



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Revisión bibliográfica sobre vacunas contra enfermedades víricas del ganado
porcino en España

Literature review on vaccination against viral swine diseases available in Spain

Autor/es

LUIS OLIVA PALOMO

Director/es

Ignacio de Blas Giral
Ana Muniesa del Campo

Facultad de Veterinaria

2019

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	3
3. METODOLOGÍA.....	3
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
4.1. Inmunología porcina.....	4
4.1.1. Células del sistema inmune.....	5
4.1.1.1. Línea linfoide.....	5
4.1.1.2. Línea mieloide.....	6
4.1.2. Antígenos de histocompatibilidad porcinos (SLA).....	7
4.1.3. Inmunoglobulinas porcinas (Ig).....	8
4.2. Vacunas.....	10
4.2.1. Clasificación.....	11
4.2.2. Adyuvantes.....	13
4.3. Enfermedades víricas del porcino (según clasificación de Baltimore).....	14
4.3.1. Enfermedad de Aujeszky (EA) (I).....	15
4.3.2. Peste porcina africana (PPA) (I).....	17
4.3.3. Circovirus (PCV2) (II).....	18
4.3.4. Parvovirus porcino (II).....	19
4.3.5. Síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS) (IV).....	21
4.3.6. Peste porcina clásica (PPC) (IV).....	24
4.3.7. Fiebre aftosa (IV).....	25
4.3.8. Enfermedad vesicular porcina (IV).....	26
4.3.9. Diarrea epidémica porcina (DEP) (IV).....	26
4.3.10. Gastroenteritis transmisible (GET) (IV).....	27
4.3.11. Encefalitis japonesa (IV).....	27
4.3.12. Influenza porcina (V).....	27
4.3.13. Estomatitis vesicular porcina (V).....	29
5. CONCLUSIONES.....	30
6. VALORACIÓN PERSONAL.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. RESUMEN

Las enfermedades víricas de los suidos tienen un impacto considerable en la producción porcina debido a que merman el crecimiento y el desarrollo de estos animales, siendo un impedimento para la materialización de todo su potencial genético, productivo y de crecimiento. Sin embargo, cabe destacar que, por lo general, las enfermedades víricas no presentan una alta mortalidad en los cerdos. Al no existir tratamientos frente a estas enfermedades, la alternativa de elección es la prevención mediante medidas de bioseguridad, un manejo adecuado en cada explotación y la implantación de correctos planes vacunales. Otro aspecto positivo de las vacunas es que pueden ser utilizadas en las primeras etapas de un plan de erradicación para evitar la propagación del agente infeccioso. Asimismo, en el caso de los síndromes víricos que se complican con infecciones bacterianas, la vacunación también permite reducir el uso de antibióticos, limitando la probabilidad de aparición de antibiorresistencias.

La producción de carne de cerdo y sus derivados tiene mucho peso en nuestro país debido a la gran cabaña porcina existente y a la importancia económica a nivel nacional que eso supone, puesto que, actualmente, España exporta un 40% de su producción (MAPA, 2019).

En cuanto a la estructura de este trabajo, comienza con una introducción de la inmunología de los cerdos, haciendo referencia a los aspectos más relevantes de sus células, antígenos de histocompatibilidad y anticuerpos. A continuación, se realiza una breve explicación de los tipos de vacunas según su principio activo y sus adyuvantes. Finalmente, como desarrollo, indagaré en 13 de las más destacables patologías víricas del porcino y en las vacunas disponibles frente a cada una de ellas, para poder así obtener una conclusión final acerca de sus beneficios, utilidad y riesgos.

ABSTRACT

Swine viral diseases have a notorious impact on pork production as they prevent the growth and development of these animals, not allowing them to show their whole genetic and growth potential. However, it is worth noting that viral diseases, in most of the cases, do not cause a high mortality rate in pigs. As there is no effective treatment against these pathologies, the first choice is prevention through biosecurity rules, suitable management of the farm and establishment of appropriate vaccination programmes. Another positive aspect of vaccines is the possibility of being used on the first stages of an eradication programme, in order to prevent the transmission of the infectious agent. Besides, in viral syndromes aggravated with bacterial infections, the use of vaccines permits to reduce the use of antibiotics, decreasing the possibility of antibiotic resistant bacteria to flourish.

Pork production industry is of great importance in Spain because of the numerous pigs that breed here and its economic significance. Nowadays, Spain exports 40% of its own production (MAPA, 2019).

The structure of this project begins with an introduction on swine immunology to comment on the most important aspects of their cells, major histocompatibility complexes and antibodies. Then, a brief explanation of vaccines classified by their active agent and their adjuvants will be provided. Finally, as a deeper research, I will inquire into 13 of the main swine viral diseases in order to know which vaccines are available to prevent them and to reach a conclusion about their benefits, usefulness and risks.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo conocer en profundidad las posibilidades de los veterinarios en cuanto al uso de vacunas frente a las enfermedades víricas del porcino, sobre todo de las patologías que causan mayores problemas en nuestro territorio. Para facilitar la comprensión, se realizarán tablas comparativas de las distintas vacunas frente a las enfermedades de mayor incidencia en España. Por consiguiente, se pretende determinar el impacto de las diferentes enfermedades víricas en el ganado porcino español y, sobre todo, recopilar de manera pormenorizada todas las vacunas comercializadas en España frente a dichas patologías. En el caso de las afecciones víricas frente a las que no hay vacunas en España, se describen los motivos por los que no se vacuna frente a dichas patologías y si se están desarrollando de manera experimental otras nuevas.

3. METODOLOGÍA

Con el objetivo de encontrar información científica actualizada y de buena reputación he usado diferentes buscadores: Web of Science (WOS), Scholar Google, PubMed...

Además, para conseguir un orden lógico en las búsquedas, he utilizado operadores booleanos como:

- a) AND. Muestra sólo los artículos que incluyen ambos términos a la vez.
- b) OR. Incluye cualquiera de los términos.
- c) AND NOT. Incluye el primero, pero no el segundo.

Ejemplo: (swine or pig) and ("major histocompatibility complex" or SLA)

Para conocer las vacunas disponibles en el Mercado español he consultado el CIMAVET, herramienta de búsqueda de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las referencias citadas en este trabajo se han redactado siguiendo las normas del estilo Vancouver. Asimismo, para encontrar una información actualizada sobre cuáles de las enfermedades víricas porcinas son consideradas de declaración obligatoria, he consultado el Manual Terrestre de la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE), el Reglamento 2016/429 de la Unión Europea (UE) relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y el Real Decreto 526/2014 relativo a enfermedades de los animales de declaración obligatoria y su notificación.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1. Inmunología porcina

El cerdo (*Sus scrofa*) es una especie genéticamente muy próxima a los humanos, por lo que compartimos con ellos grandes semejanzas anatómicas y fisiológicas. Por esta razón es objeto de numerosos estudios farmacológicos y biomédicos. El conocimiento del sistema inmune porcino es de gran interés tanto para la medicina humana como en la producción porcina. Un ejemplo de esta semejanza es el uso de heparina porcina en humanos desde hace años, así como el uso de válvulas aórticas de cerdo en reparaciones ortopédicas humanas. Asimismo, se está investigando en el campo de los trasplantes de órganos provenientes de esta especie (xenotrasplantes de páncreas, hígado, riñón, córnea...) (Ekser *et al.*, 2012; Groenen *et al.*, 2012).

El sistema inmune porcino es uno de los de mayor semejanza con la inmunología humana, dada la importancia del conocimiento del sistema inmune para la vacunación y para otras formas de prevención de enfermedades, es crucial conocerlo para prevenir patologías en animales de producción. La respuesta inmune entra en funcionamiento cuando los microorganismos atraviesan las barreras físicas de defensa del organismo (piel, mucosas, secreciones...). La primera línea de defensa en actuar es la **respuesta innata**, en la que participan células fagocíticas, granulocitos y células NK (*Natural Killers*), liberándose además interleucinas, lo que provoca un proceso inflamatorio y la activación del complemento. La **respuesta adquirida** actúa tras la innata y permite especializar la respuesta contra un antígeno específico. Participan los linfocitos T y también los linfocitos B, que sintetizarán anticuerpos (Fraile Sauce, 2018).

Una particularidad del sistema inmune de los cerdos es la estructura invertida de sus linfonodos, debido a que los vasos linfáticos aferentes entran por el hilio y los eferentes salen por la zona convexa. En la zona medular maduran los linfocitos B, y en la zona cortical y paracortical, que son más extensas que en otras especies, los linfocitos T (Chase y Lunney, 2012; Climent *et al.*, 2012).

4.1.1. Células del sistema inmune

4.1.1.1. Línea linfoide

Es un grupo de células cuya principal función es desarrollar la respuesta inmune **adquirida**. En ella se diferencian linfocitos T, linfocitos B y células NK, como podemos observar en la Figura 1.

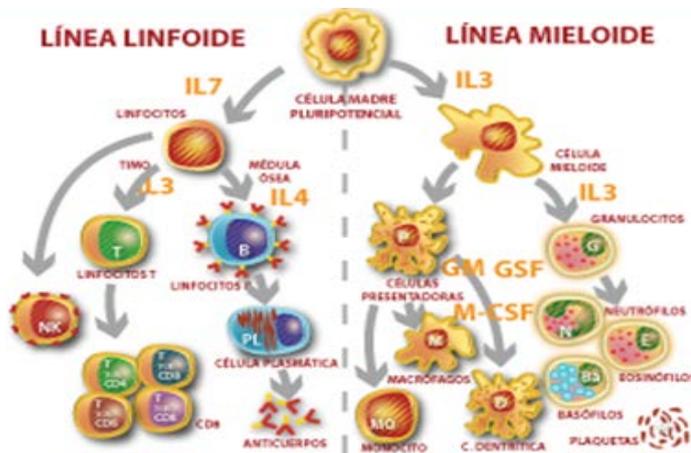


Figura 1. Células del sistema inmune porcino. Líneas linfoide y mieloide (Sánchez-Vizcaíno, 2010)

Los linfocitos requieren 2-3 semanas desde el primer contacto con el antígeno para ser efectivos. Los cerdos jóvenes se caracterizan por tener una alta concentración de linfocitos en sangre en comparación con otras especies (alrededor de $10^7/\text{ml}$) (Chase y Lunney, 2012). Hasta el 50% de estos linfocitos son células nulas, llamadas así por no presentar la mayoría de los marcadores típicos del resto de linfocitos (Duncan *et al.*, 1989; Saalmüller y Bryant 1994).

- **Linfocitos T:** participan en la respuesta inmune celular y son cruciales para el desarrollo de la respuesta humoral. Como se muestra en la Tabla 1, se distinguen tres tipos de linfocitos T:
 - *CD4 (colaboradores):* no reconocen antígenos en su forma nativa, pero sí unidos al SLA II de las células presentadoras de antígeno (CPA). Dependiendo del tipo de estimulación antigénica derivan en linfocitos Th1 o Th2. Los linfocitos Th1 estimulan la respuesta celular a través de la estimulación de los linfocitos TCD8, por el contrario, los Th2 activan los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral (Sánchez-Vizcaíno, 2010).
 - *CD8 (citotóxicos):* reconocen los SLA I de las células anormales, por ejemplo, las infectadas por virus o células tumorales. Además, también pueden ser activados por los TCD4 (Fraile Sauce, 2018).
 - $\gamma\delta$: las células con estos receptores no recirculan entre la sangre ni en los tejidos linfoides, sino que están presentes en mucosas. Es el caso de los linfocitos intraepiteliales del intestino. Este grupo de células reconoce antígenos intactos no acoplados a ningún SLA (Thielke *et al.* 2003).

- **Linfocitos B:** grupo de linfocitos que presentan inmunoglobulinas M (IgM) en su superficie y que, además, actúan como células presentadoras de antígeno. Inician la respuesta humoral una vez estimulados por los linfocitos Th2, cuando algunos se transforman en células plasmáticas y liberan IgM. Pueden cambiar la producción del tipo de anticuerpo si son todavía clones no estimulados, dependiendo de la estimulación que reciban por parte de las citocinas de otros linfocitos. De este modo, una vez se transforman en células plasmáticas también pueden secretar IgM, IgG, IgE o IgA (Crawley *et al.*, 2003). Esta clase de nueva Ig dependerá del tipo de antígeno y de la localización en la que haya sido captado en el organismo: para los presentes en linfonodos y bazo, IgG; y para los captados en mucosas o en Placas de Peyer, IgA y/o IgE (Chase y Lunney, 2012).
- **Células NK:** tienen actividad citotóxica sin estimulación antigénica previa frente a células infectadas por virus o células tumorales, dado que éstas no expresan adecuadamente los SLA. Participan tanto en la respuesta innata como en la adquirida. Al estimularse liberan interferón gamma (IFN- γ), que activa componentes de la inmunidad celular como los linfocitos TCD8 y los macrófagos (Chase y Lunney, 2012). Además, inducen la diferenciación de linfocitos Th hacia Th1, vía correspondiente a la inmunidad celular y la memoria (Pintaric *et al.*, 2008). En su superficie presentan receptores para la fracción constante (Fc) de IgG, pudiendo inducir citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). A diferencia de otras especies, son células pequeñas granuladas que presentan el marcador de superficie T CD2, por lo que no son células nulas. Por último, las células NK se caracterizan por no presentar receptores TCR (Duncan *et al.* 1989).

4.1.1.2. Línea mieloide

Grupo de células que desempeñan la inmunidad innata y tienen un papel esencial en la iniciación de la inmunidad adquirida. Como se puede observar en la Figura 1, en la línea mieloide se pueden clasificar las siguientes células:

- **Monocitos/macrófagos:** fagocitan repetidas veces y actúan como CPA. Tienen la capacidad de destruir algunos microorganismos que resisten a los neutrófilos. Los monocitos se transforman en macrófagos al pasar de la sangre a los tejidos. Otras células que derivan de los monocitos son las *células dendríticas*, que se ubican en tejidos de captación, piel y mucosas, además de en tejidos efectores como linfonodos y el bazo. También derivan de los monocitos los *histiocitos*, que se ubican en la mayoría de tejidos del organismo. Por último, los *monocitos* se pueden diferenciar en ciertas localizaciones en células especializadas como

las *gliales* en el sistema nervioso, las de *Langerhans* en piel y las de *Kupffer* en hígado (Chase y Lunney, 2012).

- **Granulocitos:** fagocitan rápidamente, pero no de forma repetida, y no presentan el SLA II. Se encuentran en la sangre y pasan a los tejidos solamente cuando son atraídos por la activación de macrófagos o del complemento y posterior liberación de agentes quimiotácticos (diapédesis). Se diferencian tres tipos:
 - *Neutrófilos* (fagocitosis rápida): tienen una vida media de 8 h y una gran actividad fungicida y bactericida. Pueden actuar contra patógenos opsonizados por el complemento o por anticuerpos (ADCC). En porcino son especialmente activos, tanto en fetos como en neonatos (Yang y Schultz 1986).
 - *Basófilos:* células que han sido relacionadas con las alergias al unirse a ellas las IgE. Tienen un importante papel regulatorio, ya que liberan mediadores inflamatorios necesarios para la activación de la respuesta inmune adquirida frente a bacterias y parásitos (Abraham y St. John, 2010; Galli y Tsai, 2010).
 - *Eosinófilos:* granulocitos efectivos frente a la forma tisular de parásitos mediante la exocitosis de sustancias activas. Asimismo, tienen la capacidad de actuar en caso de alergias (Chase y Lunney, 2012).

Tabla 1. Principales efectores de las distintas variantes de la respuesta inmune (modificado de Fraile Sauce, 2018)

	Inmunidad Innata	Inmunidad Adquirida
Componente Celular	Macrófagos, granulocitos, células NK	Linfocitos T: <ul style="list-style-type: none"> ● Colaboradores: CD4 ● Citotóxicos: CD8 ● $\gamma\delta$
Componente Humoral	Citoquinas, proteínas de fase aguda y complemento	Linfocitos B: anticuerpos (Ig)

4.1.2. Antígenos de histocompatibilidad porcinos (SLA)

Los antígenos de histocompatibilidad son moléculas proteicas presentes en la superficie de las células de todas las especies animales, además, algunos antígenos de histocompatibilidad también se pueden encontrar libres en la sangre. En el caso del cerdo, este complejo es conocido como SLA (*Swine Leukocyte Antigens*) y su principal función es permitir al sistema inmune reconocer las células del propio cerdo frente a posibles agentes extraños (Chardon *et al.*, 1999).

La región SLA del genoma se encuentra en el cromosoma 7 dividida por el centrómero, en la que se han caracterizado más de 70 genes. Los antígenos del SLA se clasifican en tres grupos:

- **SLA I:** antígeno presente en todas las células nucleadas excepto neuronas y trofoblastos. Presenta una gran variación cuantitativa dependiendo del tejido. Los genes que codifican SLA I son 8 exones con sus correspondientes intrones (Chardon *et al.*, 1999). El SLA I está formado por dos cadenas, una ligera y otra pesada. La cadena pesada consta de un dominio extracelular con tres subdominios ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), un dominio transmembrana y un dominio intracelular. Los subdominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ tienen la función de presentar el epítipo captado al linfocito citotóxico. La cadena ligera ($\beta 2$) ayuda a sostener la pesada una vez se le ha presentado el antígeno. En total el SLA I lo componen 316 residuos de aminoácidos (Gao *et al.*, 2012).
- **SLA II:** se expresan en las CPA (linfocitos B, macrófagos, células dendríticas...) y en una fracción considerable de las células T circulantes (60-70%) ya estén activadas o no, lo que es exclusivo de los suidos (Chardon *et al.* 1999). Dicho antígeno se diferencia de SLA I y SLA III en tres residuos de aminoácidos al comienzo del péptido señal (Meziou *et al.*, 1983). Está integrado por dos dominios extracelulares de igual longitud (cada uno con dos subdominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$), el dominio transmembrana y el dominio citoplasmático (Abbas *et al.*, 2008).
- **SLA III:** sus genes se localizan en el centrómero del cromosoma 7, entre los genes de la región SLA I y SLA III (Chardon *et al.*, 1999). Sintetizan proteínas que no se encuentran en superficies celulares, sino libres en la sangre, como factores del complemento C4 y C2 y el factor de la necrosis tumoral (Sánchez-Vizcaíno, 2010).

El conocimiento de estos antígenos es crucial para el desarrollo de trasplantes de órganos de cerdo a humano (xenotrasplantes) con el fin de poder modificarlos y así evitar un rechazo por parte del receptor humano. Además, podrían ayudar a la mejora de líneas genéticas de porcino seleccionando determinados haplotipos de los SLA que actúen de manera más eficaz frente a microorganismos patógenos concretos (Chardon *et al.*, 1999). En pocas palabras, un haplotipo es una combinación de alelos (SNP) localizados en varios *locus* próximos entre sí en los cromosomas, y que son transmitidos conjuntamente a la descendencia (Parham, 2016).

4.1.3. Inmunoglobulinas porcinas (Ig)

Las inmunoglobulinas son proteínas plasmáticas globulares pesadas que presentan glúcidos en algunos de sus residuos. También conocidos como anticuerpos, son glucoproteínas cuya unidad básica funcional es el monómero de inmunoglobulina, que contiene dos cadenas pesadas unidas a otras dos ligeras unidas entre sí por puentes disulfuro, tal y como se muestra en la Figura 2.

Cada monómero tiene dos sitios de unión al antígeno, sin embargo, no todos los anticuerpos son monoméricos, dado que algunos llegan a estar constituidos por la unión de cinco monómeros. En los suidos ninguna de las Ig atraviesa la placenta, sino que todas pasan al lechón a través del calostro, del mismo modo que en los rumiantes y en los équidos (Chase y Lunney, 2012).

Los principales tipos de Ig de los cerdos son:

- **IgG:** representan el 80% del total de Ig en suero y calostro, y suponen el 20-30% de Ig en la leche, por lo que es la Ig más común. Las IgG predominan tras una exposición prolongada a un mismo antígeno y pueden activar el complemento y las células fagocíticas. Es monomérica y tiene cinco subclases: IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 e IgG4 (Tizard, 2009), predominando IgG1 en suero y calostro. Estos subtipos se corresponden con los cinco alotipos de las IgG en porcino. Explicado en pocas palabras, un alotipo es una proteína que se expresa en función de un determinado alelo, que se heredan de forma mendeliana (Parham, 2016).

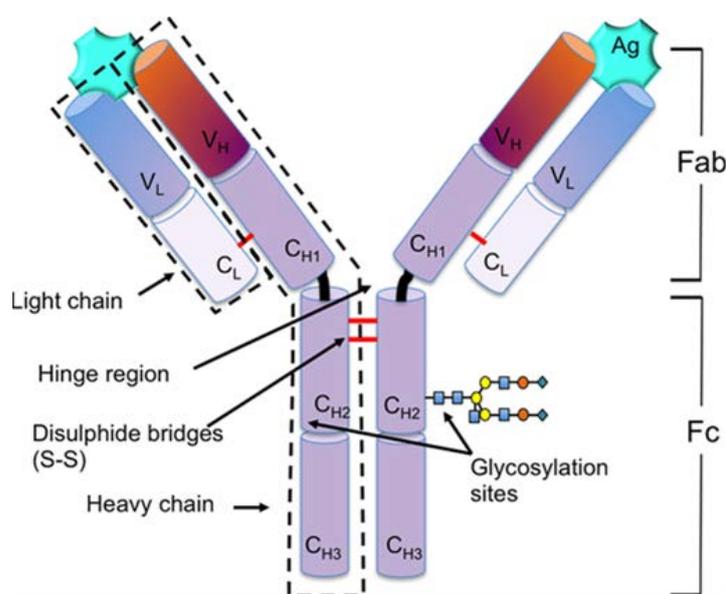


Figura 2. Inmunoglobulina G (Murphy *et al.*, 2016)

- **IgM:** son las primeras Ig en aparecer tras la respuesta inmune. Suponen el 12% en suero y el 5% del calostro siendo las más abundantes después de la IgG. En su forma libre son pentaméricas, unidos sus monómeros por puentes disulfuro. Tienen capacidad de inducir la opsonización y la activación de los macrófagos, y están presentes en la superficie de los linfocitos B, vírgenes en forma monomérica (Sánchez-Vizcaíno, 2010).
- **IgA:** este grupo de Ig son las más abundantes de la leche (82%) y de las mucosas del cerdo (el 85% de las Ig en la lámina propia son IgA) (Klobasa y Butler, 1987; en Zimmerman, 2012). También se encuentran en menor proporción en calostro (14%) y suero (3%). Forman monómeros o dímeros unidos por una cadena J (Butler y Brown, 1994).

- **IgE:** representan un porcentaje muy bajo de las Ig del suero. Se encuentran mayormente en tejidos, adheridas a la membrana de los basófilos. Son monoméricas, tienen acción contra los parásitos y son responsables de las respuestas alérgicas (Barriga e Ingalls, 1984).
- **IgD:** no se ha confirmado su existencia, pero Zhao *et al.* (2002) describieron la presencia de genes de IgD en todos los artiodáctilos, por lo que podría tener funciones biológicas desconocidas.

4.2. Vacunas

La administración de vacunas a poblaciones animales consiste en la inoculación de un microorganismo vivo o muerto, una fracción del mismo o toxinas sintetizadas por él. La vacunación tiene el fin de inducir una respuesta inmune humoral y celular (respuesta específica) de forma adquirida y duradera, pese a que rara vez se consigue inducir de forma plena esta protección. El uso de vacunas pretende transferir inmunidad de forma activa, estimulando la proliferación de linfocitos específicos para un antígeno y dando lugar a la generación de células de memoria (linfocitos B), lo cual proporciona protección duradera en mayor o menor medida (Owen *et al.*, 2014).

La vacunación aplicada a una población de animales puede tener tres propósitos principales: control, prevención o erradicación.

Para controlar una infección presente en una explotación se vacuna a todos los animales con el objetivo de reducir la multiplicación y diseminación del agente, disminuyendo la prevalencia de casos de enfermedad. La vacunación preventiva, que consiste en vacunar animales sanos susceptibles, pretende reducir la posibilidad de infección del ganado, ya sea una zona en la que esté presente el microorganismo o no. Por último, en casos más excepcionales como es el de erradicación de un brote, se vacuna a los animales potencialmente infectados o los que se encuentran alrededor de un foco con el fin de frenar la eliminación (vacunación en anillo). Sin embargo, para conseguir la erradicación del brote, una vez estabilizado y superado la situación de emergencia, los animales vacunados deberán ser sacrificados.

Otro gran interés de las vacunas es la reducción del uso de antibióticos, dado que los antimicrobianos son la única forma de tratar algunas enfermedades bacterianas secundarias a síndromes víricos del ganado porcino.

Dicho todo esto, las vacunas tienen una gran importancia en el aspecto económico al mejorar la eficacia de la producción, que en el caso del porcino se ve significativamente mermado por el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS) y la circovirus (Roth, 2011).

4.2.1. Clasificación de las vacunas

- **Inactivadas (muertas):** grupo de vacunas en las que el agente ha pasado por un proceso de inactivación física (calor) o química (formaldehído o agentes alquilantes). Se caracterizan por ser más estables, más seguras y no requerir almacenarse a temperaturas de refrigeración. Su debilidad, en comparación con las vacunas atenuadas, es que son menos efectivas al no replicarse el agente en el organismo (Sánchez-Vizcaíno, 2010).

A menudo, requieren varias dosis para alcanzar un estado inmune protector. A este hecho hay que añadirle que solamente estimulan la respuesta humoral, como podemos ver en la Tabla 2, por lo que no inducirán la respuesta celular ni la respuesta secretora de IgA en las mucosas. Para mayor eficacia de estas vacunas, es crucial intentar preservar lo mejor posible la estructura de los epítomos de antígenos de superficie durante la desactivación (Owen *et al.*, 2014).

En el aspecto económico suelen ser más caras de producir y requieren adyuvantes. Dichas todas estas características, de todos modos, son más efectivas que las vacunas de subunidades, ya que conservan la mayoría de los componentes patógenos (Kallerup y Foged, 2015).

- **Atenuadas (vivas):** contienen un antígeno infeccioso vivo cuya patogenicidad ha sido reducida laboratorialmente. Esta atenuación es llevada a cabo realizando un gran número de replicaciones en líneas celulares (virus) o en cultivos (bacterias). Su gran ventaja es que confieren protección de larga duración inoculando una sola dosis, debido a que estas condiciones se asemejan más al crecimiento del agente patógeno en una infección natural. Estas características dan lugar a una inmunogenicidad aumentada y a una producción eficiente de células de memoria (Kallerup y Foged, 2015). Sin embargo, estas vacunas presentan el riesgo de que su agente revierta hacia una forma virulenta.

En general, son vacunas muy efectivas y no necesitan apenas adyuvantes. Es el grupo de vacunas que mejor estimula los dos tipos de inmunidad, sobre todo la inmunidad celular (Tabla 2). En el aspecto económico, cabe destacar que son caras de producir (Fraile Sauce, 2018). En los últimos años, los procedimientos de ingeniería genética han permitido eliminar selectivamente genes que son necesarios para la virulencia en virus, haciendo la atenuación irreversible y ganando seguridad. Un ejemplo es una vacuna contra el *Herpesvirus* de la enfermedad de Aujeszky, en la cual se ha eliminado el gen que codifica para la timidina quinasa (Owen *et al.*, 2014).

- *Vacunas vivas delecionadas:* También conocidas como “marcadoras”. Subtipo de vacunas vivas en las que se suprime un antígeno que no es relevante en la inducción de la respuesta inmune, permitiendo así diferenciar animales vacunados de infectados, lo que

es muy útil en planes de erradicación. El mejor ejemplo es la vacuna contra la enfermedad de Aujeszky sin glicoproteína E (gE-).

- **Vacunas recombinantes vivas:** consisten en la utilización de un microorganismo como vector para expresar genes de un organismo patógeno. Para ello se seleccionan genes que codifican para antígenos clave en la inmunogenicidad del agente patógeno, pero que no son virulentos. El material genético codificante de estos genes será introducido en un vector bacteriano o vírico. Conservan las ventajas de las vacunas vivas, estimulando ambas inmunidades, mientras que pueden evitar el riesgo de reversión de virulencia, de forma que este nuevo microorganismo recombinante pueda usarse como vacuna frente a ambos agentes.

Un ejemplo es el virus de la enfermedad de Aujeszky (gE-) al que se ha insertado la glicoproteína gp55 del virus de la PPC, induciendo inmunidad frente a ambas enfermedades. En este caso, actúa como vector el propio virus de una vacuna viva marcadora (Sánchez-Vizcaíno, 2010).

- **Vacunas de subunidades:** estas vacunas suponen la inoculación de macromoléculas purificadas derivadas del patógeno. Suelen ser preparaciones de polisacáridos capsulares, antígenos proteicos o exotoxinas. No se replican dentro del huésped, por lo que son menos efectivas, pero tienen la ventaja de poder haber eliminado material que pudiese inducir respuestas indeseadas por parte del hospedador. Al igual que las vacunas inactivadas, solamente estimulan la respuesta humoral. Por último, requieren la presencia de adyuvantes para ser efectivas (Robinson y Amara, 2005).

- **Vacunas de ADN:** es un grupo de vacunas que consisten en la inoculación directa en el músculo de un plásmido de ADN que codifica para proteínas antigénicas. Las células huésped captan el ADN y producen la proteína inmunogénica *in vivo*. El antígeno no se modifica ni se desnaturaliza, por lo que al ser presentado de la misma forma que el patógeno induce inmunidad tanto humoral como celular (Tabla 2). Este mecanismo permite exponer el antígeno a la vía de los SLA I, lo que induce la capacidad de estimular linfocitos T citotóxicos a la vez que se estimulan las células TCD4 hacia Th2 y la producción de anticuerpos (Liu, 2010).

Se trata de vacunas poco desarrolladas por el momento, pero en veterinaria tienen un amplio potencial al ser estables a temperatura ambiente y tener un bajo coste (Bins *et al.*, 2013). Un ejemplo de este tipo de vacunas es la desarrollada contra el virus de la Fiebre del Nilo Occidental (*West Nile Virus*).

Como podemos observar en la Tabla 2, aumentar la respuesta de los linfocitos Th1 implica disminuir la de los Th2 y viceversa (Fraile Sauce, 2018).

Tabla 2. Polarización de la respuesta inmunitaria según el tipo de vacuna utilizada.

Tipo de vacuna	Th2 (anticuerpos)	Th1 (celular)
Inactivadas	+++	-
Subunidades	+++	-
Atenuadas	++	+++
Recombinantes vivas (vectores)	+	+++
ADN	+	++++

4.2.2. Adyuvantes

Son componentes vacunales que potencian la respuesta inmune frente a un antígeno o la modulan hacia una respuesta deseada. Debido a sus propiedades, los adyuvantes pueden reducir la cantidad de antígeno utilizado en las preparaciones vacunales o el número de dosis vacunales a administrar, lo que les hace ser considerados como componentes cruciales en las vacunas **inactivadas** y en las de **subunidades**, que son el tipo de vacunas que poseen una menor inmunogenicidad celular (Kallerup y Foged, 2015).

El adyuvante más común son las sales de aluminio (alumbre), que actúan liberando lentamente el agente inmunógeno, lo que estimula la respuesta inmunitaria de forma sostenida, del mismo modo que actúan los liposomas. Asimismo, ayudan a reclutar CPA y a formar complejos antigénicos de mayor tamaño, haciéndolos más fáciles de fagocitar. Además, estimulan las respuestas Th2 (humoral), pero débilmente la Th1 (celular). En cuanto a la respuesta innata, también activan el complemento (Morein *et al.*, 2002). Como conclusión, si bien los adyuvantes han mejorado la inmunidad humoral, pocos en realidad aumentan la inmunidad celular, en especial, las respuestas de células T CD8, si es que alguno lo hace (Owen *et al.*, 2014).

Existen tres métodos de actuación:

- *Adyuvantes tipo depot*: protegen la degradación del antígeno prolongando la respuesta inmunitaria.
- *Adyuvantes basados en partículas*: mejoran el acceso de los antígenos a las CPA, por lo que actúan optimizando el proceso de presentación antigénica.
- *Inmunoestimuladores*: mejoran la respuesta de citocinas y estimulan de modo selectivo la respuesta Th1 o Th2.

Los adyuvantes presentes en vacunas suelen ser una mezcla de tipo *depot* e inmunostimulantes, cuya composición está protegida por patente. Los principales adyuvantes son sales de aluminio, aceites minerales, saponinas, liposomas nanopartículas poliméricas...

La dosis de adyuvante que diferencia que sea eficaz o tóxico es muy pequeña, dado que el mecanismo de eficacia y toxicidad es el mismo, por ejemplo, en la estimulación de la inflamación (Fraile Sauce, 2018).

Por último, como recomendación a la hora de administrar vacunas que contengan aceite mineral en su composición, deberán administrarse con especial precaución, puesto que su inyección accidental o autoinyección puede provocar un dolor agudo e inflamación si se inyecta en una articulación o un dedo. En casos excepcionales podría provocar la pérdida del dedo afectado si no se proporciona atención médica urgente debido a una necrosis isquémica de la zona.

4.3. Enfermedades víricas del porcino

En la Tabla 3 se recogen las enfermedades víricas de declaración obligatoria según las siguientes tres fuentes:

- OIE (Organización mundial de la salud animal): Manual Terrestre de 2018.
- UE: Reglamento 2016/429 relativo a las enfermedades transmisibles de los animales.
- España: Real Decreto 526/2014 relativo a enfermedades de los animales de declaración obligatoria y su notificación.

Tabla 3. Listado de Enfermedades víricas de Declaración Obligatoria (EDO)

OIE (2018)	UE	España
Enfermedad de Aujeszky		
Peste porcina africana	Peste porcina africana	Peste porcina africana
Infección por el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS)		
Peste porcina clásica	Peste porcina clásica	Peste porcina clásica
Fiebre aftosa	Fiebre aftosa	Fiebre aftosa
	Enfermedad vesicular porcina	Enfermedad vesicular porcina
Gastroenteritis transmisible		
Encefalitis japonesa		Encefalomiелitis equina del tipo encefalitis japonesa
	Enfermedad de Teschen (encefalomiелitis por enterovirus)	
	Estomatitis vesicular	Estomatitis vesicular
Encefalomiелitis por virus Nipah		

A continuación, se enumeran las enfermedades víricas más relevantes del ganado porcino ordenadas de acuerdo a la Clasificación de Baltimore, que agrupa a los virus según su tipo de genoma y su método de replicación.

4.3.1. Enfermedad de Aujeszky (EA)

También conocido como virus de la “pseudorrabia”, se clasifica dentro de la familia *Herpesviridae* y del género *Varicellovirus*. Se trata de un virus ADN bicatenario con envoltura icosaédrica (Baltimore I). Es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) por la OIE en territorios libres o en vías de erradicación (Tabla 3).

Los suidos son sus hospedadores naturales, pero afecta a todos los mamíferos (excepto a los primates), que desarrollan un cuadro nervioso mortal. Los animales afectados presentan clínica respiratoria, abortos y signos nerviosos con mortalidad en lechones y cerdos en cebo. El virus puede quedar latente en neuronas (Mayr y Claes, 2010).

La OIE considera actualmente a España como territorio con infección o infestación presente. España, pese a ser declarada como país libre por la UE, sigue vacunando obligatoriamente en la mayoría de sus explotaciones siguiendo un programa nacional de erradicación aprobado por la UE. En nuestro país vecino, Portugal, hay explotaciones positivas, por lo que los jabalíes que comparten hábitat con este país suponen un riesgo. La transmisión de este virus puede realizarse de forma directa (principalmente venérea de jabalí a cerdas domésticas) o indirecta, sobre todo en sistemas extensivos con baja bioseguridad (MAPA, 2019).

Las vacunas desarrolladas frente a esta enfermedad permiten diferenciar animales vacunados de infectados (vacunas marcadoras), lo que ha permitido erradicarla en muchos países.

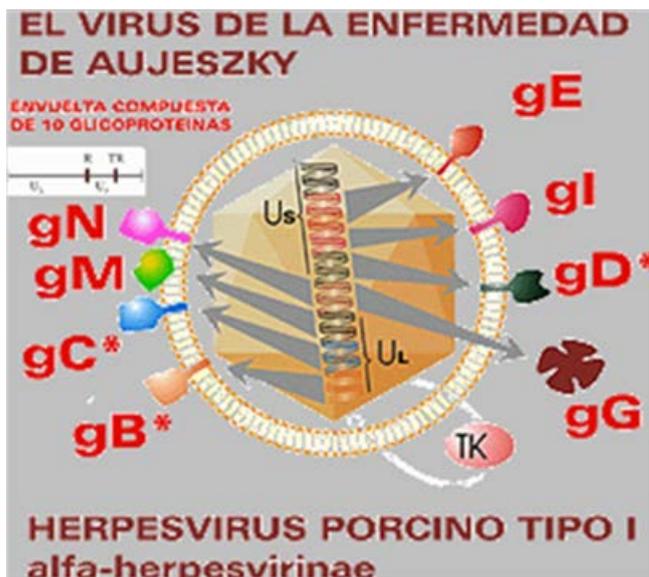


Figura 3. Estructura y glicoproteínas del *Herpesvirus* porcino tipo 1 (Sánchez-Vizcaíno, 2010)

Las vacunas utilizadas frente a la enfermedad de Aujeszky son **vivas deleccionadas** o, en el caso de ser multivalentes, **inactivadas**. La cepa más comúnmente utilizada en ellas es la Bartha K-61. En el mercado se encuentra una gran gama de vacunas marcadas obtenidas por ingeniería genética que no expresan alguna de las glicoproteínas del virus, como la glicoproteína E (gE-) o la timidina quinasa (TK-), representadas en un virus de campo en la Figura 3. Estas glicoproteínas actúan como marcadores de las infecciones de campo, como podemos observar en la Tabla 4. En la actualidad las vacunas marcadas gE- son las que se han impuesto a nivel mundial y son la única forma de vacunación permitida en España (Sánchez-Vizcaíno, 2010).

Tabla 4. Relación entre serología y diagnóstico con vacunas marcadoras

gB+	gE+	Infectado	
gB+	gE-	No infectado	Vacunado
gB-	gE-	No infectado	No Vacunado

Tabla 5. Vacunas comercializadas en España frente a la enfermedad de Aujeszky

Vacunas comerciales	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Syvayesky Acuoso (26/06/2012)	Syva	Vivo	Bartha K-61 gE-	IM	Disolución acuosa
Porcilis Begonia DF (24/07/2013)	MSD	Vivo	Begonia gE- / TK-	IM	Disolución acuosa
Porcilis Begonia IDAF (24/07/2013)	MSD	Vivo	Begonia gE- / TK-	ID	Disolución acuosa
Auskipra-BK (28/02/2012)	Hipra	Vivo	Bartha K-61 gE-	IM	Disolución acuosa
Auskipra-GN (26/01/2012)	Hipra	Vivo	Bartha K-61 gE-	IM/IN	Disolución acuosa
Parvosuín-MR/AD (09/03/2012)	Hipra	Virus EA inactivado	Bartha K-61 gE-	IM	Emulsión
		Parvovirus inactivado	NADL-2		
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	R32E11 serotipo 2		
Suipravac-AD/COLI/FLU (14/05/2012)	Hipra	Virus EA inactivado	Bartha K-61 gE-	IM	Emulsión
		Virus <i>Influenza</i>	Cepa A (H ₁ N ₁) OLL Cepa A (H ₃ N ₂) G		
		<i>E. coli</i> subunidades	Factores de adhesión K88ab, K88ac, K99, 987P Enterotoxina LT		
Auschky (10/02/2012)	CZ	Vivo	Bartha K-61 gE-	IM	Disolución acuosa
AD-Live-Suivax (29/05/2002)	Fatro	Vivo	Lombart gE-	IM	Disolución acuosa
Suvaxyn Aujeszky 783 O/W (07/08/1998)	Zoetis	Vivo	NIA ₃ -783 gE-	IM	Emulsión

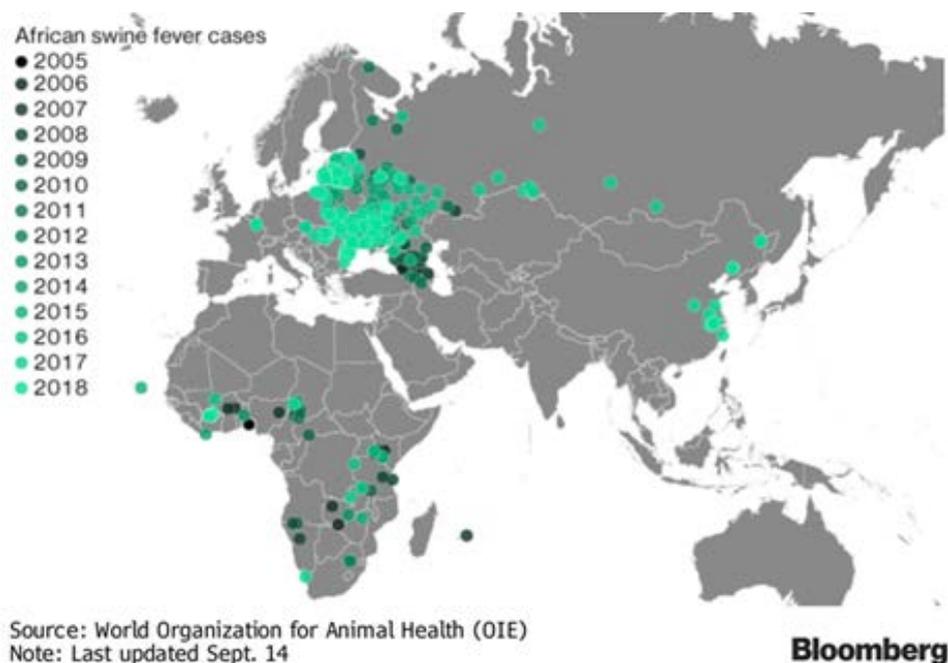
Como se aprecia en la Tabla 5, todas las vacunas comercializadas son gE- y dos de ellas, además, TK-, habiendo gran variedad en las cepas disponibles (Bartha K-61, Begonia, Lombart, NIA₃-783). Por último, hay que destacar que dos de estos preparados vacunales son multivalentes: una primera con mal rojo y *Parvovirus* (Parvosuín-MR/AD) y otra con *Influenza* y *E. coli* (Suipravac-AD/COLI/FLU).

4.3.2. Peste porcina africana (PPA)

Miembro único de la familia *Asfviridae* (Baltimore I). Enfermedad de declaración obligatoria tanto para la OIE, la UE y España. Es endémica en los suidos salvajes del África subsahariana (*Phacoceros* y *Potamoceros*), pero mortal en jabalíes y cerdos domésticos. Llegó a España por primera vez en 1960 a través de Portugal y se consiguió erradicar en Europa en 1990 excepto en Cerdeña. España se declara libre desde septiembre de 1994 tanto en poblaciones de cerdos domésticos como en jabalíes. En 2007 surgió un brote en Georgia, que desde entonces ha causado epidemias por todo el Cáucaso, Rusia y Europa del este (Galindo y Alonso, 2017).

Recientemente, se vienen declarando casos en jabalíes en Bélgica desde septiembre de 2018, lo que supone el foco más cercano al territorio español en la actualidad, como se puede ver en la Figura 4. Esta enfermedad supone una gran amenaza para los grandes países productores de porcino como Alemania, Dinamarca, Holanda, Francia y España, ya que en caso de declarar un brote en su territorio no podrían exportar temporalmente, produciendo severas pérdidas económicas. Actualmente también hay epidemias en Asia, principalmente en China y Vietnam.

Figura 4. Distribución mundial de brotes de PPA hasta el 14/09/2018 (Gale y Thanthong-Knight, 2018)



Su cuadro clínico es similar al de la PPC, con lesiones hemorrágicas y congestivas en todo el organismo (Arias *et al.*, 2017).

No hay vacunas disponibles frente a esta enfermedad, debido en parte a que el virus no induce anticuerpos neutralizantes (AN) y a que los macrófagos son su célula diana.

En este momento, las vacunas más prometedoras para el futuro son las **vivas modificadas**, dada su demostrada eficacia de hasta el 100%, y su creciente seguridad al poder eliminar de los virus sus genes más virulentos. Además, tienen potencial para inducir protección cruzada.

Pese a todos estos avances en la experimentación con el virus de la PPA, todavía es necesaria mayor investigación para poder demostrar su eficacia a largo plazo y su capacidad DIVA (Arias *et al.* 2017).

4.3.3. Circovirus (PCV2)

Más conocido como Síndrome Multisistémico de Adelgazamiento Post-destete o PWMS (*Post-weaning Wasting Multisystemic Syndrom*) en inglés, este síndrome está originado por un virus de la familia *Circoviridae* y género *Circovirus*, más concretamente el de tipo II (PCV2), que es de tipo ADN monocatenario de cápside icosaédrica no envuelto (Baltimore II). No es una EDO. La distribución de esta enfermedad es mundial, ya que es ubicuitaria en la mayoría de granjas de todos los continentes. La presencia del virus en los cerdos es considerada una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad (Segalés *et al.*, 2012). E2 es su principal proteína estructural, la cual aporta su capacidad inmunógena y lo diferencia del PCV1 (Cajero-Suárez, 2017).

PCV2 tiene dos genotipos (a y b), siendo “a” más variable, lo que demuestra tener mayor antigüedad que el “b”. Provoca una infección sistémica e inmunodeficiencia adquirida al persistir en macrófagos y monocitos de órganos linfoides y pulmón. Como consecuencia de este hecho, predispone a muchas otras patologías oportunistas que se suelen controlar en las explotaciones en ausencia de PCV2 (Segalés *et al.*, 2012).

Su cuadro clínico provoca una baja mortalidad, pero una morbilidad cercana al 100% y múltiples formas de presentación (pulmonar, entérica, reproductiva, subclínica...). En lechones destetados induce un adelgazamiento lento y progresivo (desmedro) y linfadenopatía. En gestantes provoca infertilidad, momificaciones y abortos (Baekbo *et al.*, 2012).

La vacunación es bastante efectiva en lechones, puesto que retrasa la infección, aumenta la ganancia media diaria y disminuye la frecuencia de coinfecciones. Se recomienda vacunar principalmente al destete (21-28 días), por lo que no hay riesgo de interferencia con la inmunidad materna a partir de la tercera semana de vida. Los buenos resultados de las vacunas

frente a PCV2 hacen que sea considerada como una **vacuna universal** por los beneficios económicos que supone su uso (Cajero-Suárez *et al.*, 2017).

Varios estudios aseguran que es factible vacunar a las cerdas y su descendencia sin disminuir el crecimiento de los lechones durante la fase de cría, sin embargo, no es común vacunar madres debido a que el porcentaje de animales virémicos frente a PCV2 y su rendimiento productivo es muy similar entre lechones procedentes de madres vacunadas o no vacunadas (Fraile Sauce, 2018).

Todas las vacunas están basadas en el genotipo PCV2a, y existen los siguientes tipos:

- **De subunidades:** expresan proteína de cápside (ORF2) producida en *Baculovirus*.
- **Recombinantes (inactivadas):** quimeras en forma de PCV-1 expresando ORF2 de PCV-2.

Se pueden encontrar disponibles cuatro vacunas de subunidades y tres recombinantes, siendo una de cada grupo una vacuna bivalente junto a *Mycoplasma hyopneumoniae* (Tabla 6).

Tabla 6. Vacunas comercializadas en España frente a circovirus

Vacunas comerciales	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Porcilis PCV (02/01/2012)	MSD	Subunidad ORF2 de PCV2		IM	Emulsión
Porcilis PCV-ID (04/08/2015)	MSD	Subunidad ORF2 de PCV2		ID	Emulsión
Porcilis PCV-MHyo (07/11/2014)	MSD	Subunidad ORF2 de PCV2		IM	Emulsión
		<i>M. hyopneumoniae</i> inactivado	J		
Ingelvac-Circoflex (02/01/2012)	Merial	Subunidad ORF2 de PCV2		IM	Disolución acuosa
Suvaxyn PCV (02/01/2015)	Zoetis	Virus recombinante quimérico. PCV1 inactivado con ORF2 de PCV2		IM	Disolución acuosa
Suvaxyn Circo (27/02/2018)	Zoetis	Virus recombinante quimérico. PCV1 inactivado con ORF2 de PCV2		IM	Emulsión
Suvaxyn Circo + MH RTU (01/01/2017)	Zoetis	Virus recombinante quimérico. PCV1 inactivado con ORF2 de PCV2		IM	Emulsión
		<i>M. hyopneumoniae</i> inactivado	P-5722-3		

4.3.4. Parvovirus porcina

Virus perteneciente a la familia *Parvoviridae* y al género *Protoparvovirus*. Se trata de un virus pequeño, de ADN monocatenario (Baltimore II) y sin envoltura. La parvovirus porcina no es una EDO. Su proteína más inmunógena es la hemaglutinina y su clínica consiste en problemas reproductivos (abortos, baja fertilidad, nacidos muertos, momificados en el parto o camadas con pocos lechones). La manifestación clínica depende de la patogenicidad del virus y de la fase de gestación de la cerda. Los fetos infectados antes del día 35 son reabsorbidos volviendo a salir la cerda en celo sin clínica aparente. En caso de infección entre los días 35 y 70 se momifican los

fetos, y a partir del día 70 suelen resistir la infección a causa del desarrollo de anticuerpos frente al virus por parte del feto. Las reproductoras no muestran signos de enfermedad en ningún caso (Truyen y Streck, 2012).

La vacunación se lleva a cabo con vacunas **inactivadas** en cerdas de reposición antes de la primera cubrición y en las multíparas se administra una dosis de recuerdo una semana tras el parto para inducir un efecto *boosting* antes de la siguiente cubrición. La inmunidad materna transferida a los lechones interfiere con el desarrollo de la inmunidad generada por la vacunación (Fraile Sauce, 2018).

Tabla 7. Vacunas comercializadas en España frente a la parvovirus porcina

Vacunas comerciales	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Synparv (28/10/2013)	Syva	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-8	IM	Disolución acuosa
Synparv-MR (17/01/2014)	Syva	<i>Parvovirus</i> inactivado	<i>PVP-7</i>	IM/SC	Emulsión
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	<i>S10R</i> , serotipo 2		
Porcilis Parvo (11/10/2012)	MSD	<i>Parvovirus</i> inactivado	014	IM	Disolución acuosa
Porcilis Ery + Parvo (15/09/1997)	MSD	<i>Parvovirus</i> inactivado	014	IM	Disolución acuosa
		<i>E. rhusiopathiae</i> lisado de células	M2, serotipo 2		
Porcilis Ery+Parvo+Lepto (28/08/2018)	MSD	<i>Parvovirus</i> inactivado	014	IM	Disolución acuosa
		<i>E. rhusiopathiae</i> lisado de células	M2, serotipo 2		
		<i>L. interrogans</i> inactivado	Varios serogrupos		
Parvoseng (22/01/2015)	Hipra	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-2	IM	Disolución acuosa
Eryseng Parvo (29/07/2014)	Hipra	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-2	IM	Disolución acuosa
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	R32E11, serotipo 2		
Parvosuín (28/12/2011)	Hipra	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-2	IM	Emulsión
Parvosuín MR (09/03/2012)	Hipra	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-2	IM	Emulsión
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	R32E11, serotipo 2		
Parvosuín MR-AD (09/03/2012)	Hipra	<i>Parvovirus</i> inactivado	NADL-2	IM	Emulsión
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	R32E11, serotipo 2		
		Virus EA inactivado	Bartha K61 gE-		
Suvaxyn Parvo/E (07/06/2012)	Zoetis	<i>Parvovirus</i> inactivado	S-80	IM	Emulsión
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	B-7, serotipo 2		
Suvaxyn Parvo/E Amphigen (05/01/2017)	Zoetis	<i>Parvovirus</i> inactivado	S-80	IM	Emulsión
		<i>E. rhusiopathiae</i> inactivado	B-7, serotipo 2		

Como muestra la Tabla 7, el virus siempre es inactivado en las vacunas comercializadas. Hay muchas opciones multivalentes, la más común es junto al mal rojo, pero también se puede combinar frente a leptospirosis (Porcilis Ery+Parvo+Lepto) y la EA (Parvosuín MR-AD). Cada laboratorio usa una cepa vacunal de parvovirus distinta (NADL-8, PVP-7, 014, NADL-2, S-80).

4.3.5. Síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS)

Virus de la familia *Arteriviridae* y género *Arterivirus* de tipo ARN monocatenario positivo, con cápside icosaédrica y con envoltura (Baltimore IV). EDO para la OIE en territorios libres o en vías de erradicación, que no es el caso de España. La OIE considera a España como territorio en el que la enfermedad está limitada a una o más zonas.

Se pueden distinguir dos tipos del virus: el tipo 1 (cepa Lelystad) con varios subtipos y mayor incidencia en Europa, con el cual predominan los cuadros reproductivos; y el tipo 2 (cepa VR-2332) mayoritario en toda América. En China se ha descrito una variante del tipo 2 conocida como cepa de alta patogenicidad (HP-PRRS), que causa cuadros muy severos, principalmente respiratorios (Figura 5).

Figura 5. Distribución mundial de las distintas cepas del virus PRRS (Hipra, 2016).



La variabilidad genética de este virus se debe a mutaciones por errores en la transcripción del ARN, lo que le confiere una patogenicidad muy variable. Debido a esta heterogeneidad genética y a su potencial de virulencia, es la única enfermedad vírica no controlable actualmente en España. La respuesta inmune frente a todas las variables es muy similar, dado que su proteína más inmunógena es la GP-7. Cuanto más avanzada sea la edad de los cerdos, menos susceptibles son a la enfermedad (Cajero-Suárez *et al.*, 2017).

Los signos clínicos en adultos son fiebre, apatía, partos prematuros y abortos. En cerdas en gestación provoca la aparición de fetos momificados y de lechones nacidos muertos, además, suelen sufrir un cuadro reproductivo agudo. Con respecto a los lechones, se observa alta

mortalidad antes del destete y desigualdad entre camadas. En animales destetados provoca letargia, apatía, disnea, retraso en el crecimiento y enrojecimiento de la piel (OIE, 2008).

La infección produce una evidente inmunosupresión dado su tropismo por macrófagos pulmonares, placentarios y de órganos linfoides. Su presencia aumenta la incidencia de muchas otras enfermedades oportunistas. El desarrollo de inmunidad frente al PRRS es lento, lo que permite al virus provocar una infección persistente de hasta 150 días. La respuesta humoral es capaz de producir muchos anticuerpos frente al virus, pero pocos de ellos son neutralizantes, por lo que la protección dependerá de la inmunidad celular, siendo el IFN- γ el mecanismo de defensa más efectivo. Esto supone un problema en la eficacia vacunal, ya que no se ha conseguido desarrollar una vacuna que estimule este tipo de inmunidad, de modo que las vacunas no han conseguido evitar las infecciones de PRRS hasta la fecha (Meier *et al.* 2003).

Los cerdos pueden adquirir inmunidad frente al PRRS de tres formas diferentes:

- *Inmunidad pasiva*: las madres seropositivas inmunizan a la camada con anticuerpos calostrales. El aspecto negativo es que esta protección no es muy duradera, porque cuando disminuya su concentración los lechones serán susceptibles a la infección.
- *Inmunidad activa*: los cerdos infectados generan anticuerpos a los 7-14 días tras la infección, alcanzando su máximo nivel entre los 30 y 50 días y luego disminuirán.
- *Vacunación*: en el mercado se pueden encontrar vacunas vivas modificadas (atenuadas) y vacunas muertas (inactivadas).

Las **vacunas vivas modificadas** han sido obtenidas a través de pasaje múltiple en cultivo celular, son las más utilizadas y se administran tanto a madres como a animales en cebo. No previenen la infección de PRRS, pero pueden reducir la transmisión del virus de campo y reducir los síntomas de la enfermedad. Su eficacia es parcial frente a virus heterólogos al no haber siempre protección cruzada entre cepas, por lo que es crucial que el virus vacunal y el virus circulante sean el mismo o similar para que la vacunación sea efectiva. A diferencia de Europa, en EEUU sí que se usan autovacunas o vacunas autógenas, que contienen un virus aislado en la propia explotación o en sus proximidades (Díaz *et al.*, 2013). En lechones, las vacunas no son efectivas porque requieren al menos 4 semanas para generar inmunidad protectora y es posible la interferencia con la inmunidad materna. Además, otro gran inconveniente es que en la fase de transición (3-9 semanas) se produce una gran recirculación de virus, lo que no conviene que ocurra antes de haber alcanzado una fuerte inmunidad frente al virus (Fraile-Sauce, 2018).

El principal efecto adverso de las vacunas vivas es que su virus puede persistir en los animales e infectar a otros sanos a través de fluidos orales o semen, y en este caso, no se podrían distinguir los anticuerpos vacunales de los inducidos por el virus de campo.

En cuanto a las **vacunas inactivadas**, ofrecen una protección más débil. Esto es debido a que el aumento de la tasa de anticuerpos que inducen no es capaz de neutralizar el virus. Además, como el resto de vacunas inactivadas, tampoco provocan un incremento significativo de IFN- γ en sangre. Sin embargo, sus grandes ventajas son que no pueden tener una reversión a virulencia y que **pueden combinarse con vacunas vivas modificadas**, estrategia que tiene especial interés en cerdas de reposición, ayudando a controlar la circulación temprana de virus en lechones. Siguiendo este plan, las cerdas serían vacunadas a los 60 días de gestación con vacuna viva y a los 90 días con vacuna inactivada, lo que se traduce en mayores niveles de AN en lechones (Díaz *et al.*, 2013).

Como vacunas experimentales, destaca el uso de citocinas recombinantes como adyuvantes para aumentar la respuesta celular y la producción de AN. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de IL-12 como adyuvante provoca un aumento significativo en las células productoras de IFN- γ (Flores-Mendoza y Hernández, 2010).

Tabla 8. Vacunas comercializadas en España frente a PRRS

Vacunas comerciales	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Pyrsvac-183 (19/11/2013)	Syva	Vivo	ALL 183	IM	Disolución acuosa
Porcilis PRRS (20/11/2000)	MSD	Vivo	DV	IM	Disolución acuosa
Progressis (13/11/2000)	Ceva	Inactivado	P120	IM	Emulsión
ReproCyc PRRS EU (06/03/2015)	Merial	Vivo	94881, genotipo 1	IM	Disolución acuosa
Ingelvac PRRS Flex EU (06/03/2015)	Merial	Vivo	94881, genotipo 1	IM	Disolución acuosa
Amervac PRRS (26/08/1998)	Hipra	Vivo	VP-046 BIS	IM	Disolución acuosa
Unistrain PRRS (19/02/2013)	Hipra	Vivo	VP-046 BIS	IM/ID	Disolución acuosa
Suipravac PRRS (10/07/2014)	Hipra	Inactivado	VP-046 BIS	IM	Emulsión
Suvaxyn-PRRS-MLV (05/09/2017)	Zoetis	Vivo	96V198	IM	Disolución acuosa

En la Tabla 8 se puede ver que todas las vacunas comercializadas son monovalentes, de las cuales siete de ellas son vivas modificadas y otras dos inactivadas. Las cepas usadas son muy variadas (ALL 183, DV, P120, ATCC, 94881, VP-046 BIS y 96V198), todas ellas de linaje europeo.

4.3.6. Peste porcina clásica (PPC)

Causada por un *Pestivirus* de la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus ARN monocatenario positivo (Baltimore IV) que provoca una enfermedad de distribución mundial y de declaración obligatoria tanto para la OIE, la UE y España. En España, la vacunación no está permitida por estar erradicada la enfermedad desde mayo de 2002. Las autoridades españolas permitirían la vacunación exclusivamente en la aparición de nuevos brotes (Kirkland et al., 2012).

Actualmente, la PPC está presente en Sudamérica, Sudeste asiático, Japón y Rusia.

Su cuadro clínico cursa con fiebre y lesiones hemorrágicas por todo el organismo, con todo tipo de síntomas. En la explotación tiene una morbilidad del 100% y dependiendo de la virulencia de la cepa puede tener una mortalidad de baja a muy alta (Moennig, 2000).

Las vacunas desarrolladas frente a la PPC son atenuadas, de subunidades y quiméricas.

En la actualidad, en las zonas donde está presente la enfermedad se comercializan vacunas **atenuadas** a partir de las cepas China y Thiverval. La cepa China se obtuvo a partir de 480 pases en conejos, por lo que se conoce como cepa lapinizada. Induce inmunidad en 5 días y no es patógena para gestantes ni lechones. También es usada para el control de la enfermedad en jabalíes por vía oral. La cepa Thiverval, por el contrario, se obtiene en cultivo celular y las vacunas obtenidas a partir de ella también son atenuadas (Kirkland et al., 2012).

El segundo grupo de vacunas contra la PPC son las de **subunidades**, formadas exclusivamente por la glicoproteína E2 que, a diferencia de las vacunas atenuadas, permiten diferenciar animales vacunados de infectados (estrategia DIVA: *differentiating infected from vaccinated animals*), siendo aplicables en planes de erradicación. Las vacunas de subunidades se obtienen a partir de un *Baculovirus* al que se le introduce el gen de la proteína E2 del virus de la PPC. Los animales vacunados son serológicamente E2+ y Erns-, que son las dos proteínas más inmunógenas del virus. Estas vacunas son menos eficaces, requieren varias dosis y tardan en inducir respuesta 2 o 3 semanas tras la vacunación, además, no son eficaces oralmente. La técnica más sensible para diferenciar los anticuerpos inducidos por estas vacunas es la RT-PCR (Beer et al. 2007).

Como última variante comercializada también existen vacunas **quiméricas**, de las que se han desarrollado dos tipos:

- Una posibilidad es la delección de los genes de las proteínas E2 y Erns y sustituirlos por las secuencias análogas del virus de la BVD. Los anticuerpos producidos contra esta quimera permiten diferenciarlos de los virus de campo de la PPC.

- Una segunda vacuna quimérica desarrollada consiste en la introducción del gen de la proteína E2 de la PPC en el genoma del virus BVD. La infección será avirulenta y los animales E2(+) y Erns(-), a diferencia de los infectados por virus de campo.

Otras clases de vacunas en fase experimental son de péptidos inmunogénicos, ADN y virus como vectores, todas ellas encaminadas a la sensibilización frente a la glicoproteína E2 (Beer *et al.* 2007).

Tabla 9. Vacuna disponible frente a PPC en caso de un nuevo brote

Nombre comercial	Laborat.	Antígeno	Vía	Present.
Porcilis Pesti (suspendida)	MSD	Subunidad E2, marcadora	IM	Emulsión

La importación, venta, suministro y uso de esta vacuna están permitidos únicamente en las condiciones especiales establecidas por la legislación comunitaria sobre el control de la PPC (Directiva 90/423/CEE del Consejo, modificada) (Tabla 9). Actualmente, en la UE está prohibida la utilización de las vacunas frente a la PPC. No obstante, el uso de las vacunas podrá ser autorizado como parte de un **plan de vacunación de urgencia** establecido por las autoridades competentes de un Estado Miembro en caso de diagnosticarse la enfermedad, de conformidad con la legislación comunitaria sobre el control y la erradicación de la PPC.

La aplicación de esta vacuna en una población deberá ser acorde al desarrollo de un programa nacional o comunitario para el diagnóstico, el control o la erradicación de la PPC.

4.3.7. Fiebre aftosa

El agente etiológico es un *Aphthovirus* de la familia *Picornaviridae* de tipo ARN monocatenario positivo (Baltimore IV). La fiebre aftosa es una EDO tanto por la OIE, la UE y España. No está presente en España desde 1986, y en la UE la vacunación está prohibida desde 1992. Europa y EEUU son libres, pero está presente en Rusia y gran parte de África y Asia.

En el último año se han notificado brotes en Marruecos, lo que requiere atención y vigilancia por parte de las autoridades españolas. Como consecuencia de estos brotes, el Ministerio de Agricultura Pesca, Alimentación y Medio Ambiente ha diseñado un plan de vacunación de emergencia frente a la enfermedad.

Los signos clínicos que provoca son fiebre, abortos y lesiones cutáneas en forma de aftas en boca, hocico, patas y mamas. El cuadro clínico es más grave en rumiantes que en los cerdos. En realidad, los suidos actúan como amplificadores del virus pese a sufrir también signos clínicos.

La proteína capsular más inmunógena del virus es la VP1. Existen siete serotipos y entre ninguno de ellos existe reactividad cruzada, lo que limita mucho la efectividad de las vacunas. En los

países donde se sigue vacunando se comercializan vacunas inactivadas con adyuvante oleoso, pero también se ha desarrollado una vacuna de subunidades (Alexandersen *et al.*, 2012).

Tabla 10. Vacuna frente a fiebre aftosa en caso de un nuevo brote

Nombre comercial	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Aftovaxpur DOE (suspendida)	Merial	Inactivado	O1 Manisa	IM/SC	Emulsión

Al igual que con la vacuna de la PPC, cualquier persona que pretenda importar, vender, suministrar o utilizar este medicamento veterinario deberá, en primer lugar, consultar a la autoridad competente del Estado Miembro sobre la política de vacunación vigente siguiendo la legislación comunitaria (Directiva 90/423/CEE del Consejo, modificada).

El uso de este medicamento veterinario solo está permitido bajo condiciones particulares establecidas por la legislación de la Comunidad Europea sobre el control de la enfermedad de la fiebre aftosa, como por ejemplo en planes vacunales de emergencia (Tabla 10).

4.3.8. Enfermedad vesicular porcina

Virus perteneciente a la familia *Picornaviridae* y al género *Enterovirus* (Baltimore IV). EDO por la UE y España debido a la similitud de sus lesiones con la fiebre aftosa, pero su severidad es mucho menor. Su presencia solo se ha detectado en Europa y Asia. Es endémica del sur de Italia (último brote en 2011) y está presente en zonas de Asia. En España no se han producido casos desde abril de 1993. El virus se clasifica en un único serotipo. Presenta una alta morbilidad y una baja mortalidad, incluso en lechones, con un periodo de incubación de pocas horas (Jiménez-Clavero *et al.*, 2000).

Solo hay vacunas experimentales contra ella, entre las que se encuentran inactivadas monovalentes o combinaciones con fiebre aftosa y vacunas de subunidades (Alexandersen *et al.*, 2012).

4.3.9. Diarrea epidémica porcina (DEP)

Enfermedad cuyo agente casual es un *Alphacoronavirus* perteneciente a la familia *Coronaviridae* (Baltimore IV). La infección por este agente provoca un cuadro entérico agudo con diarrea no hemorrágica y vómitos. Presenta una morbilidad alta en la explotación y alta mortalidad en lechones de hasta una semana, aunque también puede desarrollar una forma endémica de baja morbilidad.

En Europa no se usan vacunas porque la enfermedad provoca pocas pérdidas y puede controlarse con un buen manejo. En EEUU y Canadá se ha introducido el virus en la última

década, causando pérdidas considerables, por lo que en Norteamérica se comercializa una vacuna inactivada desde 2014. En Asia los brotes provocan hasta un 100% de mortalidad en lechones (Saif *et al.*, 2012), debido a este gran impacto hay comercializadas vacunas inactivadas y atenuadas, que pueden ser multivalentes con GET y *Rotavirus* (cepa CV777). Como vacunas experimentales se han desarrollado de ADN y recombinantes. No es una EDO (Gerdtz y Zakhartchouk, 2017).

4.3.10. Gastroenteritis transmisible (GET)

Se trata de otra variante de *Alphacoronavirus* que presenta un cuadro clínico indistinguible del de DEP. Es una enfermedad en decadencia en Europa y Norteamérica, donde ya no se usan vacunas. EDO por la OIE. En España no hay información sobre GET previa al 2009. Según la OIE se detectó por última vez en 2013, estando limitada a algunas zonas de España.

En Asia se usan, principalmente, vacunas atenuadas en gestación para conseguir inmunidad lactogénica frente a la enfermedad. Estas vacunas son normalmente multivalentes, puesto que pueden combinarse con el virus de la DEP y con *Rotavirus*. En cuanto a las experimentales, se están investigando vacunas de ADN, vectores y recombinantes (Gerdtz y Zakhartchouk, 2017).

4.3.11. Encefalitis japonesa

Se trata de un *Flavivirus* (Baltimore IV) presente exclusivamente en Asia Oriental y Sudeste Asiático. Se trata de una EDO por la OIE y España. Este virus se mantiene circulante entre aves y suidos, principalmente a través de dípteros del género *Culex*. Los cerdos son sus hospedadores de mantenimiento y amplificadores. La infección en humanos es accidental, pero puede llegar a ser mortal. Con respecto al cuadro clínico, provoca abortos, fallos reproductivos e infertilidad en machos.

Se han descrito cinco genotipos con reactividad cruzada entre ellos, lo que favorece la eficacia vacunal. Existen vacunas tanto vivas como atenuadas y no provocan interferencia con la inmunidad materna (Oliveira *et al.*, 2018).

4.3.12. Influenza porcina

Coloquialmente conocida como gripe porcina, se trata de una patología causada por un grupo de virus del género *Influenzavirus A* y de la familia *Orthomyxoviridae*, de distribución mundial y de ARN monocatenario negativo, polimórfico y encapsulado (Baltimore V).

Los *Influenzavirus* de tipo A se pueden subclasificar en función de sus proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), que son diana de los AN. Los subtipos de virus *Influenza* porcino A que

se identifican con más frecuencia en los cerdos europeos son el subtipo clásico y aviar H₁N₁ (el más común), los humanos H₁N₁ y H₁N₂ y los recombinantes rH₃N₂ y rH₁N₂ (OIE, 2015).

Los cerdos tienen en las mucosas de su aparato respiratorio receptores α 2-3 y α 2-6 que son utilizados por los virus de la gripe porcina para introducirse en las células de la mucosa. Estos receptores son los mismos que los de las mucosas humana (α 2-6) y aviar (α 2-3), por lo que estos animales son considerados “recipientes de mezcla” para el desarrollo de nuevos virus de las tres especies. Cada año aparecen nuevas cepas de *Influenzavirus*. Esta variabilidad se debe a la deriva genética (*drift*), que son cambios genéticos por errores en la polimerasa viral; y al reordenamiento genético (*shift*), causado por el intercambio de segmentos del genoma en coinfecciones. La mayoría de estos virus son de origen humano, por lo que es recomendable vacunar a los trabajadores del sector para evitar la dispersión del agente entre los cerdos. En España los más abundantes son H₁av-N₁av y H₁av-N₂ (Henritzi *et al.* 2017).

La gripe porcina no es una EDO, pero sí zoonótica. En Europa no se actualizan las cepas vacunales anualmente debido a los largos periodos de registro de las vacunas comerciales y porque las autovacunas están prohibidas. Sin embargo, en EEUU sí se usan autovacunas con el fin de exponer a los cerdos frente a formas homólogas de las cepas circulantes.

En animales enfermos se observa disminución de la ganancia de peso, aumento de la edad de sacrificio y empeoramiento del índice de conversión. También se aprecia fiebre, tos, anorexia, disnea, descarga nasal y ocular y abortos en gestantes. El proceso cursa con una alta morbilidad, pero baja mortalidad (Jackson y Cockcroft, 2007).

En las explotaciones, los brotes afectan a todos los lotes por igual sin seguir una estacionalidad como en el virus humano. La ventaja de la producción porcina es que la deriva genética de los virus porcinos es mucho menor que los humanos, excepto cuando aparecen nuevos subtipos como el virus pandémico de 2009 H₁panN₁, en este caso sí que es necesario incorporar el nuevo virus en los planes de vacunación (Casanovas, 2017).

Los diversos grupos genéticos de *Influenzavirus* son antigénicamente distintos, con apenas reacción cruzada entre ellos. Incluso dentro de un mismo grupo puede darse una actividad serológica cruzada limitada, lo que es un impedimento para el desarrollo de una vacuna eficaz.

Las vacunas son preparaciones multivalentes (contienen varios tipos de antígenos diferentes) que consisten en virus **inactivados** acompañados de potentes adyuvantes. Cabe destacar que recientemente en EEUU se ha empezado a comercializar una vacuna viva. En la práctica es habitual vacunar en la gestación para evitar problemas reproductivos (infertilidad y abortos debidos a la hipertermia) y proporcionar inmunidad pasiva a los lechones. Además, de manera

opcional, se recomienda vacunar a los lechones a partir de 8 semanas (en transición), debido a que es el momento cuando pueden aparecer brotes. Las vacunas en maternidad no son efectivas debido a la interferencia de la protección maternal con el desarrollo de la inmunidad humoral y celular del lechón (Sandbulte *et al.*, 2015).

A nivel experimental se han desarrollado vacunas atenuadas de administración intranasal. Esta vía de administración permite una mayor protección cruzada frente a virus de campo, pero puede predisponer a nuevas recombinaciones genéticas, lo que plantea riesgos en su seguridad (Fraile Sauce, 2018).

Tabla 11. Vacunas comercializadas en España frente a *Influenzavirus* porcino

Vacunas comerciales	Laborat.	Antígeno	Cepa	Vía	Present.
Gripork (07/05/2012)	Hipra	<i>Influenzavirus</i> inactivado	A (H ₁ N ₁) OLL A (H ₃ N ₂) G	IM	Emulsión
Suipravac- AD/COLI/FLU (14/05/2012)	Hipra	<i>Influenzavirus</i> inactivado	A (H ₁ N ₁) OLL A (H ₃ N ₂) G	IM	Emulsión
		Virus EA inactivado	Bartha K61 gE-		
		<i>E. coli</i>	Factores de adhesión K88ab, K88ac, K99, 987P Enterotoxóide LT		
Respiporc Flu 3 (20/01/2015)	IDT	<i>Influenzavirus</i> inactivado	A (H ₃ N ₂), A (H ₁ N ₁), A(H ₁ N ₂)	IM	Disolución acuosa

Como muestra la Tabla 11, en España se comercializan tres vacunas, cada una de ellas con más de una cepa inactivada de *Influenzavirus* (H₁N₁, H₁N₂, H₃N₂). Una de ellas trivalente junto con el virus de la EA y factores de adhesión de *E. coli* (Suipravac-AD/COLI/FLU).

4.3.13. Estomatitis vesicular porcina

Virus de la familia *Rhabdoviridae* y género *Vesiculovirus* de ARN monocatenario negativo (Baltimore V). Presente en toda América, con brotes esporádicos al Sur de EEUU. Nunca ha estado presente en España. EDO por la UE y España por su similitud con la fiebre aftosa. Afecta a suidos, équidos y rumiantes, también a las personas. Se transmite a través de vectores o por contacto. Hay descritas varias cepas responsables de la forma endémica de la enfermedad, así como otras epidémicas responsables de los brotes. La infección suele ser subclínica, no siempre aparecen aftas en las mucosas y patas (Velázquez-Salinas *et al.*, 2018).

Actualmente, son utilizadas vacunas **atenuadas** e **inactivadas** en zonas endémicas de Sudamérica.

5. CONCLUSIONES

En base a toda la información recopilada en la revisión bibliográfica, las enfermedades víricas porcinas se pueden clasificar en cuatro agrupaciones según la disponibilidad comercial de sus vacunas en España y su interés de aplicación.

En primer lugar, se pueden destacar las enfermedades víricas frente a las cuales no existen vacunas comercializadas. Es el caso de la PPA y la enfermedad vesicular porcina, que no están presentes oficialmente en España hoy en día. Frente a ambas enfermedades existen solamente vacunas experimentales. La enfermedad vesicular porcina no tiene interés de vacunación porque no provoca un cuadro clínico manifiesto en los cerdos ni pérdidas económicas significativas. Sin embargo, el riesgo comercial que supone la PPA ha permitido grandes inversiones en investigación encaminada a obtener una vacuna frente a la enfermedad, de hecho, hay expectativas de poder comercializar una vacuna viva modificada en los próximos años.

En un segundo grupo podríamos englobar las enfermedades víricas sin interés de vacunación en España, entre las que se encuentran la encefalitis japonesa, la estomatitis vesicular, DEP y GET. Nunca se han dado casos de encefalitis japonesa y estomatitis vesicular en el territorio nacional, ni son enfermedades que puedan aparecer de forma inminente, por lo que no tiene sentido vacunar frente a ellas. También se incluyen en este apartado la GET, que hasta hace pocos años ha estado presente en España, y la DEP, cuyo control pasa más por un buen manejo en las explotaciones al no presentar las cepas europeas una gran virulencia.

La fiebre aftosa y la PPC son dos EDO que hace tiempo fueron erradicadas de España. Existen vacunas frente a ellas, pero están reservadas para situaciones de emergencia ante nuevos brotes de estas enfermedades.

Por último, como grupo de mayor importancia, cabe destacar las enfermedades víricas con interés de vacunación en España. Este grupo de patologías incluye la circovirus, la parvovirus porcina, el PRRS y la gripe porcina. Todos estos virus son muy comunes de encontrar en nuestras explotaciones y provocarían considerables pérdidas de no ser por el uso de vacunas. En este grupo tiene una mención especial la EA, que no afecta a los cerdos domésticos de España, pero frente a la cual se vacuna de forma preventiva y obligatoria, excepto en las explotaciones de categoría A4. Los motivos para vacunar frente a esta enfermedad pese a no haber infecciones en los cerdos de España son la proximidad con Portugal, donde hay explotaciones positivas, y la posibilidad de contagio por parte de los jabalíes que puedan tener contacto directo e indirecto con cerdos domésticos.

6. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de mi Trabajo de Fin de Grado (TFG) me ha permitido mejorar mis habilidades para acceder a información científica de buena reputación, aprendiendo a utilizar los distintos medios y plataformas disponibles para su consulta. Además, he podido aprender a obtener información actualizada sobre los productos farmacéuticos comercializados en España y hacerme una idea general de la situación de las enfermedades víricas del porcino y su evolución a lo largo del tiempo. Pero, sobre todo, destacaría sobre los demás ámbitos haber aprendido a nombrar de forma correcta y ordenada las referencias bibliográficas, algo que los alumnos, en los años previos de nuestro Grado, no terminamos de dominar.

También querría agradecer el tiempo que han dedicado mis tutores de TFG Ignacio de Blas Giral y Ana Muniesa del Campo, quienes me han ayudado de gran manera en la elaboración de este trabajo, así como al resto de profesores de enfermedades infecciosas y producción porcina de los que he aprendido mucho estos últimos dos cursos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 7a ed. Ed Elsevier. Barcelona, España. 2008; 565pp.
- Abraham SN, St. John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Reviews. Immunology*. 2010; 10(6):440-452.
- Alexandersen S, Knowles NJ, Dekker A, Belsham GJ, Zhang Z, Koenen F. *Picornaviruses*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds). *Diseases of swine*. 10th ed. Ed. Wiley-Blackwell, Chichester, UK. 2012; 587-620.
- Arias M, de la Torre A, Dixon L, Gallardo C, Jori F, Laddomada A, et al. Approaches and Perspectives for Development of African Swine Fever Virus Vaccines. *Vaccines*. 2017; 5(4): 5-35.
- Baekbo P, Kristensen CS, Larsen LE. Porcine circovirus diseases: a review of PMWS. *Transboundary Emerging Diseases*. 2012; 59(4): 8p.
- Barriga OO, Ingalls WL. Potentiation of an IgE-like response to Bordetella bronchiseptica in pigs following *Ascaris suum* infection. *Veterinary Parasitology*. 16(3-4), 343-345.
- Beer M, Reimann I, Hoffmann B, Depner K. Novel marker vaccines against classical swine fever. *Vaccine*. 2007; 25(30): 5665–5670.
- Bins AD, van den Berg JH, Oostehius K, Haanen JBAG. Recent advances towards the clinical application of DNA vaccines. *The Journal of Medicine*. 2013; 71(3): 109-117.
- Butler JE, Brown WR. The immunoglobulins and immunoglobulin genes of swine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1994; 43(1-3); 5-12.
- Casanovas C. Comparación entre la Influenza humana y la Influenza porcina. *Anaporc*. 2017; 143: 14-20.

- Cajero-Juárez M, Sánchez-Vázquez R, Valdéz-Alarcón JJ, Bravo-Patiño A, Núñez-Anita RE. Opciones vacunales contra los virus patógenos de porcinos PRRS y PCV2, un binomio frecuente. *Entreciencias: diálogos en la Sociedad del Conocimiento*. 2017; 5(12): 12.
- Chardon P, Renard C, Vaiman M. The major histocompatibility complex in swine. *Immunological Reviews*. 1999; 167(1): 179-192.
- Chase CCL, Lunney JK. Chapter 2. *Immune system*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds) *Diseases of Swine, 10th ed*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2012; 227-250.
- Climent S, Sarasa M, Muniesa P, Terrado J, Climent M. *Embriología y anatomía veterinaria*. Vol I. Ed. Acribia, Zaragoza, España. 2012; 463pp.
- Crawley A, Raymond C, Wilkie BN. Control of immunoglobulin isotype production by porcine B-cells cultured with cytokines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2003; 91(2): 141-154.
- Díaz I, Gimeno M, Callén A, Pujols J, López S, Charreyre C *et al*. Comparison of different vaccination schedules for sustaining the immune response against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *The Veterinary Journal*. 2013; 197(2): 438-444.
- Duncan IA, Binns RM, Duffus WPH. The null T cell in pig blood is not an NK cell. *Immunology*. 1989; 68(3): 392-395.
- Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R, *et al*. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *The Lancet*. 2012; 379(9816): 672-683.
- Flores-Mendoza L, Hernández J. Vacunas contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV): escribiendo una historia. *Veterinaria México*. 2010; 41(2); 20.
- Fraile Sauce LJ. *Inmunidad lactogénica en la cerda, enfoque práctico*. Ed Servet, Zaragoza, España. 2018; 126pp.
- Gale J, Thanthong-Knight R. *There's a Mystery Threatening China's \$128 Billion Pork Industry*. 2018 [consultado 14 abr 2019]. Disponible en URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-09-17/swine-fever-mystery-threatens-china-s-128-billion-pork-industry>
- Galindo I, Alonso C. African Swine Fever Virus: A Review. *Viruses*. 2017; 9(5); 103.
- Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *European Journal of Immunology*. 2010; 40(7): 1843-1851.
- Gao F, Bai J, Zhang Q, Xu C, Li Y. Construction of multiple recombinant SLA-I proteins by linking heavy chains and light chains in vitro and analyzing their secondary and 3-dimensional structures. *Gene*. 2012; 502(2): 147-153.
- Gerdts V, Zakhartchouk A. Vaccines for porcine epidemic diarrhea virus and other swine coronaviruses. *Veterinary Microbiology*. 2017; 206: 45-51.
- Groenen MAM, Archibald AL, Uenishi H, Tuggle CK, Takeuchi Y, Rothschild MF, *et al*. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*. 2012; 491(7424): 393-398.
- Henritzi D, Zhao N, Starick E, Simon G, Krog JS, Larsen LE, *et al*. Rapid detection and subtyping of European swine influenza viruses in porcine clinical samples by haemagglutinin-and neuraminidase-specific tetra- and triplex real-time RT-PCRs. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016; 10(6): 504-517.

- Hipra. *PRRS: the almost global swine disease*. 2016 [consultado 14 abr 2019] Disponible en URL: <https://www.hipra.com/porta1/es/hipra/knowledge/postdetail/PRRS-The-almost-Global-Swine-Disease>
- Jackson P, Cockcroft PD. *Handbook of Pig Medicine. 1st ed*. Ed. Saunders Ltd. Cambridge, UK, 2007; 308pp.
- Jiménez-Clavero MA, Escribano Romero E, Levy V. La enfermedad vesicular del cerdo: bases moleculares e inmunológicas y diagnóstico de la enfermedad. *Investigación Agraria. Producción y Sanidad Animal*. 2000; 15(3): 15.
- Kallerup RS, Foged C. *Chapter 2. Classification of vaccines*. En: Foged C, Rades T, Perrie Y, Hook S (eds). *Subunit vaccine delivery*. Ed Springer, Londres, UK. 2015: 15-29.
- Kirkland PD, Le Potier MF, Vannier P, Finlaison D. *Pestiviruses*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds). *Diseases of swine. 10th ed*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2012: 538-553.
- Klobasa F, Butler JE. Absolute and relative concentrations of immunoglobulin-G, immunoglobulin-M, and immunoglobulin-A, and albumin in the lacteal secretion of sows of different lactation numbers. *American Journal of Veterinary Research*. 1987; 48(2): 176-182.
- Liu MA. DNA vaccines: an historical perspective and view of the future. *Immunological Reviews*. 2010; 239(1): 62-84.
- MAPA. *Enfermedad de Aujeszky*. 2019 [consultado 14 abr 2019]. Disponible en URL: https://www.mapa.gob.es/gl/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/aujeszky/enf_aujeszky.aspx
- MAPA. *Porcino*. 2019 [consultado 4 may 2019]. Disponible en URL: <https://www.mapa.gob.es/va/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/sectores-ganaderos/porcino/>
- Mayr T, Claes L. *Pseudorabies (Aujeszky's disease) and its eradication*. Ed. Nova Science Publishers, New York, USA. 2010; 261pp.
- Meier WA, Galeota J, Osorio FA, Husmann RJ, Schnitzlein WM, Zuckermann FA. Gradual development of the interferon-gamma response of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection or vaccination. *Virology*. 2003; 309(1): 18-31.
- Meziou W, Chardon P, Fléchon JE, Kalil J, Vaiman M. Expression of β_2 -microglobulin on preimplantation pig embryos. *Journal of Reproductive Immunology*. 1983; 5(2):73-80.
- Moennig V. Introduction to classical swine fever: virus, disease and control policy. *Veterinary microbiology*. 2000; 73 (2-3): 93-102.
- Morein B, Abusugra I, Blomqvist G. Immunity in neonates. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2002; 87(3-4): 207-213.
- Murphy C, Devine T, O'Kennedy R. Technology advancements in antibody purification. *Antibody Technology Journal*. 2016; 6: 17-32.
- OIE. Report of the OIE *ad hoc* group on PRRS. PRRS: the disease, its diagnosis, prevention and control. 2008. [consultado 14 abr 2019]. Disponible en URL: <http://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/prrs/>

- OIE. *Influenza A porcina*. 2015. [consultado 14 abr 2019]. Disponible en URL: <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/enfermedades-de-los-animales/gripe-porcina/#G>
- Oliveira ARS, Cohnstaedt LW, Cernicchiaro N. Japanese Encephalitis Virus: Placing Disease Vectors in the Epidemiologic Triad. *Annals of the Entomological Society of America*. 2018; 111(6): 295-303.
- Owen JA, Punt J, Strandford SA. *Kuby Inmunología*. 3rd ed. Ed. McGrawHill Interamericana Editores; México DF, México. 2014; 692pp.
- Parham P. *Inmunología*. 4ª ed. Ed. Manual Moderno. México DF, México, 2016; 1034pp.
- Pintaric M, Gerner W, Saalmüller A. Synergistic effects of IL-2, IL-12 and IL-18 on cytolytic activity, perforin expression and IFN- γ production of porcine natural killer cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2008; 121(1-2): 68-82.
- Robinson HL, Amara RR. T cell vaccines for microbial infections. *Nature Medicine*. 2005; 11(4): S25-S32.
- Roth JA. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. *ScienceDirect*. 2011; 5: 127-136.
- Saalmüller A, Bryant J. Characteristics of porcine T lymphocytes and T-cell lines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1994; 43(1-3): 45-52.
- Saif LJ, Pensaert MB, Sestak K, Yeo S-G, Yung K. *Coronaviruses*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds). *Diseases of Swine, 10th ed*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2012; 501-524.
- Sánchez-Vizcaíno JM. *Curso de introducción a la inmunología porcina*. 3ª ed. Madrid. 2010 [consultado 28 dic 2018]. Disponible en URL: <http://apps.sanidadanimal.info/cursos/inmunologia/index.htm>
- Sandbulte MR, Spickler AR, Zaabel PK, Roth JA. Optimal Use of Vaccines for Control of Influenza A Virus in Swine. *Vaccines*. 2015; 3(1): 22-73.
- Segalés J, Allan GM, Domingo M. *Porcine Circoviruses*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds). *Diseases of swine. Diseases of Swine, 10th ed*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2012; 405-417.
- Thielke KH, Hoffmann-Moujahid A, Weisser C, Waldkirch E, Pabst R, Holtmeier W, Rothkötter HJ. Proliferating intestinal gamma/delta γ/δ T cells recirculate rapidly and are a major source of the γ/δ T cell pool in the peripheral blood. *European Journal of Immunology*. 2003; 33(6):1649-1656.
- Tizard IR. *Veterinary Immunology. An Introduction*. 8th ed. Ed. Saunders, USA. 2009; 574pp.
- Truyen U, Streck AF. *Porcine Parvovirus*. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramírez A, Schwartz KJ, Stevenson GW (eds). *Diseases of swine. 10th ed*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2012: 447-455.
- Velázquez-Salinas L, Pauszek SJ, Stenfeldt C, O'Hearn ES, Pacheco JM, Borca MV, et al. Increased Virulence of an Epidemic Strain of Vesicular Stomatitis Virus Is Associated With Interference of the Innate Response in Pigs. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 18.
- Yang WC, Schultz RD. Ontogeny of natural killer cell activity and antibody dependent cell mediated cytotoxicity in pigs. *Developmental and comparative Immunology*. 1986; 10(3): 405-418.
- Zhao Y, Kacsakovics I, Pan Q, Liberles DA, Geli J, Davis SK, et al., Artiodactyl IgD: the missing link. *The Journal of Immunology*. 2002; 169(8): 4408-4416.