

Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino: aspectos claves del control

El Síndrome Reproductor y Respiratorio Porcino (SRRP) es una de las enfermedades que mayor relevancia ha adquirido en la industria porcina en los últimos años, debido fundamentalmente a las graves pérdidas económicas que de la misma se derivan.

Cinta Prieto Suárez.

Dpto. Patología Animal I. Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense de Madrid.

Descrita por primera vez a finales de la década de los 80 en EE.UU. y a comienzos de la década de los 90 en Europa, una de las características más importantes de la enfermedad ha sido su rápida difusión a nivel mundial, siendo hoy en día endémica en la mayoría de los países productores de porcino del mundo.

El virus del SRRP

La enfermedad está producida por un virus ARN, perteneciente a la familia *Arteriviridae*, denominado virus del SRRP (VSRRP). El papel etiológico del VSRRP en el fallo reproductivo en la cerda ha sido puesto de manifiesto en repetidas ocasiones.

Tanto en los brotes de la enfermedad como en la mayoría de los estudios de investi-

gación realizados, se ha observado un fallo reproductivo caracterizado fundamentalmente por un aumento en el número de nacidos muertos y momificados de gran tamaño, una elevada tasa de abortos tardíos y partos prematuros y una elevada mortalidad en lactación.

Además, la presencia del virus se ha asociado con frecuencia a un aumento en el porcentaje de repeticiones, tanto cíclicas como acíclicas, así como a un aumento en los anoestros y problemas en el mantenimiento de la gestación, con la aparición esporádica de abortos tempranos.

Por otra parte, el virus es capaz de atravesar la barrera placentaria e infectar a los embriones y fetos durante su desarrollo, pudiendo dar lugar al nacimiento de animales in-

fectados *in utero* o de camadas con un elevado número de momificados, como consecuencia de la mortalidad provocada por el virus en los embriones o fetos durante el desarrollo de los mismos (Mengeling et al., 1994; Benfield et al., 1997; Prieto et al., 1996b).

Manifestaciones clínicas

En el verraco se han descrito distintas manifestaciones clínicas, incluyendo casos de anorexia, letargia y pérdida de la libido, junto con posibles alteraciones en la calidad espermiática, incluyendo disminuciones de la motilidad, aumentos en las formas anormales, sobre todo gotas citoplasmáticas proximales y distales y alteraciones en los acrosomas que se han observado a nivel experimental y en situaciones de

campo (Feitsma et al., 1992; Prieto et al., 1996a), aunque en este punto existe cierta controversia y otros autores han encontrado que la calidad espermática se mantiene dentro de los límites normales (Swenson et al., 1994).

Sin embargo en la infección en el verraco, el hecho que guarda mayor relevancia es, sin lugar a dudas, la posibilidad de eliminación vía semen (Swenson et al., 1994; Christopher-Hennings et al., 1995) y, consecuentemente, la posibilidad de transmisión venérea de la enfermedad, como se sospechaba en función de los datos epidemiológicos disponibles y ha quedado demostrado en estudios experimentales (Prieto et al., 1997). La posibilidad de transmisión por esta vía plantea un riesgo epidemiológico que no puede ser obviado cuando se emprenden programas de control de la enfermedad.

En cerdos en fase de crecimiento la infección se traduce en la aparición de procesos respiratorios, aumentos en la tasa de mortalidad y, sobre todo, problemas asociados a contaminaciones bacterianas secundarias y a una reducción en los índices productivos. Como consecuencia de ello, la gravedad del proceso en una granja en particular va a depender, en gran medida, de los patógenos secundarios presentes en la misma y de las condiciones de explotación en cada sitio.

Control de la enfermedad

La rápida difusión de la enfermedad y sus importantes repercusiones económicas la han convertido en fruto de una intensa labor de investigación, dentro de la cual, uno de los aspectos que mayor importancia ha adquirido es el control de la enfermedad. Como en cualquier enfermedad infecciosa, el control se puede basar en la profilaxis médica o en la profilaxis higiénica.

El control de la infección por el VSRRP mediante medidas de profilaxis médica, como veremos más adelante, está todavía en fase de desarrollo, ya que la eficacia y seguridad de

las vacunas disponibles en el mercado es, cuando menos, cuestionable.

Como consecuencia, en muchas situaciones de campo el control de la enfermedad, e incluso la erradicación de la misma, pasan por la aplicación de una serie de medidas de profilaxis higiénica que implican, en primer lugar, un conocimiento profundo de la epidemiología del virus para poder controlar la circulación del mismo dentro de una población.

Hoy en día se sabe que una de las características más importantes del VSRRP es su elevada capacidad de transmisión, la cual ha contribuido de forma fundamental a su rápida difusión. Por otra parte, es importante tener en cuenta que los miembros de la familia *Arteriviridae* se caracterizan por ser capaces de inducir infecciones persistentes.

La viremia y la persistencia, aún en presencia de anticuerpos circulantes, determinados por ELISA, parecen ser características frecuentes en la infección por el VSRRP, indicando que los anticuerpos son poco efectivos o ineficaces en la neutralización del virus *in vivo*.

La persistencia del virus no implica el establecimiento de latencia, como en el caso de los herpesvirus, sino la multiplicación continua, en baja proporción, durante largos periodos de tiempo en los lugares de acantonamiento (Allende et al., 2000).

En el caso del VSRRP las infecciones persistentes están bien documentadas. Así, el virus ha podido ser aislado de animales infectados experimentalmente hasta 157 días después de la inoculación (Wills et al., 1997b). Sin embargo, se cree que la edad a la que los animales son expuestos al virus por primera vez tiene una cierta influencia en la duración de la infección, ya que las infecciones realizadas en animales jóvenes parecen ser de muy larga duración, mientras que la persistencia en el caso de individuos adultos no está bien documentada, dado que muy pocos estudios han determinado este extremo en cerdas o en verracos.

No obstante, los datos dis-

ponibles indican que la duración de la infección podría ser menor en este grupo de animales. De hecho, en el único trabajo en el que se ha intentado aislar el virus durante largos periodos de tiempo en cerdas adultas, el aislamiento ha sido posible hasta el día 70 p.i. (Bierk et al., 2001). Sin embargo, cuando la detección del virus se realiza mediante técni-



Camada afectada por el SRRP.

cas de RT-PCR, el periodo de tiempo en el cual es posible detectar virus en los animales infectados experimentalmente es muy superior, tanto en animales jóvenes como en individuos adultos.

El virus se ha detectado en animales jóvenes por un periodo máximo de 210 días (Benfield et al., 1999) y en animales adultos se ha detectado irregularmente hasta el día 92 p.i. en el semen de verracos inoculados experimentalmente (Christopher-Hennings et al., 1995) y en lavados pulmonares en cerdas adultas hasta el día 100 p.i. (Bierk et al., 2001). Lo que no se ha establecido hasta la fecha es si existe correlación entre la determinación del virus por RT-PCR y la capacidad de los animales positivos para transmitir la infección. Sin embargo, existen indicadores de que animales positivos por RT-PCR no siempre son capa-

ces de transmitir el virus (Mengeling et al., 2002).

Con todo, el hecho de que los animales infectados puedan portar el virus durante largos periodos de tiempo hace posible, al menos en teoría, que si esos animales eliminan el virus por cualquiera de las vías de eliminación posibles en el caso del VSRRP, constituyan una fuente de infección para otros cerdos susceptibles que entren en contacto con el material infectado.

De hecho, se sabe que los cerdos infectados persistente-



Fetos procedentes de parto prematuro en avanzado estado de autólisis.

mente son capaces de transmitir el virus a otros cerdos susceptibles que estén en contacto directo o indirecto con ellos durante periodos variables de tiempo que pueden llegar hasta las 22 semanas en animales jóvenes (Albina et al., 1994) y, al menos, hasta las 12 semanas en animales adultos (Bierk et al., 2001).

Los estudios anteriores parecen indicar que los cerdos persistentemente infectados pueden parecer clínicamente normales y, aún así, suponer un peligro en términos epidemiológicos, ya que son capaces de transmitir el virus a animales susceptibles puestos en contacto con ellos.

Persistencia de la infección, principal obstáculo para el control

La persistencia de la infección parece por tanto jugar un papel muy importante en la supervivencia del virus y la transmisión de la infección

dentro de una población, significando uno de los obstáculos más importantes para el control de la enfermedad.

De hecho, en la mayoría de las ocasiones, la entrada del virus en una explotación parece ser el resultado de la entrada de animales infectados de forma inaparente, capaces de eliminar el virus e infectar a los animales susceptibles que entren en contacto con ellos.

Por el contrario, debido a la dificultad de transmisión, al menos a nivel experimental, cuando el contacto entre animales infectados y susceptibles no es directo (Torremorell et al., 1997), actualmente se cuestiona la importancia relativa de la transmisión por vía aerógena.

De todo lo anteriormente expuesto se puede deducir que la habilidad del virus para provocar infecciones persistentes tiene una gran importancia en el diseño de las entradas de animales en una explotación, ya que debemos considerar que si introducimos animales positivos debemos diseñar un periodo de cuarentena lo suficientemente largo como para evitar que haya animales portadores en el momento de introducirlos realmente en la explotación ya que, en caso contrario, se podría producir la transmisión de la infección a la población residente.

Vías de eliminación viral

En cuanto a la eliminación del virus por distintas rutas, se sabe que, después de la infección, el virus se puede eliminar por un gran número de vías, incluyendo la saliva (Wills et al., 1997a), las secreciones nasales (Rossow et al., 1994), la orina (Rossow et al., 1994), las heces (Yoon et al., 1993), las secreciones de la glándula mamaria (Wagstrom et al., 2001) y el semen (Swenson et al., 1994; Christopher-Hennings et al., 1995) durante periodos de tiempo variables.

En el caso del semen, el VSRRP se ha podido determinar, de forma intermitente, en muestras procedentes de verracos inoculados experimentalmente mediante RT-nPCR durante periodos de tiempo

muy variables; en un rango que oscila entre los 4 días p.i. (Christopher-Hennings et al., 2001) y los 92 días p.i. (Christopher-Hennings et al., 1995).

El periodo de tiempo en que se ha detectado la eliminación de virus infectivo, bien sea mediante aislamiento vírico o mediante ensayo biológico, es de entre 4 días y 6 semanas (Swenson et al., 1994; Prieto et al., 1996a). Sin embargo, hay que destacar que, ni la detección del virus mediante aislamiento vírico o RT-PCR, ni un resultado positivo por serología se pueden correlacionar con la presencia del virus en el semen de los verracos infectados.

Consecuentemente, sólo resultados negativos, tanto de serología como de viremia, pueden indicarnos que estamos ante un animal que no ha estado expuesto al virus y que, por tanto, no puede estar eliminándolo en ninguna secreción orgánica, incluyendo el semen.

Si trabajamos con animales seropositivos no podemos tener la certeza de que no se elimine el virus, al menos esporádicamente, en el semen de los animales infectados. En lo que se refiere al resto de vías de eliminación, la mayoría de los trabajos realizados se han llevado a cabo en animales jóvenes y poco se conoce de la duración de la eliminación del virus en animales adultos.

Sin embargo, un trabajo llevado a cabo por nuestro grupo de investigación indica que la eliminación del virus por las distintas rutas posibles se limita, al menos en el caso de los animales adultos, y en la mayoría de las ocasiones, al periodo agudo de la infección, detectándose únicamente de forma esporádica pasada esa fase, fundamentalmente en las muestras de heces.

Vías de transmisión

Por otra parte, los cerdos son susceptibles a la enfermedad por un amplio número de vías incluyendo la vía oral, la intranasal, la intramuscular, la intraperitoneal y la genital. Sin embargo, una característica fundamental de la transmisión

de cualquier enfermedad es la dosis mínima a la que los animales susceptibles tienen que ser expuestos por las distintas vías para que se produzca la transmisión.

Aunque el VSRRP es altamente infeccioso y cantidades tan bajas de virus como 10 unidades fluorescentes son capaces de producir la infección en animales jóvenes (Yoon et al., 1999), no se sabe prácticamente nada respecto a la dosis infectiva mínima para producir la transmisión en animales adultos. Sin embargo, y dado que la susceptibilidad de las células diana del virus (los MAP) disminuye al aumentar la edad del donante, es de suponer que para producir la infección en animales adultos sean necesarias cantidades más altas de virus que en los animales jóvenes. La ruta de transmisión también guarda relación con la dosis infectiva mínima necesaria para que se produzca la transmisión.

En el caso del VSRRP, se sabe que la cantidad de virus

eliminada por las distintas rutas de eliminación es bastante baja por lo que, en condiciones de campo, los animales podrían estar expuestos a bajas dosis del virus. Un fallo en alcanzar la dosis infectiva mínima necesaria para producir la transmisión podría explicar los resultados de algunos estudios experimentales en los que, aunque el virus ha podido ser determinado mediante técnicas de RT-nPCR en los animales infectados, no ha sido posible transmitir la enfermedad a animales susceptibles puestos en contacto con ellos (Benfield et al., 2000; Mengeling et al., 2002).

Este mismo fenómeno podría explicar la baja tasa de transmisión observada en el campo en la población porcina adulta que conduce a la frecuente aparición de subpoblaciones y a una mayor dificultad para controlar la enfermedad, ya que no todos los animales presentes en una granja son expuestos al virus a la vez y, por tanto, permane-

cen susceptibles, lo que conduce a una situación inmunitaria inestable en la población y a la perpetuación de la infección en la población.

El debate sobre la seguridad y eficacia de las vacunas

En lo que a la profilaxis higiénica se refiere, el avance en los últimos años se ha plasmado en la aparición de vacunas vivas atenuadas e inactivadas en el mercado. Sin embargo, a pesar del beneficio potencial del uso de estos productos, se ha generado un controvertido debate en términos de seguridad y eficacia.

Este debate en términos de seguridad y eficacia de las vacunas existentes en el mercado, viene determinado por diferentes aspectos, unos derivados de las propias características biológicas del virus y otras inherentes al conocimiento que hoy día se tiene de su comportamiento clínico.

En cuanto a las característi-

El control e incluso la erradicación pasa por la aplicación de medidas higiénicas preventivas

Finvirus responde con eficacia ante situaciones de emergencia

¡Como siempre!

Fiebre aftosa 1/200

Estudio realizado en CISA (Valdealmos, Madrid. Mayo 2001)

Peste porcina clásica 1/60

Marco Nacional de Actuaciones para la lucha contra la PPC. (Doc. VI/1778/98)

POR MOTIVOS SANITARIOS PROHIBIDO EL PASO

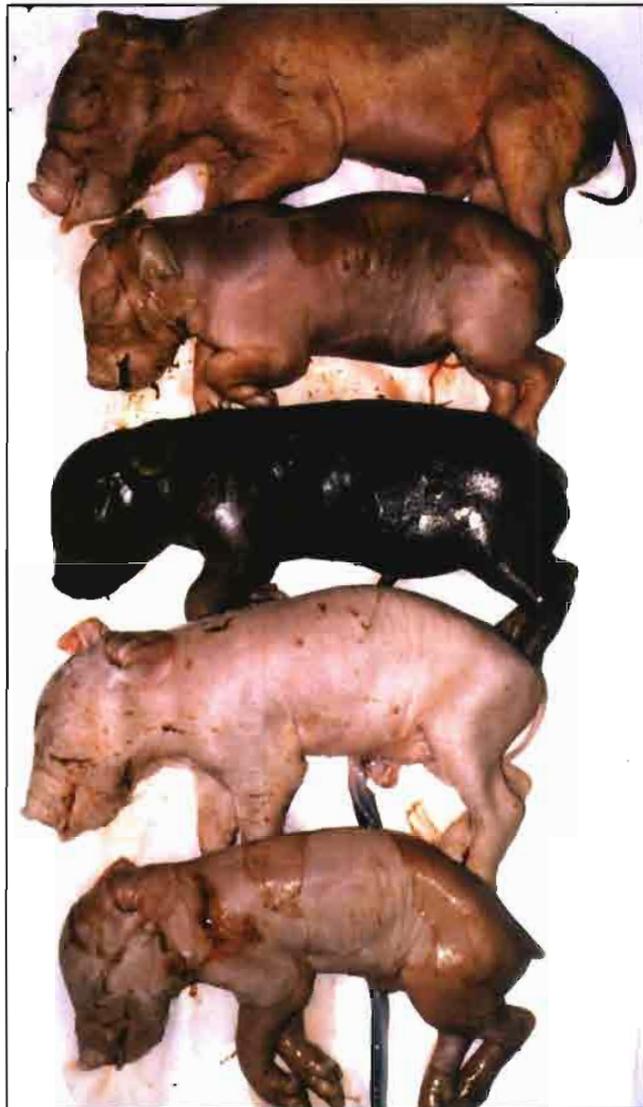
GRANJA DESINFECTADA CON

FINVIRUS



Fatro Uriach Veterinaria

cas biológicas del virus, hay que destacar la enorme variabilidad existente entre distintas cepas del virus. Aunque clínicamente el síndrome asociado a la infección por este virus es similar en Norteamérica y Europa, las cepas de ambos continentes difieren en virulencia y son antigénica y genéticamente muy diferentes,



Nacidos muertos y momificados procedentes de una camada afectada.

hasta el punto de haberse clasificado en dos subgrupos diferentes: el subgrupo A que engloba cepas americanas del virus y el subgrupo B que engloba cepas Europeas (Meng et al., 1995).

Incluso dentro de cada uno de los subgrupos existen grandes diferencias entre distintos aislados del virus. Este extremo ha sido confirmado en primer lugar para las cepas americanas del virus y posteriormente para cepas europeas (Forsberg et al., 2002), las cuales en primera instancia se creyeron más homogéneas.

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la diversidad genética de las cepas europeas es incluso mayor la de las cepas americanas, aunque parece ser dependiente de la distribución geográfica, observándose la mayor diversidad entre los aislados daneses y, sobre todo, italianos.

Las variaciones antigénicas tan importantes hacen dudar de la eficacia de la protección cruzada, tanto cuando se trata de animales previamente infectados con una cepa que son expuestos a otra distinta (Lager et al., 1999), como cuando son vacunados con vacunas monovalentes. Aún cuando es cierto que existe protección cruzada entre distintas cepas, se cree que la eficacia de las vacunas frente a cepas heterólogas depende en gran medida del grado de similitud antigénica entre la cepa vacunal y las cepas de campo a las que está expuesta la población.

Esta amplia variabilidad tiene implicaciones, no sólo desde el punto de vista de profilaxis médica, sino también higiénica. De esta forma, es evidente que las vacunas actuales no son completamente eficaces frente a cepas diversas genética y antigénicamente, como ha quedado demostrado por la aparición de botes de SRRP atípicos en cerdos que previamente habían sido vacunados (Mengeling et al., 1998).

Del mismo modo, la introducción de animales seropositivos en una explotación positiva puede, lejos de conducir a una mayor estabilización de dicha granja al tratarse de animales con inmunidad previa, representar un riesgo potencial de introducción de nuevas cepas que pueden dar lugar a la aparición de nuevos brotes de enfermedad.

Este hecho tiene una gran importancia en el control de la enfermedad mediante medidas de profilaxis higio-sanitaria ya que se traduce en que los animales seropositivos pueden suponer un riesgo epidemiológico tanto en explotaciones negativas como en explotaciones positivas al virus.

En cuanto al control de la enfermedad mediante la vacu-

nación de la población, hay que tener en cuenta y valorar las ventajas e inconvenientes que las vacunas actuales tienen antes de decidir su aplicación en la población.

Vacunas vivas

En el caso de las vacunas vivas su uso ha generado una gran polémica debido fundamentalmente a cuestiones relacionadas con la seguridad de las mismas. La mayoría de los estudios se han realizado con la vacuna viva atenuada comercializada por Boehringer (Ingelvac PRRS MLV/ReproTM). De esta forma, se sabe que el virus vacunal se replica en los animales vacunados y es capaz de persistir durante semanas en el organismo de los mismos (Mengeling et al., 1996) y de eliminarse por distintas rutas, pudiendo transmitirse a animales susceptibles no vacunados (Mengeling et al., 1998).

Esta transmisión puede asimismo ser vertical, ya que las cepas vacunales son capaces de atravesar la barrera placentaria y producir la infección de los fetos en desarrollo (Lager y Mengeling, 1997) o ser adquiridas por los lechones durante la lactación (Mengeling et al., 1996).

Por otra parte, el uso en verracos conduce a la eliminación del virus vacunal en el semen de los animales vacunados durante periodos variables de tiempo (Christopher-Hennings et al., 1997) e incluso puede producir alteraciones en la calidad espermática. En cuanto a la protección que confieren las vacunas vivas, un estudio llevado a cabo por Osorio et al. (1998) comparando tres vacunas comerciales, determinó que, aunque las vacunas conferirían protección frente a los signos clínicos de la enfermedad, no protegían frente a la infección. Además, existe el riesgo potencial de recombinación de las cepas vacunales con cepas que circulan en la población, pudiendo dar lugar a la reversión a virulencia (Mengeling et al., 1999) o incluso a nuevas cepas que sean más virulentas que las existentes antes de la vacunación.

Vacunas vivas atenuadas

En cuanto a las vacunas vivas atenuadas basadas en cepas españolas del virus, su comportamiento es similar al publicado para las vacunas americanas, ya que son capaces de producir viremias detectables tras la vacunación y pueden atravesar la barrera placentaria y dar lugar a infecciones congénitas (Scotti et al., 1999).

Sin embargo, su aplicación da lugar al desarrollo de una respuesta inmune de base humoral con el desarrollo de anticuerpos detectables por ELISA y de anticuerpos neutralizantes con títulos de entre 1:8 y 1:16 y, tras el desafío, provocan una disminución de la sintomatología clínica asociada a la infección, con un acortamiento del periodo de viremia y un menor efecto en la reproducción basado en el porcentaje de lechones nacidos muertos y momificados, así como en los nacidos débiles, y la mortalidad en lactación.

Además, aunque ninguna de las vacunas es capaz de impedir la infección transplacentaria, hay que destacar que su aplicación disminuye la probabilidad de que suceda y también la incidencia de lechones infectados (Scotti et al., 1999).

Por tanto, de todo lo comentado hasta este momento respecto a las vacunas vivas atenuadas, se puede deducir que, aunque su uso pueda aliviar los signos clínicos que aparecen como consecuencia de la infección por el VSRRP, todas presentan problemas de seguridad que deben tenerse en cuenta antes de aplicarlas, amén del riesgo potencial de reversión a virulencia que representan.

Vacunas inactivadas

En lo que se refiere a las vacunas inactivadas, la primera vacuna frente al VSRRP lanzada al mercado fue una vacuna basada en una cepa española producida en MAP y posteriormente atenuada ("Cy-blue", Cyanamid). Los estudios de campo indican un beneficio significativo en el número de cerdos destetados por cerda y

año y su eficacia se ha establecido en un 70% de protección frente a la aparición de alteraciones de la reproducción frente a una cepa homóloga (Plana-Durán et al., 1997).

Sin embargo, en estudios experimentales, se ha determinado poca capacidad para impedir viremias y evitar que las cepas de desafío atreviesen la barrera placentaria (Prieto et al., 1997b; Scotti et al., 1999). Posteriormente, en Estados Unidos, los laboratorios Bayer han comercializado otra vacuna inactivada denominada "PRRomise".

Los estudios de seguridad y eficacia llevados a cabo en hembras han demostrado que en los animales vacunados, la viremia posterior a la inoculación con una cepa virulenta es más corta que en los animales no vacunados, presentando los primeros mejores índices productivos. Finalmente, Laboratorios Merial ha desarrollado una vacuna inactivada con adyuvante oleoso denominada "Progresis". La vacuna está basada en una cepa del subtipo europeo aislada en Alemania durante un brote de la enfermedad. En pruebas de campo realizadas en granjas con diferentes estadios sanitarios, se concluye que la vacuna se puede considerar una herramienta eficiente para mejorar el rendimiento productivo en granjas donde circula activamente el virus (Alno et al., 2000).

En cualquier caso, el uso de vacunas inactivadas, a nivel mundial, ha sido bastante irregular. Así, mientras en España se han empleado con gran frecuencia en granjas infectadas, en otros países, como Estados Unidos, su utilización se ha limitado prácticamente a estudios experimentales debido a la limitada eficacia observada a nivel de campo.

La clave: evitar la circulación viral

Como consecuencia de los problemas de seguridad descritos para las vacunas vivas y los problemas de eficacia descritos para las vacunas inactivadas, la tendencia actual es el desarrollo de nuevas vacunas que cumplan los requisitos de segu-

ridad y eficacia exigibles a vacunas que van a obtener licencia para su aplicación en el campo.

Sin embargo, hasta la fecha, no se ha conseguido desarrollar una vacuna que obvie los problemas descritos anteriormente. Por tanto, en la situación actual, el control de la enfermedad se basa en intentar eliminar la circulación del virus en la población, aplicando una correcta política de introducción de animales de renovación mediante el desa-



rollo de un proceso de cuarentena y adaptación adecuado que garantice que la introducción de estos animales no va a suponer un riesgo epidemiológico para la explotación.

Esta política se suele basar en la introducción de animales negativos que se someten a un proceso de adaptación de una duración suficiente como para garantizar que los animales ya no sean portadores cuando se introducen en la explotación y que, por tanto, no eliminan el virus por ninguna de las rutas de eliminación posibles, pero que, sin embargo, estén protegidos frente a la infección.

Para garantizar la exposición de dichos animales a las cepas existentes en la explotación, dado que el contacto con animales de la granja no siempre da los resultados deseados, en ocasiones se recurre a las autovacunas para asegurar que los animales no sólo son expuestos al virus sino que son expuestos a las cepas que circulan en la granja, lo que garantizará una protección adecuada de los animales que se introducen en la explotación. ●

El uso de vacunas inactivadas se ha empleado en España con frecuencia en granjas infectadas