

## Mecanismos de defensa del sistema digestivo del cerdo y estrategias de prevención mediadas por inmunidad calostrual (revisión de literatura)

JG MALDONADO, MVZ, MS; MS GONZÁLEZ, MV, ZOOT; AM, OTERO, MV, ZOOT.  
GRUPO DE TERIOGENOLOGÍA<sup>1</sup>, FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y DE ZOOTECNIA, Y  
PROGRAMA DE BIOGÉNESIS, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

RECIBIDO: JUNIO 97; ACEPTADO: JULIO 97

### Resumen

El tracto digestivo uno de los sitios de mayor reto antigénico del organismo en donde el sistema inmune debe discriminar entre antígenos replicativos (agentes infecciosos) y no replicativos (antígenos de la dieta y moléculas solubles) y generar respuestas inmunes efectivas contra los primeros y, contra los segundos, respuestas que no impliquen reacciones adversas de hipersensibilidad. Por tanto, operan mecanismos de respuesta inmune que difieren de las respuestas efectoras clásicas que se pueden encontrar a nivel sistémico: por ejemplo, la generación de células efectoras citotóxicas no es una función importante en el tejido linfoide del intestino (GALT) no obstante la presencia de linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia, que juegan un papel primordial en los eventos de diferenciación de las células plasmáticas productoras de IgA. De otro lado, los conocimientos desarrollados en el campo de la inmunidad de mucosas han permitido diseñar estudios para estimular la capacidad de respuesta inmune del lechón, mediante la inmunización de la cerda gestante con diversos tipos de antígenos y para explorar la inmunización oral como estrategia para inducir respuestas inmunoproliféricas más eficientes contra los patógenos del tracto digestivo. El objetivo de la presente revisión es repasar los conocimientos más recientes sobre el campo de la inmunidad de mucosas en la especie porcina y sus posibles usos en la porcicultura.

### Introducción

Los mecanismos de defensa del sistema digestivo del cerdo implican la interacción de componentes no inmunes y componentes inmunes mediados éstos por mecanismos no específicos de antígenos y específicos de antígeno dependientes del tejido linfoide del intestino (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, o GALT). El GALT posee dos componentes: el agregado, en donde encontramos las Placas de Peyer; y el difuso, en donde tenemos los linfocitos intraepiteliales

(*Intraepithelial Lymphocytes*, o IEL) y de la lámina propia (*Lamina Propria Lymphocytes*, o LPL). Como componente del sistema inmune específico de antígeno el GALT parece haber evolucionado para garantizar una respuesta inmune efectora de tipo humoral, con predominio de la producción de inmunoglobulina A secretora (sIgA) -proceso conocido como exclusión de isotipo- y para prevenir una respuesta inmune de tipo inflamatoria, que sería perjudicial para la integridad

1 Grupo de Teriogenología, financiado por Colciencias y la Universidad de Antioquia (Proyecto 1115-07-028-95).

y funcionalidad del tejido digestivo adyacente al sitio del reto antigénico.

El componente no inmune del sistema de defensas lo constituyen las barreras mucosa y epitelial del tracto que, junto con los mecanismos inmunes no específicos de antígeno, garantizan la mayor eliminación posible de agentes infecciosos y antígenos de la dieta y solubles, con el fin de lograr el menor reto antigénico en el GALT. De esta manera, se genera una respuesta efectora con predominio de la secreción de IgA, se previenen reacciones de hipersensibilidad que serían fatales para el individuo y se favorecen las funciones secretoras y digestivas del enterocito.

### Características estructurales y funcionales del sistema inmune de mucosas

El sistema digestivo del cerdo posee componentes funcionales de la respuesta inmune específica y no específica de antígeno; éstos implican mecanismos efectores que, en la mayoría de los casos, eliminan eficientemente el estímulo antigénico y no alteran el funcionamiento del tejido digestivo adyacente, sino que lo favorecen como ocurre con los procesos de absorción y secreción de la vellosidad intestinal (34).

A diferencia de otros animales domésticos, el cerdo presenta modificaciones estructurales en sus ganglios linfáticos que parecen reflejar variaciones funcionales en el tráfico y recirculación de linfocitos. Los ganglios poseen una corteza central en donde se ubican los folículos linfoides primarios (agregación de linfocitos no estimulados por antígeno), las trabéculas y los folículos secundarios (sitio de proliferación de linfocitos ante un reto antigénico). A su vez, en las áreas paracorticales se encuentran la mayoría de los linfocitos T y las vénulas de endotelio alto -de importancia en los procesos de recirculación de linfocitos-. La médula del ganglio, por su parte, se encuentra adyacente a la paracorteza y está constituida por tejido conectivo en su mayoría (30).

Una función primordial del GALT es mantener los agentes patógenos fuera del organismo, lo cual ejerce por dos mecanismos: **la exclusión antigénica**, un proceso de eliminación de antígenos dependiente de la IgA, mediante el cual se evita al máximo el contacto de agentes patógenos con la mucosa; y **la especificidad de isotipo**, proceso que asegura un predominio de la producción de IgA secretora para prevenir la generación de respuestas inflamatorias lesivas

para las funciones de absorción y secreción del enterocito (34).

Dada la gran extensión de la superficie de absorción del intestino, el tracto digestivo es blanco de un reto antigénico continuo, tanto de agentes infecciosos como de antígenos solubles y proteínas de la dieta potencialmente antigénicas. No obstante, la exclusión de antígenos parece evitar el peligro potencial de un estímulo antigénico prolongado por parte de los agentes infecciosos y prevenir reacciones de hipersensibilidad alimentaria por parte de los antígenos de la dieta (17, 30, 34). El reto antigénico en la mucosa intestinal parece implicar la participación de mecanismos eficientes de captación, procesamiento y presentación de antígenos y la generación de una respuesta inmune efectora contra los patógenos que no debe ser lesiva para el organismo.

La prevención de enfermedades digestivas causadas por agentes infecciosos está determinada por la fisiología del tracto digestivo, su grado de esterilidad, y la presencia de material extraño (30, 34). De ahí que una de las funciones más importantes del sistema de defensa inespecífico del intestino sea prevenir la adherencia y penetración de los diferentes tipos de antígenos y garantizar su eliminación en el contenido intestinal; de esta manera disminuye la posibilidad de un reto antigénico más intenso para el sistema de defensa específico (GALT).

### Estructura del GALT

Las placas de Peyer del intestino son el principal componente estructural y funcional del GALT, poseen todas las características del tejido linfoide secundario, exceptuando la cápsula. Son acúmulos linfoides que presentan linfoepitelio hacia la luz intestinal, en forma de agregados en cuya cúpula se encuentra un grupo de células especializadas en la captación de antígenos, llamadas células M; éstas representan el 15% de la población celular, y cumplen funciones de células presentadoras de antígeno: fagocitosis y procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T (27). Asociadas a ellas se encuentran linfocitos T, predominantemente, y vénulas de endotelio alto. Las células M captan el antígeno y lo presentan a los LT de las áreas interfoliculares de la placa (17, 34).

El GALT, por tanto, es rico en drenaje linfático, vénulas de endotelio alto que se originan en el ápice de la vellosidad y se anastomosan en la base de las

criptas con una amplia red de capilares linfáticos que drenan a los ganglios linfáticos mesentéricos. En consecuencia, se establece la conexión del GALT con el sistema inmune sistémico, permitiendo que los antígenos provenientes del intestino y los componentes celulares activados contra ellos, migren hacia otros componentes locales de gran importancia, como es el caso de la glándula mamaria en las cerdas gestantes (34). Por ejemplo, un reto antigénico en el GALT resulta, varios días después, en la generación de respuesta inmune contra el antígeno de interés en el resto del sistema inmune de mucosas (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*, o MALT) (37); estos procesos se han aprovechado para inducir respuestas inmunes entre patógenos relacionados como es el caso del coronavirus respiratorio porcino y el TGEV (2, 8); asimismo, para inducir inmunidad en lechones al vacunar a las cerdas durante la gestación (14, 32, 40). La vacunación por vía oral de cerdas con el TGEV, o por vía nasal con el virus de la pseudorrabia, induce una respuesta inmune que se detecta en la glándula mamaria por la producción de anticuerpos específicos contra dichos patógenos (34).

### Desarrollo de la inmunidad de mucosas

Durante la etapa fetal se han apreciado grados leves de competencia inmunológica, la cual parece complementarse con la ingestión del calostro. Las inmunoglobulinas del calostro y los componentes linfoides del mismo juegan un papel importante en la modulación del sistema inmune en el cerdo recién nacido (16, 34, 39). Hasta el momento no se conocen con exactitud los mecanismos responsables de dicha modulación; sin embargo, estudios hechos en otras especies han permitido plantear hipótesis que sostienen que los idiotipos y clonotipos (sitios de unión al antígeno en las inmunoglobulinas y las células T, respectivamente) participan en la modulación de la respuesta inmune del neonato al funcionar como un reto antigénico no infeccioso (25).

Algunos anticuerpos calostrales tienen la capacidad de suprimir la respuesta inmune del lechón contra determinados antígenos. Se ha observado que la supresión está limitada al reto inicial, pero no afecta la capacidad de respuesta ante el reto secundario; además, está restringida a los isotipos IgM e IgG, en tanto que la respuesta de IgA no se ve afectada (16). El consumo inicial del calostro es de vital importancia para el desarrollo de la inmunidad de mucosas (3).

El reto antigénico en el lechón neonato induce la diferenciación de células plasmáticas en las amígdalas a los 5 días de edad; a las 3-4 semanas de vida se observa la máxima densidad de células plasmáticas en la lámina propia del intestino; la protección contra *E. coli* por vacunación oral se obtiene a la primera semana de edad y a partir de la tercera semana se obtiene protección contra el virus de la gastroenteritis transmisible por la generación de CTL específicos contra el virus (3). Por su parte, durante las tres primeras semanas los LIE no tienen capacidad de responder a mitógenos, un efecto que se ve modificado por el destete temprano, el cual puede retrasarla; el destete a su vez, causa una refractariedad en la capacidad de respuesta de los IEL y LPL.

### Defensas del sistema digestivo: mecanismos no específicos de antígeno

**Barrera gástrica.** El componente secretor del estómago garantiza un pH que oscilan entre 3.0 y 4.0, bajo el cual se obtiene una máxima actividad bactericida, al tiempo que aumenta la actividad proteolítica. Así pues, las enfermedades diarreicas en los lechones pueden ser ocasionadas por cualquier intervención o práctica de manejo que afecte la función gástrica, por una alta carga de patógenos, o bien, por adaptaciones evolutivas de ciertos agentes infecciosos capaces de sobrepasar esta primera barrera (17, 30, 34).

**Secreción biliar.** La secreción biliar está implicada en el procesamiento antigénico: las sales biliares estimulan la fagocitosis por su capacidad de inactivar virus encapsulados -recordemos que las cápsulas sirven para burlar la fagocitosis-, en tanto que los ácidos grasos biliares inactivan enterobacterias- entre ellas *Bacteroides*, *Enterococos* y *Bifidobacillus* (34).

**Barrera epitelial.** El epitelio del intestino se comporta como un importante barrera para el paso de macromoléculas presentes en el contenido intestinal, no obstante su función se ve gravemente afectada por el proceso inflamatorio. Los enterocitos, por ejemplo, poseen proteínas de membrana que funcionan como receptores de adherencia para virus y bacterias, además de moléculas de glucoproteínas y glucolípidos (17). La barrera epitelial es de vital importancia para prevenir la colonización del intestino por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, y *E. coli* (18, 34). En cerdos, es de crucial importancia, por su poder patogénico, el

antígeno K88 de *E. coli*; éste se adhiere a un receptor de membrana del enterocito, codificado por un gen dominante cuya expresión está regulada por la edad (7).

El proceso de producción y maduración del enterocito también participa en la defensa del sistema digestivo. El enterocito es producido en las criptas de las vellosidades y por un proceso de migración llega hasta el ápice de la vellosidad, pasando por un proceso de maduración funcional: primero funciona como célula especializada en procesos de secreción y luego, al llegar a las partes altas de la vellosidad, se convierte en célula especializada en absorción y digestión; finalmente muere, es desprendida de la vellosidad y con ella se eliminan antígenos potencialmente lesivos que se le hubieran unido en su proceso de diferenciación. De ahí que, el proceso de remoción celular, responsable de la eliminación de células muertas, también participa en la eliminación de antígenos. Así mismo, se garantiza que en el enterocito disminuya la probabilidad de adherencia de agentes patógenos y la infección de la célula (34).

**Mucus.** El mucus funciona como agente de lubricación y de prevención del efecto lesivo del pH sobre el enterocito, como medio para propiciar la acción de la IgA, la lisozima y la lactoferrina, y como medio para el atrapamiento de nemátodos y bacterias, gracias a la acción de moléculas que imitan receptores celulares con las cuales atrapa proteínas bacterianas. El *Vibrio cholerae*, por ejemplo, tiene una enzima mucolítica que le confiere su capacidad patogénica (17, 34).

**Peristalsis.** La peristalsis intestinal participa como mecanismo de eliminación de antígenos. Los procesos que alteren dicho mecanismo alterarán la capacidad de respuesta del sistema de defensas: por un lado, el aumento del peristaltismo, en el caso de diarreas, podría eliminar una alta proporción de microorganismos comensales, facilitando la invasión por agentes patógenos; la disminución del peristaltismo, por el contrario, propiciaría la proliferación de los mismos por un efecto combinado sobre los mecanismos anteriores (34).

**Lactoferrina.** Esta sustancia, dado su mecanismo de competencia con las bacterias por el hierro presente en el microambiente, ejerce un efecto bacteriostático, principalmente sobre *E. coli*.

**Lisozima.** Es sintetizada en la base de las criptas intestinales y su función consiste en degradar el proteoglicano de la pared bacteriana, con lo cual induce disminución de la patogenicidad de bacterias con pared celular, y propicia la fagocitosis y eliminación de patógenos.

**Sistema lactoperoxidasa.** El sistema lactoperoxidasa está compuesto por el efecto combinado de la lactoperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el tiocianato, y funciona especialmente en la eliminación de *Salmonella*.

**Interferón tipo I.** El INF de tipo I es sintetizado por células infectadas por el virus de la gastroenteritis transmisible, y funciona previniendo la infección de otras células vecinas en el microambiente de la infección viral (17, 34).

**Microflora intestinal.** La microflora intestinal se comporta como un microsistema estable que previene la colonización por patógenos mediante varios mecanismos: interferencia física, competencia por nutrientes esenciales, creación de ambiente tóxico, disminución del pH (de importancia contra *E. coli*), producción de colicinas y ácidos grasos bactericidas y estímulo del peristaltismo intestinal (34).

**Función del hígado.** El hígado a través del sistema de macrófagos portales, participa activamente en la captación de antígenos que han traspasado la barrera intestinal y circulan en la sangre portal. Este mecanismo parece ser especialmente efectivo contra endotoxinas bacterianas (34).

### Mecanismos específicos de antígeno

El sistema inmune de mucosas está constituido por una serie de componentes que imitan la disposición estructural y funcional del tejido linfóide secundario. Asimismo, se han hecho importantes descubrimientos que resaltan la importancia de los IEL y los LPL en el funcionamiento de dos componentes del sistema inmune: el **tejido linfóide terciario**, el cual hace referencia a elementos linfoides ubicados en sitios de estímulo antigénico continuo, en donde predominan elementos celulares con fenotipo funcional de tipo efector; y los sitios de **maduración extratímica de linfocitos**, en referencia al papel que cumple la lámina propia, el epitelio y el hígado, en esta función en el individuo adulto (26).

Del mismo modo, el concepto clásico de un sistema inmune local, propuesto en 1927 por **Besredka**, ha ganado gran importancia con los estudios sobre el sistema inmune de mucosas. No obstante, nuevas hipótesis lideradas por diversos investigadores en el mundo, están proponiendo un funcionamiento del sistema inmune en una **metadinamia** que implica la interacción de componentes locales y de microambientes con un componente sistémico del sistema inmune, de una manera similar al funcionamiento del sistema nervioso (38). De esta manera, parece que en GALT cumple importantes funciones en la defensa específica del tracto digestivo, en el contexto de una respuesta inmune sistémica.

Por consiguiente, cada tejido parece tener componentes estructurales y funcionales que le confieren capacidades de respuesta inmune adaptadas a las condiciones particulares de su microambiente, dada su función especializada y el reto antigénico al cual ha estado sometido en el transcurso de la evolución. En el intestino han evolucionado para garantizar la migración selectiva de blastos precursores de IgA hacia el GALT y la producción de IgA secretoria. No obstante, el GALT tiene conexión con el componente inmune sistémico para lograr una migración selectiva de células productoras de Igs hacia la glándula mamaria, en donde se concentrarán al final de la gestación para garantizar un adecuado traspaso de inmunidad calostrada al lechón (17, 33, 34).

#### Respuesta inmune humoral. Producción de IgA.

En la lámina propia del intestino se encuentran células plasmáticas productoras de IgA, la cual complementa con el peristaltismo y el mucus la defensa del intestino. Dadas sus particularidades de no activar el complemento ni estimular la opsonización y en consecuencia la fagocitosis, la sIgA ejerce las siguientes funciones (34):

1. Por sus efectos anti inflamatorios previene el daño consecuente a la inflamación en la mucosa intestinal.
2. Participa en la **exclusión inmune** -reducción de la absorción de antígenos solubles por la IgA secretoria- complementada por la IgA circulante en la sangre portal, donde participa en la eliminación de los antígenos absorbidos.
3. Inhibe la adherencia de los microorganismos a la mucosa, facilitando su eliminación.
4. Previene la acción de toxinas bacterianas -evita la unión de la toxina colérica al enterocito.

5. Media las reacciones de citotoxicidad dependiente de células mediada por anticuerpos

Respecto de otras inmunoglobulinas, es poco el papel que cumplen la IgG y la IgM en la inmunidad de mucosas. Por su parte, la IgE parece cumplir funciones importantes en la producción de mucus, en la defensa contra *Trichinella* y contra *Hypostrongylus brasiliensis*, en las reacciones de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (*Antibody-Dependant Cell Cytotoxicity*, o ADCC) mediadas por eosinófilos y macrófagos que poseen receptores para IgE. No obstante, esta inmunoglobulina está implicada en la mayoría de los procesos de hipersensibilidad a los antígenos de la dieta.

#### Respuesta inmune celular

Los linfocitos T de la lámina propia están implicados en la generación de respuestas de hipersensibilidad retrasada. Las citoquinas producidas por éstos en respuesta a un ataque viral o a cambios repentinos en la dieta, actúan sobre macrófagos y aumentan su capacidad de destruir salmonelas y listerias (34). Además, las citoquinas participan en la migración celular hacia las placas de peyer, en el recambio de enterocitos y en la diferenciación de las células *Globet* de las criptas, productoras del mucus intestinal (17).

**Reacciones de citotoxicidad.** En la lámina propia y el epitelio intestinales encuentran células NK, células LAK, y CTLs, los cuales participan como efectores celulares en respuesta a antígenos dependientes de células T. Asimismo, se ha planteado que la lámina propia es uno de los sitios de maduración extratímica de linfocitos en el adulto. No obstante, los mecanismos de respuesta inmune celular en el intestino del cerdo no se han estudiado a cabalidad.

Para resumir podemos asumir que los mecanismos protectores están relacionados directamente con la intensidad del estímulo antigénico: la integridad del mucus, el peristaltismo eficiente, la integridad de las mucosas, y la secreción de IgA, garantizarían una respuesta eficiente contra la entrada de patógenos. No obstante, éstos han evolucionado para burlar los mecanismos de defensa del organismo, ante lo cual se convierten en una buena herramienta todas las medidas de manejo tendientes a disminuir el contacto potencial de los patógenos con sus animales susceptibles.

### Tráfico y recirculación de linfocitos

Los procesos de migración de los linfocitos entre los componentes del tejido linfoide primario -productores de precursores-, secundario -fase aferente de la respuesta inmune- y terciario -sitios de respuesta inmune efectora-, así como la movilización desde y hacia los componentes circulatorios sanguíneo y linfático, se conocen como tráfico y recirculación. Estos procesos están mediados por receptores de adherencia específicos del tipo celular y de tejido, responsables del patrón de migración selectiva de los linfocitos al tejido linfoide secundario y terciario, para su encuentro con el antígeno (26). El patrón de migración selectiva de los blastos precursores de LB productores de IgA, es predominante para la lámina propia intestinal, en tanto que los linfoblastos hallados en ganglios linfáticos y en bazo, son escasos (3).

### Inmunidad transferida a través del calostro y la leche

Ante la creciente evidencia sobre el papel inmunomodulador de las Igs y los linfocitos del calostro sobre el sistema inmune del neonato, es preciso cambiar el concepto convencional de inmunidad pasiva. La inmunidad calostrada implica una concepción más dinámica de dichos eventos.

Las Igs del calostro son de vital importancia para el desarrollo del sistema inmune sistémico (componente IgG) y de mucosas (componente IgA) en el cerdo y los demás animales domésticos. A su vez, la leche no absorbida por el neonato juega un papel como efector inmune local. En el cerdo las Igs del calostro se concentran selectivamente en la glándula mamaria, en donde son absorbidas del suero. A su vez, los componentes celulares del calostro están conformados en un 10% por linfocitos, de los cuales 50% son T, el 30% B, y el 20% restantes son nulos. Dentro de los LB, predominan los que tienen un receptor de tipo IgA (LB-IgA<sup>+</sup>) (3).

La inmunidad calostrada además de jugar un papel importante en la "educación" del sistema inmune del neonato, parece ser esencial para el desarrollo de la competencia inmunológica; podría traer consecuencias perjudiciales bajo circunstancias especiales, pero el predominio de la IgA, la cual por lo general es inmunomoduladora, previene muchos de los eventos de hipersensibilidad.

Después del nacimiento, a los 3 días de edad se encuentran células plasmáticas en las amígdalas de los lechones y a los 4 días en el intestino; en la lámina propia maduran hacia la 3-4 semanas de vida. Una

respuesta inmune protectora contra *E. coli* se obtiene a la primera semana, en tanto que CTLs contra TGEV se generan a partir de la 3ª semana (3).

### Esquemas de inmunización de mucosas

Para inducir una respuesta inmune eficiente en un microambiente o tejido determinado, es necesario pensar en esquemas de inmunización en donde predomine un estímulo antigénico sobre el tejido linfoide específico. Dado que en el GALT se encuentran todos los componentes del sistema inmune requeridos para las fases aferente y efectora de la respuesta, la inmunización oral puede llegar a ser una de las mejores estrategias para inducir protección contra los patógenos del sistema digestivo del cerdo (15). La distribución isotópica -predominio de la IgA secretora- está dada al parecer por: la migración selectiva de linfoblastos IgA<sup>+</sup> a la lámina propia, la presencia de células T inductoras de LB-IgA<sup>+</sup>, y el estímulo antigénico continuo sobre linfocitos B, para la producción de anticuerpos T-independientes.

La inmunización oral induce la generación de IgA secretora, predominantemente sobre las IgG e IgA circulantes; de ahí que se ha establecido que las Igs circulantes en respuesta a inmunización oral son producidas por blastos diferenciados en el GALT. La respuesta inmune también depende de la intensidad del estímulo y de la naturaleza replicativa del antígeno -es más eficiente la aplicación de microorganismos vivos o atenuados-. Las estrategias que se han planteado, por consiguiente, incluyen:

1. El aumento de la inmunogenicidad de las vacunas.
2. El uso de adyuvantes de mucosas que prevengan la degradación enzimática del antígeno, aumenten su unión a las mucosas, y aumenten la fagocitosis.

**Respuesta contra antígenos de la dieta.** Los antígenos de la dieta, por su naturaleza no replicativa se consideran pobres inmunógenos a pesar de su potencial para inducir reacciones de hipersensibilidad. Las proteínas solubles de la dieta juegan un papel importante en la prevención de reacciones alérgicas a los alimentos. Dada su presencia continua en el tracto gastrointestinal, estos antígenos inducirían una respuesta persistente en las mucosas, lo cual parece generar una supresión de la respuesta inmune sistémica (34).

Adicionalmente, la exclusión inmune también funcionaría para los antígenos de la dieta potencialmente lesivos, los cuales se han estimado en un 0.002% del total de proteínas absorbidas en la dieta. La tolerancia que se induce por administración oral de los antígenos se logra por un estímulo de la producción local de IgA secretoria, la cual posee efectos inmunomoduladores, y la supresión sistémica de otros isotipos contra el mismo estímulo antigénico. Además, por su función como efector de la exclusión inmune, previene el contacto de antígenos absorbidos por vía portal (34).

Respecto de la inmunidad celular en respuesta a la inmunización oral, aumentan los IEL, la tasa de división de las células de la cripta, la actividad NK de los IEL, y el número de mastocitos en lámina propia y epitelio. De otro lado, en el intestino se llevan a cabo rechazo de aloinjertos, lo que indica que todos los mecanismos efectores sistémicos están potencialmente presentes, para generar reacciones de hipersensibilidad dependiente de células.

A pesar de que la respuesta inmune celular ante los antígenos de la dieta no está bien definida, el cambio repentino en los componentes de ésta se traduce en reacciones leves de tipo hipersensibilidad retrasada. En el destete por ejemplo, el cambio de la composición de proteínas implica la ingestión de una batería de antígenos nuevos que inducirían reacciones de tipo inflamatoria responsables en parte de las diarreas posdestete.

Principales enfermedades en el lechón neonato y esquemas de prevención mediante inmunización de cerdas gestantes.

La inmunización de las cerdas durante la gestación ha resultado en la transmisión de inmunidad a los neonatos, gracias a la interrelación entre el sistema de defensas del tracto digestivo y de la glándula mamaria. La respuesta se ha logrado con diferentes esquemas de inmunización, con diversos estímulos antigénicos, que varían desde extractos antigénicos de lata pureza, hasta preparaciones crudas de secreciones de lechones diarreicos. En nuestro grupo de investigación por ejemplo, se inocularon cerdas a los 80 días de gestación con leucocitos de sangre periférica de cerdas de cría, machos reproductores, o cerdas de engorde, logrando una disminución de la mortalidad en lactancia en las camadas de las cerdas inoculadas en comparación con las cerdas del grupo control inoculado con solución salina (14).

La transmisión de inmunidad calostrada se ha logrado al vacunar cerdas gestantes con antígenos de

TGEV (2, 6, 32, 37) rotavirus (12, 13), extractos antigénicos y preparados crudos de *E. coli* enteropatógena (7, 19, 35, 40) coronavirus respiratorio porcino (8), entre otros. Además, se ha observado que la vía de administración oral o respiratoria en las cerdas gestantes, combinada con la vía parenteral, resulta en las mejores respuestas protectoras en los lechones neonatos (28, 29, 40).

Los conceptos recientes sobre la diferenciación fenotípica de los linfocitos T ayudadores en células Th1 ó Th2 (11), han introducido un nuevo conocimiento sobre la resistencia o susceptibilidad a agentes infecciosos. Las respuestas de tipo Th1, relacionadas con la activación de una respuesta efectora celular, y de tipo Th2, relacionadas con la activación de una respuesta inmune humoral, son de reciente investigación en la inmunología porcina. Así pues, en un futuro dispondremos de abundante información sobre las asociaciones inmunogenéticas entre estos dos tipos de respuesta inmune y su relación con la resistencia o susceptibilidad a las diferentes enfermedades en porcinos.

Durante la vida del cerdo existen dos períodos críticos para su supervivencia, los cuales corresponden a la primera semana de vida y a la primera semana postdestete, durante las cuales son más susceptibles a diversas enfermedades que pueden retardar el crecimiento y desarrollo del animal e incluso causarle la muerte (1).

En el período de lactación las enfermedades infectocontagiosas pueden ser controladas si se tienen adecuados planes de vacunación, alimentación, higiene y manejo de las cerdas y su progenie (4).

Las pérdidas económicas que conlleva la alta mortalidad durante la lactancia están representadas básicamente por los gastos en alimentación; por tanto, una reducción de las pérdidas de lechones durante la lactancia, no solamente incrementa la producción total en la granja sino que también aumenta la eficiencia del uso del alimento (9).

Enfermedades entéricas más comunes en Antioquia

**Diarrea neonatal por *Escherichia coli*.** Se presenta en lechones de 0 a 4 días de edad y es producida por cepas enterotoxigénicas de la *E. coli*; siendo las más importantes k88, k99, 987P con serotipos como O149, O8, O147 y O157 (5, 17, 36). Estas cepas enterotoxigénicas se adhieren a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias o pilis y forman colonias que proliferan en la porción superior del intestino

delgado, produciendo una o más enterotoxinas que hacen que aumente la secreción de líquidos y electrolitos provenientes de la circulación sistémica que pasan a la luz intestinal (4, 20, 36).

Los lechones de cerdas primerizas son más propensos a sufrir la diarrea neonatal por *E. coli* que los lechones de cerdas adultas, ya que las cerdas jóvenes no han tenido la oportunidad de desarrollar una buena inmunidad contra cepas patógenas (17, 20). La mejor protección de los lechones a esta enfermedad se obtiene cuando la cantidad de inmunoglobulinas que se encuentran en el suero, como en el calostro de la cerda, son altas (5). Si el lechón absorbe inmunoglobulinas del calostro hasta las 36 horas después del nacimiento, éstas, al ser absorbidas en la mucosa del intestino, previenen la adhesión o penetración de cepas patógenas de *E. coli* (24).

La vacunación de la cerda gestante, ya sea con bacterinas, o con vacunas de fimbrias purificadas, ha sido una vía efectiva de control de la diarrea neonatal en lechones; otra técnica de vacunación consiste en suministrar a la cerda por vía oral componentes del cultivo en leche de heces diarréicas de lechones (5). Otro método de control es la administración oral de anticuerpos anti *E. coli* (sueros hiperinmunes o anticuerpos monoclonales) a los lechones recién nacidos, con el objeto de proteger directamente la mucosa del intestino delgado (20).

**Gastroenteritis transmisible, TGE (*Transmissible Gastroenteritis Virus*).** Es una enfermedad infecciosa producida por un *Coronavirus*, caracterizada clínicamente por diarrea verde amarillenta, vómito y deshidratación; ocasiona alta mortalidad en lechones menores de dos semanas. Los lechones que sobreviven quedan en grado extremo de caquexia y su ganancia de peso es muy baja. En lechones lactantes de una semana la mortalidad puede ser del 100% y va disminuyendo a medida que la edad de los animales aumenta, siendo del 25% en lechones de 15 a 21 días de edad (36).

En lechones recuperados de la infección por TGE, se aumentan los anticuerpos séricos (IgG), en pulmón (IgA, IgG e IgM) y en intestino delgado (IgA); la inmunidad local que produce la IgA del calostro y la leche de cerdas inmunes, protege a los lechones contra el virus por 36 horas más, después que dejan de recibir leche (36).

Para la prevención de la TGE, las hembras próximas al parto pueden ser infectadas suministrándoles contenidos intestinales de lechones muertos para que

desarrollen inmunidad para proteger a sus camadas. También se ha suministrado sangre citratada de cerdos afectados por el virus de la TGE a lechones recién nacidos durante tres a cuatro semanas (24). De otro lado, se han desarrollado vacunas orales e intramusculares las cuales, aplicadas a las cerdas antes del parto, proveen de inmunidad pasiva a los lechones al aumentar en el calostro y la leche, los niveles de IgA e IgG específicas contra los antígenos vacunales.

### Enfermedades respiratorias

**Rinitis Atrófica.** Es una enfermedad de curso crónico y altamente contagiosa de los cerdos; se caracteriza por producir severos estornudos en lechones de una a ocho semanas de edad, seguidos por atrofia de los cornetes nasales, lagrimeo y algunas veces con hemorragia nasal como resultado de los frecuentes estornudos. Todas estas alteraciones son producidas por la acción conjunta de dos agentes infecciosos: la *Bordetella bronchiseptica* que invade los tejidos nasales en el período neonatal, lo que facilita la acción toxigénica de la *Pasteurella multocida* (36).

Como consecuencias finales, se produce una reducción del ritmo de crecimiento, de la ganancia de peso que puede ser de 25 a 40 gramos/día y, cuando el ritmo de aumento diario de la atrofia es alto, puede ocurrir cierto porcentaje de mortalidad en lechones. Los cambios nasales pueden afectar el valor de los lechones destetados producidos para la venta; los efectos económicos sobre el ritmo de crecimiento relacionados con los cambios óseos se han estimado en un 0.5%. La vacunación de las cerdas con una vacuna de *B. bronchiseptica* y *P. multocida* es una vía efectiva para reducir la prevalencia y severidad de la enfermedad en lechones lactantes y destetos cuando se combinan con manejo adecuado y control ambiental (36).

**Neumonía en lechones neonatos.** Esta enfermedad se presenta en lechones menores de cinco días de edad y se caracteriza por presentar lesiones de consolidación pulmonar (22); es causada por el *Mycoplasma hyopneumoniae*, con un período de incubación de 10 a 12 días, aunque se han aislado también el *Mycoplasma hyorhinis* y el *Mycoplasma flocculare* (10, 22).

Los lechones jóvenes se infectan por el contacto con aerosoles o con secreciones del tracto respiratorio de cerdos afectados, pero la forma de transmisión



más usual es el contacto directo con la madre; aunque se ha observado que lechones de cerdas más viejas (más de tres partos), usualmente no se infectan ya que las cerdas aparentemente adquieren inmunidad de manera espontánea (22). Sin embargo, Estrada (1994), afirma que aunque las cerdas más viejas tienden a ser inmunes y a no infectarse, sus camadas, usualmente, llegan a la etapa de precebo totalmente susceptibles porque la inmunidad pasiva comienza a disminuir entre las cuatro y seis semanas de edad (10).

Los animales severamente afectados tienen una disminución en la tasa de crecimiento y, virtualmente, son sacrificados a una mayor edad. Un lechón con lesiones de neumonía presentan una reducción en la tasa de crecimiento entre 13 y 16% y un incremento del 14% en la ingestión de alimento (10).

## SUMMARY

### *Defense mechanisms of pig digestive tract and preventive strategies mediated by colostrum immunity.*

*The digestive tract is one of the places with the highest antigenic challenge in the body in which the immune system should discriminate between infectious replicate antigens and soluble and dietary non-replicate ones, in order to elicit protective specific immune responses against the former and appropriate not hypersensitivity-like reactions against the second. Thereafter, those effector mechanisms operating at the mucosal level differ with the classical effector mechanisms operating at the systemic level; i.e. the generation of cytotoxic effector T-cell is not an important function in the Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) and the presence of intraepithelial and lamina propria lymphocytes appear to play an important role in the differentiation of secretory IgA-producing plasma cells. On the other hand, recent knowledge achieved in the field of mucosal immunity allowed to design several experimental protocols for improving the potential immune responses of suckling piglets by previous immunization of the pregnant sow and to tests oral vaccination as an interesting approach to elicit more protective immunoprophylactic responses against specific pathogens of the digestive tract. The purpose of the present Review is to discuss recent knowledge related to mucosal immunity in pigs and its possible applications in pig industry.*

## Referencias

1. Almansa JE. Apuntes sobre inmunología perinatal. En: Memorias Seminario Nacional el Manejo del Lechón. Rionegro: Azoodea, 1992.
2. Aynaud JM, Bernard S, Bottreau E, et al. Induction of lactogenic immunity to transmissible gastroenteritis virus of swine using an attenuated coronavirus mutant able to survive in the physicochemical environment of the digestive tract. *Vet Microbiol* 1991; 26:227-239.
3. Banks KL, McGuire TC. Neonatal immunology. En: Halliwell REW, Gorman NT. *Veterinary Clinical Immunology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989. Capítulo 9.
4. Bergerland ME, Henry C. Infectious diarrheas of young pigs. En: *Vet Clin North Am* 1982; 4:389-399.
5. Blood DC, Radostits OM. *Medicina Veterinaria*. Séptima ed. México: Interamericana-McGraw Hill, 1992.
6. Buyscher E-de, Hollingshead M. Antibody isotypes against the surface glycoproteins of transmissible gastroenteritis virus in the milk of orally infected sows. *Adv Exp Med Biol* 1987; 21:1025-1031.
7. Dean-Nystrom EA, Sarmiento JI, Runnels PL. Effect of intestinal receptors for K88 fimbriae on the immune responses of weaned pigs to K88 fimbriae of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Immunol Infect Disease* 1992; 2:263-264.
8. Diego M-de, Rodríguez F, Alcaraz C, et al. Characterization of the IgA and subclass IgG responses to neutralizing epitopes after infection of pregnant sows with the transmissible gastroenteritis virus or the antigenically related porcine respiratory coronavirus. *J General Virol* 1994; 75:25-85-2593.
9. English P. Manejo para reducir la mortalidad en lechones. *Porcicultura Colombiana* 1988; 10:10-13.

10. Estrada R. Neumonía mycoplásmica del cerdo y su impacto económico. *Porcinotas* 1994; 3:9-11.
11. Fishman MA, Perelson AS. Th1/Th2 cross-regulation. *J Theor Biol* 1994; 170:25-56.
12. Fu ZF, Hampson DJ, Wilks CR. Transfer of maternal antibody against group A rotavirus from sows to piglets and serological responses following natural infection. *Res Vet Sci* 1990; 48:365-373.
13. Gelberg HB, Petterson JS, Woode GN. A longitudinal study of rotavirus antibody titers in swine in a closed specific pathogen-free herd. *Vet Microbiol* 1991; 28:231-242.
14. González MS, Otero AM. Efecto de la inoculación de cerdas en gestación en la morbimortalidad de lechones durante la lactancia. Trabajo de Grado, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad de Antioquia. Medellín; 1997.
15. Gray JT, Fekorda-Cray PJ, Stabel TJ, Ackermann MR. Influence of inoculation route on the carrier state of *Salmonella choleraesuis* in swine. *Vet Microbiol* 1995; 47:43-59.
16. Klobasa F, Butler JE, Habe F. Maternal-neonatal immunoregulation: suppression of de novo synthesis of IgG and IgA, but not IgM, in neonatal pigs by bovine colostrum, is lost upon storage. *Am J Vet Res* 1990; 51:1407-1412.
17. Liebler EM, Pohlenz JE, Whipp SC. Digestive system. En: Leman AD, et al. *Diseases of Swine*. 7 ed. Iowa: Iowa State University Press, 1992. Capítulo 2.
18. Mansfield LS, Urban JF Jr. The pathogenesis of necrotic proliferative colitis in swine is linked to whipworm induced suppression of mucosal immunity to resident bacteria. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 50:1-17.
19. McVey DS, Anderson NV. Antibodies to *Escherichia coli* J5 core glycolipids in gnotobiotic and conventionally reared piglets. *Vet Microbiol* 1989; 19:283-289.
20. Mogollón JD, Arias A. Causas de diarrea neonatal en lechones. *Memorias Seminario Nacional el Manejo del Lechón*. Rionegro: Azooidea, Rionegro: 1992.
21. Naidoo D, Derbyshire JB. Transmissible gastroenteritis virus antibody production in vitro by porcine peripheral blood leukocytes. *Can J Vet Res* 1992; 56:173-175.
22. Necoechea RR, Pijoan C. Diagnóstico de las enfermedades del cerdo. Mexico: Ed. Litográfica Cultural, 1982. 891 p.
23. Oliveira SC, Harms JS, Banai M, Splitter GA. Recombinant *Brucella abortus* proteins that induce proliferation and gamma-interferon secretion by CD4 (1) T cells form *Brucella*-vaccinated mice and delayed-type hypersensitivity in sensitized guinea pigs. *Cell Immunol* 1996; 172:262-268.
24. Osorio M. Principales enfermedades entéricas más comúnmente observadas en cerdos. 53-67. *Memorias Primer Curso Internacional de Porcicultura*. Medellín: Colveza, 1981. 225p.
25. Ossa JE, Cadavid AP, Maldonado JG. Is the immune system necessary for placental reproduction? A hypothesis on the mechanisms of alloimmunotherapy in Recurrent spontaneous abortion. *Med Hypoth* 1994; 42:192-197.
26. Paul WE. *Fundamental immunology*. Third edition. Raven Press. Philadelphia. 1993.
27. Ramos JA, Ramos AJ, Marco A, et al. Histochemical and immunohistochemical study of the mucosal lymphoid system in swine. *Am J Vet Res* 1992; 53:1418-1426.
28. Rees As, Lysons RJ, Stokes CR, Bourne FJ. Antibody production by the pig colon during infection with *Treponema hyodysenteriae*. *Res Vet Sci* 1989; 47:263-269.
29. Rees As, Lysons RJ, Stokes CR, Bourne FJ. The effect of parenteral immunization on antibody production in the pig colon. *Vet Immunol Immunopathol* 1989; 23:171-178.
30. Roth JA. Immune system. En: Leman AD, et al. *Diseases of Swine*. 7 ed. Iowa: Iowa State University Press, 1992. 1021p.
31. Shaw DP, Morehouse LG, Solórzano RF. Rotavirus replication in colostrum-fed and colostrum-deprived pigs. *Am J Vet Res* 1989; 50:1966-1970.
32. Shirai J, Lantier I, Bouttreau E, Aynaud JM, Bernard S. Lactogenic immunity to transmissible gastroenteritis (TGE) virus induced by the attenuated Nouzilly strain of TGE virus: neutralizing antibody classes and protection. *Ann Rech Vet* 1988; 19:267-272.
33. Smith BB, Martineau G, Bisailon A. Mammary gland and lactation problems. En: Leman AD, et al. *Diseases of Swine*. 7 ed. Iowa: Iowa State University Press, 1992. 1021p. Capítulo 4.
34. Stokes C, Bourne JF. Mucosal immunity. En: Halliwell REW, Gorman NT. *Veterinary clinical immunology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989. Capítulo 8.
35. Patten BE, Hirst RG, Dlaenuri, Kurniasih N. The use of ELISA for detecting anti-fimbrial antibody responses in pigs vaccinated with multivalent *Escherichia coli* containing K88, K99, F41 and 987P antigens. *Penyakit Hewan* 1993; 25:21-28.
36. Taylor DJ. *Enfermedades del Cerdo*. 2da. ed. México: Manual Moderno, 1992. 392p.
37. VanCott JL, Brim TA, Simkins RA, Saif LJ. Isotype-specific antibody-secreting cells to transmissible gastroenteritis virus and porcine respiratory coronavirus in gut- and bronchus-associated lymphoid tissues of suckling pigs. *J Immunol Baltimore* 1993; 150:3990-4000.
38. Varela FJ, Coutinho A. Second generation immune networks. *Immunol Today* 1991; 12:159-166.
39. Williams PP. Immunomodulating effects of intestinal absorbed colostrum leukocytes by neonatal pigs. *Can J Vet Res* 1993; 57:1-8.
40. Wingstrand A, Eriksen L, Loftager M, Nielsen NC. Mucosal immune response to oral vaccination with enterotoxigenic *E. coli* (ETEC). Influence of route of vaccination of the dam. *Proc Int Pig Vet Soc* 1990. Lausanne, Switzerland.
41. Wood PR, Scow HF. T cell cytokines and disease prevention. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 54:33-44.