

PROCESOS INMUNOSUPRESORES EN SISTEMAS DE PRODUCCIÓN CON ELEVADA BIOSEGURIDAD

J.J. (Sjaak) de Wit (DVM, PhD)
45° Symp. de la AECA. Barcelona, 16-17 abril 2008

Introducción: Inmunosupresión

Se define inmunosupresión como "un estado de disfunción temporal o permanente de la respuesta inmunitaria provocado por un daño al sistema inmunitario y que conduce a un incremento de la susceptibilidad a las enfermedades" —Dohms y Saif, 1984.

Los procesos infecciosos que incrementan la susceptibilidad temporal a infecciones secundarias concomitantes no son procesos inmunosupresores. Por ejemplo, un incremento de la susceptibilidad a *E. coli* después de una infección por bronquitis infecciosa no es inmunosupresión.

Los virus inmunosupresores conocidos son el de Gumboro, "Chicken Anaemia", Marek, leucosis, reovirus y el de la hepatitis E.

Daño producido por enfermedades inmunosupresoras

Las enfermedades inmunosupresoras pueden provocar problemas por dos vías:

- Por la infección —por ejemplo, por wIBDV, "Chicken Anaemia"— en sí misma —subclínica e incremento de la morbilidad y de la mortalidad.

- Por pérdidas indirectas:

- disminuyendo la eficacia de las vacunas,
- provocando la aparición de más casos clínicos —IBV, coccidiosis, etc.—,
- causando más infecciones bacterianas secundarias, decomisos, lo que aumenta el uso de antibióticos, con el consiguiente incremento de residuos y resistencias,

- provocando menor crecimiento y peor índice de conversión.

Uno de los resultados más importantes de la inmunosupresión es la "menor" eficacia de las vacunaciones. Sin embargo, hay muchas otras razones para una menor eficacia de las vacunaciones, y, por tanto, hay que tenerlas todas presentes para evitar diagnósticos inadecuados y que nos puedan llevar a confusión:

- Por una mala aplicación de la vacuna, por su dosificación, una mala calidad del agua o la estabilidad —el no haber usado leche o productos estabilizantes.

- Por los procedimientos de vacunación: provocar la sed, distribución del agua, espacios muertos.

- Por una edad de vacunación inadecuada, lo cual puede provocar interferencia con anticuerpos maternos.

Artículo patrocinado por

ELANCO

- Por presión de los virus campo:
 - por infecciones muy tempranas,
 - por elevada presión de campo,
 - por un agente o serotipo no incluido en la vacuna,
 - por incremento de la virulencia.
- Por coinfecciones con otros agentes —Mg, Ms, IBV, AMPV, LPAI, Or, ILT, etc.
- Por la inmunosupresión en sí misma.

Mecanismos de inmunosupresión

Tres son los mecanismos principales de inmunosupresión:

- La inducida por corticoesteroides o estrés: Es un proceso crónico. La liberación de glucocorticoides provoca linfopenia y atrofia de los órganos linfoides. El mecanismo de funcionamiento todavía es desconocido.
- Por replicación del virus en las células linfoides, que provoca la muerte celular, bien por apoptosis —IBDV, CAV, Reovirus, MDV, REV— o por necrosis —MDV.
- Por cambios inducidos por el virus en la regulación de las respuestas inmunitarias, bien cuantitativos para la producción de citoquinas —aunque existe poca información—, o bien por reovirus o virus de MD, IBDyRE, que provocan la reacción de los macrófagos suprimiendo la blastogénesis de linfocitos T.

Sospecha de inmunosupresión

Ante una sospecha de inmunosupresión debemos utilizar todas las herramientas de diagnóstico disponibles a nuestro alcance para confirmarla, ya que su diagnóstico exacto es muy difícil y complicado:

1. Detección de agentes relevantes "conocidos", potencialmente inmunosupresores o agentes químicos.
2. Detección de la inmunosupresión misma:
 - Hay que tener en cuenta que el sistema inmunitario es una red muy complicada de muchos tipos de células y agentes químicos que pueden interactuar.
 - Por tanto, ¿qué significa un descenso o un aumento de una pequeña parte?. ¿Es bueno, malo o relevante?.
 - Según conclusiones del Congreso de Inmunología de Reading, se deben utilizar como mínimo 3, o mejor 6, tests diferentes antes de llegar a unas conclusiones.

Detección práctica de la inmunosupresión

Debemos utilizar herramientas de diagnóstico suficientes para excluir o detectar la presencia de potenciales agentes inmunosupresores, agentes químicos o medioambientales.

VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE GUMBORO (IBDV)

Infecta células B expresando IgM, respuesta de anticuerpos primarios, y macrófagos y produce daño transitorio en la bolsa de Fabricio, causando una depresión transitoria —semanas—, de la respuesta de anticuerpos primarios.

La enfermedad, cuando aparece, lo hace habitualmente entre las 3 y 6 semanas de edad y el máximo daño provocado por la infección es a las primeras semanas de vida, por lo que hay que prestar mucha atención a los anticuerpos maternos.

Tipos de virus de Gumboro presentes en Europa:

- vvIBDV.
- Cepas vacunales.
- Otras cepas: clásicas virulentas
- Capas desconocidas o variantes potenciales

A nivel mundial:

Se pueden diferenciar 2 grandes grupos del virus de Gumboro:

- Serotipo 1: Están incluidas en el mismo las cepas clásicas como la Faragher, los vvIBDV y las cepas vacunales europeas. Provocan síntomas clínicos, como hinchazón y atrofia de la bolsa de Fabricio, así como la enfermedad e inmunosupresión. Según McIlroy y col. —1989 y 1992—, provocan un 10-15% de descenso de los ingresos económicos, en broilers no vacunados.
- Cepas variantes —Del E, GLS—: no provocan síntomas clínicos, pero sí atrofia de la Bolsa de Fabricio e inmunosupresión.

Detección de cepas de IBDV de campo

En Europa existe un enfoque hacia la detección de cepas sólo de brotes clínicos, lo que implica una fuerte selección sesgada para vvIBD.

Para detectar virus de casos subclínicos deberían hacerse muestreos frecuentes —por ejemplo, cada semana— de 5 bolsas de Fabricio. Si hubiera sospecha de infección debería hacerse una selección de bolsas de Fabricio durante la fase aguda de la infección, por histología y posterior aislamiento y detección vírica de bolsas seleccionadas.

Trabajando con estas dos líneas de análisis, conseguiríamos hacer un mapa real de las cepas de virus Gumboro circulando en el campo en Europa.

Tipado de cepas de IBDV

Para diferenciar correctamente los diferentes tipos de virus Gumboro disponemos de las siguientes técnicas:

1. Protectotipo: Lo más relevante para el pollo es preguntarse si el ave vacunada está bien protegida contra la exposición. Si la vacuna y la cepa de exposición son del mismo protectotipo, el pollo lo estará. Pero esto requiere experimento con animales y es muy caro, lo que no es viable en la práctica.

2. Serotipo: Mediante la técnica de virus-neutralización.

3. Tipo epitopo: Mediante técnicas tipo anticuerpos monoclonales, IFA, ELISA.

4. Genotipo: Técnicas moleculares —RT-PCR, RFLP, secuenciación—, con caracterización de cepas basada en parte del genoma —normalmente una parte de la región VP2, una región altamente variable, de unos 345 pares de bases—. La traslación de la pequeña porción de información genómica a la función biológica y antigénica de una cepa sólo es posible parcialmente. El genotipado es un método de "screening" para comparar cepas de campo con secuencias conocidas de otras cepas, buscándose el porcentaje de similitud del árbol filogenético.

En nuestro laboratorio de Deventer realizamos la secuenciación de 322 cepas europeas. Parte de las muestras procedían de brotes clínicos y parte de granjas con malos resultados sin síntomas clínicos —"screening" por histología—, teniendo los siguientes resultados:

- 87 muestras —el 27 %— eran vvIBDV: homología >97%

-212 muestras —el 66 %— eran vacunales: homología >97%

- 23 muestras —el 7 %— eran diferentes, pero no Faragher —la virulenta clásica—, teniendo frecuencia alrededor del 90% de homología con cepas conocidas, con "subclusters" por país/región y en ocasiones cambios de aminoácidos muy similares a Del E.

Conclusiones sobre la enfermedad de Gumboro

-Hay cepas de Gumboro en Europa que no son vacunales ni vvIBDV.

-La relevancia de estas "otras" cepas se desconoce. Se precisan experimentos con animales vivos: aves vacunadas y sin vacunar para determinar su importancia real.

-Si sólo chequeamos para la presencia de cepas IBDV en casos clínicos provocamos una selección sesgada para encontrar vvIBDV y descuidamos la posibilidad de encontrar otras cepas presentes en el campo.

-El chequear para IBDV en lotes con malos resultados productivos sin síntomas clínicos puede llevar a la detección de potenciales variantes. El chequear de forma rutinaria en el matadero, aves a punto de sacrificio, nos puede dar una visión de la presión de campo.

- Por tanto, el control eficaz de la enfermedad de Gumboro es también una cuestión de recursos económicos en las rutinas de diagnóstico.

VIRUS DE LA ANEMIA DEL POLLO (CAV)

Características de su replicación: lo hace en la médula ósea —eritrocitos, trombocitos y granulocitos—, en las células precursoras de las células T —timo— y en las células T en división y produce hemocitoblastosis.

Los síntomas clínicos dependen mucho de la edad —las pocas primeras semanas— y la enfermedad del ala azul se produce frecuentemente por un factor complicante.

¿Cuál es la importancia real de las infecciones a edades superiores?

La enfermedad en aves SPF:

Infección el día 1º:

- La enfermedad se transmite tanto verticalmente como horizontalmente. Produce enfermedad y mortalidad. Provoca anemia, atrofia del timo e inmunosupresión.

- El virus se replica en muchos tejidos —células T.

- Los elevados niveles de anticuerpos maternos son importantes para prevenir la enfermedad.



Infección en la 3ª semana:

Transcurre sin enfermedad, anemia, ni mortalidad, habiendo atrofia modesta del timo. Pero se ignora si hay algo de inmunodepresión o si ésta es corta.

La replicación del virus se da principalmente en el timo —células T— y las pruebas de campo dan resultados contradictorios —Mc Nulty y col., 1991—. Los lotes infectados de CAV tenían unos ingresos netos inferiores al 10 % respecto a los no infectados.

Infección a las 6 semanas:

Transcurre sin enfermedad, anemia, ni mortalidad, habiendo atrofia modesta del timo. Pero se ignora si hay algo de inmunodepresión o si ésta es corta. Hay una menor replicación del virus en el timo —células T.

¿ Y a mayor edad ?:

Sólo podemos hacer una extrapolación pues no hay síntomas clínicos ni lesiones macroscópicas.

Se ignora si es relevante y la primera demanda es un buen enfoque diagnóstico, por ejemplo saber si ha habido alguna infección reciente.

Nosotros realizamos una prueba de campo en 12 lotes de ponedoras, más controles, con "sospecha" de infección por CAV. La sospecha por parte del veterinario se fundaba en los siguientes síntomas: crestas pálidas e incremento de mortalidad por *E. coli*. Las conclusiones fueron:

-Crestas pálidas: muy poca relación con la enfermedad

-Un simple análisis por serología es insuficiente para realizar un diagnóstico.

-Unos resultados mezclados — negativos/positivos — no son un indicador fiable de una infección reciente. Sólo una seroconversión clara o la detección del virus son una prueba de ésta.

Infección por CAV a edades superiores —más de 6 semanas—:

Su relevancia en el campo es muy difícil de determinar si no se dispone de unas adecuadas herramientas de diagnóstico. Incluso cuando se detecta una infección, la pregunta es si fue verdaderamente relevante, o bien si está relacionada con problemas,

Respecto a su relevancia en aves más viejas, no estamos seguros.

REOVIRUS

Es un gran grupo de virus y la bibliografía científica describe que parte de las cepas patogénicas causan alguna linfodeplección transitoria de la bolsa de Fabricio y del timo en aves jóvenes. Algunas veces también descenso de la respuesta inmunitaria

Se produce un incremento del daño con infecciones mezcladas —REO-CAV, virus respiratorios, coccidiosis— pero se ignora si ello es sinergia o solo inmunosupresión.

De las últimas variedades aisladas podemos destacar el ERS REO —Polish Reovirus—, que, según Van de Zande —Intervet—, provoca retraso en el desarrollo de la bolsa de Fabricio y, según Heijmans —GD— provoca cambios histológicos transitorios de la bolsa, páncreas y bazo.

La inmunosupresión relevante por ERS-REO es muy difícil de determinar pues hay que diferenciar entre cepas y hay sinergia o adición con otras infecciones.

Conclusiones

- Los virus de Gumboro, "Chicken Anaemia" y Reovirus son virus muy resistentes y altamente persistentes en el medio ambiente.

- Una buena higiene y unos buenos niveles de anticuerpos maternos son la base inicial para una protección eficaz.

- La detección de una inmunosupresión relevante es muy difícil, infravalorándose o sobrevalorándose fácilmente.

-Detección de los agentes infecciosos:

- En el caso de Gumboro: podría haber más que sólo vvIBDV, por lo que hay que estar atentos y hacer los diagnósticos más completos posible. Al mismo tiempo hay que tener en cuenta que una cepa variante —Moabs, genoma— no tiene porque ser relevante —normalmente no lo es.

- Para "Chicken Anaemia": es importante mostrar la detección temprana de la infección, que influye en la presencia de anticuerpos maternos protectores.

- (ERS) REO: La serología es muy complicada por la existencia de muchas cepas no inmunosupresoras. Hay que considerar también la importancia de los anticuerpos maternos.

- ALV, MDV: no hay que olvidarse de ellos. ●