

## **Coinfección de patógenos bacterianos y virales en porcinos: bases científicas para las observaciones de campo**

*Simone Oliveira, DVM, MSc, PhD*  
Gerente, I&D de Biología Porcina  
Laboratorios HIPRA, S.A.  
AMER, España

Las enfermedades respiratorias en los cerdos son normalmente el resultado de la interacción entre varios factores diferentes, incluyendo los patógenos bacterianos y virales, los retos ambientales y el estado inmunitario de la población afectada. La coinfección por patógenos bacterianos y virales se observa frecuentemente en el campo en diversas etapas de la producción porcina. Algunos de estos patógenos pueden actuar de manera sinérgica, y el mayor impacto en la patología clínica y la mortalidad se presenta en la coinfección de animales susceptibles, mientras otros no tienen efectos adicionales durante la coinfección. Este trabajo revisará las bases científicas para las interacciones observadas en el campo entre los diferentes patógenos respiratorios.

### ***Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis***

Tanto *Haemophilus parasuis* como *Streptococcus suis* son colonizadores tempranos del tracto respiratorio superior de los porcinos que se transmiten verticalmente de las hembras a los lechones. El *Streptococcus suis* coloniza el tracto vaginal de las hembras y la transmisión a los lechones puede tener lugar en el canal de parto durante el mismo.<sup>1</sup> El *Haemophilus parasuis* es transmitido por la hembra a los lechones luego del parto, probablemente por contacto nariz con nariz. Estos organismos tienen una epidemiología similar en los hatos afectados y el comienzo de la patología clínica se asocia con los niveles de anticuerpos maternos, el porcentaje de lechones colonizados durante el destete y el desarrollo de inmunidad activa. La patología clínica y la mortalidad causada por *H. parasuis* y *S. suis* se observan a menudo simultáneamente en el destete y estos organismos pueden ser aislados a partir de un cerdo que presente poliserositis fibrinosa, artritis y meningitis. Aunque las coinfecciones de *H. parasuis* y *S. suis* se observan en el campo frecuentemente, no hay información sobre la interacción directa entre estos organismos. Las condiciones medioambientales y la inmunidad a estos agentes parecen ser los factores principales relacionados con la coinfección de lechones en el destete con *H. parasuis* y *S. suis*. Como estos organismos no parecen actuar de manera sinérgica, no es probable que el control de uno de estos agentes influya sobre la patología causada por el otro.

### **El *Haemophilus parasuis* y el virus de la Seudorrabia (VSRP)**

La Seudorrabia puede afectar cerdos de todas las edades. En el destete, los signos clínicos normalmente son más atenuados que en lechones lactantes y la mortalidad puede asociarse con infecciones secundarias por patógenos bacterianos. Narita et al (1994) describieron la coinfección accidental de VSRP y *Haemophilus parasuis* en cerdos provenientes de cesáreas privados de calostro (CDCD)<sup>2</sup>. Los cerdos con ambas infecciones tenían recuentos más bajos de macrófagos y más altos de neutrófilos en el fluido de lavado bronco alveolar (BALF). En la necropsia, se observó que estos cerdos habían desarrollado neumonía purulenta severa, y se aisló

*H. parasuis* en cultivos puros de los pulmones. La coinfección de VSRP y *H. parasuis* en el pulmón se confirmó por medio de inmuno histoquímica. Estos antígenos estaban estrechamente asociados en el parénquima pulmonar. La infección con *Haemophilus parasuis* se controló en el resto de los cerdos por medio de tratamiento intramuscular con bencilpenicilina (300 000 unidades/cabeza). VSRP puede ser aislado de los macrófagos alveolares después de la infección experimental con una cepa particularmente virulenta<sup>3</sup>. Adicionalmente, VSRP puede infectar también las células epiteliales en los bronquiolos terminales.<sup>4</sup> El deterioro de los mecanismos de defensa en el tracto respiratorio asociado con lesiones en el parénquima pulmonar puede predisponer el desarrollo de neumonía causado por patógenos bacterianos secundarios.

### ***Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiséptica***

Brockmeier et al (2004) evaluaron la influencia de infecciones previas con *B. bronchiséptica* en la colonización de la cavidad nasal con *H. parasuis*. Los resultados sugieren que la exposición anterior a *B. bronchiséptica* aumenta la colonización del tracto respiratorio superior con *H. parasuis*. Las bases para la interacción potencial entre estos organismos no fue caracterizada en este estudio y las implicaciones de esta interacción en la patología causada por cualquiera de estos patógenos no es clara aún. Se requiere de más estudios para caracterizar mejor la coinfección y la interacción entre *H. parasuis* y *B. bronchiséptica* *in vivo*.

### **PRRS y *Streptococcus suis***

Cuartero et al (2002) han caracterizado los signos clínicos, viremia y seroconversión en lechones destetados durante un brote de PRRS. Se demostró que estos parámetros eran más evidentes en lechones entre 4 y 6 semanas luego del destete.<sup>10</sup> El comienzo de la infección con *Streptococcus suis* en el destete es influenciado por varios factores, incluyendo el estado inmunitario del hato, la duración de la inmunidad materna y el porcentaje de lechones colonizados con las cepas patógenas al destete. En la mayoría de las explotaciones porcinas, los signos clínicos y la mortalidad asociada con la infección con *S. suis* son también más evidentes entre 4 y 6 semanas luego del destete. La coinfección con PRRS, que se concentra en los macrófagos alveolares e intravasculares en el pulmón, y *S. suis*, que coloniza el tracto respiratorio superior de los cerdos, podría resultar potencialmente en un aumento en la morbilidad y mortalidad en el destete. La interacción entre estos dos agentes fue inicialmente demostrada por Galina et al (1994).<sup>14</sup> Este estudio demostró que los signos clínicos y la mortalidad por *S. suis* era más evidente en cerdos libres de patógenos específicos infectados con ambos patógenos y comparados solo con la infección con PRRS o *S. suis*. Thanawongnuwech (2000) también demostró que los signos clínicos y la mortalidad eran significativamente más altos en cerdos infectados con una cepa altamente virulenta de PRRS seguida de un reto con *S. suis*. Este estudio también mostró una reducción significativa en la eficacia de los macrófagos intravasculares pulmonares de fagocitar partículas de cobre durante una infección con PRRS. *S. suis* fue aislado más frecuentemente en cerdos infectados con ambos patógenos que en cerdos infectados solamente con *S. suis*. La infección con ambos patógenos permitía una diseminación tisular más extensa de la bacteria y aumentaba el riesgo de patologías asociadas a *S. suis*. Ninguno de los cerdos inoculados solamente con PRRS murió durante el experimento, mientras que el 87,5% de los cerdos infectados con ambos patógenos murió dentro de los 3 días de la infección con *S. suis*. Estos resultados sugieren que la infección por *S. suis* fue la causa principal de muerte en los cerdos infectados con ambos patógenos. También se ha demostrado el aumento en la susceptibilidad a la

infección por *S. suis* en cerdos privados de calostro que fueron infectados con el virus de PRRS *in utero*. Puede usarse tratamientos con vacunas y/o antibióticos para controlar la infección por *S. suis* en el destete. La comparación entre estas dos medidas de control sugiere que el tratamiento con antibiótico (3 tratamientos consecutivos con ceftiofur) fue más efectivo que la vacunación para reducir la mortalidad en cerdos infectados con ambos patógenos.<sup>13</sup>

### **PRRS y *Haemophilus parasuis***

Al igual que se describió anteriormente para *S. suis*, *H. parasuis* también afecta a los cerdos en el destete alrededor de 4 a 6 semanas después del mismo. Una diferencia importante entre estos dos agentes es la habilidad del *Haemophilus parasuis* de causar alta mortalidad en poblaciones susceptibles, sin importar la edad o la coinfección con otros agentes. Este ha sido un problema frecuente al introducir animales susceptibles en una población estable positiva. El potencial de interacción entre el virus PRRS y el *H. parasuis* es evidente en hatos que sufren PRRS en el destete, y se observa una incidencia más alta de cerdos con signos clínicos y lesiones características de la infección por *H. parasuis*. Otra vez, la dinámica de la patología causada por *H. parasuis* es similar a la observada para *S. suis* y es importante establecer el diagnóstico diferencial para el control de la enfermedad en los hatos afectados por PRRS. Solano et al (1997) fueron los primeros en tratar de reproducir experimentalmente la interacción *in vivo* entre el virus PRRS y el *H. parasuis*. Aunque la mortalidad aumentó en cerdos infectados con ambos patógenos, la infección con PRRSV seguida de *H. parasuis* no aumentó la severidad de la poliserositis en comparación con el grupo inoculado solamente con *H. parasuis*. Estudios posteriores sobre el efecto de la infección por PRRSV una vez que el sistema inmune haya eliminado al *H. parasuis* por macrófagos alveolares porcinos (PAMs) mostraron que el reconocimiento de *H. parasuis* no resultó afectado en los PAMs de lechones que fueron expuestos al virus durante períodos cortos. Sin embargo, en etapas posteriores de la infección (168 y 216 h), los PAMs de cerdos infectados con PRRSV mostraban una capacidad disminuida de eliminar al *H. parasuis* y de producir anión superóxido luego de la estimulación. Un estudio reciente demostró que los cerdos colonizados con una cepa virulenta de *H. parasuis* desarrollaron neumonía severa luego de un reto con una cepa virulenta del virus PRRS. Al igual que se observó para el *S. suis*, el virus de PRRS puede bajar el umbral necesario para que *H. parasuis* cause la patología. A diferencia del *S. suis*, se puede controlar exitosamente al *Haemophilus parasuis* usando vacunas autógenas o comerciales. Si la población es inmune al *H. parasuis*, es probable que la mortalidad no aumente drásticamente durante un brote con un virus PRRS.

### **PRRS y *Mycoplasma hyopneumoniae***

Mientras la interacción del PRRS con los patógenos bacterianos secundarios está probablemente basada en la reducción de la cantidad y actividad de los macrófagos alveolares e intravasculares pulmonares, su relación con *M. hyopneumoniae* es clara. La infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* típicamente induce una infiltración linfocítica en el parénquima pulmonar, produciendo más células blanco para la infección por virus PRRS. Thacker et al (1999) fueron los primeros en demostrar la potenciación producida por el *M. hyopneumoniae* en la neumonía inducida por el virus PRRS. Cerdos infectados con *M. hyopneumoniae* y expuestos 21 días más tarde al virus PRRS tuvieron un nivel más bajo de neumonía micoplasmática, pero tuvieron lesiones inducidas por el PRRSV durante 4 semanas, luego de la inoculación con PRRSV.<sup>19</sup> La

infección por PRRSV no pareció aumentar la severidad de la patología inducida por el *M. hyopneumoniae*. Estudios posteriores sobre la producción de citoquinas durante la infección con PRRSV y *M. hyopneumoniae* sugirieron que los altos niveles de IL-10 observados *in vivo* e *in vitro* podrían estar asociados a la severidad y duración de la neumonía inducida por el PRRSV. Aunque el IL-10 es un inhibidor potencial de la función macrófaga, puede proteger a los macrófagos de la apoptosis. Se consideró la hipótesis de que la producción aumentada de IL-10 por el *M. hyopneumoniae* podría inhibir la apoptosis de PAM en respuesta a la infección por PRRSV, aumentando de este modo la cantidad de macrófagos susceptibles a infección por el virus.<sup>21</sup> La evaluación del efecto de la vacunación en la potenciación de la neumonía inducida por PRRSV a raíz del *Mycoplasma hyopneumoniae* demostró que la vacunación con bacterina *M. hyopneumoniae* disminuyó la potenciación de la neumonía inducida por PRRSV observada en los cerdos infectados ambos patógenos, mientras que la vacunación con PRRSV parecía disminuir la eficacia de la bacterina *M. hyopneumoniae*.

## **PRRS y SIV**

El PRRS y el SIV pueden ser aislados en cerdos afectados por el Complejo de Enfermedades Respiratorias Porcinas (PRDC, CERP). Mientras que el PRRS se concentra en la primera línea de defensa del pulmón (macrófagos alveolares e intravasculares), el SIV destruye el epitelio de los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos. La respuesta inmune generada por el PRRS y el SIV y el curso de la enfermedad son también diferentes para cada virus. SIV es un buen estimulante de la producción de citoquinas, disparando una respuesta inmune rápida y efectiva en el huésped. La estimulación de la citoquinas producida por un virus PRRS es menos evidente durante la infección.<sup>23</sup> Algunos estudios han tratado de caracterizar la interacción entre el PRRS y el SIV *in vivo*. En un estudio, no se observó cambios de importancia en la severidad del curso de la infección con SIV en cerdos infectados con ambos patógenos. Otro estudio comparó la coinfección por PRRS y SIV en cerdos provenientes de cesárea, cerdos privados de calostro y en cerdos convencionales. La patología clínica y la reducción en la ganancia diaria resultaron más evidentes en cerdos provenientes de cesárea y cerdos privados de calostro que en cerdos convencionales. Se concluyó que tanto el intervalo de tiempo entre las infecciones como el estado sanitario de los cerdos podía afectar el resultado clínico de las infecciones ambos patógenos PRRSV-SIV.

## ***Mycoplasma hyopneumoniae* y el Virus de la Influenza Porcina**

*Mycoplasma hyopneumoniae* y el SIV también pueden estar relacionados con PRDC. La coinfección de campo por estos agentes es frecuente y ambos organismos pueden predisponer al desarrollo de la neumonía por patógenos bacterianos secundarios. Thacker et al (2001) encontraron que la interacción entre *M. hyopneumoniae* y SIV es diferente de la observada entre *M. hyopneumoniae* y PRRSV. El grupo experimental infectado con ambos organismos mostró efectivamente un aumento en la tos y tuvo un resultado más alto de lesiones pulmonares en comparación con los grupos infectados con un solo patógeno. Sin embargo, la infección por *M. hyopneumoniae* no alteró significativamente el curso de la infección por SIV, y la interacción entre estos dos agentes se caracterizó como aditiva y transitoria.<sup>8</sup> Otro estudio realizado en cerdos nacidos por cesárea y privados de calostro (CDCD) demostró también que la infección

con ambos patógenos causaba lesiones pulmonares más severas que la infección por un solo agente, lo cual confirma la interacción transitoria entre estos dos agentes.<sup>9</sup>

### ***Mycoplasma hyopneumoniae* y *Pasteurella multocida***

El *Mycoplasma hyopneumoniae* coloniza el tracto respiratorio de los cerdos adhiriéndose y amontonando las cilias que componen el aparato mucociliar. Esta adherencia produce pérdida en la función mucociliar y aumenta la incidencia de infecciones bacterianas secundarias en el pulmón.<sup>7</sup> La coinfección por *Mycoplasma hyopneumoniae* y *P. multocida* se observa a campo con frecuencia. Un análisis retrospectivo de los agentes etiológicos asociados con la patología respiratoria en 2872 muestras pulmonares presentadas al Laboratorio de Diagnósticos Veterinarios de la Universidad de Minnesota reveló una ocurrencia similar de *M. hyopneumoniae* y *P. multocida* en pulmones con neumonía (31,6% y 27% respectivamente). La distribución mensual del diagnóstico de *P. multocida* and *M. hyopneumoniae* fue también similar, apoyando la relación potencial entre estos agentes.<sup>10</sup> Amass et al (1994) evaluaron la interacción entre estos dos agentes en cerdos infectados experimentalmente. Los cerdos inoculados con *M. hyopneumoniae* desarrollaron signos clínicos de micoplasmosis, y los expuestos a *P. multocida* tuvieron un porcentaje promedio de superficie pulmonar afectado por neumonía significativamente más alto que el grupo de control. Se aisló *Pasteurella multocida* en la mayoría de los cerdos que presentaban neumonía. Los cerdos que fueron vacunados con una vacuna inerte de *M. hyopneumoniae* y no desarrollaron signos clínicos de micoplasmosis siendo resistentes al reto con *P. multocida*.<sup>6</sup> Estos resultados indican que el control de *M. hyopneumoniae* a través de la vacunación puede reducir el riesgo de infecciones secundarias causadas por patógenos oportunistas. Aunque la infección con *P. multocida* no se asocia con alta mortalidad, la neumonía causada por este agente puede reducir ADG durante los períodos de destete o terminación.

### **Referencias:**

1. Cloutier G, D'Allaire S, Martinez G, Surprenant C, Lacouture S, Gottschalk M. (2003) Epidemiology of *Streptococcus suis* serotype 5 infection in a pig herd with and without clinical disease. *Vet Microbiol.* 97(1-2):135-151.
2. Narita M., Kawashima K., Matsuura S., Uchimura S., Miura Y, (1994) Pneumonia in pigs infected with pseudorabies virus and *Haemophilus parasuis* serovar 4. *J. Comp. Path.* 110:329-339.
3. Iglesias GJ, Trujano M, Lokensgard J, Molitor T. (1992) Study of the potential involvement of pseudorabies virus in swine respiratory disease. *Can J Vet Res.* 56(1):74-77.
4. Kluge J.P, Beran G.W., Hill H.T., Platt K.B. (1999) Pseudorabies (Aujeszky's disease). In: Straw et al. (Ed.) *Diseases of Swine.* p. 233-246. Ames, IA: Iowa State Press.
5. Brockmeier S. (2004) Prior infection with *Bordetella bronchiseptica* increases nasal colonization by *Haemophilus parasuis* in swine. *Vet Microbiol* 99:75-78.
6. Amass SF, Clark LK, van Alstine WG, et al (1994) Interaction of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Pasteurella multocida* infections in swine. *J Am Vet Med Assoc.* 204(1):102-107.

7. Thacker E. (2001) Immunology of the porcine respiratory disease complex. *Vet Clin North Am* 17(3):551-565.
8. Thacker E., Thacker B, Janke B. (2001) Interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and Swine Influenza Virus. *J Clin Microbiol.* 2525-2530.
9. Yazawa S, Okada M, Ono M, et al. (2004) Experimental dual infection of pigs with an H1N1 swine influenza virus (A/Sw/Hok/2/81) and *Mycoplasma hyopneumoniae* . *Vet Microbiol* 98(3-4):221-228.
10. Choi YK, Goyal SM, Joo HS (2003) Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory disease in pigs. *Can J Vet Res* 44:735-737.
11. Cuartero L, Dee S, Deen J, et al. (2002) Association between clinical signs and high serum titers of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in nursery pigs under field conditions *J Swine Health Prod.* 2002;10(3):118–121.
12. Thanawongnuwech R., Brown G.B., Halbur P.G., Roth J.A., Royer R.L., Thacker B.J. (2000) Pathogenesis of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus-induced increase in susceptibility to *Streptococcus suis* infection. *Vet Pathol* 37:143-152.
13. Halbur P, Thanawongnuwech R, Brown G, Kinyon J, Roth J, Thacker E, Thacker B. (2000) Efficacy of antimicrobial treatments and vaccination regimens for control of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Streptococcus suis* coinfection of nursery pigs. *Clin Microbiol.* 38(3):1156-60.
14. Galina L, Pijoan C, Sitjar M, Christianson WT, Rossow K, Collins JE. (1994) Interaction between *Streptococcus suis* serotype 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in specific pathogen-free piglets. *Vet Rec.* 134(3):60-64.
15. Feng W, Laster SM, Tompkins M, Brown T, Xu JS, Altier C, Gomez W, Benfield D, McCaw MB (2001). In utero infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus is sufficient to increase susceptibility of piglets to challenge by *Streptococcus suis* type II. *J Virol.* 2001 May;75(10):4889-95.
16. Solano GI, Segales J, Collins JE, Molitor TW, Pijoan C. (1997) Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSv) interaction with *Haemophilus parasuis* . *Vet Microbiol.* 1997 Apr;55(1-4):247-57.
17. Solano GI, Bautista E, Molitor TW, Segales J, Pijoan C. (1998) Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection on the clearance of *Haemophilus parasuis* by porcine alveolar macrophages. *Can J Vet Res.* 62(4):251-6
18. Oliveira S., Mahlberg J., Simonson R. (2004) Safety of controlled exposure to *Haemophilus parasuis* : The role of sow vaccination and PRRSV infection. Proceedings of the 18<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress, Hamburg, Germany, Vol 1, p. 189.
19. Thacker EL, Halbur PG, Ross RF, Thanawongnuwech R, Thacker BJ. (1999) *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia. *J Clin Microbiol.* 37(3):620-627.
20. Van Alstine WG, Stevenson GW, Kanitz CL. (1996) Porcine reproductive and respiratory syndrome virus does not exacerbate *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in young pigs. *Vet Microbiol.* 1996 Apr;49(3-4):297-303.
21. Thanawongnuwech R, Thacker B, Halbur P, Thacker EL. (2004) Increased production of proinflammatory cytokines following infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Mycoplasma hyopneu moniae* . *Clin Diagn Lab Immunol.* 11(5):901-8.

22. Thacker EL, Thacker BJ, Young TF, Halbur PG. (2000) Effect of vaccination on the potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-induced pneumonia by *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vaccine*. 2000 18(13):1244-1252.
23. Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M. (2002) In vivo studies on cytokine involvement during acute viral respiratory disease of swine: troublesome but rewarding. *Vet Immunol Immunopathol*. 87(3-4):161-168.
24. Pol JM, van Leengoed LA, Stockhofe N, Kok G, Wensvoort G. (1997) Dual infections of PRRSV/influenza or PRRSV/Actinobacillus pleuropneumoniae in the respiratory tract. *Vet Microbiol*. 55(1-4):259-264.
25. Van Reeth K, Nauwynck H, Pensaert M. (2001) Clinical effects of experimental dual infections with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by swine influenza virus in conventional and colostrum-deprived pigs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 48(4):283-92.