

# Circovirus porcina... más de 10 años después!

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

## 1. Introducción

La circovirus porcina (CP, o *postweaning multisystemic wasting syndrome*, PMWS, en inglés) fue diagnosticada por primera vez en Canadá en 1991, aunque no se consideró realmente como una nueva enfermedad hasta 1996. Durante estos más de 10 años ha habido tiempo para todo: sorpresa ante una nueva enfermedad, curiosidad científica para ir más allá en su conocimiento, rechazo frontal de la etiología de la misma (o “como puede un agente infeccioso ubicuo ser causa de enfermedad?”), etc. No obstante, el paso del tiempo usualmente permite poner las cosas en su sitio, de manera que a día de hoy existe un consenso a nivel mundial de que la CP debe considerarse como una enfermedad multifactorial en la cual circovirus porcino tipo 2 (PCV2) es el agente infeccioso esencial y necesario para que ésta se presente.

De hecho, PCV2 ha sido hallado en todos los países donde se ha buscado, sea en el cerdo doméstico o bien en el jabalí, y 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). Es por ello que, actualmente, se acepta que la CP no es ni una enfermedad nueva ni PCV2 un virus nuevo. Quizás la gran pregunta que se debería aclarar es porqué una situación previa a mediados de los años 90 caracterizada por la existencia de casos esporádicos de esta enfermedad (desconocida entonces) pasó a una presentación epizootica casi mundial con graves pérdidas económicas para el sector productivo porcino.

Actualmente se considera que PCV2 está involucrado en la presentación de múltiples procesos clínico-patológicos, los cuales han sido recogidos bajo las siglas PCVD (*porcine circovirus diseases* o enfermedades asociadas a la infección por circovirus porcino tipo 2). Además de la CP, se consideran PCVDs o entidades patológicas donde PCV2 puede jugar un papel significativo a enfermedad reproductiva, síndrome de dermatitis y nefropatía porcino, neumonía proliferativa necrotizante y complejo respiratorio porcino. Inicialmente se postuló la posibilidad de que la mioclonía congénita (trémor congénito tipo AII) pudiera también estar asociada causalmente a PCV2, pero a día de hoy existen evidencias de que aparentemente no es el caso.

También es importante recalcar que desde 1998 se ha evolucionado de forma muy 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 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 la CP, especialmente sobre los aspectos prácticos que pueden revertir sobre el control de la enfermedad.

## 2. PCV2, el virus

Sin duda hay un punto que actualmente supone la discusión más interesante en relación al virus; concretamente, en cuanto a 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: ¿porqué la enfermedad eclosionó como una epizootia mundial a finales de los 90?, ¿porqué todas las granjas se infectan pero solamente algunas sufren la enfermedad de forma significativa? y ¿porqué dentro de una granja afectada, unos animales enferman y otros no, aunque se infecten todos con PCV2?. La propagación de cepas víricas más patógenas permitiría explicar la eclosión mundial, continental, nacional o regional de las PCVD. A día de hoy existen varios estudios en cuanto a este tema, pero, como no podía ser de otra manera en la CP, existen también controversias en este tema. Por un lado, se confirma la existencia de dos grupos filogenéticos perfectamente diferenciados dentro de PCV2. Estos grupos se han designado con muchas denominaciones, pero es muy posible que en un futuro muy lejano se establezca la nomenclatura de “genotipo” (genotipos 1 y 2). Los datos más recientes sugieren que los PCV2 de genotipo 1 podrían asociarse a una mayor potogenicidad, o como mínimo con una mayor prevalencia en casos de CP. No obstante, datos experimentales indican que, aunque no en la misma proporción, se ha podido reproducir la enfermedad clínica (CP) con aislados tanto de genotipo 1 como genotipo 2. También es cierto que estudios más iniciales de secuenciación (2004) no se pudo discriminar ningún marcador entre granjas con y sin la enfermedad. 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 porcina, la enfermedad

Aparte de la vacunación frente a PCV2, a día de hoy existen relativamente pocas novedades en relación a la patogenia de la CP. Se trata de la PCVD más documentada, y actualmente se acepta que la CP 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 porcina.

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. Por otro lado, también es de interés el ahondar en aspectos de diagnóstico de la enfermedad dado que es un aspecto fundamental para “garantizar” el potencial éxito de las vacunas disponibles frente a PCV2.

**3.1.** La “hipótesis de la **inmuno-estimulación**” para el desencadenamiento de la circovirus porcina 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 porcina 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 porcina 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 CP, 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 porcina.

**3.2** 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. No obstante, lo más importante en la actualidad es que existen al menos cuatro vacunas (inactivadas o de sub-unidades) frente a PCV2 en el mercado mundial, con disponibilidad de las mismas en algunos países solamente. Tres de ellas son de aplicación en lechones y una de ellas en cerdas. Concretamente, se trata de vacunas:

- Inactivada basada en un virus aislado en Canadá en 1998 – aplicación en cerdas (disponibilidad en Canadá y algunos países Europeos; el lanzamiento pan-europeo de la misma se produce en Septiembre de 2007) – Compañía Merial
- Inactivada basada en un virus quimera que incluye la ORF2 de PCV2 y el resto de genoma de PCV1 (disponibilidad en Estados Unidos y Canadá) – aplicación en lechones post-destete – Compañía Fort Dodge

- Sub-unidad basada en la proteína Cap producida en sistema de baculovirus (disponibilidad en Estados Unidos y Canadá) – aplicación en lechones post-destete – Compañía Intervet
- Sub-unidad basada en la proteína Cap producida en sistema de baculovirus (disponibilidad en Estados Unidos y Canadá) – aplicación en lechones post-destete – Compañía Boehringer-Ingelheim

Estas vacunas han mostrado resultados verdaderamente espectaculares en el control de la CP en prácticamente todos los países donde se han testado. De hecho, es muy posible que ninguna otra vacuna del cerdo haya mostrado un efecto tan evidente en cuanto a prevención de una enfermedad en las últimas décadas. No obstante, es muy importante resaltar que esta vacuna ha generado estos resultados en contextos de “enfermedad diagnosticada”, es decir, la disponibilidad de un diagnóstico certero antes de su aplicación ha sido una de las claves de su éxito. Por otro lado, también es muy importante destacar que a pesar de la utilidad de una vacuna frente a PCV2, no debe descuidarse en ningún caso la aplicación de las correspondientes medidas de manejo, control de enfermedades concomitantes, etc. de cara a lograr un control eficaz de la situación clínica en granja.

**3.3.** 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.

**3.4.** Otro punto de interés práctico 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 porcino 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 porcino a nivel de granja, y se consideran dos grandes criterios diagnósticos:

1. 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
2. Diagnóstico individual de la circovirus porcino 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 finales de 2004 en distintos ámbitos de estos procesos clínicos. Entre otros aspectos, este consorcio de investigación ha planteado una definición formal de la circovirus porcino a nivel de granja que incluye los dos criterios mencionados anteriormente. Esta definición se puede consultar en la página web [www.pcvd.org](http://www.pcvd.org).

## **Agradecimientos**

El autor agradece la financiación de los estudios sobre la CP que han permitido las investigaciones de nuestro grupo en los 10 últimos años: proyectos QLRT-PL-199900307 y 513928 del Quinto y Sexto Programa Marco de la Unión Europea ([www.pcvd.org](http://www.pcvd.org)), respectivamente, FEDER nº 2FD97-1341, Acción Especial AGL2002-10252-E, Acción de Genómica y Proteómica GEN2003-20658-C05-02 y Consolider-Ingenio 2010 (PORCIVIR).