

CLOSTRIDIOSIS DE IMPORTANCIA ECONOMICA EN LOS BOVINOS.

Carlos Gil Turnes*

INTRODUCCION

Las Clostridiosis son las enfermedades infecciosas producidas por bacterias Gram positivas anaeróbicas con capacidad de esporular (género Clostridium), habitantes del tracto intestinal de los animales domésticos y salvajes, mono y poligástricos y del suelo.

Las Clostridiosis de importancia económica en los bovinos -- son típicas enfermedades de portador. El o los agentes etiológicos están presentes y se multiplican en el tubo intestinal o en los órganos en los que encuentran mejores posibilidades de supervivencia, convirtiéndose así el huésped en reservorio. Su presentación está determinada por la producción de alteraciones en el huésped que permiten la germinación de los esporos y su rápida multiplicación y toxinogénesis.

No hay estimaciones confiables que hayan cuantificado las -- pérdidas económicas producidas por las Clostridiosis en bovinos en América Latina. Jansen (1963) responsabilizó a estas enfermedades de importantes pérdidas económicas en bovinos y ovinos en Sudáfrica. Estas enfermedades pueden considerarse de distribución mundial (FAO, 1975).

Las toxinas de Clostridium son exotoxinas verdaderas, segregadas al medio en donde la forma vegetativa se desarrolla como sucede con Cl. welchii, Cl. oedematiens, Cl. chauvoei o Cl. septicum o se acumulan en el soma bacteriano y son liberadas cuando éste se lisa, Cl. tetanii.

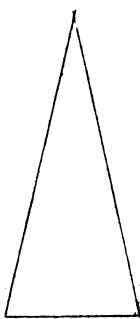
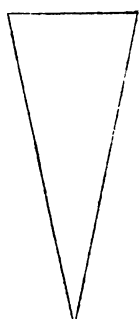
Estas exotoxinas son enzimas, y como tales actúan sobre su sustrato específico. Son vertidas por los Clostridia como enzimas o como proenzimas, siendo transformadas las últimas en las -- primeras por acción de enzimas proteolíticas producidas por el -- huésped o por el propio Clostridium.

Las distintas especies de Clostridium tienen diferentes características en cuanto a su toxigenicidad e invasividad. Su capa

*Catedrático de Infecto-contagiosa de la Universidad Nacional de Río Cuarto (Argentina).- Méd. Vet.-

ciudad de invasión es inversamente proporcional al poder letal de sus toxinas (Cuadro I).

CUADRO I: Toxigenicidad e Invasividad de las especies de Clostridium

<u>Especie</u>	<u>Toxigenicidad</u>	<u>Invasividad</u>
Cl. septicum		
Cl. chauvoei		
Cl. welchii		
Cl. oedematiens		
Cl. tetanii		
Cl. botulinum		

Las toxinas de las distintas especies de Clostridium son diferentes, aún cuando sean denominadas utilizando las mismas letras del alfabeto griego.

Los tipos serológicos de Clostridium welchii se caracterizan por sus antígenos mayores. Los subtipos por los antígenos menores (Cuadro II).

CUADRO II: Antígenos característicos de Cl. welchii A, B, C, D y E (Sterne y Warrack, 1963).

Tipo	Nº	Antígenos mayores				Antígenos menores								Resistencia Calor
		α	β	ε	ι	γ	δ	η	θ	κ	λ	μ	ν	
A	1	++	0	0	0	0	0	+	++	++	0	++	++	0
	2	++	0	0	0	-	0	-	+	++	0	+	++	++
B	1	++	++	++	0	++	0	-	++	0	++	++	+	0
	2	++	++	++	0	-	-	-	++	++	0	0	++	0
C	1	++	++	0	0	++	++	-	++	++	0	0	++	0
	2	++	++	0	0	-	0	-	++	++	0	0	++	0
	3	++	++	0	0	-	0	-	++	+	0	+	++	0
	4	++	++	0	0	++	0	-	0	0	0	0	++	++
	5	++	++	0	0	-	0	-	+	++	0	++	-	0
D		++	0	++	0	-	0	-	++	++	++	+	++	0
E		++	0	0	++	-	0	-	++	++	++	+	++	0

La toxina α de Cl. welchii, producida por todos los tipos serológicos, es letal, hemolítica y capaz de hidrolizar la lecitina. Su actividad depende de la presencia de iones de Calcio. Su actividad hemolítica se produce como consecuencia de la hidrólisis de fosfolípidos de la membrana del glóbulo rojo. Esta toxina también

afecta otras membranas celulares. La membrana celular de las células endoteliales de los capilares sanguíneos son alteradas, lo que permite el paso libre de líquidos y proteínas (Willis, 1964).

La toxina β es letal y necrotizante. Es producida como toxina, pero es rápidamente inactivada por tripsina y quimiotripsina. Su duración en contenido intestinal es muy limitada, no persistiendo más de 24-48 horas, tanto a temperatura ambiente cuanto a 4° C (Kohler y Freimuth, 1971).

Las toxinas ϵ y ι de Cl. welchii son producidas por la bacteria como proenzimas, denominadas prototoxinas, y transformadas en toxina por acción de enzimas proteolíticas del huésped (tripsina y quimiotripsina) o del propio microorganismo. Conjuntamente con la neurotoxina de Cl. botulinum son las únicas que se absorben en el tracto intestinal (Willis, 1964).

Ambas toxinas son letales y necrotizantes. La producción de prototoxina ϵ es pH dependiente. La producción máxima de toxina se obtiene entre pH 7, 4 y 6,7. En medios de cultivo con pH no controlado, la dextrina utilizada como fuente de energía por estos microorganismos permite que el pH del cultivo se acidifique más lentamente que cuando se utiliza glucosa, por lo que los títulos de toxina son más elevados cuando el microorganismo tiene disponibilidad de carbohidratos relativamente complejos (Pivnick, Hauschild, Gorenstein y Habeb, 1965). La toxina ϵ es suficientemente resistente a la acción proteolítica de enzimas contenidas en el intestino delgado. Kohler y Freimuth (1971) pudieron demostrar que aún conservaba actividad después de 300 días a 4°C. A temperatura ambiente conserva su actividad de 3 a 5 semanas (Gardner, 1972).- Esta toxina sería la responsable de la producción de edema periaxonal e intramielínico del cuerpo medular del cerebelo, que se produciría como consecuencia de alteraciones en el endotelio de los capilares nerviosos (Worthington, Mulders y Rensburg, 1973).

Las toxinas menores, características de subtipos, también tienen su acción en la patogenia de las enfermedades producidas por los diferentes tipos. Toxina κ es letal y necrotizante, y bioquímicamente es colagenasa y gelatinasa. Se la responsabiliza de la destrucción del colágeno tisular que tiende a circunscribir la infección y de la reticulina de los capilares, lo que favorece la producción de hemorragias y trombosis (Willis, 1964). La toxina λ es proteolítica, siendo su sustrato la gelatina. La μ es una hialuronidasa, y se la asocia a la facilidad con que los microorganismos y sus toxinas son capaces de diseminarse por el organismo. La toxina ν es una desoxirribonucleasa.

Los tipos serológicos de Clostridium oedematiens se caracterizan en función de sus antígenos mayores (Cuadro III).

La toxina α es letal y necrotizante. Tiene acción edematógena muy potente pero no tiene actividad lecitinásica.

Toxinas β y γ tienen actividad lecitinásica y hemolítica.- Ambas se diferencian por la resistencia de eritrocitos de diversas especies a su acción hemolítica y por ser neutralizadas por su suero anti específico. Posiblemente su acción hemolítica es con-

secuencia de su capacidad de hidrolizar la lecitina.

CUADRO III: Toxinas de Cl. oedematiens (Oakley y Warrack, 1959).

Tipo	Antígenos mayores			Antígenos menores				
	α	β	γ	δ	ϵ	ζ	η	θ
A	++	-	+	+	+	-	-	-
B	+++	+	-	-	-	+	+	-
C	-	-	-	-	-	-	-	-
D	-	++	-	-	-	-	+	+

Clostridium septicum produce por lo menos tres exotoxinas. La α es una hemolisina relacionada antigénicamente con las toxinas α de Cl. histolyticum. La toxina β tiene la propiedad de hidrolizar el ácido hialurónico. Otra hemolisina, denominada δ , es también producida por esta especie (Willis, 1964). Bittner, Portelli y Teodoro rescu (1970) encontraron dos sustancias producidas por este Clostridium que tienen acción sobre el huésped, siendo ambas letales: una de ellas es antigénica, pero no detoxificable hasta la eliminación de la restante; la otra no es antigénica, no es neutralizable ni dializable. Estos factores tóxicos producen muerte por bloqueo aurículo ventricular que conduce a paro cardíaco.

Las cepas de Clostridium chauvoei estudiadas por Princewill y Oakley (1972) produjeron desoxirribonucleasa.

Para poder realizar un diagnóstico de certeza de las Clostridiosis hay que demostrar la presencia del Clostridium o sus toxinas y la acción que éstas ejercen sobre su sustrato específico. El diagnóstico presuntivo se hace en base a la epizootiología y a la patología.

Las Clostridiosis producen entidades identificables epizootiología, clínica y patológicamente en función de la etapa del proceso productivo de los bovinos en que los afectan. Se consideran aquí las de mayor importancia económica:

- a) desde el nacimiento al destete se producen enteritis;
- b) en bovinos pastando o alimentados con granos o concentrados de alto valor nutritivo, enterotoxemias a Cl. welchii, hepatitis necrótica, infecciosa, hemoglobinuria bacilar - infecciosa y Mancha.

CLOSTRIDIOSIS DE LOS TERNEROS LACTANTES

Enteritis de los terneros.

Las diarreas neonatales constituyen las más importantes causas de pérdidas en esta etapa de la vida de los terneros. La etiología

logía de las mismas puede ser variada (Epstein y Gil Turnes, 1975), incluyendo cepas enterotoxigénicas de Enterobacteriaceae, principalmente Escherichia coli, Salmonella y Shigella y diferentes tipos de Clostridium welchii.

En el momento de nacer el tubo gastrointestinal del ternero es virtualmente estéril. Gradualmente, en las primeras horas de vida se va colonizando con especies de las cuales la madre es portadora y que se ingieren ya sea con la leche o como consecuencia de la contaminación de los pezones. Estas especies bacterianas son las aerobias Escherichia coli y Lactobacillus y las anaerobias y microaerofílicas Clostridium welchii y Streptococcus (Smith, 1971). Las cepas patógenas de esta flora microbiana se mantienen como saprófitas debido a la acción de las Inmunoglobulinas específicas - que contiene el calostro, parte de las cuales ejerce su acción inhibidora en la propia luz del intestino mientras que la restante es absorbida intacta a nivel intestinal y constituye la primera forma de defensa inmunitaria humoral (Salajka y Ulman, 1971). Cuando la madre no está inmunizada, y consecuentemente no transfiere pasivamente su inmunidad por el calostro, o cuando se producen títulos muy altos de toxinas que no pueden ser neutralizados, se manifiesta la acción patógena de esta flora normal.

Clostridium welchii A, B, C, D y E, es decir, los cinco tipos serológicos actualmente reconocidos han sido responsabilizados de producir enfermedad en terneros lactantes.

Kohler y Stunder (1973) estudiando 187 terneros con gastroenteritis enviados para necropsia, responsabilizan a Cl. welchii A de 9 muertes, al tipo B de 5, al tipo C de 1 y al tipo D de 14.- Asimismo, observaron que los tipos A y B se encuentran más frecuentemente en terneros de menos de 8 semanas mientras que el tipo D se encuentra en terneros mayores de esa edad o en bovinos adultos.

Griner y Bracken (1953) reprodujeron una gastroenteritis hemorrágica en terneros de 3 a 10 días de edad administrando Cl. // welchii C a terneros. Miller, Harries y Jones (1974), comprobaron este cuadro en Canadá. La toxina β de Cl. welchii, característica del tipo C, produce una severa enteritis en terneros jóvenes.- Esta toxina es destruida por la acción de la tripsina y quimiotripsina pancreática. Estos investigadores consideran que en los primeros días de vida se vería favorecida la acción de este Clostridium por carencia de mecanismos enzimáticos en el ternero, capaces de destruir la toxina β o en su defecto, por condiciones favorables en el intestino para la activa producción de dosis letales.

Lozano, Catlin y Hawkins (1971) estudiando las enteritis neonatales asociadas a Cl. welchii C, concluyeron que para que éstas se produzcan es necesario que en el tubo intestinal del ternero estén asociados Escherichia coli y Clostridium welchii C. Se observó que todos los terneros que desarrollaron diarrea tenían por lo menos 10^3 Cl. welchii C y 10^6 E. coli por gramo de materia fecal (Lozano, Catlin y Hawkins, 1970), mientras que los terneros normales poseían títulos mucho más bajos de E. coli y casi nulos de Cl. welchii. Las madres de los terneros estudiados tenían muy

altos títulos de Cl. welchii C en materias fecales, constituyendo el 80% de las colonias de Clostridium aisladas de sus heces. Anti toxina β circulante en los terneros no previno la diarrea, mientras que la ingestión temprana de calostro, o la ingestión de suero anti redujeron su incidencia (Lozano et al., 1971). La ingestión de 4 a 6 dosis de 50 ml, administradas cada 8 horas fue también más efectiva para el tratamiento y prevención de la diarrea producida en terneros por cepas enterotoxigénicas de E. coli (Sajlajka y Ulmann, 1971). Se sugirió que las toxinas μ (hialuronidasa) y κ (colagenasa) de Clostridium welchii y la mucinasa de E. coli podrían alterar la permeabilidad intestinal y producir diarrea inespecíficamente.

Clostridium welchii A ha sido asociado a enteritis hemorrágica aguda en terneros de Gran Bretaña y muertes sin sintomatología aparente en U.S.A. (Blood y Henderson, 1968; Jubb y Kennedy, 1970). Clostridium welchii A2, agente etiológico de intoxicaciones alimenticias en humanos y de enteritis hemorrágica en pollos (Duben, 1968), produce una enterotoxina capaz de acumular líquido intraluminal - en ansas intestinales ligadas de terneros (Niilo y Dorward, 1971), diarrea en corderos (Hauschild, Niilo y Dorward, 1967) y diarrea y emesis en monos (Hauschild, Walcroft y Campbell, 1971). Si bien el cuadro clínico espontáneo que produce la enterotoxina no se ha reportado en bovinos (Niilo y Dorward, 1971), se han aislado cepas de Cl. welchii A2 de contenido intestinal y de ganglios mesentéricos de bovinos normales sacrificados para consumo. La enterotoxina de esta especie es diferente de las exotoxinas mencionadas en el cuadro II, siendo neutralizada por suero anti-enterotoxina - pero no por suero anti toxina α de Cl. welchii. La acción sería ejercida a nivel de sistemas energéticos de las células del epitelio intestinal, en forma similar a las enterotoxinas de E. coli y Vibrio cholerae.

Hepple (1952) describió una enteritis con extensas zonas de necrosis en el íleo producidas por Cl. welchii B. También se ha detectado toxina ϵ , y aislado de contenido intestinal de terneros lactantes muertos con un cuadro clínico de diarrea con curso agudo o subagudo Clostridium welchii D (Epstein y Gil Turnes, 1975). Cl. welchii E produjo enteritis necrótica hemorrágica en terneros de 14 días de edad (Hart y Hooper, 1967).

El diagnóstico presuntivo de las enteritis de terneros lactantes producidas por los distintos tipos de Cl. welchii se fundamenta en la epizootiología, las manifestaciones clínicas y la patología, si bien todas estas características son compartidas por otras enteritis bacterianas producidas por bacterias Gram - del género Enterobacteriaceae. Puede ser de utilidad para la orientación del diagnóstico, observar bacterioscópicamente un raspado de mucosa intestinal teñido por Gram. Una preponderancia de bacilos cortos, capsulados, Gram positivos, no esporulados, es una importante indicación de una multiplicación anormal de Clostridium en la luz intestinal.

El diagnóstico de certeza se fundamenta en la demostración de títulos letales para animales de laboratorio de la o las toxinas características de Cl. welchii.

El tratamiento de las enteritis por Clostridium es similar a las de las otras enteritis bacterianas. Debe inhibirse la multipli- cación del microorganismo in situ, para lo cual la administración- de Penicilina, Tetraciclina, Cloranfenicol y otros antibióticos in hibidores de los Gram positivos, por vía oral, acompañados de pro- ectores de la mucosa intestinal, Caolín o hidróxido de Aluminio , hasta la desaparición de los signos clínicos, es recomendable. Si la evolución de la enfermedad lo permite puede realizarse una te- rapia de rehidratación.

El control de estas enteritis se logra manteniendo a las ma- dres en un alto nivel inmunitario, y asegurando que el ternero in- giera calostro como primer alimento.

Madres correctamente inmunizadas transfieren anticuerpos neu- tralizantes a sus crías que los protegen hasta las 12 a 16 semanas de vida (Wallace, 1964), edad a la que deberán ser vacunados.- La vacunación de terneros durante el período de protección conferido por la inmunidad pasiva calostrada debe ser evitada, ya que puede - interferir el establecimiento de la inmunidad activa (Hepple, Chod- nik y Price, 1959).

CLOSTRIDIOSIS DE LOS BOVINOS EN PASTOREO

Enterotoxemias.

Las enterotoxemias son, seguramente, las clostridiosis de ma- yor importancia económica en bovinos alimentados en pastoreo o con suplementación por concentrados. Son frecuentes tanto en machos co mo en hembras en pastoreo en Argentina y Uruguay, si bien son es- casas las publicaciones sobre brotes.

Sólo se ha podido reproducir en bovinos adultos enterotoxemia por Clostridium welchii D (Niilo, Moffat y Avery, 1963). Esta en- fermedad fue descrita por Keast y Mc Barron en 1954.

Clostridium welchii D es un integrante normal de la flora in- testinal de bovinos y ovinos, en donde produce cantidades subleta- les de toxina ϵ que una vez absorbidas pueden llegar a establecer una inmunidad de base. Smith (1957) encontró que el 90% de los o- vinos no vacunados que pastaban sobre campos contaminados tenían - antitoxina ϵ circulante.

Epizootiológicamente, la Enterotoxemia por Cl. welchii D es u na típica enfermedad de portador. El reservorio del microorganismo es el tubo intestinal de animales sanos, incluso inmunes.

La enfermedad se manifiesta en animales susceptibles, es de- cir con una concentración de antitoxina ϵ inferior a 0,15 U. por ml de suero (Jansen, 1960), cuando llegan nutrientes adecuados en cantidad suficiente produciéndose una rápida multiplicación de mi- croorganismos y de toxina ϵ por los Cl. welchii D integrantes de la flora intestinal. Dichas condiciones pueden darse cuando los a- nimales se alimentan con pastos, forrajes o granos con alto conte- nido de glúcidos o proteínas, a los que su flora ruminal no está a

daptada. Se ha podido reproducir experimentalmente el cuadro clínico de Enterotoxemia por Cl. welchii D en bovinos adultos administrando por vía intraduodenal cultivos de esta bacteria conjuntamente con una solución de Dextrina o filtrados de cultivo por vía intravenosa (Niilo, Moffat y Avery, 1963). Los glúcidos no totalmente hidrolizados permiten una más alta producción de toxina.

El complejo tóxico, posiblemente favorecido por la acción de la toxina α (lecitinasa con acción sobre las membranas celulares) y de la toxina ϵ , que es absorbida a nivel intestinal e incrementa la permeabilidad intestinal (Willis, 1964; Bullen y Batty, 1957) es rápidamente absorbido, produciendo edema periaxonal e intramielínico del cuerpo medular del cerebelo, como consecuencia de alteraciones en la permeabilidad capilar de los vasos encefálicos (Morgan y Kelly, 1974). Esta alteración se manifiesta clínicamente por trastornos de conducta y de postura. El complejo tóxico produce -- también un aumento de la permeabilidad de toda la red capilar que se manifiesta por colección de líquidos plasmáticos en pulmones y cavidades peritoneal, pericárdica y pleural y en los espacios interlobulares del pulmón. El cambio químico más importante es una severa hiperglicemia producida como consecuencia de la rápida movilización de las reservas hepáticas (Gardner, 1973).

El curso de la enfermedad en los bovinos es agudo. A diferencia de los ovinos en los que cursa muy rápidamente, el bovino permite observar signos clínicos. La primera manifestación es la aparición de diarrea intensa, seguida de hiperexcitación nerviosa. El animal presenta trastornos posturales y finalmente queda en decúbito lateral, sin poder levantarse, pero moviendo sus miembros permanentemente hasta que se produce la muerte. La enfermedad dura -- por lo general 24 horas, aunque también se observan casos sobreaugdos, con una duración inferior y casos subagudos en los que la enfermedad cursa en 2 ó 3 días.

La patología difiere de la observada en el ovino en que la característica lesión de riñón pulposo no se produce en el bovino. -- Hay rápida putrefacción, colección serosa en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica, enteritis segmentaria, caracterizada por zonas de intestino de color rojo vinoso intenso, meteorismo intestinal y marcado edema interlobular en los pulmones (Niilo, Moffat y Avery, 1963).

El diagnóstico presuntivo se hace en base a los datos epizootológicos, clínicos y patológicos. Animales que han sufrido un -- cambio brusco en su régimen alimenticio o que han padecido alteraciones que puedan llevar a distorsionar la fisiología ruminal, presentando un cuadro clínico agudo caracterizado por trastornos nerviosos, y con la patología mencionada, debe presumirse que están afectados por Enterotoxemia a Cl. welchii D.

El diagnóstico de certeza se realiza poniendo en evidencia toxina ϵ en contenido intestinal o trasudado peritoneal y glucosuria (Sterne y Thomson, 1963). Para ello hay que enviar al laboratorio contenido intestinal en un frasco limpio, orina en recipiente separado y en frío. Debe enviarse, además, un trozo de intestino -- con enteritis, también en frío, y trozos de todos los órganos afectados en formol al 10%.

En un brote, la rápida remoción de los animales a un bajo plan nutritivo y la vacunación con toxoide precipitado por alumbre de potasio pueden impedir la aparición de nuevos casos. La rápida respuesta a la vacunación ha sido comprobada también en animales de experimentación. La inoculación de toxoide a lauchas 3 horas antes de la descarga de toxina incrementó su resistencia 32 veces -- (Worthington, Mulders y Rensburg, 1973). Se han observado respuestas favorables en animales afectados, toda vez que aún no se hubieren producido lesiones irreversibles, con la administración de agentes quelantes que impiden la presencia de los iones necesarios para la acción y producción de las toxinas (Blood y Henderson, 1968).

En las condiciones de explotación de la pampa húmeda (regiones fitogeográficas pampeana y del espinal) de la R. Argentina, de la R. O. de Uruguay y de Río Grande do Sul, debería incluirse dentro del plan sanitario de los bovinos la vacunación sistemática -- contra Enterotoxemia a Cl. welchii D. Las vacunas actualmente en el mercado, toxoides precipitados por alumbre de potasio, dan inmunidad satisfactoria por seis meses (Jansen, 1967). Vacunas múltiples correctamente elaboradas dan también buena inmunidad contra Enterotoxemia a Cl. welchii D y los demás antígenos de Clostridium que la integren (Sterne, Batty, Thomson y Robertson, 1962). En brotes de la enfermedad parecería aconsejable vacunar con vacuna monovalente, ya que los títulos obtenidos son superiores.

Un correcto nivel inmunitario en el rodeo de madres permite controlar la enfermedad en terneros, al conferírseles a éstos inmunidad calostrual. La inmunidad pasiva adquirida en esta forma protege a los animales hasta las 12 a 16 semanas de edad (Wallace, 1964).

Hepatitis Necrosante Infecciosa.

La Hepatitis Necrosante Infecciosa es la Clostridiosis producida por Clostridium oedematiens B. Es relativamente frecuente y está asociada a lesiones hepáticas producidas por larvas de parásitos (Fasciola o Cisticercus) o a la acción hepatotóxica de fármacos (Tetracloruro de Carbono).

Este Clostridium es un integrante de la flora del suelo. En zonas donde la enfermedad espontánea es frecuente, se lo ha encontrado sobre la superficie del hígado de animales sanos (Jamieson, 1949) y como integrante de la microflora del intestino (Smith, 1957). Estas esporas serían activadas por la zona de bajo potencial redox que se produce como consecuencia de la lesión necrótica hepática. -- La enfermedad ha sido reproducida experimentalmente administrando a cobayos cultivos de Cl. oedematiens B y algunas semanas después haciéndoles ingerir quistes de Metacercaria (Turner, 1930). Esta activación también se logra por la migración de larvas de Cysticercus tenuicollis (Hreczko, 1959) y por la administración de Tetracloruro de Carbono (Williams, 1962). Se ha sugerido que muertes súbitas, sin sintomatología aparente en bovinos y ovinos en los que no se encuentra lesión hepática macroscópica, pudieran deberse a las toxinas de Cl. oedematiens B (Williams, 1962; Batty, Buntain y Walker, 1964).

El foco de necrosis hepática permite que los esporos de Cl. oedematiens B, anaerobio estricto, germinen y que las formas vegetativas produzcan sus toxinas. Las toxinas características de este Clostridium son la α , potentemente letal y la β , que es una lecitinasa caracterizada por producir alteraciones de la permeabilidad capilar y hemólisis de los eritrocitos.

El curso de la enfermedad puede ser sobreagudo o agudo. Los signos clínicos no son patognomónicos, observándose depresión, lasitud y anorexia.

El cadáver entra rápidamente en putrefacción. Hay edemas gelatinosos subcutáneos. La intensa congestión vascular periférica hace que el cuero y la carcasa tomen un color oscuro que ha dado a esta enfermedad el nombre de Enfermedad Negra. Hay acumulación de líquido en cavidades peritoneal, pericárdica y pleural y hemorragias sub endo y epicárdicas, lesiones éstas compartidas por otras Clostridiosis que producen alteraciones en la permeabilidad capilar. Generalmente hay lesiones hepáticas caracterizadas por un área de necrosis amarillenta, de tamaño variable, rodeada por una zona rojo violácea que histológicamente corresponde a una infiltración leucocitaria en la que pueden observarse bacterioscópicamente las formas vegetativas de Cl. oedematiens B. Este infarto hepático no es siempre evidente sobre la superficie del órgano, por lo que es conveniente cortarlo en secciones delgadas para descubrirlos, principalmente cuando son muy pequeños (Williams, 1962).

El diagnóstico presuntivo se basa en la epizootiología y la patología. Animales pastando o provenientes de zonas en donde la Distomatosis hepática es común, que mueren luego de una enfermedad no febril de curso agudo y presentan una patología caracterizada por aumento de la permeabilidad capilar, deben sospecharse afectados por Hepatitis Necrótica Infecciosa. Se ha comprobado la enfermedad en animales que seis semanas antes estuvieron pastando en campos contaminados con quistes de Metacercaria, tiempo necesario para la migración de las larvas.

El diagnóstico de certeza consiste en demostrar la presencia de formas vegetativas de Cl. oedematiens B en la lesión o en demostrar en ésta o en el líquido de ascitis, las toxinas α y β característicos de este microorganismo. Para ello es necesario enviar al laboratorio trozo de hígado con la lesión hepática, un recipiente cerrado y en frío y líquido de edema con las mismas precauciones. Si el laboratorio está equipado para hacer inmunofluorescencia, se pueden enviar improntas de cortes de la lesión fijadas en acetona anhidra por diez minutos (Batty y Walker, 1964).

El control de la enfermedad debe basarse en la inmunización activa con vacunas monovalentes o polivalentes de reconocida calidad. La lucha contra la Distomatosis hepática es una eficaz ayuda en el control de la Hepatitis Necrosante, aunque debido a que no es ésta la única causa de necrosis hepática, es necesario disminuir la susceptibilidad del rodeo mediante inmunización activa de los susceptibles.

/...

Hemoglobinuria Bacilar Infecciosa.

La Hemoglobinuria Bacilar Infecciosa es la Clostridiosis producida por Clostridium oedematiens D, anteriormente denominado Cl. hemolyticum. La distribución de esta enfermedad es extensa, habiendo sido diagnosticada en América del Norte, Central y del Sur, Gran Bretaña, Europa continental y en Nueva Zelandia. En la R. Argentina fue diagnosticada en 1967 por Pesce de Fagonde y Marti Vidal // (1967).

Por lo general los animales afectados están sobre pasturas anegadizas con drenaje insuficiente, aunque también se ha aislado el agente de animales sin manifestaciones clínicas de la enfermedad (Smith y Jasmin, 1956).

El agente causal es integrante de la microflora del suelo, y se lo encuentra en los hígados de animales pastando en áreas contaminadas. La germinación es consecuencia de la producción de una zona de necrosis que se caracteriza por un bajo potencial redox, y está asociada, generalmente, a un foco de necrosis hepática (Williams, 1964).

El curso de la enfermedad es generalmente más prolongado que en la Hepatitis Necrótica Infecciosa, seguramente debido a que el agente de Hemoglobinuria Bacilar Infecciosa no tiene la capacidad de producir la potentemente letal toxina α de Cl. oedematiens. Sin embargo se han comprobado casos sin sintomatología aparente.

Esta enfermedad cursa con hipertermia (39,5 a 41,6°C), supresión de la motilidad del aparato digestivo y heces teñidas de sangre o incluso disentería. El signo característico y que da nombre a la enfermedad es la hemoglobinuria. En casos de curso prolongado puede haber edema palpebral, subglósico y en el pecho (Williams, 1964).

En la necropsia se observa una patología que es consecuencia de la acción de la toxina β , lecitinasa, sobre los endotelios capilares y sobre los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos. Hemorragias subcutáneas generalizadas, edema, colección líquida en cavidad peritoneal y pericárdica y enteritis hemorrágica. En el hígado hay un infarto blanquecino de 5 a 20 cm. de diámetro rodeado por una barrera leucocitaria (Williams, 1964).

El diagnóstico presuntivo se basa en la epizootiología, las manifestaciones clínicas y la patología.

El diagnóstico de certeza consiste en demostrar la existencia de toxina β de Clostridium oedematiens en las lesiones hepáticas, o la presencia del agente causal en ellas o en médula ósea. Cl. oedematiens D se hace septicémico en las últimas fases de la enfermedad. También puede ser demostrado por técnicas de Inmunofluorescencia (Van Kampen y Kennedy, 1968).

Para realizar el diagnóstico de certeza es necesario enviar al laboratorio trozo de hígado con la lesión característica, en frío y médula ósea. Si el laboratorio está convenientemente equipado, se puede enviar una impronta de corte de zona necrótica fijada con acetona anhidra por 10 minutos, en la que se realizará Inmunofluorescencia.

En animales clínicamente enfermos deberá hacerse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades caracterizadas por fiebre y hemoglobinuria. Tristeza puede diferenciarse por la ausencia de infestación por garrapatas y haciendo un frotis de sangre teñido por May Grunwald Giemsa. Carbunco bacteridiano, con curso agudo o subagudo, por la presencia en sangre de las cadenas de bacilos rectos, Gram positivos y capsulados. La forma aguda de la Leptospirosis puede manifestar signos similares, y la diferenciación sólo será posible haciendo un diagnóstico etiológico. Sin embargo, el tratamiento de ambas enfermedades es similar.

En países en donde hay suero anti Cl. oedematiens B o D, el tratamiento específico consiste en la administración de 500 a 1000 ml del mismo por vía intravenosa (Roberts, 1959). Esta aplicación/deberá ser acompañada de la administración de Penicilina, Tetraciclinas, Cloranfenicol u otro antibiótico con acción sobre Gram + / hasta la desaparición de los signos clínicos. El suero, a la vez que inhibe la multiplicación del microorganismo, inhibe la acción de las toxinas, mientras que la antibioterapia inhibe al microorganismo pero no a las toxinas.

El control de la enfermedad se logra manteniendo un correcto nivel inmunitario en el rebaño mediante la aplicación de vacunas - monovalentes contra la Hemoglobinuria Bacilar o vacunas polivalentes. Vacunas conteniendo antígenos de Cl. chauvoei, Cl. oedematiens, Cl. welchii B, C y D y Cl. septicum asociados produjeron inmunidad suficiente (Sterne, Batty, Thomson y Robertson, 1962).

Mancha.

Se conoce con el nombre de Mancha o Carbunco Sintomático a la miositis gangrenosa producida en bovinos y ovinos por Clostridium chauvoei (Jubb y Kennedy, 1970), aunque se ha comprobado que las lesiones que la caracterizan pueden también ser producidas por Clostridium septicum y por Clostridium oedematiens (Wallace, 1964; Williams, 1968).

Su distribución es mundial, habiéndose diagnosticado en América del Norte, Central y del Sur, Oceanía, varios países Asiáticos, Europa Continental y Gran Bretaña y Africa. Es una de las Clostridiosis animales conocidas desde más antiguo.

Los agentes de Mancha son integrantes de la microflora del suelo, de la flora intestinal de los bovinos e incluso se encuentran sobre la superficie del hígado y en músculo intacto (Smith, 1957; Roberts, 1959). Se ha demostrado que hay una relación directa entre la presencia de Cl. chauvoei en suelo y su aparición en intestino e hígado (Bagadi, 1974).

En los bovinos hay susceptibilidad de edad para esta enfermedad. Si bien se ha reportado en terneros lactantes y en vacas de más de cinco años (Smith, 1957), se produce principalmente en bovinos de cuatro a treinta meses.

Para que se produzca Mancha en un rebaño debe haber concurrencia de tres factores: presencia de los agentes etiológicos en el tubo intestinal, susceptibilidad de los huéspedes y necrosis muscu

lares en los huéspedes susceptibles que permitan la germinación de los esporos.

Los esporos del tubo digestivo presentan un cierto quimiotac-tismo por las zonas de mionecrosis, si bien es discutido el meca-nismo por el cual son transportados. Los esporos germinan rápida-mente y el reducido potencial redox de la zona traumatizada permi-te la rápida multiplicación y producción de toxinas por las Clostridia, las que a su vez amplían la zona de necrosis. Antes de la muerte el microorganismo invade al huésped.

El curso de la enfermedad es agudo o subagudo. El primer sig-no clínico que se manifiesta en el animal afectado es la claudica-ción de un miembro. Hay enfisema subcutáneo crepitante y fiebre de hasta 41°C. La muerte se produce en 12 a 36 horas de iniciados los síntomas, aunque también es posible constatar muertes sin signos a-parentes (Smith, 1957). La concentración en plasma de enzimas aso-ciadas a destrucción de músculos esqueléticos y cardíaco, está au-mentada (Pemberton, Bates, Matson, Macheak y Higbe, 1974).

En el cadáver hay rápida putrefacción y una posición frecuen-temente similar a la observable en Carbunco Bacteridiano. Hay ede-ma sanguinolento subcutáneo, que tiene su origen en una masa muscula-r necrótica y enfisema subcutáneo. La masa muscular donde ha te-nido lugar la lesión inicial aparece oscura, crepitante y seca y -con un característico olor a manteca rancia. Es posible, aunque me-nos frecuente, que animales muertos por Mancha tengan su lesión i-nicial en masas musculares de observación más rara, tal como mús-culos maseteros, diafragma o músculos sublumbares. En estos casos, a no ser que se realice una muy cuidadosa necropsia, la lesión pue-de pasar desapercibida.

El diagnóstico presuntivo se hace teniendo en cuenta la edad de los animales afectados, las manifestaciones clínicas y la pato-logía.

El diagnóstico de certeza consiste en demostrar la existencia del o de los agentes etiológicos en la zona de mionecrosis o en ba-zo o médula ósea. Para ello es necesario enviar al laboratorio tro-zo de músculo afectado en Glicerina al 50% en Solución Fisiológica pH 7.2 - 7.4 y hueso largo, en frío. Si el laboratorio está equipa-do para trabajar en inmunofluorescencia, se deben enviar por lo me-nos dos improntas de tejido afectado, fijadas por acetona anhidra por diez minutos. Hay suero anti chauvoei conjugado con Lisamina - Rhodamina B 200, que da fluorescencia anaranjada, anti septicum -- conjugado con Isotiocianato de Fluoresceína y suero anti oedema tiens también conjugado con Isotiocianato de Fluoresceína (Batty y Walker, 1963; Batty y Walker, 1964), que dan fluorescencia verdosa.

El tratamiento de los animales afectados, si bien de relativo éxito, debe hacerse aplicando grandes dosis de antibióticos con ac-tividad sobre bacterias Gram +, Penicilina en razón de 10.000 U por Kg. de peso vivo y Tetraciclinas han resultado de utilidad (Blood y Henderson, 1968).

El control debe basarse en eliminar la susceptibilidad median-te la inmunización activa. Los terneros deben ser vacunados con va-cuna mono o polivalente antes de realizar el destete y las opera-ciones que lo acompañan, descorne, marcación y castración. Las va-

Se han revisado las principales Clostridiosis con importancia económica en el bovino. Las enfermedades tratadas no son, por cierto, las únicas Clostridiosis de los bovinos, pero se han dejado de lado, deliberadamente, Clostridiosis de ocurrencia esporádica cuyo control se logra tomando medidas básicas de higiene en el trabajo de los animales.

Muchas de las enfermedades tratadas son conocidas desde hace muchos años, y también son conocidos los medios para su control.-- Sin embargo, injustificadamente, aún constituyen una importante -- fuente de pérdidas económicas, para el productor y para el País.

Se conoce bien la epizootiología, la patogenia y el control de estas enfermedades, y aunque aún quedan aspectos para investigar de cada uno de los capítulos, tenemos información suficiente-- como para prevenir su ocurrencia.

En la reunión de FAO/OIE (1961) sobre las enfermedades de importancia creciente en la ganadería, hubo discusión sobre la inclusión de las Clostridiosis, no cuestionando su importancia económica, sino cuestionando el considerarlas emergentes, ya que constituyen un problema económico desde hace años. Sin embargo, de acuerdo con la predicción de Smith (1957), el progresivo desarrollo de la tecnología agraria con su consecuente incremento del valor nutritivo de las pasturas, aumento de densidad animal, etc., y el mejor conocimiento de las Clostridiosis, han hecho que éstas constituyan hoy enfermedades de importancia económica marcada en la explota--ción pecuaria.

Debería ser innecesario destacar la necesidad de conocer más a fondo algunos aspectos de estas enfermedades. Para ello es menester contar con laboratorios regionales de diagnóstico con equipos de técnicos entrenados en bacteriología anaerobia y laboratorios -- centrales que proveyeran los sueros patrones para diagnóstico. En esta forma sería posible cuantificar las pérdidas económicas. Debería, también, estudiarse la dinámica de las Clostridiosis digestivas en nuestros peculiares sistemas de explotación.

Por último, es necesario recalcar que el control de las Clostridiosis se logra mediante la aplicación sistemática de vacunas -- múltiples que, por su reducido costo, tienen una incidencia mínima en el costo de producción.

- BAGADI, H.O. (1974). Acta Veterinaria, Yugoslavia. Vet. Bull. 44, 5388.-
- BATTY, I. y WALKER, P.D. (1963). J. Path. Bact. 85, 517.
- BATTY, I. y WALKER, P.D. (1964). J. Path. Bact. 88, 327.
- BATTY, I.; BUNTAIN, D. y WALKER, P.D. (1964). Vet. Rec. 76, 1115.
- BITTNER, J.; PORTELLI, C. y TEODORESCU, Ch. (1970). Zeits. Immunit. Allerg. Klin. Immunol. 140, 317.
- BLOOD, D.C. y HENDERSON, J.A. (1968). "Veterinary Medicine", 3rd - Ed., Bailliere, Tindal y Cassell, London.
- BULLEN, J.J. y BATTY, I. (1957). J. Path. Bact. 73, 511.
- DALLING, T. (1963). Bull. off. int. Epiz. 59, 1583.
- DUBEN, Z. (1968). Vet. Bull. 38, 3473.
- EPSTEIN, B. y GIL TURNES, C. (1975). Gac. Vet. 37, 584.
- FAO/OIE (1961). International Meeting on emerging diseases of animals, 19-24 June 1961, Ankara, Turkey. Meeting Report AN-1961-6.
- FAO (1975). Anuario de Sanidad Animal, 1974. FAO, Roma, Italia.
- GARDNER, D.E. (1972). N.Z. vet. J. 20, 167.
- GARDNER, D.E. (1973). J. Comp. Path. 83, 499, 509, 525.
- GRINER, L.A. y BRACKEN, F.K. (1953). J. Am. Vet. Med. Ass. 122, 99.
- HART, B. y HOOPER, P.T. (1967). Aust. Vet. J. 43, 360.
- HAUSCHILD, A.H.W.; NIILLO, L. y DORWARD, W.J. (1967). J. infect. Dis. 117, 379.
- HAUSCHILD, A.H.W.; WALCROFT, M.J. y CAMPBELL, W. (1971). Can. J. Microbiol. 17, 8.
- HEPPLE, J.R. (1952). Vet. Rec. 64, 633.
- HEPPLE, J.R.; CHODNIK, K.S. y PRICE, E.K. (1959). Vet. Rec. 71, 201.
- HRECZKO, I. (1959). Aust. Vet. J. 35, 462.
- JAMIESON, S. (1949). J. Path. Bact. 61, 462.
- JANSEN, B.C. (1960). J. South Afr. Vet. Med. Ass. 31, 205.
- JANSEN, B.C. (1963). Bull. off. int. Epiz. 59, 1333.
- JANSEN, B.C. (1967). Onderstepoort J. Vet. Res. 34, 333.
- JUBB, K.V.F. y KENNEDY, P.C. (1970). "Pathology of Domestic Animals". 2nd Ed. Academic Press, New York and London.
- KEAST, J.C. y Mc BARRON, E.J. (1954). Aust. Vet. J. 30, 305.
- KOHLER, B. y FREIMUTH, V. (1971). Monatshefte fur Veterinaermedizin 26, 620.
- KOHLER, B. y STAUDER, R. (1973). Archiv. Exp. Veterinaer. 27, H 1, 29.

- LOZANO, E.A.; CATLIN, J.E. y HAWKINS, W.W. (1970). Cornell Vet. - 60, 347.
- LOZANO, E.A.; CATLIN, J.E. y HAWKINS, W.W. (1971). Cornell Vet. - 61, 296.
- MORGAN, K.T. y KELLY, B.G. (1974). J. Comp. Path. 84, 181.
- NILLO, L.; MOFFAT, R. y AVERY, R.J. (1963). Canad. Vet.J. 4, 288.
- NILLO, L. y DORWARD, W.J. (1971). Res. Vet. Sci. 12, 376.
- NILLO, L.; HARRIES, W.N. y JONES, G.A. (1974). Can Vet. J. 15, 224.
- OAKLEY, C.L. y WARRACK, G.H. (1959). J. Path. Bact. 78, 543.
- PEMBERTON, J.R.; BATES, F.; MATSON, R.; MACHEAK, M.E. y HIGBE, J. (1974). Am. J. Vet. Res. 35, 8.
- PESCE DE FAGONDE, A. y MARTI VIDAL, J.V. (1967). Bull. off. int. Epizoot. 67, 1389.
- PIVNICK, H.; HAUSCHILD, A.H.W.; GORENSTEIN, B. y HABEEB, A.F. (1965). Can. J. Microbiol. 11, 45.
- PRINCEWILL, T.J. y OAKLEY, C.L. (1972). Med. Lab. Tech. 29, 243.
- ROBERTS, R.S. (1959). "Clostridial Diseases" en "Diseases due to Bacteria". p. 160. Butterworth Scientific Publications, - London.
- SALAJKA, E. y ULMAN, L. (1971). Acta Vet. Brno 40, 83.
- SMITH, L. ds. y JASMIN, A.M. (1956). J. Am.Vet.Med.Ass. 129, 69.
- SMITH, L. (1957). Adv. Vet. Sci. 3, 463.
- SMITH, H.W. (1971). Ann. N. Y. Acad. Sci. 176, 110.
- STERNE, M.; BATTY, I.; THOMSON, A. y ROBERTSON, J.M. (1962). Vet. Rec. 74, 909.
- STERNE, M. y THOMSON, A. (1963). Bull. off. int. Epizoot. 59, 1487.
- TURNER, A.W. (1930). Citado por Roberts, 1959.
- VAN KAMPEN, K.R. y KENNEDY, P.C. (1968). Am. J.Vet. Res. 29, 2173.
- WALLACE, G.V. (1964). N.Z. vet. J. 12, 61.
- WILLIAMS, B.M. (1962). Vet. Rec. 74, 1536.
- WILLIAMS, B.M. (1964). Vet. Rec. 76, 591.
- WILLIAMS, B.M. (1968). Comunicación personal.
- WILLIS, A.T. (1964). "Anaerobic Bacteriology in Clinical Medicine" Butterworth and Co., London.
- WORTHINGTON, R.J.; MULDER, M.S.G. y RENSBURG, J.J. (1973). Onderstepoort. J. Vet. Res. 40, 4, 143.

PREGUNTAS FORMULADAS AL DR. C. GIL TURNES*

AL FINALIZAR LA EXPOSICION DEL TEMA

PREGUNTA : (Dr. Mario CHIOSSONI) - Qué profilaxis utiliza en los animales vacunos que van a entrar en pastoreos de invierno?

RESPUESTA : Desde el punto de vista del control de la Clostridiosis vacuna los animales cada seis meses con vacuna múltiple (antígeno de Cl. Welchii, Cl. Oedenatiens, Cl. Septicum y Cl. Chauovei).-

PREGUNTA : (Dr. C.G. de SOUZA) - En la asociación de Cl. Welchii tipo C + E. coli, ésta tiene que ser obligadamente enteropatogénica o puede no serlo?

RESPUESTA : En los trabajos referidos no se comunica si las cepas de E. Coli aisladas fueron enteropatogénicas.

PREGUNTA : (Dr. Carlos J.M. SUAREZ; Argentina) - 1. Presente y futuro de las vacunas orales para el control y profilaxis de la Clostridiosis y colibacilosis del ternero lactante?. 2. Se puede estimular la formación de inmunoglobulinas específicas en bovinos adultos con destino a la elaboración de suero hiperinmune administrándoles con la ración o el heno "diarrea fresca" de los terneros enfermos?. 3. En qué momento de la gestación conviene inmunizar las madres; qué vacuna conviene utilizar (bactirinas mixtas, autovacunas)? 4. En caso de inmunizar las madres cuándo conviene revacunar los terneros?

RESPUESTA : 1. Las evidencias experimentales indican que éste control debe hacerse vacunando madres antes del parto por vía parenteral.

2. No conozco trabajos que lo indiquen. Conceptualmente no.

3. La madre debe ser vacunada durante el último tercio de la gestación. En animales no vacunados hay que repetir la dosis a los 15 días.

4. Terneros nacidos de madres inmunes no deben ser vacunados con el antígeno con el que se vacunaron a las madres antes de los noventa días.

PREGUNTA : (Dr. Mario C. LEVRAND) - Diagnóstico diferencial de la sintomatología clínica en la intoxicación con duraznillo negro donde coexisten ambas enfermedades?

RESPUESTA : El diagnóstico diferencial no se puede realizar en base a los síntomas clínicos y sí en base a la epidemiología, patología y un correcto diagnóstico de laboratorio de las clostridiosis.

PREGUNTA : (Dr. Hans ANDRESEN) - En el Perú se ha establecido por los trabajos de Moro y otros que los cuadros de enterotoxemia observados con cierta frecuencia en los centros de engorde de la costa en animales de dos años provenientes de la sierra son causados por Cl. Welchii Tipo A. El uso de anacultivo a base de este germen parece proteger a los animales en peligro de enfermar. De acuerdo a su esquema, sería dudoso atribuir esta enfermedad a toxinas de Cl. Welchii Tipo A. Sus comentarios?

RESPUESTA : Niilo, Koffat y Avery, en su intento de reproducir enterotoxemias en bovinos no pudieron reproducir la enfermedad cuando se lo inoculó por fístula decodenal. Stence, en 1966, indicó que no tenía evidencia sobre la patogenicidad de Cl. Welchii Tipo A en los ovinos.

PREGUNTA : (Juan J. ROBLE) - El meteorismo espumoso, (en vacunos) producido por leguminosas del tipo voluminoso es causa predisponente de enterotoxemia a Welchii D, a pesar de que los vacunos ya estén acostumbrados a dicha pastura, se produce en vacunos jóvenes y adultos? En caso de que se produzcan enterotoxemia, cuál es la condicionante principal?. La alteración del pH, o la congestión del epitelio intestinal, o la alteración del tráfico intestinal?

RESPUESTA : No tenemos información de que se halla descrito ninguna relación entre el meteorismo espumoso y las enfermedades producidas por clostridium.

PREGUNTA : (Pedro J. CASTRILLON) - Con una vacunación inicial y Booster de refuerzo a las seis semanas vacunando cada cuatro meses, hemos logrado una sensible disminución de las muertes en casos diagnosticados como intoxicación por duraznillo negro. Es explicable esto desde el punto de vista de la patogenia de Clostridium?. La vacuna empleada incluyó cepa de Cl. Chauvoei oedenatiens y septicum?

RESPUESTA : No es explicable si las muertes fueran realmente producidas por ingestión de duraznillo negro y sí en el caso de que todas o algunas de las muertes fueran debidas a clostridiosis. No se ha descrito ninguna relación entre las lesiones hepáticas producidas por el duraznillo negro y la multiplicación de Clostridium o oedenatiens B y D en dicha lesión con la consecuente producción de enfermedad negra o hemoglobiluria bacilar respectivamente.

PREGUNTA : (Dr. Angel A. TAMAGNANI) - A qué se pueden atribuir -
muertes de animales vacunados de mancha en condicio--
nos de edad y alimentación, posteriores a los 15 días de vacuna-
ción, y con diagnóstico clínico post-mortem de mancha a veces va
cunados más de una vez?

RESPUESTA : En estos casos conviene ratificar el diagnóstico en
el laboratorio pues puede confundirse patológicamen-
te un diagnóstico de mancha. También el fracaso podría deberse a
fallas antigénicas de la vacuna.-
