demostraron una interacción en cerdos, que hoy se considera como clásica. Shope demostró que los cerdos sufren Influenza, pero que la enfermedad es mucho más grave cuando se complica con *H aemophilus influenzae suis*. Posteriormente demostró que el virus de la Influenza se transmite a los cerdos como primoinfección, a través de las larvas de *Metastrongylus apri* -el nemátodo pulmonar del cerdo, y estas larvas se transmiten a su vez al infectar gusanos de tierra que son ingeridos por el cerdo, estableciéndose así una de las más complicadas interacciones etiológicas que se hayan descrito; como es:

Gusano de tierra ~ *Metastrongylus* ~ virus de Influenza ~  
*HaemoPhilus*

La interrelación del virus de la influenza con diversas bacterias ha sido descrita también en ratones (24) con neumococos; en el mismo animal (15) con virus de la Parainfluenza y *haemoPhilus*, y en huevos embrionados (5) con virus de la Influenza y *H aemophilus influenzae*.

Una de las interrelaciones etiológicas que más se han estudiado es la de la Enfermedad Crónica Respiratoria de las aves, que se inicia con un virus vacunal de Newcastle o Bronquitis Infecciosa. Este, permite el Establecimiento de *Mycoplasma gallisepticum* en los sacos aéreos y éste a su vez, el establecimiento de *E. coli* en esa zona (12,16,23). En ese sentido, la enfermedad puede considerarse como una colibacilosis, pero *E. coli* solo invade los sacos aéreos previamente infectados con micoplasma.

Las infecciones respiratorias múltiples también han sido descritas en cerdos (39, 58 Y 56) Y en bovinos (25).

b) *Algunos ejemplos de infecciones mixtas*

Ya se ha mencionado la infección mixta que ocurre en las aves.

Otra neumopatía similar se ha descrito en cerdos. En estos animales, la infección se inicia con uno de varios virus: *AdenoviTus* (34), *EnteTovirus* (3) y --en el caso de México- probablemente por cepas vacunales del virus del Cólera Porcino (56). La infección se continúa con *Mycoplasma hyopneumoniae* y en algunos lugares, con una clamidia (72). Estas dos fases de la enfermedad son asintomáticas, pero permiten el establecimiento posterior de una bacteria, que en México con frecuencia es *Pasteurella multocida* (52). Esta infección puede ser agravada por larvas de ascáridos (75). Por otro lado, el efecto que pueda tener *Metastrongylus apri* es más dudoso, pues Pijoan y Domínguez (53) encontraron una relación inversa entre la presencia del parásito y la presencia de neumonías, probablemente debido a causas zootécnicas (debe recordarse, por otro lado, que el parásito si interviene en la transmisión de la Influenza porcina) .

Otra infección mixta que ha recibido mucha atención es la "fiebre de embarque" o Septicemia Hemorrágica de los bovinos. Aunque la enfermedad es causada por *Pasteurella multocida* y *Pasteurella haemolytica*, las condiciones necesarias para que esta bacteria pueda colonizar el pulmón apenas empiezan a ser comprendidas. Según Hoerlein (26) una serie de factores son los responsables en deprimir las defensas pulmonares del bovino, y permitir la colonización por pasteurelas. Entre estos factores están varios de orden físico, especialmente la temperatura, la humedad y el transporte brusco. Esto permitiría la infección por varios virus respiratorios, entre los que se cuentan:

El virus de' la Rinotraqueítis Infecciosa de los Bovinos (IBR), el virus de la Parainfluenza 3 y el virus de la Diarrea Viral de los Bovinos (BVD). Estos virus permitirían el asentamiento de micoplasmas, siendo los más importantes *M. dispar*, *Ureoplasma sp.* y *M. agalactiae* var. *bovis* (22, 29, 30, 74) o en algunos casos, el germen intermedio 'es una clamidia (43). Finalmente, la acción conjunta de esto, microorganismos permite la invasión por Pasteurela, que produce la enfermedad septicémica clásica.

De los virus mencionados el más importante parece ser el PI.3 y la interacción experimental de este virus con Pasteurela fue convincentemente demostrada por López *et al.* (40) que, a diferencia de

otros autores, utilizaron animales libres de anticuerpos contra *Pasteurela*.

e) *Mecanismos de patogenicidad en infecciones mixtas*

Los mecanismos por los cuales el virus afecta a las defensas del pulmón no se conocen con exactitud, pero se han sugerido varias posibilidades, a saber:

*Mecanismos de remoción.* Como ya se ha visto, los mecanismos de remoción pulmonar juegan un papel secundario. Sin embargo, su inactivación puede ser suficiente para el establecimiento de la infección bacteriana.

Degré y Solberg (15) como parte de un extenso estudio sobre la interacción entre el virus de Parainfluenza 1 (Sendai) y *Haemophilus influenzae* en ratones, demostraron que el efecto más importante del virus consistía en la destrucción del epitelio traqueobronquial, pues esta destrucción ocurría a 4 días postinfección de manera similar a lo observado *in vivo*, en donde la interacción virus-bacteria era máxima si la infección viral precedía la bacteriana por 4 días. Aunque el virus era capaz de alterar la capacidad fagocitaria de los macrófagos, esto sucedía a las 24 horas, lo que no correlacionaba con los resultados *in vivo*.

Por otro lado, usando micoplasmas de cerdo, Pijoan *et al.*, (47) demostraron que las lesiones al epitelio traqueal no se relacionaban con la patogenicidad de los microorganismos, ya que *M. hyopneumoniae*, de gran patogenicidad, no causaba daño a la traquea mientras que *Acholeplasma laidlawii* por ejemplo, siendo apatógeno, destruía el epitelio traqueal *in vitro*.

La importancia que pueda tener la inactividad del aparato mucociliar es poco clara. Por ejemplo Pijoan y Ochoa (57) demostraron la existencia de una poderosa substancia bacteriolítica contra *Pasteurella multocida* en el moco traqueal del cerdo. El poder de la substancia, aunada al hecho de que el germen no se adhiere al epitelio traqueal, sugiere que la barrera del aparato mucociliar es adecuada para prevenir la infección por *Pasteurela* en cerdos, y que dicha barrera debe ser previamente destruida (quizá por acción viral) para el establecimiento de la enfermedad.

*Mecanismos de inactivación.* Los fenómenos que afecten los mecanismos de inactivación -fundamentalmente la fagocitosis por macrófagos- deben colaborar considerablemente en el establecimiento de infecciones bacterianas secundarias. Jakab y Green (31) usando *Staphylococcus aureus* marcados por P32, demostraron que en la inter-

acción Parainfluenza estafilococo en ratones, era mucho más importante la destrucción de los mecanismos de inactivación que los de transporte. Recientemente, Campos (8) demostró que el virus vacuna! del cólera porcino deprime considerablemente la habilidad de los macrófagos alveolares del cerdo para destruir la pasterelas ingeridas, sugiriendo otro posible mecanismo por el cual el virus favorece el desarrollo de neumonías en cerdos.

En estos casos el efecto tampoco es claro; pues se sabe que una gran variedad de virus aumenta la capacidad fagocitaria de los macrófagos en vez de disminuirla al convertir a los macrófagos en "macrófagos activados" (32). Al parecer, la mayoría de los virus y bacterias aumentan la fagocitosis pulmonar, y sólo algunos -aquellos que intervienen en infecciones mixtas-- son capaces de disminuir esta actividad. Esto ha sido demostrado en el caso de *Aspergillus fumigatus*, un hongo que frecuentemente causa problemas respiratorios. En efecto, la infección por *Aspergillus* tiene como consecuencia la disminución de células fagocitarias en el pulmón (41), lo cual probablemente favorecerá infecciones con patógenos secundarios.

## V. Conclusiones

Las infecciones crónicas de los animales son complicadas en cuanto se refiere a su patogenia. Dichas enfermedades rara vez son producidas por un solo microorganismo, sino más bien por una serie de microorganismos que actúan de acuerdo a ciertas secuencias preestablecidas.

El agente desencadenante es usualmente un virus de baja patogenicidad o cepas vacúnales de virus patógenos atenuados. La implantación de la infección viral frecuentemente va precedida de ciertos fenómenos físicos, entre los cuales las bajas temperaturas y humedades de alrededor del 80%, son los más importantes.

El virus afecta ya sea los mecanismos de transporte -el aparato mucociliar-, los mecanismos de inactivación -macrófagos alveolares- o quizá, ambos. Esto permite la infección posterior por un "agente intermedio" que usualmente es un *Micoplasma* y ocasionalmente una *Clamidia*. Dicho agente también afecta los mecanismos defensivos pulmonares y permite el establecimiento de una bacteria, que usualmente es la responsable de los signos graves de la enfermedad pero que no puede invadir el pulmón por sí solo.

Resulta evidente que el control de estas enfermedades no puede realizarse vacunando únicamente contra la bacteria terminal, pues

ésta puede fácilmente ser substituida por otra similar -ya que usualmente estas bacterias son habitantes normales del aparato respiratorio superior-. El control debe ejercerse sobre los mecanismos físicos, al proveer una temperatura y ventilación adecuadas. Debe además intentarse la inmunización, contra los patógenos primarios más comunes, como el virus PI.3 en bovinos, o substituir vacunas vivas por inactivadas, en los casos en los que las cepas vacúnales vivas sean responsables de la primoinfección.

De lo anterior resulta claro que el control de estas enfermedades no es sencillo, y que sólo podrá lograrse mediante la aplicación paciente de las medidas zootécnicas y los inmunógenos adecuados.

#### REFERENCIAS

1. Acton, J. D., and Myrvik, Q. N. *Production of Interferon by alveolar macrophages*. *J. Baet.* 91 (6) :2300, 1966.
- '2. Adinolfi, M. A., Glynn, A., Lindsay, M., and Milne, C. M. Serologic Properties of A antibodies to *E. coli* present in human Colostrum. *Immunol.* 10:517, 1966.
3. Betts, O. A. Porcine Enterovirus. *Diseases Of Swine*. Editor H. W. Dune. Iowa State University Press. 3° ed. p. 356, 1970.
4. Boris, M. Bacterial interference. Protection against staphylococcal disease. *J. Med. Microbiol.* 3:333, 1968.
5. Buddingh, G. J. Bacterial Dynamics in Combined Infection. *Am. j. Path.* 43 :407, 1963.
- '6. Burrin, D. H., Keppie, J., and Smith, H. The isolation of phagocytes and Lmphocytes from bovine blood and the effect of their extracts on the growth of *Brucella abortus*. *B. J. Exp. Path.* 47:70, 1966.
- "7. Butter, M., and Ellaway, W. J. Growth and Cytopathogenicity of Mycoplasma in Human and Chicken Traquea Explants. *J. Comp. Path.* 81: 359, 1971.
8. Campos, M. Q. Inhibición de la fagocitosis de los macrófagos alveolares por la vacuna contra cólera porcina. *Tesis de licenciatura*. F. M. V. Z. UNAM. México, 1977.
9. Cohn, Z. A., and Wiener, E. The Particulate Hydrolases of Macrophages. 1 Comparative Enzyrnology, Isolation, and Properties. *J. Exp. M ed.* 118: 991, 1963.
10. Cole, B. J., Overan, J. O., Lombardi, P. S., and Glasgow, L. A. Induction of Interferon in Ovine and Human Lymphocyte Oultures by Mycoplasmas. *Infect and Immunol.* 14 (1) :88, 1976.
11. Comission on Acute Respiratory Disease, in the New States Dept. of Hith. Albany, N. Y. The relation between~ epidemias of acute bacterial pneumonia and influenza. *Science*, 102: 561, 1945.
12. Cortsvet, R. E., and Sadler, W. W. A comparative study of single and multiple respiratory infections in the chicken: Multiple infection with

- Mycoplasma gallisepticum* Newcastle Disease and Infectious Bronchitis. *Virus. Am. J. Vet. Res.* 27:721, 1966.
13. Degré, M. Phagocytic and Bactericidal Activities of Peritoneal and Alveolar Macrophages from Mice. *I. Med. Microbiol.* 2 (3) :353, 1969.
  14. Degré, M. Combined Viral - Bacterial Infection in the Respiratory Tract. *Tesis de Ph. D.* Universitetsforlaget Ozlo. Noruega, 1972.
  15. Degré, M., and Solberg, L. A. Synergistic effect in viral bacterial infection. 3: Ristopathological changes in the trachea of mice following viral and bacteria! infection. *Acta Path. Microbiol.* 79: 129, 1971.
  16. Fabricant, f .• and Levine, P. P. Experimental production of complicated chronic respiratory disease infection ("aii sec" disease). *Avian DU.* 6: 13, 1962.
  17. Freter, R., and Jones, G. W. Adhesive Properties of *Vt'brio cholerae*: Nature of the *Intuaction* with Intact Mucosal surfaces. *Infec. and Immunity.* 14 (1) :246, 1976.
  18. Green, G. M., and Kass, E. W. The role of the alveolar macrophage in the clearance of bacteria fram the lung. *J. Exper. Med.* 119: 167, 1964.
  19. Green, G. N. In Defense of the Lung. *Am. Rev. Resp. Dis.* 102:691, 1971.
  20. Green, G. M. Lung Defense Mechanisms. *Med. Clin. North. Am.* 57 (3)547, 1973
  21. Gotze, O., and Miller~Eberhard, H. J. The 3 Activator System: An alternate pathway of complement activation. *I. Exp. Med.* 134:90 (Suppl.).
  22. Gourlay, R. N., Mackensie, A., and Cooper, J, E. Studies on the microbiology and pathology of pneumonic lungs. of calves. *J. Comp. Path.* 80:575, 1970.
  23. Gross, W. B. *Escherichia coli* as a complicating factor in chronic respiratory disease of chickens and infectious sinusitis in turkeys. *Poult. Sci.* 35: 765, 1956.
  24. Haríod, C. G., and Hara, M. Pulmonary edema in influenzal pneumonia of the mouse and the relation of fluid in the lungs to the initiation of pneumococai pneumonia. *J. Exp. Med.* 91 :245, 1950.
  25. Hetrick, F. M., Chang, S. C., Byrne, R. J" and Ramsen,. P. A. The . combined effect of *Pasteurella multocida* and myxovirus parainfluenza-3 upon calves. *Am. J. Vet. Res.* 24:929, 1963.
  26. Hoerlein, A. B. Shipping Fever Complex. *Bovine Medicine and Surgery.* Edited by Gibbons, Catcott y Smithcors. ed. Am. Vet. Publ. Inc. pp. 2835, 1970.
  27. Hohmann, A., and Wilson, M. R. Adherence of Enteropathogenic *Escherichia coli* to Intestinal Epithelium in vivo. *Infec. and Immunity.* 12 (4) :866, 1975.
  28. Holt, L. B. The pathology and immunology of *Bordetella pertussis* infection. *J. Med. Microbiol.* 5:407, 1972.
  29. Howard, C. J., Gourlay, R. N., Thomas, L. R., and Stott, E. J. Experimentally produced calf-pneumonia. *Res. Vet Sci.* 20: 167, 1976.
  30. Howard, C. J., Taylor, G., Collins, J and Gourlay, R. N. Interaction of *Mycoplasma dispar* and *Mycoplasma agalactiae* subesp. *bovis* with Bovine alveolar macrophages and bovine lacteal polymorphonuclear leucocytes. *Infec. and Immunity.* 14 (1): 11, 1976.

31. Jakab, G. J., and Green, G. M. The effect of Sendai virus infection on bactericidal and transport mechanisms of the murine lung. *L. Clin. Invest.* 51:1989, 1972.
32. Johnson, J. D., Hand, W., Kirg, N. L., and Hughes, C. G. Activation of alveolar macrophages after lower respiratory tract infection. *J. Immunol.* 115 (1): 80, 1975.
33. Jones, T. C., and Hirsch, J. G. The interaction in vitro of *Mycoplasma pulmonis* with mouse peritoneal macrophages and L-cells. *J. Exp. Med.* 133:231, 1971.
34. Kasza, L., Hodges, R. T., Betts, A. O., and Trexler, P. C. Pneumonia in gnotobiotic pigs produced by simultaneous inoculation of a swine adenovirus and *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Rec.* 84:262, 1969.
35. Kong, Y. M., and Levine, W. B. Experimentally induced immunity in the mycoses. *Bact. Rev.* 31 :35, 1967.
36. LaForee, M., Kelly, W., and Huber, G. Stimulation of bactericidal activity of alveolar macrophages with surfactant. *Clin. Res.* 20:579, 1972.
37. Lehrer, R. L. Measurement of candidacidal activity, of specific leukocyte types in mixed cell populations. I. Normal, myeloperoxidase-deficient and chronic granulomatous disease neutrophils. *Infect. and Immunity.* 2: 42, 1970.
38. Lewis, P. A., and Shope, R. E. Swine Influenza. 11. A haemophilic bacillus from the respiratory tract of infected swine. *J. Exp. Med.* 54:361, 1931.
39. Little, T. W. A. The role of *Haemophilus* in Porcine Respiratory Disease. *Tesis de Ph. D. V. de Londres, Inglaterra.* 1973.
40. Lopez, A., Thomson, R. G., and Savan, M. The pulmonary clearance of *Pasteurella hemolytica* in calves infected with Bovine Parainfluenza - 3 virus C. *J. Comp. Med.* 40 (4) :385, 1976.
41. Lundborg, M., and Holma, B. The influence of *Aspergillus fumigatus* spores and polystyrene particles on the number of lung macrophages in rabbits. *Sabouraudia.* 12:105, 1974.
42. Masson, P. L., Heremans, J. F., and Sehoene, E. Lactoferrin: An Iron Binding Protein in Neutrophilic Leucocytes. *J. Exp. Med.* 130:643, 1969.
43. Matumoto, M. Studies on the Disease of Cattle caused by a Psittacosis - Lymphogranuloma group Virus (Miyagawanella). VI. Bovine Pneumonia caused by this virus. *Japan J. Exp. Med.* 25 (1) : 23, 1955.
44. McCarty, M. The hemolytic streptococci. *Bacterial and Mycotic Infections of Man.* Ed. R. J. Dubos and J. Hirsch. Editorial Lippincott, 40. 00. pp. 356-390, 1965.
45. Murray, J. F. *The Normal Lung* W. B. Saunders Co. (Philadelphia, London, Toronto), pp. 240-275, 1976.
46. Padgett, G. A., and Hirsch, J. G. Lysozyme: its absence in tears and leucocytes of cattle. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 45:569, 1967.
47. Pijoan, C., Roberts, D. H., and Harding, J. D. J. The effect of porcine mycoplasmas on pig tracheal organ cultures. *I. Appl. Bact.* 35:361, 1972.
48. Pijoan, C. Studies on mycoplasma in Relation to Porcine Respiratory Disease. *Tesis de Ph. D. Universidad de Surrey, Inglaterra.* 1973.
49. Pijoan, C. Secretion of Hydrogen Peroxide by some common pig Mycoplasma. *Vet. Rec.* (Sept) :216, 1974.

50. Pijoan, C. The effect of *Mycoplasma hyorhinis* strain S 7 on pig tracheal organ cultures. *B. Vet. I.* 130: XXII, 1974b.
51. Pijoan, C. The effects of *Mycoplasma hyorhinis* and of *Mycoplasma hyopneumoniae* on pig Kidney Primary Tissue Culture. *B. Vet. J.* 131 :586, 1975.
52. Pijoan, C., Ochoa, G., y Trigo, F. Aislamiento e Identificación de Bacterias de Pulmones neumónicos de cerdo. *Téc. Pec. Méx.* (29) :46, 1975.
53. Pijoan, C., y Dorrunguez, L. Incidencia de *M. trastrongylus* sp. en pulmones neumónicos y no neumónicos de cerdo. *Téc. Pec. Méx.* (28): 38, 1975.
54. Pijoan, C. Neumonía Enzootica de los cerdos, en *Ciencia Veterinaria. Vol. I.* Editado por R. Moreno Chan. UNAM, pp. 55-83, 1976.
55. Pijoan, C. Inmunología de las Enfermedades Bacterianas. *Memorias del I Congreso Int. de Patología Clínica*, Guanajuato, Méx. 1977.
56. Pijoan, C., and Ochoa, G. Interaction between a hog cholera vaccine strain and *Pasteurella multocida* in the production of porcine pneumonia. *J. Comp. Path.* (en prensa).
57. Pijoan, C., and Ochoa, G. A Bactericidal substance against *Pasteurella multocida* Produced by Pig Embryo Tracheal Explants. *J. Comp. Path.* (en prensa).
58. Powell, D. A, Hu, P. C., Wilson, M., Collier, A M., and Baseman, J. B. Attachment of *Mycoplasma pneumoniae* to respiratory epithelium. *Infec. and Immunity.* 13:959, 1976.
59. Sanders, E. Bacterial interference. I. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci by viridians streptococci. *J. Infect. Dis.* 120:698, 1969.
60. Savage, D. C. Survival on Mucosal Epithelia Epithelial Penetration and growth in Tissues of Pathogenic Bacteria. *Microbial Pathogenicity in man and animals.* 22Q Simposio de la Soco Microbiol. Gral. Cambridge U. Press, pp. 25-51, 1972.
61. Shope, R. E. Swine Influenza. I. Experimental Transmission and Pathology. *J. Exp. Med.* 54:349, 1931 •.
62. Shope, R. E. Swine Influenza. III. Filtration experiments and etiology. *J. Exp. Med.* 54:373, 1931b.
63. Shope, R. E. The swine lungworm as a reservoir and an intermediate host for swine influenza virus. I. The presence of swine influenza virus in healthy and susceptible pigs. *J. Exp. Med.* 74:41, 1941a.
64. Shope, R. E. The swine lungworm as a reservoir and an intermediate host for swine influenza virus. 11. The transmission of swine influenza virus by the swine lungworm. *J. Exp. Med.* 74:49, 1941b.
65. Shope, R. E. The swine lungworm as a reservoir and an intermediate host for swine influenza virus. III: Factors influencing transmission of the virus and the provocation of influenza. *J. Exp. Med.* 77: 111, 1943.
66. Skajaa, Kr. Om influenza og influenzapneumoni. *Skrifter utgit red Klaus Hansen Fond Nr. 11.* Ed. Grieg. Nilssen Son, (Bergen). pp. 1-225, 1921.
67. Smith, H. The Little-Know Determinants of Microbial Pathogenicity. *Microbial Pathogenicity in man and animals.* 22Q Simposio de la Soc. Microbiol. Gral. Cambridge U. Press, pp. 1-17, 1972.
68. Smith, H. W., and Hall, S. The production of oedema disease and

- diarrhea in weaned pigs by the oral administration of *Escherichia coli*: factors that influence the course of the experimental disease. *L. Med. Microbiol.* 1 :45, 1968.
69. Sprunt, K., Leidy, G. A., and Redman, W. Prevention of Bacteria! overgrowth. *J. Infect. Dis.* 123: 1, 1971.
  70. Staley, T. E., Codey, L. D., and Janes, E. W. Early pathogenesis of colitis in neonatal pigs monocontaminated with *Escherichia coli*. Fine structural changes in the colonic epithelium. *Am. J. Digest. Dis.* 15: 923, 1970.
  71. Stalheim, O. H. V., Proctor, S. J., and Gallagher, J. E. Growth and effects of Ureoplasmas (T Mycoplasmas) in Bovine Oviductal Organ Cultures. *Infect. and Immunity.* 13 (3) :915, 1976.
  72. Surdan, C., Borodoc, J., and Sarateneau, D. Investigaion of the isolation and identification of swine Enzootic Pneumonia virus. *1% Microbiol. Inst. Soifa.* 13: 135, 1971.
  73. Takeuchi, A., Formal, S. B., and Sprinz, H. Experimental aeute colitis in the Rhesus monkey following peroral infection with *Shigella flexneri*. *Am. J. Path.* 52 :503, 1968.
  74. Thomas, L. H., Howard, C. J., and Gourlay, R. N. Isolation of *MYcoplasma agalactiae var. bovis* from a calf pneumonia outbreak in the south of England. *Vet. Rec.* 97:55, 1975.
  75. UnderdahI, N. R., and Kelley, G. W. The enhanceement of virus pnellmonia in pigs by the migration of *ascaris suum larvae*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 130:173, 1957.
  76. Youmans, G. P. Characteristics of Host Bacteria Interaction: External Defense Mechanisms. *The Biologic and clinical basis 01 infectious diseases.* Editores, Youmans, Paterson y Sommers. Ed. Sounders y Co., pp. 1-23, 1975.
  77. Walker, W. C., Douglas, A. C., Leckie, W. J. H., Pines, A. and Grant, C. W. B. Respiratory complications of influenza. *Lancet.* 1:449, 1958.
  78. Weibel, E. R. The ultrastructure of the alveolar-capillary membrane barrier. *The Pulmonary Circulation and intersticial spares.* Editores, A. Fishman y H. Hecht. The University of Chicago Press, 1969.
  79. Wu1ff, H., Kidd, P., and Wenner, H. A. Etiology of respiratory infectians Further studies during infancy and childhaod. *Pediatrics,* 44:30, 1964.