

LA HIPERINMUNIZACIÓN ES UNA HERRAMIENTA EFICAZ PARA CONTROLAR Y ERRADICAR LA IBR EN PAÍSES EUROPEOS CON ALTA PREVALENCIA DE INFECCIÓN

La rápida propagación de la rinotraqueítis infecciosa bovina, junto con una vacunación a gran escala, trajo como resultado una alta seroprevalencia

Etienne Thiry

Virología Veterinaria y Enfermedades Víricas Animales. Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Centro de investigación FARA. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad de Lieja. etienne.thiry@uliege.be

Rinotraqueítis infecciosa bovina: una infección latente de por vida

La rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR, por sus siglas en inglés) es una enfermedad vírica contagiosa del ganado causada por el alfa- herpesvirus bovino herpesvirus 1 (BoHV1). Esta infección vírica se conoce desde hace mucho tiempo y solo su manifestación genital, la vulvovaginitis pustulosa infecciosa, se había descrito antes de los años 50, cuando la enfermedad respiratoria, denominada IBR, surgió en Norteamérica como consecuencia de la intensificación de la ganadería. La enfermedad respiratoria se extendió por todo el mundo y llegó a Europa en los años 70. La manifestación IBR es la enfermedad de BoHV1 diagnosticada con más frecuencia. En cuanto el virus se adaptó al tracto respiratorio, se propagó rápidamente entre las poblaciones de ganado. Esta característica, asociada a una vacunación aplicada a un gran número de animales, fue la responsable de la alta seroprevalencia registrada en muchos países europeos.

El BoHV1 se transmite a través de secreciones nasales (o genitales). La transmisión es principalmente directa de animal a animal por vía respiratoria (o genital). También es posible la transmisión indirecta a través de ropa o materiales infectados. El aerosol puede diseminar el virus hasta al menos 4 metros de distancia en condiciones de campo. La transmisión vertical ocurre en vacas gestantes no inmunizadas cuando el virus atraviesa la placenta e infecta al feto.

Después de la infección respiratoria primaria, el BoHV1 se replica muy eficazmente en las células de la mucosa nasal y se excreta en cantidades muy grandes, más de un millón de virus infecciosos por 100 mg de moco durante entre 10 y 14 días. Alcanza las neuronas sensoriales de los ganglios del trigémino por transporte

axonal retrógrado, donde el virus establece una infección latente después de la infección primaria o la reinfección. La infección latente es de por vida y puede verse interrumpida por la reactivación y reexcreción del virus. La reactivación del BoHV1 es consecuencia de varios estímulos identificados que se encuentran normalmente durante la vida de una vaca: el transporte, el parto, el tratamiento con glucocorticoides, la sobreinfección vírica y la infestación por *Dictyocaulus viviparus*. La reexcreción suele ser clínicamente silenciosa, pero la cantidad de virus reexcretados puede ser tan elevada como durante la infección primaria y dura varios días, pero generalmente menos que durante la infección primaria. El nivel de reexcreción está directamente relacionado con el nivel de la respuesta inmunitaria específica en el momento de la reactivación. Por tanto, la inmunización activa del ganado, por ejemplo mediante vacunación, es esencial para garantizar un control de la excreción de virus infecciosos después de la infección primaria y la reactivación (para una revisión, ver Muylkens et al., 2007; Raaperi et al., 2014).

La circulación de BoHV1 en un rebaño es la consecuencia de la reactivación vírica y la reexcreción por parte de un miembro del rebaño infectado de forma latente o de la introducción de un animal infectado de forma aguda o latente que experimenta una reactivación debido al transporte. La introducción de tres vacas que reexcretan BoHV1 en un rebaño provocó una alta tasa de transmisión de la infección con una tasa de reproducción $R_0 = 7$, lo que significa que cada vaca que reexcretaba fue responsable de un promedio de 7 nuevas infecciones (Hage et al., 1996).

La enfermedad clínica por IBR es esporádica. Los brotes generalmente se observan en invierno, pero la incidencia de enfermedad clínica es baja independientemente de la tasa de prevalencia en una región determinada. En Europa, se observa con frecuencia una alta seroprevalencia sin una alta incidencia de la enfermedad. Se explica por la circulación de cepas hipovirulentas, como sugieren los resultados de la inoculación experimental de terneros con cepas de virulencia variable. Sin embargo, incluso la infección subclínica por BoHV1 puede ser responsable de pérdidas de producción en un rebaño: se asoció a una reducción en la producción diaria de leche (Statham et al., 2015).

Ocho países europeos están oficialmente libres de IBR

Ocho países europeos están libres de IBR en este momento. Iniciaron programas de erradicación del IBR con el objetivo de erradicar la infección por BoHV1. Cuando la seroprevalencia es baja, el programa solo consiste en la identificación y la eliminación de los animales seropositivos (los animales seropositivos se consideran de hecho infectados con BoHV1 de forma latente). Las pruebas serológicas periódicas en muestras de suero combinadas o en leche de tanque permiten supervisar el estado de cada granja. Esta estrategia de "prueba y sacrificio" es suficiente para erradicar con éxito la IBR sin vacunación, como sucedió en Austria, Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia y Suiza, así como en la provincia de Bolzano, la región del Valle de Aosta en Italia y el isla de Jersey en el Reino Unido.

Cuando la seroprevalencia es alta, el sacrificio de animales seropositivos resulta demasiado caro. El programa se inicia con campañas masivas de hiperinmunización: la vacunación repetida cada seis meses consigue reducir la circulación del virus entre los animales. El uso de vacunas marcadoras negativas de glicoproteína E (gE) ayuda a identificar animales seropositivos a gE que están infectados de forma latente con una cepa vírica de tipo natural. La eliminación progresiva de animales seropositivos (gE positivos) disminuye el número de animales infectados y, en consecuencia, la seroprevalencia. Cuando alcanza un valor umbral bajo, se puede detener la vacunación y la serovigilancia ayuda a identificar las granjas seropositivas en las que se puede eliminar a los animales seropositivos. Alemania y la República Checa son ejemplos de países oficialmente libres de IBR que pudieron erradicar la IBR mediante esta estrategia. Bélgica, Luxemburgo y la región Friuli-Venezia Giulia y la provincia autónoma de Trento han seguido esta estrategia y cuentan con un programa de erradicación aprobado por la UE que ofrece garantías adicionales para limitar la importación de animales sin estado específico de IBR. Las restricciones comerciales debidas al control del IBR tienen, por tanto, profundas consecuencias económicas. Francia e Italia tienen programas de control en curso.

Otros países como Irlanda, los Países Bajos y España, por ejemplo, tienen previsto iniciar un programa nacional de control y erradicación. En otros países como Hungría y Eslovaquia, la IBR se controla mediante programas voluntarios, a menudo bajo la iniciativa de asociaciones de ganaderos. Las regulaciones oficiales respaldan el programa de control al definir el estado de IBR. En los demás países, se pueden encontrar iniciativas individuales de control de la IBR.

Vacunas e hiperinmunización contra la IBR

Las vacunas para la IBR se desarrollaron en un principio para la prevención de los signos clínicos de la enfermedad. Se recomienda el uso de vacunas marcadoras (concepto de vacunas DIVA: diferenciar animales infectados de vacunados). El marcador consiste en una delección del gen de la glicoproteína gE en la cepa de la vacuna. Los animales vacunados desarrollan una respuesta inmunitaria frente a todos los antígenos de BoHV1, excepto la glicoproteína gE. Se utiliza una prueba serológica (ELISA de bloqueo de gE) para diferenciar los terneros vacunados (gE negativos) de los que han sido infectados naturalmente (gE positivos) (Vannier *et al.*, 2007). Recientemente, otra vacuna negativa para gE ha pasado a estar disponible: además de la delección de gE, contiene una segunda delección en el gen de la timidina cinasa (TK), que se asocia con el neurotropismo vírico y la latencia. Esta delección adicional aumenta la seguridad al reducir aún más la virulencia de la cepa de vacuna atenuada (Petrini *et al.*, 2019).

La eficacia de la vacuna se evalúa mediante experimentos de desafío bien diseñados que se registran en el expediente de licencia de la compañía farmacéutica. Sin embargo, el uso de la vacunación como herramienta en los programas de erradicación requiere una cualidad adicional: la protección epidemiológica, es decir, la prevención de la circulación del virus en los rebaños vacunados. Las vacunas actuales reducen la excreción y la reexcreción del virus,

pero un solo protocolo de vacunación no es suficiente para suprimir la propagación del virus. Por lo tanto, la prevención del establecimiento de una infección vírica latente de por vida en terneros requiere vacunas de refuerzo repetidas que proporcionen hiperinmunización. El protocolo de vacunación regular que consiste en una vacunación primaria y refuerzos anuales no es lo suficientemente eficaz para prevenir la excreción y la propagación del virus entre los animales. Por lo tanto, las inyecciones de la vacuna se repiten cada 6 meses, y esto se denomina hiperinmunización.

La tasa de reproducción se calculó en dos ensayos de campo que investigaron el efecto de la hiperinmunización para controlar la circulación de la IBR: la vacunación repetida (6 meses) con una vacuna atenuada gE negativa produjo un R_0 estimado = 1,2 en comparación con el grupo placebo con R_0 = 2,5; la hiperinmunización con una vacuna inactivada gE negativa dio como resultado un R_0 = 2,4, en comparación con el grupo placebo donde R_0 = 3,2 (Bosch *et al.*, 1998; Mars *et al.*, 2001). En otro ensayo de campo longitudinal se obtuvo un efecto en la reducción de animales seropositivos para gE mediante el mismo uso de la administración repetida de vacunas negativas para gE atenuadas e inactivadas (Ampe *et al.*, 2012).

Por lo tanto, en varios ensayos, los esquemas de vacunación repetidos de 6 meses han demostrado eficacia para reducir la circulación del virus siempre que se vacune a todo el rebaño. En Bélgica, el programa de control de la IBR, con la hiperinmunización como medida principal, se hizo cumplir por ley en 2012 y la aplicación obligatoria de este protocolo tuvo como resultado aproximadamente el 85 % de los rebaños con un estado gE negativo, es decir, libres de virus de campo, en abril de 2019.

Pruebas de diagnóstico sensibles y específicas emparejadas con la vacunación

El control exitoso de la IBR depende del uso de pruebas de diagnóstico eficientes, sensibles y específicas. Hay varios formatos de ELISA disponibles, especialmente el ELISA de bloqueo gB y gE más utilizado. Otras herramientas de diagnóstico serológico son el ELISA indirecto y la seroneutralización. La identificación vírica directa mediante PCR o aislamiento vírico no se utiliza en los programas de control, excepto para comprobar la presencia de virus en brotes clínicos.

El ELISA de bloqueo de gB es muy sensible (99 %). Su especificidad (95-98,5 %) puede reducirse por la existencia de reactividad cruzada serológica entre el BoHV1 y otros alfa herpesvirus de rumiantes estrechamente relacionados: BoHV5, herpesvirus caprino, herpesvirus de ciervo rojo, herpesvirus de reno y herpesvirus de búfalo. Estos alfa herpesvirus de hecho comparten muchos epítomos comunes y también están estrechamente relacionados genómicamente. Esta aparente falta de especificidad no desempeña un papel al menos en las primeras fases de un programa de control cuando la seroprevalencia de BoHV1 sigue siendo elevada. Sin embargo, dado que en España está presente la infección por herpesvirus caprino, al menos este tipo de infección cruzada debe examinarse con detenimiento en este país, donde se pueden encontrar bovinos y cabras en una

misma explotación. La misma situación se encuentra en Italia, donde los búfalos son seropositivos al BoHV1, aunque lo más probable es que estén infectados por el herpesvirus homólogo del búfalo.

La sensibilidad del único ELISA de bloqueo de gE disponible es de alrededor del 70 %. Este nivel bastante bajo de sensibilidad es responsable de un 30 % de las respuestas negativas falsas en las pruebas individuales, pero sigue siendo suficiente para garantizar una alta sensibilidad a nivel de rebaños infectados. Su sensibilidad se puede aumentar en la leche de tanque a granel con un sistema de concentración de IgG. Con este método, el límite de detección en rebaños positivos para gE se puede reducir de 10-15 a 4 % de seroprevalencia (Rebordosa-Trigueros, comunicación personal). El ELISA de bloqueo de gE se utiliza en gran medida para comprobar el estado negativo de gE de las granjas y su eficacia ahora está probada por su uso en programas de erradicación (Wellenberg *et al.*, 1998; Hartman *et al.*, 1997; Schroeder *et al.*, 2012).

La bioseguridad es un factor clave del éxito

En un rebaño, la circulación de BoHV1 puede iniciarse mediante la reactivación del virus y la reexcreción de un animal infectado de forma latente ya presente, pero más a menudo mediante la introducción de un animal infectado de forma aguda o latente. En ausencia de signos clínicos, la circulación del virus se evidencia por seroconversión en animales jóvenes. Se observan dos patrones de circulación del virus: seroconversión rápida de animales seronegativos, muy probablemente debido a una cepa virulenta, o seroconversión de animales durante un periodo de tiempo más largo, que dura de varias semanas a varios meses, probablemente debido a cepas hipovirulentas. La transmisión “entre rebaños” es un riesgo importante de circulación del BoHV1. Sin embargo, se puede controlar mejor que la circulación “dentro del rebaño”. De hecho, se pueden tomar medidas de bioseguridad para evitar la introducción de animales seropositivos o incluso animales procedentes de un rebaño seropositivo. La transmisión aérea de BoHV1 puede proporcionar una explicación de la transmisión “entre rebaños” sin la introducción de ningún animal nuevo.

Se han identificado los siguientes factores de riesgo de introducción: aumento del número de “rebaños vecinos”; compra de ganado con infección aguda o latente; reintroducción después de una exposición; mayor densidad de rebaños en un área determinada; infección transmitida por cuidadores de animales y veterinarios; dispositivos de inyección insuficientemente limpios; sin embargo, la transmisión entre especies (caprino, ovino, etc.) no es un factor de riesgo.

Además del control en el momento de la introducción, las medidas higiénicas reducen la propagación del virus si se produce. Se han encontrado los siguientes factores de riesgo de diseminación: la incidencia de seroconversión es mayor en la clase de edad <2 años; rebaños mixtos (ganado lechero y de carne) con mayor riesgo que en las explotaciones solo lecheras; servicio natural; tamaño del rebaño; sistemas de alojamiento libre y hacinamiento (asociado a un aumento de la tasa de reactivación) (Wentink *et al.*, 1993; Raaperi *et al.*, 2014).

Por supuesto, estas medidas son adicionales a la correcta aplicación de un protocolo de hiperinmunización. Por lo tanto, en todo programa de control del IBR, las medidas de bioseguridad siempre complementan la vacunación repetida.

Conclusiones

El control del IBR es un asunto importante en Europa. De hecho, muchos países han encontrado un interés económico en pasar a estar libres de IBR para facilitar el comercio y evitar pérdidas de producción debido a infecciones clínicas y subclínicas. Sin embargo, el estado de libre de IBR es difícil de alcanzar y mantener. Su éxito depende del estricto cumplimiento de un programa de control.

La vacunación puede controlar la circulación de BoHV1 y es una herramienta valiosa en los programas de control y en los países con alta prevalencia solo si se aplica un programa de vacunación repetida. Especialmente, las vacunas marcadoras negativas gE han demostrado su utilidad en diferentes países. El éxito de un programa de control del IBR depende de la combinación de varios factores clave: hiperinmunización, buenas pruebas de diagnóstico, medidas de bioseguridad y una buena gestión del programa.

Bibliografía.

Fuente.

<https://www.portalveterinaria.com/rumiantes/articulos/35388/la-hiperinmunizacion-es-una-herramienta-eficaz-para-controlar-y-erradicar-la-ibr-en-paises-europeos-con-alta-prevalencia-de-infeccion.html>

Clic Fuente



MÁS ARTÍCULOS