

# SUIVAC APP

Vacuna inactivada frente a *A. pleuropneumoniae*  
Emulsión inyectable para porcino

**DOSSIER TÉCNICO**



# ÍNDICE

1. Introducción: Pleuroneumonía porcina	5
1.1. Etiología	5
1.2. Epidemiología	6
1.3. Patogénesis	7
1.4. Sintomatología	8
1.5. Lesiones	9
1.6. Diagnóstico	10
1.7. Prevención, control y tratamiento	10
2. Inmunología	11
3. Vacunación frente a App	13
4. SUIVAC APP	14
4.1. Composición	15
4.2. Inmunidad	15
4.3. EMULSIGEN® y saponinas	15
4.4. Especies de destino	16
4.5. Posología y pautas vacunales	16
4.6. Inmunización cruzada	16
5. Pruebas de campo	16
5.1. Dinamarca	16
5.2. Italia	19
6. Ficha técnica	20
7. Bibliografía	22



## 1. Introducción: Pleuroneumonía porcina

*Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) es el agente etiológico de la **pleuroneumonía porcina**, una de las principales enfermedades respiratorias en cerdos. Esta patología conlleva importantes pérdidas económicas al sector porcino, en especial durante la fase de engorde, debido al gran aumento de la mortalidad en los brotes agudos y a la reducción de la eficiencia productiva. Además, también deben considerarse los altos costes de los tratamientos y el incremento de la edad al sacrificio.

### LA PLEURONEUMONÍA PORCINA CAUSA IMPORTANTES PÉRDIDAS ECONÓMICAS, EN ESPECIAL DURANTE LA FASE DE ENGORDE.

Aunque suele ser un componente del **complejo respiratorio porcino** (CRP), también puede aparecer como una enfermedad primaria aislada o posteriormente a otra infección.

El **CRP** es un síndrome caracterizado por la aparición de síntomas respiratorios y retraso en el crecimiento. Se trata de un proceso complejo sensible a varios factores como:

- **Las condiciones ambientales y de estrés:** pueden facilitar la transmisión y aumentar la gravedad del CRP (elevada densidad de animales, mezcla de cerdos de diferentes orígenes, alta humedad, ventilación insuficiente, cambios bruscos de temperatura, alimentación inadecuada, presencia de micotoxinas en el pienso, etc.).
- El **estado inmunitario** del cerdo.
- Las **diferentes interacciones entre patógenos** primarios como App, *Mycoplasma hyopneumoniae*, circovirus porcino tipo 2 (PCV2), virus de la influenza porcina o el virus del **síndrome reproductivo y respiratorio porcino** (PRRS); y como patógenos secundarios como *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus suis* o el virus de Aujeszky.

Los patógenos primarios son los iniciadores de la infección respiratoria, provocando las primeras lesiones; estas predisponen a una coinfección con patógenos secundarios, que aprovechan el desequilibrio para generar mayor daño y complicaciones.

#### 1.1. Etiología

App es un pequeño cocobacilo gramnegativo (0,3 a 0,5 x 0,6 a 1,4  $\mu\text{m}$ ) encapsulado y con fimbrias. Es anaerobio

facultativo y secreta numerosas enzimas que le permiten tener un metabolismo muy activo.

Es un agente nutricionalmente exigente, que requiere el suministro de una fuente de piridín nucleótido (NAD o factor V) para el crecimiento *in vitro* (Kilian et al., 1978).

Los aislados de App se clasifican en función de los requisitos de NAD:

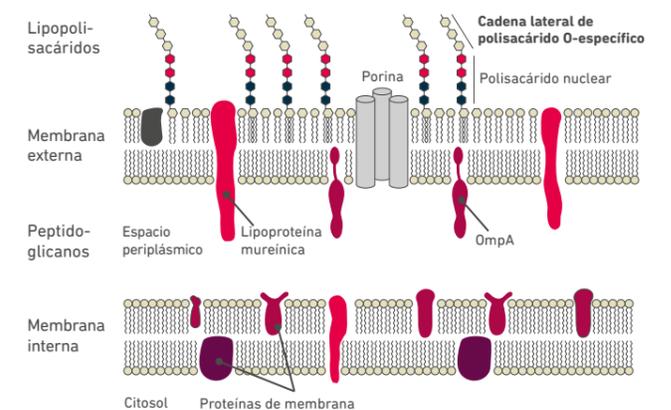
- **Biotipo I** (dependiente de NAD)
- **Biotipo II** (independiente de NAD).

El biotipo I de App se ha dividido en 14 serotipos (1-12, 15 y 16) y el biotipo II en 2 serotipos (13-14) para un total de 16 serotipos descritos en 2018. El número ha aumentado hasta llegar a los 19 serotipos reconocidos en 2020 (Stringer et al., 2022), aunque se debe tener en cuenta que hay serotipos aún desconocidos. La asociación anterior de serotipos y biotipos es predominante, pero no exclusiva, por lo que puede variar.

### NORMALMENTE EN UN SOLO CUADRO CLÍNICO ESTÁN INVOLUCRADOS MÁS DE UN SEROTIPO.

Se considera que la **especificidad del serotipo** está conferida por los **polisacáridos capsulares (CPS)**. Estos suelen estar **asociados** a determinados **lipopolisacáridos de la pared celular (LPS)**, es decir, el CPS tipo 1 suele estar asociado al LPS tipo 1. Sin embargo, algunos grupos de serotipos capsulares **comparten entre sí una parte del LPS denominada cadena O**, lo que explica las **reacciones cruzadas** observadas (To et al., 2020). Esto es importante para entender el reconocimiento de antígenos y el desarrollo de la inmunidad, explicando también en muchos casos la eficacia de la inmunidad cruzada o la ineficacia dentro un mismo serotipo (Fig. 1).

**Figura 1**  
Membrana externa bacteria gramnegativa.



Fuente: Boundless, 2022



### 1.2. Epidemiología

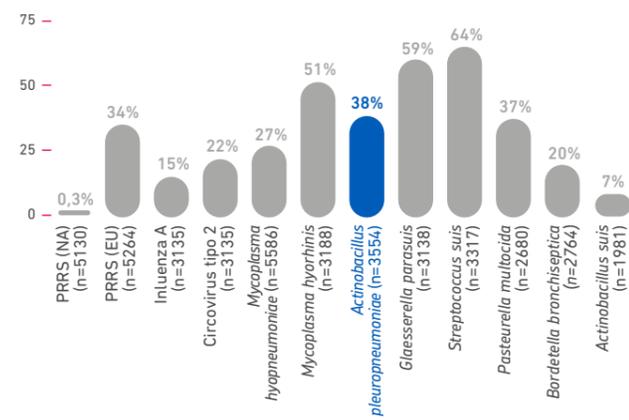
App está ampliamente distribuido y solo afecta a la especie porcina, aunque con posibles saltos a aves de corral. El principal reservorio es el cerdo doméstico, pero varios estudios lo han reportado también en jabalíes (Sárközi *et al.*, 2022).

La transmisión entre granjas se produce principalmente a través de la **introducción de animales portadores**, responsables también del mantenimiento del patógeno en la granja.

Se han notificado brotes de pleuroneumonía en cerdos domésticos en todos aquellos países con producción porcina industrializada.

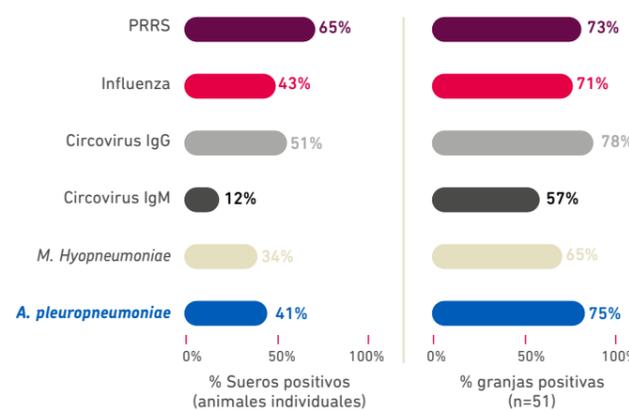
Por su parte, según estudios publicados por Exopol, **la incidencia actual de App en España se sitúa en el 38 % de los estudios de paneles respiratorios** realizados por el laboratorio, unos resultados que confirman que las coinfecciones de diferentes patógenos son muy comunes a nivel respiratorio (Fig. 2).

**Figura 2**  
% de positivos en los últimos 5 años. El 38 % de los resultados de analíticas en paneles respiratorios da positivo en App.



Fuente: Exopol.

**Figura 3**  
Estudios de seropositividad a App en cuanto a individuo y de granja mediante ELISA.



Fuente: Exopol.

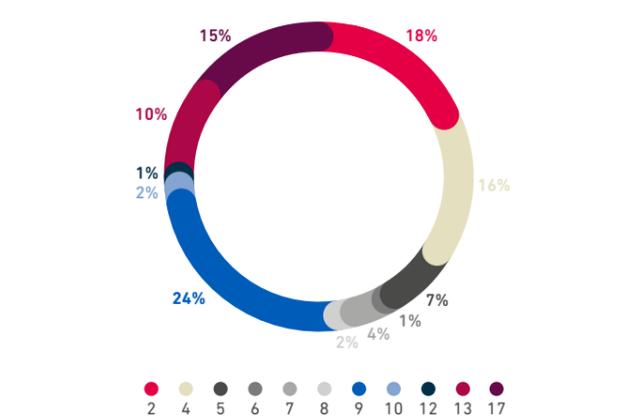
Además, los resultados de los estudios de seropositividad en cuanto a individuo y de granja realizados también por Exopol en 51 granjas mediante técnicas de ELISA, se muestran en el siguiente panel serológico respiratorio. Este panel también confirma la importante presencia que tiene App en nuestro país (Fig. 3).

La distribución de los serotipos implicados en los brotes y su virulencia es radicalmente diferente en función del país y de la región. En Europa predominan los serotipos 1, 2, 4, 5, 7, 9/11 y 16.

Concretamente en España los serotipos más frecuentes son el 2 y el 9, sumando un 42% entre ambos. También son frecuentes, en orden decreciente de prevalencia, los serotipos 13, 4, 8 y 17 (Figs. 4 y 5).

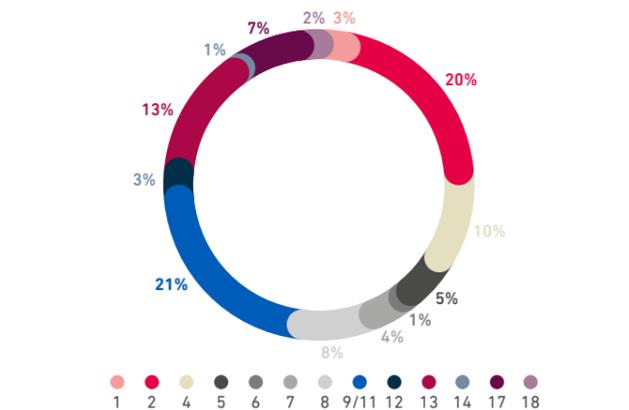
### EN ESPAÑA, EL 42 % DE LA PREVALENCIA DE APP SE DISTRIBUYE ENTRE LOS SEROTIPOS 9 Y 2.

**Figura 4**  
Prevalencia por serotipo de App en España (%), 2019-2022.



Fuente: GSP Lleida.

**Figura 5**  
Serotipos de App identificados en los últimos 5 años en un total de 468 casos clínicos en 381 granjas.



Fuente: Exopol.

**Figura 6**  
Distribución geográfica por serotipos de App en España.



Fuente: Espigares *et al.*, 2019

La zona geográfica dentro del territorio nacional también presenta diferencias en la prevalencia de cada serotipo. Según un estudio, las zonas más afectadas por el **serotipo 9/11** son **Cataluña, Aragón y Galicia**. El serotipo 2 se encuentra más frecuentemente en Andalucía. (Fig. 6).

La **mortalidad y morbilidad** varían mucho en función de la virulencia del serotipo, de las condiciones ambientales y de la experiencia inmunológica de la granja, así como de la forma clínica en la que se presenta la enfermedad.

En general, se considera que en la forma hiperaguda las tasas de morbilidad y mortalidad oscilan alrededor del 30-35 % mientras que en la fase aguda, la morbilidad es muy alta (10-50%) y la mortalidad oscila entre el 3-30 % en animales de cebo y es superior al 40 % en cerdos más jóvenes.

En los últimos años, se ha producido un aumento simultáneo de las repercusiones clínicas en muchos países europeos, lo cual se refleja en un aumento de las adherencias pleuríticas crónicas en los mataderos. Esto se debe posiblemente a las edades de destete más avanzadas impuestas por las nuevas leyes de bienestar. Se sabe también que App es un colonizador tardío en los lechones y por tanto, un destete más temprano reduce drásticamente las tasas de portadores en los cerdos destetados.

**En un informe español, casi el 90 % de las granjas estudiadas fueron serológicamente positivas a App**, muchas de ellas con presencia de lesiones pleuríticas en el matadero (Zimmerman *et al.*, 2019).

Las lesiones pulmonares descritas más frecuentemente en matadero son pleuritis y neumonías (Fraile *et al.* 2010). Los autores concluyen que, entre los pulmones con pleuritis, el 50,1% muestran lesiones compatibles con infección por App.

### 1.3. Patogénesis

El contagio de una granja limpia tiene su origen en la entrada de animales portadores. La transmisión entre granjas vía aerosol es muy rara o inexistente y no se conocen vectores externos portadores.

Las principales vías de **transmisión** son el contacto directo nariz-nariz o la propagación de gotitas/aerosoles a distancias cortas entre animales infectados del mismo corral (horizontal) y de la madre a su camada (vertical).

Una vez la bacteria entra en el organismo, se adhiere a las tonsilas y desciende por el tracto respiratorio utilizando las fimbrias. Durante su proceso de multiplicación libera citotoxinas y hemolisinas causantes de la patogenia. La acumulación de neutrófilos agrava las lesiones en las paredes alveolares y provoca una trombosis arterial con necrosis tisular que posteriormente se hará fibrosa. Tras 4 días desde el momento de la infección, es posible aislar App en pulmón; por su parte, los anticuerpos son detectables a los 10-14 días y alcanzan un nivel máximo a las 4-6 semanas, pudiendo persistir durante muchos meses.

Las cerdas inmunizadas confieren inmunidad pasiva (**anticuerpos colostrales**) a los lechones, que pueden persistir entre las 2 y 8 semanas de edad, en función del nivel inicial de anticuerpos colostrales adquiridos.

Con pocas excepciones de enfermedad sistémica, App es esencialmente un **patógeno respiratorio porcino**. En las infecciones agudas y sobreagudas, se puede encontrar no solo en el pulmón afectado por una neumonía, sino también en grandes cantidades en las secreciones nasales. Los supervivientes pueden ser portadores subclínicos durante varios meses, albergando el microorganismo principalmente en las lesiones pulmonares crónicas, en las amígdalas y en la cavidad nasal. Los factores de estrés ambiental o los patógenos respiratorios concurrentes pueden dar lugar a brotes clínicos repentinos.

La patogenia de App es compleja por presentar varios factores de virulencia (Frey, 1995).

- Cápsula de polisacáridos (CPS)
- Lipopolisacáridos (LPS)
- Proteínas de membranas
- Toxinas

Los **factores de virulencia** más importantes de App son las **toxinas (RTX)** generadas por las bacterias durante la fase de crecimiento: **ApxI, ApxII, ApxIII y ApxIV** (Tabla 1).

Estas toxinas están implicadas en el deterioro de la función fagocítica de los macrófagos y de los neutrófilos, así como de las células endoteliales de los capilares alveolares.

**Tabla 1**  
Relación de toxinas de App.

Toxina	Característica	Serotipos
ApxI	Fuertemente hemolítica y citotóxica	1, 5a+5b, 9, 10, 11 y 14
ApxII	Débilmente hemolítica y moderadamente citotóxica	Todos excepto 10 y 14
ApxIII	No hemolítica, pero es fuertemente citotóxica (toxina de macrófagos y neutrófilos)	2, 3, 4, 6, 8 y 15
ApxIV	No es hemolítica ni citotóxica. De gran importancia el diagnóstico.	Todos



Las Apx son **porinas** y forman poros en las membranas celulares, lo que conduce a la lisis de sus células diana. Además, pueden conllevar la aparición de lesiones a partir de las 3 horas posteriores a la infección en casos sobreagudos y de las 6 horas en los casos agudos. Es importante considerar que, dentro de la patogenia de la enfermedad, estas toxinas son esenciales en la gravedad de los cuadros clínicos:

- Los serotipos que producen las toxinas ApxI y ApxII se consideran los más virulentos, aunque todos los serotipos pueden causar la enfermedad.
- La toxina ApxIV es específica de App y la secretan todos los serotipos, por lo que tiene una gran importancia en el diagnóstico
- Las toxinas ApxI, ApxII y ApxIII, por el contrario, se pueden encontrar en distintos serotipos con diversas combinaciones.

De forma indirecta, las toxinas provocan la activación de citoquinas proinflamatorias que contribuyen al daño local del pulmón y la acumulación masiva de fibrina en la pleura y la cavidad pleural.

El resultado de la infección por App y la gravedad de los brotes, determinados por el aumento de la morbilidad y la mortalidad, puede verse afectado por **varios factores**:

- La virulencia de la cepa y la presencia de otros patógenos como *M. hyopneumoniae* (Tonni M *et al.*, 2022).
- El virus de Aujeszky y el virus de la gripe porcina, que influyen de forma significativa en la enfermedad.
- Curiosamente, los serotipos considerados como poco patógenos pueden a veces inducir bronconeumonía necrotizante o pleuroneumonía, especialmente en presencia de estos patógenos.

La enfermedad no es común en cerdos adultos y jóvenes, a menos que se presente en granjas sin ninguna inmunidad. **La mayor incidencia de brotes se observa en los cerdos de crecimiento y/o de acabado**, principalmente en las estaciones con condiciones climáticas adversas y en las granjas donde se mezclan cerdos de numerosas procedencias.

La enfermedad se presenta en **brotes epidémicos estacionales**:

- En invierno, la baja ventilación reduce la dilución de la dosis en aerosol y por lo tanto, aumenta el riesgo de contagio.
- Las variaciones de temperatura (que pueden ser de unos 10 °C en 6-12 horas en otoño y primavera) también pueden ser el desencadenante de un proceso respiratorio al paralizar el movimiento de los cilios, lo cual impide la expulsión del moco y las partículas adheridas.

#### 1.4. Sintomatología

**En un grupo afectado, se pueden presentar todas las formas de la enfermedad: sobreaguda, aguda o crónica.**

Además, App también puede estar presente de forma subclínica, asociada a su forma crónica o a la infección por serotipos poco virulentos. En este caso, los animales no muestran síntomas clínicos, pero pueden actuar como portadores.

##### 1.4.1. Forma aguda y sobreaguda

La forma aguda y sobreaguda se suele dar en granjas susceptibles. Los cerdos afectados pueden morir de repente sin mostrar ningún signo clínico y con una descarga nasal típica espumosa y sanguinolenta. Los estudios experimentales han demostrado que el curso de la enfermedad puede ser de tan solo 6 horas desde la infección hasta la muerte.

En su forma aguda, la morbilidad es muy alta (10-50 %) y la mortalidad oscila entre el 3 y el 30 % en animales de engorde, aunque llega a ser superior al 40 % en cerdos más jóvenes.

Los **signos clínicos** incluyen fiebre alta (41,5 °C), resistencia al movimiento (ni para ir a beber), posición de "perro sentado", anorexia, tos, intensa disnea y **epistaxis**, con salida de espuma sanguinolenta por la boca y nariz (Fig. 7). Algunos cerdos pueden presentar vómitos. A menudo se observa también una cianosis temprana periférica de las extremidades, de las orejas y del hocico. En algunos casos, los cerdos presentan las orejas caídas por una infección en el oído medio.

Por su parte, las cerdas infectadas (sin inmunidad previa) pueden sufrir **abortos** debido a la fiebre y a la enfermedad sistémica.

**Figura 7**  
Forma aguda y sobreaguda de App.



Fuente: Cedida por Xavier Gaset, veterinario en Cooperativa d'Ivars.

**Figura 8**

Tejido pulmonar hemorrágico y friable, necrosis hemorrágica focal en un pulmón de un animal con aislamiento posterior de serotipo 9/11.



Fuente: Cedida por Lali Coma Feliu.

**Figura 9**

Pleuritis fibrinosa.



Fuente: Cedida por Jordi Soler.

##### 1.4.2. Forma crónica

Los brotes agudos de App pueden convertirse en crónicos, bien sea porque el tratamiento o las medidas preventivas no pueden controlar completamente la infección o por la presencia de infecciones debidas a serotipos de virulencia intermedios.

Suele aparecer en animales adultos, normalmente a **mitad o finales de cebo**. Los síntomas más frecuentes son: tos variable, leve apatía, anorexia y disminución de la tasa de ganancia de peso. Además, los animales afectados presentan una neumonía caracterizada por respiración abdominal debido a una pleuritis muy dolorosa.

En algunos casos puede seguir causando brotes agudos ocasionales. La mortalidad en su forma crónica se sitúa sobre el 1-5% y la morbilidad es muy variable.

#### 1.5. Lesiones

##### 1.5.1. Macroscópicas

Las lesiones por App **se encuentran principalmente en el tracto respiratorio**.

La tráquea y los bronquios pueden contener un exudado mucoso sanguinolento y espumoso. En las necropsias de cerdos de **casos agudos y sobreagudos**, a la apertura de la

**Figura 10**

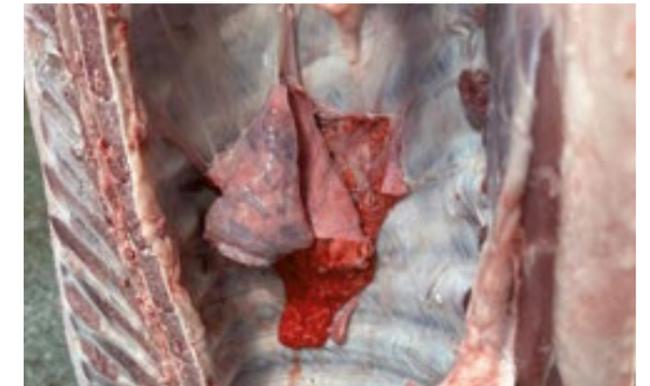
Pleuritis parcialmente resuelta en un caso crónico de App.



Fuente: Cedida por Lali Coma Feliu.

**Figura 11**

Adherencias intercostales en un caso crónico de App.



Fuente: Cedida por Lali Coma Feliu.

cavidad torácica, se observa tejido pulmonar hemorrágico y friable, necrosis **hemorrágica focal** (Fig. 8), edema del septo interlobular pulmonar, exudado fibrinoso amarillo-rojizo en superficie pleural (sobre todo en el lóbulo diafragmático, donde puede llegar a ocupar hasta el 50 % en casos graves), acompañados de **pleuritis fibrinosa** (Fig. 9) y pericarditis.

Las lesiones en los pulmones son firmes y de color púrpura.

Las lesiones de los casos crónicos se suelen observar en el matadero y las más frecuentes son: **pleuritis** parcialmente resuelta (Fig.10), con **adherencias** costales (Fig.11), persistencia de pericarditis fibrinosa, inflamación y hemorragia de los nódulos linfáticos bronquiales y lesiones fibróticas en los lóbulos diafragmáticos de color grisáceo. Aunque en la mayoría de los casos las lesiones están limitadas a la cavidad torácica, ocasionalmente se puede observar también peritonitis fibrinosa, meningoencefalitis purulenta, endocarditis ulcerosa, artritis y osteomielitis.

##### 1.5.2. Microscópicas

Histológicamente, en las secciones pulmonares, se observan múltiples focos de necrosis rodeados por una intensa reacción inflamatoria mixta (polimorfonucleares,



neutrófilos, macrófagos y linfocitos), zonas multifocales con hemorragia y presencia de fibrina en el interior de los alvéolos (**neumonía fibrinohemorrágica necrotizante**).

En otras zonas sin necrosis pulmonar, se observa un infiltrado intenso de neutrófilos en la luz de los bronquios, bronquiolos y alvéolos (bronconeumonía catarral purulenta).

También se observa fibrina en la superficie pleural (**pleuritis fibrinosa**) de forma multifocal.

Si el proceso evoluciona hacia la cronicidad, tiene lugar la proliferación de tejido de granulación alrededor de las zonas de necrosis, que resultan posteriormente limitadas por una cápsula de tejido conectivo. Estas lesiones contienen un elevado número de microorganismos, lo que conlleva un estado de animales portadores crónicos; en ellos, puede tener lugar una exacerbación de los síntomas y la aparición de complicaciones debidas a la intervención de otros microorganismos oportunistas. En esta fase aparecen exudados purulentos en bronquios y bronquiolos y si no se produce la reabsorción del exudado fibrinoso pleural, este evoluciona hacia la fibrosis. En los ganglios linfáticos regionales se observa linfadenitis purulenta.

### 1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la pleuroneumonía porcina se fundamenta en los **signos clínicos**, las **lesiones post mortem** típicas (causadas en gran parte por las toxinas producidas) y el **serotipado**.

**El serotipado es de gran interés, ya que resulta esencial para elegir la vacuna más adecuada en una estrategia preventiva.**

Existen diferentes pruebas diagnósticas para demostrar la infección por App: aislamiento, PCR, serología e inspección en matadero.

#### 1.6.1. Aislamiento bacteriano

Se realiza a partir de tejido pulmonar con lesiones, muestra de elección, hisopo o exudado nasal y fluidos respiratorios de animales no tratados con antibióticos. **Aislar en cultivo la bacteria permite realizar antibiogramas y la identificación por PCR del serotipo implicado.** En caso de no existir una vacuna comercial adecuada, existe la posibilidad de producir una vacuna autógena. La tasa de aislamiento bacteriano es baja en los casos crónicos o en animales tratados con antibióticos, así como en muestras de matadero.

#### 1.6.2. Técnicas moleculares (PCR)

Los laboratorios de diagnóstico veterinario cada vez utilizan más las técnicas moleculares. Se realiza a partir de aislados bacterianos obtenidos de tejido pulmonar, nasal, traqueobronquial o de tonsilas o hisopos de tonsilas. La técnica PCR permite detectar el genoma de la bacteria cuando los cerdos han sido tratados con antibióticos aunque no es posible realizar un aislamiento bacteriano. La PCR identifica y diferencia los genes que contienen el código de las toxinas y los genes específicos de los distintos serotipos.

Sin embargo, esta técnica aún no permite diferenciar cepas del serotipo 9 de las del 11. En este caso, tienen la ventaja de evitar las reacciones cruzadas de algunos aislados de App al utilizar serotipados tradicionales.

#### 1.6.3. Serología

Se puede llevar a cabo por medio de suero o fluidos orales. **La serología es el método preferido y más rentable para el control del App.** Se usa tanto para el diagnóstico como para la gestión y la erradicación de serotipos virulentos de App. De hecho, la serología es la herramienta más eficaz para detectar infecciones subclínicas de App (Pomorska-Mól *et al.*, 2022).

Existen dos tipos de **pruebas serológicas**:

1. Detectan los anticuerpos frente a ApxIV y por lo tanto, no diferencian entre serotipos de App. Es un test de bajo coste, útil para monitorizar granjas libres de App, pero con menor utilidad en las que se sabe que están infectadas. Se suele utilizar para realizar seroperfiles (conocer el momento de la infección) y para demostrar una seroconversión (dos muestras separadas 21-28 días, la primera en la aparición de signos clínicos). Es muy útil para determinar si la reposición que llega a la cuarentena es positiva o no a App.
2. Detectan los anticuerpos frente a grupos de serotipos, basadas en los lipopolisacáridos. Son pruebas sensibles y específicas, pero el coste aumenta al realizarlas para varios serotipos. Se suelen orientar a los serotipos más importantes y virulentos.

Para ambos tipos existen **kits comerciales ELISA**.

#### 1.6.4. Inspección de pleuritis en el matadero y lesiones pulmonares

Tal y como afirma Dottori (2013), el matadero es un punto útil para la recogida de datos sobre el estado sanitario de la granja y una valiosa herramienta para la monitorización del efecto de las medidas de control.

Las lesiones pleurales crónicas se suelen detectar en el matadero debido a que la resolución de una pleuritis puede demorar 3 meses o más y muy a menudo no termina antes del sacrificio.

Las lesiones pleurales cráneo-ventrales están muy asociadas a lesiones compatibles con neumonía enzoótica, mientras que las **dorso-caudales** se consideran sugestivas de la recuperación de una pleuroneumonía (Christensen y Enoe, 1999).

El sistema de evaluación de pleuritis en matadero (SPES) presenta cinco posibles puntuaciones en función de la extensión y la localización de las adherencias intercostales, pleurales y diafragmáticas (ver Apdo. 5.2.) (Dottori, 2013).

### 1.7. Prevención, control y tratamiento

Las estrategias de control dependen del sistema de manejo de cada granja. Un manejo de partos por bandas, con

producción en sitios separados y un flujo "todo dentro/ todo fuera", es el que ofrece mejores oportunidades para el control. Por el contrario, el mayor desafío lo presentan los ciclos cerrados grandes y continuamente ocupados.

En términos generales, el **control de la infección por App se basa en la vacunación y en la utilización de antibióticos inyectables (sensibles en los antibiogramas)**, dado que, cuando los animales tienen síntomas, ni comen ni beben. En este punto, es importante considerar que los tratamientos antibióticos no impiden en ningún caso la infección.

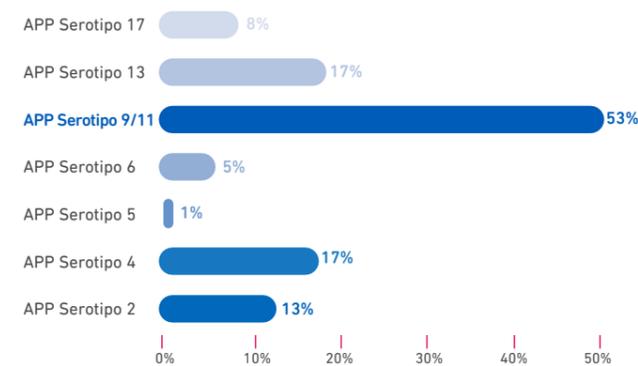
Por otro lado, **App se puede controlar o minimizar con aspectos de manejo y de bioseguridad**:

- Entrada de reproductores negativos a App y medidas de estricta cuarentena, al menos durante 9 semanas.
- Aplicar un flujo de cerdos con el sistema "Todo dentro- Todo fuera" estricto.
- Evitar la mezcla de animales de distintos orígenes o edades.
- **Medicina preventiva: programa de vacunación frente a App.**
- Ambiente: mejora de la calidad del aire y de la ventilación, temperatura óptima, reducción de la densidad de población y limpieza y desinfección estrictas (es altamente sensible a los desinfectantes utilizados en las granjas).
- Controlar otros microorganismos que pueden facilitar o empeorar la infección por App (Aujesky, *M. hyopneumoniae*, etc.).

El uso de autovacunas es la única solución en el caso del fallo de eficacia de las vacunas comerciales. En España, tal y como muestra la Fig. 12, **el 53 % de las autovacunas producidas por Exopol incluyen el serotipo 9/11.**

Figura 12

Autovacunas producidas frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae* en los últimos 3 años.



Fuente: Exopol

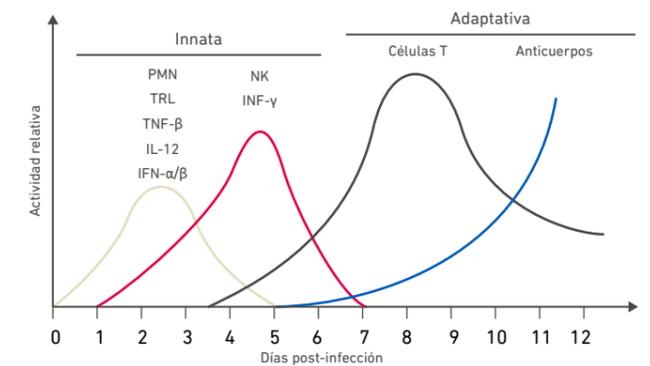
El uso de autovacunas está permitido a nivel legislativo, pero, **para su prescripción, se tiene que poder demostrar ante la Administración que las vacunas comerciales son ineficaces en la granja**; es decir, que no hay ninguna vacuna comercial con el serotipo aislado en este caso.

## 2. Inmunología

La respuesta inmunitaria se activa cuando los microorganismos traspasan las distintas barreras y se enfrentan al sistema inmunitario. Un **sistema de defensa mediado por las respuestas secuenciales y coordinadas de la inmunidad innata y la adaptativa**. Estas se desencadenan gracias a que las células del sistema son capaces de comunicarse entre sí (Elsevier Connect, 2020). Esta activación y comunicación se da gracias a mediadores proteicos llamados **citoquinas** (interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (INF), etc.) (Fig. 13).

Figura 13

Respuesta inmunitaria a la infección.



Fuente: Zimmerman *et al.*, 2019

La **inmunidad innata** (también llamada inmunidad natural) es esencial para proteger contra los microorganismos en las primeras horas o días siguientes a la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas (Elsevier Connect, 2020). Estas barreras forman la primera línea de defensa de la respuesta inmunitaria, pero a diferencia de la inmunidad adquirida, no tiene memoria ni registro de los antígenos extraños específicos y no ofrece ninguna protección constante frente a una futura infección (Delves, 2021).

En la inmunidad innata participan barreras de naturaleza: anatómica como la piel, mucosas y células, fisiológica como los reflejos, temperatura y pH o bioquímica como enzimas, células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos), eosinófilos, basófilos, mastocitos, células NK, diferentes citoquinas y proteínas (sistema del complemento); que proporcionan protección antimicrobiana, reclutan células T a través del proceso inflamatorio y activan la respuesta inmunitaria adaptativa o adquirida. Las NK y los macrófagos tienen una función doble: respuesta innata para atacar a las células infectadas y producir citoquinas para ayudar a la activación de la inmunidad adquirida.



En la respuesta inmunitaria adquirida (también llamada **inmunidad específica o adaptativa**) intervienen: los linfocitos (células B y células T), las células dendríticas, las citoquinas, el sistema del complemento y los anticuerpos. Estos componentes aprenden la mejor forma de atacar a cada antígeno y comienzan a desarrollar una memoria específica respecto a ese antígeno. Los linfocitos B y T trabajan de forma coordinada y secuencial para conseguir la máxima eficacia (BioTech, 2021).

Los **linfocitos T** se desarrollan a partir de células madre en la médula ósea y a continuación se dirigen al timo, donde maduran y aprenden a distinguir los antígenos propios de los ajenos. Los linfocitos T maduros se almacenan en los órganos linfáticos secundarios (los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, el apéndice y las placas de Peyer en el intestino delgado) y circulan por el torrente sanguíneo y en el sistema linfático. Después de su primer encuentro con una célula infectada o anómala, se activan y comienzan a buscar ese tipo particular de células. Por lo general, para ser activados, requieren la ayuda de otras células inmunitarias (células dendríticas), que capturan, procesan y presentan los antígenos de las células infectadas o anómalas a los linfocitos T.

Entonces, los linfocitos T se multiplican y se especializan en:

- **Citotóxicos (LTCD):** se adhieren a los antígenos presentes en las células infectadas por microorganismos intracelulares o en las células anómalas. A continuación, destruyen estas células perforando su membrana e inyectando enzimas en su interior. Por lo tanto, son los encargados de las funciones efectoras de la **inmunidad celular**. Son tan específicos en sus funciones letales que son capaces de destruir a la célula diana sin afectar a las células vecinas no infectadas. Se les llama comúnmente CD8+ por la presencia del receptor de membrana CD8.
- **Cooperadores (Th):** ayudan a otras células inmunitarias, sobre todo mediante la secreción de citoquinas (linfoquinas). Algunos ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos frente a antígenos extraños y otros ayudan a activar los linfocitos T citotóxicos o los macrófagos.

Los **linfocitos B** se forman en la médula ósea. Su superficie presenta receptores específicos (receptores) a los que los antígenos se pueden adherir. Pueden aprender a reconocer un número casi ilimitado de diferentes antígenos.

El objetivo principal de las células B es producir anticuerpos, que marcan un antígeno (microorganismos extracelulares o toxinas) para que reciba un ataque o lo neutralizan directamente.

En este tipo de respuesta, se produce un ataque por parte de los componentes del sistema inmunitario (anticuerpos y proteínas del sistema del complemento) y no de las células directamente, y por eso se denomina **inmunidad humoral**.

Las células B también pueden presentar antígeno a las células T que, a continuación, se activan.

Cuando un linfocito B se encuentra con un antígeno, empieza a madurar para convertirse en una célula plasmática o en un linfocito B de memoria. Posteriormente, las **células plasmáticas** liberan anticuerpos (también llamados **inmunoglobulinas** o Ig). Los anticuerpos protegen el organismo de las siguientes maneras (Delves, 2021):

- Ayudan a las células a ingerir antígenos.
- Inactivan sustancias tóxicas producidas por las bacterias.
- Atacan directamente a las bacterias y a los virus.
- Evitan que bacterias y virus se adhieran a las células y las invadan.
- Activan el sistema del complemento, que tiene muchas funciones inmunitarias y ayudan a ciertas células, como las células NK a destruir las células infectadas o las cancerosas.

Los anticuerpos se adhieren al antígeno para cuyo reconocimiento han sido formados y forman un inmunocomplejo (el complejo anticuerpo-antígeno) donde se ajustan perfectamente el uno al otro. Los **anticuerpos son esenciales** para combatir ciertos tipos de infecciones bacterianas y fúngicas. Del mismo modo, ayudan a combatir las infecciones víricas.

La **inmunidad específica** se adquiere de dos formas:

- De **forma activa:** se establece cuando el sistema inmunitario toma contacto con el antígeno, lo cual puede darse de manera natural, a través de una infección, o artificial, por medio de la administración de vacunas.
- De **forma pasiva:** se trata de la transferencia a un individuo de la inmunidad que se desarrolló en otro. Esto sucede de manera natural, cuando los anticuerpos pasan de la madre a su descendencia a través de la placenta, el calostro y la leche. Debido a que el individuo no formó esos anticuerpos a través de su propio sistema inmunitario, únicamente lo protegerán hasta que, en función de su vida media, estas proteínas sean metabolizadas y desaparezcan.

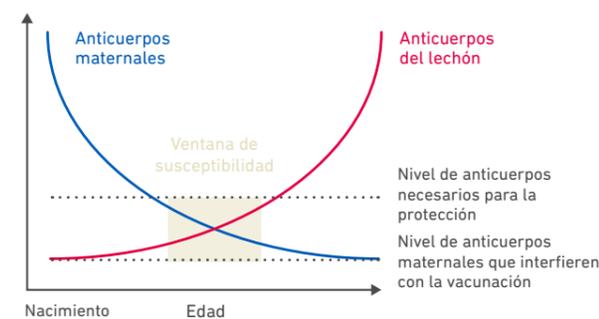
Existen dos tipos de respuesta inmunitaria:

- **Respuesta primaria:** en la primera exposición a un agente extraño (sensibilización) la respuesta es débil y disminuye con rapidez. Esta respuesta no es inmediata y requiere expansión clonal, lo que dará origen a dos tipos de células: células efectoras y células de memoria (T y B). En esta respuesta, el anticuerpo que se produce principalmente es el M (IgM). Al desaparecer el antígeno, las células efectoras mueren por apoptosis (muerte celular programada) y sobreviven únicamente las células de memoria.
- **Respuesta secundaria:** en la segunda exposición al mismo agente, la respuesta que se origina es más intensa, más rápida, específica y duradera, lo que pone de manifiesto la existencia de una memoria inmunológica.

En esta respuesta el anticuerpo que se produce principalmente es el G (IgG), pero también pueden aparecer IgA o IgE. Las exposiciones subsecuentes sólo producen un pequeño incremento en la respuesta, la cual llega a un límite (respuesta autolimitada).

En los cerdos y en los demás animales de producción se sigue el mismo patrón a nivel inmunológico. Al nacimiento del lechón, este tiene su propia inmunidad innata y además, recibe inmunidad pasiva materna (su principal forma de defensa). A medida que la inmunidad materna va desapareciendo, la inmunidad adquirida del animal va incrementando hasta convertirse en su principal mecanismo de defensa. **Es entre la bajada de la inmunidad pasiva materna y la subida de la inmunidad adaptativa que el animal se encuentra en la denominada ventana de susceptibilidad** (Fig. 14). En este momento, el animal no tiene aún el sistema inmunitario lo suficientemente fuerte para defenderse frente a infecciones, pero no se le deben suministrar vacunas debido a las interacciones con los anticuerpos maternos.

**Figura 14**  
Ventana de susceptibilidad.

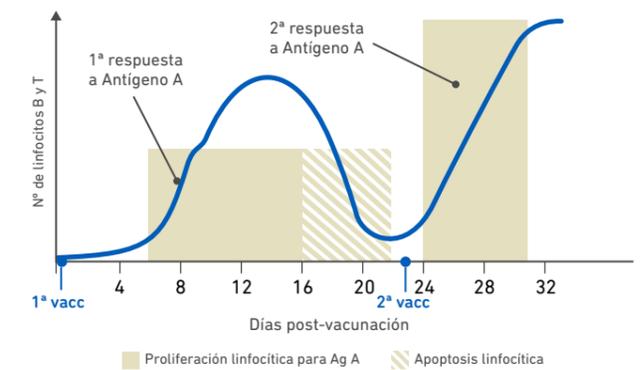


Fuente: Adaptación LIVISTO España

### LAS VACUNAS SE UTILIZAN PARA REFORZAR EL SISTEMA INMUNITARIO Y PREVENIR EL RIESGO Y LA GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES, DE MANERA QUE IMITAN A LOS VIRUS Y A LAS BACTERIAS QUE LAS CAUSAN.

Cuando se inicia una vacunación, se induce la proliferación del sistema inmunológico como respuesta al antígeno que se está introduciendo al animal. Esta proliferación disminuye y acaba sucediendo una apoptosis de estos linfocitos específicos que se sintetizan. Posteriormente a este declive, generalmente, se administra una segunda dosis de refuerzo de la vacuna, para incentivar la proliferación de linfocitos y asegurar un nivel de inmunidad adecuado (Fig. 15).

**Figura 15**  
La importancia del efecto booster de la segunda dosis.



Fuente: Zimmerman et al., 2019

El umbral de inmunidad del rebaño alude a la proporción mínima de individuos inmunizados en una población que es necesaria para alcanzar una disminución en la incidencia de la infección, atribuible a la inmunidad adquirida mediante la infección y/o la vacunación.

## 3. Vacunación frente a App

El cada vez más restrictivo uso de antibióticos frente a la prevención de diversas enfermedades bacterianas, entre ellas la pleuroneumonía porcina, hace que el uso de vacunas como método preventivo esté cada vez más extendido. La vacunación contribuye al control de la mortalidad, así como de la prevalencia de la enfermedad y la gravedad de las lesiones.

Con el lanzamiento de SUIVAC APP, actualmente en España se disponen de vacunas comerciales con los serotipos 1, 2, 4, 5 y 9.

Las vacunas comerciales de App se dividen en dos grandes grupos: **vacunas inactivadas** (bacterinas) y **vacunas de toxoides** purificados, aunque últimamente ha aparecido en el mercado una combinación de estos tipos de vacunas (bacterinas + toxinas) (Zhang et al., 2022). Por un lado, las **vacunas inactivadas o bacterinas**, basadas en el agente completo inactivado, dan lugar a una **inmunidad serotipo-específica**, por lo que debe conocerse el serotipo presente en la granja. Los anticuerpos generados por la vacuna se dirigen contra antígenos presentes en el cuerpo de la bacteria. Cuando estos anticuerpos están presentes en los pulmones del animal, se adhieren a las bacterias y tanto los macrófagos alveolares como otras células ingieren y destruyen al App. En ausencia de estos anticuerpos, las células fagocíticas no pueden capturar a las bacterias App, que se reproducen y generan, entre otros productos, las toxinas que causan lesiones.

Por otro lado, existen las **vacunas de toxoides purificados** (ApxI, ApxII y ApxIII), basadas en las **toxinas de App** y a veces, enriquecidas con proteínas de superficie. La protección ofrecida por estas vacunas suele abarcar todos



los serotipos, ya que todas las cepas de App producen una o dos de las toxinas incluidas. Los anticuerpos generados por esta vacuna "neutralizan" las toxinas: evitan que causen lesiones pulmonares y disminuyen los síntomas clínicos (lo cual mejora el rendimiento de los cerdos) pero no reaccionan contra la propia bacteria, que sigue secretando toxinas. Por lo tanto, App todavía puede multiplicarse en los pulmones, pese a que se neutraliza el efecto de las toxinas. De esta manera, **no disminuye la prevalencia de App en la granja.**

Finalmente, existen las **vacunas combinadas: bacterinas** (para serotipos específicos) + **toxoides purificados**. Los anticuerpos producidos son componentes antitoxinas y antibacterinas. Estas vacunas presentan la ventaja de proteger frente a los síntomas clínicos causados por cualquiera de los serotipos de App, ya que:

- Incluyen a los toxoides en su composición.
- Contribuyen al control del crecimiento y reproducción del App cuando el serotipo implicado en el proceso coincide con el presente en la vacuna.

La pleuroneumonía es una enfermedad que normalmente afecta a cerdos en la fase de cebo, fase en la cual se presenta la clínica más grave y donde se producen las mayores pérdidas económicas. Es por ello que la vacunación de los lechones y/o de las cerdas gestantes es el protocolo idóneo para el control de la enfermedad.

La decisión de vacunar debe evaluarse cuidadosamente; los costes de la mortalidad no deben ser la única consideración, ya que hay casos de App de tipo crónico y subclínico que pueden cursar con bajas mortalidades, pero, en cambio, afectar de manera importante al crecimiento de los animales y a su Índice de Conversión "(IC)".

## LA VACUNACIÓN DE LOS LECHONES Y/O DE LAS CERDAS GESTANTES ES LA HERRAMIENTA IDÓNEA PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD.

Se aconseja la vacunación de los **lechones**, pero no antes de las **6 semanas** de vida para **evitar la interferencia con los anticuerpos maternos**. La segunda dosis debe administrarse 3-4 semanas más tarde.

Los **animales de reposición** deben ser vacunados y revacunados antes de su introducción en la explotación, siguiendo la misma pauta y espacio entre ambas dosis.

La vacunación, mediante dosis de **refuerzo**, de las **madres** ayuda a bajar la prevalencia de App en las granjas. Si bien esta sería la pauta predominante, en aquellos casos en los que fuese necesario una modificación de la misma (por ejemplo, porque los síntomas clínicos aparecen

tardíamente en los cebos), habría que estudiar el momento óptimo de la vacunación mediante un seroperfil transversal que aportase la información sobre el momento del inicio de la infección.

**Es importante tener en cuenta que el proceso de vacunación puede no dar los resultados esperados por varios motivos.** Unos motivos que debemos tener claros para tratar de minimizar los errores y por lo tanto, maximizar la eficacia de este proceso. Independientemente del producto usado, los **problemas más frecuentes** en los procesos de vacunación son los siguientes:

1. La vacuna se administra a los lechones cuando aún tienen el efecto de la inmunidad materna (interferencia materna).
2. La vacuna se administra después de que se haya producido la infección natural (administración tardía).
3. Una manipulación inadecuada de las vacunas y/o del equipo de administración (temperatura, mantenimiento, cambio de agujas, transporte, etc.).
4. La vacuna se administra en un momento productivo inadecuado (por ejemplo, en cerdas lactantes cuando es para gestantes) y/o a una edad no indicada (por ejemplo, a las 4 semanas de vida en lugar de a las 6).
5. La escasa protección cruzada frente a patógenos heterólogos (es muy importante tener en cuenta la ficha técnica de cada producto).
6. Una disfunción o compromiso inmunitario en el momento de la vacunación (inmunosupresión).

Una forma de evaluar la correcta eficiencia de la vacunación del App es mediante la puntuación del estado de los pulmones en el matadero (ver Apdo. 5.2) (Sipos *et al.*, 2021).

El **Reglamento (UE) 2019/6** con su consecuente legislación a nivel español, el Real Decreto 1157/2021, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, dice sobre las vacunas que **"están sujetas a prescripción veterinaria, pero su administración puede ser no supervisada por veterinarios"**.

## 4. SUIVAC APP

**SUIVAC APP** es una vacuna bacteriana inactivada frente a los serotipos 2 y 9 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, con la que se pretende una inmunización activa de cerdos a partir de las seis semanas de edad para reducir la mortalidad, los síntomas clínicos y las lesiones pulmonares causadas por las infecciones causadas por App serotipos 2 y 9.

La principal diferencia con otras vacunas similares recae en que es la única vacuna que **incluye el serotipo 9**. En España, de los 19 serotipos descritos, el 2, el 4, el 9/11, el 13 y el 17 son los más prevalentes (con un 41 % de prevalencia entre el 2 y el 9, figura 5). Además, el 53 % de las autovacunas incluyen el serotipo 9 (tal y como se puede observar en la figura 12).

Los **dos adyuvantes** de **SUIVAC APP** aumentan su efectividad:

- **Saponinas:** Estimulantes y potenciadoras de la inmunidad celular.
- **Emulsigen®:** Estimula la inmunidad humoral y mejora la jeringabilidad de la vacuna.

Los títulos de anticuerpos frente a estos dos serotipos se mantienen **hasta 22 semanas** después de completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Actualmente ninguna vacuna frente a App confiere una **inmunidad tan duradera**.

A diferencia de otras vacunas de App comercializadas en España, SUIVAC APP **se puede utilizar durante la gestación**.

Por último, SUIVAC APP es la única vacuna autorizada en España cuya ficha técnica (SPC) incluye y documenta cierta **inmunidad cruzada** frente a los serotipos **6, 7 y 11** (ver Apdo. 6).

## SUIVAC APP ES LA ÚNICA VACUNA QUE PROTEGE FRENTE AL SEROTIPO 9, CON UNA DURACIÓN DE INMUNIDAD DE 22 SEMANAS EN LECHONES Y CERDAS GESTANTES, ADEMÁS DE DOCUMENTAR INMUNIDAD CRUZADA CON OTROS SEROTIPOS DE APP.

### 4.1. Composición

SUIVAC APP está compuesta por:

#### Inmunógenos:

- Dos serotipos de App inactivados: 2 y 9
- Que expresan 3 toxoides:
  - ApxI (App 9)
  - ApxII (App 2 y 9)
  - ApxIII (App 2)

#### Adyuvantes:

- Saponinas
- EMULSIGEN®



**La presencia de los toxoides ayuda a reducir los síntomas clínicos en caso de presencia de serotipos no cubiertos por la vacuna.**

### 4.2. Inmunidad

La inmunidad se desarrolla dentro de las 3 semanas después de la primera dosis. Los títulos de anticuerpos elevados se mantienen hasta 22 semanas después de completar el ciclo de vacunación de dos dosis, con lo cual, cubre toda la vida productiva del cerdo y se evitan así reinfecciones al final del engorde. En las cerdas, la inmunidad persiste hasta la siguiente gestación, así se cubre por completo el ciclo reproductivo.

### 4.3. Emulsigen® y saponinas

Los **adyuvantes** son sustancias que, incorporadas al antígeno, mejoran el rendimiento de las vacunas porque aumentan la inmunogenicidad de los antígenos para así poder reducir la cantidad de antígeno y el número de inmunizaciones necesarias.

Además, promueven la inducción de inmunidad en las mucosas y potencian la inmunidad celular, lo cual aumenta los títulos de anticuerpos funcionales. Pueden ser inmunoestimulantes al dirigir la respuesta inmunitaria hacia respuestas más humorales.

**SUIVAC APP** contiene, como adyuvantes, las **saponinas** y el **EMULSIGEN®**. Cada uno de ellos tiene unas funciones específicas que confieren ciertas características a la vacuna.

#### EMULSIGEN®

Es un **adyuvante único y patentado** de aceite en agua, el primero que se aprobó en la USDA (Departamento de Agricultura de Estados Unidos).

La tecnología utilizada en su fabricación **reduce los efectos secundarios indeseables** asociados con otros adyuvantes de aceite en agua, al mismo tiempo que provoca una **respuesta inmunitaria rápida, fuerte y persistente**, ya que tiene el potencial de provocar niveles más altos de anticuerpos, un inicio más rápido de la inmunidad y una mayor protección con una sola dosis de vacuna en comparación con los adyuvantes convencionales a base de aluminio.

Los adyuvantes emulsionados de aceite en agua actúan formando un depósito móvil de antígeno que puede dirigirse a las células efectoras inmunitarias. El efecto de depósito con liberación lenta de antígeno **mejora la presentación** del mismo, lo que proporciona una mejora significativa de la respuesta inmunitaria y la eficacia de la vacuna.

Contiene gotas de aceite de tamaño micrométrico uniformemente dispersas en agua que aseguran la máxima **estabilidad** de la emulsión, una menor viscosidad y una excelente **jeringabilidad** que garantiza facilidad de uso. Estas gotas de aceite también aumentan el área de superficie disponible para los antígenos, lo que reduce la cantidad de aceite necesaria en la vacuna final.

Se puede mezclar con el antígeno a cualquier temperatura y usando solo una mezcla suave (sin homogeneización). Este proceso **potencia la inmunogenicidad** del producto terminado y mejora el perfil de seguridad de la vacuna. EMULSIGEN® está libre de ingredientes de origen animal (Phibro Animal Health Corporation, 2017).

#### SAPONINAS

Las saponinas confieren la capacidad de **estimular el sistema inmunitario mediado por células, así como de aumentar la producción de anticuerpos**, con la ventaja de que se necesita una dosis baja para su actividad. También inducen una fuerte respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8 + y potencian la respuesta a los antígenos de las mucosas (Rajput *et al.*, 2006).



**4.4. Especies de destino**

**Porcino: lechones, cerdas y cerdas nulíparas.**

Es importante recordar que la transmisión vertical se considera un punto clave para el control de la pleuroneumonía en las granjas afectadas. Deben vacunarse únicamente animales sanos y **su uso no está recomendado durante la lactancia ni después de las 2 semanas previas a la fecha del parto.**

**4.5. Posología y pautas vacunales**

**4.5.1. Posología**

La dosis de la vacuna es de **2 ml** por animal, independientemente de la edad, el sexo y el peso corporal. La vacunación primaria consiste en la administración de **2 dosis, separadas por 3-4 semanas, mediante inyección intramuscular** profunda en el cuello detrás de la oreja.

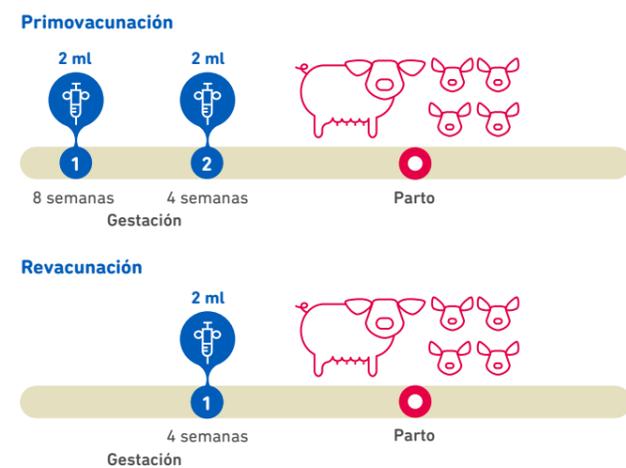
Los animales deben vacunarse **a partir de las 6 semanas de edad** y revacunarse a las 3-4 semanas.

**Primovacuna:** La vacunación primaria en cerdas gestantes y nulíparas debe realizarse entre las 8 y 4 semanas antes del parto esperado.

**Revacunación:** Se lleva a cabo una única revacunación 3-4 semanas antes de la fecha prevista del parto y está destinada a estimular los títulos de anticuerpos en cerdas gestantes y nulíparas. Estos anticuerpos son transferidos a la descendencia a través del calostro.

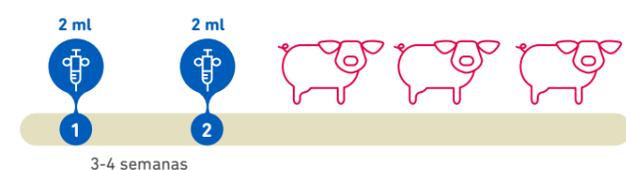
**4.5.2. Pautas vacunales en España**

**Figura 16**  
Pauta vacunal en cerdas gestantes y nulíparas con SUIVAC APP.



Fuente: LIVISTO

**Figura 17**  
Pauta vacunal en lechones y cerdos de cebo con SUIVAC APP.



Fuente: LIVISTO

**4.6. Inmunidad cruzada**

SUIVAC confirma y documenta en su ficha técnica cierto grado de inmunización cruzada para los serotipos **6, 7 y 11** después de la exposición en lechones de 6 a 10 semanas. Esto es debido a que algunos serotipos comparten idénticas cadenas-O de LPS (lipopolisacáridos típicos de la pared celular) en la superficie celular. Para más información, consultar al Apdo. 1.1.

**5. Prueba de campo**

**5.1. Prueba 1. Eficacia y rendimiento productivo (Dinamarca, 2018)**

Para demostrar la eficacia de **SUIVAC APP** se realizó un estudio propio, "Vets on the APP vaccine: Good protection and improved production results in practice", desde el otoño de 2017 hasta el otoño de 2018 en Dinamarca, con un total de 2.560 madres y sus respectivos lechones (50.000 aproximadamente).

El objetivo del estudio fue determinar si la vacuna, cuando se utiliza correctamente, puede proporcionar una cobertura total contra todas las cepas de App encontradas en las granjas hasta la venta o el sacrificio.

En los casos en los que se vacunó previamente, el objetivo fue también determinar la equivalencia en los resultados de **SUIVAC APP** con la vacuna utilizada anteriormente. Los datos utilizados provienen de las condiciones prácticas de tres granjas danesas afectadas por problemas de enfermedades pulmonares causadas por App. Los resultados de las vacunaciones se evaluaron sobre la base de los resultados de producción durante 6 meses. Se compararon la mortalidad, la ganancia media diaria y la conversión alimenticia antes y durante el periodo de vacunación.

Los protocolos de vacunación utilizados fueron (tabla 2):  
1. Cerdas gestantes, vacunación 6 y 3 semanas antes del parto; lechones a las 6 y 9 semanas de vida.

- 2. Sin vacunación de cerdas, pero con vacunación básica de cerdas jóvenes antes de introducirlas en el lote de cerdas. Vacunación de todos los cerdos en sección de ambiente controlado a las 6 y 9 semanas.
- 3. Cerdas que recibieron la vacunación básica con la otra vacuna en el momento de la reinfeción en el primer trimestre de 2017: sin vacunación con SUIVAC APP, jóvenes vacunadas con la otra vacuna en el momento de la compra.

Los cerdos de las secciones 1 y 2 de ambiente controlado vacunados con **SUIVAC APP** de acuerdo con el mismo calendario que los otros lotes que fueron vacunados con la otra vacuna, es decir, 2 + 4 semanas después del destete:

- 1. Cerdos en sección de ambiente controlado en propiedad de cerdas + mayoría en propiedad separada. Venta de destetados a 30 kg.

**Tabla 2**  
Protocolos de vacunación usados en las 3 granjas de la prueba realizada en Dinamarca.

	Granja 1	Granja 2	Granja 3
Nº de cerdas	610	550	1400
Estatus sanitario	AR+PRRS US +Ap2+Ap15	AR+Myc+PCV2 +Ap2+Ap5	Myc+Ap2+Ap6+Ap12
Otra vacunación de APP	Vacunación con Ap2	Ninguna	Vacunación para Ap2+5+6 Programa vac. atípico
Forma de manejo	2 localizaciones	2 localizaciones	Multisitio
Programa vacunal	1*	2**	3***

**Tabla 3**  
Resultados en la granja 1.

GRANJA 1	Unidad de destete		
	7 kg a 30 kg		
Informe de eficacia	Ganancia diaria Gramos	Consumo de pienso Unidades de pienso / kg de ganancia	Edad a los 30 kg Días
Otra vacuna APP	386	1,92	91
<b>SUIVAC APP, lote 1</b>	<b>475</b>	<b>1,63</b>	<b>80,7</b>
<b>SUIVAC APP, lote 2</b>	<b>443</b>	<b>1,89</b>	<b>81,9</b>
<b>SUIVAC APP, lote 3</b>	<b>469</b>	<b>1,56</b>	<b>81,1</b>

Fuente: Kirsten Damgaard.

- 2. Cerdos en la sección de ambiente controlado de 7 a 50 kg en propiedad de cerdas. Finalizadores de 50 kg en propiedad separada.
- 3. Cerdos en la sección de ambiente controlado en propiedad de cerdas + 5 propiedades separadas. Esto incluye 2 sitios con cerdos en ambiente controlado + finalizadores y 1 sitio con finalizadores en el estudio.

Los resultados en las tres granjas fueron muy buenos.

**Granja 1 (tabla 3)**

Se observó una marcada mejora en la ganancia media diaria, la conversión alimentaria y la mortalidad durante los tres trimestres en los que se administró la vacuna **SUIVAC APP**. Hubo un aumento de 57 a 89 gramos en la ganancia diaria, que corresponde a un aumento del 15 al 23 %.

El **consumo de pienso** se redujo durante el periodo hasta en **0,36** unidades de alimento por kilogramo de ganancia. La **mortalidad** se redujo en **1,4 puntos** porcentuales y según el propietario, desaparecieron todas las muertes agudas por pleuroneumonía. Anteriormente, los cerdos morían de forma aguda entre los 25 y los 30 kg a pesar de la vacunación. Solo se detectó App serotipo 2 a partir de aislados de pulmón. En la visita inicial a la granja y antes de iniciar la vacunación, se aisló App serotipo 15 del pulmón de un cerdo que había muerto de forma aguda.

**Tabla 4**  
Resultados en la granja 2.

GRANJA 2	Unidad de destete		
	7 kg a 55 kg		
Informe de eficacia	Ganancia diaria Gramos	Consumo de pienso Unidades de pienso / kg de ganancia	Edad a los 30 kg Días
Del 1 en. al 30 jun. del 2017	556	2,05	82
Del 1 jul. al 30 sept. del 2017	499	2,22	91
Del 1 oct.m al 31 dic. del 2017	445	2,44	94
<b>SUIVAC APP, 1</b>	<b>540</b>	<b>2,29</b>	<b>81</b>
<b>SUIVAC APP, 2</b>	<b>507</b>	<b>2,16</b>	<b>84</b>

GRANJA 2	Unidad de acabado	
Informe de eficacia	>55 kg	Consumo de pienso Unidades de pienso / kg de ganancia
Antes de la vacunación, 1	892	3,31
Antes de la vacunación, 2	978	2,95
<b>SUIVAC APP</b>	<b>880</b>	<b>3,21</b>

Fuente: Kirsten Damgaard.

**LA VACUNACIÓN CON SUIVAC APP PUEDE CONTROLAR LA INFECCIÓN POR APP TANTO CON SEROTIPO 2 COMO CON SEROTIPO 15.**



**Granja 2 (tabla 4)**

La motivación para iniciar la vacunación fue que, durante los últimos dos trimestres de 2017, hubo un deterioro en la ganancia diaria, la conversión alimenticia y los días a 30 kg en las secciones de ambiente controlado. La mortalidad fluctuó, pero, en general, fue demasiado alta durante todos los periodos. Durante el periodo de vacunación, la ganancia en la sección de ambiente controlado aumentó hasta 95 gramos, lo que corresponde a un aumento del 21 %. El consumo de pienso cayó hasta 0,21 unidades por kilogramo de ganancia. La mortalidad se mantuvo excesivamente alta, pero, según el propietario, no hubo muertes agudas por pleuroneumonía. Una revisión del registro de muertes mostró que la altísima mortalidad en el primer trimestre con vacunación se debió a que el agua no se había abierto después de la medicación a través del suministro de agua. Esto había provocado una intoxicación aguda por sal entre los cerdos y había provocado



muchas muertes. En cuanto al motivo del inicio de la vacunación, se puede concluir que la producción mejoró con la vacunación. Sin embargo, otros factores, además de la pleuroneumonía, afectaron los resultados productivos. Los cerdos permanecieron en la sección de ambiente controlado hasta los 55 kg, lo que significó que la densidad de población fue demasiado elevada en la parte final del periodo en la sección de ambiente controlado. Esto tuvo un efecto adverso en el bienestar de los cerdos y fue un factor que contribuyó a impedir la explotación de todo el potencial de la vacuna. Los errores de manejo, como olvidar abrir el agua después de medicar, redujeron las oportunidades de disminuir la mortalidad en la granja.

**Conclusiones**

**LA GANANCIA DE PESO AUMENTÓ EN LA SECCIÓN DE AMBIENTE CONTROLADO, PERO LA MORTALIDAD PERMANECIÓ SIN CAMBIOS**

**Granja 3 (tablas 5 y 6)**

Los animales se volvieron a infectar con serotipo 2 en el invierno de 2016/17. En esta granja, se compararon tres cuartos en los cerdos habían sido vacunados con otra vacuna App con dos salas en las que habían sido vacunados con **SUIVAC APP**. Se incluyen los resultados de dos secciones de ambiente controlado (A y B), junto con dos secciones de acabado asociadas.

Se ha omitido el parámetro "consumo de alimento" porque no se pudo medir de manera uniforme en todos los grupos ni en todos los trimestres. En el rebaño A no se observaron diferencias en la ganancia diaria entre los dos grupos en la sección de ambiente controlado. La mortalidad fue ligeramente superior en 0.3 puntos porcentuales. En la unidad de finalización, la ganancia aumentó en 48 gramos, lo que corresponde a un aumento del 5 por ciento, y la mortalidad se redujo ligeramente en 0,4 puntos porcentuales.

En la sección B de ambiente controlado, la ganancia aumentó en 68 gramos, lo que corresponde a un aumento del 15 por ciento, y la mortalidad aumentó en 0,6 puntos porcentuales. En los finalizadores la ganancia se mantuvo sin cambios pero la mortalidad se redujo en 0,8 puntos porcentuales.

**Conclusiones**

**SUIVAC APP CONFIRIÓ UNA BUENA PROTECCIÓN CONTRA APP6 Y APP12, ADEMÁS DE APP2.**

**Tabla 5.** Resultados en la granja 3A.

GRANJA 3	Unidad de destete A
	7 kg a 35 kg
Informe de eficacia	Ganancia diaria Gramos
Control	451
Otra vacuna APP	471
<b>SUIVAC APP</b>	<b>477</b>

GRANJA 3	Unidad de acabado A
	>35 kg
Control	865
Otra vacuna APP	878
<b>SUIVAC APP</b>	<b>926</b>

Fuente: Kirsten Damgaard

**Tabla 6.** Resultados en la granja 3B con dos unidades de acabado.

GRANJA 3	Unidad de destete A
	7 kg a 35 kg
Informe de eficacia	Ganancia diaria Gramos
Control	473
Otra vacuna APP	452
<b>SUIVAC APP</b>	<b>520</b>

GRANJA 3	Unidad de acabado B1
	>35 kg
Control	1033
Otra vacuna APP	1065
<b>SUIVAC APP</b>	<b>1070</b>

GRANJA 3	Unidad de acabado B2
	>35 kg
Control	1022
Otra vacuna APP	994
<b>SUIVAC APP</b>	<b>1119</b>

Fuente: Kirsten Damgaard

Los finalizadores en B2 tuvieron un aumento en la ganancia de 125 gramos, lo que corresponde a un aumento del 13 por ciento, y la mortalidad se redujo en 0,5 puntos porcentuales.

**CONCLUSIONES FINALES**

**SUIVAC APP** tuvo buen efecto sobre la salud y la producción en las tres granjas. La mortalidad general se vio afectada por otras causas, como el manejo (granja 2) y un cambio de alimentación (granja 3), por lo que no se logró la reducción deseada en el porcentaje de bajas. De manera similar, los brotes de PRRS pueden conducir a una mortalidad ocasionalmente más alta (granja 1).

La mortalidad aguda y la sintomatología resultantes de la pleuroneumonía cesaron con la vacunación. El rendimiento (la ganancia y el consumo de alimento) de los lechones mejoró, de manera que se llegó antes al peso objetivo, ya sea comparado con la no vacunación como con la vacunación con otras vacunas comerciales.

Se demostró en el campo que también muestra eficacia con otros serotipos como el 12 y el 15, con los cuales no teníamos inmunidad cruzada descrita con anterioridad.

**5.2. Prueba 2. Lesiones pulmonares en matadero (Italia, 2017)**

En 2017, el equipo técnico de LIVISTO Italia realizó un examen de campo en el que evaluaron dos aspectos, resumidos a continuación:

- 1) Tolerancia en el lugar de la inyección
- 2) Inspección ocular en matadero (evaluación de lesiones pulmonares y pleurales)

**5.2.1. Tolerancia en el lugar de la inyección**

Se determinó que no hubo reacciones adversas en el punto de inyección cuando se administró **SUIVAC APP**.

**5.2.2. Lesiones pulmonares y pleurales post-mortem**

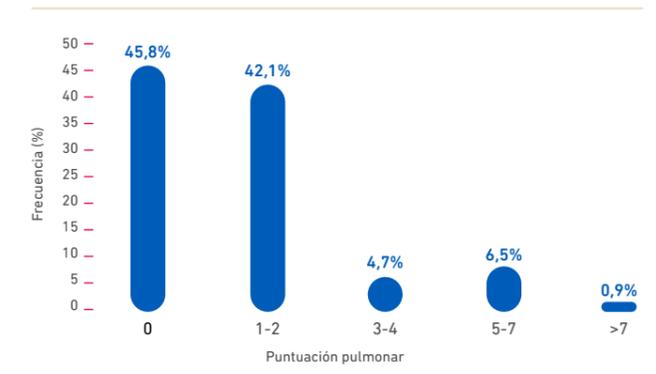
Durante 6 meses, se evaluó la eficacia del producto con inspecciones oculares post-mortem en matadero (pulmonares y pleurales) de animales vacunados con **SUIVAC APP**. Se clasificaron las lesiones de 107 animales mediante el método descrito por Scollo et al. (2017) según su tamaño (siendo 0=ninguna lesión y 7=lesión de gran tamaño), dando como resultado el siguiente gráfico (Fig. 18).

Estos porcentajes, según la clasificación y tamaño de la lesión, sumados a otros parámetros (presencia de abscesos, cicatrización, consolidación y aspecto de la lesión) (Fig.19) determinan una puntuación media en la escala descrita por Scollo et al. en la que se puede representar gráficamente la ubicación de la media de los animales estudiados según su procedencia, comparado con la media de referencia (Fig. 20).

**Conclusión**

Vacunar con **SUIVAC APP** no produce reacciones adversas en los puntos de inyección y reduce significativamente, respecto a la media, el tamaño y gravedad de las lesiones pulmonares y pleurales post-mortem en animales infectados con distintos serotipos de App.

**Figura 18** Porcentajes según la gravedad de la lesión de 107 animales inspeccionados, vacunados con SUIVAC APP.



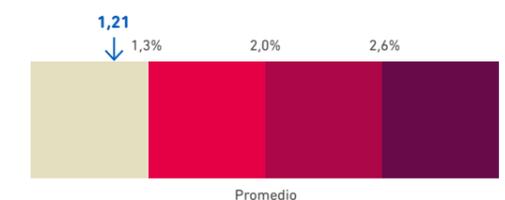
Fuente: Livisto Italia

**Figura 19** Tabla de resultados de la prueba realizada por LIVISTO

Lesiones Pulmonares				
	En la base 24	Nº	%	% leve
Ausencia de lesiones	0	49	45,8%	87,9
Lesiones pequeñas	1-2	45	42,1%	
Lesiones Medianas	3-4	5	4,7%	% Grave
Lesiones grandes	5-7	7	6,5%	7,5
Lesiones muy grandes	>7	1	0,9%	
Puntuación media	1,21			
		Nº tot	% tot	
Abcesos *Umbral del problema = 10%		0	0,0	
Cicatrices (*mediana =12,7%)		14	13,1	
Consolidación (*mediana =0%)		0	0	
Lesión "tablero de ajedrez" (*mediana =1,9%)		6	5,6	

Fuente: Livisto Italia

**Figura 20** Representación gráfica de la ubicación de los animales vacunados con SUIVAC APP (flecha azul) dentro de la distribución de otras empresas italianas muestreadas y su puntuación media (Sistema de Scollo et al. 2017). Los valores se refieren a la media de otoño.



**LA PUNTUACIÓN MEDIA DE LESIONES POST-MORTEM EN ANIMALES VACUNADOS CON SUIVAC APP FUE DE 1,21, SIENDO 2,0 EL PROMEDIO DE TODAS LAS EMPRESAS MUESTREADAS (FIG. 20).**



## 6. Ficha técnica

### 1. Denominación del medicamento veterinario

**SUIVAC APP** emulsión inyectable para porcino.

### 2. Composición cualitativa y cuantitativa

Una dosis de 2 ml contiene:

#### Sustancias activas:

*Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivado, serotipo 2, cepa App2TR98 1,0 - 10,0 U\*

*Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivado, serotipo 9, cepa App9KL97 1,0 - 10,0 U\*

expresando toxoide APXI (de App 9) 1,0 - 10,0 U\*

expresando toxoide APXII (de App 2 y 9) 1,0 - 10,0 U\*

expresando toxoide APXIII (de App 2) 1,0 - 10,0 U\*

\* Una unidad (1 U) corresponde a la cantidad total titulada de anticuerpos detectados con ELISA en suero de ratones vacunados.

#### Adyuvantes:

EMULSIGEN® (emulsión de aceite mineral en agua) 0,36 ml  
Saponina 0,10 mg.

#### Excipientes:

Tiomersal 0,12 mg.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

### 3. Forma farmacéutica

Emulsión inyectable.

Líquido blanco o blanco amarillento.

Durante el almacenamiento se puede formar un sedimento fácilmente suspendible.

### 4. Datos clínicos

#### 4.1 Especies de destino

Porcino (lechones, cerdas y cerdas nulíparas).

#### 4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Inmunización activa de cerdos a partir de las seis semanas de edad para la reducción de la mortalidad, los síntomas clínicos y las lesiones pulmonares causadas por las infecciones de *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 2 y 9.

Establecimiento de la inmunidad: 3 semanas después de la primera vacuna.

Duración de la inmunidad: 22 semanas después de la segunda vacuna.

#### 4.3 Contraindicaciones

Ninguna.

#### 4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

No se dispone de información sobre la eficacia de la vacuna en animales con anticuerpos maternos. Vacunar únicamente a animales sanos.

#### 4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

No procede

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Al usuario:

Este medicamento veterinario contiene aceite mineral. Su inyección accidental/autoinyección puede provocar dolor agudo e inflamación, en particular si se inyecta en una articulación o en un dedo, y en casos excepcionales podría provocar la pérdida del dedo afectado si no se proporciona atención médica urgente. En caso de inyectarse accidentalmente con este medicamento veterinario consulte urgentemente con un médico, incluso si solo se ha inyectado una cantidad muy pequeña, y lleve el prospecto consigo. Si el dolor persiste más de 12 horas después del examen médico, diríjase de nuevo a un facultativo.

Al facultativo:

Este medicamento veterinario contiene aceite mineral. Incluso si se han inyectado pequeñas cantidades, la inyección accidental de este medicamento puede causar inflamación intensa, que podría, por ejemplo, terminar en necrosis isquémica e incluso la pérdida del dedo. Es necesaria atención médica experta, INMEDIATA, a cargo de un cirujano dado que pudiera ser necesario practicar inmediatamente una incisión e irrigar la zona de inyección, especialmente si están afectados los tejidos blandos del dedo o el tendón.

#### 4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Las reacciones adversas a la vacuna incluyen:

#### Lechones y cerdas de engorde:

- El vómito es muy frecuente el día de la vacunación.
- La inapetencia es muy frecuente el día de la vacunación y hasta 3 días después de la vacunación.
- La somnolencia es muy frecuente el día de la vacunación y hasta 3 días después de la vacunación.
- Es muy frecuente la aparición de un ligero edema en el lugar de la inyección al día siguiente de la vacunación.
- La temperatura corporal aumenta frecuentemente hasta 1,8 ° C durante 4-6 horas el día de la vacunación. Algunos de estos síntomas son patognomónicos de una reacción de tipo anafiláctico de gravedad media.

#### Animales reproductores (cerdas y cerdas nulíparas)

- El vómito es muy frecuente el día de la vacunación.
- La inapetencia es muy frecuente el día de la vacunación y durante 1 día después de la vacunación.
- La somnolencia es muy frecuente el día de la vacunación.

- Es muy frecuente la aparición de un ligero edema en el lugar de la inyección el día de la vacunación y durante 1 día después de la vacunación.

- La temperatura corporal aumenta frecuentemente hasta 1,6 °C durante 4 horas el día de la vacunación.

No es necesario ningún tratamiento en caso de las reacciones adversas mencionadas anteriormente. En caso de una reacción anafiláctica debe aplicarse un tratamiento sintomático.

#### 4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

**Gestación:** Puede utilizarse durante la gestación. Su uso no está recomendado después de las 2 semanas antes de la fecha de parto.

**Lactancia:** Su uso no está recomendado durante la lactancia.

#### 4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe información disponible sobre la seguridad y la eficacia del uso de esta vacuna con cualquier otro medicamento veterinario. La decisión sobre el uso de esta vacuna antes o después de la administración de cualquier otro medicamento veterinario se deberá realizar caso por caso.

#### 4.9 Posología y vía de administración

La dosis de la vacuna es de 2 ml por animal, independientemente de la edad, el sexo y el peso corporal. La vacunación primaria consiste en la administración de 2 dosis, separadas por 3-4 semanas, mediante inyección intramuscular profunda en el cuello detrás de la oreja. Los animales deben vacunarse a partir de las 6 semanas de edad.

La vacunación primaria en cerdas gestantes y nulíparas debe realizarse entre las 8 y 4 semanas antes del parto esperado.

Revacunación: Se lleva a cabo una única revacunación de 3 a 4 semanas antes de la fecha prevista del parto y está destinada a estimular los títulos de anticuerpos en cerdas gestantes y nulíparas. Se ha demostrado que este programa de revacunación es seguro; sin embargo, el aumento en el título de anticuerpos no se ha investigado.

#### 4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antidotos), en caso necesario

La administración de una dosis doble no provocó reacciones distintas a las descritas en 4.6 (reacciones adversas).

#### 4.11 Tiempo(s) de espera

Cero días

### 5. Propiedades inmunológicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas inactivadas

- vacuna *Actinobacillus/ Haemophilus*

Código ATC vet: QI09AB07

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

La vacuna contiene la bacteria *Actinobacillus pleuropneumoniae* inactivada. La cepa App2TR98 pertenece al serotipo 2, y expresa la toxina APXIII mientras que la cepa App9KL97 pertenece al serotipo 9 y expresa APXI. Ambas cepas expresan también la toxina APXII. Los animales vacunados desarrollan anticuerpos específicos contra el serotipo 2 y serotipo 9 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Estos anticuerpos se transfieren a la descendencia a través del calostro.

Los títulos de anticuerpos frente a estos dos serotipos se mantienen hasta 22 semanas después de completar el ciclo de vacunación de dos dosis.

**SUIVAC APP** es una vacuna inactivada contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*. La vacuna está destinada a la inmunización activa de lechones a partir de las 6 semanas de edad. Para los serotipos 6, 7 y 11 se ha documentado un cierto grado de inmunización cruzada con reducción de lesiones pulmonares tras el desafío en lechones de 6-10 semanas.

### 6. Datos farmacéuticos

#### 6.1 Lista de excipientes

EMULSIGEN®  
Saponina  
Tiomersal  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

#### 6.2 Incompatibilidades principales

No mezclar con ningún otro medicamento veterinario.

#### 6.3 Periodo de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años  
Período de validez después de abierto el envase primario: 10 horas

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Proteger de la luz.

#### 6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de plástico de polipropileno de 100 ml (50 dosis), cerrado con un tapón de goma siliconada y una cápsula de aluminio. Colocado en una caja de cartón.

#### 6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

### 7. Titular de la autorización de comercialización

ChemVet Pharma ApS A.C. Illums Vej 6 8600 Silkeborg Dinamarca

### 8. Número(s) de la autorización de comercialización

4165 ESP

## 9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

Fecha de la primera autorización: 03/2023

## 10. Fecha de la revisión del texto prohibición de venta, dispensación y/o uso

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria. Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario.

## 7. Bibliografía

Kilian, M.; Nicolet, J.; Biberstein, E.L. (1978). Biochemical and serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (Mattews and Pattison 1961) Shope 1964 and proposal of a neotype strain. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 28(1): 20-26.

Stringer, O.W.; Li, Y.; Bossé, J.T.; Langford, P.R. (2022). JMM Profile: *Actinobacillus pleuropneumoniae*: a major cause of lung disease in pigs but difficult to control and eradicate. *J Med Microbiol.*, 71(3):001483.

To, H.; Teshima, K.; Kon, M.; Yasuda, S.; Akaike, Y.; Shibuya, K.; Nagai, S.; Sasakawa, C. (2020). Characterization of nontypeable *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. *J Vet Diagn Invest.*, 32(4):581-584. Epub 2020 Jun 9.

Boundless (2022). 4.4B: Membrana Externa Gram-Negativa. LibreTexts Español. [https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A\\_Microbiolog%C3%ADa\\_\(Sin\\_l%C3%ADmites\)/4%3A\\_Estructura\\_celular\\_de\\_bacterias%2C\\_arqueas\\_y\\_eucariotas/4.4%3A\\_Paredes\\_celulares\\_de\\_procariontes/4.4B%3A\\_Membrana\\_Externa\\_Gram-Negativa](https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_(Sin_l%C3%ADmites)/4%3A_Estructura_celular_de_bacterias%2C_arqueas_y_eucariotas/4.4%3A_Paredes_celulares_de_procariontes/4.4B%3A_Membrana_Externa_Gram-Negativa)

Sárközi, R.; Makrai, L.; Fodor, L. (2022). Isolation of Biotype 1 Serotype 12 and Detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from Wild Boars. *Pathogens*;11(5):505. PMID: 35631027;

Baliellas, J. (2022). ¿Te preocupa la pleuropneumonía porcina (App)? *PorciNews*. <https://porcinews.com/te-preocupa-la-pleuropneumonía-porcina-app/>

Espigares, D.; Garza, L.; Oliver, S.; Cárcelas, S. (2019). Aspectos clave de las infecciones por *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *PorciNews*. <https://porcinews.com/aspectos-clave-infecciones-actinobacillus-pleuropneumoniae/>

Formas clínicas y lesiones: <http://apps.sanidadanimal.info/cursos/enfermedades-infecciosas-porcinas/6/formas.htm>.

Zimmerman, J.J.; Karkiker, L.A.; Ramirez, A.; Schwartz, K.J.; Stevenson, G.W.; Zhang, J. (2019). *Diseases of Swine*, 11th Edition. Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-119-35085-9.

Fraille, L.; Alegre, A.; López-Jiménez, R.; Nofrarías, M.; Segalés, J. (2010). Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. *Vet J.*, 184(3):326-33. Epub 2009 Jun 13.

Frey J. (1995). Virulence in *Actinobacillus pleuropneumoniae* and RTX toxins. *Trends in Microbiology*, 3(7), 257-261.

Tonni, M.; Formenti, N.; Boniotti, M.B.; Guarneri, F.; Scali, F.; Romeo, C.; Pasquali, P.; Pieters, M.; Maes, D.; Alborali, G.L. (2022). The role of co-infections in *M. hyopneumoniae* outbreaks among heavy fattening pigs: a field study. *Vet Res.* 13;53(1):41.

Pomorska-Mól, M.; Dors, A. (2022). Editorial: Recent Advances in Porcine Respiratory Diseases. *Front Vet Sci.* 9:948005..

Dottori, M. (2013). Evaluación de pleuritis porcinas en el matadero. 3tres3: [https://www.3tres3.com/articulos/evaluacion-de-pleuritis-porcinas-en-el-matadero\\_33007/](https://www.3tres3.com/articulos/evaluacion-de-pleuritis-porcinas-en-el-matadero_33007/)

Christensen, G.; Enøe, C. (1999). The prevalence of pneumonia, pleuritis, pericarditis and liver spots in Danish slaughter pigs in 1998, including comparison with 1994. *Dansk Veterinaertidsskrift (Denmark)*. ISSN : 0106-6854.

Elsevier Connect. (2020). Tipos de inmunidad adaptativa. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-tipos-de-inmunidad-adaptativa>

Delves, P.J. (2021). Inmunidad innata. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/inmunidad-innata>

BioTech. (2021). Inmunidad adaptativa: celular y humoral. <http://biotech-spain.com/es/articles/inmunidad-adaptativa-celular-y-humoral/>

Delves, P.J. (2021). Inmunidad adquirida. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/inmunidad-adquirida>

Zhang, L.; Luo, W.; Xiong, R.; Li, H.; Yao, Z.; Zhuo, W.; Zou, G.; Huang, Q.; Zhou, R.A. (2022). Combinatorial Vaccine Containing Inactivated Bacterin and Subunits Provides Protection Against *Actinobacillus pleuropneumoniae* Infection in Mice and Pigs. *Front Vet Sci.* 9:902497.

Sipos, W.; Cvjetković, V.; Dobrokes, B.; Sipos, S. (2021). Evaluation of the Efficacy of a Vaccination Program against *Actinobacillus pleuropneumoniae* Based on Lung-Scoring at Slaughter. *Animals* (Basel), 11(10):2778.

Phibro Animal Health Corporation. (2017). EMULSIGEN (Oil-in-Water Emulsified Adjuvant). <http://mvpadjuvants.com/wp-content/uploads/2017/09/MVP060121GLB-Emulsigen.pdf>.

Rajput, Z.I.; Hu, S.; Xiao, C.; Arijio, A.G. (2007). Adjuvant effects of saponins on animal immune responses. *Journal of Zhejiang University Science B*, 8(3):153-161.

### Otras referencias bibliográficas:

Gottschalk, M. (2017). Prevención de la enfermedad causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App). 3tres3: [https://www.3tres3.com/articulos/prevencion-de-actinobacillus-pleuropneumoniae-en-porcino\\_37546/](https://www.3tres3.com/articulos/prevencion-de-actinobacillus-pleuropneumoniae-en-porcino_37546/)

Loera-Muro, A.; Angulo, C. (2018). New trends in innovative vaccine development against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol.* 217:66-75.

Oda, K.; Matsuda, H.; Murakami, T.; Katayama, S.; Ohgitani, T.; Yoshikawa, M. (2000). Adjuvant and haemolytic activities of 47 saponins derived from medicinal and food plants. *Biol Chem*; 381(1):67-74.

Sassu, E.L.; Bossé, J.T.; Tobias, T.J.; Gottschalk, M.; Langford, P.R.; Hennig-Pauka, I. (2018) Update on *Actinobacillus pleuropneumoniae*-knowledge, gaps and challenges. *Transbound Emerg Dis*, 65 Suppl 1:72-90. Epub 2017 Oct 30.

Turni, C.; Singh, R.; Schembri, M.A.; Blackall, P.J. (2014). Evaluation of a multiplex PCR to identify and serotype *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 1, 5, 7, 12 and 15. *Lett Appl Microbiol.* 59(4):362-9. Epub 2014 Jun 12.

Wu, H.C.; Yeh, P.H.; Hsueh, K.J.; Yang, W.J.; Chu, C.Y. (2018). Recombinant ApxIV protein enhances protective efficacy against *Actinobacillus pleuropneumoniae* in mice and pigs. *J Appl Microbiol.* 124(6):1366-1376. Epub 2018 Mar 13.

