

ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A CIRCOCIVIRUS PORCINO TIPO 2 (PCV2)

Joaquim Segalés

Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA) – Departament de Sanitat Animal i d'Anatomia Animals, Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona; joaquim.segales@uab.es

1. Introducción

Circovirus porcino tipo 2 (PCV2) es un virus ubicuo que ha sido hallado en todos los países donde se ha buscado, sea en el cerdo doméstico o bien en el jabalí. A pesar de que se describió como tal en el año 1998, después de la secuenciación de un “circovirus porcino” aislado de cerdos con una enfermedad aparentemente nueva, el síndrome multisistémico del desmedro post-destete (*Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome*, PMWS), estudios retrospectivos han demostrado que PCV2 lleva siendo un agente ubicuo desde hace muchos años (las fechas que se barajan, finales de los 60 y principios de los 70 corresponden a los sueros más antiguos disponibles en los distintos laboratorios mundiales).

Esta curiosa situación epidemiológica ha chocado frontalmente con las posibles explicaciones de que PCV2 pudiera ser considerado un agente patógeno significativo. De hecho, desde 1998, este virus se ha visto involucrado desde el punto de vista causal con el síndrome de emaciación mencionado (actualmente se conoce como circovirosis porcina), enfermedad reproductiva, síndrome de dermatitis y nefropatía porcino, neumonía proliferativa necrotizante, complejo respiratorio porcino, y hasta con mioclonía congénita (trémor congénito). Esta posible asociación de PCV2 con varios síndromes o condiciones patológicas ha supuesto que éstas sean agrupadas dentro de la terminología “enfermedades por circovirus porcino” (*porcine circovirus diseases*, PCVD). No obstante, desde 1998 se ha evolucionado de forma importante en relación con el conocimiento de PCV2 y las enfermedades con las que se asocian, y de aquella impresión inicial, entre los años 1999-2002, de que PCV2 “lo causaba prácticamente todo”, se ha pasado a una situación más crítica, balanceada y, en opinión de este autor, más próxima a la realidad.

Es por ello que el objetivo del presente resumen es ahondar en aquellas novedades de mayor importancia en relación al conocimiento de PCV2 y de aquellas enfermedades que consideramos como PCVD.

2. PCV2, el virus

Probablemente han sido dos los hallazgos y/o discusiones recientes más significativos/as sobre PCV2.

La primera tiene que ver con las proteínas que genera el virus. De hecho, a pesar de que se le reconocen 6 fragmentos de lectura abiertos (*open reading frames*, ORFs) en el genoma, solamente dos eran reconocidos por codificar proteínas víricas. El ORF1 codifica dos proteínas involucradas en la replicación del virus, Rep y Rep' (versión trunca, más corta, de la Rep), y el ORF2 codifica la proteína de la cápside, Cap. Recientemente se ha demostrado que un tercer ORF, el llamado ORF3, codifica una proteína no esencial para la replicación del virus, la cuál se encuentra involucrada, al menos *in vitro*, en apoptosis. El papel concreto que esta proteína tenga en la patogenia de la enfermedad o en la biología del virus es aún desconocido, pero un estudio realizado en ratones apunta a que las lesiones de depleción linfocitaria e inflamación granulomatosa en los órganos linfoides podrían estar asociadas al efecto de esta proteína.

El segundo punto que más ha centrado la discusión en relación al virus es la posibilidad de que existan distintas cepas de PCV2 con distinto grado de patogenicidad *in vivo*. Si ello fuera cierto, podría explicar algunos de los interrogantes que a día de hoy se mantienen en relación a la epidemiología de la infección por este virus. La propagación de cepas víricas más patógenas permitiría explicar la eclosión mundial, continental, nacional o regional de las PCVD. Existen dos estudios que apuntan hacia esta dirección. Uno de ellos corresponde a un estudio epidemiológico realizado en Canadá, en el cuál, a partir de 2004 (inicio de la epizootia de circovirosis porcina en este país), se detecta con mayor frecuencia una cepa con un patrón electroforético concreto (por *restriction fragment length polymorphism*, RFLP) asociado a los casos de enfermedad graves. El segundo estudio, de tipo experimental, permitió detectar grados lesionales distintos en cerdos infectados con dos cepas de PCV2, teóricamente de baja y alta virulencia (aisladas de granjas sin y con circovirosis porcina); no obstante, en ningún caso se generó enfermedad clínica en los animales experimentalmente inoculados.

La controversia en relación a la posible distinta patogenicidad de las cepas de PCV2 viene aportada por estudios de biología molecular y filogenéticos. Las distintas cepas de PCV2 presentan una homología nucleotídica superior al 94%, lo que indica una similitud muy grande entre los distintos aislados a nivel mundial. Estudios filogenéticos realizados en

Francia, Holanda y España mostraron que aparentemente no existía un marcador de virulencia en el genoma del virus, dado que cepas prácticamente iguales genéticamente se podían aislar de granjas con y sin circovirus porcino. Por otro lado, un estudio experimental ha demostrado que una cepa de PCV2 procedente de un cerdo sano de un país que al momento de aislamiento del virus no había descrito casos de circovirus porcino (Suecia) es capaz de generar enfermedad en condiciones experimentales (con un modelo de co-infección con parvovirus porcino). Por tanto, a raíz de este trabajo, se concluyó que, probablemente, cualquier cepa de PCV2, en las condiciones adecuadas, es capaz potencialmente de producir circovirus porcino.

Definitivamente, la posible variedad en patogenicidad entre cepas de PCV2 es aún un tema abierto y de amplio debate, que probablemente se dirimirá en los próximos años.

3. Circovirus porcino (*postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS*)

A día de hoy existen relativamente pocas novedades en relación a esta enfermedad asociada a PCV2. Se trata de la PCVD más documentada, y actualmente se acepta que la circovirus porcino es una enfermedad multifactorial donde la participación de PCV2 es estrictamente necesaria, pero no suficiente en la mayoría de los casos. Ello implicaría que existen otros factores que favorecen el desencadenamiento, modulación y/o protección frente a la circovirus porcino.

Desde el punto de vista epidemiológico solamente algunos de estos factores han sido demostrados, y no siempre en todos los estudios (existencia de datos contradictorios), como factores significativos. Entre ellos cabe destacar:

- Concomitancia de otras infecciones víricas
- Estimulación del sistema inmune en cerdos infectados con PCV2 (incluye el efecto de ciertos adyuvantes vacunales, especialmente oleosos)
- Estado de infección de la cerda frente a PCV2 al parto
- Nivel de anticuerpos de la cerda frente a PCV2 al parto.

El resto de factores o efectos corresponderían a situaciones que modifican, por bien o por mal, desde el punto de vista natural o experimental, la situación final de enfermedad en granja. También se han descrito datos contradictorios a este nivel. Entre ellos se destaca:

- Medidas de manejo
- Nutrición
- Vacunación frente a PCV2
- “Suero-terapia”
- Efecto de la genética del cerdo
- Cepa de PCV2

De hecho, la mayoría de los puntos aquí citados tienen una implicación directa o indirecta con el sistema inmune de los cerdos. Por tanto, es de esperar que en los próximos años se dedique un marcado interés científico para el estudio de la respuesta inmune del cerdo frente a la infección por PCV2.

De entre los factores comentados, la estimulación del sistema inmune, la vacunación frente a PCV2, el efecto de la genética y la cepa de PCV2 (discutido en el apartado del virus), sean probablemente los factores más estudiados o discutidos en los últimos años.

La “hipótesis de la inmuno-estimulación” para el desencadenamiento de la circovirus porcino ha sido demostrada en algunos estudios experimentales (especialmente en cerdos gnotobióticos) y de campo, pero otros estudios no la han confirmado. Por tanto, a pesar de la controversia, existen razones suficientemente poderosas como para pensar que, en ciertas circunstancias, la activación del sistema inmune a través de vacunas, productos estimuladores del sistema inmune u otras situaciones, podría suponer una potenciación de la circovirus porcino en cerdos infectados con PCV2. Es por ello que se recomendaría a veterinarios y granjeros que consideren la determinación aproximada del momento de infección por PCV2 para así, en aquellos casos donde la circovirus porcino sea significativa, se pueda re-evaluar el momento óptimo de aplicación de productos vacunales. Lógicamente, en ningún caso se recomienda que, ante una situación de circovirus porcino, se retire la aplicación de productos vacunales que se usan en la granja y cuya retirada pueda suponer un problema aún más grave que el que implica la circovirus porcino.

Desde el punto de vista vacunal, se han desarrollado algunas estrategias vacunales frente a PCV2 desde el punto de vista experimental, que incluyen: vacunas inactivadas, recombinantes, DNA y basadas en clones infecciosos. Todas ellas han mostrado cierto efecto protector, sea a través de la disminución de la intensidad de las lesiones linfoides características de la circovirus porcina o bien por la disminución del número de animales que sufren enfermedad, una vez desafiados con cepas de campo de PCV2. Actualmente existen al menos dos vacunas inactivadas frente a PCV2, una de aplicación en cerdas (basada en un virus aislado en Canadá en 1998) y otra de aplicación en lechones de destete (basada en un virus quimera que incluye la ORF2 de PCV2 y el resto de genoma de PCV1). Habrá que analizar próximamente la eficacia real de éstos u otros potenciales productos vacunales en condiciones de campo.

En relación al efecto de la genética, ello parte de observaciones de granjeros y veterinarios que constataron empíricamente que ciertas líneas genéticas, especialmente en relación al verraco, se asociaban a mayores o menores incidencias de circovirus porcina en transición y engorde. No obstante, a día de hoy existe muy poca información científica contrastada en relación a este tema, aunque es bastante improbable que una raza específica pueda ser identificada como intrínsecamente resistente a la circovirus porcina. Los pocos estudios contrastados serían los siguientes:

- En España (estudio de campo): Confirmación de la existencia de un efecto significativo de la línea genética paterna sobre la mortalidad post-destete y la circovirus porcina; este efecto se asoció aparentemente a la línea genética concreta utilizada en las granjas de estudio y no a una raza en concreto.
- En Francia (estudio de campo): No se confirmó que la raza Pietrain en el verraco produzca un efecto protector en relación al desarrollo de la circovirus porcina. No obstante, debe entenderse como la línea Pietrain concreta utilizada en el estudio.
- En Estados Unidos (estudio experimental): Cerdos de raza Landrace mostraron mayor intensidad lesional en órganos linfoides que cerdos de razas Duroc o Large White, frente al desafío con PCV2.

Por tanto, los datos disponibles indican que existe un efecto asociado a la genética de los cerdos en relación al desarrollo de la circovirus porcina. No obstante, este efecto no ha sido aún esclarecido ni precisado. Desde el punto de vista práctico, y siempre que ello sea posible, se sugeriría el cambio de la línea genética paterna como posible efecto de paliación de la enfermedad en una granja con graves problemas de circovirus porcina.

Otro punto de interés reciente (aunque continúa siendo debatido desde el inicio del conocimiento de la circovirus porcina), es el diagnóstico de la enfermedad. Se considera que un cerdo o un grupo de cerdos sufren CP cuando se cumplen tres criterios diagnósticos: 1) sintomatología clínica dominada por retraso en el crecimiento y desmedro, frecuentemente con disnea e incremento de tamaño de los linfonodos inguinales superficiales, 2) presencia de lesiones microscópicas características en los órganos linfoides: depleción linfocitaria conjuntamente con infiltración histiocitaria (granulomatosa), y con presencia variable de células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intracitoplásmicos de PCV2, y 3) detección de PCV2 en las lesiones de los tejidos linfoides de los cerdos afectados a través de una técnica de detección del virus que permita correlacionar la cantidad de virus con la intensidad de las lesiones.

No obstante, actualmente se sabe que casos individuales de circovirus porcina se dan en granjas donde esta enfermedad es un problema significativo, con elevada mortalidad post-destete, pero también en granjas con datos productivos muy buenos y baja mortalidad en transición y engorde. Por tanto, a pesar de que los criterios diagnósticos individuales son estrictamente necesarios para el establecimiento del diagnóstico de CP, también se necesita una definición de la enfermedad en el contexto de granja entendida como el conjunto de los animales. Es por ello que se han realizado distintos esfuerzos para establecer una definición diagnóstica de la circovirus porcina a nivel de granja, y se consideran dos grandes criterios diagnósticos:

Proceso clínico caracterizado por un incremento significativo del porcentaje de mortalidad y de cerdos con desmedro en transición/engorde respecto los niveles históricos de la granja.

1. Diagnóstico individual de la circovirus porcina en un grupo de cerdos de la granja (aplicando los tres criterios individuales previamente comentados).

En la actualidad existe un proyecto de investigación de ámbito Europeo (incluyendo también Canadá) en relación a las enfermedades asociadas a circovirus porcino (PCVD) que lleva trabajando desde 2004 en distintos ámbitos de estos procesos clínicos. Entre otros aspectos, este consorcio de investigación ha planteado una definición formal de la circovirus porcina a nivel de granja que incluye los dos criterios mencionados anteriormente. Esta definición se puede consultar en la página web www.pcvd.org.

4. Enfermedad reproductiva asociada a PCV2

PCV2 se ha asociado a fallo reproductivo caracterizado por abortos a finales de gestación y presencia de mortinatos, sea en ausencia o presencia de otros patógenos bien conocidos por su actividad patógena reproductiva. Curiosamente, la mayoría de estas descripciones de alteraciones reproductivas asociadas a este virus proceden de América del Norte, mientras que en Europa se han realizado descripciones mínimas (e incompletas) de esta condición patológica. Lo que si se acepta de forma bastante generalizada es que, a pesar de que estos fallos reproductivos asociados a PCV2 existen, la frecuencia de los mismos en condiciones de campo es aparentemente muy baja. De hecho, las características clínicas de los casos descritos hasta el momento corresponden a granjas de nueva creación y generalmente a cerdas de primeros partos, lo que sugeriría un tema de carácter inmunitario importante relacionado con la aparición de enfermedad clínica.

Aunque no se ha definido formalmente, a día de hoy se establece el diagnóstico de la PCVD en su forma reproductiva en base a tres criterios: 1) presencia de abortos en el último tercio de gestación y/o nacidos muertos, en algunos casos con evidencia de hipertrofia cardíaca fetal, 2) presencia de lesiones microscópicas en corazón caracterizadas por una miocarditis necrotizante y/o fibrosante, y 3) presencia de elevadas cantidades de PCV2 en las lesiones miocárdicas.

Desde el punto de vista de investigación reciente en esta PCVD cabe destacar estudios en embriones y en fetos.

Se ha demostrado que PCV2 es capaz de replicarse en estadios de mórula y blastocistos desprovistos de zona pelúcida, hecho que sugirió un efecto potencial del virus sobre estados embrionarios tempranos. No obstante, estos mismos estadios de mórula y blastocisto con zona pelúcida (situación natural) no fueron infectados con PCV2. Por tanto, la importancia de estos hallazgos en relación a la ocurrencia natural de enfermedad reproductiva asociada a PCV2 aún no se ha determinado.

Lógicamente, un segundo punto de gran interés que generó la descripción de inicial de la enfermedad reproductiva fue la posibilidad de que existiera infección transplacentaria con PCV2. Esta infección transplacentaria ha sido recientemente demostrada en una infección experimental, pero se desconoce la frecuencia real con que ésta se produce y si este hecho hace a los lechones más susceptibles (o no) a padecer circovirus porcino en el post-destete.

5. Síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP)

El SDNP es una entidad clínico-patológica caracterizada por lesiones cutáneas y renales. La base patogénica de estas lesiones se atribuye a una reacción de hipersensibilidad tipo III. No obstante, actualmente se no se conoce de forma precisa el presunto antígeno asociado a esta enfermedad. De hecho, los criterios para diagnosticar esta enfermedad son de tipo patológico y no incluyen la infección por PCV2. Ello es debido a que no se ha demostrado de forma efectiva que PCV2 se encuentre implicado patogénicamente al SDNP. De hecho, existen una serie de evidencias circunstanciales/epidemiológicas que asocian el virus a esta enfermedad:

- El SDNP se ha descrito aparentemente en los mismos países y regiones donde se ha descrito también la circovirus porcino.
- Con gran frecuencia, los casos de SDNP se encuentran en granjas que sufren circovirus porcino.
- Un porcentaje elevado de cerdos con SDNP sufren lesiones linfoides muy similares a las de la circovirus porcino, aunque más leves.
- Un muy elevado porcentaje de cerdos con SDNP se encuentran infectados con PCV2, aunque con cantidades similares a los cerdos sub-clínicamente infectados con PCV2 (y, por tanto, mucha menor cantidad que los cerdos afectados con circovirus porcino).
- Los cerdos con SDNP presentan un título de anticuerpos frente a PCV2 significativamente mayor que cerdos sin esta enfermedad (sufren de circovirus porcino o sean animales sanos).

Por tanto, se debe concluir que aunque existen una serie de elementos circunstanciales que asocian PCV2 y SDNP, actualmente no se ha demostrado de forma inequívoca una relación causal del agente en relación a la enfermedad. Este tema, no obstante, es y está siendo de actualidad investigadora significativa en los últimos años.

6. Complejo respiratorio porcino (CRP)

El CRP es una entidad clínica caracterizada por alteraciones respiratorias, retraso en el crecimiento, incremento del índice de conversión, e incremento de la mortalidad en cerdos de transición y/o engorde. Desde el punto de vista etiológico se han asociado múltiples agentes infecciosos con la ocurrencia de CRP, incluyendo virus y bacterias. Aunque en algunos

publicaciones se consideran al virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV) y *Mycoplasma hyopneumoniae* como a los mayores contribuidores al CRP, el PCV2 debe considerarse como un agente infeccioso más a incluir en la lista (relativamente extensa) de agentes que se asocian al CRP. PCV2 es capaz de generar también lesiones pulmonares, las cuales son, mayoritariamente, indistinguibles de aquellas inducidas por el PRRSV u otros virus. Además de la neumonía intersticial, no obstante, también se ha asociado PCV2 a lesiones de bronquiolitis fibrosa.

En algunos casos se ha acuñado la terminología de “enfermedad respiratoria asociada a PCV2”, dada la detección significativa de este virus en tejido pulmonar. No obstante, en muchos casos, se está designando propiamente a cerdos con circovirus porcino de los cuales no se han examinado órganos linfoides para su diagnóstico. Es por ello que aparentemente existe una frontera muy “borrosa” entre CRP, circovirus porcino y la terminología comentada.

7. Neumonía proliferativa necrotizante (NPN)

La NPN es una entidad patológica caracterizada básicamente por presencia de células inflamatorias necróticas en el interior de los alvéolos e hiperplasia de neumocitos de tipo 2, lo que implica un diagnóstico exclusivamente histopatológico. Estudios iniciales sugirieron que el PRRSV se asociaba masivamente a casos de NPN, pero en el año 2000 se anotó que un porcentaje muy elevado de casos se observaba co-infección entre el PRRSV y PCV2. Los estudios más recientes, no obstante, han generado resultados prácticamente opuestos; mientras que un estudio del Canadá propone al PRRSV como el agente causal de la NPN y descarta a PCV2 como un agente significativo en la causalidad del proceso, otro estudio realizado en España indica exactamente lo contrario. Lógicamente no se puede descartar que existan diferencias geográficas en relación a la posible causalidad de este proceso patológico, pero también podría estar reflejando simplemente la prevalencia de los distintos agentes infecciosos que habitualmente causan enfermedad en aquellas regiones estudiadas.

8. Temblor congénito (mioclonía congénita)

El temblor congénito se caracteriza clínicamente por temblores generalizados de la cabeza y extremidades de lechones recién nacidos. En el cerdo se describen dos grandes grupos de temblor congénito (uno de los cuáles se subdivide en varios sub-tipos). El sub-tipo AII ha sido tradicionalmente asociado, presuntamente, a la infección intrauterina por un virus desconocido, y en el año 2001 se postuló que PCV2 podría ser este virus. No obstante, los estudios más recientes de esta condición clínica indican que PCV2 no parece estar involucrado, lo que ha conllevado a que el temblor congénito no se considere dentro de las PCVD.

Agradecimientos:

El autor agradece los comentarios y discusiones generadas dentro del consorcio n° 513928 del Sexto Programa Marco de la Unión Europea (www.pcvd.org).