

Epidemiología de *Mycoplasma hyopneumoniae*: Un punto de vista diferente

Carlos Pijoan, M.V.Z., Ph.D.

Eduardo Fano, M.V.Z., M.C., Ph.D. Candidate

University of Minnesota, Swine Disease Eradication Center

La epidemiología de *Mycoplasma hyopneumoniae* ha cambiado durante la última década. Tradicionalmente, la infección por este agente ha producido la denominada "Neumonía Enzootica", la cual se ha caracterizado por presentar brotes de neumonía en las etapas tempranas del proceso de crecimiento, siendo esto aparente al final del periodo de destete. Este padecimiento respiratorio se ha caracterizado por la presencia de tos seca y alteración del patrón normal de respiración. Al momento del sacrificio los animales afectados suelen mostrar lesiones pulmonares, sin embargo, éstas tienden a ser pequeñas y en su mayoría en proceso de resolución. Esto hace particularmente difícil el establecer correlaciones importantes entre el grado de lesión pulmonar y la productividad individual de los cerdos afectados.

Al inicio de lo que fue la revolución de los destetes segregados, parecía que este sistema había eliminado la enfermedad o al menos la había reducido al grado de no observar signos clínicos en el área de destete. Mientras esto había funcionado bien en hatos núcleos, en granjas comerciales rápidamente se entendió que lo que había sucedido fue un retraso del inicio del problema clínico. Los signos clínicos empezaron a observarse en la fase intermedia y final de la engorda y las lesiones respiratorias se tornaron más extensas y agudas. Esta forma de la enfermedad es lo que se ha nombrado Enfermedad del Complejo Respiratorio Porcino (PRDC), un nombre que implica que otros agentes están presentes en este problema. Esta definición podría ser en ocasiones algo confusa, ya que el denominado "PRDC" puede ser visto en granjas que son libres de los más comunes agentes virales, incluyendo vPRRS. Por otro lado, hatos libres de *Mycoplasma*, incluso cuando están infectados con el virus del PRRS y el virus de la Influenza Porcina, no muestran la característica tos tardía y las lesiones pulmonares. Esto sugiere que elemento central en esta enfermedad es *M. hyopneumoniae*, por lo tanto, consideramos que el control de este agente es probablemente la principal herramienta en contra de esta manifestación clínica denominada "PRDC".

Entonces, ¿Por qué creímos al inicio del Destete Temprano Medicado (MEW) que habíamos logrado la eliminación de la enfermedad? Se puede decir que en parte fue por que esta estrategia fue primeramente utilizada por compañías de genética en un esfuerzo de generar animales negativos provenientes de fuentes positivas, utilizando destetes muy tempranos con fuerte medicación de las hembras. Aunado a esto, al inicio de la revolución del MEW, las hembras reproductoras contaban con una inmunidad muy robusta, esto como consecuencia que estas eran constantemente expuestas al agente proveniente de los cerdos en crecimiento. El amplio uso de antibióticos en las hembras reproductoras, probablemente produjo una reducción en la excreción del microorganismo, esto en presencia de altos niveles de inmunidad materna en los lechones. Lo anterior resultó en niveles muy bajos de lechones infectados al destete, lo cual aparentemente resultó en que esos grupos llegaron a sacrificio sin haber presentado signos de la enfermedad.

Con el tiempo, esta fuerte inmunidad del hato reproductor empezó a disminuir, ya que las hembras dejaron de ser constantemente expuestas por el microorganismo proveniente de los cerdos en las fases de crecimiento. Aunado a esta disminución de inmunidad de hato, la posterior entrada de hembras de reemplazo negativas pudo haber diluido aún más dicha inmunidad. Esta inmunidad deprimida, junto con la suspensión de muchos de los programas de medicación de hembras, permitieron que el agente emergiera de nuevo al incrementar la tasa de transmisión hembra-lechón en el área de maternidad.

Esta teoría ha sido evaluada y validada en condiciones reales de producción por uno de nuestros recientes estudios, el cual demostró que la prevalencia al destete de *M. hyopneumoniae* es un factor de riesgo central para el desarrollo de la enfermedad, en sistemas de producción utilizando segregación. Esto pone de manifiesto que los niveles de inmunidad materna y excreción por parte de las madres son el factor principal a considerar en la epidemiología de infecciones por *M. hyopneumoniae* en esquemas de producción con destete segregado. Este estudio será comentado más a detalle posteriormente en este escrito.

Persistencia de la infección por *M. hyopneumoniae*

Uno de los aspectos más frustrantes en los esfuerzos realizados para el control de la enfermedad es la dificultad encontrada al tratar de reducir los niveles de infección en el hato reproductor. Se puede asumir que el proceso de infección es perpetuado por la entrada de hembras de reemplazo negativas o recientemente infectadas, incluso cuando estas han sido vacunadas, ya que las vacunas están diseñadas para disminuir el grado de lesión y reducir el cuadro clínico, más no para

impedir la infección. Esto promueve la creación de sub-poblaciones, lo cual impacta directamente en la dinámica de infección del agente dentro del hato reproductor y subsecuentemente en la línea de producción.

La pregunta central sería, ¿por qué el organismo dura tanto en poblaciones de hembras reproductoras? Parte de la respuesta se puede encontrar en uno de los estudios previos realizado por nuestro grupo, el cual mostró que hasta 185 días posteriores a la infección, se pudo identificar el agente en muestras nasales y bronquiales de hembras con edad de reproducción. Estos animales también pudieron infectar animales susceptibles 120 post-infección, ya cuando los signos y lesiones habían desaparecido (portadores asintomáticos). Esta extremadamente larga infección, la cual es inusual en bacterias, explica el porque en las poblaciones de reproductoras, recircula constantemente el microorganismo al infectarse por las hembras primerizas de reciente introducción en granja, las cuales permanecerán excretando el agente por periodos sumamente largos.

En realidad, no se sabe que tanto persiste la infección del agente en animales adultos. Un estudio que se remonta a los inicios de la historia de *M. hyopneumoniae*, que fue realizado en Inglaterra en los años 70s sugirió que las hembras de tres o más partos habían eliminado la infección, esto sugería que en algún punto el organismo desaparecía. Debido a que esto fue estudiado en granjas de ciclo completo, con la enfermedad típica de destete, podemos especular que la eliminación del microorganismo tomó alrededor de los 10-12 meses para que se concretara. De hecho, esta es el fundamento para el método Suizo de Erradicación de *Mycoplasma*, el cual elimina del hato todos los animales menores de 10 meses de edad y posterior a esto utiliza tratamientos con antibióticos a dosis altas en los animales que permanecieron en las instalaciones.

Desafortunadamente, muchos de los estudios involucrados en la persistencia del agente fueron realizados antes de la llegada del diagnóstico basado en técnicas moleculares, y específicamente hablando de los trabajos ingleses, estos fueron antes de que las pruebas serológicas adecuadas estuvieran disponibles. En ese momento los hatos se declaraban como libres de *Mycoplasma* basándose en signos clínicos y lesiones en el matadero, lo cual ahora sabemos que pueden estar ausentes en animales infectados, si la dosis infectante es baja y la prevalencia del hato es baja. De hecho, un programa Inglés basado en el establecimiento de hatos con animales derivados de camadas de hembras viejas presentaron muchas re-infecciones clasificadas como "inexplicables", las cuales fueron atribuidas a transmisión por aerosoles provenientes de granjas de la zona. Lo anterior probablemente pudo haber tenido origen en las mismas poblaciones supuestamente re-infectadas, las cuales quizás nunca fueron realmente libres de la infección.

La parte importante en este tema sería que es casi imposible eliminar la infección dentro del hato reproductor, mientras se continúe la introducción de animales de reemplazo, susceptibles. En ausencia de algún esquema de erradicación de la infección, principalmente hablando de despoblación-repoblación o posiblemente del método Suizo, tenemos que vivir con hatos reproductores infectados, lo cual implica la infección de los lechones en maternidad y el subsiguiente movimiento del agente a la línea de producción. Sin embargo, se puede tratar de modular el nivel de infección en estos lechones y reducir la prevalencia al destete y por lo tanto intentar el control del problema en el área de engorda.

Prevalencia al destete: Un indicador de riesgo

Hasta la fecha no se habían realizado estudios que soportaran la teoría de que la prevalencia al destete es un predictor de la severidad de la enfermedad en la etapa de engorda. Recientemente nuestro grupo se dio a la tarea de realizar un estudio para probar la hipótesis mencionada.

Dicho trabajo consistió en un estudio de campo, donde se involucraron 3 diferentes hatos reproductores (Sitios 1), pertenecientes a la misma compañía, los cuales fueron seleccionados en base a la prevalencia de *M. hyopneumoniae* en la prole al momento del destete. Cada hato reproductor seleccionado forma parte de su respectivo sistema de producción en sitios múltiples. En total 20 grupos de producción semanal provenientes de los 3 hatos reproductores fueron evaluados, el flujo animal de estos grupos fue el mismo, así como los programas de manejo y medicina preventiva. La prevalencia al destete fue calculada en cada uno de los grupos, utilizando un tamaño de muestra adecuado según especificaciones estadísticas. La identificación del agente fue por medio de la técnica de PCR anidado en hisopos nasales. Todos los grupos fueron seguidos hasta el matadero, donde los mismos animales utilizados para determinar la prevalencia inicial fueron evaluados para determinar la severidad y frecuencia de lesiones de cada grupo involucrado. Por otra parte también se determinó la prevalencia final por medio de muestras bronquiales (PCR) y valores serológicos (Tween 20). El análisis de la información indicó que en los grupos evaluados hubo fuerte evidencia de asociación ($p < 0.05$) entre la prevalencia al destete y las diferentes variables utilizadas para determinar la severidad de la enfermedad al final de la etapa de engorda.

Por lo anterior descrito, la prevalencia al destete es un factor de riesgo importante para que un grupo de cerdos desarrolle la enfermedad. Esto, por su puesto aplica en sistemas de producción segregada, donde la principal fuente de infección provenga del mismo grupo (prevalencia inicial). Dependiendo de cómo las instalaciones del sitio de destete se encuentren distribuidas, cierto nivel de transmisión de tipo horizontal y colateral puede ocurrir, lo cual cambiaría la predictibilidad de la

prevalencia al destete. Instalaciones de destete utilizando el modelo de "motel" son susceptibles de sufrir contaminación cruzada entre grupos, particularmente si el movimiento del personal no es regulado y estos no toman medidas de bioseguridad entre grupos. Otra fuente de no predictibilidad en la prevalencia al destete sería la utilización de diferentes fuentes de lechones (diferentes sitios 1), donde la prevalencia al destete puede variar considerablemente entre fuentes.

Con la información generada en nuestros estudios relacionados con este tema, sugerimos que pueden existir tres potenciales escenarios en relación a la prevalencia al destete: Baja (menos del 5% de animales infectados), media (5-20%) y alta (>20%).

Alta Prevalencia. No es fácil encontrar hatos con prevalencia de más del 20% en sistemas con destete segregado. Alta prevalencia al destete usualmente se podría asociar a un hato reproductor joven, a un hato fuera de control donde la adaptación de las hembras de reemplazo y vacunación no es manejada apropiadamente, y hatos donde las hembras se encuentran en constante movimiento o existe un incremento súbito en la tasa de reemplazo. En muchos de los casos, alta prevalencia tiende a ser un evento post-destete, especialmente en granjas de flujo continuo, donde la infección lateral es común (infección cruzada entre grupos), proveniente de animales de mayor edad. Tal como ya se comentó anteriormente, este incremento en la prevalencia post-destete puede también ser el resultado de un pobre diseño de las instalaciones de destete y de un descontrolado movimiento de personal entre los grupos de destete, lo cual favorece la transmisión de tipo indirecto.

Cualquiera que sea la causa, altas prevalencias al inicio de la fase de destete resultan en una rápida diseminación del agente dentro del grupo, lo cual podría producir una infección temprana del tipo "Neumonía Enzoótica", lo cual ya no es muy común en este momento.

También hemos observado que cuando se presenta una alta prevalencia en sistemas con destete segregado y producción en multisitios (lo cual no es común, pero se dan casos) la presentación de la problemática clínica es durante la primer mitad del periodo de engorde y finalizado, con un cuadro más severo de enfermedad respiratoria.

Prevalencia Media. Como resultado de una continua introducción de hembras de reemplazo negativas a *M. hyopneumoniae*, esto aunado a una inmunidad de hato disminuida, niveles medios de prevalencia al destete son lo más comúnmente observado en hatos comerciales con destete segregado. El resultado de estos niveles es una lenta diseminación del agente, lo cual hará que tome tiempo para que este pueda infectar la mayoría de los animales dentro del grupo. El resultado final es una infección tardía en la etapa de finalizado, con signos más severos y un mayor impacto productivo comparado con la presentación en infecciones tempranas. Esto sería lo que conocemos como el padecimiento denominado "PRDC" que usualmente se presenta en la actualidad.

Baja Prevalencia. También este escenario no es comúnmente visto, pero cabe mencionar que fue el escenario que probablemente predominó durante inicio del sistema de destete segregado al inicio de los 90's. En este caso, a pesar de que el grupo realmente se encuentre infectado, existen pocos animales excretando el agente (y probablemente excretando bajos niveles) dentro del grupo. Por lo tanto, la infección es mucho más retrazada y puede ser no aparente en la planta de sacrificio. Estos grupos se comportan clínicamente y productivamente similares a los grupos de hatos que son verdaderamente libres de *Mycoplasma*. Obviamente, este es el escenario que deberíamos estar tratando de lograr.

Logrando baja prevalencia al destete (un evento factible)

Cuando las vacunas para *M. hyopneumoniae* recién salieron a la luz, el programa recomendado fue la vacunación temprana en lechones lactantes. Esto tenía sentido, ya que en ese tiempo la mayoría de las granjas eran de ciclo completo y flujo continuo, por lo tanto la infección temprana era un evento esperado. Esto demandaba en aquellos días que los lechones obtuvieran inmunidad, lo antes posible. Esta estrategia continúa siendo extensivamente utilizada en Europa, donde la vacunación de *Mycoplasma* es vista como proceso sumamente exitoso, siendo capaz de controlar signos clínicos de la enfermedad en la mayoría de las granjas. Contrariamente, en los EUA este programa fue rápidamente modificado, retrasando el esquema a 6 y 8 semanas de edad. Esto fue hecho como un esfuerzo para controlar la forma tardía de la enfermedad, pero este programa modificado nunca fue apropiadamente estudiado o validado. El resultado final es que la vacunación de *M. hyopneumoniae* en Norteamérica es más irregular y menos efectiva, requiriendo en muchos casos del uso adicional de antibióticos en la fase de crecimiento y finalizado. Un problema adicional de esta vacunación tardía, es que es aplicada al tiempo que el virus del PRRS circula más comúnmente, por lo tanto el virus se dispersa, empeorando probablemente el impacto de la enfermedad.

Ya que la prevalencia al destete es un evento central, y la vacunación temprana (lechones) ha mostrado que disminuye la prevalencia post-destete, deberíamos seriamente contemplar si es viable regresar a este programa y discutir si sería sensato dejar de usar el esquema de vacunación tardía.

Teniendo la seguridad de que el área de destete esta correctamente manejada, una baja prevalencia al destete puede ser lograda principalmente por intervención en el hato reproductor. Previamente, nuestro grupo ha mostrado que ambas estrategias, vacunación antes del parto y uso de antibióticos en hembras durante la lactancia, pueden significativamente reducir el nivel de prevalencia en lechones al destete. Una combinación de estas dos intervenciones presumiblemente podría dar el mejor efecto, pero podría ser muy costoso en sistemas comerciales. Por lo tanto la decisión de medicar o utilizar vacunación en el hato reproductor se tiene que tomar y esta decisión también involucra que intervención se utilizaría en los cerdos en la línea de producción (destete, crecimiento y engorda). En relación a este punto, las posibles opciones en programas integrales serian los siguientes:

Vacunación de hembras (pre-parto) sin vacunación en la línea de producción: Este sería el programa ideal, ya que al usar solamente vacunación de las madres se puede reducir significativamente los niveles de prevalencia al destete, incluso a niveles por debajo del umbral o punto de corte, para la manifestación clínica de la enfermedad. Sin embargo, esto funciona bien sólo si la transmisión de tipo lateral esta controlada, como es en el caso de sistemas multisitios, o en sistemas donde exista un estricto control del movimiento de animales y de personal dentro de las instalaciones.

Vacunación de hembras (pre-parto) y de lechones (en maternidad): Este programa puede lograr considerables reducciones en prevalencia al destete, ya que ataca la excreción del agente de ambas partes, madres y lechones infectados. Sin embargo, esto podría ser muy costoso para granjas comerciales. Hay algo de preocupación en relación al tema de interferencia por anticuerpos maternos, ya que se estimularían a las madres antes del parto, una preocupación que ha sido parcialmente estudiada y que continúa sin ofrecer respuestas satisfactorias.

Vacunación temprana (lechones) sin intervención en las hembras: Este es el clásico enfoque europeo, el cual pudiera ser exitoso en muchas granjas, pero fallar en otras, dependiendo en los niveles de prevalencia. En granjas con alta prevalencia antes del destete, este enfoque quizás mueva la enfermedad localizada al final del destete hacia la engorda. En granjas con prevalencia media, esta estrategia funcionaría bien, sin embargo, este resultado variaría considerablemente entre grupos, dependiendo en los niveles de prevalencia, los cuales pueden ser sumamente variables incluso en grupos consecutivos.

Vacunación temprana (lechones) con tratamiento antibiótico en las madres: Esta combinación parece ser ideal para granjas comerciales, ya que podría reducir la excreción de las madres por medio del uso de antibiótico (efectivo para el control de *M. hyopneumoniae*), mientras también se reduce la excreción de los lechones a través de la vacunación. Su principal desventaja puede ser el costo, por lo tanto una cuidadosa evaluación del costo beneficio sería necesaria.

En resumen, la epidemiología de *M. hyopneumoniae* en hatos con sistema segregado tiene mucho que ver con la hembra reproductora. Las madres son la principal fuente de infección de los lechones, y estos son los que arrastran al microorganismo hacia los destetes. La prevalencia al destete y el tipo de sistema de producción, en conjunto resultan en un número de posibles escenarios, que van desde signos clínicos en el área de destete hasta la ausencia de signos y lesiones durante todo el proceso de engorda y finalizado. La modulación de la prevalencia al momento del destete es por lo tanto un elemento crucial y un número de intervenciones son discutidas y analizadas con el fin de enfocar todas las herramientas de control hacia dicho elemento.

Referencias bibliográficas

- Calsamiglia, M., Pijoan, C. and Trigo, A. (1999). Application of a nested polymerase chain reaction assay to detect *Mycoplasma hyopneumoniae* from nasal swabs. *J. Vet. Diag. Invest.* **11**: 246-2.
- Calsamiglia, M., Collins, J. and Pijoan, C. (2000). Correlation between the presence of enzootic pneumonia lesions and detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in bronchial swabs by PCR. *Vet. Microbiol.* **76**: 299-303.
- Batista, L., Pijoan, C., Ruiz, A., Utrera, V. and Dee, S.A. (2004). Evaluation of the transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* by personnel. *J. Swine Hlth Prod.* **12**: 75-77.
- Ruiz, A., Utrera, V. and Pijoan, C. (2003). Effect of *Mycoplasma hyopneumoniae* sow vaccination on piglet colonization at weaning. *J. Swine Hlth. Prod.* **11**: (3), 131-135.

Ruiz, A., Batista, L. and Pijoan, C. (2006). Effect of vaccination on the *Mycoplasma hyopneumoniae* prevalence in growing pigs under field conditions. *Am. J. Vet. Res.* (Accepted).

Fano, E., Pijoan, C. and Dee, S. (2004). A longitudinal assessment of *M. hyopneumoniae* serology, comparing three different infection routes and two ELISA tests. Proc. 18th IPVS Congress (Hamburg, Germany). Pp.187.

Fano, E., Pijoan, C. and Dee, S. (2004). Evaluation of a nested-PCR technique from nasal samples to identify *M. hyopneumoniae* in live animals. Proc. 18th IPVS Congress (Hamburg, Germany). Pp.186.

Fano, E., Pijoan, C. and Dee, S. (2005). Dynamics and persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs. *Can. J. Vet. Res.* **69**: 223-228.

Fano, E., Pijoan, C. and Dee, S. (2006). Effect of *Mycoplasma hyopneumoniae* prevalence at weaning on disease severity in growing pigs. *Can. J. Vet. Res.* (Accepted for publication).

Ruiz, A. and Pijoan, C. (2002). Shedding of *M. hyopneumoniae* from commercial naturally infected pigs Proc. 17th IPVS Congress (Iowa, USA), Papers. Pp. 284.

Ruiz, A., Batista, L. and Pijoan, C. (2002). Effect of different vaccination protocols in *M. hyopneumoniae* infection. Proc. 17th IPVS Congress (Iowa, USA) Posters. Pp. 334.

Ruiz, A., Utrera, V. and Pijoan, C. (2002). Effect of sow vaccination in piglet *M. hyopneumoniae* prevalence at weaning. Proc. 17th IPVS Congress (Iowa, USA) Posters. Pp. 335.

Cardona, A.C., Pijoan, C., Utrera, V. and Deen, J. (2003). Prevalence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in different parity cull sows. *Leman Conf. Res Abst.* p. 38.