

CONCEPTOS SOBRE LA INMUNIZACIÓN CONTRA EL CÓLERA PORCINO EN MEXICO

ANTONIO MORILLA GONZALEZ

*Instituto Nacional de Investigaciones F
orestales y Agropecuarias (INIFAP)*

SARH.

Palo Alto, Mexico, D.F.

I. Introducción	119
II. Experiencias con las vacunas de Cólera Porcino en Mexico	122
III. Causas de las fallas vacúnales	123
1. Bajo titulo de las vacunas cuando salen del laboratorio	124
2. Inactivación de las vacunas durante la cadena fría	126
3. Respuesta deficiente de los cerdos ala vacunación	129
IV. Reacciones indeseables que la vacunación puede inducir en los cerdos	132
V. Conclusiones	138
Referencias	139

I. Introducción

El cólera porcino (CP) ha constituido una de las enfermedades mas importantes que afectan a los cerdos en nuestro país. Las pérdidas económicas que provoca han sido considerables 10 que ha obligado alas autoridades y porcicultores a establecer una campana de control y erradicación para que en pocos años desaparezca esta enfermedad.

El control del CP en otros países, ha sido par medio de la inmunización de los cerdos con vacunas de virus atenuados y sólo en Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, se ha erradicado par medio del sacrificio de los animales infectados 10 que les ha traído un considerable beneficio económico (1, 19, 38).

En Mexico el control se inició en 1980 con la implementación de una campaña de vacunación, que hizo que el número de focos de CP disminuyeran en 1981 y 1982; sin embargo par razones desconocidas, en 1983 se incrementó el número de casas de enfermedad, 10 que hizo que la campaña de vacunación se aplicara con rigor, logrando la disminución de focos hasta 1988 cuando aparecieron casas de CP, principal mente en cerdos de traspatio no vacunados (Fig.1). Este ciclo de 3 a 4 años de presentación de la enfermedad se ha observado también en otros países, sin que se tenga una explicación satisfactoria de porque ocurre (7,15). La disminución del CP en los años de 1984 a 1987 en Mexico, se atribuyó a diversos factores como san el que haya habido una mayor cobertura de vacunación, el que los laboratorios productores de vacunas hayan mejorado sus productos, el que las autoridades hayan eliminado las vacunas que no pasaran las pruebas de protección (11), la estandarización de los calendarios de vacunación y mejor manejo de las vacunas al momento de la aplicación a los animales; también influyó, la disminución de la población porcina del país, que de 16.5 millones de animales en 1983, disminuyó paulatinamente a 8 millones en 1988, par 10 que el virus tal vez no tuvo la oportunidad de infectar a los animales de la infinidad de granjas de diversas tamaños que existan en 1983.

La vacunación contra CP ha sido útil aunque no ha erradicado la enfermedad. Esto se pudo constatar en países como Bélgica e Italia en que a través de la vacunación obligatoria Sólo bajó la prevaencia; esto contrasta con la prevaencia de CP en países como Holanda o Alemania Federal en donde la vacunación estaba prohibida y el número de brotes fue mayor (Fig.1). De acuerdo con estos datos, se podría predecir que en Mexico, a pesar de que se continúe con la vacunación obligatoria (3) es probable que se presenten períodos de exacerbación de la enfermedad en forma cíclica.

Aunque la vacunación baja la prevaencia de CP, en ocasiones induce efectos indeseables en los cerdos (36). Con objeto de mejorar los resultados que se han obtenido con la inmunización contra el CP, en este trabajo se analizaron los efectos indeseables que ocurren con el usa de la vacuna (10,14,31). Para esto, se revisaron las cepas vacúnales que se usan en Mexico y los pasas en los que la vacuna podría perder patencia como sería en su elaboración en el laboratorio, o durante el manejo en la cadena fría hasta que es inyectada en Los cerdos. Una vez que la vacuna es aplicada, se analizaron las causas par las que los animales no podrían montar una respuesta inmune

adecuada y los efectos indeseables que podría provocar el virus vacunal en los animales. La mayoría de la información que se presenta es el resultado del proyecto de investigación sobre fallas vacunales en cólera porcino del CENID-Microbiología, del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias de la SARH.

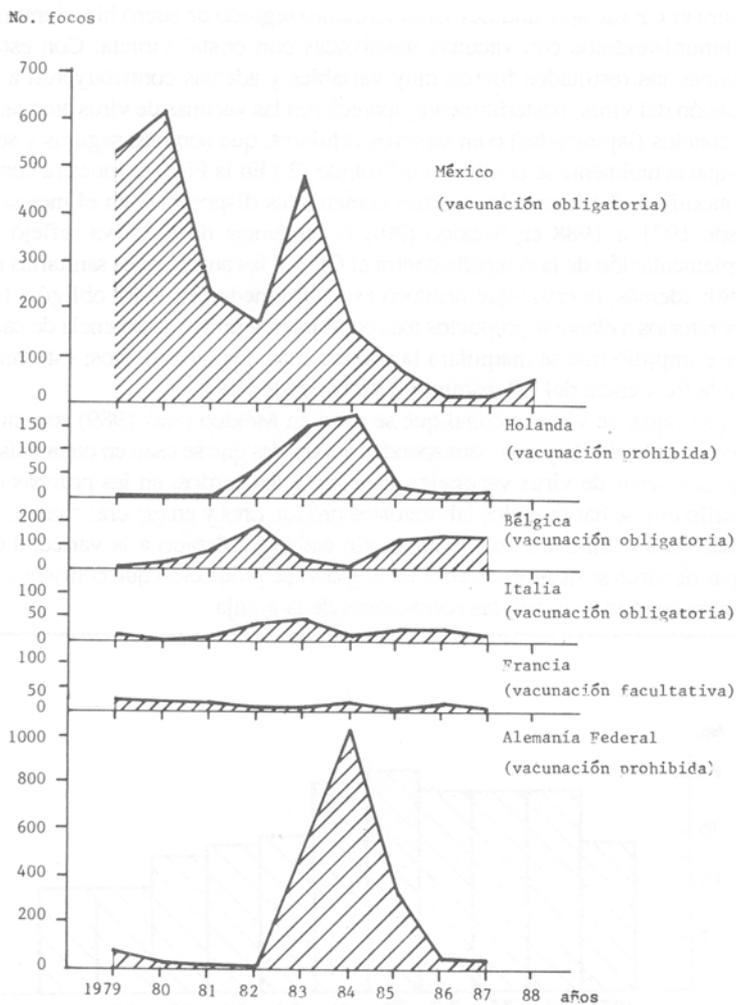


Figura 1. Frecuencia con que se han reportado focos de cólera porcino en diferentes países.

II. Experiencias con las vacunas del cólera porcino en México

Los primeros procedimientos que se utilizaron para proteger a 100 cerdos contra el CP fue aplicándoles virus virulento seguido de suero hiperinmune, o inmunizándolos con vacunas inactivadas con cristal violeta. Con estas vacunas los resultados fueron muy variables y además contribuyeron a la difusión del virus; posteriormente, aparecieron las vacunas de virus atenuado en conejos (lapinizadas) o en cultivos celulares, que son más seguras y son las que actualmente se continúan utilizando (2.) En la Fig. 2 se muestra como se modificó el número de vacunas comerciales disponibles en el mercado desde 1971 a 1988 en México (30); la tendencia de la curva reflejó la implementación de la campana contra el CP par las autoridades sanitarias en 1980; además, la crisis que provocó esta enfermedad en 1983 obligó a los laboratorios a elaborar productos más confiables, a probar la patencia de cada lote e impidió que se maquilara la vacuna entre 100 laboratorios; esto hizo que la frecuencia del CP disminuyera a partir de 1984.

Las cepas de virus vacunal que se usan en México (año 1989) son muy variadas (Cuadro 1) y casi corresponden a todas las que se usan en otros países (6). Las cepas de virus vacúnales protegen a los cerdos, en las pruebas de desafío que se hacen en 100 laboratorios productores y en general cuando se aplican a los animales en el campo; sin embargo, debido a la variedad de cepas de virus se decidió determinar el grado de protección que confiere una vacuna cuando se usa en las condiciones de la granja.

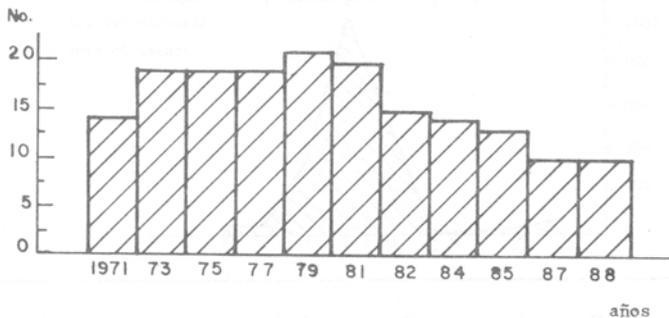


Figura 2. Número de vacunas comerciales contra el cólera porcino en México de acuerdo con el Prontuario de Especialidades Veterinarias (1971-1988).

CUADRO 1
CEPAS VACUNALES DE VIRUS DE CÓLERA PORCINO
QUE SE UTILIZAN EN MEXICO

Cepa	Cultivada en:
China	conejo
PAV-1	cultivo primario de médula ósea del cerdo
GPE-	cultivo primario de riñón de cobayo
PAV-250	Ífnea celular
Minnesota	Ífnea celular
ROVAC	Ífnea celular
P 147	Ífnea celular

Para esto, se diseñó un modelo de campo que consistió en solicitar a los veterinarios y porcicultores un lote de 5 cerdos que hubieran sido vacunados previamente en la granja por primera vez; tres semanas más tarde los cerdos fueron llevados a unidades de aislamiento donde se desafiaron junto con animales testigo susceptibles con 2×10^6 DL50% 12 ml de una cepa patógena (Lederle a Ames). En la prueba, se reunieron diez lotes de cerdos inmunizados (50 animales) y un lote de 5 animales testigo para simular las condiciones de la granja y permitir que el virus experimentara pases en los animales que fueran susceptibles (23).

Se trató de que cada vacuna comercial se evaluara por 10 menos en diez ocasiones, pero esto no fue posible en todos los casos. Los resultados que se obtuvieron se encuentran en el Cuadro 2 y muestran que sin importar la marca de vacuna, hubo protección en 34 de los 44 lotes de cerdos vacunados y desafiados. Esto indica, que cuando se usó una vacuna por primera vez en condiciones de granja, hubo 77% de probabilidades de que los animales quedaran protegidos y 23% de que no se hubieran inmunizado adecuadamente (menos del 80% de protección). Se pudo concluir, que no hubo cepas del virus a vacunas comerciales que fallaran más que otras, pues todas se comportaron en forma semejante.

III. Causas de las fallas vacunales

Para tratar de entender por qué en el 23 % de las veces que se inmunizaron los lechones en la granja, éstos no quedaron protegidos, se analizaron los diferentes factores que pueden influir para que la vacuna disminuya en su

potencia; éstos pudieron estar relacionados con los métodos de producción en el laboratorio, con la cadena fría o con la respuesta de los animales (Fig.3).

CUADRO 2
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESAFÍO DE CERDOS
INMUNIZADOS EN CONDICIONES DE GRANJA CON V ACUNAS
COMERCIALES CONTRA EL CÓLERA PORCINO EN 1985-1987. (a)(e)

Vacuna	Repeticiones											(a)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Protección (%)	
A	1/1b) 0/5		0/5							--	--	3/3(a)	100
B	2/1c) 1/5		0/3(c) 0/5							--	--	3/4	75
C	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	1/5	3/5	3/5	0/5	1/5	8/11	73
D	0/5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	11/1	---
E	0/5	0/4	5/5	0/5	2/5	0/5	1/5	2/5	0/5	0/5	0/5	8/11	73
F	1/5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1/1	---
G	2/5	0/5	4/5	0/4	0/5	0/5	0/5	---	---	---	---	5/7	71
H	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	---	---	---	---	---	5/6	83
Total												34/44	77

a) Lotes protegidos / total de lotes. Se consideró ala vacuna que protegió cuando sobrevivió el 80% de los cerdos.

b) Cerdos muertos / total de cerdos.

c) Los lechones sufrieron choques anafiláctico o endotóxico en la vacunación

d) Los cerdos fueron desafiados ron 2 x 10 DL 50/2 ml de una cepa patógena de cólera porcino (Lederle - Ames).

e) Los cerdos testigo tuvieron una mortalidad igual o mayor al80% .

1. Bajo título de la vacuna cuando sale del laboratorio.

De acuerdo con los resultados que se obtuvieron en los experimentos realizados, todas las cepas de virus vacúnales de CP que se utilizaban en México en esa época (1985 - 1987) proporcionaron buena protección en los animales; esto se ha constatado en numerosas ocasiones tanto en el laboratorio como en el campo. Si no hubo diferencias entre las cepas vacúnales, entonces la falla de la vacuna pudo ser debida a que algunos lotes que salieron de los laboratorios tuvieron baja concentración viral. Para evitar que las vacunas salgan al mercado con bajo título, se efectúa el control de calidad, que consiste en inmunizar cerdos libres de anticuerpos con la vacuna sin diluir y diluida 1:100, y desafiarlos dos a tres semanas mas tarde con una cepa patógena de CP (13,33). Los cerdos vacunados con la vacuna sin diluir y diluida 1:100 deben estar protegidos, 10 que asegura que a pesar del mal manejo que pudiera sufrir la vacuna en el campo, cuando ésta sea aplicada a

los animales todavía 108 proteja. O sea que si la vacuna sale del laboratorio con un título de 10^5 ml (100,000 virus/ml), con el manejo puede llegar a perder dos logaritmos o sea 99,000 virus, y todavía con los mil virus restantes (103) puede proteger a 108 cerdos. Desafortunadamente con algunas cepas de virus vacunales no se puede determinar la concentración viral en las vacunas, ya que no inducen efecto citopático en cultivos celulares o no se pueden detectar por inmunofluorescencia; es por este motivo que se han obtenido cepas que se pueden titular *in vitro*, como son la PA V 250 o la GPE- (34), lo que permite estandarizar la vacuna.

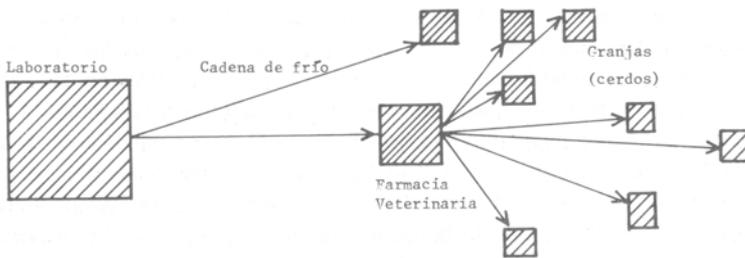


Figura 3. Las fallas de la vacuna de cólera porcino en el campo pueden deberse a causas dependientes del laboratorio productor, de la cadena de frío o de los animales.

Por otra parte, la vacuna puede tener una concentración de virus adecuada pero no proteger a 108 cerdos en el campo y esto podría ocurrir si al virus vacunal se le ha dado un número excesivo de pases en cultivos celulares, o a las células en que se cultiva el virus también se les han dado muchos pases. En estos casos, el virus puede dar una buena titulación *in vitro* pero no una buena protección en 108 cerdos. También puede ser que el virus vacunal esté contaminado con otros virus, como el de la diarrea viral bovina (DVB), porque las células o el suero fetal bovino que se utilizan en el cultivo celular para multiplicar al virus vacunal, estén contaminados; además, el suero fetal bovino puede contener anticuerpos contra el virus de la DVB que neutralizan al virus del CP vacunal, reduciendo la potencia de la vacuna (6). Los factores antes numerados provocan que la concentración de virus vacunal sea baja, pero ésta se detecta por medio de las pruebas de potencia en cerdos y principalmente usando la vacuna en una dilución de 1:100, que es 10 que señala el reglamento de la Dirección General de Sanidad Animal de la SARH de México.

Existen otros factores que ocurren en el laboratorio que no se detectan con la prueba de potencia, pero que acortan la viabilidad del biológico como son el hecho de que resulte defectuoso el proceso de liofilización de un lote de

vacuna y la pastilla contenga humedad residual mayor del 3%, o que el estabilizador que se usa para proteger al virus no sea el adecuado.

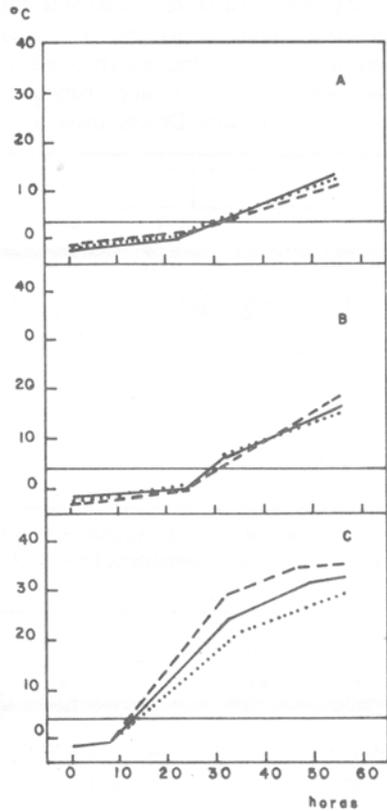
2. Inactivación de la vacuna durante la cadena fría.

Una vez que se elabora la vacuna CP se debe mantener entre 2 a 4 C hasta que sea aplicada al animal. A la serie de manejos a que se somete la vacuna, siempre entre 2 y 4 C, se denomina cadena o red de frío (29).

Se hizo un análisis de la cadena fría de la vacuna de CP para determinar cuanto tiempo toma el transporte y que temperatura alcanza la vacuna.

El primer paso consistió en determinar cuanto tiempo conservaban la temperatura las cajas de poliuretano que se usan para transportar las vacunas. Para este fin, se puso la vacuna con refrigerantes comerciales en cajas de poliuretano de tres tamaños. Las cajas se mantuvieron a la sombra, a la intemperie o a una temperatura constante de 37 C. Como puede apreciarse en la Fig. 4, la temperatura interior de las cajas a la sombra y a la intemperie se mantuvo a menos de 4 C alrededor de 28 horas y a una temperatura constante de 37 C por sólo 12 horas, lo que hace suponer que el transporte de la vacuna no debe durar más de 28 horas en zonas templadas y 12 horas en zonas tropicales.

Posteriormente, la vacuna se siguió desde el laboratorio productor hasta que fue aplicada a los animales. El manejo de la vacuna se dividió en tiempo de laboratorio y tiempo de transporte como se aprecia en la Fig.5 y 6. En la primera experiencia, se encontró que la vacuna estuvo empacada 19 horas en la bodega del laboratorio productor, en espera de ser transportada a la estación del autobús; este retraso hizo que la vacuna llegara a su destino con 19 C. Lo que ocurrió fue que en ese laboratorio, 100 pedidos se pasaban a la sección de empaque durante la mañana y se terminaban de empacar todas las vacunas y otros productos alrededor de las dos de la tarde, pero sólo se llevaban a la terminal de transportes hasta el día siguiente. En la segunda experiencia, se siguió la vacuna desde Guadalajara, Jalisco, hasta la Ciudad de México en donde el personal de una compañía comercial cambió 100 refrigerantes, para después continuar hasta Ciudad Isla, Veracruz. Se encontró que en el laboratorio productor se había solucionado la demora de enviar la vacuna a la terminal de transporte; además se constató que la compañía que le cambió 100 refrigerantes a la vacuna en la Ciudad de México lo hizo en forma eficiente; la falla que se encontró fue, que en la estación del autobús de Ciudad Isla, Veracruz la vacuna estuvo quince horas en espera de ser recogida por el personal de la farmacia veterinaria y ¡sólo tomó cinco minutos llevar el producto de la estación del autobús a la formada! Cuando se desempacó, la vacuna estaba a una temperatura de 9 C.



--- caja de 36 X 29 X 24 cm con 6 refrigerantes
 -.- caja de 39 X 30 X 32 cm con 6 refrigerantes
 ... caja de 43 X 33 X 30 cm con 8 refrigerantes
 (a) Se utilizaron 3 cajas del mismo tamaño por experimento y cada experimento se repitió 3 veces.
 (b) Promedio de temperaturas de cajas de un mismo o diferente tamaño.
 (c) Temperatura constante.

Figura 4. Temperatura del interior de cajas de poliestireno de tres tamaños mantenidos ala sombra (A, 10-19 C), a la intemperie (B, 5-34 C) Y a temperatura constante (C, 37 C).

De acuerdo con estas observaciones, no es posible predecir en que paso del transarte puede ocurrir una demora que provoque un aumento de temperatura par encima de 108 4 C de la vacuna.

Debido al mal manejo que puede sufrir la vacuna durante el transporte, en algunas asociaciones de poricultores a granjas, la vacuna se adquiere directamente del laboratorio productor; incluso en ocasiones, el lote de vacuna se mantiene en la cámara fría del laboratorio para que los asociados vayan personalmente y recojan la vacuna. De esta manera, los pasos de la

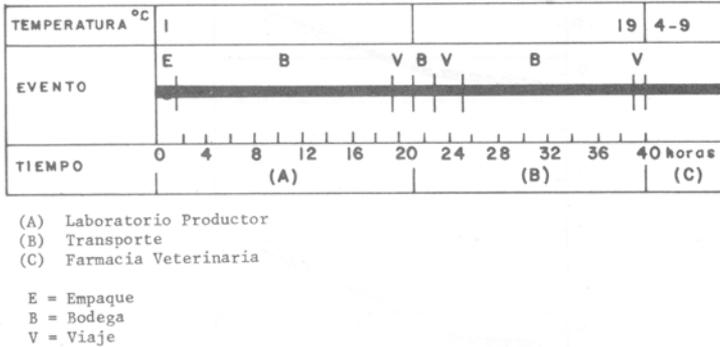


Figura 5. Esquema del tiempo y la temperatura que alcanzó el interior de dos cajas aislantes conteniendo vacuna de cólera desde Guadalajara, Jal. Hasta Ciudad Guzmán, Jal.

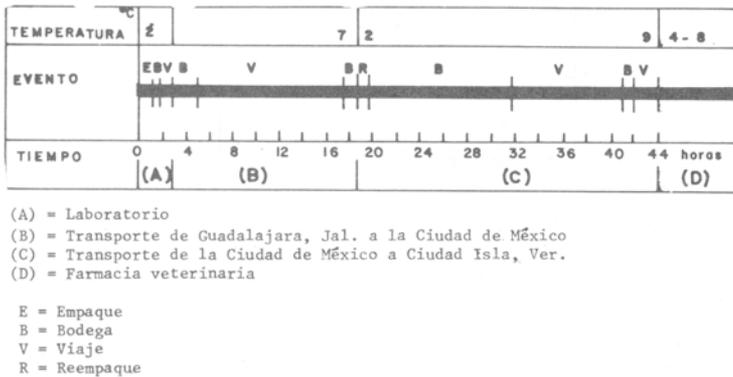


Figura 6. Esquema del tiempo y la temperatura que alcanzó el interior de dos cajas aislantes conteniendo vacuna de cólera desde Guadalajara, Jal. hasta Ciudad Isla, ACR.

cadena fría disminuyen y el Veterinario estará segura de que el producto ha sido manejado en condiciones adecuadas (figura 3).

Una vez en la farmacia veterinaria, la vacuna es colocada en el refrigerador que debe estar a no más de 4 C. En la mayoría de las farmacias veterinarias

se cuida la temperatura, pero no siempre se puede mantener. Se ha reportado que en muchas poblaciones la electricidad se va con frecuencia, particularmente en época de lluvias, o para ahorrar electricidad durante el fin de semana, el encargado baja el interruptor, por lo que se ha sospechado que en la farmacia no siempre la vacuna está refrigerada convenientemente (20).

El siguiente paso de la cadena fría es la comercialización de la vacuna. A este respecto, se observó que la vacuna se vendió a 108 clientes en presentación de pocas dosis la cual se colocó en una bolsa de polietileno transparente con cuatro cubos de hielo. Los dueños de 108 animales pusieron la vacuna en la bolsa del mandado; de la farmacia, 108 clientes fueron a comprar otros productos y de ahí a sus casas lo que les llevó entre 1 y media y 3 horas y en todos 108 casos la vacuna llegó entre 20 C Y 22 C. El producto lo colocaron en 108 refrigeradores que estaban entre 9 y 12 C. Dentro de 108 siguientes tres días vacunaron a sus animales, que eran muy pocos y fueron considerados de traspatio.

En algunas granjas tecnificadas se constató que de la empresa fueron a recoger la vacuna directamente del laboratorio por lo que nunca pasó de 4 C. En las granjas, la vacuna se guardó en refrigeradores que estaban a 10 C Y en regular estado físico, confirmando la observación de Maqueda (20) de que en general, los refrigeradores de la granja son de desecho de la casa del dueño, y no se vigilan para que estén a una temperatura no mayor de 4 C.

El último paso de la cadena fría de la vacuna es al momento de la aplicación en los cerdos. Para esto, se ha sugerido que en la granja la vacuna sea transportada y mantenida dentro de una caja de poliuretano conteniendo hielo y tapada para protegerla de los rayos solares. En este paso se encontró en una encuesta (25), que 15% de las personas al momento de la vacunación no usaban hielo para transportar y mantener la vacuna, y correspondieron a dueños de cerdos de traspatio; el 85% restante sí lo usaba. Un error frecuente que hacía el vacunador cuando trataba de vacunar un gran número de animales, es que reconstituía varios frascos de vacuna y los vertía en una botella más grande, por ejemplo de 500 ml, la tapaba y le ponía una jeringa automática; la botella la colocaba en la bolsa posterior del overol y así podía rápidamente vacunar a los animales. Este procedimiento aunque es práctico, puede reducir la viabilidad de la vacuna, por ejemplo, si dejaron residuos de detergente cuando lavaron el frasco de 500 ml, o por el aumento de la temperatura de la vacuna por la exposición al medio ambiente sin un conservador del frío.

3. Respuesta deficiente de los cerdos a la vacunación.

Una vez que el virus vacunal ha sido inyectado a los cerdos, éste debe

multiplicarse en las células susceptibles e inducir una respuesta inmune protectora. Dentro de los factores que influyen para que esto no ocurra, se encuentran los calendarios de inmunización o que los cerdos estén inmunosuprimidos.

Los calendarios de inmunización que se han recomendado han sido producto de las experiencias y necesidades de los veterinarios, sin embargo, no en todos los casos han sido los correctos; por ejemplo, cuando se vacunan a los lechones muy jóvenes, o que se vacunan cerdas gestantes, o se efectúan procedimientos erróneos como es el mezclar la solución de vacuna con el hierro, los antibióticos o bacterinas, que destruyen al virus (Cuadro 3).

Para determinar cuales eran los calendarios de vacunación que se seguían en las explotaciones porcinas se hizo una encuesta con 1103 veterinarios y productores entre los años de 1985 a 1987. Se encontró que los lechones se

CUADRO 3
PRÁCTICAS QUE SE SIGUEN EN EL CAMPO PARA
LA VACUNACIÓN DE LOS CERDOS CONTRA EL CÓLERA PORCINO

Cerdas gestantes:

- vacunación un mes antes del parto con cepa China.
- vacunación siete días antes o durante el destete.

Cerdas de reemplazo

- vacunación un mes antes de la monta.

Sementales:

- vacunación cada seis meses o cada año.

Lechones:

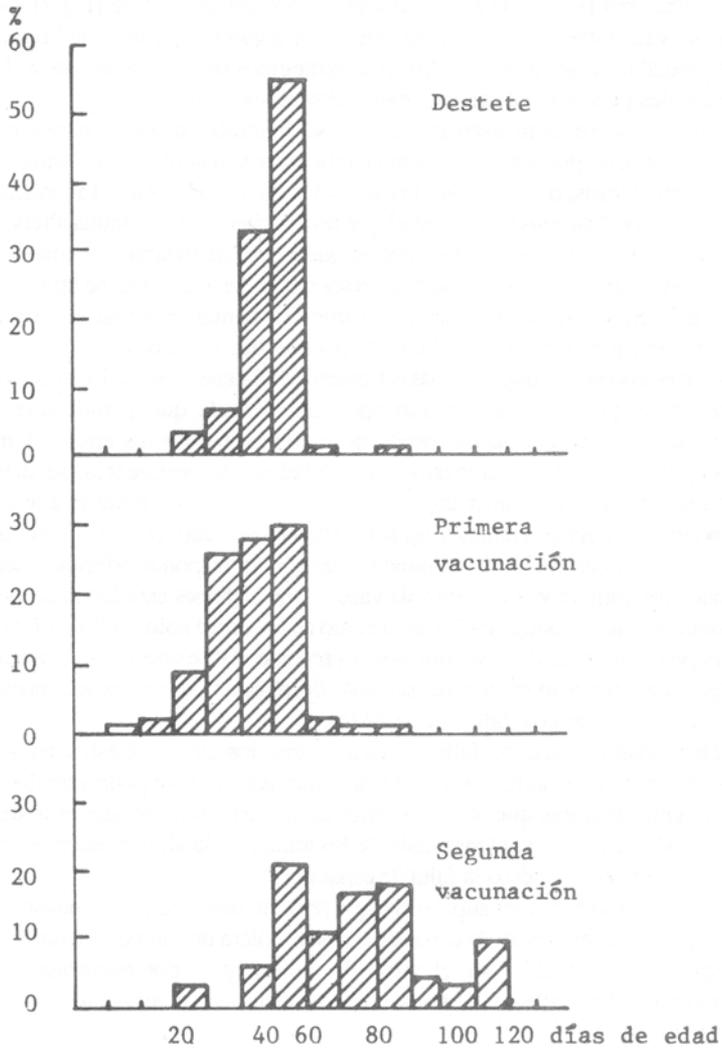
- vacunación a los tres días de edad.
- vacunación una semana antes o durante el destete.
- vacunación una semana después del destete.
- segunda vacunación, tres semanas después de la primera.
- tercera vacunación, tres meses después de la segunda.
- durante un brote de cólera hasta ocho vacunaciones sin que haya habido protección.

Granjas de recolección:

- vacunación a los lechones al momento que llegan junto con aplicación de hierro, antibióticos y bacterinas.

Otras prácticas:

- mezclar la vacuna con antibióticos
- utilizar suero y vacunación simultánea
- aplicar el doble de dosis de la vacuna
- alternar cepas y marcas de vacunas.



a) Resultados de la encuesta hecha a 1103 veterinarios y productores (1985-1987)

Figura 7. Edad al destete y ala primera y segunda vacunación de 108 lechones contra el cólera porcino (a).

vacunaban por primera vez antes, durante o después del destete (Fig.7) ya la vez, se vacunaba a la cerda para que en el siguiente parto transfiriera la inmunidad a los lechones y estuvieran protegidos durante la lactancia. Los sementales generalmente se vacunaban dos veces al año (7,8,25).

Puede ocurrir falla vacunal cuando se inmuniza a los lechones muy jóvenes, ya que pueden tener todavía anticuerpos maternos circulantes que bloquean al virus, 0 al vacunar al destete (12). Se considera que 105 anticuerpos matern05 disminuyen a un nivel que no interfiere con la vacuna alrededor de las cuatro semanas de edad, por lo que es recomendable vacunar a los lechones después de esta fecha. Con respecto al des tete, como se aprecia en la Fig.7, en la encuesta se encontró que era común efectuar la primera vacunación junto con el destete 0 un poco antes. Desafortunadamente, el destete es uno de los manejos mas estresantes que tienen los cerdos en su vida productiva; provoca una inmunosupresión marcada que impide que los animales monten una buena respuesta inmune y hace a los animales mas susceptibles a contraer diversas enfermedades. De preferencia, se deben vacunar los cerdos a partir de los diez días después del destete, que corresponde en muchas granjas alas seis semanas de edad, con la ventaja que en este momento el sistema inmune del lechón ya responde adecuadamente a todos los antígenos. Con una sola vacuna, 105 lechones estarían protegidos durante su vida productiva (2) pero como se encontró solo 77% de eficacia en el procedimiento de la vacunación, es recomendable vacunar nuevamente a los animales par 10 menos tres semanas después de la primera vacunación, para evitar una posible falla vacunal (24).

Otra posible causa de falla vacunal es que 105 animales estuvieran inmunosuprimidos y no respondieran a la inmunización. Esto podría ser debido a diferentes factores que inducen estrés en los cerdos como son el destete, demasiado calor 0 frío, el mezclado de los animales, la alimentación restringida, el exceso de ruido 0 la falta de espacio (17).

Otras factores inmunosupresores que podrían disminuir la respuesta a la vacuna sería la presencia de cepas de virus de cólera de campo circulando en la granja, la infección por el virus de Aujeszky, 0 par bacterias como Salmonela 0 Erisipela, así como sustancias tóxicas en el alimento como las micotoxinas.

IV. Reacciones indeseables que la vacunación puede inducir en los cerdos

La vacunación ocasionalmente provoca reacciones indeseables en los animales. Por ejemplo, después de la vacunación, en 105 cerdos puede

aparecer un cuadro clínico de CP atípico o postvacunal que se le ha denominado colerela (31,32); puede ocurrir la exacerbación de signos clínicos respiratorios como estornudo o neumonía, o digestivos como diarrea (27,28); también se ha informado de choque anafiláctico (4,5).

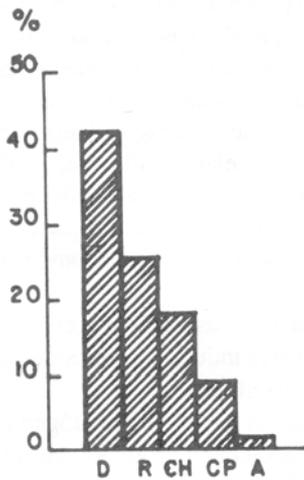
Para cuantificar estos efectos clínicos colaterales y tratar de asociarlos a una cepa vacunal en particular, se efectuó una encuesta con 1103 veterinarios y porcicultores (8,18,23); la opinión fue que las vacunas general mente no ocasionan problemas, sin embargo, de vez en cuando inducen CP postvacunal, choque anafiláctico, neumonía o diarreas, y si se aplica durante la gestación, aborto (Fig.8). En la Fig.9 se presenta la frecuencia con que se usaban las vacunas comerciales (1985-1987) y las veces que se reportó que causaban problemas. Se aprecia que algunas vacunas se utilizaban mas que otras, pero no hubo una relación directa entre mayor uso y reacciones vacúnales. Solo se encontró que la vacuna B, segunda en ventas, causaba proporcionalmente mas reacciones que las otras, ya fuera par la cepa vacunal, los reactivos que se utilizaban en su elaboración, o el estabilizador. Según informaron algunos veterinarios, la vacuna B se vendía par 10 atractivo del precio o las promociones, pero cuando había brotes de CP en la zona, inmediatamente utilizaban otra a la que le tuvieran mayor confianza.

No se conoce todavía parqué el virus vacunal o el procedimiento de la vacunación, ocasionalmente llegan a inducir efectos indeseables, sin embargo se pueden analizar algunas posibilidades.

Primero, se debe tomar en cuenta que el virus patógeno del CP crece en células del sistema retículo endotelial del cerdo, las destruye y causa inmunosupresión (Cuadro 4). En el cuadro 5 se presentan las diferentes formas en que el virus puede provocar inmunosupresión durante la infección. Por otro lado, el virus vacunal también se multiplica en las células del sistema retículo endotelial (21,37), y aunque se ha reportado que llega a provocar una leucopenia ligera y en ocasiones incrementa ligeramente la temperatura rectal de los animales, se ha tenido la experiencia que el virus es inocuo en animales en buen estado de salud (Cuadro 4), y que se encuentran en una zona con baja contaminación ambiental (2,3,6,36)

Debido a que en ocasiones, a los pocos días después de la vacunación aparecen algunos animales con signos clínicos de CP, se ha sugerido que el CP postvacunal podría ser debido al uso de virus vacunal mal atenuado; sin embargo, esto es poco probable ya que las cepas vacúnales han sido atenuadas par medio de un gran número de pases en cultivos celulares o en conejos, y par 10 tanto, no revierten a la patogenicidad con un solo pase en cerdos (6). Además, da la impresión que es 10 opuesto, es decir, que la vacuna que induce CP postvacunal tiene poca patencia; esto se basa en las experiencias que se

han tenido con cerdos vacunados, que provenían de granjas donde se presentó CP postvacunal y al desafiarlos con virus patógeno, estaban parcialmente protegidos; además, el CP postvacunal se puede detener en una granja utilizando una vacuna con mayor patencia y que inmunice sólidamente a los cerdos. Otra posibilidad, es que el CP postvacunal sea debido a un virus de CP de poca patogenicidad, o que al vacunar, se exacerben infecciones subclínicas por Salmonela o Erisipela las que inducirían signos clínicos similares al CP.



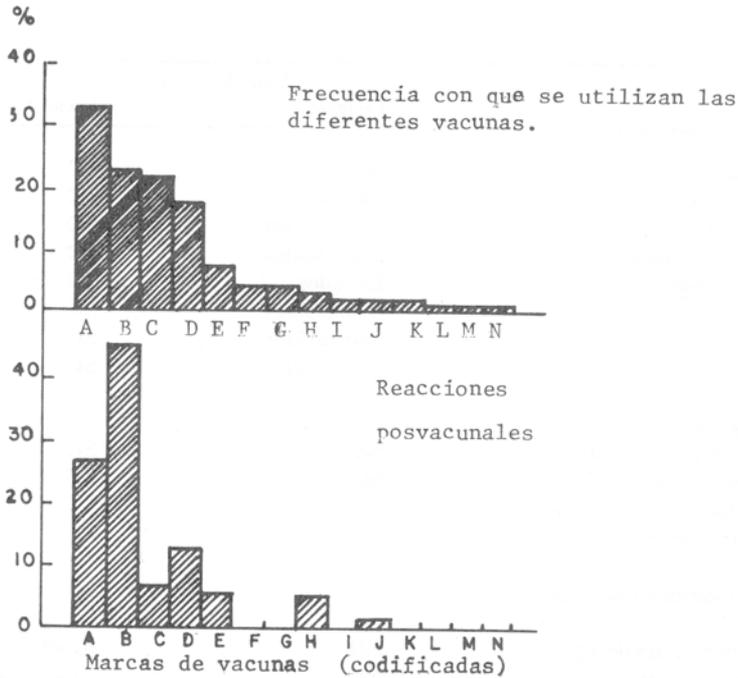
D - signos clínicos digestivos
 R - signos clínicos respiratorios
 CH- choque
 CP- cólera posvacunal
 A - aborto

a) Resultados de la encuesta hecha a 1103 veterinarios y productores (1985-1987)

Figura 8. Reacciones posvacunales más frecuentes (a).

Existe la posibilidad de que el CP postvacunal se presente en animales inmunosuprimidos. Se ha reportado que es posible reactivar el virus vacunal en cerdos inmunosuprimidos con 100 mg de acetato de prednisona diarios

por 5 días; estos animales después de ser vacunados desarrollaron un cuadro colérico y algunos llegaron a morir (6). Sin embargo, en nuestro laboratorio se repitió exactamente el mismo experimento pero no se logró reactivar la cepa vacunal (P A V -1) Y al desafío 108 cerdos estaban protegidos. En otro experimento, para tratar de reactivar el virus vacunal se utilizó aflatoxina B 1 como agente inmunosupresor, administrada a 108 cerdos en el alimento a una concentración de 1 ppm por 35 días; con este régimen 108 cerdos no ganaron peso pero al ser vacunados con la cepa vacunal PAV-1, ésta no revirtió su patogenicidad y 108 animales estuvieron protegidos cuando se desafiaron 14 días más tarde. Estas experiencias sugieren que no es fácil inmunosuprimir a los animales y reactivar el virus vacunal (9,21).



a) Resultados de la encuesta hecha a 1103 veterinarios y productores (1985-1987)

Figura 9. Frecuencia con que se utilizan las vacunas contra el cólera porcino y las reacciones posvacunales que provocan.

En relación al incremento de neumonía que en ocasiones se observa después de la vacunación, parece asociarse con que el virus vacunal afecta la fagocitosis por los macrófagos alveolares del aparato respiratorio (27,28); de esta manera, los microorganismos habitantes normales del tracto respiratorio, podrían incrementar su patogenicidad y causar enfermedad. El aumento de la morbilidad después de la vacunación, en ocasiones se ha asociado a que se efectúa junto con el destete. La solución sería vacunar a los cerdos par 10 menos diez días después del des tete y efectuar el mínimo manejo pasible de los animales (24).

CUADRO 4
CAMBIOS EN EL PERFIL INMUNOLÓGICO DE CERDOS INOCULADOS
CON VIRUS DE CÓLERAPATÓGENO 0 VACUNAL(CEPAPAV-1)

Parámetro	Virus de cólera	
	Patógeno	Vacunal
Leucocitos	Leucopenia	SC
Linfocitos	Linfopenia	S
T totales	Disminuidos	C
T alta afinidad	Disminuidos	SC
Tautólogos	Elevados	SC
Bfe	Disminuidos	S
Be	Disminuidos	C
Null	Disminuidos	SC
		SC
Fagocitosis		SC
Número de fagocitos	SC	SC
Índice fagocítico	SC	SC
Reducción del nitroazul de tatrazolio.	S C	SC
Respuesta a antígenos		
Dependientes de T (1)	NH	Respuesta
Independientes de T (2)	NH	Respuesta
Respuesta intradérmica a fitohemaglutinina	Disminuida	SC

1) Glóbulos rojos de polio

2) Antígeno de *Brucella abortus*

SC = Sin cambio con relación a los animales testigo NH =

No se hizo

Referencias.

Otro problema postvacunal que ocasionalmente se observa, es el choque anafiláctico en los cerdos inmunizados principalmente con vacunas lapinizadas (4,5); el choque llega a ser grave por el elevado número de animales que pueden padecerlo ya que al no poder tratarlos a todos, la mortalidad puede llegar a ser elevada. Esto ha constituido un motivo para que el Porcicultor o el Veterinario responsabilice legal mente al laboratorio de la muerte de los animales.

CUADRO 5
INMUNOSUPRESIÓN POR EL VIRUS DEL CÓLERA PORCINO

1. Destrucción directa de células del sistema retículoendotelial que se manifiesta en disminución de la concentración de linfocitos en timo, bazo y ganglios linfáticos.
2. Bloqueo de la síntesis de macromoléculas que se manifiesta en interferencia en la formación de nuevos capilares en la médula ósea.
3. Leucopenia probablemente debida a:
 - a) destrucción directa de las células
 - b) modificación en la membrana de los leucocitos que alteran el patrón de la circulación.
 - c) probable incremento en los niveles de corticoesteroides que destruyen a los linfocitos.
 - d) producción de anticuerpos citotóxicos contra la membrana alterada del linfocito.
4. Trombocitopenia
 - a) ¿ destrucción o bloqueo de megacariocitos ?
 - b) ¿ destrucción de plaquetas por las hemorragias ?
 - c) ¿ anticuerpos antiplaquetarios ?
5. Inducción de linfocitos T supresores.

Trauwein, G., 1988 (37)

Aunque existen varias causas de choque, en el caso de las vacunas se debe distinguir entre el tipo anafiláctico y el endotóxico. El choque anafiláctico es debido a la sensibilización previa de los cerdos con un alérgeno y la producción de anticuerpos de la clase IgE o su equivalente, lo que provoca que al ser nuevamente aplicado el alérgeno se desencadene el choque por desgranulación de las células cebadas; el ejemplo clásico es el choque anafiláctico por penicilina en individuos alérgicos previamente sensibilizados. Por otro lado, el choque endotóxico ocurre cuando el producto contiene endotoxinas provenientes de bacterias Gram negativas contaminan-

tes. El choque anafiláctico y endotóxico son semejantes clínicamente pero los mecanismos que los desencadenan son diferentes.

En una granja porcina donde se presentaron animales con choque por vacunación, para diferenciar el tipo de choque se recurrió a la prueba intradérmica; para esto, se tomó 0.1 ml de la vacuna y se aplicó subcutáneamente en la oreja de los cerdos que se habían chocado, o que se sospechaba eran sensibles a la vacuna; la respuesta en la piel ocurrió en menos de cinco minutos y fue de tipo hemorrágico, llegando en ocasiones a formarse un hematoma. Este resultado sugirió que se trataba de una respuesta a endotoxinas tipo Shwartzman (26). Cuando la respuesta inflamatoria contra un alérgeno es mediada por IgE, en la piel se observa eritema y edema ligero de los 10 a los 20 minutos siguientes a la aplicación y se resuelve en pocas horas, pero no se presentan los cambios vasculares drásticos que inducen las endotoxinas.

Para confirmar la probable contaminación de las vacunas, se recurrió a sembrarlas en medios bacteriológicos, y se encontró que las que habían provocado el choque estaban contaminadas con bacterias Gram negativas. La contaminación bacteriana del producto y el hecho de que generalmente se observa el choque en lechones que se van a vacunar por primera vez, sugiere que es de tipo endotóxico.

A pesar de la contaminación de la vacuna, no fue fácil reproducir el cuadro clínico en los cerdos de la misma granja donde ocurrió, 10 que coincide con los trabajos que se han hecho con endotoxinas en otras especies animales, (26). Por otra parte, el choque no se pudo reproducir cuando se utilizó la vacuna contaminada en cerdos de otras granjas. Esto sugirió que además de la contaminación de la vacuna existen otros factores en los animales de la granja que predisponen a que se presente el choque endotóxico. Uno de ellos podría ser, el tipo y grado de contaminación bacteriana que existe en los animales de cada granja en particular, y que serviría como sensibilizante para que se desencadenara el choque endotóxico.

El encontrar vacunas contaminadas hizo sospechar que en algunos laboratorios productores no se efectuaba la prueba de esterilidad; esta es importante pues ayudaría a reducir la incidencia de choques en los cerdos y a la vez, las reclamaciones por parte de los poricultores.

V. Conclusiones

Las vacunas contra el CP que actualmente (1989) se usan en México son productos de buena calidad y confiables. Su uso a través de la vacunación obligatoria ha hecho que la prevalencia disminuya a niveles que no se habían

tenido en los últimos 20 años; estos resultados sugieren que quizá sea el tiempo adecuado para empezar una campaña de erradicación de esta enfermedad en nuestro país.

A pesar de la bondad de la vacuna CP, su utilización presenta ocasionalmente algunos problemas que se analizaron en este trabajo. Por ejemplo, se encontró que 23% de las veces que se vacunaba a 100 cerdos por primera vez en una granja, los animales no quedaban sólidamente protegidos. Esta falla vacunal no pudo ser atribuida a una sola causa. Es probable que la sumatoria de factores que ocurren durante la elaboración de la vacuna en el laboratorio, a en el manejo durante la cadena fría y factores que impiden que los cerdos respondan adecuadamente a la vacunación, haya provocado que la vacuna no induzca en ocasiones una buena protección en 100 animales. Quizá sea posible disminuir al mínimo las fallas vacúnales, si se cuidan cada uno de 100 pasos antes descritos, como son el que cada lote de vacuna tenga la patencia adecuada y sea probado en el laboratorio por medio del desafío de 100 cerdos, el que sea eficiente la cadena de frío, incluyendo la aplicación profesional de la vacuna, que los calendarios de inmunización sean 100 adecuados y que los animales se mantengan en óptimas condiciones. (35).

Además de la falla vacunal, la vacuna a el procedimiento de la vacunación, en algunas ocasiones ha llegado a provocar reacciones indeseables en 100 animales; las causas de estas reacciones algunas veces parecen ser inherentes a la vacuna a su manejo, pero en otra, no se ha podido encontrar una respuesta satisfactoria, como ha sido el caso del CP postvacunal. Probablemente con mayor investigación se podrá llegar a entender este problema y el procedimiento de la vacunación será todavía más segura.

Referencias

1. Atwell, J.K.: Eradicating animal diseases.: A twofold benefit for the consumer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 186:883-886, 1985.
2. Aynaud, J.M.: Principles of Vaccination. En, *Classical Swine Fever and Related Viral Infections*. Editado por B. Liess, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, p: 165-180, 1988.
3. Bendixen, H.J.: Control of classical swine fever. En, *Classical Swine Fever and Related Viral Infections*. Editado por B. Liess, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, p: 217-232, 1988 .
4. Binaghi, C., Cessi, D., Fozzoni, A., Gualandi, G.L., Nardelli, D.: Ricerche sulle cause si un síndrome anafilatoide in suini vaccinati con virus lapinizzato dell peste suine classica. *La Nuova Veterinaria*, 2:120- 123, 1972.

5. Biront, P., De Roose, P., Leunen, J.: Anaphylaxie bij biggen na varkenspestvaccinatie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 48: 484-497, 1979.
6. Biront, P. and Leunen, J.: Vaccines. En, *Classical Swine Fever and Related Viral Infections*. Editado por B. Liess, Martinus NijhoffPublishing, Boston, p: 181-200, 1988
7. Camero, R. et Costes, C.: Peste porcine classique. Evolution dans les pays de la C.E.E. Etude epidemiologique. *Bull. Acad. Vet. de France*, 57: 133-146, 1984.
8. Cervantes, G., Velasco, M., Martinez, A y Morilla, A: Encuesta sobre las vacunas y los programas de inmunización contra el cólera porcino en granjas del Estado de México. *Vet. Méx.*, 18: 45-54, 1987.
9. Charley, B., Corthier, G., Houdayer, M et Rouz, P.: Modification des reactions inmunitaires au cours de la peste porcine classique. *Ann. Rec. Vet.*, 11: 27-33, 1984.
10. Correa, G.P. y Ochoa, M.C.: Potencia de sueros y vacunas contra el Cólera porcino. *Porcira*, 83: 39-48, 1980.
11. Correa, G.P., Coba, A y Anaya, E.: El control del cólera porcino en México. *Memorias de la XXII Convención de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, A.C. y II Congreso de ALVEC*, Acapulco, Mexico.p: 107-111, 1987.
12. Corthier, G. and Charley, B.: Influence of colostral antibodies on pig immunization against hog cholera virus. *Ann. Rec. Vet.*, 9: 245-253, 1978.
13. Desmecht, M., Charlier, G., Van Lierde H. et Leunen, J.: Controle d'activite du vaccine lapinisé de la peste porcine. *Ann. Méd. Vet.*, 121: 567-572, 1977.
14. Dunne, H.W. and Clark, C.D.: Embryonic death, foetal mummification, stillbirth and neonatal death in pigs of gilts vaccinated with attenuated hog cholera virus. *Am. J. Vet. Res.*, 29: 787-796, 1968.
15. Ellis, P.R., James, AD., Shaw, AP.: A review of the epidemiology and economics of swine fever eradication in the EEC. *CEC Seminar on "Hog Cholera/Classical Swine Fever and African Swine Fever"*, EUR 5904, p:448-465, 1977.
16. Izeta, J., Martinez, A, Soto, N. y Morilla, A: Efecto de la vacunación contra el Cólera porcino sobre la respuesta inmune a antígenos timo independientes y timo dependientes en cerdos. *Memorias de la XXIV Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, A. C.*, México, p: 291-293, 1989.
17. Kelly, K.W.: Cross-talk between the immune and endocrine systems. *J. Anim. Sci.*, 66: 2095-2108, 1988.
18. Lara, R.: Encuesta sobre las vacunas y los programas de inmunización contra el Cólera porcino en granjas del estado de Guanajuato. *Tesis para obtener el grado de Licenciatura*. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de León, Gto., México, 1987.

19. Lee, R.C.T.: Animal health and economics with special reference to hog cholera control in Taiwan, ROC. *Bull. OffIntern. Epiz.*, 93: 929-946, 1981.
20. Maqueda, J.I.: Algunos errores frecuentes en la vacunación contra el cólera porcino y calendarios de vacunación sugeridos en la República Mexicana. En, *Avances de Enfermedades del Cerdo*. Editado por A Morilla, P. Correa y A Stephano. Ediciones de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC., México, D.F., 105-114, 1985.
21. Martinez, AG., Cisneros, I., Urquiza, F. and Morilla, A. : Comparison of the immunosuppressive effect of a pathogenic and a vaccinal hog cholera viral strains. *Proc.Int. Pig. Vet. Soc.*, 9th Congress, España, p: 331, 1986.
22. Morilla, A.: Importancia del mantenimiento de zonas porcícolas libres de cólera, Aujesky y gastroenteritis (GTC) en México. *Porcira* 108: 5-13, 1987.
23. Morilla, A G.: Estudio sobre el comportamiento de las vacunas comerciales de Cólera porcino en condiciones de campo. En, *Avances de Enfermedades del Cerdo*, 1985. Editado por A Morilla, P. Correa y A Stephano. Ediciones de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, AC., México, D.F., p: 125-128, 1985.
24. Morilla, A, Torres, J., Martinez, A., Izeta, J. y Velasco, M.: Programa de vacunación contra el Cólera porcino., *Porcira*, 147:57-59, 1989.
25. Morilla, A, Martínez, AG., Izeta, J., Velasco, M., Sánchez, M. y Gallego, C.: Encuesta nacional sobre calendarios de vacunación y vacunas contra el Cólera porcino. *Memorias de la XXIV Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, A.C.*, México, p: 289-290, 1989.
26. Park, S.H. and Good, R.A.: *Principles of Modern Immunobiology*. Lea and Febiger, Philadelphia, p: 184-187, 1974.
27. Pijoan, C., Campos, M., Ochoa, G.: Effect of a hog cholera vaccine strain on the bactericidal activity of porcine alveolar macrophages. *Rev. Microbiol.*, 2: 69-71, 1980.
28. Pijoan, C. and Ochoa, G.: Interaction between a swine fever vaccinal virus and *Pasteurella multocida* in the production of pneumonia in pigs. *Proc. Int. Pig. Vet. Soc. Congr.*, Copenhagen, p: 195, 1980.
29. Program a Ampiaado de Inmunización. MÓdulo III. *Cadena de Frio*. Organización Panamericana de la Salud/OMS., 1986.
30. Centro de Publicaciones, S.A. de C.V., Prontuario de Especialidades Veterinarias. México, D.F. Ediciones: 1ª, 1971; 2ª, 1973; 3ª, 1975; 4ª, 1977; 5ª, 1979; 6ª, 1981; 7ª, 1982; 8ª, 1984; 9ª, 1985; 1987; 11ª, 1988.
31. Ramirez, N.R.: Vacunación contra el Cólera porcino y fallas de vacunación. *Porcira*, 23: 31-35, 1973.
32. Ramirez, N.R.: Experiencias recientes con la vacunación contra Cólera porcino en el campo. En, *Avances en Enfermedades del Cerdo*. Editado por A Morilla, P.

- Correa y A. Stephano. Ediciones de la Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos, A.c. México, D.F. p: 129-140, 1985.
33. Requisitos mínimos para los productos biológicos para porcinos. *Reglamento para el control de productos químicos-farmacéuticos, biológicos, alimenticios y equipos y servicios para animales*. Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos, SARH, 1988.
 34. Shimizu, Y.: GP vaccine for control of hog cholera in Japan. *lap. l. Trop. Agric. Res. Sci.*, 13: 167-170, 1980.
 35. Terpstra, c.: Epizootiology of hog cholera. En, *Classical Swine Fever and Related Viral Infections*. Editado por B. Liess, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, p: 201-216, 1988.
 36. Tielens, M.J.M., Van Bekkum, J.G., Robjins, K., Brus, D.M.J.: Studies on the untoward side-effects, if any, of vaccination of pigs with a live swine fever vaccine (C strain). *Tijdschr. Diergeneesk.*, 99: 205-219, 1974.
 37. Trauwein, G.: Pathology and pathogenesis of the disease. En, *Classical Swine Fever and Related Viral Infections*. Editado por B. Liess, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, p: 27-54, 1988.
 38. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. *Log cholera and its eradication, a review of U.S. experience*. APHIS 91-55, Washington, D.C., U.S.A., p: 60-61, 1981.