

UN PROBLEMA LATENTE, LA ENFERMEDAD DE GUMBORO

Javier TORRUBIA DÍAZ

MERIAL LABORATORIOS, S.A.

Jornadas Prof. de Avicultura. Guadalajara, 11-15 junio 2007

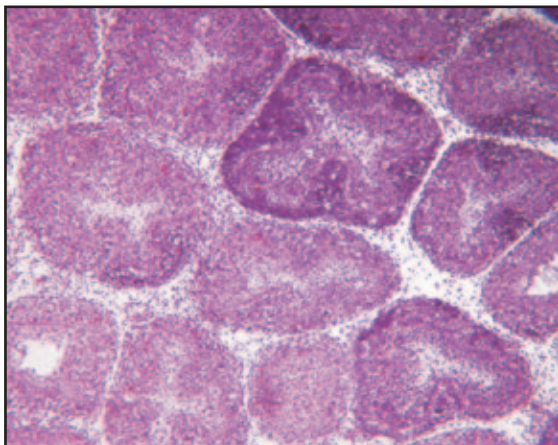
La enfermedad de Gumboro—o bursitis infecciosa aviar— se observó por primera vez en 1957 cerca de la ciudad de Gumboro, de ahí su nombre. El primer informe sobre la enfermedad se publicó en 1962 por el Dr. Cosgrove, aislándose el virus en ese mismo año por Winterfield y Hitchner.

Es una infección causada por un biRNAvirus o diploRNAvirus de las aves, con distribución mundial. Es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa que puede causar una elevada mortalidad en aves susceptibles, cuando se presenta en forma clínica aguda. Sin embargo, los efectos del virus son casi más importantes cuando causa en forma subclínica puesto que afecta a la bolsa de Fabricio y, por consiguiente, a todo el proceso inmunitario del animal, provocando desde una inmunodepresión, que hará a las aves extremadamente sensibles a cualquier agente infeccioso que entre en contacto con ellas, hasta una

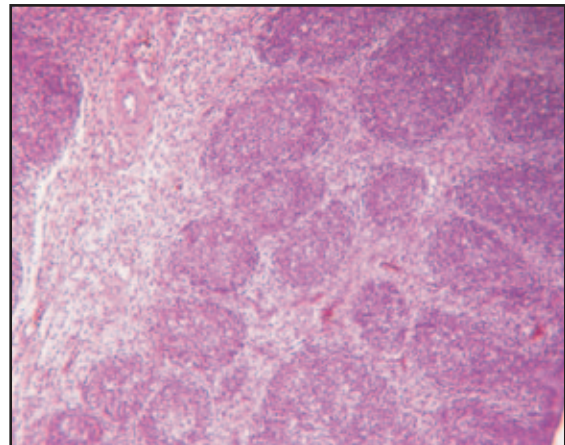
deficiente respuesta inmunitaria a cualquier vacunación que se aplique después de la infección con este virus.

El hecho de que la presentación de la enfermedad sea clínica o subclínica —inmunosupresora—, depende principalmente de:

- La edad de presentación: 3 semanas parece ser el límite entre ellas.
- La cepa del virus: mientras las cepas clásicas y las muy virulentas pueden causar ambos tipos de presentación, las variantes causan sólo la inmunosupresora.
- La estirpe: las de producción de carne son menos intensamente afectadas que las de producción de huevos.



Lesión microscópica de IBD, de puntuación 4, aguda.



Lesión microscópica de IBD, de puntuación 4, crónica.

Artículo patrocinado por



Es de tener en cuenta el importante papel que juegan los anticuerpos maternos —MDA— en la protección de los animales jóvenes, que puede tener una duración variable, dependiendo de la condición y el programa de vacunación de las reproductoras. Pero estos anticuerpos maternos también tienen una desventaja, que es el poder de neutralización de los virus vacunales cuando éstos se administran a una edad demasiado temprana, mientras que el nivel de anticuerpos maternos todavía es demasiado alto.

Recuerdo de la sintomatología

En la enfermedad clínica se presume que la inmunodepresión es transitoria. La presentación producida por cepas standard de alta virulencia ha causado brotes devastadores en varios países de Europa, Asia, África y Latinoamérica. Se presenta en aves de tres a seis semanas y el cuadro clínico es similar al reportado inicialmente por Cosgrove en 1967, en que el primer indicio era que las aves comienzan a picotear su propia cloaca, posteriormente se presenta diarrea acuosa y blanquecina, anorexia, depresión, erizamiento de las plumas, temblores y postración; las aves en las etapas finales muestran deshidratación grave e hipotermia. La morbilidad puede alcanzar el 100% y la mortalidad puede sobrepasar el 50%.



Pollos con depresión por IBD.

La forma subclínica de la enfermedad ocurre cuando el virus traspasa la inmunidad materna. El grado de inmunodepresión varía dependiendo de la virulencia de la cepa y de la edad en la que ocurre la infección. La inmunodepresión será más severa si la infección ocurre en edades muy tempranas y se debe a que la bolsa de Fabricio es la encargada de llevar a cabo la diferenciación y maduración de linfocitos B que van a migrar a los órganos y tejidos linfoides secundarios del ave. A edad temprana, estos sitios linfoides secundarios aún no se encuentran completamente poblados de linfocitos B.

Esta forma suele deberse a infecciones con cepas clásicas de menor virulencia, especialmente cuando las

aves se infectan a temprana edad. Se han descrito brotes donde únicamente se observa disminución en la ganancia de peso, inclusive puede presentarse únicamente seroconversión con producción de anticuerpos contra el virus de Gumboro sin la aparición de signos clínicos.

Las cepas variantes antigénicas del virus de Gumboro también pueden causar la enfermedad subclínica aún en presencia de una sólida inmunidad materna. Estos virus se han denominado variantes porque presentan variaciones antigénicas que los distinguen de las cepas conocidas.

Vacunas

Generalmente se acepta que existen 3 tipos de vacunas vivas de Gumboro, suaves intermedias y fuertes, con propiedades de menos a más inmunogénicas, pero de más a menos provocadoras de reacción post vacunal, respectivamente. Normalmente se acepta que el mejor compromiso se obtiene con las vacunas intermedias, que son, en general suficientemente inmunógenas, pero no provocan apenas reacción. Las suaves sólo se emplean en sitios con muy poca presión infectiva y las fuertes en casos muy determinados, de gran riesgo y durante poco tiempo, debido a la reacción que causan, que provoca un cierto grado de inmunosupresión.

Las primeras vacunas utilizadas fueron las descritas por Winterfield en 1969, base de la cepa W2512. Lukert, en 1975, produjo una vacuna, base también de diferentes vacunas comerciales suaves e intermedias, con el nombre de cepa Lukert.

Thornton, en 1976, halló que las vacunas que causaban un grado muy ligero de lesiones en la bolsa, en ciertos casos eran incapaces de conferir protección satisfactoria y que era importante asegurar que las cepas vacunales no perdieran capacidad protectora a causa de una sobreatenuación. Winterfield, en 1978, y Lukert también demostraron el fallo de algunas vacunas suaves para proteger aves susceptibles. Pero es posible que los efectos causados por las cepas vacunales pudieran ser evitados o retrasados por los MDA, por lo que en tales circunstancias el uso de tales productos pudiera considerarse que no era perjudicial.

Hasta 1984 podía considerarse que la enfermedad había estado perfectamente controlada por la vacunación con estas vacunas.

Cambio de situación

A principios de la década de 1980, había ocurrido un cambio, que fue la aparición y amplia utilización de las vacunas inactivadas oleosas en los planteles reproductores con el objetivo de inducir niveles de anticuerpos altos y uniformes, que pudieran ser transmitidos a los broilers y

duraran todo el período de engorde. Estos altos niveles de anticuerpos si se consiguieron, pero solamente duraban de 3 a 4 semanas. Esto significó que los que vacunaban al primer día dejaron de hacerlo y que se desarrollaran las vacunas intermedias capaces de sobrepasar un cierto título de MDA. Pero también ocurrió que en algunos países de Europa, particularmente en los que el período de cría de broilers era más corto, dejaron de vacunar a los broilers con vacunas vivas, al menos en una gran parte de los animales.



Comparación del tamaño de la bolsa en broiler.

Hasta la aparición de las cepas variantes en Estados Unidos, en 1984, podía considerarse que la enfermedad había estado perfectamente controlada por la vacunación, pero entonces comenzaron a observarse manifestaciones de inmunosupresión. Estas cepas variantes, aunque pertenecientes al serotipo 1, eran antigénicamente diferentes, por lo que fueron capaces de sobrepasar la inmunidad materna hacia los 8 ó 10 días de edad. Sin embargo, el problema de las cepas variantes quedó restringido a EE.UU. - y quizás a unos pocos países americanos -, sin que haya habido evidencia de su existencia en Europa. Este problema exigió modificar los programas de vacunación, haciéndolos más intensos, por una parte, y añadiendo virus variantes a las vacunas utilizadas.

Però volviendo a Europa, en 1987, en Holanda, ocurrieron varios brotes de la enfermedad de Gumboro bastante graves, tanto en broilers —con mortalidades que oscilaban entre el 7 y el 30%— como en ponedoras —con mortalidades de hasta el 50-60%—. El virus causante, no fue una variante serológica, como había ocurrido en EE.UU., sino que se trataba del mismo serotipo 1, pero muy aumentado en su virulencia. Curiosamente, esta situación de ver más Gumboro clínico que hasta ese momento, había sido vaticinada por Lukert, al comenzar a utilizar las vacunas inactivadas oleosas, pero para EE.UU., ocurriendo sin embargo en Europa. La razón del hecho de que esta forma

virulenta apareciera en Europa y no en EE.UU. ha sido muy discutida, pero nunca se ha llegado a una conclusión definitiva, habiendo quien opina que es por que allí se ha vacunado más intensamente con vacunas vivas, aunque también existe la opinión de que las variantes Delaware, aunque serológicamente sean diferentes, muestran gran similitud con el virus vIBD.

En poco tiempo, esta forma virulenta de la enfermedad se presentó también en Bélgica, el Reino Unido, el norte de Francia y, ya entrados en la década de los 90, también en el norte de Italia y en algunas partes de España, sin mencionar otros países de fuera del continente europeo, incluyendo Nueva Zelanda que hasta ese momento había estado libre de la enfermedad.

PROBLEMAS Y SOLUCIONES PROPUESTAS

Independientemente de las propuestas que se recogen seguidamente, hay que destacar que la administración en el agua de bebida es la forma más fácil y económica de administrar las vacunas, pero también la forma más fácil de hacerlo de forma incorrecta, ya que existe una gran cantidad de variables y temas a los que prestar atención.

Parece que hay problemas inherentes con la mayoría de los medios disponibles utilizados para vacunar en el agua de bebida. En muchos casos, estos problemas han conducido a poblaciones mal vacunadas y en algunos casos, incluso hay lotes de aves que no se han vacunado en absoluto. Se menciona frecuentemente que es probable que hasta la mitad de todos los casos de brotes clínicos de la enfermedad de Gumboro tienen su origen en malas técnicas de vacunación.

Variabilidad del nivel de anticuerpos en pollos

Para solucionar este tema, se trató de no mezclar la progenie de diferentes procedencias, aunque esto no siempre es posible hacerlo, debido a la estructura tanto de las empresas como de las incubadoras.

Sin embargo, aunque los pollos procedan del mismo lote de reproductoras, siempre hay una gran variación individual, lo cual es un gran obstáculo y hay pocas cosas que se puedan hacer. Una de ellas es vacunar con vacunas vivas intermedias más veces y con intervalos muy cortos entre 2 vacunaciones, pero esto tiene el inconveniente del costo económico de la vacuna, así como la del personal para su administración. Quizás la mejor solución sería lo que se ha denominado como "Immune Foundation", propuesto por Merial, que consiste en la vacunación ya sea al primer día por vía

subcutánea o "in ovo", al mismo tiempo que se administra la vacuna de Marek, con la cepa S706 de la enfermedad de Gumboro. Lo que se consigue con esta vacunación, por una parte, es vacunar de forma efectiva a aquellos pocos animales que muestren títulos de anticuerpos nulos o bajos y, por otra, estimular a la bolsa de Fabricio para un mejor funcionamiento posterior.

Variabilidad del nivel de anticuerpos en reproductores

Este tema se ha enfocado en 2 formas diferentes, una de ellas, la utilización de vacunas inactivadas oleosas basadas no en cultivos de tejidos establecidos, sino en células procedentes de la bolsa de Fabricio. Estas vacunas, que proporcionan un título de anticuerpos algo mayor y más uniforme, tampoco han solucionado el problema pues sigue habiendo muchas variaciones individuales y despertando mucha controversia, al comprobarse que algunas líneas celulares de bolsa de Fabricio estaban contaminadas con CAV. Además, apenas se han utilizado en Europa.

La segunda de las soluciones preconizadas fue vacunar más veces —2 ó incluso 3— con las vacunas inactivadas. Si se emplearan 2 vacunaciones, se aconsejaba hacerlo a las 10-12 y 18 semanas de edad y cuando se hiciera 3 veces, además de las 2 anteriores, una vez más a mitad de la puesta, aproximadamente a las 40 semanas de vida del ave. Esto, debido al costo económico, tanto de la vacuna como del personal encargado de la vacunación, así como del stress del manejo a mitad de la puesta, no se ha empleado nunca en Europa, aunque en EE.UU. parece ser muy bien aceptado.

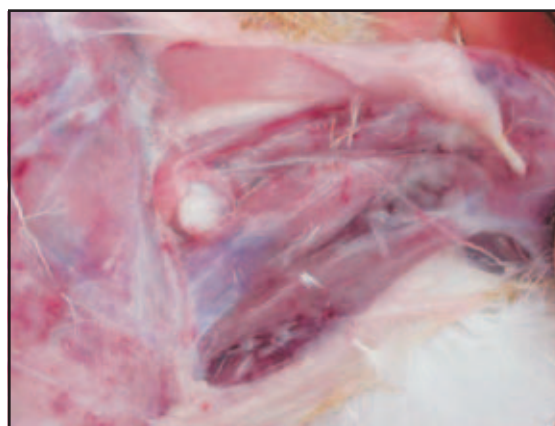
También podría mencionarse en este apartado, el hecho, bastante frecuente en algunos países, como Holanda y Bélgica, de haber suprimido totalmente la vacunación de las reproductoras con productos inactivados oleosos, con la esperanza de que la descendencia no mostrara apenas anticuerpos maternos y la consecuencia de poder vacunarles con vacuna viva antes, pero con más seguridad. Esto es la teoría, pero en la práctica, los contactos de los animales reproductores con el virus de campo hacen que siempre posean anticuerpos, pero a niveles todavía más variables que los que serían de esperar tras la vacunación con productos inactivados, lo cual trae todavía más inseguridad.

Virus muy virulentos

A partir de la aparición de las cepas muy virulentas de virus de IBD en Europa en 1987, ha habido una extensa evaluación de la dinámica de la antigenicidad vacunal, patogenicidad de virus y MDA. Van der Berg demostró que los MDA eran incapaces de proteger tanto a broilers como a ponedoras frente a una exposición con el virus 849VB. La vacunación de estas aves a los 14 días con una vacuna

intermedia seguida de una exposición a los 38 días, resultó en un 25% de mortalidad, y retrasando la vacunación a los 21 días, hubo un 10% de mortalidad en los animales con altos títulos de MDA y total supervivencia en aves con bajos títulos de MDA.

Por ello, se decidió en principio en Holanda probar cepas de las consideradas fuertes —"hot" o calientes—. La vacuna Bursa-Vac, de los laboratorios Sterwin, en EE.UU., fue capaz de parar la enfermedad clínica, pero mostraba efectos inmunosupresores. Un segundo paso fue probar otras vacunas bastante fuertes, pero ligeramente menos que la anterior. Las vacunas utilizadas se basaron en las cepas LZ228E y V877 de origen australiano. Con estas vacunas y la fórmula de Kouwenhoven, para averiguar el momento óptimo de vacunación, se inmunizaron bastantes millones de animales con indudables buenos resultados.



Hemorragia por vIBDV.

Aunque la aplicación de vacunas fuertes o calientes fue muy exitosa para detener los casos más graves de la forma clínica provocada por las cepas vIBD, en general se acepta que la utilización de estas cepas debe restringirse a unos pocos lotes consecutivos de producción - 2 ó 3 como máximo -, ya que la cepa vacunal puede hacerse residente en la nave de producción e infectar a los animales de los siguientes lotes que muestren niveles de anticuerpos maternos bajos o nulos. En tal caso provocaría un cierto grado de inmunosupresión, más o menos grave dependiendo del nivel de anticuerpos maternos y que se manifestará por un síndrome con signos no demasiado específicos: rendimiento más bajo del esperado, mortalidad algo más alta, peso corporal por debajo del normal, índice de conversión subóptimo, crecimiento desigual, y aumento en las reacciones vacunales y brotes sobre todo de enfermedades respiratorias.

Número de vacunaciones

En otros ensayos realizados por Gaudry en 1993 se administró la cepa intermedia S706 tres veces a los 1, 11 y 21 días y en otro ensayo a 1 día y 13 días, simultáneamente con una vacuna inactivada por vía subcutánea. La administración de esta cepa al primer día se recomendó que se hiciera por spray en la incubadora, y aunque en bastantes casos se obtuvieron buenos resultados, la aplicación como norma en grandes poblaciones no trajo los resultados deseados. La aplicación simultánea de la vacuna viva y de la inactivada ha proporcionado resultados magníficos; sin embargo, el costo económico, sobre todo del personal encargado del manejo de esta vacunación, hace que en los países de la Unión Europea, esta operación sea difícilmente practicable.

Vacunas de complejos

La cada vez mayor utilización de máquinas de administración "in ovo", también influyó en el desarrollo de una nueva vacuna para su aplicación por medio de esta vía de administración. Para garantizar la eficacia de esta vacuna se hizo necesario utilizar una cepa de las consideradas fuertes, pero para la seguridad de la misma era imprescindible encontrar un nuevo concepto. Éste consistió en la combinación de la cepa vacunal con el denominado Factor Neutralizante del Virus —VNF— que, según el fabricante, forma un complejo temporal que retrasa la liberación del virus vacunal hasta una edad aproximada a los 14 días. La teoría de esta vacunación es buena, pero por desgracia, en la práctica no ha funcionado todo lo bien como hubiera sido deseable. La vacuna probada en España y Francia fue retirada del mercado, aunque recientemente se ha registrado otra vacuna con características similares.

Vacunas de alto título

Todos estos inconvenientes de las vacunas calientes han forzado nuevos desarrollos, como ha sido la utilización de cepas intermedias con demostrada seguridad e inocuidad, como es el caso de la cepa S706, con un método de fabricación perfeccionado que ha permitido utilizar títulos de virus vacunales mucho más altos que los que se empleaban normalmente en las vacunas intermedias hasta ese momento para mejorar drásticamente su eficacia frente a las cepas de virus de campo más virulentas, manteniendo al mismo tiempo sus características de seguridad. Conviene aquí resaltar que no todas las cepas intermedias mejoran tanto su eficacia al aumentar el título como lo hace la cepa S706.

(*) Vaxxitek® HVT+IBD.

Vacunas vectoriales

El último avance en la vacunación contra esta enfermedad lo constituyen las vacunas vectoriales. Las vacunas vectoriales se crean mediante la inserción de material genético de un virus en el genoma de un segundo virus—el vector—. El material genético insertado se conoce como la "inserción". Una vez insertado en el genoma del vector, esta inserción será "transcrita" junto con el resto del genoma del vector durante la replicación viral.

La inserción se elige de forma que el producto de la transcripción sea capaz de estimular al sistema inmunitario. El virus vector será elegido en base a varias razones, como estabilidad genética, tamaño del genoma, incapacidad de difundir/diseminarse —y otros atributos ventajosos—. Cuando la vacuna vectorial sea administrada a un animal, seguirá su patogénesis normal y los puntos de replicación en el organismo animal. De esta forma, el vector se presentará a sí mismo y al producto de la transcripción de la inserción, al sistema inmunitario.

En resumen, la definición de una vacuna vectorial es "una vacuna que utiliza un organismo como portador para generar protección frente a un segundo organismo y que puede generar protección frente a ambos organismos".

La vacuna vectorial presentada recientemente en Europa (*) fue construida utilizando la cepa actual FC126 del virus vacunal HVT y la secuencia del gen que codifica la VP2 de la cepa Faragher 52/70 del virus IBD; por tanto, ninguno de los componentes de la misma son "extraños" o diferentes a las vacunas o virus aviares existentes.

Al ser administrado, el HVT vector se replicará en el ave de la misma forma que lo haría cualquier otra vacuna HVT congelada standard. A medida que se replique el HVT, el gen VP2 se transcribe y conduce a la producción de VP2, que es liberada durante la lisis celular. Al ser la proteína más importante involucrada en la respuesta inmune a IBD, la VP2 generada, interactuará con diferentes componentes del sistema inmunitario y conducirá, por tanto, a una respuesta inmune frente al virus IBD.

En principio, esta vacuna debería revolucionar la forma de abordar la vacunación de IBD al ofrecer la oportunidad de vacunar a las aves con gran precisión, en el ambiente bien controlado de la incubadora, al tiempo que se elimina la necesidad de hacerlo en la granja contra IBD. Además según el fabricante, ofrece otras ventajas, como por ejemplo:

- Una única vacunación para proteger frente a 2 enfermedades: Marek y Gumboro.
- Administración en la incubadora, por vía subcutánea al primer día de edad o bien *in ovo*.

- Reduce las necesidades de personal para la vacunación de campo.
- Su avanzada tecnología resuelve el dilema de elegir entre seguridad y eficacia, al ser la fracción de IBD totalmente inocua.
- Amplia protección frente a cepas clásicas, variantes y muy virulentas del virus Gumboro.
- Inmunidad de duración para toda la vida.

A continuación se exponen los resultados resumidos de los primeros ensayos, con resultados de campo, realizados en España, con esta vacuna –Fig. 1.

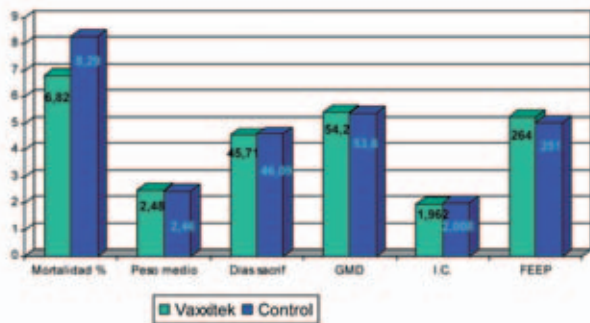


Fig. 1. Datos medios sobre un total de casi 1,8 millones de pollos, en más de 50 granjas

Entresacando los resultados de los pollos vacunados *in ovo*, lo que permite una mayor exactitud de inyección de la vacuna, los resultados –sobre algo más de 1 millón de pollos– se exponen en la Fig. 2.

También es de destacar la mejora que se consigue tras la 2ª vacunación consecutiva en una misma granja, en teoría por ir disminuyendo progresivamente la presión infectiva del virus de campo.

Los datos de la Fig. 3 se refieren a más de 300.000 pollos en 8 granjas de 3 integraciones.

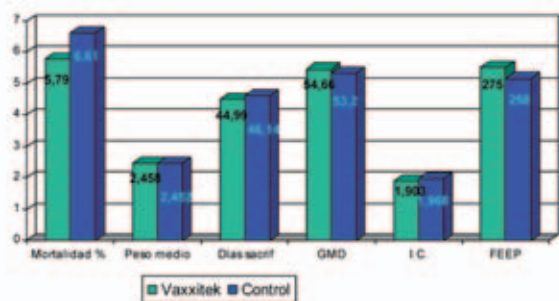


Fig. 2. Resultados de la vacuna vectorial con pollos vacunados *in ovo*.

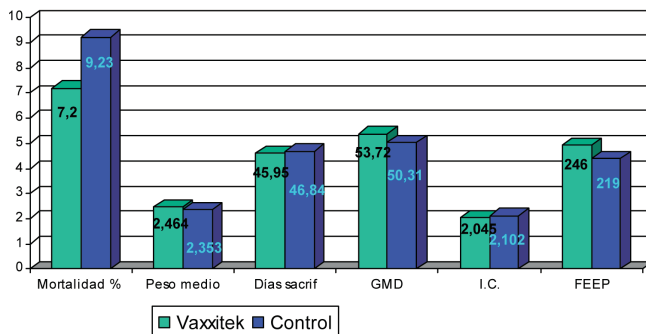


Fig. 3. Resultados de la vacuna vectorial tras la 2ª vacunación consecutiva en la misma granja

Referencias

(Se enviarán a quienes las soliciten)