

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



***Bordetella bronchiseptica* EN CANINOS**

MONOGRAFÍA

POR

CLAUDIA NATALIE MENDOZA MORA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

ENERO DE 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



***Bordetella bronchiseptica* EN CANINOS**

MONOGRAFÍA

POR

CLAUDIA NATALIE MENDOZA MORA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS

TORREÓN, COAHUILA

ENERO DE 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

***Bordetella bronchiseptica* EN CANINOS**

MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS
PRESIDENTE

DR. GERARDO DUARTE MORENO
VOCAL

M.V.Z. CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ
VOCAL

M.V.Z. JESÚS A. AMAYA GONZÁLEZ
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

ENERO DE 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

***Bordetella bronchiseptica* EN CANINOS**

MONOGRAFÍA

APROBADO POR EL COMITÉ DE MONOGRAFÍA

PRESIDENTE DEL JURADO

MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**

MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS

TORREÓN, COAHUILA

ENERO DE 2008

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| I. GÉNERO <i>Bordetella spp.</i> | 3 |
| II. HISTORIA DE <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 5 |
| III. CARACTERÍSTICAS GENERALES | 7 |
| 3.1 Morfología y Tinción..... | 7 |
| 3.2 Antígenos..... | 11 |
| 3.3 Transmisión..... | 12 |
| 3.4 Susceptibilidad..... | 13 |
| IV. EPIDEMIOLOGÍA | 14 |
| V. FACTORES DE VIRULENCIA | 15 |
| VI. PATOGENIA | 18 |
| VII. SIGNOS Y LESIONES | 27 |
| VIII. DIAGNÓSTICO | 29 |
| 8.1 Diagnóstico Clínico | 29 |
| 8.2 Diagnóstico de Laboratorio..... | 29 |
| IX. INMUNIDAD | 32 |
| X. TRATAMIENTO | 33 |
| XI. PREVENCIÓN Y VACUNACIÓN | 36 |

| | |
|---|-----------|
| XII. ZONOSIS..... | 40 |
| 12.1 Reporte de casos de Infección por <i>B. bronchiseptica</i> en humanos..... | 41 |
| XIII. CONCLUSIÓN..... | 45 |
| XIV. LITERATURA CITADA..... | 47 |
| XV. REFERENCIA DE IMÁGENES..... | 52 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Micrografía Electrónica de <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 7 |
| Figura 2. Diseño Esquemático y Micrografía de Flagelos o Pilus..... | 8 |
| Figura 3. Tinción de Gram de un Cultivo de <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 9 |
| Figura 4. <i>Bordetella bronchiseptica</i> en el Epitelio Ciliar..... | 20 |
| Figura 5. Diseño Esquemático y Micrografía de Fimbrias y Pilus..... | 24 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Principales Factores de Patogenicidad de <i>Bordetella bronchiseptica</i> . Mecanismo de Acción..... | 22 |
|--|----|

INTRODUCCIÓN

La bordetelosis canina es causada por *Bordetella bronchiseptica* (*B. bronchiseptica*), un patógeno común del tracto respiratorio superior de un considerado número de especies mamíferas. Puede infectar un amplio rango de mamíferos con consecuencias limitadas, desde no presentar signos clínicos, hasta una patología aguda en el tracto respiratorio. Los brotes de la enfermedad son una ocurrencia relativamente común en perreras de alojamiento, refugios de animales, laboratorios de investigación, y clínicas veterinarias.

En caninos, junto con el virus de la Parainfluenza canina (CPIV) y el Adenovirus canino tipo-2 (CAV-2), causa la enfermedad llamada Traqueobronquitis Infecciosa Canina (TBI) caracterizada por un ataque agudo de tos de tipo mucopurulenta, dándole a esta enfermedad el nombre común de “Tos de las perreras”. Sin embargo, debe notarse que el CPIV y el CAV-2 pueden actuar como agentes iniciales o como agentes secundarios y complicar la enfermedad.

B. bronchiseptica es una bacteria gram-negativa muy bien adaptada para colonizar el tracto respiratorio del huésped. Además de perros, la variedad de huéspedes de *B. bronchiseptica* incluye a cerdos, gatos, animales de laboratorio, y seres humanos. La *B. bronchiseptica* está relacionada con *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), el agente etiológico de la tos ferina (también conocida como tos convulsiva o coqueluche) en humanos, principalmente en niños menores de 5 años. Los estudios taxonómicos indican que *B. pertussis*

recientemente evolucionó de *B. bronchiseptica*, y que *B. pertussis* difiere primariamente de *B. bronchiseptica* en su habilidad para causar enfermedad únicamente en humanos.

Hay reportes acerca de que *B. bronchiseptica* puede infectar y colonizar a humanos inmunocomprometidos pero su rol como patógeno primario en neumonías y otros procesos respiratorios que afectan a estos pacientes aún no está bien definido.

I. GÉNERO *Bordetella* spp.

CLASIFICACIÓN BIOLÓGICA

| | |
|-----------------|--------------------------|
| <u>Reino:</u> | Bacteria |
| <u>Filo:</u> | Proteobacteria |
| <u>Clase:</u> | Beta Proteobacteria |
| <u>Orden:</u> | Burkholderiales |
| <u>Familia:</u> | Alcaligenaceae |
| <u>Género:</u> | <i>Bordetella</i> |

(Carter y Chengappa, 1991)

El nombre del género *Bordetella* deriva de su descubridor Jules Bordet, quien aisló por primera vez estas bacterias a partir de individuos humanos afectados por tos ferina. Las características de las especies *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* fueron descritas en 1952 por el español Manuel Moreno López. En la actualidad, el género *Bordetella* forma parte de las beta-Proteobacterias (Vadillo *et al.*, 2002).

Los microorganismos pertenecientes a este género se caracterizan por ser cocobacilos gramnegativos pleomórficos (Vadillo *et al.*, 2002). Son aerobios, positivos a catalasa y oxidasa y no fermentan carbohidratos (metabolismo respiratorio). Hay móviles y no móviles (Carter y Chengappa, 1991).

Solo se reconocen cuatro especies:

1. *B. bronchiseptica*: Los animales son huéspedes naturales; causan trastornos respiratorios.
2. *B. avium*: Causa rinitis (coriza) en pavipollos.
3. *B. pertussis*: Cuyo huésped natural es el hombre; causa la tos ferina.
4. *B. parapertussis*: Cuyo huésped natural es también el hombre; causa parapertussis, forma benigna o leve de tos ferina.

(Carter y Chengappa, 1991)

Son parásitos del epitelio ciliado del aparato respiratorio del hombre y los animales. Las dos especies que tienen importancia veterinaria son: *B. bronchiseptica*, implicada en la tos de las perreras, en la rinitis atrófica del cerdo y en la bronconeumonía de algunas especies animales y *B. avium*, que produce la rinitis del pavo (Vadillo *et al.*, 2002).

II. HISTORIA DE *Bordetella bronchiseptica*

La bordetelosis respiratoria canina fue por primera vez reconocida en asociación con epizootias de Distemper Canino que ocurrieron a principios de los años 1900 (Keil y Fenwick, 2000).

Merchant y Packer (1980), mencionan que el germen actualmente conocido con el nombre de *B. bronchiseptica* fue aislado y descrito en los Estados Unidos por Ferry en 1911, con el nombre de *Bacillus bronchicanis*, cambiado en 1912 por el de *Bacillus bronchisepticus*. Independientemente, M'Gowan describió en Inglaterra, en 1911, el mismo tipo de microbio que Ferry, pero no propuso nombre. En 1912, Torrey y Rahe publicaron un amplio estudio sobre el moquillo y este germen (*Bacillus bronchisepticus*), que consideraron su agente etiológico. En 1918, Evans incluyó al *Bacillus bronchisepticus* en el grupo de los gérmenes productores de la fiebre de Malta y los abortos adscribiendo al germen canino al género *Bacterium*. La fragmentación del género *Bacterium* y la creación de nuevos nombres genéricos hizo que el germen apareciera en la edición del Manual de Bergey en 1923 bajo el nombre *Alcaligenes bronchisepticus*. Posteriormente se clasificó el germen con el nombre de *Brucella bronchiseptica*. En la edición de 1957 de Manual de Bergey se estableció el nuevo nombre genérico *Bordetella*. En 1926, Laidlaw y Dunkin, publicaron los resultados de su investigación, en el curso de la cual comprobaron que la causa primaria del moquillo de los perros era un virus filtrable (un virus que era capaz de atravesar los filtros que normalmente retienen a las más pequeñas bacterias). Los resultados de las investigaciones

de Laidlaw y Dunkin han sido aceptados universalmente, por lo que *B. bronchiseptica* ha pasado a ser considerada como un importante agente secundario del virus del moquillo junto con otros microorganismos.

III. CARACTERÍSTICAS GENERALES

3.1 Morfología y Tinción.

B. bronchiseptica es un microorganismo que pertenece al género *Bordetella*; siendo la única especie móvil del grupo, crece en agar nutritivo sin provocar en él cambios de coloración y se rodea de un halo de hemólisis en agar-sangre (Carmona, 1997).

B. bronchiseptica es un cocobacilo gramnegativo pleomórfico de 0.2–0.5 μm de ancho y 0.5–2 μm de longitud (Vadillo *et al.*, 2002).

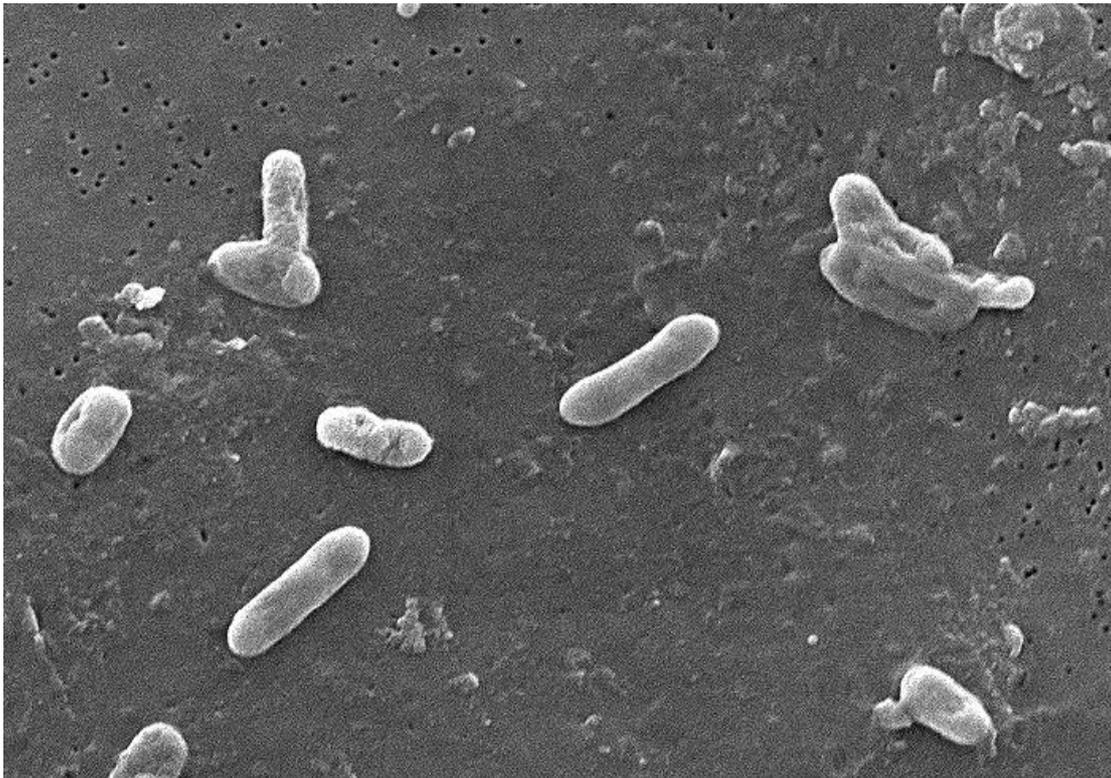


Figura 1. Micrografía Electrónica de *B. bronchiseptica*.

Generalmente se presenta aislado, aunque se encuentran parejas y, en medios líquidos, pueden observarse cadenas. Es móvil gracias a sus flagelos peritricos, no forma esporas ni produce cápsulas, aunque se ha observado material capsular (Merchant y Packer, 1980).

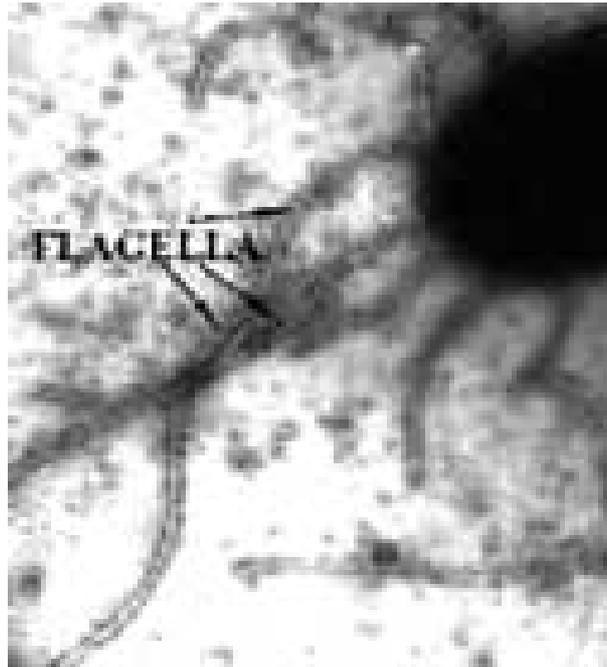


Figura 2. Diseño Esquemático y Micrografía de Flagelos o Pilus.

Son microorganismos difíciles de cultivar, aerobios estrictos (Vadillo *et al.*, 2002). Positivos a catalasa y oxidasa. Ya que no pueden sintetizar carbohidratos, obtienen su energía principalmente de la oxidación de aminoácidos y no tienen requerimientos especiales de crecimiento, crecen en agar MacConkey (Quinn *et al.*, 2002).

Son comensales en las membranas mucosas del tracto respiratorio superior de los animales (Quinn *et al.*, 2002). Se tiñe fácilmente por los

colorantes habituales como azul de metileno, el cristal violeta y la safranina (Merchant y Packer, 1980).



Figura 3. Tinción de Gram de un Cultivo de *B. bronchiseptica*.

B. bronchiseptica crece óptimamente en aerobiosis y a temperatura de 37 °C en medios con pH ajustado a 7.0–7.2. Necesita medios enriquecidos con tejidos o plasma (Merchant y Packer, 1980; Cottral, 1986).

En el aislamiento primario a partir del pulmón del perro crece lentamente. A las 48 horas aparecen pequeñas colonias circulares parecidas a gotas de rocío, diseminadas por la superficie del medio. Al envejecer el cultivo, las colonias aumentan de tamaño, alcanzando 6-8 mm y haciéndose planas y brillantes. En caldo, el germen produce turbidez uniforme, dando un sedimento granular, pero sin formar película en la superficie. Los cultivos viejos exhalan un olor especial semejante al pan enmohecido (Merchant y Packer, 1980; Cottral, 1986).

B. bronchiseptica es usualmente identificada por sus características de crecimiento, reacciones bioquímicas y por su habilidad única para aglutinar en las células rojas de la sangre:

- En agar sangre de oveja, las colonias virulentas, son visibles después de la incubación por 24 horas, son pequeñas, convexas y lisas.
- En agar MacConkey, produce decoloración, las colonias no fermentan lactosa.
- Un selectivo medio indicador que contiene azul de bromotimol es usado como el indicador de pH para el aislamiento e identificación presuntiva de *Bordetella*.

(Quinn *et al.*, 2002)

Los frotis teñidos muestran bacilos o cocobacilos gramnegativos pequeños. Es móvil, negativo a indol y no produce Sulfuro de Hidrógeno (H₂S). Sintetiza ureasa y es positivo a catalasa y oxidasa. En leche tornasol da reacción alcalina, que cambia de azul a negro en 5 a 10 días (Carter y Chengappa, 1991). El microorganismo puede conservarse en congelación como un cultivo líquido, o en medio inclinado de agar, o puede liofilizarse. El germen se ha recuperado de muestras de tierra que fue inoculada y expuesta al sol hasta tres semanas antes del aislamiento (Cottral, 1986).

3.2 Antígenos

B. bronchiseptica comparte un género específico de antígeno “O” somático termoestable, un aglutinógeno común en el hospedador-labil, y una toxina dermonecrótica termolábil con *B. pertussis* y *B. parapertussis*. También transporta un aglutinógeno específico por especie y comparte otros 10 aglutinógenos con *B. pertussis* y *B. parapertussis*. Los aglutinógenos son encontrados en los flagelos (H) y la superficie celular (K y “O”). Los antígenos K y “O” son termolábiles y termoestables, respectivamente (Timoney *et al.*, 1988). Se han descrito los siguientes tipos antigénicos de *B. bronchiseptica*: antígenos H flagelares, antígenos K de superficie termolábiles, antígenos “O” de superficie termoestable y antígenos fimbriales. Basándose de manera primordial en antígenos de superficie termoestables, los tipos celulares de *B. bronchiseptica* se han dividido en tres fases lisas y una rugosa (Carter y Chengappa, 1991).

Un mayor componente de la membrana celular de la bacteria gram-negativa es el lipopolisacárido (LPS), se trata de una macromolécula exclusiva de la membrana externa de las bacterias gram-negativas y esta molécula es altamente tóxica e inmunogénica y juega una parte integral en la infección. Aunque el rol del LPS en la patogénesis de la infección por *B. bronchiseptica* es largamente indefinida, en ratones es requerida para la colonización del tracto respiratorio y la persistencia de vía de resistencia para la adaptación del sistema inmune (Chalker *et al.*, 2003).

3.3 Transmisión.

Las infecciones pueden ser endógenas, es decir, que son causadas por microorganismos de la flora normal del paciente y, exógenas en las que los microorganismos se adquieren de una fuente externa al paciente, la fuente de infección exógena puede encontrarse en otros pacientes, en objetos inanimados o en el aire. La inhalación es la manera principal de entrada del microorganismo. Se propaga por contacto directo e indirecto y por fomites. Los animales son huéspedes naturales (Carter y Chengappa, 1991).

B. bronchiseptica es un patógeno común del tracto respiratorio superior en un número de especies de mamíferos. Causa Traqueobronquitis aguda en perros. Se cree, que ocurre primeramente a través de las gotitas de aerosol y el contacto entre animales infectados y no infectados. La transmisión entre las especies ha sido propuesta como un mecanismo de diseminación, pero la frecuencia e importancia de este proceso en la diseminación de la enfermedad no se conoce, ya que *B bronchiseptica* es capaz de sobrevivir e incluso de crecer en condiciones pobres de nutrientes, también ha sido postulado que los medios de agua y suelo actúan como reservorios naturales (Register *et al.*, 1997).

3.4 Susceptibilidad.

- Este germen muere en veinte minutos a la temperatura de 55 °C, es decir, es menos resistente al calor que otros bacilos gramnegativos no esporulados.
- No resiste a la luz, la desecación, ni los desinfectantes ordinarios y muere por congelación.
- Es bastante susceptible al cloruro de mercurio y a otros desinfectantes mercuriales.
- Muchos de los compuestos sulfamídicos, en especial la sulfametazina y el sulfatiazol, pueden utilizarse como agentes terapéuticos efectivos.
- Es sensible a la estreptomycin, cloranfenicol y oxitetraciclina.
- Es sensible a la furazolidona, pero no a la furacina y furadantina.

(Merchant y Packer, 1980)

IV. EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la infección con *B. bronchiseptica* ha sido asociada con enfermedades respiratorias en al menos 18 mamíferos, se conoce poco acerca de su epidemiología en la naturaleza. El hospedero primario de *B. bronchiseptica* no se conoce, y se sabe poco acerca de la transmisión intra e interespecies silvestres. Muchas experiencias sobre los últimos 90 años han sido ganadas por los estudios de animales domesticados que viven en cuartos cerrados. La transmisión de animal a animal es por contacto directo con secreciones respiratorias, fomites y tal vez por aerosol (Mattoo y Cherry, 2005). Porter *et al.* (1993), demostraron que el organismo puede crecer en lagos a 37°C, como sugieren que puede hallarse también como un organismo con vida independiente. Si éste es el caso, entonces la transmisión a múltiples especies animales podría ocurrir sin contacto directo (Mattoo y Cherry, 2005).

Una mayor dificultad en el estudio de la epidemiología de *B. bronchiseptica* en animales de laboratorio al investigar las colonias, perreras y pensiones es el alto índice de infecciones asintomáticas con la expulsión prolongado del organismo (Mattoo y Cherry, 2005).

V. FACTORES DE VIRULENCIA

B. bronchiseptica sintetiza una amplia serie de factores de virulencia incluyendo adhesinas al igual que filamentos de hemaglutinina (FHA), fimbrias y pertactina y toxinas como la adenilciclase bifuncional, toxina hemolisina, y citotoxina traqueal (Lorenzo *et al.*, 2002).

En *B. bronchiseptica* al igual que en otras membranas del género *Bordetella*, un sistema de transducción de señal de dos componentes conocido como BvgAS controla la expresión de todos los factores de proteínas virulentas que son identificadas. Cuando *B. bronchiseptica* crece a 37°C en ausencia de ácido nicotínico o sulfato de magnesio (agentes moduladores), ésta expresa la fase denominada Bvg-positiva (Bvg+), caracterizada por la expresión de factores de virulencia y la depresión de el aparato flagelar y otros fenotipos Bvg negativos. Las células de *B. bronchiseptica* que crecen bajo condiciones de fase Bvg+ son completamente virulentas y no móviles. Inversamente, la incubación por debajo de 30°C o la adición de agentes moduladores al medio de cultivo inactiva a BvgAS, por lo tanto simultáneamente evita la síntesis de factores de proteínas de virulencia y deprimen el aparato flagelar y otros fenotipos Bvg negativos (Lorenzo *et al.*, 2002). La fase Bvg+ en las bordetellas está caracterizada por la expresión de factores de virulencia requeridas para la colonización del tracto respiratorio, incluyendo adhesinas y toxinas. Por contraste, las células de *B. bronchiseptica* que crecen bajo condiciones de fase Bvg- son avirulentas y móviles, esta fase puede ser favorable en la supervivencia en el medio ambiente y está caracterizada principalmente por la

expresión de genes involucrados en la motilidad, incluyendo la flagelina y la represión específica de factores de virulencia típicos de la fase Bvg+ como adhesinas y toxinas necesarias para la colonización del tracto respiratorio (López *et al.*, 2005).

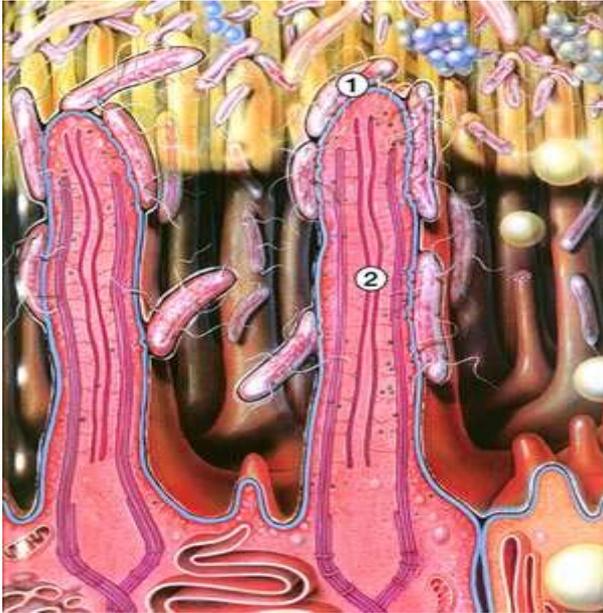
La motilidad es un importante fenotipo de virulencia para muchas bacterias, y la flagelina, el componente mononumérico de muchas bacterias, es un potente factor proinflamatorio. De las 3 especies de *Bordetella*, *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos humanos no móviles, mientras que *B. bronchiseptica* expresa flagelina y causa enfermedad en animales y humanos inmunocomprometidos. Usando modelos de co-cultivos *in vitro* de bacteria y células epiteliales de pulmón humano, se estudiaron los efectos de la flagelina de *B. bronchiseptica* en hospederos con respuesta de defensa. Los resultados mostraron que la flagelina es un potente factor proinflamatorio que induce quimioquina y citoquina y genes de expresión de defensa del hospedero. Durante el desarrollo normal de la infección, muchas bacterias producen flagelina, el componente estructural del flagelo bacterial y un potente mediador proinflamatorio para muchos tipos de células con la habilidad para una respuesta innata modulada en el pulmón. La flagelina de diferentes especies bacteriales provocan un fuerte programa inflamatorio en las células epiteliales. Además, la secreción de flagelina está involucrada en la actividad del señalamiento del camino proinflamatorio y la migración transepitelial de neutrófilos. La flagelina juega un papel muy importante en el disparo adoptivo de la respuesta inmune por la estimulación de la secreción de células dendríticas y por la modulación de la activación de células T *in vivo*. En

conjunto, la respuesta del hospedero a la flagelina con la producción de factores involucrados en el reclutamiento de fagocitos profesionales y células presentadoras de antígenos, moléculas antimicrobiales y mediadores inflamatorios, provocan un medio favorable para la exitosa activación fagocítica y la limpieza bacterial (López *et al.*, 2005).

VI. PATOGENIA

El sistema respiratorio está constantemente bombardeado por partículas del medio ambiente. En condiciones normales, los gases inhalados son destoxificados, las toxinas son neutralizadas, las partículas son atrapadas y eliminadas, y los microorganismos son atrapados, destruidos y eliminados. El conducto de las vías aéreas está protegido por un epitelio que provee una barrera física entre el aire respirado y el tejido subyacente del tracto superior respiratorio. El epitelio genera una escalera mucociliar, también llamada carpeta mucociliar, para limpiar materiales particulares, incluyendo bacterias patogénicas de las vías aéreas y evita que éstos alcancen los pulmones inferiores. La carpeta mucociliar es el principal mecanismo de defensa del sistema de conducción, que incluye desde las fosas nasales hasta los bronquios. Esta carpeta está formada por el epitelio pseudo-estratificado ciliar y las secreciones de las células caliciformes (moco). Cada célula ciliar del sistema de conducción tiene alrededor de 250 cilios los cuales producen alrededor de mil a 2 mil pulsaciones por minuto con un movimiento longitudinal promedio de 20 mm por minuto. Existen mecanismos auxiliares que facilitan el atrapamiento de partículas, vapores y gases por la carpeta mucociliar. Por ejemplo, la generación de turbulencias de aire dentro de la cavidad nasal hace que las partículas mayores de 10 μm sean atrapadas en el moco que recubre las conchas (cornetes) nasales. Las partículas de tamaño entre 3-10 μm son atrapadas principalmente en las bifurcaciones de los bronquios en donde se originan fuerzas centrifugas en al aire inspirado al cambiar su dirección

súbitamente. En síntesis, las partículas suspendidas en el aire de un tamaño de 3-10 μm son atrapadas en el moco de la carpeta mucociliar (deposición) y de aquí son rápidamente eliminadas por el movimiento del moco hacia la faringe en donde son finalmente deglutidas. La IgA es la inmunoglobulina más abundante en el moco y una de sus funciones principales es inhibir la adherencia de patógenos a las células ciliadas. Sólo aquellas partículas de tamaño menor a las dos micras ($<2\mu$) logran penetrar hasta los bronquiolos y alvéolos. En estas regiones profundas del pulmón, las partículas pequeñas se depositan en la membrana respiratoria mediante sedimentación o movimiento aleatorio. Los alvéolos carecen de cilios y moco por lo que en esta región pulmonar tiene un mecanismo de defensa especializado para protegerse de las partículas y patógenos inhalados. El principal mecanismo de defensa en el alveolo lo constituyen los macrófagos alveolares. Estas células altamente fagocíticas se originan en la médula ósea de donde pasa a la sangre como monocitos sanguíneos para después llegar al pulmón en donde pasan un tiempo de “maduración” en el intersticio pulmonar. Durante el tránsito en el intersticio pulmonar adquieren la capacidad de fagocitar en un medio aeróbico. La función innata inmune del conducto de las vías aéreas está complementada por la secreción de moléculas antimicrobiales severas que incluye colectinas tales como proteínas surfactantes A y D (PS-A, PS-D). Durante la exitosa colonización del tracto respiratorio en mamíferos, *Bordetella spp*, vence o evade estas y otras defensas inmunes innatas tempranas en parte por vincularse directamente al cilio del epitelio respiratorio (Edwards *et al.*, 2005).



- (1) *B. bronchiseptica* actúa como un patógeno primario por su habilidad para atacar y paralizar el cilio del epitelio respiratorio.
- (2) Ya que la limpieza eficiente de moco y organismos a través del escalador mucociliar no puede ocurrir, el organismo persiste por semanas en las vías aéreas.

Figura 4. *B. bronchiseptica* en el epitelio ciliar.

© 2001 Bayer AG, Germany.

Siguiendo el acceso de la bacteria en las vías aéreas, *Bordetella* puede mediar y mantener la adherencia ciliar vía redundante y/o interacción secuencial entre la adhesina de moléculas bacteriales y las células ciliares del hospedero. Tales factores implicados en la adhesión célula-huésped y la subsecuente colonización incluyen filamentos de hemaglutinina (FHA), pertactina, fimbrias y toxina hemolisina adenil-ciclase (Edwards *et al.*, 2005).

En la Tabla 1 se muestran los principales factores de patogenicidad relacionados con la infección por *B. bronchiseptica* y su mecanismo de acción fundamental, los cuales son:

- Hemaglutinina Filamentosa: Es una adhesina, responsable de la adherencia del microorganismo a las células epiteliales ciliadas y no ciliadas y a los macrófagos del tracto respiratorio, permitiendo la colonización de la bacteria (primera etapa de la infección).

- Fimbrias: Permiten la adherencia del microorganismo a las células ciliadas del tracto respiratorio (adhesina).
- Enzima adenilato ciclasa: Es una enzima extracitoplasmática con características de toxina. Penetra a través de la célula hospedera y es capaz de producir AMP cíclico a partir de ATP endógeno. Constituye un importante factor de virulencia ya que impide la acción fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos en el hospedero. Su actividad está muy relacionada con la proteína de membrana externa de 68 kDa, la cual constituye un antígeno de superficie celular muy recomendado tanto para el diagnóstico como para la protección.
- Citotoxina traqueal: Enzima que provoca daño celular (cilioestasis) a nivel del epitelio ciliado del tracto respiratorio.
- Toxina termolábil: Enzima lábil al calor, induce una vasoconstricción.
- Endotoxina: Enzima estable al calor, inmunopotencialmente activa, que provoca pirogenicidad, mitogenicidad así como tiene la capacidad de provocar shock.

(Lugo y Peña, 2007)

Tabla 1. Principales Factores de Patogenicidad de *B. bronchiseptica*. Mecanismo de Acción.

| Factores de virulencia | Mecanismo de acción |
|-------------------------------|---|
| 1. Hemaglutinina Filamentosa | Adherencia a las células epiteliales y macrófagos (Adhesina) |
| 2. Fimbrias | Adherencia a las células ciliadas (adhesina) |
| 3. Enzima adenilato ciclasa | Impide la acción fagocítica de los (enzima extracitoplasmática) |
| 4. Proteína 68 kDalton | Impide la acción fagocítica (proteína de membrana externa) |
| 5. Citotoxina traqueal | Enzima que provoca daño celular (cilioestasis) |
| 6. Toxina termolábil | Produce vasoconstricción |
| 7. Endotoxina | Provoca pirogenicidad, mitogenicidad y shock. |

(Lugo y Peña, 2007)

Se plantea que la infección puede ocurrir en dos etapas fundamentales: En una primera etapa (colonización), ocurre la activación de los genes de producción de la Hemaglutinina Filamentosa (HAF), la cual en unión con las fimbrias actúan permitiendo la colonización de la bacteria en el hospedero, y en una segunda etapa (daño celular) ocurre la expresión de otros genes como los de las endotoxinas, la citotoxina traqueal y la enzima adenilato ciclasa, los cuales son los causantes de los daños sistémicos en el tracto respiratorio (Lugo y Peña, 2007).

B. bronchiseptica puede actuar como un agente patógeno primario en la enfermedad llamada Traqueobronquitis Infecciosa Canina (Tos de las perreras), en especial en perros menores de 6 meses. Causa infecciones secundarias después de lesión vírica de las vías respiratorias (Aiello, 2000). Se fija a los cilios del epitelio respiratorio y por tanto impide la eliminación mucociliar y permite que se formen colonias de bacterias en el tubo respiratorio, dando como resultado traqueobronquitis, donde el signo predominante es la tos (Greene, 2000).

B. bronchiseptica se disemina con rapidez por aerosolización. Ataca a perros de cualquier edad, sexo o raza. Coloniza el epitelio respiratorio y sintetiza sustancias tóxicas que inhiben el movimiento de los cilios y alteran la función fagocítica:

- Estas acciones facilitan en gran medida la infección secundaria.
- Estos agentes no siempre son responsables de la enfermedad por sí mismos, pero pueden agravar las manifestaciones clínicas de otras infecciones respiratorias.
- Las infecciones secundarias con patógenos oportunistas (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pasteurella*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma*) empeoran las manifestaciones clínicas.

(Morgan, 2004)

B. bronchiseptica elabora una toxina dermonecrosante, que es una proteína termolábil localizada en el citoplasma o periplasma de la bacteria y que se libera por rotura celular. También produce una citotoxina traqueal (Vadillo *et al.*, 2002).

Son móviles por flagelos peritricos. Tienen fimbrias, que desempeñan un importante papel en la adherencia de estas bacterias a las células del epitelio traqueal (Vadillo *et al.*, 2002), estas fimbrias están involucradas en el aumento de la habilidad de *B. bronchiseptica* para estabilizar la colonización traqueal y son esenciales para la colonización persistente en este sitio. La adhesión específica de los tejidos receptores es un evento crucial en la iniciación de las infecciones bacteriales (Mattoo *et al.*, 2000).

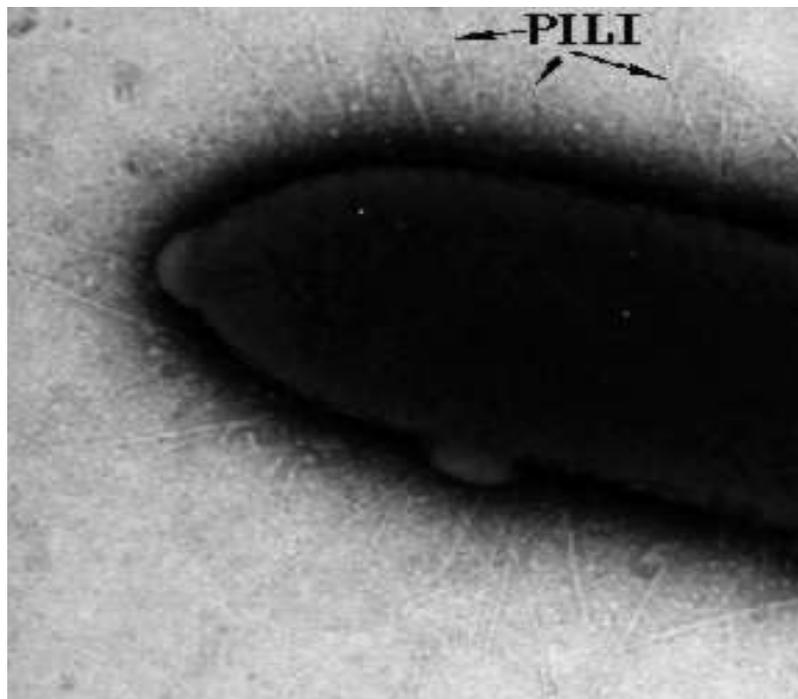


Figura 5. Diseño Esquemático y Micrografía de Fimbrias o Pilus.

Estudios previos han implicado la adherencia de la bacteria al cilio, inducción de formación de moco, inducción de cilioestasis y daño del epitelio ciliado en la patogénesis de *B. bronchiseptica* (Anderton *et al.*, 2004).

La cilioestasis ocurre muy temprano durante la interacción del tejido receptor y el patógeno, antes de la producción de moco y los signos obvios del daño epitelial que ocurre. Puede infectar un amplio rango de mamíferos con consecuencias “limitadas”, desde no presentar signos clínicos, hasta una patología aguda en el tracto respiratorio (Anderton *et al.*, 2004; Mauro, 2006).

Las bordetellas exhiben cambios de fase, que se relacionan con la virulencia y son identificadas por la apariencia de las colonias. La virulencia es mediada por varios factores incluyendo una hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias que permiten la adhesión a los cilios del tracto respiratorio superior. Estos factores son solo expresados en la fase virulenta (fase 1) y son controlados por un sistema regulador del gen de virulencia, en esta fase, las colonias son pequeñas, lisas y virulentas. La fase 4 cambia a una forma avirulenta y las colonias se muestran mas grandes, rugosas, de borde regular y avirulentas (Molina *et al.*, 2006). Las fase 2 y 3 no están bien definidas. La citotoxina traqueal inhibe la motilidad ciliar y la limpieza traqueal. En adición *B. bronchiseptica* produce una hemolisina adenil-ciclasa, que primeramente fagocita las células blanco. Esta toxina es única ya que tiene las características de una toxina con estructura repetida pero con espacio extra para una enzima adenil-ciclasa (Quinn *et al.*, 2002).

Las cepas virulentas de *B. bronchiseptica* producen una enzima extracelular, adenilato ciclasa, que tiene la propiedad de alterar las funciones celulares del huésped; incluyendo la fagocitosis y la lisis bacteriana intracelular. Además esta enzima tiene capacidad para inmovilizar los cilios respiratorios

(cilioestasis). Las cepas que no producen fimbrias, adenilato ciclasa, o ambas, no se adhieren ni colonizan las vías respiratorias de animales (Carter y Chengappa, 1991).

Otros factores que pueden tener parte en la patogénesis de la enfermedad son la utilización de exotoxinas (hemolisina adenilato ciclasa, toxina dermonecrótica y citotoxina traqueal) y endotoxinas para lesionar el tracto respiratorio e impedir la habilidad del huésped para eliminar la infección. Estos factores afectan las células ciliadas, inhiben la respuesta de las células fagocíticas, suprimen ambas respuestas inmunitarias, la humoral y la mediada por células y, principalmente, pareciera que son responsables por los signos clínicos que aparecen en perros con TBI (Keil y Fenwick, 2000; Mauro, 2006).

Hay informes recientes sobre los sistemas en *B. bronchiseptica* que aparentan dirigir una compleja interacción entre bacteria, huésped y el ambiente. Un sistema de control maestro (BvgAS) pareciera actuar sensibilizando el ambiente de la bacteria, permitiendo la exitosa colonización del animal por el organismo, invadir células y sobrevivir bajo condiciones de severa privación de nutrientes (Keil y Fenwick, 2000).

En cachorros y animales inmunocomprometidos, la invasión bacteriana secundaria del tracto respiratorio bajo puede causar neumonía que pone en peligro la vida (Birchard y Sherding, 1996).

VII. SIGNOS Y LESIONES

La morbilidad es muy variable (10 a 50%), ya que depende mucho del estado vacunal del paciente y los cuidados que reciba. Los signos clínicos de la infección por *B. bronchiseptica* se desarrollan dentro de 3 a 4 días de la exposición y sin complicaciones. Persiste por 14 días o más. Incluyen ataques de tos productiva y húmeda, náuseas, arcadas, y leves descargas serosas oculonasales, inapetencia, disnea y fiebre (40°C). Los signos clínicos pueden persistir de 3 a 6 semanas y puede producirse una mortalidad de 10%. *B. bronchiseptica* puede permanecer en el tracto respiratorio durante 14 semanas o más, esto tiene relevancia puesto que *B. bronchiseptica* favorece la instalación de gérmenes oportunistas y los portadores sanos pueden seguir eliminando los microorganismos, convirtiéndose en una fuente de infección para los otros perros (Quinn *et al.*, 2002).

La traqueobronquitis está caracterizada por congestión de la mucosa que recubre la tráquea y bronquios y un exudado mucoso o mucopurulento. En adición, hay áreas incompletas de neumonía exudativa, se pueden notar petequias y hemorragias sobre la superficie pleural. Se encontraron 2 patrones microscópicos:

- Uno está compuesto de áreas con degeneración epitelial focal ocasionalmente unidas y necrosis. Las células están desorganizadas con vacuolación y picnosis. La lámina propia está congestionada e infiltrada con solo unos pocos macrófagos y linfocitos.

- En el otro está presente un exudado mucopurulento en el lumen de las vías aéreas y hay edema de la lámina propia con una marcada infiltración de leucocitos polimorfonucleares. Los grupos de bacterias gramnegativas son vistas en medio del cilio del epitelio traqueobronquial. La infección complicada por neumonía está acompañada por una congestión capilar alveolar y exudación de fluidos con leucocitos polimorfonucleares y macrófagos dentro de los espacios aéreos. En los nódulos linfáticos y tonsilas palatinas frecuentemente aparecen inmunológicamente reactivos y la linfadenitis y tonsilitis están ocasionalmente presentes.

(Mattoo y Cherry, 2005)

VIII. DIAGNÓSTICO

9.1 Diagnóstico Clínico.

La presencia de una secreción nasal o de neumonía en un animal no sirve para el diagnóstico de la infección por *B. bronchiseptica* porque muchas bacterias y virus pueden producir iguales síntomas (Merchant y Packer, 1980).

En perros y animales de laboratorio las manifestaciones clínicas de *B. bronchiseptica* son las mismas como aquellas asociadas con traqueobronquitis. Son muchas las causas virales y bacteriales de traqueobronquitis, al igual que en casos aislados, el estudio de laboratorio es necesario para el diagnóstico de la infección (Mattoo y Cherry, 2005).

9.2 Diagnóstico de Laboratorio.

La fuente más probable de donde se puede aislar *B. bronchiseptica* son las vías respiratorias altas (Cottral, 1986).

El diagnóstico puede ser por medio de:

- Hisopos nasales o faríngeos. Se toman muestras de exudados nasales de los perros, por medio de hisopos estériles. Se muestrean las dos fosas nasales cuidando de no tocar la parte externa de la nariz. Las muestras obtenidas se mandan al laboratorio, en el laboratorio, los hisopos se siembran en medio agar MacConkey. Las cajas se incuban a 37°C durante 48 horas, después de este tiempo, se observa el desarrollo

microbiano. A las colonias sospechosas de *B. bronchiseptica* se les hace tinción de gram y si coincide con la morfología, se resiembra en agar MacConkey con la finalidad de obtener cultivos puros y se vuelve a realizar la tinción gram, y si el cultivo es puro, se procede a la identificación del agente (Molina *et al.*, 2006).

- Lavado transtraqueal (traqueo-bronquial). Es de gran utilidad ya que permite la obtención de muestras para el diagnóstico citológico y también bacteriológico. Para esta técnica, se coloca al paciente en decúbito esternal con el cuello extendido y la cabeza alzada. Se debe preparar quirúrgicamente la zona donde se va a introducir el catéter, para ello se rasura la piel del cuello y se desinfecta con yodo varias veces. Se puede infiltrar la piel de la zona cercana al cartílago cricoaritenideo con lidocaína al 2% (0.5 a 2 ml). Una vez que el paciente está preparado, se introduce un catéter endovenoso (calibre 14G) a través de la membrana del cartílago cricoaritenideo y en dirección caudal dentro de la traquea, para ello se puede hacer una pequeña incisión en la piel con una hoja de bisturí; una vez que se accede a la laringe con el catéter endovenoso, se retira el fiador metálico, después de esto, se introduce un catéter yugular flexible y largo hasta la zona de división de los bronquios. Posteriormente se introduce a través del catéter yugular suero fisiológico estéril para realizar el lavado. Se deben realizar dos o tres lavados y la cantidad máxima de fluido que se puede introducir en el interior de los bronquios, no debe superar los 0.5 ml/kg de peso vivo del paciente, así se evitarán

problemas de edema pulmonar. Una vez introducido el suero estéril, se intentará recuperarlo mediante aspiraciones con jeringas de 20 ml. La colocación tanto del catéter endovenoso como la introducción del catéter yugular, inducen la tos en el paciente, esta tos es muy beneficiosa para obtener una muestra suficiente y representativa. Después de la realización de los lavados, se extrae el catéter yugular y el endovenoso. Se hace presión en la zona de incisión cutánea con una gasa impregnada con yodo.

- Citología. De los lavados traqueo-bronquiales se obtiene una pequeña cantidad de mucosidad con células típicas del epitelio ciliado. Si el examen citológico revela neutrófilos degenerados, indica infección bacteriana o bronconeumonía. Se debe hacer un cultivo del fluido traqueobronquial, para que los resultados de los cultivos traqueo-bronquiales y de las pruebas de sensibilidad sean interpretados correctamente es necesario que las muestras sean recogidas de de las vías aéreas bajas y no de la faringe.

(Radostits *et al.*, 1998; Caro, 2003)

El aislamiento de *Bordetella* permite sólo el diagnóstico de presunción, debido a que muchos perros asintomáticos alojan estos microorganismos en el tracto respiratorio (Birchard y Sherding, 1996). Cuando se tomen las muestras se deberá utilizar una mascarilla protectora para evitar la inhalación de los microorganismos. Las muestras de pulmón deberán ser emulsificadas en caldo triptosa fosfatado antes de la inoculación en agar (Cottral, 1986).

IX. INMUNIDAD

La localización natural de la infección por *B. bronchiseptica* en el tracto respiratorio de los hospederos susceptibles, sugieren fuertemente que los anticuerpos en la superficie de la mucosa es crucial en la protección (Timoney *et al.*, 1988).

La habilidad del sistema inmune para mantener la esterilización de los órganos vitales y eliminar rápidamente los microorganismos patógenos de estos sitios es esencial para la supervivencia del hospedero. De igual forma, el tracto respiratorio inferior es normalmente mantenido estéril por la generación de una fuerte respuesta inmune que puede ser mediada tanto localmente y sistémicamente (Pilione y Harvill, 2006).

La habilidad de ciertos microorganismos para colonizar persistentemente el tracto respiratorio sugiere que tienen la habilidad de mantener un balance entre el daño bacterial mediado y la respuesta inmune del hospedero. Son varios los mecanismos conocidos para la persistencia bacteriana, incluyendo variación antigénica, modificaciones de la membrana externa y supresión inmune (Pilione y Harvill, 2006).

X. TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la administración intermitente de antibióticos combinados con el uso de broncodilatadores. Puesto que la tos es de tipo húmeda, sólo se utilizan expectorantes, no debe emplearse antitusígenos ya que se interrumpe la tos y por lo tanto evita la eliminación de las flemas (Birchard y Sherding, 1996).

La utilidad de los antibióticos sistémicos frente a la infección por *Bordetella* es limitada porque este organismo reside en la superficie de las células epiteliales de la vía respiratoria y no penetra en las células (Birchard y Sherding, 1996; Morgan, 2004).

Los resultados obtenidos a partir del lavado traqueal sobre la susceptibilidad bacteriana pueden emplearse a la hora de elegir el antibiótico más apropiado. Los antibióticos se administran al menos durante 10 días y deben mantenerse 5 días después de haber remitido los signos clínicos. Si los signos no remiten en 2 semanas es conveniente considerar una nueva valoración diagnóstica (Nelson, 2002).

Los antibióticos más eficaces son:

- Cloranfenicol: 50 mg/kg., cada 8 horas.
- Tetraciclina: 15 – 20 mg/kg., V.O., 3 veces/día o doxiciclina: 5 mg/kg., V.O., 2 veces/día.
- Amoxicilina-ácido clavulánico: 10 – 20 mg/kg., V.O., 2 veces/día.
- Enrofloxacin: 2.5 mg/kg., V.O., 2 veces /día.

(Morgan, 2004)

Los antibióticos administrados por vía oral o intramuscular pueden no reducir significativamente el número de *B. bronchiseptica* en la tráquea distal a los bronquios principales. Por consiguiente, a los perros gravemente afectados que no responden a los antibióticos parenterales, puede administrárseles sulfato de kanamicina (250 mg) o sulfato de gentamicina (50 mg) diluidos en 3 ml de solución salina, mediante aerosol, dos veces al día durante 3 a 5 días. El tratamiento con aerosol debe ser precedido por la administración de broncodilatadores. La inyección endotraqueal de antibióticos (por ejemplo, gentamicina) es una posible alternativa al aerosol, ésta se realiza haciendo una punción con jeringas normales (3 ml) debajo del cartílago de la laringe, entre dos anillos traqueales, dejando caer el antibiótico en la cavidad traqueal (Birchard y Sherding, 1996; Aiello y Mays, 2000). *B. bronchiseptica* es naturalmente resistente a penicilinas (Timoney *et al.*, 1988; Carter y Chengappa, 1991).

Los fármacos inyectables más potentes (amikacina, gentamicina y ceftizoxima) deben preferirse sólo después de que los resultados del cultivo indiquen su eficacia (Ettinger y Feldman, 2000).

Los broncodilatadores son medicamentos que relajan los músculos bronquiales y, como resultado, los tubos bronquiales se ensanchan o dilatan. Cuando estos músculos se relajan, los tubos bronquiales se abren nuevamente y generalmente la respiración vuelve a la normalidad. Pero en ocasiones los tubos bronquiales se inflaman y se llenan de mucosidad. Si hay inflamación y los tubos bronquiales están tapados, el broncodilatador sólo proporcionará alivio parcial (Birchard y Sherding, 1996).

Los broncodilatadores más eficaces son:

- Teofilina de larga acción. 20 a 25 mg/kg, por vía oral, cada 12 horas.
- Oxtrifilina. 6 a 11 mg/kg, por vía oral, cada 8 a 12 horas. Se ajusta la dosis de acuerdo a la respuesta individual del paciente.
- Aminofilina: 10 mg/kg, por vía oral, cada 8 a 12 horas.
- Terbutalina. 2.5 mg/kg, por vía oral o subcutánea, cada 8 a 12 horas. Se disminuye la dosis de terbutalina y se combina con una dosis baja de teofilina (6 a 10 mg/kg, cada 12 horas), para aplicarse en perros que no toleren las dosis completas de cualquiera de éstos.
- Clenbuterol. 1.2 mcg/kg, por vía oral, cada 12 horas.

(Birchard y Sherding, 1996)

Los expectorantes son medicamentos que facilitan la secreción del moco bronquial mediante la tos productiva. Son fármaco cuyo objetivo principal consiste en facilitar la expulsión del esputo, bien porque aumenta su volumen hídrico, porque estimula el reflejo de la tos o por que estimula el movimiento ciliar, que impulsa la secreción hacia la faringe para que se expulse por expectoración o deglución. Se presentan en soluciones o jarabes.

Dentro de éstos se encuentran:

- Esencias vegetales. Guayacol, Eucalipto, Mentol, Alcanfor. Por lo regular se encuentran mezclados en jarabes. 2 a 5 ml, por vía oral, cada 12 horas.
- Ambroxol. 2.5 ml, por vía oral, cada 12 horas.
- Bromhexina. 2 a 5 ml, por vía oral, cada 12 a 24 horas.

(Birchard y Sherding, 1996)

XI. PREVENCIÓN Y VACUNACIÓN

Minimizar la exposición. Los perros deben permanecer aislados de los cachorros o de otros perros que han permanecido recientemente en una residencia canina. Es preciso mantener en las perreras una higiene y sanidad adecuada. En las dependencias donde convivan varios perros, hay que controlar la humedad y mantener una ventilación adecuada. Es fundamental que exista una zona para poder aislar a los perros con signos clínicos de “tos de las perreras” (Nelson, 2002).

Se recomienda la limpieza cuidadosa con un desinfectante eficaz como hipoclorito de sodio (blanqueador casero) y la evacuación de los locales durante dos semanas si es práctico, para reducir la incidencia de la enfermedad (Hoskins, 1993).

Mejorar las condiciones ambientales, para la desinfección, también se pueden utilizar otros productos como lejía, clorhexidina, cloruro de benzalconio.

Una inmunidad adecuada previene o minimiza la gravedad de la enfermedad:

- Inmunidad adquirida:
 - Infección natural. Inmunidad durante al menos 6 meses tras la exposición a *B. bronchiseptica*.
 - Vacunación. La vacuna parenteral de *B. bronchiseptica* se considera opcional.

(Morgan, 2004)

Existen vacunas disponibles intranasales frente a *B. bronchiseptica*:

- Rápida instauración de inmunidad local y sistémica.
- No hay interferencia de los anticuerpos de la madre con la vacunación intranasal.
- Es posible la aparición de manifestaciones leves del tracto respiratorio superior tras la vacunación intranasal.

(Morgan, 2004)

Los perros con mayor riesgo, como los que están en perreras endémicas o los que suelen permanecer en residencias caninas, se benefician de las vacunas intranasales y de las que contengan *Bordetella*. Los productos intranasales inducen una inmunidad local rápida y pueden superar la interferencia materna tras las 3 semanas de edad. Se recomiendan revacunaciones anuales. Según la vacuna, los cachorros inoculados por vía intranasal pueden inmunizarse a las dos semanas de edad o una revacunación cuando menos 5 días antes de una posible exposición (Nelson, 2002).

Las bacterinas vivas modificadas de *B. bronchiseptica* disminuyen la severidad de los signos clínicos pero no pueden prevenir la infección. Las bacterinas vivas modificadas están disponibles para muchos de los virus asociados con enfermedades respiratorias en perros (Quinn *et al.*, 2002). Cuando el riesgo de infección por *B. bronchiseptica* se considera significativo, es preferible usar una bacterina intranasal avirulenta viva en vez de productos parenterales que contiene bacteria inactivada o extractos bacterianos (Aiello y Mays, 2000).

Bronchicine Cae es una bacterina parenteral (extracto de antígeno celular) que ayuda a proteger a los perros contra infecciones causadas por *B. bronchiseptica*. Las vacunas son muy eficaces pero no lo son al 100%. Es posible que no proteja a algunos perros si están sufriendo otra enfermedad en el momento de la vacunación. Otros perros podrían no obtener la protección debido al estrés (Pfizer Animal Health, 2006).

Los cachorros deben recibir su primera vacuna a las 8 semanas o más, seguidas de una dosis de refuerzo de 2 a 4 semanas después. Se recomienda la revacunación anual con una dosis única. Los perros adultos que nunca han sido vacunados deben recibir una dosis inicial y una de refuerzo de 2 a 4 semanas después. Se recomienda la revacunación anual con una dosis única. En ocasiones, los perros podrían sufrir algún efecto secundario causado por la bacterina. Algunos perros parecen cansados, su piel se nota caliente al tacto o pierden el interés en alimentarse. Estos signos son frecuentemente la consecuencia de una fiebre baja. Ésta es una respuesta natural al efecto de la bacterina en el sistema inmunitario. En algunos casos se podría notar inflamación, calor al tacto o enrojecimiento en el lugar en que se les inyectó. Estos signos pueden desaparecer con rapidez, pero otros pueden tardar unos días o semanas en desaparecer completamente (Pfizer Animal Health, 2006).

Un gran número de vacunas para Tos de las perreras están disponibles en los Estados Unidos. Entre las que se encuentran disponibles están: Células muertas de *B. bronchiseptica* (KWC Bb), *B.b.* viva avirulenta (LABb), LABb/Virus de Parainfluenza vivo atenuado (LAPV), y LABb/LAPV/Adenovirus tipo 2 vivo atenuado (CAV-2). La vacuna KWC Bb es específica para cachorros

de 6 a 8 y 10 a 12 semanas de edad y después anualmente. La inmunización inicial de animales adultos es de 2 dosis con 4 semanas de separo. La LABb/LAPV puede ser aplicada a las 3 semanas de edad con una segunda dosis a las 3 semanas y después se administra anualmente. La vacuna LAPV/LABb/CAV-2 es específica para mayores de 8 semanas y es seguida por una única dosis anual. El control de datos para la eficacia de las vacunas no está disponible (Mattoo y Cherry, 2005).

XII. ZONOSIS

Los reportes de enfermedad respiratoria causada por *B. bronchiseptica* en humanos permanecen escasos y muy raramente implican pacientes inmunocompetentes y más comúnmente implica niños y pacientes inmunocomprometidos, incluyendo en muchas instancias, pacientes con SIDA. En este último grupo epidemiológico, se aisló *B. bronchiseptica* del tracto respiratorio o de la sangre de pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con enfermedades respiratorias que se han reportado incrementadamente. Estas circunstancias han sido sugeridas por algunos investigadores al proponer la inclusión de *B. bronchiseptica* en la lista de patógenos oportunistas causantes de enfermedades asociadas con la exposición de pacientes infectados con VIH y animales (Lorenzo *et al.*, 2002).

B. bronchiseptica provoca neumonía en pacientes inmunodeprimidos: tumores sólidos, enfermedad de Hodgkin, postrasplante de médula ósea, hemodiálisis, fibrosis quística y principalmente en los que presentan SIDA. Su capacidad para colonizar y causar infección del aparato respiratorio depende de la producción de un gran número de factores de virulencia, entre los que cabe mencionar adhesinas tales como hemaglutininas filamentosas y fimbrias, y es capaz de producir toxinas dermonecróticas, citotoxina traqueal y hemolisinas, de tal manera que puede adherirse a las células epiteliales respiratorias y persistir en el tracto respiratorio inferior. Asimismo es capaz de inhibir la función de los leucocitos y de provocar apoptosis de macrófagos alveolares. Como en otros miembros del género *Bordetella*, se ha identificado

un sistema de transducción de señal de dos componentes conocido como BvgAS, que controla la expresión de todos los factores proteicos de virulencia. En modelos murinos de infección respiratoria se ha demostrado la persistencia en el huésped a pesar de la presencia de anticuerpos específicos, lo que indica que puede persistir intracelularmente (Llombart *et al.*, 2006).

12.1 Reporte de Casos de Infección por *B. bronchiseptica* en Humanos

12.1.1 Caso 1. Reportado por Llombart *et al.* (2006).

Paciente sin factores de riesgo para inmunodepresión, afectada de neumonía grave por *B. bronchiseptica*; el primer caso publicado en la bibliografía española de un paciente con enfisema pulmonar.

Mujer de 68 años, ama de casa, afectada de hipertensión arterial, colon irritable y enfisema pulmonar, ex fumadora de 40 paquetes al año, que convivía con un perro desde hacía 10 años y que un año antes había ingresado por neumonía adquirida en la comunidad del lóbulo medio. Ingresó por cuadro de una semana de evolución consistente en tos seca, dolor pleurítico derecho y aumento de la disnea basal hasta hacerse de reposo. En urgencias presentaba buen estado general y febrícula. En la auscultación pulmonar se apreciaba un mínimo aumento de la resonancia vocal en el campo superior derecho sin ruidos añadidos, y el resto de la exploración era normal. El hemograma reveló leucocitosis sin desviación izquierda, la bioquímica evidenció una leve hiponatremia; el resto de los parámetros hematológicos era normal. La

gasometría arterial respirando aire ambiente mostró: pH de 7.49, presión arterial de anhídrido carbónico de 33,2 mmHg, presión arterial de oxígeno de 54 mmHg, HCO₃ de 25,2 MM/l y saturación de oxígeno del 90,2%. En la radiografía de tórax se observó un infiltrado alveolointersticial con pérdida de volumen en el lóbulo superior derecho, así como signos de hiperinsuflación pulmonar y disminución de la vasculatura en ambos campos pulmonares. Se inició tratamiento empírico con 1 g/8 h de amoxicilina-ácido clavulánico por vía intravenosa, y el tercer día se añadió levofloxacino intravenoso a dosis de 500 mg/12 h por persistencia de la fiebre. Se realizó fibrobroncoscopia, en la que no se apreciaron lesiones indicativas de malignidad, aunque sí cambios indicativos de broncopatía crónica. Se practicaron lavado broncoalveolar y catéter telescópico, así como punción aspirativa con aguja fina, de la adenopatía mediastínica. En la muestra del lavado broncoalveolar se aislaron 104 unidades formadoras de colonias de *B. bronchiseptica*, sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, gentamicina y tobramicina, con sensibilidad intermedia a ciprofloxacino y resistencia a cefotaxima y cotrimoxazol. Tras presentar una buena evolución tanto clínica como gasométrica, se dio de alta a la paciente a los 12 días del ingreso en tratamiento oral con 875-125 mg/8 h de amoxicilina-ácido clavulánico y 500 mg/24 h levofloxacino durante 21 días más. En los posteriores controles la evolución tomográfica mostró progresiva aunque lenta mejoría. La paciente había presentado neumonía recurrente, la segunda de ellas con gran componente de necrosis parenquimatosa, lo cual podría estar en relación con dichos factores de virulencia o con la exposición repetida al reservorio zoonótico. El tratamiento de estas infecciones broncopulmonares es

difícil y se han descrito recaídas. En todo caso, se recomienda un tratamiento antibiótico prolongado, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

12.1.2 Caso 2. Reportado por Lo Re III *et al.* (2001).

Se reporta caso de un hombre de 23 años de edad, saludable, con fiebre de 39°C. Con una masa pendulante justo en la parte anterior de su garganta. El paciente inicialmente notó una pequeña inflamación indolora en su garganta 10 días previo a su presentación, en el transcurso de la semana, la masa aumento progresivamente, hasta llegar a ser incrementadamente eritematosa y pendulante, y el paciente notó una elevación pronunciada de fiebre diaria. Este inmigrante que estuvo viviendo en los Estados Unidos por 6 meses, el cual trabajó en una granja en Pensilvania central, como recolector de hongos. No reportó contacto con enfermos. Había numerosas cabras, perros y gatos en la granja, pero niega haber tenido contacto o ser rasguñado por uno de éstos. Niega haber consumido productos de leche sin pasteurizar. Se encontró que tenía un quiste en la división bronquial infectado con *B. bronchiseptica*. El examen inicial sugirió una especie de *Brucella*, pero más exámenes de laboratorio identificaron definitivamente al agente causal. La infección en adultos sanos es un evento inusual.

Un número de casos de infección de quistes en la división bronquial con *B. bronchiseptica* han sido reportados a la fecha. La invasión derecha del quiste en la división bronquial del paciente probablemente ocurre seguida de la colonización de su tracto respiratorio con el microorganismo. La causa de su

infección fue presumiblemente derivada de un estrecho contacto que tuvo el paciente con los animales. La terapia óptima para la infección no ha sido claramente establecida. *In vitro* los estudios de la susceptibilidad antimicrobial del organismo involucra pequeños números de colonias y limita el número de antibióticos. De estudios recientes *in vitro*, el agente más efectivo después de aparecer *B. bronchiseptica* son los aminoglucósidos, penicilina antipseudomonal, tetraciclinas y clorafenicol. Sin embargo, a pesar de la buena actividad *in vitro* de estos antibióticos, las respuestas clínicas han sido a menudo decepcionantes.

XIII. CONCLUSIÓN

A pesar de los avances en los estudios de las vacunas y la disponibilidad de éstas para la prevención de *B. bronchiseptica*, es sorprendente que continúe siendo un patógeno importante en el tracto respiratorio en perros. Causando enfermedades respiratorias principalmente en lugares en donde los animales se encuentran en hacinamiento como por ejemplo en criaderos, albergues, perreras municipales, tiendas de mascotas, hogares particulares; o en convivencia con otros animales como en clínicas, escuelas caninas, o parques, por mencionar algunos.

Los progresos en la prevención y control de la bordetelosis respiratoria canina ya se encuentran a nuestro alcance, sin embargo, la escasez de recursos para lograr estos objetivos continúa siendo un problema, así como la falta de conocimiento sobre los esquemas de vacunación, específicos contra la tos de las perreras, que incluye una vacuna Intranasal contra *B. bronchiseptica* y otra Intramuscular o Subcutánea contra Parainfluenza.

Hay que tomar en cuenta que se ha demostrado la infección en humanos con *B. bronchiseptica*, y aunque se sabe que afecta principalmente a niños y a personas inmunocomprometidas (incluyendo en muchas instancias, personas con SIDA), la infección no siempre se encuentra asociada con enfermedades severas subalternas.

Aún hace falta dar mayor promoción a la prevención y el control de esta enfermedad para concientizar a la población de que nuestras mascotas

merecen también que nos preocupemos por su salud, invitándolos a vacunarlos y a cuidar de su espacio para brindarles una mejor calidad de vida.

XIV. LITERATURA CITADA

- Aiello S., Mays A. 2000. El Manual Merck de Veterinaria. Editorial Océano Grupo Editorial S.A. 5ta Edición. Pág. 1261-1262.
- Anderton T., Duncan J., Maskell D., and Preston A. 2004. Ciliostasis is a key early event during colonization of canine tracheal tissue by *Bordetella bronchiseptica*. *Microbiology*. 150:2843-2855.
- Birchard S., y Sherding R. 1996. Manual Clínico de Pequeñas Especies. Vol. I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 5. Pág. 122-124.
- Carmona O., y Gómez M. 1997. Microbiología Médica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 20. Pág. 142-145.
- Carter G., y Chengappa M. 1991. Bacteriología y Micología Veterinaria, Aspectos Esenciales. Editorial Manual Moderno S.A. 2da Edición. Capítulo 23. Pág. 341-345.
- Caro Vadillo Alicia. 2003. Lavado Traqueo-bronquial. Facultad de Veterinaria. Dpto. Patología Animal II. Universidad Complutense de Madrid. Pág. 1-3. 30 de Noviembre del 2007.
- Chalker V., Toomey C., Opperman S., Brooks H., Ibuoye M., Brownlie J., and Rycroft A. 2003. Respiratory Disease in Kennelled Dogs: Serological Responses to *Bordetella bronchiseptica* Lipopolysaccharide Do Not Correlate with Bacterial Isolation or Clinical Respiratory Symptoms. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 10:3:352-356.

- Cottral G., 1986. Manual de Métodos Estandarizados en Microbiología Veterinaria. Editorial La Prensa Médica Mexicana S.A. Capítulo 31. Pág. 352-354.
- Edwards J., Groathouse N., and Boitano S. 2005. *Bordetella bronchiseptica* Adherence to Cilia Is Mediated by Multiple Adhesin Factors and Blocked by Surfactant Protein A. *Infection and Immunity*. 73:6:3618-3626.
- Ettinger S., y Feldman E. 2000. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Editorial Inter-Médica. 5ta Edición. Sección IX. Pág. 1158.
- Greene C. 2000. Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2da Edición. Capítulo 6. Pág. 37-41; Capítulo 16. Pág. 107, 110-111.
- Hoskins J. 1993. Pediatría Veterinaria Perros y Gatos (desde el nacimiento a los seis meses). Editorial Interamericana McGraw-Hill. Capítulo 5. Pág. 86-87.
- Keil D., and Fenwick B. 2000. Bordetelosis respiratoria canina: Manteniéndose al día con un patógeno en evolución. *International Veterinary Information Service*.
http://www.ivis.org/advances/Infect_Dis_Carmichael/keil_es/IVIS.pdf. 03 de Septiembre del 2007.
- Llombart M., Chiner E., y Senent C. 2006. Neumonía necrosante por *Bordetella bronchiseptica* en una mujer inmunocompetente. *Archivos de Bronconeumología*. 42:5:255-256.

- López Y., Cobb L., and Deora R. 2005. *Bordetella bronchiseptica* Flagellin Is a Proinflammatory Determinant for Airway Epithelial Cells. *Infection and Immunity*. 73:11:7525-7534.
- Lorenzo B., Villanueva J., Rodríguez J., Vergara N., Bernabeu M., García A., and Martínez G. 2002. Cavitary Pneumonia in an AIDS Patient Caused by an Inusual *Bordetella bronchiseptica* Variant Producing Reduced Amounts of Pertactin and Other Major Antigens. *Journal of Clinical Microbiology*. 40:9:3146-3154.
- Lo Re III V., Brennan P., Wadlin J., Weaver R., and Nachamkin I. 2001. Infected Branchial Cleft Cyst Due to *Bordetella bronchiseptica* in an Immunocompetent Patient. *Journal of Clinical Microbiology*. 39:11:4210-4212.
- Lugo S., y Peña J. 2007. *Bordetella bronchiseptica* en animales de laboratorio. <http://www.monografias.com/trabajos44/bordetella-laboratorio/bordetella-laboratorio.shtml>. 27 de Octubre del 2007.
- Martin M., y Corcoran B. 1999. Enfermedades cardiorrespiratorias del perro y el gato. Editorial Harcourt. 1era Edición. Capítulo 18. Pág. 240-241.
- Mattoo S., and Cherry J. 2005. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clinical Microbiology Reviews*. 18:2:326-382.
- Mattoo S., Millar J., and Cotter P. 2000. Role of *Bordetella bronchiseptica* Fimbriae in Tracheal Colonization and Development of a Humoral Immune Response. *Infection and Immunity*. 68:4:2024-2033.

- Mauro L. 2006. Manejo de la traqueobronquitis infecciosa canina (TIC) “Tos de las Perreras”. Revista Electrónica Veterinaria REDVET. 7:2:1-9. 25 de Septiembre del 2007.
- Merchant I., y Packer R. 1980. Bacteriología y Virología Veterinaria. Editorial Acribia Zaragoza. 3era Edición. Capítulo 23. Pág. 342-344.
- Molina G., Rosales M., Bárcenas G., y Montaraz J. 2006. Aislamiento y caracterización de cepas de *Bordetella bronchiseptica* de origen canino. Veterinaria México. 37:3:313-325.
- Morgan R. 1999. Clínica de Pequeños Animales. Editorial Harcourt Brace Saunders. 3ra Edición. Capítulo 112. Pág. 1158-1160.
- Morgan R. 2004. Clínica de Pequeños Animales. Editorial Elsevier. 4ta Edición. Capítulo 112. Pág. 1116-1117.
- Nelson Richard W. 2002. Manual de Medicina Interna de Pequeños Animales. Editorial Harcourt Mosby. 1era Edición. Capítulo 21. Pág. 116-117; Capítulo 99. Pág. 795., Capítulo 105. Pág. 845.
- Pfizer Animal Health. 2006. BRONCHICINE CAe vacuna contra *Bordetella bronchiseptica*. 27 de Octubre del 2007.
- Pilione M., and Harvill E. 2006. The *Bordetella bronchiseptica* Type III Secretion System Inhibits Gamma Interferon Production That Is Required for Efficient Antibody-Mediated Bacterial Clearance. Infection and Immunity. 74:2:1043-1049.
- Porter, J. F., and A. C. Wardlaw. 1993. Long-term survival of *Bordetella bronchiseptica* in lakewater and in buffered saline without added nutrients. FEMS Microbiology Letters. 110:1:33–36.

- Quinn P., Markey B., y Carter M. 2002. Veterinary Microbiology and Microbial Disease. Editorial Blackwell Science. Capítulo 26. Pág. 155-158.
- Radostits Otto M., Mayhew I. G. Joe, Houston Doreen M. 1998. Examen y Diagnóstico Clínico en Veterinaria. Editorial Elsevier-Science. Pág. 342-343.
- Register K., Boisvert A., and Ackermann M. 1997. Use of Ribotyping To Distinguish *Bordetella bronchiseptica* Isolates. International Journals of Systematic Bacteriology. 47:3:678-683.
- Timoney J., Gillespie J., Scott F., y Barlough J. 1988. Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals. Editorial Comstock Publishing Associates. Eighth Edition. Capítulo 11. Pág. 117-119.
- Vadillo S., Piriz S., y Mateos E. 2002. Manual de Microbiología Veterinaria. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1era Edición. Capítulo 20. Pág. 293-295.

XV. REFERENCIA DE IMÁGENES

Figura 1. Micrografía Electrónica de *Bordetella bronchiseptica*.

http://en.wikipedia.org/wiki/Bordetella_bronchiseptica. 08 de Noviembre del 2007.

Figura 2. Diseño Esquemático y Micrografía de Flagelos o Pilus.

http://www.passeiweb.com/saiba_mais/voce_sabia/bacterioses. 10 de Noviembre del 2007.

Figura 3. Tinción de Gram de un Cultivo de *Bordetella bronchiseptica*.

<http://www.ingelvacdart.com/webclaves.html>. 08 de Noviembre del 2007.

Figura 4. *Bordetella bronchiseptica* en el epitelio ciliar. © 2001 Bayer AG, Germany.

http://www.baytril.com/index.php/fuseaction/download/lrn_file/kap7_3_3.pdf.
08 de Noviembre del 2007.

Figura 5. Diseño Esquemático y Micrografía de Fimbrias y Pilus.

http://www.enq.ufsc.br/labs/probio/disc_eng_bioq/trabalhos_pos2004/microorganismos/BACTERIAS.htm. 10 de Noviembre del 2007.