

Interacción virus-bacteria en el aparato respiratorio

I. INTRODUCCION

JESÚS GUZMÁN-GARCÍA *

La presentación de este simposio ante nuestra Corporación tiene varias razones. La primera de ellas, la fundamental, es de origen académico y profesional, ya que la facilitación de padecimientos respiratorios por acción de virus, ya sea que éstos actúen como agentes patógenos propiamente dichos, o que sean administrados como virus vacunales, es un campo cuyo estudio tiene importancia e interés, desde el punto de vista básico y del aplicado, tanto para la especie humana como para es-

pecies animales de importancia alimenticia, que además de representar un renglón importante desde el punto de vista económico, significan una fuente de proteínas de alto valor biológico, esenciales e indispensables en nuestra dieta.

Una segunda razón es presentar a nuestros compañeros académicos, algunos de los resultados de una línea de investigación desarrollada inicialmente en la División de Ciencias Biológicas, y actualmente en la Coordinación General de Estudios de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México. ¿Porqué de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán?

Esta Facultad inició sus labores hace sólo siete y medio años, como la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Cuautitlán, la primera de cinco escuelas multidisciplinarias con que la UNAM se enfrentó a la solución del aumento a la demanda

Recibido: 3 de agosto de 1981.

Aceptado: 4 de noviembre de 1981.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 29 de julio de 1981.

* Académico titular.

de estudiantes a nivel superior, a la descentralización de sus *campus* de Ciudad Universitaria y a la implantación de enfoques multidisciplinares en la enseñanza superior, de pregrado y de posgrado, y en la investigación.

En este corto lapso de siete y medio años, la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Cuautitlán, ha pasado al rango académico de Facultad, al ofrecer el nivel de doctorado, y ha consolidado algunos grupos de investigación, con masa crítica y ya en producción académica, uno de los cuales es el que nos ofrece sus presentaciones el día de hoy.

La tercera razón de este simposio es hacer ver las ventajas de la colaboración interinstitucional en el desarrollo de una comunidad académica, de enseñanza e investigación en este caso, que se inicia. Desde el primer año de labores de la hoy Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se contó con el apoyo, para el grupo que hoy nos presenta algunos de sus resultados, de instituciones como el Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y del Instituto de Investigaciones Biomédicas, estos dos últimos de la propia UNAM. Aunque al principio la colaboración fue propiamente apoyo, actualmente es en realidad una colaboración bilateral.

II. EFECTO DE ALGUNOS VIRUS SOBRE EL APARATO MUCOCILIAR

GERARDO IGLESIAS *

La producción de un cuadro grave de neumonía como consecuencia de la interacción entre virus y bacterias quedó claramente establecida con los trabajos de Finland y col.¹ En ellos se sugiere que el agente responsable del cuadro de neumonía agudo es *Staphylococcus aureus*, el cual encuentra un medio ideal para su replicación en los bronquios y pulmones de individuos afectados por el virus de la influenza. Es precisamente alrededor de esta enfermedad donde se han realizado numerosos trabajos en este sentido, de forma tal que fue posible superar el error en el que se vivía cuando se afirmaba que el agente causal de influenza era *Haemophilus influenzae* y se estableció claramente su papel de germen oportunista o patógeno secundario.²

En los casos de influenza las bacterias más comúnmente involucradas son *Staphylococcus aureus*,

* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.

Streptococcus pneumoniae y *Haemophilus influenzae*, pero no son de ninguna manera los únicos gérmenes capaces de comportarse en forma tal, así como tampoco el virus de la influenza es el único germen que actúa como patógeno primario.

Existen informes que indican que una infección por *Rhinovirus* en infantes puede tener como secuela una infección bacteriana de serias consecuencias.³ Debido a la alta prevalencia de esta clase de infecciones mixtas en el aparato respiratorio, tanto de humanos como de animales, se han realizado numerosos trabajos, con el objeto de conocer a fondo los principales aspectos de las interacciones entre los gérmenes involucrados.^{4,5}

Uno de los puntos de mayor interés ha sido tratar de establecer cómo logran las bacterias antes mencionadas, que continúan siendo los patógenos bacterianos más comunes, causar daño, si experimentalmente ha resultado evidente que no cuentan con la característica necesaria de citoadherencia.⁶ El mismo caso ocurre en cerdos con *Pasteurella multocida*, que es el patógeno respiratorio principal en estos animales.⁷

De acuerdo con el esquema de Green,⁸ por su tamaño estos gérmenes se localizarán en bronquios y bronquiolos. En estos sitios el aparato mucociliar se encargará de inactivarlos o transportarlos hasta la faringe para ser expulsados. ¿Cuáles son entonces los cambios o alteraciones que el virus causa para lograr que el aparato mucociliar resulte ineficiente?

Aparato mucociliar

Está compuesto por los cilios y el moco. Los cilios son elongaciones citoplasmáticas móviles de las células ciliadas,⁹ que se encuentran en el epitelio traqueal, el cual es de tipo cilíndrico pseudoestratificado en las porciones altas del tracto respiratorio. A medida que se descende, las células van siendo cuboidales para terminar, en los bronquiolos, con un epitelio plano pavimentoso con muy pocas células ciliadas. La distribución de estas células en la tráquea es de aproximadamente 5 ciliadas por una caliciforme o secretora.¹⁰

Los cilios presentan dos clases de movimientos, uno de ellos súbito y enérgico hacia arriba y el otro pausado y gradual hacia abajo, doblándose sobre su propio eje hasta regresar a su posición horizontal original.¹¹

Cada célula presenta aproximadamente 200-250 cilios que miden aproximadamente 6 μ de largo por 3 de ancho.¹¹ Entre los cilios se encuentran procesos citoplásmicos muy finos y mucho más pequeños llamados *microvilli*. El hecho de que estas estructuras sean más abundantes en las células ciliadas inmaduras sugiere que sean cilios en desarrollo.¹²

La cantidad de movimientos por unidad de tiempo fue estimada por Yager y col.¹³ en 11.3 mov/seg en la tráquea, 11.1 mov/seg en los bronquios y 11.4 mov/seg en los bronquiolos. Sin embargo resulta de mayor importancia conocer la ve-

locidad del flujo traqueal, lo que se discutirá posteriormente.

El moco está compuesto por la secreción de cuatro diferentes clases de células: las células caliciformes, que se encuentran en el epitelio traqueal en la disposición que ya se mencionó; las células de las glándulas tubuloalveolares, que se encuentran en la submucosa y en las cuales a su vez se distinguen dos tipos: las células de producción mucosa y las células de producción serosa;¹⁴ estas glándulas son responsables de la producción de la mayor parte del moco traqueobronquial (80%);¹⁵ existe además una población de células dispuestas en el epitelio de las vías respiratorias profundas, cuya secreción es diferente a la encontrada en las otras células ya descritas; estas células han sido denominadas células de Clara y no existen datos si están o no presentes en todas las especies.¹⁴

La cantidad y distribución de las células secretoras varían en las diferentes especies.¹⁶ En un estudio comparativo realizado en varias especies animales se concluye que existe una gran similitud entre las glándulas encontradas en tráqueas de cerdo y de humano.¹⁴

El moco está compuesto por proteínas, lípidos y sales, además de agua, que representa 95 por ciento del total del peso del moco.¹⁷ Las proteínas presentes son, en su mayoría, producidas por las células secretoras antes mencionadas, aunque también existen proteínas séricas, las cuales se supone que llegan por un proceso de trasudación. El moco presenta dos capas: una externa compacta y con menor proporción de agua y otra interna de mayor fluidez y elasticidad, que es donde los cilios llevan al cabo los movimientos.¹⁸

Probablemente la fase externa es más compacta, debido a la gran cantidad de enlaces y uniones que existen entre las proteínas y glicoproteínas. En su mayoría, dichas uniones ocurren en enlaces disulfuro, interacciones azúcar-azúcar e interacciones iónicas entre los grupos aniónicos de las proteínas y los compuestos catiónicos presentes en las secreciones.¹⁸

En cuanto a los lípidos, los más comunes son fosfolípidos. La fosfatidilcolina es el compuesto más abundante. El origen de estos se supone que es al nivel alveolar.¹⁹

La remoción mecánica de partículas es una de las funciones más importantes del aparato mucociliar.⁸ Green considera que en condiciones normales, 90 por ciento de las partículas que se depositan en la mucosa de las vías aéreas son desalojadas en una hora. La velocidad de flujo varía en las diferentes zonas, de acuerdo con las condiciones y el tamaño de los cilios. Se sabe que en humanos la velocidad en bronquiolos es de 0.4-1.6 mm/min,²⁰ mientras que en tráquea es de 10-20 mm/min.²¹

La eficiencia del mecanismo de transporte de partículas está en relación con las propiedades viscoelásticas del moco. Existen numerosos trabajos que demuestran que estas pueden verse alteradas debido a la acción de agentes irritantes o infecciosos. Charman y col. han informado que la viscosidad del moco de pacientes con asma se encuen-

tra aumentada en comparación a la encontrada en las secreciones de pacientes con bronquitis crónica o bronquitis quística.²² Asimismo se ha demostrado que la velocidad de flujo (limpieza de partículas en la tráquea) es menor en individuos fumadores que en no fumadores.²³

Otra de las actividades importantes del moco traqueobronquial es la inactivación o neutralización de agentes infecciosos.

En cuanto a la acción sobre las bacterias, se ha descrito la existencia de proteínas con actividad bactericida ampliamente comprobada como lisozima, B-lisina y ferritina,⁵ además de IgA. Se desconoce si estas proteínas son de producción local y si están presentes en todas las especies. En cerdos se ha descrito la existencia de una proteína con potente actividad contra *P. multocida*, la cual sí es producida por la tráquea y tiene un comportamiento distinto al de lisozima y ferritina.²⁴

Respecto a virus, en el moco traqueobronquial se ha demostrado la presencia de interferón, además de que algunas de las glicoproteínas de producción local presentan una estructura química semejante a la de las glicoproteínas presentes en la membrana de los glóbulos rojos, de tal manera que son capaces de adherirse a los virus hemoaglutinantes, como lo son ortomixovirus y paramixovirus.¹⁸

Los mismos autores comunican la presencia de varios componentes del complemento en el moco traqueal, lo cual podría representar un sistema de defensa inespecífico, además de los ya mencionados.

Efectos virales en el aparato mucociliar

Degréé y Solberg⁴ demostraron que el virus *Parainfluenza 1* era el responsable del aumento en la gravedad de las lesiones pulmonares causadas por *Haemophilus influenzae* en ratones experimentalmente inoculados con ambos gémenes. En los ratones del grupo control, que sufrió solamente la infección bacteriana, las lesiones fueron menores. Los daños encontrados en el grupo de animales sólo inoculados con virus fueron invasión de polimorfonucleares en epitelio y lámina propia; se encontraron leucocitos, eritrocitos y restos celulares en la luz traqueal en algunos de ellos; además se observó destrucción de la membrana basal. La acumulación de leucocitos polimorfonucleares y la destrucción de la membrana basal aumentan con el tiempo, luego de la infección viral. Se observó una correlación positiva entre lesiones de tipo inflamatorio en la tráquea y la importancia de lesiones neumónicas en el pulmón.

En posteriores experimentos, Degréé²⁵ demostró que el virus *Parainfluenza 1* también afecta el movimiento ciliar y con esto la eficiencia del mecanismo de remoción de partículas. En este caso el efecto se observó en explantes traqueales mantenidos en cultivo. Los explantes infectados perdieron su movimiento ciliar al tercer día postinfección, mientras que el grupo control, de explantes no infectados, mostró actividad ciliar durante diez días.

En el mismo trabajo se describe la baja de eficiencia que presenta el aparato mucociliar cuando el movimiento ciliar cesa. En este caso los autores inhibieron la actividad ciliar *in vivo*, aplicando cloruro de lidocaína intratraquealmente y midiendo la velocidad de eliminación de bacterias. Los resultados demuestran que la inhibición del movimiento ciliar hace más lento este proceso.

El efecto del virus de la influenza sobre el aparato mucociliar fue estudiado en profundidad por Iravani y col.²⁶ en un experimento que consistió en infectar ratas con virus de influenza tipo B por vía intratraqueal. El grupo control recibió un inóculo con volumen similar, pero consistente en solución salina estéril. Los resultados más significativos fueron hipersecreción de moco, incoordinación ciliar, formación de protrusiones en células epiteliales y la existencia de zonas hipoactivas o totalmente inactivas. Estos cambios fueron observados a partir de 48 horas postinfección.

En las primeras tres semanas las lesiones se encontraban a todo lo largo del tracto respiratorio. A partir de la cuarta semana sólo las zonas peribronquiales se encontraban afectadas. Los autores mencionan que este tipo de alteraciones ocurren en casos naturales de bronquitis o bien en animales expuestos experimentalmente a humo de tabaco.

En otros trabajos²⁷ se informa que el aumento observado en los niveles de albúmina sérica presente en las secreciones del tracto respiratorio es indicativo de un cuadro de edema que ocurre en los estadios tempranos de la enfermedad.

Respecto a lo que estos cambios pueden significar para que otro agente actúe, se ha demostrado que *Pseudomonas aeruginosa*, que en condiciones normales no es capaz de adherirse al epitelio, lo consigue cuando existen zonas de descamación celular causadas por el virus de la influenza.⁹ El mismo fenómeno se observó en zonas lesionadas por intubación endotraqueal. Estos autores designaron este fenómeno como "adherencia oportunista".

Efecto de diversas clases de virus del cólera porcino sobre el aparato mucociliar

Una de las interacciones más estudiadas en nuestro medio es la que se presenta entre el virus del cólera porcino y *Pasteurella multocida*. El cólera porcino es una enfermedad muy difundida en nuestro país, que causa graves pérdidas a la porcicultura. La vacunación es una práctica indispensable en todas las explotaciones porcinas, excepto en el norte del país donde se ha logrado erradicar la enfermedad. Por esta razón han proliferado los productos inmunizantes, entre los que se cuentan vacunas elaboradas con virus inactivado, vacunas elaboradas con virus vivo modificado y vacunas preparadas con virus vivo atenuado.²⁸ La inmunidad irregular que confieren las vacunas preparadas con virus inactivado ha causado que casi desaparezcan del mercado, multiplicándose las de virus vivo. Está comprobado que la vacunación con-

tra cólera porcino utilizando virus vivo da lugar a una serie de trastornos que predisponen a los animales a sufrir alguna infección causada por un germen oportunista.

Pasteurella multocida. Es el agente más comúnmente aislado a partir de lesiones neumónicas en pulmones de cerdo,⁷ además de ser un agente oportunista clásico.²⁹ Pijoan y Ochoa³⁰ demostraron que los cerdos vacunados con vacuna de virus vivo lapinizado de alto pasaje eran más susceptibles a sufrir neumonía causada por *P. multocida*, comparados con los cerdos no vacunados.

Tomando en cuenta que en nuestro país no es posible evitar la vacunación y que *P. multocida* es un germen ampliamente distribuido, ya que su *habitat* normal es el tracto respiratorio de los animales domésticos, se han investigado las alteraciones que sufren los mecanismos de defensa del aparato respiratorio de los cerdos. Se han realizado diversos trabajos en este sentido, con la finalidad de conocer los daños causados por el virus en los variados mecanismos de defensa del aparato respiratorio.³¹

Las alteraciones que causa el virus del cólera de diversos tipos en el aparato mucociliar han sido estudiadas en un modelo experimental que utiliza explantes traqueales de embrión de cerdo mantenidos en cultivo en medio de Eagle F. 16 adicionado de suero fetal de ternera a una concentración final del 10 por ciento, que ha sido descrito como el mejor medio para esta clase de tejido.³² Las tráqueas se cortan en anillos de aproximadamente 3-5 mm de espesor, en los que es posible observar el movimiento ciliar utilizando un microscopio estereoscópico.

El número total de tráqueas vivas —anillos con movimiento ciliar convincente— se dividió entre ocho, formando así los lotes que fueron infectados de acuerdo al diseño experimental presentado en el cuadro 1. La infección viral consistió en agregar 0.5 ml por tráquea de una solución de virus vivo cuya concentración era de una dosis vacunal por ml. Se usó como diluyente el mismo medio sin suero y fue en este mismo medio que se mantuvieron las tráqueas que no tendrían contacto con el virus. Todos los lotes se incubaron a 37°C 60 min; transcurrido este lapso se retiró el inóculo y el medio simple de todas las tráqueas y se agregó medio completo a un volumen final de un mililitro por anillo. Se incubaron a 37°C en posición horizontal.

La infección bacteriana consistió en agregar una suspensión de *Pasteurella multocida* en caldo nutritivo, a la dosis de 0.05 ml por tráquea. Con el objeto de conocer el número de organismos infectantes se realizó una cuenta viable a cada uno de los inóculos, utilizando el método de Miles y Mira.³³ Los resultados se evaluaron por cuentas viables a las dos y a las 24 horas postinfección, siguiendo el método anteriormente citado. Antes de realizar cada una de las cuentas se revisó la viabilidad de cada una de las tráqueas.

Los resultados mostraron (cuadros 2 y 3) que el virus patógeno afectó seriamente la producción de

Cuadro 1. Diseño experimental de infección mixta con virus de cólera porcino y *P. multocida*.

Lote	0 hr.	12 hr.	14 hr.	24 hr.	26 hr.	36 hr.	48 hr.
1	Virus patógeno	<i>P. multocida</i>	C. viable ^a	—	—	C. viable	—
2	Virus vacunal C. Ch. ^b	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	—	C. viable	—
3	Virus vacunal C. T. ^c	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	—	C. viable	—
4	—	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	—	C. viable	—
5	Virus patógeno	—	—	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	C. viable
6	Virus vacunal C. Ch.	—	—	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	C. viable
7	Virus vacunal C. T.	—	—	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	C. viable
8	—	—	—	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	C. viable
9	Control sin tráqueas	<i>P. multocida</i>	C. viable	—	—	C. viable	—

^a: Cuenta viable realizada por el método de Miles y Misra.

^c: Virus vivo cultivado en cultivo de tejidos.

^b: Virus vivo lapinizado de alto pasaje "Cepa China".

^d: Lote control sin tráqueas, sólo medio F.16.

Nota: El movimiento ciliar se observó al inicio del experimento, 30 min. antes de la inoculación bacteriana y 12 y 24 hr. postinoculación.

Cuadro 2. Actividad bactericida de explantes traqueales inoculados con bacterias 12 horas después de la infección viral.

Horas de cultivo	Virus patógeno	Virus lapinizado	Virus de cultivo de tejidos
14	.013	.025	.024
36	.047	.260	.190

$$I = \frac{\text{Número de bacterias en el lote control}}{\text{Número de bacterias en el lote infectado}}$$

Cuadro 3. Actividad bactericida de explantes traqueales inoculados con bacterias 24 horas después de la infección viral.

Horas de cultivo	Virus patógeno	Virus lapinizado	Virus de cultivo de tejidos
26	.002	.240	.518
48	.081	.280	.578

$$I = \frac{\text{Número de bacterias en el lote control}}{\text{Número de bacterias en el lote infectado}}$$

substancia bactericida, ya que el número de bacterias por mililitro aumentó notablemente.

El virus vivo lapinizado de alto pasaje presentó un efecto similar pero no tan marcado y el virus obtenido en cultivo de tejidos tuvo un efecto mucho menor sobre la actividad bactericida. En todos los casos el efecto viral fue más notable cuando el lapso entre infecciones fue de 12 horas.

Sobre el movimiento ciliar, la relación de daño-agente fue la misma que en las tráqueas infectadas con virus patógeno. Doce horas después de la infección aparecían tráqueas inmóviles y a las 48 horas la mayoría no presentaba movimiento ciliar. En los explantes infectados con virus lapinizado, hasta 24 horas después de la infección viral, fue posible detectar tráqueas inmóviles. A las 48 horas sólo 50 por ciento de los explantes continuaban vivos. El virus de cultivo de tejidos no causa alteración significativa en el movimiento ciliar.

Como puede observarse, se detecta mayor actividad bactericida 24 horas después de la inoculación bacteriana, que 2 horas postinoculación. Esto puede deberse a un efecto de envejecimiento natural en las tráqueas del lote control, de tal manera que la diferencia en actividad bactericida se ve disminuida; o bien, otra posible razón sería el hecho de que al aumentar el tiempo en cultivo aumenta la concentración de sustancia bactericida en el medio de cultivo.

Los resultados sugieren que el aparato mucociliar es seriamente atacado por el virus del cólera porcino, lo cual probablemente constituye un efecto que usualmente pasa desapercibido y que puede tener graves y serias complicaciones, sobre todo si se toma en cuenta que algunos virus vacunales presentan el mismo efecto, aun cuando sea de menor gravedad.

REFERENCIAS

- Finland, M.; Peterson, O. L. y Strauss, E.: *Staphylococic pneumonia occurring during an epidemic of influenza*. Arch. Int. Med. 70:183, 1942.
- Parrot, R. H.; Kim, H. W.; Vargosko, A. J. y Chanock, R. M.: *Serious respiratory tract illness as a result of Asian influenza and influenza B infections in children*. J. Pediat. 61:205, 1962.
- Cherry, J. D.; Diddams, J. A. y Dick, E.: *Rhinovirus infections in hospitalized children*. Arch. Environ. Hlth 17:390, 1967.
- Degrée, M. y Solberg, L. A.: *Synergistic effect in viral-bacterial infection. 3. Histopathological changes in the trachea of mice following viral and bacterial infection*. Acta Path. Microbiol. Scand. 79:129, 1971.
- PiJoan, C.: *Infecciones mixtas en aparato respiratorio*. En: Ciencia Veterinaria. Moreno Chan (Ed.) México, UNAM, 1978, vol. II, p. 216.
- Ramphal, R.; Small, P.; Shands, J.; Fishlschwerger, W. y Small, P.: *Adherence of Pseudomonas aeruginosa to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation*. Inf. Immun. 27:614, 1980.
- PiJoan, C.; Ochoa, G. y Trigo, F.: *Aislamiento e identificación de bacterias de pulmones neumónicos de cerdo*. Tec. Pec. Mex. 29:46, 1975.
- Green, G.: *In defense of the lung*. Am. Rev. Resp. Dis. 102:691, 1970.
- Jeffery, P. y Reid, L.: *New observations of rat airway epithelium: a quantitative and electron microscopic study*. J. Anat. 120:295, 1975.
- Frasca, J.; Averbach, O.; Parks, V. y Jamieson, J.: *Electron microscopic observations of the bronchial epithelium. Control dogs*. Expl. Mol. Path. 9:363, 1968.
- Kilburn, F.: *Cilia and mucus transport as determinants of the response of lung to air pollutants*. Arch. Environ. Hlth. 14:77, 1967.
- Andrews, P.: *A scanning electron microscopic study of the extrapulmonary respiratory tract*. Am. J. Anat. 139:399, 1974.
- Yager, J.; Ellman, H. y Dulfano, M.: *Human ciliary beat frequency at three levels of the tracheobronchial tree*. Am. Rev. Resp. Dis. 121:661, 1980.
- Breeze, R.; Wheeldon, E. y Piric, H.: *Cell structure and function in the mammalian lung: the trachea, bronchi and bronchioles*. Vet. Bull. 46:319, 1976.
- Reid, L.: *Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis*. Thorax 15:132, 1960.
- Coco, R.; Fress, M. y Brantigan, O.: *Comparison of mucus glands in the tracheobronchial tree of man and animals*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 106:555, 1963.
- Yeager, H.: *Tracheobronchial secretions*. Am. J. Med. 50:493, 1971.
- Boat, T. y Cheng, P.: *Biochemistry of airways mucus secretions*. Fed. Proc. 39:3067, 1980.
- Saho, S. y Lynn, W.: *Lipid composition of airway secretions from patients with asthma and patients with cystic fibrosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 115:233, 1977.
- Ebert, R.: *Small airways of the lung*. Ann. Int. Med. 88:98, 1978.
- Toigo, A.; Imarisio, J.; Murmall, H. y Lepper, M.: *Clearance of large carbon particles from the human tracheobronchial tree*. Am. Rev. Resp. Dis. 87:447, 1963.
- Charman, J.; López-Vidriero, M.; Feal, E. y Reid, L.: *The physical and chemical properties of bronchial secretion*. Br. J. Dis. Chest. 68:215, 1974.
- Sadoul, P. y Puchelle, F.: *Nasal and bronchial mucociliary clearance in young non-smokers and smokers*. Am. Rev. Resp. Dis. 123: Supl. 4:73, 1981.
- Iglesias, S. G.: Datos sin publicar.
- PiJoan, C. y Ochoa, G.: *A bactericidal substance against Pasteurella multocida produced by pig embryo tracheal explants*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 20:1, 1978.
- Irvani, J.; Melville, G. y Horstmann, G.: *Tracheobronchial clearance in health and disease with special reference to interstitial fluid*. En: Respiratory tract mucus. Amsterdam, Elsevier, 1978, p. 235.
- Seez, Y.; Oschold, J. y Dotson, W.: *Antibody responses and interferon titers in the respiratory tracts of mice after aerosolized exposure to influenza virus*. Inf. Immun. 25:202, 1979.
- Correa, P.: *Potencia de sueros y vacunas comerciales contra el cólera porcino*. Porcivama 59:4, 1978.
- Carter, G. R.: *Pasteurella infections as sequelae to respiratory viral infections*. J. Am. Vet. Med. Ass. 163:7, 1973.
- PiJoan, C. y Ochoa, G.: *Interaction between a hog cholera vaccine strain and Pasteurella multocida in the production of porcine pneumonia*. J. Comp. Path. 8:167.
- PiJoan, C.; Campos, M. y Ochoa, G.: *Effect of a hog cholera vaccine strain on the bactericidal activity of porcine alveolar macrophages*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 2:69, 1980.
- Lastra, A.: *Estudio sobre diferentes sistemas de cultivo de explantes traqueales de embrión de cerdo*. Tesis de Lic. M.V.Z. UNAM, 1978.

III. EFECTOS DE ALGUNOS VIRUS SOBRE LOS MECANISMOS NO INMUNES DE DEFENSA ALVEOLAR

CARLOS PIJOAN-AGUADÉ *
MARÍA LUISA ARIAS * y
ELISEO HERNÁNDEZ-BAUMGARTEN *

Los alveolos pulmonares cuentan con tres barreras de defensa no inmune contra las infecciones aéreas: a) la barrera física del epitelio alveolar, constituido principalmente por neumocitos tipo I y II;¹ b) la sustancia surfactante, cuya función principal es respiratoria, ya que abate la tensión superficial y permite el llenado de los alveolos por el aire inspirado; c) los macrófagos alveolares, grandes células mononucleares que emigran a los alveolos y fagocitan sustancias extrañas depositadas en los alveolos, incluyendo bacterias potencialmente patógenas.^{2,3} La sustancia surfactante, además de su actividad fisiológica interactúa con los macrófagos alveolares, sirviendo como agente quimiotáctico que facilita la fagocitosis. Los macrófagos alveolares desarrollan tres funciones críticas que son fagocitosis, citotoxicidad y producción de mediadores solubles.^{4,5}

Los macrófagos alveolares son pues, los principales responsables de la defensa alveolar no inmune y su actividad fagocitaria va seguida de muerte de los microorganismos, aun cuando la actividad bactericida se ejerce por mecanismos distintos de los empleados por los neutrófilos. En efecto, los macrófagos alveolares no muestran yodización aumentada, ni reducciones de tetrazolio después de ingestión de partículas, lo que sugiere que el peróxido de hidrógeno no está en suficiente concentración en los fagosomas. Estos hallazgos sugieren que la actividad bactericida dependiente de oxidación y mediada por peroxidasa, no son de importancia primaria en éstas células.^{6,7}

En las diversas especies animales y en el hombre existen numerosos agentes infecciosos, tanto bacterianos como virales, que afectan al aparato respiratorio, tanto por vía hemática como respiratoria.⁸ Es sin embargo, experiencia común que un agente infeccioso aislado de un caso de neumonía cause una infección respiratoria moderada o incluso, subclínica. Esto suele ocurrir aun cuando se empleen animales experimentales homólogos, nacidos por sección cesárea y privados de mamar calostro.⁹ Así, si se inocula un becerro con virus parainfluenza 3 o con *Pasteurella multocida*, la neumonía consecuente a la inoculación experimental es muy leve.

Lo que resulta cada vez más evidente es que los agentes virales, aun cuando causen alteraciones leves, permiten la colonización del árbol respiratorio por bacterias.^{9,10} De este modo, lo que se observa es que las neumonías son en realidad causadas por una interacción de virus y bacterias que actuando en conjunto en el pulmón, desencadenan el proceso neumónico.¹¹

En nuestro laboratorio se ha elegido un modelo experimental de interacción virus-bacteria, que se basa en el virus vacunal del cólera porcino y la *Pasteurella multocida*. El cólera porcino es una enfermedad viral del cerdo causada por virus de la familia *Togaviridae*, género *pestivirus*,¹² que causa una infección generalizada en los cerdos, caracterizada por hemorragias petequiales generalizadas y alta mortalidad. Es una observación clínica común que los lechones poco después de la primovacunación desarrollen neumonías de gravedad variable.¹⁰

En un primer trabajo experimental¹⁰ se estudió la posibilidad de que la primovacunación de lechones contra el cólera fuera la causa de las neumonías por *P. multocida* observadas y la evidencia indicó que este era el caso. Aun sin la posibilidad de hacer inferencias de este modelo experimental a otras interacciones virus-bacteria, el problema es lo suficientemente importante como para merecer un estudio más detallado.

Material y métodos

Cerdos. Los cerdos empleados en el experimento eran recién destetados y sin vacunar contra el cólera porcino u otra enfermedad y procedían de una granja en la que no se había presentado cólera clínico anteriormente al experimento. Se vacunaron diez cerdos, dejándose a otros diez como testigos, sacrificándose uno vacunado y un testigo diariamente, hasta el día 11 (no se sacrificaron cerdos el día 3 y el 5).

Macrófagos alveolares. Los macrófagos alveolares se obtuvieron de acuerdo a técnicas descritas anteriormente.¹³ Brevemente, se sacrificaron los cerdos por sangrado en blanco, previa anestesia profunda. Se removieron ambos pulmones todavía unidos a la tráquea y se procedió al lavado con solución salina tamponada a pH 7.2. Los macrófagos así obtenidos, se centrifugaron a 1 000 g durante cinco minutos, se resuspendieron en medio Eagle MEM y se procedió a las cuentas totales y cuentas viables.

Prueba de fagocitosis. Los macrófagos obtenidos se mezclaron con un cultivo fresco (24 hr) de *P. multocida* y se ajustó la concentración bacteriana a diez bacterias por macrófago. La mezcla se agitó brevemente en un mezclador Vortex y se incubó a 38°C en tubos herméticos y con agitación ocasional cada 5 o 10 minutos. A los 30 y a los 60 minutos se tomó una alícuota para cuenta de bacterias en sobrenadante y otra para microscopía electrónica, que se fijó por la adición de un volu-

* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.

men igual de glutaraldehído tamponado al 4 por ciento y frío.

Cuentas bacterianas. El grado de fagocitosis se determinó por la cuenta de bacterias que permanecieron todavía en el sobrenadante, utilizando la técnica de Miles y Misra.¹⁴

Microscopía electrónica. Las muestras fijadas en glutaraldehído se centrifugaron a 3 000 g durante 10 minutos y la pastilla formada fue cuidadosamente desalojada del fondo del tubo, fragmentada y transferida a glutaraldehído fresco al 2 por ciento en donde se continuó la fijación durante media hora. Posteriormente los bloques se lavaron con líquido de Sorensen, fueron postfijados en tetróxido de osmio, deshidratados en alcoholes graduados y embebidos en Epon. Los cortes ultrafinos se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo y se examinaron, ya sea en un microscopio Jeol 100 5^a o en un Phillips 300^b.

En las micrografías electrónicas se estudió el tamaño y la forma de los macrófagos en cada muestra, cantidad de vacuolas fagocitarias, número de bacterias adheridas y número de pseudópodos observados en la superficie celular.

Resultados

Los resultados de la fagocitosis se anotan en el cuadro 4. Es evidente de estos datos que hay un efecto inhibitorio de corta duración, que desaparece a los dos días postvacunación.

Del día 4 al 10, no hay grandes diferencias entre testigos y vacunados, encontrándose una ligera tendencia a la exaltación fagocitaria por parte de los macrófagos de animales vacunados con respecto a los animales no vacunados. Este efecto de exaltación es más marcado el décimo día postvacunal y rápidamente se instaura una inhibición en el undécimo día. Es desafortunado que el experimento se terminara al undécimo día, ya que no es posible determinar la duración del efecto inhibitorio.

Desde el punto de vista de microscopía electrónica las observaciones son similares en cuanto a que en los días tres al diez no se observan diferencias entre testigos y vacunados. En los primeros días postvacunales las células aparecen normales pero no exhiben actividad fagocitaria, si bien tamaño y número de pseudópodos parecen similares en ambos grupos. En el undécimo día postvacunal, por otra parte, la actividad fagocitaria ha disminuido y la población ha cambiado en favor de células mononucleares que se consideran macrófagos inmaduros (fig. 1). En ningún caso se observó multiplicación viral en los macrófagos alveolares, lo que resulta un tanto sorprendente, dado que los macrófagos en cultivo son capaces de mostrar multiplicación viral y efecto citopático.

^a Del Instituto de Investigaciones Biomédicas (Dra. Kacethe Wilms).

^b Del Instituto Mexicano del Seguro Social (Dr. Pablo Hernández Jáuregui).

Cuadro 4. Diferencias en actividad fagocitaria entre macrófagos alveolares de cerdos vacunados y cerdos no vacunados contra cólera porcino.

Día	Tiempo de incubación (Min.)	Actividad fagocitaria (°)
1	30	- 11
1	60	-100
2	30	- 2.2
2	60	+ 7.8
4	30	- .4
4	60	+ .7
6	30	- .4
6	60	- .5
7	30	+ 1.6
7	60	+ .7
8	30	+ 2.2
8	60	+ 1.3
9	30	+ .4
9	60	+ 1.3
10	30	+ 5.2
10	60	+ 6.0
11	30	- 5.8
11	60	- 31.8

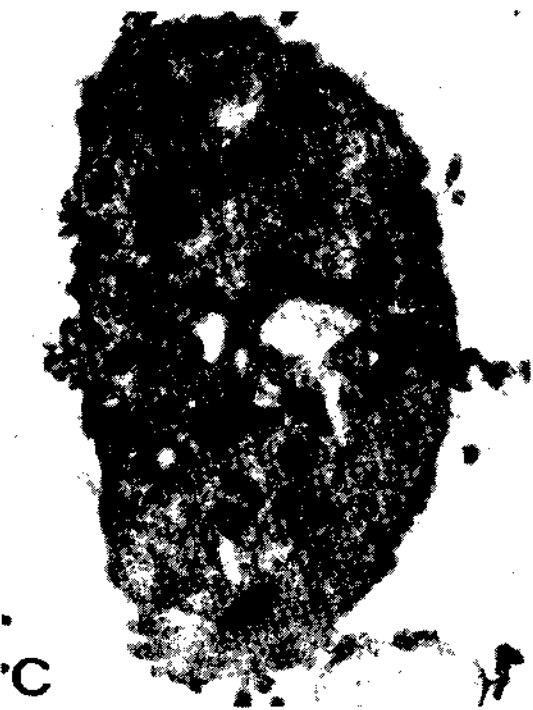
° Diferencia entre fagocitosis de vacunados, comparando con no vacunados. El símbolo antes del factor de fagocitosis indica que cuando es signo -, se trata de inhibición de la fagocitosis en vacunados; el signo +, significa que hubo exaltación de la fagocitosis en los vacunados.

Fig. 1a. Macrófago alveolar de cerdo no vacunado, incubado con *Pasteurella* durante 60 minutos. Se observan tres bacterias adheridas a la superficie celular (flechas negras) y por lo menos una recién fagocitada (flecha vacía). 5 000 X.

Fig. 1b. Macrófago alveolar de cerdo no vacunado, incubado con *Pasteurella* durante 60 minutos. Se observan dos bacterias en la superficie celular (flechas negras) y una bacteria aumentada de tamaño dentro de una vacuola (flecha vacía). 5 000 X.

Fig. 1c. Macrófago de cerdo vacunado seis días antes, incubado con *P. multocida* durante 60 minutos. No se observan bacterias en la superficie, aun cuando hay numerosas vacuolas fagocitarias. 5 000 X.

Fig. 1d. Macrófago de cerdo vacunado seis días antes e incubado con *P. multocida* durante 60 minutos. 5 000 X.



Las observaciones clínicas y experimentales de Pijoan y Ochoa¹⁰ y Pijoan y col.¹¹ en el sentido de que el virus del cólera porcino actúa facilitando el desarrollo del proceso neumónico, hallaron confirmación en el trabajo que aquí se presenta. Sin embargo, Pijoan y Ochoa,¹⁰ comunican que el máximo grado de neumonía era causado cuando el intervalo entre virus y bacteria era de tres a cinco días, en tanto que las presentes observaciones indican que no hay diferencias significativas entre vacunados y testigos. Esto pudiera deberse a varias causas. En primer término, el modelo experimental estudia la acción de la vacunación sobre la actividad fagocitaria de los macrófagos alveolares, en tanto que el efecto sobre el escalador traqueo-bronquial no se estudió aquí. Por otra parte, sólo se midió fagocitosis, sin valorar la acción bactericida, la cual también pudiera estar alterada. En una serie de experimentos se disgregó a los macrófagos con saponina, observándose que los alveolares de animales vacunados contenían, en tanto que los de animales testigos no contenían, células viables.¹⁵ Los estudios de actividades enzimáticas de macrófagos de cerdo, indican que a diferencia de otras especies animales, el mecanismo oxidativo sí existe y probablemente constituye un importante mecanismo bactericida en esta especie.¹⁶

La microscopía electrónica, por otra parte, sugiere que la segunda fase de inhibición, observada a los once días postvacunales, no representa una disminución de la actividad bacteriolítica, sino un cambio de la población celular, que bien podría ser causada por muerte de gran cantidad de macrófagos y sustitución de éstos por células inmaduras.

El mecanismo de acción del virus vacunal del cólera porcino sobre los mecanismos no inmunes de defensa pulmonar, aparece en estos momentos bastante complejo y consideramos que apenas se empieza a tener una idea superficial de los mismos.

REFERENCIAS

1. Dellman, H. D. y Brown, E.: *Textbook of histology*. Filadelfia, Lea and Febiger, 1976.
2. Bowden, D. H.: *The alveolar macrophage and its role in toxicology*. C R D Crit. Rev. Toxicol. 2:95, 1973.
3. Cohn, Z. A.: *The structure and function of monocytes and macrophages*. Adv. Immunol. 9:163, 1968.
4. Green, G. M.; Jakol, G. J.; Low, R. B. y Davis, G. S.: *Defense mechanisms of the respiratory membrane*. Am. Rev. Resp. Dis. 115:479, 1977.
5. Schwartz, L. W. y Christman, A.: *Lung living material as a chemostat for alveolar macrophages*. Inf. Immun. 1981. (En prensa.)
6. Biggar, D. W. y Sturgess, J. M.: *Role of lysozyme in microbicidal activity on rat alveolar macrophages*. Inf. Immun. 16:974, 1977.
7. Axline, S. G.: *Macrophage phagocytic function and dysfunction*. Arizona Med. 1:253, 1976.
8. Hernández, E.: *Neumonías causadas por otros agentes virales*. Mem. Primer Curso Latinoamericano de Enfermedades Respiratorias de los Cerdos, 1978, p. 99.

9. López, A.; Thomson, R. G. y Savan, E.: *The pulmonary clearance of Pasteurella hemolytica in calves infected with P13 virus*. Canad. J. Comp. Med. 40:385, 1976.
10. Pijoan, C. y Ochoa, G.: *Interaction between a hog cholera vaccine strain and Pasteurella multocida in the production of porcine pneumonia*. J. Comp. Path. 88:167, 1978.
11. Pijoan, C.; Ochoa, M. G. y Hernández, E.: *Estudio sobre la secuencia del efecto del virus vacunal del cólera porcino sobre la fagocitosis de los macrófagos alveolares del cerdo*. XI Congreso Nacional de Microbiología, 1979.
12. Matthews, A.: *Classification and nomenclature of viruses*. Nueva York, S. Karger, 1979.
13. Nerurkar, L. S.; Zehigs, B. J. y Bellanti, J. A.: *Macrophage during animal development. II. Biochemical and enzymatic studies*. Pediat. Res. 11:1202, 1977.
14. Miles, A. A. y Misra, S. S.: *The estimation of the bactericidal power of the blood*. J. Hyg. (Camb.) 38:732, 1938.
15. Pijoan, C.; Campos, M. y Ochoa, G.: *Effect of a hog cholera vaccine strain on the bactericidal activity of porcine alveolar macrophages*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 22:69, 1981.
16. Bustillos, J.; Pijoan, C. y Alvarez de la Cuadra, J.: *Lisozima, superóxido dismutasa y peroxidasa, tres actividades importantes en el mecanismo de defensa inespectífica del pulmón del cerdo*. XVII Convención AMVEC, 1981.

IV. INTERACCION ENTRE VIRUS VACUNALES Y BACTERIAS EN EL APARATO RESPIRATORIO.

CARLOS PIJOAN-AGUADÉ

La interacción entre virus y bacterias en el árbol respiratorio es un fenómeno ampliamente reconocido por los clínicos especialistas. En efecto, resulta común la observación de cuadros de bronquitis o neumonía bacterianas como secuela de primoinfecciones virales.

Estos hallazgos clínicos han sido extremadamente difíciles de comprender en cuanto a su mecanismo de acción. Esto es debido, en el humano a la dificultad de replicar experimentalmente la enfermedad. En los animales, el problema ha consistido en identificar con precisión los agentes etiológicos involucrados.

En efecto, el principal virus desencadenante de secuelas neumónicas en el humano, el virus de la influenza, no afecta en forma natural a la mayoría de los animales. La excepción la constituye el cerdo, que sí se afecta, pero sólo en algunas regiones específicas. Además, el virus de la influenza porcina no muta con tanta facilidad como se registra en el humano, por lo que hay una considerable inmunidad de hato, lo que da como consecuencia que sólo se afecten animales jóvenes.¹

Cuadro 5. Principales virus que afectan el árbol respiratorio de los animales

Especie animal	Virus	Familia
Bovino		
	Rinotraqueitis infecciosa (IBR)	Herpesviridae
	Parainfluenza 3 (PI3)	Paramixoviridae
	Diarrea viral (BVD)	Togaviridae
	Fiebre aftosa	Picornaviridae
Ovino		
	Parainfluenza 3 (PI3)	Paramixoviridae
	Viruela ovina	Poxiviridae
	Peste de los pequeños rumiantes	Togaviridae
	Respiratorio sincial	Paramixoviridae
	Neumonía progresiva	Lentiviridae
Cerdos		
	Enfermedad de Aujeszki	Herpesviridae
	Cólera porcino	Togaviridae
	Peste porcina africana	Iridoviridae
	Adenovirus	Adenoviridae
	Influenza	Orthomixoviridae
	Enterovirus	Picornaviridae
Caballos		
	Influenza	Orthomixoviridae
	Arteritis viral	Togaviridae
	Rinoneumonitis	Herpesviridae
Aves		
	Enfermedad de Newcastle	Paramixoviridae
	Peste aviar	Orthomixoviridae
	Bronquitis infecciosas	Coronaviridae
	Laringotraqueitis	Herpesviridae

Cuadro 6. Principales bacterias y organismos "intermedios" que afectan el árbol respiratorio de los animales.

Especie animal	Organismo intermedio	Bacteria
Bovino		
	<i>Mycoplasma dispar</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Ureoplasma urealyticum</i>	<i>Pasteurella haemolytica</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>	
Ovino		
	<i>Mycoplasma ovipneumoniae</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Pasteurella haemolytica</i>
		<i>Branhamella ovis</i>
		<i>Corynebacterium ovis</i>
Cerdos		
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	<i>Haemophilus suis</i>
Aves		
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Mycoplasma anatis</i>	

bacteriana. Las principales bacterias involucradas se encuentran en el cuadro 6.

Efecto del medio ambiente

Si bien es evidente que el medio ambiente ejerce una influencia definitiva sobre la presencia de enfermedades respiratorias, las razones por lo que esto sucede aún están siendo sujeto de debate. Es una observación clínica común el hecho de que la incidencia y gravedad de los problemas respiratorios son mayores en climas húmedos y fríos, que afectan al pulmón de dos maneras: una directa y una indirecta.

Efecto directo. Se ha observado que el movimiento ciliar traqueobronquial depende de la temperatura ambiental.² En efecto, los explantes traqueales en cultivo cesan su función ciliar cuando la temperatura desciende a 30°C. En el animal vivo, dos mecanismos protegen al epitelio de este enfriamiento:

- La circulación del aire al través de los cornetes da como resultado su calentamiento.
- La capa de moco que recubre al epitelio traqueobronquial probablemente ejerce una importante acción aislante para evitar los cambios térmicos.

Debido a esto, las enfermedades que afectan a los cornetes nasales (por ejemplo la rinitis atrófica del cerdo) favorecen una mayor incidencia de

Además de este virus se han identificado los virus, presentados en el cuadro 5 como posibles agentes patógenos del árbol respiratorio de los animales. Como puede observarse, son numerosos los virus de diferentes familias que se han encontrado en estos casos.

Estos virus, aunados a condiciones medioambientales desfavorables, permiten la colonización del pulmón por "agentes intermedios" (micoplasmas, clamidias o rickettsias) o bacterias, dependiendo de la virulencia del virus. En efecto, los virus muy virulentos, tal como los de la influenza o parainfluenza 1 pueden causar suficientes lesiones e inmunodepresión para permitir la colonización directa del pulmón por bacterias. Por otro lado, los virus de baja virulencia, tal como parainfluenza 3 o adenovirus de cerdos, sólo permiten el acceso a agentes "intermedios", los que a su vez causan una inmunodepresión que permite la colonización

neumonías, ya que por un lado el aire frío llega hasta los conductos traqueobronquiales, y por el otro, se altera la primera barrera para la remoción de partículas inhaladas.

Efecto indirecto. La temperatura y la humedad afectan indirectamente al aparato respiratorio, al ejercer un efecto notable sobre el número, tamaño y viabilidad de los microorganismos suspendidos en el aire.

Se sabe que la profundidad a la que un microorganismo puede penetrar en el pulmón depende del diámetro de la microgota en la que está suspendido. Así las microgotas de 50 micras o más de diámetro se impactan en la nariz; las de 10-40 micras en la tráquea y primeras bifurcaciones bronquiales; las de 3-10 micras en los bronquios secundarios y bronquiolos; y las de 0.5-3 micras en el alveolo, siendo estas las de mayor peligro.^{3,5}

Ahora bien, el tamaño de la microgota depende de la humedad y temperatura ambientales. A bajas temperaturas y alta humedad las microgotas que se forman son de gran tamaño y contienen varios microorganismos juntos. Dichas gotas tienden a sedimentarse rápidamente por acción de la gravedad. Aun en caso de ser inspiradas, se depositan en las porciones anteriores del árbol respiratorio, donde son poco peligrosas. Si la humedad es intermedia se forman microgotas de tamaño pequeño y gran viabilidad (por la baja temperatura). Dichas microgotas pueden penetrar a las porciones profundas del pulmón, además de que se mantienen en suspensión por largo tiempo.³⁻⁵ En condiciones de baja humedad las microgotas son pequeñas y duran poco tiempo suspendidas porque no pueden establecer combinaciones con otras microgotas. Además, la viabilidad es baja porque los microorganismos tienden a desecarse, lo que resulta en su inactivación.

Primoinfección viral

El medio ambiente permite entonces la llegada de un gran número de partículas virales al árbol respiratorio, estableciéndose la primoinfección viral.

El daño de esta primoinfección depende fundamentalmente de la virulencia del agente y en menor grado de la inmunocompetencia del animal. Algunos virus (*Influenza*, *Rhinovirus*, *IBR* y otros) son suficientemente virulentos para establecer un cuadro respiratorio franco, clínicamente detectable. Aun así, si se establece una secuela bacteriana, el cuadro se vuelve mucho más grave.

Por otro lado, cada vez es más frecuente (probablemente debido a métodos mejorados en su detección) la infección por virus cuya infección es inaparente o por lo menos no se manifiesta clínicamente. Estas infecciones han adquirido gran importancia. Esto es debido a que, al ser subclínica, la infección permanece sin detectarse ni tratarse, lo que resulta frecuentemente en la aparición de una secuela bacteriana grave. De mayor importancia ha sido la observación reciente de que algunos

virus vacunales pueden tener el mismo efecto. Esto se ha demostrado en el caso de las aves, donde la vacunación con virus modificado de la enfermedad de Newcastle permite la posterior colonización del árbol respiratorio por *E. coli*.⁶⁻⁸ Dicho fenómeno también se ha descrito en cerdos después de la vacunación contra cólera porcino.

Las primeras observaciones sobre la interacción virus-bacteria fueron clínicas.⁹ Posteriormente, Lewis y Shope¹⁰ y Shope¹¹⁻¹⁵ describieron una interacción, hoy clásica, entre el virus de la influenza porcina y *Haemophilus suis*. Además de demostrar que la infección viral se agrava considerablemente con la secuela bacteriana, Shope demostró que el virus llega al animal por medio de un nemátodo pulmonar (*Metastrongylus* sp.) que a su vez es acarreado por las lombrices de tierra.

Se han descrito interacciones similares en la mayoría de los animales y en el hombre. Sin embargo, el mecanismo por el cual el virus permite la infección bacteriana es aún poco comprendido. Se supone que la infección por el virus debe afectar alguno de los principales mecanismos de defensa pulmonar.

Mecanismos de remoción. Radicados en el aparato mucociliar, consisten en el atrapamiento, la inactivación y la remoción de partículas inspiradas por el moco traqueobronquial en conjunto con la actividad ciliar.

Degré y Solberg¹⁶ demostraron que el principal mecanismo de acción del virus parainfluenza 1 consistía en la destrucción del epitelio traqueobronquial de ratones. Esto permitía la infección posterior por *Haemophilus suis*.

En una extensa investigación Pijoan y Ochoa¹⁷ demostraron la presencia de una sustancia bactericida traqueobronquial en cerdos, con gran poder en contra de *Pasteurella multocida*. De aquí se presumió que esta sustancia representaba la principal barrera de defensa contra este agente. Posteriormente Iglesias¹⁸ e Iglesias y Pijoan¹⁹ demostraron que el virus vacunal del cólera porcino era capaz de afectar considerablemente la producción de esta sustancia.

Mecanismos de inactivación. Los efectos de virus de baja virulencia o virus vacunales sobre la actividad de los macrófagos alveolares también han sido establecidos. En efecto, Jakab y Green²¹ demostraron en ratones que el virus de parainfluenza afectaba estas actividades fagocitarias, permitiendo así la colonización del pulmón por *Staphylococcus aureus*.

Pijoan y Campos²⁰ describieron una disminución en la capacidad fagocitaria y bactericida de los macrófagos alveolares del cerdo, al ser vacunado contra cólera con virus vivo modificado. Posteriormente, Appendini y col.²² confirmaron estos hallazgos, demostrando además que el efecto era más notable durante los primeros 2 a 3 días postvacunales. Un efecto similar, aunque más difícil de interpretar, es producido por *Aspergillus fumigatus*.²³

En conclusión, no cabe duda que los virus respiratorios de baja virulencia y los virus vacunales pueden comprometer gravemente al pulmón, porque permiten el establecimiento de una secuela bacteriana. Estos virus pueden ejercer su efecto sobre cualquiera de los dos mecanismos de defensa del pulmón: el aparato mucociliar y los macrófagos alveolares. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se han realizado con cuidado han implicado prioritariamente al aparato mucociliar (con la posible excepción del virus parainfluenza 3, que afecta prioritariamente a los macrófagos). Estos hallazgos sugieren que el aparato mucociliar tiene una enorme importancia en la defensa del pulmón.

REFERENCIAS

- Hernández, E.: *Influenza*. En: *Diagnóstico de las enfermedades del cerdo*. Necoechea, R. y Pijoan, C. (Eds.) En prensa.
- Pijoan, C.: Datos sin publicar.
- Wright, D. N.; Bailey, G. D. y Hatch, E.: *Role of relative humidity in the survival of airborne Mycoplasma pneumoniae*. *J. Bact.* 96:970, 1968.
- Hatch, M. T. y Wolochow, H.: *Bacterial survival: consequence of the airborne state*. En: *An introduction to experimental airbiology*. Dimnik, R. L. y Akers, A. B. (Eds.) Nueva York, Wiley Interscience. 1969, p. 267.
- Akers, T. G.: *Survival of airborne virus, phage and other minute microbes*. En: *An introduction to experimental airbiology*. Dimnik, R. L. y Akers, A. B. (Eds.) Nueva York, Wiley Interscience. 1969.
- Cortsvet, R. E. y 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.
- Fabricant, J. y Levine, P. P.: *Experimental production of complicated chronic respiratory disease infection ("air sac" disease)*. *Avian Dis.* 6:13, 1962.
- 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.
- Comision on Acute Respiratory Disease. New York St. Dept. of Hlth.: *The relation between epidemics of acute bacterial pneumonia and influenza*. *Science* 102:561, 1945.
- Lewis, P. A. y Shope, R. E.: *Swine influenza. II. A haemophilic bacillus from the respiratory tract of infected swine*. *J. Exp. Med.* 54:361, 1931.
- Shope, R. E.: *Swine influenza. I. Experimental transmission and pathology*. *J. Exp. Med.* 54:349, 1931.
- Shope, R. E.: *Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology*. *J. Exp. Med.* 54:373, 1931.
- 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, 1941.
- Shope, R. E.: *The swine lungworm as a reservoir and an intermediate host for swine influenza virus. II. The transmission of swine influenza virus by the swine lungworm*. *J. Exp. Med.* 74:49, 1941.
- 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.
- Degré, M. y Solberg, L. A.: *Synergistic effect in viral bacterial infection. III. Histopathological changes in the trachea of mice following viral and bacterial infection*. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 79:129, 1971.
- Pijoan, C. y Ochoa, G.: *A bactericidal substance against Pasteurella multocida produced by pig embryo tracheal explants*. *Rev. Lat. Microbiol.* 20:1, 1978.
- Iglesias, G.: *Estudio de la interacción entre el virus del cólera porcino y Pasteurella multocida en explantes traqueales de cerdo embrionario*. Tesis de Licenciatura. ENEP. Cuautitlán. UNAM. 1979.
- Iglesias, G. y Pijoan, C.: *The effect of hog cholera vaccinal virus on the production of bactericidal substances by tracheal explants of embryonic pigs*. *Cornell Vet.* (en prensa).
- Pijoan, C.; Campos, M. y Ochoa, G.: *Effect of a hog cholera vaccine strain on the bactericidal activity of porcine alveolar macrophages*. *Rev. Lat. Microbiol.* 22: 181, 1980.
- Jakab, G. J. y Green, G. J.: *The effect of Sendai virus infection on bactericidal and transport mechanisms of the murine lung*. *J. Clin. Invest.* 51:1989, 1972.
- Appendini, C.; Arias, M. L.; Hernández, E. y Pijoan, C.: *Macrófagos alveolares de cerdo: Recolección, estudio morfológico y observación al microscopio electrónico sobre la fagocitosis de la bacteria*. Conferencia Especial. Memorias de la Reunión Anual de Investigación en Medicina Veterinaria. INIP-ENEP-Cuautitlán. 1978.
- Lundborg, M. y Holma, B.: *The influence of Aspergillus fumigatus spores and polystyrene particles on the number of lung macrophages in rabbits*. *Sabouraudia* 12: 105, 1974.

