

Por un control efectivo de la IBR en la Unión Europea

Varios países europeos han iniciado Programas de Control de IBR con el objetivo de erradicar la infección por BoHV-1. Cuando la seroprevalencia es alta, el sacrificio de los animales seropositivos resulta demasiado caro, mientras que la vacunación sistemática es capaz de reducir la circulación del virus.



E. Thiry
F. de Veterinaria.
Universidad de Lieja
(Bélgica).

La Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR, por sus siglas en inglés) es una enfermedad contagiosa causada por el Herpesvirus Bovino 1 (BoHV-1), también responsable de la Vulvovaginitis Pustular Infecciosa (IPV). La forma de enfermedad producida por BoHV-1 diagnosticada más frecuentemente es la IBR.

Tan pronto como el virus se adaptó al tracto respiratorio, se extendió rápidamente en las poblaciones de ganado vacuno. Esta característica, junto con la vacunación de un gran número de animales, es la responsable de la alta seroprevalencia registrada en muchos países europeos.

Herpesvirus Bovino 1 y Rinotraqueítis Infecciosa Bovina

BoHV-1 se transmite por las secreciones nasales y genitales, generalmente de forma directa de animal a animal, a través de la vía respiratoria o genital. También es posible la transmisión indirecta a través de ropa o materiales infectados. En condiciones de campo, los aerosoles pueden difundir el virus al menos a 4 metros. La transmisión vertical se produce en vacas preñadas, cuando el virus atraviesa la placenta e infecta al feto.

Después de la infección respiratoria primaria, BoHV-1 se replica de manera muy eficiente en las células de la mucosa nasal desde donde alcanza las neuronas sensoriales del ganglio trigémino, en el que establece una infección latente después de la infección primaria, la reinfección o la vacunación con un virus atenuado. La infección latente perdura toda la vida del animal y puede interrumpirse por la reactivación del virus y su reexcreción. La reactivación de BoHV-1 puede ser provocada por varios estímulos conocidos: transporte, parto, tratamiento con

glucocorticoides, sobreinfección viral e infestación por *Dictyocaulus viviparus*. La reexcreción suele ser clínicamente inaparente, pero la cantidad de virus reexcretado puede ser alta y se prolonga durante varios días. El nivel de reexcreción está directamente relacionado con el nivel de respuesta inmune específica en el momento de la reactivación.

La IBR es una enfermedad vírica esporádica. Los brotes suelen observarse en invierno, pero la incidencia de la enfermedad es baja, sea la que sea la tasa de prevalencia en una determinada región. 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 diferente virulencia.

Situación de la IBR en Europa

Varios países europeos han iniciado Programas de Control de IBR con el objetivo de erradicar la infección por BoHV-1.

En aquellos donde la seroprevalencia es baja, el programa consiste únicamente en la identificación y eliminación de los animales seropositivos (los animales seropositivos se consideran de hecho con infección latente por BoHV-1). Exámenes serológicos periódicos de muestras combinadas de suero o de leche de tanque, pueden controlar el estado de cada explotación. Este programa es suficiente para erradicar con éxito la IBR sin vacunación, como por ejemplo en Finlandia, Suecia, Austria, Dinamarca, Suiza y la provincia de Bolzano en Italia.

Pero cuando la seroprevalencia es alta, el sacrificio de animales seropositivos resulta demasiado caro. El programa comienza con campañas de vacunación masiva: la vacunación sistemática cada seis



meses es capaz de reducir la circulación del virus entre animales.

El uso de vacunas marcadas con la Glicoproteína E (gE) negativo, ayuda a identificar a los animales gE seropositivos, infectados de forma latente con una cepa de campo. La eliminación progresiva de los animales seropositivos (gE positivos) disminuye el número de animales infectados y, posteriormente, la seroprevalencia. Cuando se alcanza un valor umbral bajo, la vacunación se puede suprimir y la vigilancia serológica ayuda a identificar las granjas seropositivas y los animales seropositivos a eliminar.

En la mayoría de los países, la IBR es controlada mediante programas voluntarios, por iniciativa de las asociaciones de ganaderos, como en Holanda, Francia y Alemania. Las normativas oficiales apoyan los Programas de Control con la definición de las diferentes calificaciones en relación con la enfermedad.

Cuando la erradicación es aprobada oficialmente por la Unión Europea (UE), el país es declarado libre según el artículo 10 de la Directiva Comunitaria 64/432, que sólo permite la importación de animales libres de IBR a estos países. Otros países o regiones tienen un Programa de Control aprobado oficialmente por la UE.

“ Las restricciones comerciales debidas al control de IBR tienen profundas consecuencias económicas ”

Por ejemplo, Alemania sólo puede importar ganado gE negativo (siguiendo el artículo 9). Las restricciones comerciales debidas al control de IBR tienen por tanto profundas consecuencias económicas (según la decisión 2004/558/CE).

Vacunas y vacunación frente a IBR

Las vacunas frente a IBR son ampliamente utilizadas para la prevención de los signos clínicos de la enfermedad. Se recomienda el uso de vacunas marcadas (concepto de vacunas DIVA: diferenciadoras entre animales infectados y vacunados, por sus siglas en inglés). El marcador consiste en una delección del gen de la glicoproteína gE en la cepa vacunal. Los animales vacunados desarrollan una respuesta inmune contra todos los antígenos del BoHV-1, salvo frente a la glicoproteína gE. Para diferenciar los terne- >>



ros vacunados (gE negativos) de los que han sido infectados naturalmente (gE positivos), se utiliza una prueba serológica (ELISA de bloqueo gE).

Eficacia

En las primeras fases de un programa de control, la vacunación tiene como objetivo alcanzar la protección epidemiológica: prevenir la excreción y la reexcreción del virus y, al menos, su circulación en el rebaño. Las vacunas actuales pueden reducir la excreción y la reexcreción del virus en dos valores logarítmicos, un valor teóricamente insuficiente para evitar la propagación del virus. Además, la infección de terneros vacunados puede suponer el establecimiento de una latencia del virus durante toda la vida del animal. A pesar de estas dificultades teóricas, tanto en ensayos de campo como experimentales, los esquemas de vacunación repetida han demostrado una eficacia relativa en la reducción de la circulación del virus. Se obtuvieron resultados dudosos cuando se probaron los dos tipos de vacuna (inactivada y viva atenuada) con el mismo mar-

cador. Cuando se administran dos veces en animales seronegativos, tras el desafío, las vacunas atenuadas marcadas inducen una mejor protección epidemiológica que las inactivadas marcadas. Sin embargo, la vacuna inactivada fue más eficaz que la viva atenuada en la reducción de la excreción del virus tras la reactivación de la infección latente en terneros.

Por lo tanto, la vacunación puede ser una herramienta en los Programas de Control de IBR, pero la vacunación repetida es necesaria para lograr protección epidemiológica. En efecto, en el contexto de los Programas de Control, la eficacia de la vacunación no se basa en la reducción de los signos clínicos, sino en una disminución de la incidencia de la infección con una reducción de la prevalencia de animales seropositivos.

Seguridad

La seguridad de las vacunas frente a IBR está bien documentada, y no cabe esperar reacciones adversas significativas, ni locales, ni generales. Cuestiones de seguridad específicas están asociadas a la patogénesis de BoHV-1. En primer lugar, tras la administración intranasal de cepas vacunales gE negativas, se demostró que establecen una infección latente y que se reexcretan tanto por estímulos experimentales, como en condiciones de campo. Sin embargo, no hay ningún indicio hasta ahora de la posible perpetuación de este mutante con delección en la población bovina. Por lo tanto, en caso de necesitar una protección temprana en terneros, deben confrontarse cuidadosamente los beneficios de la vacunación intranasal frente al riesgo de inducir la latencia del virus vacunal.

Otra experiencia mostró que la vacunación intramuscular con virus vivo atenuado gE negativo no dio lugar a excreción nasal. Aunque las antiguas vacunas con virus no marcado podían inducir latencia después de la inyección parenteral, no hay pruebas de que las actuales vacunas gE negativas la puedan establecer después de la administración intramuscular.

Un segundo problema de seguridad es el potencial aumento de BoHV-1 recombinantes, resultado de coinfecciones que implican a BoHV-1 gE negativos y a cepas virulentas de campo. Una observación de campo y dos datos experimentales subyacen en esta cuestión: >>

HIPRABOVIS® IBR MARKER LIVE

Vacuna viva de IBR doble delecionada gE-/tk- para bovinos

MARCADOR DE TENDENCIA



La primera vacuna del mundo con doble deleción (gE-/tk-)
que optimiza la seguridad vacunal

HIPRABOVIS® IBR MARKER LIVE Liofilizado y disolvente en suspensión inyectable para bovino. **Composición:** Cada dosis de 2 ml contiene: Liofilizado: Herpes virus bovino tipo 1 vivo con deleción genética doble gE- tk- (BoHV-1), cepa CEDDEL-10³ - 10³³ DICC₅₀. Disolvente: Disolución tampón de fosfato. **Especies de destino:** Bovino (femoros y vacas). **Indicaciones de uso, especificando las especies de destino:** Para la inmunización activa de bovinos a partir de los 3 meses frente al Herpes Virus Bovino, tipo 1 (BoHV-1) para reducir los signos clínicos de la Rinotraqueitis bovina infecciosa (IBR) y la excreción del virus de campo. Establecimiento de la inmunidad: 21 días después del programa de vacunación básico. Duración de la inmunidad: 6 meses después del programa de vacunación básico. **Precauciones especiales para su uso en animales:** Sólo se deben vacunar animales sanos. **Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta:** Puede utilizarse durante la gestación y la lactancia. **Posología y vía de administración:** Bovino: a partir de los 3 meses. Reconstituir el liofilizado con todo el contenido del disolvente incluido para obtener una suspensión inyectable. **Programa de vacunación recomendado:** La dosis inicial recomendada es 1 inyección de 2 ml de la vacuna reconstituída por animal. El animal debe ser vacunado 3 semanas después con la misma dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de recuerdo de 2 ml cada seis meses. El modo de administración es por vía intramuscular, en los músculos del cuello. Las inyecciones deben ser administradas preferentemente en lados alternados del cuello. El disolvente debe alcanzar una temperatura entre 15°C y 20°C antes de la reconstitución del liofilizado. Agitar bien antes de usar. Evitar la introducción de contaminación durante su reconstitución y uso. Usar únicamente agujas y jeringas estériles para su administración. **Tiempo de espera:** Cero días. **Período de validez:** Período de validez del liofilizado acondicionado para su venta: 2 años. Período de validez del disolvente acondicionado para su venta: 2 años. Período de validez después de su reconstitución: 6 horas. Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar. **Formato:** Caja de cartón con 1 frasco de 5 dosis de liofilizado y 1 frasco de 10 ml de disolvente. Caja de cartón con 1 frasco de 25 dosis de liofilizado y 1 frasco de 50 ml de disolvente. **Titular de la autorización de comercialización:** Laboratorios Hipra, S.A., Amer (Girona), ESPAÑA. **Números de registro:** 5 dosis: EU/2/10/114/001. 25 dosis: EU/2/10/114/002. Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Laboratorios Hipra, S.A.
Avda. la Selva, 135
17170 Amer (Girona)
Spain

Tel (34) 972 43 06 60
Fax (34) 972 43 06 61
hipra@hipra.com
www.hipra.com

- El aislamiento de BoHV-1 vacunal gE negativo en vacas vacunadas por vía intranasal ocho meses antes;
- El aumento frecuente de BoHV-1 recombinantes en terneros coinfectados;
- El aislamiento de un BoHV-1 gE negativo virulento recombinante en infecciones intranasales experimentales.

Más recientemente se ha llevado a cabo una recombinación entre virus experimental gE negativo y cepas virulentas, mediante la coinfección de cultivos celulares. Se analizó la virulencia *in vitro* de los virus recombinantes aislados de estos cultivos, y los más virulentos se usaron en una prueba de desafío intranasal. Terneros infectados por algunos de estos virus recombinantes desarrollaron signos clínicos, demostrando por tanto, que los virus recombinantes pueden mantener su viru-

hecho muchos epítomos comunes, y también están estrechamente relacionados desde un punto de vista genómico. Esta aparente falta de especificidad no juega un papel importante, al menos en las primeras fases de un Programa de Control, cuando la prevalencia de BoHV-1 es alta. Sin embargo, en España al estar presente la infección por herpesvirus caprino, estas infecciones cruzadas deben ser cuidadosamente examinadas cuando vacuno y caprino puedan encontrarse en la misma explotación. La misma situación se da en Italia, donde los búfalos son seropositivos a BoHV-1 a pesar de que probablemente estén más infectados por el herpesvirus del búfalo homólogo.

La sensibilidad del único ELISA de bloqueo gE disponible es de alrededor del 70%. Este nivel más bajo de sensibilidad es responsable del 30% de falsas respuestas negativas en pruebas individuales, pero sigue siendo suficiente para garantizar una alta sensibilidad a nivel de rebaño infectado. La segunda desventaja de esta prueba es el rango de tiempo para detectar anticuerpos gE, que se puede retrasar hasta 42 días. A pesar de estas limitaciones, es muy utilizado para comprobar el estado gE negativo de una granja. Hasta cierto punto, el ELISA de bloqueo gE se puede usar para distinguir entre una infección por BoHV-1 y alfaherpesvirus de ruminantes estrechamente relacionados.

La aparente falta de sensibilidad de la prueba de diagnóstico serológico puede ser por la presencia de portadores latentes seronegativos de BoHV-1 (SNLC, seronegative latent carrier). De hecho, algunos animales con infección latente no presentan anticuerpos detectables. Es por tanto muy difícil identificar a estos animales en el campo, porque no hay otro medio para diagnosticar una infección latente que el tratamiento con dexametasona o el examen por PCR del ganglio trigémino a partir de animales muertos.

La presencia de anticuerpos maternos específicos puede interferir en el desarrollo de una respuesta humoral a la vacunación. Una infección por BoHV-1 en terneros jóvenes con inmunidad pasiva podría llevar a la latencia del virus. Si esta infección no da lugar a una respuesta de anticuerpos, genera un SNLC después de la desaparición de los anticuerpos maternos. Este hecho ha sido reproducido experimentalmente. >>

“ El éxito en el control de la IBR depende del uso de pruebas de diagnóstico eficientes, sensibles y específicas ”

lencia en presencia de la delección gE. Por tanto, se pueden dar situaciones de doble infección nasal en condiciones naturales, que podrían conducir a la producción de virus recombinantes que conservarían una parte de los caracteres de virulencia de los virus de campo.

Calidad de los test de diagnóstico

El éxito en el control de la IBR depende del uso de pruebas de diagnóstico eficientes, sensibles y específicas. Hay disponibles varios formatos de ELISA; los más utilizados son el ELISA de bloqueo gB y gE. Otras herramientas de diagnóstico serológico incluyen el ELISA indirecto y la seroneutralización. La identificación directa del virus por PCR o aislamiento no se utiliza en los Programas de Control, salvo para confirmar la presencia del virus en brotes clínicos.

El ELISA de bloqueo gB es muy sensible. Su especificidad puede disminuir por reactividad serológica cruzada entre BoHV-1 y otros alfaherpesvirus de ruminantes estrechamente relacionados. Estos alfaherpesvirus comparten de

Cuando la muerte súbita acecha, se necesita la protección más amplia.



COVEXIN 10. Vacuna clostridial decavalente. Suspensión inyectable. Vía subcutánea. **COMPOSICIÓN POR ML:** Toxoides Cl. perfringens tipo A 0,5 U, Toxoides Cl. perfringens tipo B & C (ij) 18,2 UI, Toxoides Cl. perfringens tipo D (i) 5,3 UI, Cl. chauvoei cultivo completo Cúmple F. Eur., Toxoides Cl. novyi 3,8 UI, Toxoides Cl. septicum 4,6 UI, Toxoides Cl. tetani 4,9 UI, Toxoides Cl. sordelli 4,4 U, Toxoides Cl. haemolyticum 17,4 U. **INDICACIONES Y ESPECIES DE DESTINO:** Para la inmunización activa de ovejas y vacas frente a enfermedades asociadas con infecciones causadas por Cl. perfringens tipo A, Cl. perfringens tipo B, Cl. perfringens tipo C, Cl. perfringens tipo D, Cl. chauvoei, Cl. novyi tipo B, Cl. septicum, Cl. sordelli y Cl. haemolyticum y frente al tetanos causado por Cl. tetani. Para la inmunización pasiva de corderos y terneros frente a infecciones causadas por las especies clostridiales mencionadas antes (excepto Cl. haemolyticum en ovejas). El establecimiento de inmunidad tiene lugar 2 semanas después de la pauta de vacunación primaria. Duración de inmunidad pasiva demostrada sólo por serología/título de anticuerpos persistentes. Para corderos: Al menos 2 semanas para Cl. septicum y Cl. chauvoei, al menos doce semanas para Cl. perfringens tipo A, Cl. perfringens tipo D, Cl. novyi tipo B, Cl. tetani y Cl. sordelli. No se observó inmunidad pasiva para Cl. haemolyticum. Para terneros: Al menos 2 semanas para Cl. sordelli y Cl. haemolyticum, al menos 8 semanas para Cl. septicum y Cl. chauvoei, y al menos doce semanas para Cl. perfringens tipo A, Cl. perfringens tipo B, Cl. perfringens tipo C, Cl. perfringens tipo D, Cl. novyi tipo B y Cl. tetani. **CONTRAINDICACIONES:** Ninguna. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** En el caso de una reacción alérgica debe administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado, tal como adrenalina. No vacunar animales enfermos o inmunodeficientes. No se recomienda el uso de la vacuna durante el primer o segundo tercio de gestación. La eficacia de la vacuna para proporcionar inmunidad pasiva a corderos y terneros jóvenes depende de que estos animales ingieran cantidades adecuadas de calostro en el primer día de vida. Las pruebas clínicas han demostrado que la presencia de anticuerpos maternos (AMD) particularmente frente a Cl. tetani, Cl. novyi tipo B, Cl. perfringens tipo A (sólo terneros), Cl. chauvoei (sólo corderos) y Cl. perfringens tipo D pueden reducir la respuesta de anticuerpos a la vacunación en corderos y terneros jóvenes. Por tanto, para asegurar una respuesta óptima en animales jóvenes con elevados niveles de AMD, la vacunación primaria debe ser retrasada hasta que los niveles disminuyan (lo que ocurre tras aproximadamente 8-12 semanas de edad). En caso de autoinyección accidental provocar el sangrado y lavar el área inmediatamente con agua. Si se desarrolla reacción local, buscar ayuda médica mostrando el prospecto o la etiqueta al médico. No mezclar con ninguna otra vacuna/producto inmunológico. No administrar otras vacunas 14 días antes o después de la vacunación con este producto. Conservar entre +2 y +8°C. Los envases parcialmente utilizados de la vacuna deben ser desechados a las 8 horas de la primera apertura. Eliminar el producto no utilizado de acuerdo con los requisitos nacionales. **TIEMPO DE ESPERA:** Cero días. **Uso Veterinario.** Instrucciones completas en el prospecto. Prescripción veterinaria. Manténgase fuera del alcance de los niños. **PRESENTACIONES:** viales de 50 y 100 ml Reg. N.º 1587. **ESP - Pfizer Salud Animal, Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja, 28108-Alcobendas (Madrid).**



COVEXIN[®] 10

PROTECCIÓN 10-EN-1



Control de los factores de riesgo de infección del rebaño

La circulación de BoHV-1 en un rebaño se inicia por la reactivación del virus y su reexcreción a partir de un animal presente en la explotación y con infección latente. Pero mucho más frecuentemente se produce por la introducción de un animal con infección aguda o latente. En ausencia de signos clínicos, la circulación del virus se evidencia por la seroconversión en animales jóvenes. Se observan dos patrones de circulación del virus:

- Seroconversión rápida de animales seronegativos, debida con una elevada probabilidad a una cepa virulenta.
- Seroconversión de los animales durante un período de tiempo más largo, con una duración que va de varias semanas a varios meses, debida en este caso probablemente a cepas hipovirulentas.

La transmisión entre rebaños es un riesgo importante de circulación de BoHV-1. Sin embargo, se puede controlar mejor que la circulación dentro del rebaño. En efecto, se pueden tomar medidas de bioseguridad para prevenir la introducción de animales seropositivos o incluso de animales procedentes de rebaños seropositivos. La transmisión aérea de BoHV-1 se ha demostrado en distancias cortas y puede explicar la transmisión entre rebaños sin la introducción de animales nuevos.

Además del control en la entrada de animales, las medidas de higiene reducirán la propagación del virus. En caso de producirse esta, el personal y los equipos deben someterse a control y desinfección.

Recientemente, se ha señalado también la cuestión de los “falsos vacunados”. En etapas avanzadas del control de IBR, donde la mayoría de las granjas son seronegativas, algunos animales reaccionan como “vacunados”, con un perfil serológico gB positivo y gE negativo. Parte de la respuesta se encuentra en la contaminación del instrumental de vacunación por residuos de vacunas de IBR, por una limpieza insuficiente del material de inyección. Este supuesto se ha investigado experimentalmente. El riesgo podría ser mayor cuando se llevan a cabo campañas de vacunación masiva (como por ejemplo las de Lengua Azul).

Por tanto, en todo Programa de Control de IBR, las medidas de bioseguridad son siempre necesarias, incluso en el caso en que se aplique vacunación.

Conclusiones

El control de la IBR se ha convertido recientemente en un tema importante en Europa. De hecho, muchos países encontraron un interés económico en ser libres de IBR. Sin embargo, el estatus de negativo a IBR es difícil de alcanzar y mantener. Por ejemplo, Dinamarca vivió una reintroducción en 1995, cuando era oficialmente negativa desde 1992. Los mismos problemas se pueden encontrar en granjas individuales seronegativas, pero rodeadas de áreas infectadas. Los factores de riesgo de circulación del BoHV-1 tienen que ser por tanto examinados y controlados cuidadosamente.

La vacunación es capaz de controlar la circulación de BoHV-1 y es una herramienta valiosa en los Programas de Control. En concreto, las vacunas marcadas gE negativo han demostrado su utilidad en diferentes países. El éxito de un Programa de Control de IBR depende de la asociación de varios factores clave: vacunación, buenos tests de diagnóstico, medidas de bioseguridad y una buena gestión del programa. ■

Bibliografía en poder de la redacción a disposición de los lectores interesados (mundoganadero@eumedia.es)