

Signos nerviosos en gorrinos, lechones provenientes de marranas que fueron vacunadas contra cólera porcino en fase de gestación, en Lambayeque

Nervous signs in piglets, piglets from sows that were vaccinated against swine cholera during pregnancy, in Lambayeque

César A. Piscocoyá^{1*}, José L. Vílchez¹, Jorge E. Huamán¹, Severino T. Torrel², Magaly de L. Díaz¹, Moisés Cárdenas³

¹Departamento de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo
Calle Juan XXIII s/n Lambayeque -Perú.

*e-mail: cpiscocoya@unprg.edu.pe¹

²Departamento de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Cajamarca

³Profesional Práctica Privada

Resumen

Cólera porcina origina grandes pérdidas económicas en el mundo, por lo tanto, en la región Lambayeque el porcicultor no escapa a este riesgo económico, el objetivo fue evaluar los posibles casos de cólera porcina presentado en lechones pos nacimiento, proveniente de marranas vacunadas contra cólera porcina en etapa de gestación, igualmente gorrinos que presentaron signos nerviosos pos aplicación de dicha vacuna. Esta enfermedad causada por un virus ARN que se caracteriza por mutar continuamente y existiendo partes del genoma que tienen capacidad antigénica, como la glicoproteína E2, usada en la elaboración de muchas vacunas en el mundo, en nuestro medio se usa vacuna que indica no aplicar a marranas gestantes, esto en la práctica no ocurre. Tenemos casos de lechones recién nacidos, donde dos camadas de lechones, presentaron signos nerviosos proveniente de marranas vacunadas durante la gestación; también se observó gorrinos pos vacunados con signos nerviosos, siendo el origen de estos problemas, vacunar a marranas gestantes, que originan altos niveles de

anticuerpos maternos que permanecen activos hasta 63 días pos nacimiento, conllevando a inhibir la acción de la vacuna. Se concluye que las marranas gestantes, vacunadas contra cólera porcina originaron, camada de lechones con presencia de signos nerviosos, también se presentó estos signos en gorrinos.

Palabras clave: Vacuna cólera porcino, embriopatías, signos nerviosos, lechones y gorrino

Abstract

Swine cholera causes great economic losses in the world, therefore, in the Lambayeque region the pig farmer does not escape this economic risk, the objective was to evaluate the possible cases of swine cholera presented in post-birth piglets, from sows vaccinated against swine cholera In gestation stage, also pigs that presented nervous signs after application of said vaccine. This disease caused by an RNA virus that is characterized by continuously mutating and there are parts of the genome that have antigenic capacity, such as the E2 glycoprotein, used in the development of many vaccines in the world, in our

environment a vaccine is used that indicates not to apply to pregnant sows, this does not happen in practice. We have cases of newborn piglets, where two litters of piglets presented nervous signs from vaccinated sows during pregnancy; Post-vaccinated pigs with nervous signs were also observed, the origin of these problems being to vaccinate pregnant sows, which originate high levels of maternal antibodies that remain active up to 63 days after birth, leading to inhibit the action of the vaccine. It is concluded that the pregnant sows, vaccinated against swine cholera, originated a litter of piglets with the presence of nervous signs, these signs also appeared in pigs.

Key words: Swine cholera vaccine, embryopathies, nervous signs, piglets and piglets.

Introducción

Cólera porcina es una enfermedad causada por virus, originando muchas pérdidas económicas, según la Organización Mundial de Sanidad Animal, la clasifica como un riesgo en el comercio mundial (OIE, 2020).

Es una enfermedad cuyo agente etiológico es un virus que pertenece a la familia Flaviviridae y al género Pestivirus, también se encuentran los géneros Flavivirus, Hepacivirus y Pegivirus (Simmonds et al., 2017), este virus afecta tanto a los cerdos salvajes como domésticos (Blacksell et al., 2006); conformado por un genoma ARN monoocatenario con carga positiva, de forma icosaédrica, mide de 40 a 60 nm, con una longitud de 12,300 pares de bases, tiene una zona no codificadora 5'UTR, rica en uridina, en la zona ORF codifica una poliproteína, fraccionada en cuatro subregiones codificadoras de proteínas estructurales (proteínas C de la

cápside, glicoproteínas de la envoltura E1 y E2); ocho proteínas no estructurales (N ; P7; NS2; NS3; NS4A; NS4B; NS5A y NS5B), (Lamp et al., 2011); taxonómicamente existen virus BVDV – 1; BVDV – 2; BDV y CSFV, este último sus hospederos son, cerdos domésticos, jabalíes y componentes de la familia Suidae, (Everett et al., 2011).

La replicación del ARN viral, se realiza mediante su propia ARN polimerasa, no realizan acciones de prueba (Becher & Tautz, 2011), conllevando a mutaciones muy frecuentes, dando lugar a tres genotipos; genotipo 1 que se divide en siete subgenotipos (1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, y 1.7) y el genotipo 2 (2.1, 2.2 y 2.3) (Garrido Haro et al., 2018); para la tipificación del virus se tiene en cuenta, una zona conformada por 150 nucleótidos en la región no codificadora 5'UTR y una zona codificadora de glicoproteína E2 conformada por 190 nucleótidos, perteneciente a la región ORF, además existe otra región más confiable para la tipificación, la NSSB (Paton et al., 2000).

La patogenia de la enfermedad se inicia por la transmisión oronasal, consumo de alimentos contaminados, también en forma vertical, siendo el período de incubación de 10 días (Moennig et al., 2003), existe otras formas de contagio, mediante la inseminación artificial (Floegel et al., 2000); transmisión transplacentaria; cuando las marranas gestantes se infectan con cepas de alta virulencia originan momificaciones fetales, las infecciones con cepas de virulencia media producen, momificaciones y mortinatos (Bohórquez et al., 2020), siendo los reservorios del virus las carnes congeladas, derivados de la carne de

cerdo refrigerados y congelados (Edwards, 2000).

Las primeras células infectadas por el virus son los epitelios de las criptas de las amígdalas, luego las células linfoides (Ressang, 1973); mediante los capilares linfáticos permitiendo ingresar a los ganglios linfáticos regionales, luego se produce una viremia, posteriormente pasan a los órganos linfoides, bazo, ganglios linfáticos, así como estructuras linfoides del intestino, continuando con la viremia y finalmente invadir diferentes órganos (Belák et al., 2008; Liu et al., 2011).

El virus tiene correspondencia a los macrófagos y células dendríticas CD que son primordiales para la replicación inmunitaria (Pulendran, Palucka y Banchereau, 2001), siendo los CD los que reconocen al virus y los que presentan los antígenos, actuando como medio de proliferación del virus (Jamin et al., 2008).

Existe un problema en la vacunación contra cólera porcina, dado que los anticuerpos producidos, no se pueden diferenciar con anticuerpos originados por virus de peste clásica tipo salvaje, dando ELISA positivo, además existe una reacción cruzada con otros pestivirus como el de la enfermedad de frontera (BDV) y el virus de diarrea viral bovina (BVDV); al comparar una cepa virulenta moderada de campo y cepa de virus vivo modificado con un tamaño de muestra de 30 y 60 cerdos respectivamente, tomándose muestras de líquido oral y suero entre 14 a 28 días de la aplicación de vacuna, observándose anticuerpos IgG e Ig A específicos de E2 y Ems, con mejor rendimiento de diagnóstico IgG y de muestras de fluidos orales (Panyasing, et al., 2018).

La vacuna de cólera porcina lapinizada en todo el mundo no tiene diferenciación serológica entre animales vacunados e infectados, los mutantes rHCLV- E2F117A, rHCLV – 119A y rHCLV- E2P122A, tiene cambios en un solo aminoácido como: fenilalanina, glicina y prolina respectivamente del antígeno reconocido por anticuerpos HQ06 (Charerntantanakul, 2020).

En pequeños agricultores en Timor occidental el riesgo de sufrir cólera porcina sus cerdos, es por falta de bioseguridad y la reacción positiva está en relación a los anticuerpos producidos por la vacunación (Bulu et al., 2020), el quitosano como adyuvante de las vacunas permiten activar las células presentadoras de antígeno, incrementando las citocinas necesarias para activar la inmunidad, estimulando el equilibrio entre Th1/y cepa CTh2 (Li et al., 2021).

La vacunación con la cepa subgenotipo 2.1 GD191 y la cepa C para otorgar inmunidad cruzada, tomándose cepas de campo de lechones infectados experimentalmente, se comparó con la cepa Shimen de gran virulencia, variando la sintomatología, asimismo la mortalidad de 0 a 80%, siendo efectiva la cepa Shimen, dando una protección cruzada con una duración de 12 a 15 meses pos vacunación (Wang et al., 2021).

Los termoestabilizadores que existen de vacuna como excipientes constituidos por trhalosa, glicina, tiourea y tampón fosfato, la actividad viral se fue perdiendo 0.5 log₁₀ durante 24 meses a temperatura entre 2 a 8 °C; pérdida de 1 log₁₀ a 25°C durante 6 meses; a temperatura ambiental 7 meses (Zuo et al., 2020).

Al aplicar una vacuna anti cólera porcina con la subunidad E2-CD 154^a marranas gestantes, en el primer y segundo tercio de gestación para observar los anticuerpos neutralizantes de origen materno (MDNA), los anticuerpos (NAb) fueron controlados en lechones, resultando anticuerpos altos 1: 100 hasta los 63 días pos nacimiento; cinco lechones dieron negativo y no mostraron signos clínicos ni alteraciones en los órganos; otro lechón fue positivo y hubo alteraciones microscópicas en el bazo, no se manifestó signos clínicos, se considera a la vacuna que protegió a la descendencia hasta los 63 días y no hubo mortinatos (Pérez-Pérez et al., 2021).

En cerdas preñadas aún no se ha determinado si las vacunas E2 protegen contra la transmisión transplacentaria (Ganges et al., 2020); existe un efecto de la cúrcuma en inhibir la replicación viral al interferir el metabolismo de los lípidos, específicamente al Factor de transcripción (ATF6) (Gao et al., 2021).

La glicoproteína E2 es muy utilizada para la vacuna de cólera porcina clásica, mediante un vector como levaduras permiten aumentar la expresión de E2 en 27.01 a 30.72 veces más (Li et al., 2021), siendo los títulos de anticuerpos neutralizantes 1/32, los que protegen (Terpstra y Wensvoort, 2018), por otro lado se debe considerar que los anticuerpos maternos pueden interferir al efecto de la vacuna (Blome et al., 2017); al existir infección por el virus de cólera porcina clásica, disminuyó los niveles de proteína Claudina – 1 (Wang et al., 2021).

Mediante genética inversa, se construyó un modelo de vacuna para cólera porcina clásica (CSFV – E2) y Síndrome Respiratorio Reproductivo porcino (PRRS), resultando rPRRS – E2,

se insertó E2 en el virus del PRRS como vector, en la zona ORF1b y ORF2, resultando eficaz al producir anticuerpos para las dos enfermedades después de un desafío con cepas muy patógenas (Gao et al., 2018).

Infecciones de marranas gestantes con cepas de baja virulencia originan fetopatías relacionadas con el período de gestación, los lechones que nacen en estas condiciones carecen de inmunotolerancia al virus de cólera porcina y constantemente infectados, siendo estos animales reservorios del virus; en un estudio con un tamaño de muestra de 40 lechones se encontró 72.5% de positividad a cólera porcino a edad entre 1 a 45 días sin mostrar signos clínicos (Ríos et al., 1997).

Materiales y Métodos

Dos camadas de cerdos: una camada de ocho lechones y la segunda camada doce lechones (figura 1) que nacieron con signos nerviosos, igualmente se muestra (figura 2) cinco gorrinos con signos nerviosos pos vacunación; la vacuna empleada fue, virus lapinizado de cólera porcina cepa China adaptado a cultivo celular, conservado en refrigeración entre 2°C a 7°C (Figura 3)



Figura 1. Camada de 8 lechones que nacieron con signos nerviosos



Figura 2. Camada de gorrinos con signos nerviosos pos vacunación

Dosis administrada 2ml vía intramuscular, dentro de las indicaciones es no vacunar a marranas gestantes.



Figura 3. Vacuna de Colera Porcino

Los casos se reportaron fueron en la ciudad de Morrope y Túcume. El método empleado fue la observación y las referencias de los porcicultores al momento de realizar la anamnesis, que consistió en preguntar que vacunas se aplicaron en gestación, los ganaderos respondieron, que se aplicó vacuna cólera porcina en la primera fase de gestación, en el momento que nacieron los lechones se le hizo un anejo sanitario adecuado, como secado del lechón al momento del nacimiento, igualmente se ligó y desinfecto el ombligo, después del descolmillado.

Resultados

Tabla 1

Número de lechones con signos nerviosos pos vacunación anticólera porcina

Camadas	N° lechones al nacimiento	N° lechones con signos nerviosos	Porcentaje infectados (%)
1	10	10	45.45
2	12	8	36.36
Total	22	18	81.81

Tabla 2

Número de gorrinos con signos nerviosos posvacunación anticólera porcina

N° de camada	N° de gorrinos	N° gorrinos con signos nerviosos	% gorrinos con signos nerviosos
1	8	3	16,67
2	10	3	16.67
Total	18	6	33.34

En la figura 1, muestra una camada de ocho lechones, de los cuales siete con signos nerviosos: contracciones corporales, temblores musculares muy parecidos a la epilepsia, uno de los lechones mostró parálisis de los miembros posteriores. En la tabla 1, se expone la cantidad de lechones que presentaron signos nerviosos, fueron 18 que representa el 81.81%.

En la figura 2 se presenta una camada de doce lechones, de un día de edad y presentaron signos nerviosos como contracciones musculares, temblores. En ambas camadas los lechones se mostraron con apetito, siempre estuvieron mamando y buen estado de carnes con mucho vigor.



Figura 4. Gorrino con parálisis

En la figura 4 y 5 se exponen gorrinos con parálisis de los miembros, ataxia y convulsiones. En la tabla 2, se presentan los datos de la cantidad de gorrinos que manifestaron alteraciones nerviosas, fueron 6, equivalente al 33.34%.



Figura 5. Cerdos con ataxia y convulsiones

Discusión

En la foto 1 y 2 se exponen las camadas de lechones con signos nerviosos, presentados al nacimiento, en la anamnesis realizada al productor de porcinos, respondió que fueron vacunadas contra cólera porcina durante la gestación, se han reportado estudios

sobre virus de baja virulencia originaron fetopatías, relacionados con períodos de gestación, lechones que han nacido en este estado, carecen de inmunotolerancia y constantemente se infectan, comportándose como reservorios virales, (Ríos et al., 1997), asimismo en otros estudios al aplicar vacuna anti cólera porcino E2 – CD 154 a, a marranas en el primer y segundo tercio de gestación se encontró altos títulos de anticuerpos neutralizantes de origen materno en lechones, siendo estos valores 1:100 (Pérez-Pérez et al., 2021).

También es importante destacar que actualmente no se ha determinado si la vacuna E2 protege a los cerdos contra la transmisión transplacentaria (Ganges et al., 2020); casi todas las vacunas en el mundo utilizan la glicoproteína E2, incorporándola a un vector como levadura para aumentar su expresión entre 27.01 a 30.72 veces más (Li et al., 2021); además debe considerarse al tipo de vacuna empleada dado que mayormente es lapinizada, no existiendo diferenciación serológica entre animales vacunados e infectados, además mutaciones constantes que se producen (Charentantanakul, 2020).

Existen una serie de premisas sobre la transmisión transplacentaria del virus del cólera porcino, asimismo por el uso de virus atenuados como los existentes en las vacunas, que a nivel de campo se vienen reportando actualmente, estas reacciones también se han presentado anteriormente, sin embargo, se continúa vacunando a las marranas en etapa de gestación, lo que conlleva a títulos de anticuerpos maternos altos que origina inactivación de la vacuna, perdurando hasta los 63 días de edad, tal como lo manifiesta (Pérez-Pérez et al., 2021); siendo los valores de los títulos de anticuerpos neutralizantes 1/32

(Terpstra y Wensvoort, 2018), del mismo modo (Blome et al., 2017) sostuvieron que anticuerpos maternos pueden interferir el efecto de la vacuna, tal como se observa en las fotos 3, 4 y 5 que al aplicar la vacuna se presentó el cuadro clínico con signos nerviosos.

En un estudio realizado con 40 lechones se estimó 72.5% de positividad a cólera porcina entre 1 a 45 días sin signos clínicos (Ríos et al., 1997)

Conclusión

La vacuna cólera porcina aplicada en marranas gestantes, originó signos nerviosos en lechones al nacimiento en 81.81%

La vacuna cólera porcina causó signos nerviosos en gorrinos en 33.34%

Referencias

1. Becher, P., & Tautz, N. (2011). RNA Biology RNA recombination in pestiviruses: Cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease. *Biología del ARN*, 8(2), 216-224. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.14514>
2. Belák, K., Koenen, F., Vanderhallen, H., Mittelholzer, C., Feliziani, F., De Mia, G. M., & Belák, S. (2008). Comparative studies on the pathogenicity and tissue distribution of three virulence variants of classical swine fever virus, two field isolates and one vaccine strain, with special regard to immunohistochemical investigations. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(1). <https://doi.org/10.1186/1751-0147-50-34>
3. Blacksell, S. D., Khounsy, S., Aken, D. Van, Gleeson, L. J., & Westbury, H. A. (2006). Comparative susceptibility of indigenous and improved pig breeds to Classical swine fever virus infection: Practical and epidemiological implications in a subsistence-based, developing country setting. *Tropical Animal Health and Production*, 38(6), 467-474. <https://doi.org/10.1007/s11250-006-4434-0>
4. Blome, S., Moß, C., Reimann, P., König, P., Cerveza, M. (2017). *Classical swine fever vaccines—State-of-the-art*. Microbiología veterinaria. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85008715990&origin=inward&txId=4982348fca1626d00417f283cbd64e99>
5. Bohórquez, J. A., Muñoz-González, S., Pérez-Simó, M., Muñoz, I., Rosell, R., Coronado, L., Domingo, M., & Ganges, L. (2020). Foetal immune response activation and high replication rate during generation of classical swine fever congenital infection. *Pathogens*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/pathogens9040285>
6. Bulu, P. M., Robertson, I. D., & Geong, M. (2020). Analyzing risk factors for herd seropositivity to classical swine fever in West Timor, Indonesia. *Research in Veterinary Science*, 131, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.011>
7. Charerntantanakul, W. (2020). Adjuvants for swine vaccines: Mechanisms of actions and adjuvant effects. *Vaccine*, 38(43), 6659-6681. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.054>
8. Edwards, S. (2000). Survival and inactivation of classical swine fever virus. *Veterinary Microbiology*, 73(2-3), 175-181.

- [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00143-7)
9. Everett, H., Crooke, H., Gurralla, R., Dwarka, R., Kim, J., Botha, B., Lubisi, A., Pardini, A., Gers, S., Vosloo, W., & Drew, T. (2011). Experimental Infection of Common Warthogs (*Phacochoerus africanus*) and Bushpigs (*Potamochoerus larvatus*) with Classical Swine Fever Virus. I: Susceptibility and Transmission. *Transboundary and Emerging Diseases*, 58(2), 128-134. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01202.x>
 10. Floegel, G., Wehrend, A., Depner, K. R., Fritzemeier, J., Waberski, D., & Moennig, V. (2000). Detection of Classical Swine Fever virus in semen of infected boars. *Veterinary Microbiology*, 77(1-2), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00267-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00267-4)
 11. Ganges, L., Crooke, H. R., Bohórquez, J. A., Postel, A., Sakoda, Y., Becher, P., & Ruggli, N. (2020). Classical swine fever virus: The past, present and future. *Virus Research*, 289, 198151. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198151>
 12. Gao, F., Jiang, Y., Li, G., Zhou, Y., Yu, L., Li, L., Tong, W., Zheng, H., Zhang, Y., Yu, H., Shan, T., Yang, S., Liu, H., Zhao, K., & Tong, G. (2018). Porcine reproductive and respiratory syndrome virus expressing E2 of classical swine fever virus protects pigs from a lethal challenge of highly-pathogenic PRRSV and CSFV. *Vaccine*, 36(23), 3269-3277. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.079>
 13. Gao, Y., Hu, J.-H., Liang, X.-D., Chen, J., Liu, C.-C., Liu, Y.-Y., Cheng, Y., Go, Y. Y., & Zhou, B. (2021). Curcumin inhibits classical swine fever virus replication by interfering with lipid metabolism. *Veterinary Microbiology*, 259, 109152. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109152>
 14. Garrido Haro, A. D., Barrera Valle, M., Acosta, A., & J. Flores, F. (2018). Phylodynamics of classical swine fever virus with emphasis on Ecuadorian strains. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65(3), 782-790. <https://doi.org/10.1111/tbed.12803>
 15. Jamin, S Gorin, R Cariolet, MF Le Potier. (2008). *Jamin: El virus de la peste porcina clásica induce la activación ... - Google Académico*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Classical%20swine%20fever%20virus%20induces%20activation%20of%20plasmacytoid%20and%20conventional%20dendritic%20cells%20in%20tonsil%2C%20blood%2C%20and%20spleen%20of%20infected%20pigs&publication_year=2008&author=A.%20Jamin&author=S.%20Gorin&author=R.%20Cariolet&author=M.F.%20Le%20Potier&author=G.%20Kuntz-Simo
 16. Lamp, B., Riedel, C., Roman-Sosa, G., Heimann, M., Jacobi, S., Becher, P., Thiel, H.-J., & Rumenapf, T. (2011). Biosynthesis of Classical Swine Fever Virus Nonstructural Proteins. *Journal of Virology*, 85(7), 3607-3620. <https://doi.org/10.1128/jvi.02206-10>
 17. Li, X., Xing, R., Xu, C., Liu, S., Qin, Y., Li, K., Yu, H., & Li, P. (2021a). Immunostimulatory effect of chitosan and quaternary chitosan: A review of potential vaccine adjuvants. *Carbohydrate Polymers*, 264, 118050. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118050>
 18. Li, X., Xing, R., Xu, C., Liu, S., Qin, Y., Li, K., Yu, H., & Li, P. (2021b).

- Immunostimulatory effect of chitosan and quaternary chitosan: A review of potential vaccine adjuvants. *Carbohydrate Polymers*, 264, 118050.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118050>
19. Liu, J., Fan, X. Z., Wang, Q., Xu, L., Zhao, Q. Z., Huang, W., Zhou, Y. C., Tang, B., Chen, L., Zou, X. Q., Sha, S., & Zhu, Y. Y. (2011). Dynamic distribution and tissue tropism of classical swine fever virus in experimentally infected pigs. *Virology Journal*, 8.
<https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-201>
20. Moennig, V., Floegel-Niesmann, G., & Greiser-Wilke, I. (2003). Clinical signs and epidemiology of classical swine fever: A review of new knowledge. En *Veterinary Journal* (Vol. 165, Número 1, pp. 11-20). W.B. Saunders.
[https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(02\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(02)00112-0)
21. OIE. (2020). OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2018. *World Organ. Anim. Heal.*
22. Panyasing, Y., Thanawongnuwech, R., Ji, J., Giménez-Lirola, L., Zimmerman, J. (s. f.). *Detection of classical swine fever virus (CSFV) E2 and E^{ns} antibody (IgG, IgA) in oral fluid specimens from inoculated (ALD strain) or vaccinated (LOM strain) pigs*. Recuperado 23 de junio de 2021, de
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0.085052636861&origin=inward&txGid=02efc05001c837f92b9c7706baed4e27>
23. Paton, D. J., McGoldrick, A., Greiser-Wilke, I., Parchariyanon, S., Song, J. Y., Liou, P. P., Stadejek, T., Lowings, J. P., Björklund, H., & Belák, S. (2000). Genetic typing of classical swine fever virus. *Veterinary Microbiology*, 73(2-3), 137-157.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00141-3)
24. Pérez-Pérez, D., Sordo-Puga, Y., Rodríguez-Moltó, M. P., Sardina, T., Santana, E., Montero, C., Ancizar, J., Cabrera, Y., Tuero, Á., Naranjo, P., Sosa-Testé, I., Fernandez, F., Valdés, R., Duarte, C. A., & Suárez-Pedroso, M. (2021). E2-CD154 vaccine candidate is safe and immunogenic in pregnant sows, and the maternal derived neutralizing antibodies protect piglets from classical swine fever virus challenge. *Veterinary Microbiology*, 109153.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109153>
25. Ressang, A. A. (1973). Studies on the Pathogenesis of Hog Cholera: II. Virus Distribution in Tissue and the Morphology of the Immune Response. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 20(4), 272-288.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1973.tb01127.x>
26. Ríos, B. Hermelinda Rivera Gc, Nieves Sandoval Chc, Alberto Manchego Sc, Carlos Camacho Sb y Raúl Rosadio Ac. (1997). *Asociación del Virus del Cólera porcino con mortalidad neonatal*.
https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/veterinaria/v08_n1/asociacionv.htm
27. Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., Muerhoff, S., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Smith, D. B., & Stapleton, J. T. (2017). ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. *Journal of General Virology*, 98(1), 2-3.
<https://doi.org/10.1099/jgv.0.00067>
28. Terpstra, C., Wensvoort, G. (2018). The protective value of vaccine-induced neutralising antibody titres in swine fever. 2, 16, 123-128.

29. Wang, Q., Liu, H., Xu, L., Li, J., Wu, H., Yang, C., Chen, X., Deng, Y., Sun, Y., Tu, C., Chen, N., Gong, W., & Chen, G. (2021). Different clinical presentations of subgenotype 2.1 strain of classical swine fever infection in weaned piglets and adults, and long-term cross-protection conferred by a C-strain vaccine. *Veterinary Microbiology*, 253, 108915. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108915>
30. Zuo, X., Zhao, Y., Zhou, M., Deng, B., Hu, L., Lv, F., Lu, Y., & Hou, J. (2020). Live vaccine preserved at room temperature: Preparation and characterization of a freeze-dried classical swine fever virus vaccine. *Vaccine*, 38(52), 8371-8378. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.093>