

REVISION DE ASPECTOS SELECCIONADOS DE LA ENFERMEDAD DE AUJESZKY.

W. EGGER, N. VISSER

Intervet International, B.V., P.O. Box 31, 5830 AA Boxmeer
The Netherlands.

INTRODUCCION

En el tiempo cuando Aladar Aujeszky (1902) describió un nuevo tipo de enfermedad en perro y ganado, nadie podía imaginarse el impacto de esta enfermedad llamada Enfermedad de Aujeszky (A.D) o pseudorrabia (P.R.), estaría en la industria porcina en la segunda mitad del siglo XX. La mayoría de nosotros comprendemos cómo esta enfermedad se ha desarrollado en los últimos años.

Una descripción extensiva de la enfermedad es dada por Kluge Etel. En enfermedades del cerdo, 7 ed. 1992.

Esto es evidente a partir de modelos epidemiológicos y de experiencia de campo. La A.D. es solamente probable que se presente en pequeñas unidades aisladas (Duffy, 1991, a.b.; Morrison, 1991, Weijel 1992.) Además, en la mayoría de las áreas de cerdos industrializadas en el mundo, la enfermedad de Aujeszky se considera una enfermedad establecida no tendiente a desaparecer.

El lugar de A.D. tiende a ser endémica, con una cepa de baja virulencia, predominando la A.D.V.

La A.D.V. tiene una amplia prevalencia en el mundo. Solamente dos países con una industria porcina intensiva, ha escapado de I.A.D.: Canadá y Australia. En Gran Bretaña y Dinamarca A.D. ha sido exitosamente erradicada. La A.D. es endémica en el resto de la porcicultura intensiva, afectando la economía doméstica de los países en el mundo. El mayor impacto económico de la A.D. ocurre como resultado de un crecimiento retardado, una baja conversión de alimento, reduce la fertilidad, y hay mortalidad en lechones. Al A.D. incrementa la susceptibilidad e infecciones bacterianas secundarias la cual resulta en un incremento en los costos de la medicación.

Asimismo los cerdos no solamente son los únicos animales que contribuyen al impacto económico de esta enfermedad.

En los países donde los ruminantes son mantenidos en un contacto estrecho con cerdos, es común encontrar la A.D. que estima por arriba de un 2% de muertes en ruminantes (servicio de Salud Animal, Zualle 1985-87)

Aunque animales de compañía no tienen directamente un valor

económico en la agricultura, debe ser recordado que arriba de un 8% de las investigaciones post-mortem de las pequeñas especies en zonas endémicas revelarán la A.D. como causa de muerte. (Servicio de Salud Animal, Zualle, 1985-87).

El genoma, glycoproteínas y su función.

La parte larga del genoma del A.D.V. ha sido seriado. Básicamente el genoma del A.D.V. consiste en cuatro partes: una porción larga única (UL) y una porción corta (Us); dos regiones plus se repiten, como es ilustrado en la figura de abajo. Las regiones que se repiten se codifican para una regulación de proteínas, entre ellas una proteína temprana inmediata. (kimmen 1991).

La gran importancia de las regiones de Ul y Us, las cuales codifican la enzima TK (timidina kinasa) y en la superficie de las glucoproteínas). Algunas de las glycoproteína son esenciales para el crecimiento del virus en cultivo celular (ej.gll, gh y gp50) TK, PK, Gp63, gl y glll son importantes para la expresión de la virulencia, mientras la glycoproteína gx y la 28 k no lo son. gl aparece para jugar un papel en el tropismo celular y facilitar el desarrollo el A.D.V. hacia el cerebro. gl y glll de las células infectadas. glll células y la termoestabilidad del virus. gp50, gl, gll y glll son expresadas como células unidas precursoras de los requerimientos de la división proteolítica, para llegar hacer una proteína extracelular (Kimman 1991).

gll es una glycoproteína viral no esencial, la cual es inmunológicamente importante, a partir de la mayoría de los anticuerpos neutralizantes están dirigidos en contra de esta glycoproteína. No neutralizando anticuerpos se desarrolla gx y solamente bajos niveles de anticuerpos neutralizantes son encontrados en gl (kimman 1991).

La introducción a la ingeniería genética preparó el camino para el desarrollo de vacunas marcadoras para quitar información específica a partir del genoma viral esta llevo a ser posible para producir fenotípicamente diferentes partículas de virus a partir de casos naturalmente ocurridos en el campo.

Por la supresión de e.g. gl a partir del genoma viral, resultaron virus de campo que desarrollaron protección gl en su propia envoltura. Como consecuencia el sistema inmune en los animales inoculados con este virus no está expuesto a la gl glyproteína así que no desarrollará anticuerpos contra gl.

Un sinnúmero de diferentes sistemas marcadores fueron desarrollados. En USA y Japón tres sistemas de supresión de marcadores están comunmente en el mercado: gx, gl y glll. En Europa solamente el marcador gl es permitido. Existen varias ventajas del marcador gl comparado con otros. El anticuerpo

gl tiene una envoltura limitante en inmunidad a la vez tiene una mayor influencia en la virulencia del virus (i.c. esto disminuye significativamente el incremento en la seguridad de las enzimas vivas de A.D.)

Siguiendo las infecciones de campo los anticuerpos gl siempre son producidos y ellos persistirán por más de dos años (Oirschot van, Figo, Intervet, no publicado).

Todos los virus de campo fueron probados a la fecha llevando una secuencia de la gl, por lo tanto todos los virus de campo estimularán al sistema inmune para producir anticuerpos gl.

El marcador señalador de las vacunas hace esto posible para diferenciar entre una infección de campo (gl+) y no infectados el marcador en animales vacunados es (gl-). La prueba es desarrollada usando suero con la técnica de ELISA.

Latencia.

Una de las propiedades importantes del Herpes virus es su tendencia a infectar tejido neural (neuratropismo) y una vez sucedido esto, tiene una forma aparentemente inactiva (latente).

Usando un método de reactivación clásica ninguna de las cepas vacunales extensamente usadas puede ser reactivada.

El herpes virus puede replicarse de manera general en las células del cuerpo. Después de un par de días los virus salen de esas células completamente. A.D.V. solamente persiste en tejido neural y posiblemente una linfocitosis en sistema nervioso, la enzima thymidina kynasa juega un papel importante.

La detección del código genético para la enzima Tk reduce la virulencia de el A.D.V., asegurándose que el virus es seguro para su uso en vacunas.

Inmunología.

En general después de que un antígeno es presentado al sistema inmune dos respuestas son producidas. La respuesta humoral, es medida usando varias pruebas para anticuerpos (ej. ELISA, Virus Neutralización VN, pruebas de aglutinación) que son fácilmente entendibles.

Los anticuerpos están en camino de neutralizar antígenos extraños. La presencia de anticuerpos no será necesaria que sobreviva la protección por completo contra la enfermedad. Esto es particularmente con respecto a la protección contra la infección de ADV donde el anticuerpo es probablemente de importancia secundaria.

De otra manera los anticuerpos de calostro juegan un importante papel en la protección pasiva de las crías. Esto es conseguido por la concentración de anticuerpos transmitidos por la madre contra antígenos extraños ya que ella ha sido previamente expuesta en su calostro durante las últimas etapas de gestación. Los lechones mamando el calostro adquieren inmunidad pasiva y muestran anticuerpos. Los anticuerpos calostrales protegerán a los lechones de efectos clínicos severos de A.D. durante los primeros días y semanas de vida.

Seguido de alguna infección existirá siempre un número que se detectan títulos de anticuerpos desarrollados (e.g. gl los anticuerpos pueden ser detectados alrededor de 14 días post-infección).

Otra respuesta de sistema inmune es la irradiación celular. Esta es la respuesta más importante para proteger al animal de A.D. La protección celular consiste en diferentes poblaciones celulares incluyendo la producción de células de memoria. Las células de memoria son la llave para una buena y rápida reacción (respuesta anamnésica) esta ocurre cuando el mismo antígeno es encontrado por segunda vez.

La mediación celular es el arma del sistema inmune es difícil medirla en el laboratorio. En efecto, tal como a la A.D. se infieren cambios experimentales que lo más probable de la inmunidad mediada por células se estimula mejor usando vacunas vivas comparadas con vacunas inactivadas.

Las lecturas de temperaturas bajas fueron registradas en cerdos que recibieron una sola inyección de Begonia con Diluvac Forte. Los otros dos grupos experimentaron una alta y más persistente temperatura corporal que los del grupo de Begonia Diluvac Forte, pero ellos mostraron una menor respuesta que los centrales.

Cuando compararon Begonia en Unisolve vacunados el grupo fue menos afectado que la vacuna inactivada con Phylaxia.

El rango de crecimiento es suprimido cuando los cerdos no vacunados son inyectados con ADV. Además, los cambios en el peso corporal pueden ser utilizados como el resultado de la elevación de la protección clínica en cerdos vacunados y desafiados.

El primer día después del desafío, los efectos de la infección comenzaron a mostrarse. Los animales control fueron los más afectados, mostrando una rápida y marcada pérdida de peso. Todos los cerdos vacunados también perdieron peso corporal. De todos modos, los animales vacunados con vacuna viva se recobraron más rápidamente que los cerdos vacunados con vacunas inactivadas. Los cerdos que recibieron Begonia en Diluvac Forte difícilmente regresaron a una pérdida de peso

dentro de su desafío de 7 días. La Begonia viva en Unisolve vacuna los cerdos mostraron signos claros de recobrase del peso durante el desafío en el período de observación.

La misma tendencia, sólo que menos obvia, se vieron en los animales vacunados con vacunas inactivadas. Además, estos animales solo comenzaron a superar los efectos del desafío seis días posteriores al desafío. Esto es interesante de notar que los controles desarrollaron lesiones en pulmón causadas por *Pasteurella multocida* seis días después del desafío. Todos los cerdos involucrados provenían de la misma fuente comercial.

El hecho de que los cerdos vacunados no desarrollaron una enfermedad respiratoria secundaria confirmando que la vacunación ayude a reducir las enfermedades respiratorias secundarias en cerdos infectados.

El desafío de la excreción del virus es determinada en las fosas nasales. Los mejores resultados se obtuvieron a partir del grupo con Begonia viva en Diluvac Forte. Los resultados mostraron que la eficacia de las diferentes vacunas se incrementaron a partir de una vacuna inactivada (con una doble vacunación) que la Begonia viva Unisolve en Diluvac Forte. A pesar de esta observación que la respuesta humoral estimulada por las vacunas inactivadas fue considerada más alta que la producida por las otras dos vacunas. Esto confirma también que las vacunas inactivadas estimulan mejor la respuesta humoral, la respuesta humoral, la respuesta celular que es importante y las vacunas vivas estimulan esta arma que es la mejor del sistema inmune.

Eficacia de la vacunación en el campo.

Mostrar que el control de AD y la erradicación es posible con la vacunación en el campo, experimentos fueron llevados a cabo. El esquema de vacunación utilizado es de importancia crucial. Esto ha sido demostrado que a nivel de granja (Intervet, no publicado) y a nivel regional (Stegeman 1991) es posible llevar la erradicación del A.D.V. El programa de vacunación incluye una vacuna viva con adyuvante solamente, en todos los animales (los cerdos en engorda están en iguales condiciones que los del lote de reemplazo). La vacunación empieza aproximadamente a la edad de diez semanas, con una doble inmunización con un intervalo de cuatro semanas. El stock de consanguinidad subsecuentemente fue vacunado tres veces al año (lote de vacunación).

Se demostró que no fueron infectados recientemente / el virus escretado por los puercos, está escretado dentro de las granjas y el virus que circula puede ser detenido completamente dependiendo del rango del reemplazo y si infectó (gl+), los cerdos eran eliminados, de preferencia para que las unidades lleguen a ser libres de ADV. En las

unidades de engorda dentro de plazos cortos es posible llevar solamente gl cerdos al rastro.

Control y Erradicación

Es importante distinguir entre AD control (basándose en signos clínicos y previniendo una pérdida en la producción y la erradicación de A.V. (eliminación del ADV a partir de granjas, una región, país o continente).

En la mayoría de los casos el primer paso a ejecutar es el control de la enfermedad. Una variedad de vacunas y un programa de vacunación puede ser usado el cual puede proveer excelentes resultados clínicos. Las vacunas inactivadas son muy usadas en lotes de reproducción. Las vacunas vivas de ADV diluidas en PBS como solventes para el uso de granjas de engorda.

Desde la introducción de un nuevo adyuvante para el uso de las vacunas vivas, el número de opciones disponibles para establecer programas de vacunación se incrementaron considerablemente y la erradicación ha llegado a ser una opción disponible. Las grandes ventajas ofrecidas por este nuevo adyuvante es un incremento sobre todo en la eficacia de la vacuna. Estos nuevos adyuvantes de vacunas vivas inducen títulos de anticuerpos en los lotes de reproductoras comparándolas con esos animales vacunados con vacunas inactivadas, estimulando altos niveles de anticuerpo maternos derivados que son posibles transferirles a la progenie. además de esto, el adyuvante en las vacunas vivas son administradas tres veces en la piara de reproducción, el cual no solamente asegura un mayor balance inmunitario basal en una granja a través del, año pero solamente la vacunación hace que la piara sea más fácil de manejar.

Además, una vacunación sencilla no será suficiente para el control y, por supuesto no erradicará la AD. La vacunación deberá ser cambiada con unas buenas prácticas de manejo, la cual incluye una identificación confiable de los animales y una restricción muy importante de los movimientos de los animales en conjunto con unas pruebas cuidadosas que aseguren que solamente un lote negativo para reemplazo será introducido. En muchos casos el uso de cuarentenas serán necesarias.

Los continuos muestreos de sangre deben ser obligatorios debido a que el estado de salud de los animales en la granja es importante.

Ultimamente cuando solo pocos animales son positivos en granjas, alguna región o país, una prueba y la política de rastro deberán ser introducidos para completar un programa de erradicación.

El éxito de un programa de erradicación de ADV dependerá de que todos se involucren, capten, adopten completamente y superen las reglas para la erradicación.

Sumario.

La enfermedad de Aujeszky (AD) es económicamente una de las enfermedades más importantes que enfrenta la industria porcina. Nuestro conocimiento de las propiedades y comportamiento de la ADV ha incrementado las estadísticas durante los pasados años. El mejoramiento de la vacuna ha sido conseguido por la introducción de una ingeniería genética segura de los adyuvantes compatibles con las vacunas las cuales han incrementado la eficacia de la vacunación en cada animal y la eficacia de la vacunación en el nivel de la piara es importante recordar que aún las vacunas más avanzadas utilizadas con programas intensos de vacunación, no proveerán una completa protección contra AD (la vacunación no previene la infección). Una respuesta inmune excelente puede ser inducida por vacunación la cual reducirá significativamente la dispersión del virus de campo y un incremento en la cantidad (dosis) del virus de campo requerida para infectar un animal vacunado.

La reciente experiencia en el campo demostró cómo las nuevas vacunas pueden ser utilizadas en un programa de erradicación de AD. Por primera vez en la historia estas vacunas hacen posible erradicar una enfermedad contagiosa a partir de una población de producción animal bajo la vacunación AD. Será la primera enfermedad animal en erradicar por medio del compromiso de un programa de vacunación. De todos modos, las experiencias pasadas han demostrado que AD es una de las más difíciles enfermedades de controlar. Con esta enfermedad hay una gran diferencia entre el control y la erradicación.

La erradicación requerirá una atención cuidadosa en detalles de todas las partes involucradas y el éxito solamente será conseguido si una sola mentalidad es adoptada.

En las palabras de Schnurremberger et al 1987, el éxito de la erradicación de la enfermedad es una ciencia y un arte y la situación del artista es la habilidad de dirigir la aplicación del conocimiento.

BIBLIOGRAFIA.

Annual reports of the Animal Health service zwolle: 1985-1987.

Duffy SJ, Morrison RB, Thawley DG. Spread of pseudorabies Virus among breeding swins in quarantined herds. JAVMA, 1991b; 199:01-5.

Duffy SJ, Morrison RB, Thawley DG. Factors associated with spread of pseudorabies virus among breeding swine in

quarantined herds. JAVMA, 1991b; 199:66-70.

Kimman TG, Blanchi ATJ, Zaane D van. The immune system and the response to pseudorabies virus infection, Proceedings First International Symposium on the Eradication of Pseudorabies (Aujeszky's) virus. Minnesota, 1991, 49-62.

Kluge JP, Beran GW, Hill HT, Platt KB. Pseudorabies (Aujeszky's Disease). In; Leman AD, Straw BE Mengeling WL, D'Allaire S Taylor DJ. Diseases of swine, 7th edition, Iowa State University Press: Wolfe Publishing Ltd, 1992; 312-23.

Morrison RB, Marsh WE, Anderson PL, Thawley DG. Factors associated with the seroprevalence of pseudorabies virus in breeding swine from quarantined herds. JAVMA, 1991, 199:580-3

Nauwynck HJ, Pensaert MB. Abortion induced by cell-associated Pseudorabies virus in vaccinated sows Amer. Res., 1992; 53 (4): 489-93.

Oirschot JT van, Winjasmuller JM, Waal CAH de, Lith PM. A novel concepts of the control of Aujeszky's Disease: Experience in two vaccinated pig herds. Vet. Rec., 1990; 126 159-63.

Rziha HJ. Tolle T. Ohlinger V Visser N, Lutticken D. Latenzverhalten attenuierter and gentechnologisch konstruierter Lependvakzine gegen die Aujeszky'sche Krankheit (Lysvny behaviour of attenuated and genetically engineered live vaccine against Aujeszky's disease). 18, Kongress der deutsch. Vet. Med. Ges. 5-8 April 1989.

Schurremberger J et al., Attacking animal diseases; Concepts and strategies for control and eradication. Iowa State University Press, 1987. Cited by Oirschot JT van, 1991.

Stegemaqñ JA, De invloed van een intensief vaccinatieprogramma op de circulatie van veldvirus de ziekte van Aujeszky in een gebied met hoge varkensdichtheid. (The influence of an intensive vaccination programme on the circulation of field virus of Aujeszky's Disease in a region with a high pig density). Stichting Gezondheidsdienst voor dieren in zuid-Nederland, Rapportnr: 91,015: 1991.

Weigel RM, Austin CC, Siegel AM, Biehl LRG, Taft AC. Risk factors associated with the seroprevalence of pseudorabies virus in illinois swine herds. Prev. Vet. Med., 1992; 12:1-13.