

## **“Control de circovirus: experiencia de Boehringer Ingelheim”.**

**Dr. Edgar Diaz Estrada**  
**Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.**  
**St. Joseph, Missouri**

Los primeros reportes de la “actual” infección por Circovirus porcino se originan en 1998 asociados con la presencia de animales de pobre condición. (Allan y Ellis, 2000) Hoy día en la primera parte del 2011 y a trece años de la primera descripción de la enfermedad, PCV2 sigue siendo uno de los virus más importantes que afectan la industria porcina.

En Marzo de 2006 se define denominar como PCVAD (Enfermedades asociadas a la infección por Circovirus porcino) a aquel grupo de manifestaciones asociadas con la presencia del PCv2, la cual afecta a cerdos en su etapas reproductiva, fetal, destete, desarrollo, crecimiento y engorda. El PCVAD a su vez incluye infecciones sistémicas causadas por el PCv2 como es el caso del PMWS (Síndrome de desgaste post destete), la neumonía asociada al PCv2, enteritis asociada a PCv2, falla reproductiva asociada a PCv2, así como el Síndrome de dermatitis y nefropatía (PDNS) (Opriessnig et al, 2007). La presentación de estas manifestaciones clínicas varía de granja en granja en cuanto a severidad en relación a su presentación clínica así como en la severidad de las lesiones causadas.

En los Estados Unidos actualmente se dispone de 2 diferentes vacunas comerciales para el control de la enfermedad, después de la demanda inicial de producto y la falta de abasto experimentado durante dos años, en la actualidad se calcula que el 98% de los cerdos que llegan a abasto son vacunados con la vacuna de Circovirus porcino tornándose entonces en un procedimiento estándar de vacunación en la mayoría de los sistemas porcinos. Previo a la vacunación contra PCv2 la vacuna con mayor margen de cobertura era la vacunación contra Mycoplasma que cubre el 58% de los animales que van a matadero. (Díaz, 2009)

El generalizado uso de la vacunación es respuesta a la eficiencia que ha mostrado la practica de vacunación en el campo, en términos generales podemos señalar que los objetivos de vacunar cerdos contra PCv2 son: Reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad, Reducir las tasas de eliminación viral reduciendo la umbrales de infección, así como reducir los efectos de la infección subclínica

Es consenso entre diferentes autores que los beneficios tangentes de la práctica de vacunación son:

- En términos productivos hemos valorado que la vacunación produce: Mejora en la ganancia diaria, incremento en el porcentaje de carne magra, mejora en la conversión alimenticia, reducción de la tasa de mortalidad, reducción de la tasa de desecho, reducción de la cantidad de tejido graso a nivel del lomo, reducción en los costos de medicación, reducción en la variación de pesos. (Fachinger 2008, Horlen 2008, Kixmoller 2008, Díaz 2008)
- Reducción de viremia en suero, reducción del monto y severidad de las infecciones linfoides asociadas al PCv2, reducción de la cantidad de partículas virales de PCv2 en los tejidos, reducción de la eliminación viral por vía nasal o fecal, producción de anticuerpos, producción de anticuerpos neutralizantes, protección cruzada entre diferentes cepas de PCv2. (Fenaux, 2004, Fort, 2008, Opriessnig 2008).
- Finalmente en la parte reproductiva la vacunación de cerdas reduce el número de momias, incrementa el número de cerdos nacido vivos, aumenta el número de cerdos destetados por hembra por año. (Díaz 2008, Vila 2008).

Es interesante seguir las acciones tomadas a diferentes niveles como resultado de los logros obtenidos por la practica de vacunación, por ejemplo en el pasado mes de Marzo de 2010, durante nuestra reunión del comité de PCVAD de la AASV se decidió disolver dicho comité bajo el argumento que la vacunación ha resuelto el problema y que no hay mayor discusión alrededor de PCVAD. Surge entonces la pregunta... ¿ciertamente ya no hay nada que discutir acerca de PCv2 – PCVAD? Personalmente creo que hemos

avanzado muchísimo pero aun quedan muchas preguntas por resolver; entre las mayores dudas actuales esta el entender como se da la circulación del PCv2.

Actualmente la circulación del PCv2 se encuentra concentrada en los animales ubicados en la engorda, trabajos realizados en 2006, 2007 y 2008 han mostrado como año tras año la circulación se ha hecho mas tardía pasando el pico de circulación de las 10 semanas en 2007 a las 14 semanas en el 2008. (Díaz 2007, 2008) La estabilidad de los hatos reproductores así como la transmisión de mayores niveles de inmunidad materna son razones que han influenciado este movimiento.

Merece consideración particular mencionar que la presentación reproductiva de PCVAD si bien ha sido reportada, hoy en día dista mucho de ser un problema en Estados Unidos, datos generados por nuestro grupo investigación y en el cual se conjunta cerca de 200 granjas señalan que si bien el 98% de las hembras son seropositivas al PCv2, el 97% de ellas son negativas a la prueba de PCR (Fangman 2010) lo que demuestra que la infección no es un hecho activo, reflejado esto con la evidencia mencionada anteriormente de circulación tardía. Por otra parte estudios realizados en México han mostrado actividad viral en hatos reproductores así como en lechones durante las 3 primeras semanas de edad, lo que deberá ser incentivo para investigar que factores influyen en una y otra region para tener presentaciones diferentes de la misma enfermedad

La pregunta obligada será entonces como encarar esta circulación en el hato, a lo cual podemos decir que la vacunación del hato reproductor reducirá la circulación viral en ese estrato de la población, reduciendo la presentacion de cuadros clinicos reproductivos y mejorando parametros reproductivos asi como la mortalidad y la viabilidad de los lechones en la maternidad lo que nos permitira lograr un mayor numero de lechones en buena condicion que seran enviados al desteste, por otra parte observaremos entonces en que la estabilidad de hato reproductor (natural o a traves de la vacunacion) genera un retraso de la circulación viral en los cerdos en la línea de producción hacia la etapa de engorda. Esto traerá a la mesa el cuestionamiento acerca de los posibles problemas de vacunar lechones cuando estos muestran altos niveles de inmunidad materna. A la fecha al menos dos proyectos de desafío en condiciones controladas (Fort 2008, Opriessnig 2008) así como cuatro proyectos de campo

(Fachinger, 2008, Kixmoller, 2008, Díaz, 2008 y Baysinger 2009) han demostrado que la presencia de anticuerpos maternos en lechones vacunados con CircoFLEX entre los 17 y 21 días de edad no interfiere con la eficiencia de la vacunación (estos resultados no son necesariamente similares si usamos alguna otra vacuna de PCv2) del mismo modo aunque Henry y Hesse han mostrado que la vacunación de lechones con niveles de anticuerpos maternos superiores a 1:320 ven afectada de manera negativa la respuesta serologica post vacunación, ha sido demostrado que aunque el efecto de pobre respuesta serologica en animales vacunados con altos niveles de inmunidad materna es real este efecto no implica reducciones en la eficacia de la vacuna medida como mejora de parámetros productivos, reducción de mortalidad y del porcentaje de desecho así como reducciones en los umbrales de descarga viral. (Desrosiers 2008, Díaz, 2008, Baysinger 2010) Lo que nos obliga a la siguiente reflexión, ¿vacunamos cerdos para producir anticuerpos o bien para mejorar las condiciones productivas y sanitarias de los cerdos?

Por ultimo si bien la vacunación de las hembras ha demostrado un efecto claro en la resolución del impacto reproductivo relacionado a PCv2, la vacunación de hembras por si sola no genera beneficios en la protección de los cerdos contra los efectos del PCv2 en la línea de producción, por lo que la vacunación de los cerdos es obligada para lograr los resultados deseados (Cardinale, 2007). En un trabajo de campo los resultados de la vacunación de grupos de cerdos por si sola, no fue diferente a los encontrados al vacunar hembras y cerdos, por otra parte dentro del mismo trabajo los resultados de lechones a los cuales solo se vacuno a sus madres no fueron diferentes a los de los cerdos controles no vacunados (Diaz 2008)

Otro tema en discusión en los últimos meses ha sido el tema de el valor de la reducción de viremia, como mencione a inicio de este trabajo este ha sido uno de los resultados constantes encontrados en los programas de vacunación. La reducción de viremia detectada a través de la técnica de qPCR es evidente al comparar grupos de cerdos vacunados contra no vacunados (Díaz, 2007) La medición del nivel de carga viral es una herramienta fundamental para entender el patrón de circulación del PCv2 dentro del sistema de producción, permitiéndonos detectar de manera precisa el momento de exposición viral. Fuera de eso la medición de viremia no puede ser usada como herramienta de predicción de protección, es decir la valoración de viremia no obedece

a la lógica de que una mayor reducción en los niveles de viremia implica una mayor protección, ya que en diferentes proyectos reducciones mayores o menores de viremia no fueron relacionadas con mejoras productivas o sanitarias. (Opriessnig, 2008, Holck 2009) Por otra parte una evaluación realizada en 6 granjas no vacunadas demostró una correlación positiva entre el nivel de viremia y la reducción de desempeño de los cerdos, encontrando que en cerdos no vacunados un mayor nivel de viremia tuvo un impacto negativo en la productividad de los cerdos. Pero por otra parte esta relación no pudo ser establecida en animales vacunados, en otras palabras, la modificación de la viremia independiente del nivel de reducción no pudo ser correlacionada con mejoras productivas, encontrando que todos los animales vacunados mejoraron su nivel de ganancia diaria irreverentemente de la modificación del nivel de viremia encontrado. (Díaz, 2010)

Por ultimo dentro del tema de viremia, podemos decir que el qPCR PCv2 es una herramienta muy útil para entender mejor los niveles de presencia viral en poblaciones, pero como se muestra en la tabla 1 resultados incluso en niveles tan altos como logaritmo 8 no siempre se correlacionan a resultados positivos por inmunohistoquímica contra PCv2 y lesiones microscópicas como depleción linfóide, por lo que resultados de qPCR en suero por si solos no llenan los criterios para la definición de PCVAD

**Tabla 1.-** Resultados de diagnostico en 4 casos

		4-5 Weeks Prior to Peak Mortality				Peak Mortality			
	Animal ID	PCV2 qPCR Log	PCV2 IHC +/-	Lymphoid Depletion +/-	PCVAD	PCV2 qPCR Log	PCV2 IHC +/-	Lymphoid Depletion +/-	PCVAD
<b>Case 1</b>	1	7.87	+	-	No	4.73	+	-	No
	2	6.63	+	-	No	5.53	+	-	No
	3	6.25	+	-	No	5.32	+	-	No
<b>Case 2</b>	1	4.00	-	-	No	4.00	-	-	No
	2	4.00	-	-	No	4.00	-	-	No
	3	4.00	-	-	No	4.00	-	-	No
<b>Case 3</b>	1	8.51	-	-	No	4.00	-	-	No
	2	6.60	-	-	No	4.00	-	-	No
	3	6.85	-	-	No	4.00	-	-	No
<b>Case 4</b>	1	6.95	-	-	No	5.92	+	+	Yes
	2	4.89	-	-	No	5.03	-	-	No
	3	5.48	-	-	No	6.17	+	-	No

Si bien es claro el efecto de la infección clínica por PCv2 y los beneficios de su control vía vacunación, otra pregunta en el medio es acerca de la ¿presencia de infecciones

subclínicas y como estas impactan en la productividad de la granja? Infección subclínica por PCv2 ha sido descrita por varios autores (Opriessnig, 2008). Definimos a la infección subclínica de PCv2 como aquella en la cual en la granja tenemos animales serologicamente positivos, presencia de animales viremicos pero ausencia de signos clínicos incluida mortalidad. Diferentes trabajos desarrollados por nuestro grupo de trabajo y por otros investigadores (King, 2007, Orveillon, 2008, Baysinger, 2009, Díaz, 2008 y 2009) han demostrado que la vacunación de granjas con infecciones subclínicas mejoraron niveles de ganancia diaria, redujeron niveles de desecho y mejora en la calidad de la canal, un retorno de inversión de 4.5 – 5: 1 ha sido descrito bajo estas condiciones.

Por ultimo es importante ponderar las expectativas al seguir un programa de vacunación en campo, por lo que debemos de tener en cuenta que el programa de vacunación mitiga de manera eficiente el impacto negativo de la infección por PCv2, pero eso es muy diferente a pensar que el virus será eliminado de la granja y de los cerdos que reciben vacunación. Aun en cerdos sacrificados para evaluación clínica en poblaciones vacunadas podemos encontrar lesiones evidentes de PCv2 así como su confirmación con diferentes técnicas de diagnostico, esto no implica que la vacuna no este funcionando solo indica que cuando tenemos dudas acerca de la presencia de PCv2 en un población vacunado debemos necesariamente evaluar aspectos relacionados con:

1. La presencia de cuadros clínicos, así como afectación en parámetros de producción
2. Identificación de lesiones microscópicas y macroscópicas
3. Identificación de la circulación del agente vía serología o PCR
4. Confirmación de la presencia del agente (PCR, IHQ, ISH)

#### Comentarios finales

En menos de 5 años hemos avanzado a pasos agigantados en el control de PCv2, aun así aun existen respuestas que debemos resolver para evitar vernos sorprendidos como sucedió hace 5 años. Por otra parte no sobra recordar que el control de la vacunación por PCv2 resuelve los efectos nocivos causados por el PCv2, eso es claro, pero del mismo modo es claro que este efecto no es extensivo al control de otras enfermedades

por lo que el establecimiento de planes integrales de control y prevención de enfermedades será lo indicado.

#### Bibliografía:

Allan GM, Ellis JA. Porcine circoviruses: a review. *J Vet Diagn Invest.* 12:3-14, 2000.

Cardinal F. Finishing mortality in a swine production system using different PCV2 vaccination protocols, IPVS 2008, Durban South Africa

Desrosiers R, Results obtained with a novel PCV2 vaccine to protect multiple ages of pigs against PCV2. Allen Leman Conference 2007.

Desrosiers R. The impact of seroconversion following vaccination on the efficacy of PCV2 vaccination. IPVS 2008, Durban South Africa

Diaz E, Kolb J. Correlation of serum PCV2 quantitative PCR test results to tissue IHC lesion scores and mortality rates, Allen Leman Conference 2007.

Diaz E. PCv2 Infection dynamics in vaccinated versus Non vaccinated groups of pigs from 5 farms. Allen Leman Conference 2007.

Diaz E, Gonzalez G. Use of cross-sectional serum quantitative PCR for profiling PCV2 infection dynamics. Allen Leman Conference 2007.

Diaz E, King D. Biologic and economic benefits of controlling subclinical PCVAD with PCV2 vaccination. AASV 2008, St Diego CA

Diaz E, Performance of Ingelvac CircoFLEX® Vaccinated Pigs in a Subclinical PCVAD Herd. IPVS 2008, Durban South Africa

Diaz E, Edler R. Efficacy of PCV2 vaccination of pigs, dams, or both on pig performance . Allen Leman Conference 2008.

Diaz E. A case report on the impact of subclinical PCV2 infection on the growth performances. Leman 2008

Diaz E. Field evaluation of Ingelvac Circoflex® on growth performance of pigs in a subclinical PCVAD herd. AASV 2009, Dallas, Texas.

Fachinger V, Bischoff R, Jedidia SB, Saalmüller A, Elbers K. The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex. *Vaccine.* 26:1488-1499, 2008.

Fenaux M, Halbur PG, Haqshenas G, Royer R, Thomas P, Nawagitgul P, Gill M, Toth TE, Meng XJ. Cloned genomic DNA of type 2 porcine circovirus is infectious when injected directly into the liver and lymph nodes of pigs: characterization of clinical disease, virus distribution, and pathologic lesions. *J Virol.* 76:541-551, 2002

Fenaux M, Opriessnig T, Halbur PG, Elvinger F, Meng XJ. A chimeric porcine circovirus (PCV) with the immunogenic capsid gene of the pathogenic PCV type 2 (PCV2) cloned into the

- genomic backbone of the nonpathogenic PCV1 induces protective immunity against PCV2 infection in pigs. *J Virol*. 78:6297-6303, 2004.
- Fort M, Sibila M, Allepuz A, Mateu E, Roerink F, Segalés J. Porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination of conventional pigs prevents viremia against PCV2 isolates of different genotypes and geographic origins. *Vaccine*. 26:1063-1071, 2008.
- Henry S, Tokach L, Dritz S, Nietfield J, Rowland R, Hesse H. PCV2 studies: Research from the K-State PCV2 team. *Proc Annual Am Assoc Swine Vet Meeting*, 39: 463-467, 2008
- Horlen KP, Dritz SS, Nietfeld JC, Henry SC, Hesse RA, Oberst R, Hays M, Anderson J, Rowland RR. A field evaluation of mortality rate and growth performance in pigs vaccinated against porcine circovirus type 2. *J Am Vet Med Assoc*. 232:906-912, 2008.
- Kixmöller M, Ritzmann M, Eddicks M, Saalmüller A, Elbers K, Fachinger V. Reduction of PMWS-associated clinical signs and co-infections by vaccination against PCV2. *Vaccine*. 26:3443-3451, 2008.
- Madson DM, Ramamoorthy S, Kuster C, Pal N, Meng XJ, Halbur PG, Opriessnig T. Characterization of shedding patterns of porcine circovirus type 2a and PCV2b in inoculated mature boars. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 20:725-734, 2008.
- Madson DM, Ramamoorthy S, Kuster C, Pal N, Meng XJ, Halbur PG, Opriessnig T. Infectivity of porcine circovirus type 2 DNA present in semen of experimentally infected boars. *Journal of Veterinary Research*. 40:10, 2009.
- Madson DM, Patterson AR, Pal N, Ramamoorthy S, Meng XJ, Opriessnig T. Reproductive failure experimentally induced in sows via artificial insemination with semen spiked with porcine circovirus type 2 (PCV2). *Veterinary Pathology*. Accepted.
- Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG. Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *J Vet Diagn Invest*. 19:591-615, 2007.
- Opriessnig T, Patterson AR, Elsener J, Meng XJ, Halbur PG. Influence of maternal antibodies on efficacy of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination to protect pigs from experimental infection with PCV2. *Clin Vaccine Immunol*. 15:397-401, 2008a.
- Opriessnig T, Madson DM, Prickett JR, Kuhar D, Lunney JK, Elsener J, Halbur PG. Effect of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination on porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and PCV2 coinfection. *Veterinary Microbiology*. 131:103-114, 2008b.
- Opriessnig T, Ramamoorthy S, Madson DM, Patterson AR, Pal N, Carman S, Meng XJ, Halbur PG. Differences in virulence among porcine circovirus type 2 isolates are unrelated to cluster type 2a or 2b and prior infection provides heterologous protection. *Journal of General Virology*. 89:2482-2491, 2008c.
- Opriessnig T, Patterson AR, Madson DM, Pal N, Halbur PG. Comparison of efficacy of commercial one dose and two dose PCV2 vaccines using a mixed PRRSV-PCV2-SIV clinical infection model 2-3 month post vaccination. *Vaccine*. 27:1002-1007, 2009.
- Patterson AR, Johnson J, Ramamoorthy S, Meng XJ, Halbur PG, Opriessnig T. Comparison of the ability of three ELISAs to detect porcine circovirus-2 (PCV2)-specific antibodies after



- vaccination or inoculation with genetically distinct PCV1 or PCV2 isolates. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 20:744-751, 2008
- Vila T, PCV2 and reproductive performance: facts and figures for the disbelievers. *Circonews Merial*:1-4; distributed during the IPVS meeting 2008.
- Wagner M. Porcine circovirus associated disease: A practitioner's perspective on clinical observations and control with vaccination. *Proc Annual Swine Disease Conf*, Ames, Iowa, 15:56-59, 2007.
- West KH, Bystrom JM, Wojnarowicz C, Shantz N, Jacobson M, Allan GM, Haines DM, Clark EG, Krakowka S, McNeilly F, Konoby C, Martin K, Ellis JA. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11:530-532, 1999.

**Dr. Edgar Diaz Estrada**



- **Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia**, 1990, Facultad de Estudios Superiores- Universidad Nacional Autonoma de Mexico
- **Especialidad en Patologia**, 1992 Universidad Nacional Autonoma de Mexico
- **Especialidad en Sanidad Porcina**, Illinois University, 1993
- **Diplomado en Administracion**, Instituto Tecnologico de Monterrey. 1995
- **Diplomado en Ventas**, Instituto Tecnologico de Monterrey. 2000
- **Diplomado en Marketing**, Instituto Tecnologico de Monterrey. 2002
- **LDP (Master Leader Development Program)** Boehringer Ingelheim Inc, Connecticut, USA. 2010
- **Teacher of Swine Pathology**, , Universidad Nacional Autonoma de Mexico 90 – 92
- **Practica Privada en Sanidad Porcina** 1992 a 1995
- **Servicio Tecnico** – Solvay Animal Health 1995 a 1997
- **Gerente de Servicio Tecnico para Cerdos** – Boehringer Ingelheim Vetmedica (Mexico) 1997 –2006. De 2004 a 2006 Gerente Tecnico Boehringer Ingelheim Vetmedica (todas la especies)
- **Director Asociado de Servicios Tecnicos para** Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. St. Joseph, Missouri, USA. De 2006 a la fecha
- **Consultor privado** para diferentes empresas de produccion porcina, genetica y alimentos en Latino America y USA de 1998 a 2006.
- **240 trabajos y articulos publicados**
- **Veterinario del ano en Mexico 2005** por el AMVEC (Asociacion Mexicana de Especialistas en Cerdos)
- **Jabali Dorado (Reconocimiento a la trayectoria profesional) 2007** por el AMVEC (Asociacion Mexicana de Especialistas en Cerdos)