

**Principales Enfermedades Virales Porcinas Emergentes y Reemergentes a Nivel Mundial: Estatus 2010**

Fernando A. Osorio  
Professor  
Nebraska Center for Virology &  
School of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences  
University of Nebraska-Lincoln  
Lincoln NE 68583-0905, USA (e-mail: fosorio1@unl.edu)

La aparición de un nuevo patógeno es considerada ser un evento multi-factorial. La mayor parte de los patógenos llamados “emergentes” han existido en el ambiente por un largo tiempo pero solo se vuelven detectables al ser favorecidos por factores ambientales y al desarrollarse ciertas cualidades nuevas del patógeno en respuesta a influencias exógenas, resultando así en una predominancia del microbio en el ecosistema a expensas de la seguridad alimentaria global y de la salud pública veterinaria o humanas.(Skovgaard 2007). El surgimiento de nuevas enfermedades y la re-emergencia de enfermedades de registro histórico en una comarca o región están comúnmente relacionados a cambios en la ecología local del patógeno y del hospedador. En las enfermedades epidémicas que afectan a la especie porcina en la actualidad, los factores ecológicos (tales como la concentración de animales, la ventilación, practicas clínicas, transporte, higiene de hato, proximidad de las instalaciones animales a la fuente de infección, errores del personal, vectores, etc) juegan un factor mucho mas gravitante que la propia evolución de los patógenos y de sus hospedadores (Benfield 2008).

La demografía de la industria porcina mundial ha cambiado sustancialmente durante las últimas dos décadas. En los EEUU, por ejemplo, el inventario total nacional de porcinos y el tamaño de hato promedio se han incrementado, en tanto que el número total de sitios que producen cerdos, en la práctica, ha decrecido. Es interesante resaltar que en sincronía con la evolución de la industria porcina, también han evolucionado las enfermedades virales. En los Estados Unidos la Peste Porcina Clásica(PPC) y la Seudorabia (PR) se han erradicado, las fallas reproductivas otrora causadas por parvovirus porcino están perfectamente bajo control debido a vacunación. Asimismo, la ocurrencia natural y espontánea de una mutante de delección natural del virus de TGE (virus de la gastroenteritis transmisible) ha completamente alterado/aliviado el cuadro clínico de TGE. En contrapartida, en ausencia de PPC y PR en los hatos domésticos, a ocurrido la aparición principal de PRRSV y del circovirus porcino tipo 2, y también (aunque no tan seriamente) la influenza porcina , un patógeno que ha re-emergido con un rol serio, tal vez un poco debido con la atención exacerbada (o histeria colectiva) causadas por las connotaciones zoonóticas de la epidemia H1N1, aunque estas estén basadas en consideraciones fundadas en poco rigor científico .

La Tabla 1, basada en una idea publicada inicialmente por el Dr. David Benfield (Benfield 2008) representa un enfoque integral y practico para incluir todos los patógenos importantes desde el punto de vista económico y/o zoo-sanitario que actualmente afectan a los porcinos del planeta. Por cuestiones de disponibilidad de tiempo, en esta charla nos limitaremos a discutir los puntos mas salientes de aquellas enfermedades virales que revisten considerable interés por su significancia para los costes en agricultura o para la salud pública, incluyendo: PRRSV, PMWS(PCV2 y asociados) , Influenza, , resurgimiento de la Peste Porcina Africana que esta ahora a las puertas de Europa, PRV en cerdos silvestres de Norte-America, y PPC endémica en cerdos salvajes y jabalíes de Europa, así como también aquellos virus que sin representar una seria patología para la especie porcina en sí, constituyen un factor de preocupación por su significancia para el area de xeno y allo-transplantes.

Brotos de nuevas enfermedades porcinas que tienen una importancia predominantemente regional mas que mundial incluyen virosis tales como el para-mixovirus Nipah que causa encefalitis en Malasia, el virus Menangle en Australia y la cepa de virus Ebola que infecta cerdos en las Filipinas.

TABLA 1:  
Cuadro de Situación de las Enfermedades Virales del Porcino en U.S.A. y en el Mundo

Virrosis Ya erradicadas de Norte-America	Las enfermedades Virales Endémicas Clásicas	Emergentes propiamente dichas, de impacto realmente global	Exóticas para Norte-America, pero problemas regionales o sub-continenciales en otros lugares ( Eurasia, S.E.Asia)	Estarán aquí? o en donde? Al menos...cuidado con los trasplantes a humanos!!!
Peste Porcina Clásica (PPC)	Adenovirus	<b>PRRSV</b>	ASFV ( ya esta en Moscu a las puertas de Europa)	WNV
PRV (erradicada, <u>pero de hatos domésticos solamente</u> )	Cytomegalovirus	Circovirus		Rubulavirus
	EMCV	Influenza Porcina		VSV
	Enterovirus/Teschovirus		Ebola Reston en Cerdos ( <b>esta infección puso los "virochips" en el mapa!!</b> )	Hepatitis E Virus
Fiebre Aftosa	Calicivirus/astrovirus		SVD	Retrovirus endógeno del porcino(PERV)
	Parvovirus		Japanese encephalitis	Herpesvirus linfotropico del porcino
	Rota/reo		PED	EEV
	Viruela porcina		High fever disease ( Chinese PRRSV)	BVDV and Border disease
	TGEV/Corona Respiratorio		Menangle	HEV
	Rabia		Nipah	Porcine Torque Teno virus
				Norovirus

### PRRSV

El síndrome de PRRS ( porcine reproductive and respiratory síndrome) es indudablemente la enfermedad infecciosa de mayor significación económica en la producción porcina mundial. El PRRS fue inicialmente detectado en Norte-America en 1987 y luego en Europa en 1990 y desde entonces la enfermedad se ha registrado en la mayoría de aquellas áreas del mundo más importantes desde el punto de vista de producción porcina. Según la ONU-FAO solo Australia, Nueva Zelandia y Suiza han demostrado fehacientemente condiciones de ser libres de la enfermedad.

Los episodios recientes en China (desde el 2006 hasta la fecha) concernientes al recrudecimiento de la virulencia de PRRS en dicho país nos proveen un ejemplo elocuente de la importancia económica del PRRS cuando afecta áreas de elevada producción porcina. A partir de Septiembre de 2006, comenzó a filtrarse información, a través de Internet y otros medios, sobre una violenta epidemia de una llamada "enfermedad de la fiebre alta". Tal epidemia de PRRSV, que tomó forma y se incremento muy rápidamente, llego a tener consecuencias tremendas para la economía de China, llegando a afectar a 25 de las 33 provincias chinas y llevando al país a la más alta inflación registrada en la última década. Los precios del cerdo llegaron a valores inéditos, tanto en China como internacionalmente en la región

sudeste asiática, con una suba de precios de casi el 85 % en los mercados chinos.(Tong, Zhou et al. 2007)

En el año 2005 un estudio económico de gran importancia fue publicado por científicos y miembros de la industria del porcino en Norteamérica. Dicho estudio indicaba que el costo que el PRRSV representaba para los productores porcinos estaría estimado en 560 millones de dólares anuales (Neumann, Kliebenstein et al. 2005), cantidad total que se desglosaría del siguiente modo: 1) Un 45 % (USD\$250 millones) de perdida sería causado directamente por la declinación en la ganancia diaria y baja eficiencia alimenticia en cerdos de engorde, 2) Otro 43 % (us\$ 243 millones) resultaría de la mortalidad en cerdos en crecimiento, y 3) us\$ 63 millones (12%) serian debidos a las fallas reproductivas. Es de destacar que cuando se ajustaba esta cifra en base al valor del dólar estadounidense en 2004, el costo de PRRS excedía ampliamente el acarreado por la Peste Porcina Clásica (364 millones de dólares) y la seudorabia (36 millones USD) en los Estados Unidos en sus respectivos momentos de auge y al comienzo de erradicación de cada una de esas enfermedades. En el año 2005, la Asociación Americana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (AASV) publicó un edicto estipulando que un objetivo principal de largo plazo fijado para esa asociación sería la erradicación definitiva del PRRS de los hatos norteamericanos y de que propiciarían la erradicación de le enfermedad a través de esfuerzos a niveles local, regional y/o nacional. A partir de ahí, grupos de erradicación y diferentes fuerzas de tareas se fueron formando a todo lo largo de Norteamérica, desde Canadá a México. En USA ha habido varios intentos de planes piloto de erradicación, el mas reciente y perdurable esta basado en el condado Stevens de Minnesota. En México se esta desarrollando un plan regional en Sonora. Todos estos intentos siguieron el ejemplo del plan de erradicación nacional de Chile, país que ha llegado a ser el primero en erradicar PRRSV, estando Chile ya a punto de ser reconocido oficialmente como libre de PRRS por la OIE. Los desafíos planteados por la posibilidad de erradicación de PRRS en Norteamérica son considerables, debido a la complejidad epidemiológica de la infección en múltiples estados y provincias, así como también el aun escaso nivel de conocimientos sobre la epidemiología y biología básicas para mejor entender los mecanismos de transmisión y capacidad de inducir inmunidad de protección sólida dentro de un amplio espectro de cobertura inmunológica. El PRRSV es un miembro de la familia *Arteriviridae*, un grupo viral con genoma ARN unicatenario, de polaridad positiva, conteniendo una simetría compleja de envoltura y nucleocapside, estructura que involucra al menos cuatro glicoproteínas y algunas otras proteínas no glicosiladas. La biología de infección e inmunogenicidad de PRRSV son totalmente atípicas, con un gran déficit y retraso al montar la respuesta de protección inmune, lo que favorece la replicación del virus en gran escala en el organismo del porcino y su perpetuación en el organismo a través de una infección persistente que dura varios meses. Además de las complejidades implícitas en montar una respuesta inmune de protección contra el PRRSV, el inconveniente o escollo más importante para vacunar con éxito contra el PRRSV es la gran variabilidad genética representada en las múltiples cepas circulantes de este virus en el campo. Tal variabilidad se traduce en la falla de las vacunas actuales en proveer un nivel homogéneo de protección. Si bien es cierto que la vacunación o infección con virus infeccioso confieren una inmunidad muy sólida (prácticamente del tipo "esterilizante") contra reinfección homologa (es decir usando una cepa de desafío igual o muy semejante a la vacunante), la protección ha de resultar mediocre o insuficiente cuando el desafío envuelva una cepa heterologa, genéticamente mas distante de la vacunante. Los parecidos entre el PRRSV y el HIV-1 humano (agente del SIDA) con respecto a las bases biológicas y genéticas de diversidad viral son asombrosos.

Respecto a la transmisión y bioseguridad de granjas, el tema es muy discutido. Tradicionalmente se considero siempre que tanto animales vivos como el semen serian las fuentes primarias de la trasmisión de PRRS, aunque otras fuentes también se consideraron importantes. Torremorell y colaboradores (Torremorell, Geiger et al. 2004) reportaron que el 80 % de infecciones nuevas en una granja o región no podían ser asignadas a vectores animales porcinos o a semen, pero tal vez a otros accidentes de bioseguridad, transmisión aérea proveniente de vecinos infectados, medios de transportes infectados, errores en los protocolos de seguridad, etc Lo mas intrigante y controvertido ha sido el rol de la trasmisión aérea en la infección de PRRSV. Este punto fue muy difícil de probar experimentalmente, aunque ahora se tiende a aceptar más el rol de la transmisión aérea, en base a nuevos experimentos de Scott Dee en Minnesota. Basado en el rol central que, en su nueva concepción según la revisión de Dee, la trasmisión aérea tendría para el PRRS, Dee y colaboradores (Dee 2010) se han comenzado líneas de investigación basadas en el principio de filtración microbiológica del aire ambiental que se inyecta en los plantales de cerdos para mantenerlos libres de PRRSV o de otros patógenos respiratorios. Dicho procedimiento, que es extremadamente costoso, ha demostrado ser efectivo en instalaciones tales

como centros de inseminación (por lo largo de más de tres años). Tal éxito esta llevando ahora a experimentar en planteles de cría, usando aire filtrado en predios que alojan gran numero de hembras de reproducción. Dee et al. (Dee 2010).

Realmente, en USA las comunidades y grupos de salud animal y producción porcina se encuentran en una cierta encrucijada de decisión respecto a “como atacar el PRRSV”. Algunos hablan a favor de un inicio inmediato de una campaña de erradicación y proyectos de control a diferentes niveles (tales como granjas, integraciones, condados, regiones, etc) basados exclusivamente en los mas recientes avances de bioseguridad, mapeo de la enfermedad por posicionamiento global, o técnicas de muestreado de diagnostico masivo a nivel hato, pero sin esperar por una herramienta profiláctica o terapéutica, tal como una nueva vacuna, la cual ellos consideran ser un objetivo muy distante y por lo tanto poco práctico . Por otro lado, otros ponen su mayor énfasis en el desarrollo de mejores vacunas, acotando que sin una vacuna de amplia cobertura inmunológica que ayudara a controlar las perdidas clínicas y a manejar los hatos en forma diferencial (es decir usando un protocolo DIVA) seria imposible seguir adelante con los esfuerzos de erradicación. Tal punto de vista parece estar bien sustanciado si consideramos que, históricamente, no existe ningún precedente de enfermedad infecciosa, sea humana o veterinaria, que haya sido eliminada o totalmente controlada sin la ayuda de una vacuna. Tal vacuna de amplio espectro, efectiva y marcadora (DIVA), no esta aun disponible, aunque existe mucha actividad febril de investigación en esa area ya sea en America, Europa y/o en Asia.

### **Circovirus Porcino Tipo 2(PCV2)**

Los circovirus porcinos pertenecen a la familia *Circoviridae* , que incluye los circovirus tipo 1 y 2, además de varios circovirus que afectan a especies aviarias. Característico de todos los circovirus son su genoma de ADN uncatenario y circular, de pequeño tamaño ( 1,7 and 2,3 Kb) y el estar compuesto de una partícula viral sin envoltura que es bastante pequeña, con un diámetro de 16-18 nm. El circovirus porcino tipo 1 no induce enfermedad en los cerdos, mientras que el circovirus porcino tipo 2 es el principal agente etiológico involucrado en el PMWS (postweaning multisystemic wasting syndrome) definido como el **síndrome del desmedro post-destete**. El PMWS es, sin lugar a dudas, una enfermedad emergente, multifactorial que creció al amparo de y confundido con otras patologías inmunosupresoras importantes, tales como el PRRSV , hasta llegar a tener un impacto económico muy significativo.

El PMWS fue primeramente identificado en Norteamérica en el año 1991, y desde entonces ha desbastado casi todas las zonas productoras de porcinos del mundo(Allan and Ellis 2000; Segales, Rosell et al. 2004). A pesar de los síntomas clínicos de PMWS ser un tanto variables, las características mas notorias son perdida de condición, disnea, hipertrofia de los ganglios linfáticos superficiales, diarrea, denudación de los tejidos linfoides y linfopenia generalizada. Concomitantemente a estos síntomas se agrega la aparición de numerosas infecciones bacterianas secundarias. El mayor dilema para el diagnostico de PMWS lo constituye la ubicuidad del PCV, ya que la mera presencia del virus PCV2 en tejidos y fluidos biológicos no es suficiente para la definición diagnóstica del PMWS. Tres son los factores necesarios para obtener un diagnostico fidedigno de PCV2/PMWS: 1) presencia de síntomas clínicos compatibles, 2) presencia de lesiones microscópicas específicas de grado moderado a severo, y 3) presencia de carga viral de PCV2 a nivel moderado a severo dentro de esas lesiones. Desde el punto de vista de la mecánica de patogenia, se ha postulado que un factor principal en el desencadenamiento de este síndrome es la estimulación del sistema inmune en la inducción de PMWS. Así se define entonces al PMWS como una enfermedad multifactorial, en la que la severidad de los síntomas esta influenciada por factores intrínsecos tales como el estatus de activación del sistema inmune, la predisposición genética y extrínsecos tales como el manejo de vacunas y de la alimentación del animal.

Si bien el PMWS alcanzo hasta no hace mucho tiempo, al igual que el PRRSV una significancia económica muy grande, existe una diferencia fundamental entre ambas enfermedades y dicha disparidad surge de la diferente capacidad del cerdo de montar una respuesta inmune de protección contra uno o el otro agente. Mientras queda claro que el PRRSV continua siendo un reto científico en relación a la capacidad de usar vacunas para frenar los síntomas clínicos y la persistencia de PRRSV debido a las

complejidades de la respuesta inmune contra PRRSV y la gran diversidad genética de PRRSV, el manejo de las relativamente “recién llegadas” vacunas contra PCV2 ha tenido un impacto fundamental en el progreso de la PMWS como enfermedad a nivel global.

Básicamente las diferentes vacunas desarrolladas contra PCV2 (todas ellas del tipo inactivado o de subunidad) han demostrado una eficacia muy aceptable y han contribuido a cercenar los focos de enfermedad y a combatir los síntomas más severos. El surgimiento de vacunas ha hecho que el PMWS deje de ser un problema inexpugnable, y han hecho de esta enfermedad una condición más manejable. Desde el otoño de 2006, se han ido acumulando referencias y reportes experimentales y datos de campo muy positivos sobre el uso de vacunas contra PCV2 y el control del PMWS a través del uso de vacunas PCV2 en animales de terminación. En los últimos años se ha expandido la utilización de vacunas contra PCV2 a nivel de dos usos principales: en el plantel de cría, a los efectos de aumentar la inmunidad pasiva de los recién nacidos, o en los cerdos de engorde a los efectos de iniciar inmunidad activa post-destete. El efecto más notable de esta aplicación de vacunas tal vez sea una reducción dramática en los tratamientos secundarios antibacterianos, con los consiguientes beneficios ecológicos y económicos.

La vacunología de PCV2 es más simple y clara que la de PRRSV: Es obvio que la capacidad de montar una respuesta inmune contra los simples antígenos de PCV2 y la cobertura inmunológica de una vacuna que cubre cualquiera de los subtipos de PCV2 son clave para esta historia de éxito vacunal.

### **Influenza Porcina**

Durante el mes de marzo del 2009, una nueva cepa pandémica de virus de influenza A/H1N1 surgió en la población humana de Norte-América. La casi inmediata asociación de esta nueva cepa con la especie porcina a través de la difusión de información en ciertos medios llevo a una situación que tuvo un tremendo e inmerecido impacto económico negativo en la industria porcina global.

Curiosamente, la combinación de genes que contribuyen a la composición genómica de este nueva variante incluye estirpes de influenza A de linajes de Norteamérica y Eurasia hasta el momento inéditos para la especie porcina o para otras especies. Es interesante destacar que aun cuando los genes de esta nueva forma de influenza pertenecen a linaje de gripe porcina, no se ha podido encontrar ningún antecesor con esta combinación de genes, ya sea en Norteamérica o en otras partes del mundo.

Investigadores del USDA ( US Department of Agriculture) llevaron a cabo una caracterización de estas cepas de influenza porcina en su capacidad de infectar cerdos domésticos (jóvenes, de destete) y de transmitir la pandemia en el hato porcino (Vincent, Lager et al. 2010). El ensayo de inoculación experimental indico que la infección era típicamente característica de una infección aguda de influenza en porcinos, sin ninguna evidencia de enfermedad sistémica, lo cual se considero como un reaseguro de que la carne de cerdo obtenida de animales infectados con influenza A/H1N1 no contendría virus infeccioso para el consumidor humano. Estas observaciones del USDA coinciden con la recomendación de la OMS en referencia a que el cerdo que hubiera sido afectado por la pandemia de influenza A/H1N1 es segura para el consumo humano, siempre y cuando la carne sea procesada siguiendo las medidas sanitarias de uso estándar. Los síntomas de estos animales infectados experimentalmente por el equipo del USDA con la nueva influenza A/H1N1 se limitaron exclusivamente al aparato respiratorio propiamente dicho y no se pudo detectar la presencia del virus en ningún tejido extra-respiratorio (Vincent, Lager et al. 2010).

Desde el punto de vista de las características serológicas de estas cepas, el equipo de USDA describió una reactividad cruzada acentuada aunque parcial con sueros de animales vacunados con cepas vacunales comerciales. Los autores concluyen que las vacunas disponibles en este momento en el mercado norteamericano pueden otorgar protección aunque sea parcial contra la nueva cepa (Vincent, Lager et al. 2010). Por ejemplo las vacunas actuales redujeron las lesiones de neumonía y redujeron sustancialmente la replicación del virus en las vías respiratorias. No obstante, cuando se las comparo con una vacuna autógena homóloga experimental 100 % efectiva en protección, ninguna de las vacunas actuales pudieron prevenir totalmente la excreción por vía nasal del virus H1N1 usado para el desafío ni

tampoco los síntomas clínicos menores en forma completa. El USDA concluye que el desarrollo de vacunas homologas monovalentes es ideal para la protección óptima de los cerdos y así reducir la circulación de la cepa entre los porcinos, evitando por lo tanto la recirculación al ser humano.

El cerdo definitivamente, tiene poco o nada que ver en la cadena epidemiológica de esta nueva cepa A/H1 N1.

### **Los cerdos silvestres y porcinos de fauna salvaje : reservorio de enfermedades infecciosas ya erradicadas de los planteles domesticos**

Hay dos ejemplos importantes de este tipo de problema, y en ambas situaciones el problema se está encarando de maneras diferentes:

1) La perpetuación de la pseudorabia (PR, causada por PRV, un herpesvirus), en las colonias de cerdos silvestres y salvajes en muchos de los estados de la Union (USA) a pesar de haberse erradicado le enfermedad de la totalidad de los planteles domésticos comerciales. Un desafío particularmente importante lo constituyen los llamados **hatos de transición**, constituidos por propiedades en las cuales los cerdos silvestres son reclusos en instalaciones de cautividad, semi-cautividad o en aquellos planteles comerciales que tiene gran probabilidad de haber estado en contacto directo con cerdos silvestres. La mayor parte de los diagnósticos positivos a PRV en estos hatos se llevan a cabo por serología, sin presencia de signos clínicos. Si bien la finalización de estos planteles esta lejana, la compartimentalización de los tipos de producción ( por eje. La faena de animales ferales en días y/o instalaciones diferentes de los animales comerciales) parece aliviar significativamente el problema.

2) La infección endémica con peste porcina clásica (PPC) en jabalíes y cerdos salvajes de ciertos países Europeos (por ejemplo Alemania). Dada la endemidad de esta situación, se esta seriamente considerando y ensayando la vacunación de los cerdos salvajes usando un nuevo tipo de vacuna marcadora viva, con un doble marcador serológico ya que al mismo tiempo que identifica a un animal vacunado con una vacuna de delección (o marcador negativo), también indica, por un marcador serológico positivo si la vacuna ha sido aplicada al animal en cuestión. Tales marcadores serológicos positivos son importantes para evaluar la eficacia de la administración de la vacuna a las especies silvestres(Holinka, Fernandez-Sainz et al. 2009).

### **Agentes infecciosos virales del porcino de importancia para xenotransplantes**

El cerdo es un modelo biomédico por excelencia. Células, tejidos y órganos del cerdo se usan para transplantes a los seres humanos. Dado su rápido desarrollo, el tema de xenotransplantes es una de las áreas científicas en las cuales existe un gran riesgo de transmisión de enfermedades a los seres humanos, ya sea a nivel de un único individuo receptor de un transplante o al de a una comunidad o grupo social afectados por el uso de tejidos o células de uno o mas donantes of origen porcino. La normativa más común en uso en relación a animales porcinos de flora controlada ha sido y continua siendo la de animales **SPF ( specific pathogen free)**. No obstante, en el área de xenotransplantes se presenta un nuevo reto debido a un requerimiento biomédico por el cual es necesario construir un panel de microorganismos mas extenso que lo que es recomendado actualmente para el típico SPF. No existe por el momento una normativa universal sobre la lista de patógenos a ser certificados en un plantel porcino que este siendo criado con fines de uso en xenotransplantes. En realidad la lista se va incrementando a medida que nuevos patógenos son descubiertos o que nuevos medios de diagnostico como los virochips permiten descubrir la localización inesperada de patógenos ya conocidos en especies y tejidos insospechados hasta el momento ( eje. virochips descubren virus de Ebola en tejidos porcinos). Algunos de los patógenos recientemente caracterizados y/ o descubiertos son discutidos más adelante

en este capítulo y en la charla. Hay algunos otros patógenos que representan, por lo poco que se sabe de su biología, un reto particularmente importante para la especialidad de xenotransplantes. Algunos patógenos virales muy específicos del cerdo constituyen un desafío muy importante en el área del xenotransplante. Tal vez el principal de esos agentes es el retrovirus endógeno del porcino. Contrariamente a lo que sucede con todos los otros patógenos virales del porcino, el retrovirus endógeno porcino (conocido como **PERV** en sus siglas en inglés) se encuentra siempre presente integrado en el genoma de la especie porcina y la infección por este tipo de virus no puede ser evitada por medio de las características barreras microbiológicas usadas típicamente en protocolos de bio-seguridad contra los patógenos exógenos al hospedador. El PERV constituye por lo tanto un elemento genético que se integra en diferentes partes del genoma y que es altamente propenso a recombinación y a transmisión intercelular por movilidad en retro-transposones (Scobie and Takeuchi 2009). Aunque teóricamente se lo considera de un riesgo alto de xeno-transmisión de infección, no existe evidencia, hasta el momento, de transmisión in vivo de PERV, para ninguno de los tres grupos o tipos conocidos (PERV A, B, o C). Existe en este momento una serie de líneas de investigación dirigidas a bloquear o minimizar el riesgo de posible transmisión de PERV a través de transplantes., Tal estrategia consiste en dos alternativas importantes: una es la sobre-expresión, en células o tejidos susceptibles, de las mutantes recesivas de ciertas proteínas celulares que son esenciales para la reactivación y transmisión *in vivo* de estos retrovirus. Por otro lado, se está activamente trabajando en el posible uso de ARNs de inhibición para bloquear la expresión de tales moléculas claves que facilitarían la expresión de estos PERV. En todo caso, y considerando que por ahora el único riesgo conocido de PERV es a nivel teórico, es posible que los retrovirus endógenos del porcino no sean tan peligrosos como inicialmente se considerara.

Otros virus porcinos de atención en el área de xenotransplante son los otros herpesvirus porcinos (diferentes del virus de Seudorabia): el Cytomegalovirus porcino (PCMV) y los dos tipos de herpesvirus linfotrópicos del porcino (Scobie and Takeuchi 2009). Como es característico de todos los herpesvirus, estos producen infecciones latentes que tendrían potencial de reactivarse en ocasiones de transplantes. El cytomegalovirus porcino (PCMV) es aparentemente fácil de mantener ausente de una colonia por métodos de destete temprano que impidan la transmisión vertical post-natal del PCMV. Con respecto a los herpesvirus linfotrópicos el destete medicado temprano no parece ser suficiente para su control en la colonia y será por lo tanto importante disponer de un test serológico específico a los efectos de mantener la colonia indemne a tal infección por monitoreo serológico.

Virus de reciente caracterización que son importantes a tener en cuenta para prevenir su transmisión en transplantes son el Torque Tenovirus, el virus de la Hepatitis E y el Norovirus, los cuales describimos a continuación por separado.

#### Infección por Torque Tenovirus (TTV) en cerdos

El Torque Tenovirus (TTV) recibe su nombre por estar relacionado a transmisión por transfusión sanguínea y constituye un clásico ejemplo de patógeno que, aunque aparentemente huérfano de patogenicidad en cerdos (al menos por el momento), se toma de suma importancia cuando se consideran las implicancias del cerdo como modelo biomédico y fuente de tejidos para xeno-transplantes. El TTV fue primeramente aislado, en el año 1997, de un paciente humano afectado de hepatitis post-transfusión, y después fue descrito como un agente que infectaría muchas otras especies, incluyendo cerdos. El genoma del TTV está constituido de un solo segmento de ADN, de aproximadamente 3.8kb de longitud, siendo un virus sin envoltura y de aproximadamente 40 nm de diámetro. Estructuralmente se asemeja mucho al Circovirus, pero no tiene ninguna semejanza genética con el mismo. Se considera que TTV representa una familia viral nueva, llamada Anelloviridae. Estudios sobre la infección de TTV en cerdos en España han indicado la prevalencia de dos genotipos de TTV por un periodo de al menos 14 años previos a la primera descripción de este virus (Segales, Martínez-Guino et al. 2009).

Actualmente se considera que TTV no está asociado a ninguna enfermedad porcina en particular, aunque la co-infección de TTV y otros patógenos porcinos puede resultar en la exacerbación de cuadros mórbidos. Trabajos llevados a cabo en la Universidad del Estado de Kansas (Kansas State University) y en la Universidad de Saskatchewan, en Canadá, han demostrado que TTV por sí solo no produce enfermedades aparentes clínicas en cerdos, pero que en conjunción con PRRSV y PCV2, tendría lugar una evidente exacerbación de la PCVAD (enfermedad asociada al circovirus). Ellis y colaboradores han reportado que 6/12 cerdos que habían sido inoculados con g1-TTV previamente a ser infectados con PCV2 desarrollaron una forma hiperaguda del síndrome de desmedro post-destete (PMWS) (Ellis, Allan et al. 2008)

Varios trabajos (Martinez-Guino, Kekarainen et al. 2009; Pozzuto, Mueller et al. 2009) han demostrado que el TTV porcino se transmite a la descendencia por transmisión vertical, siguiendo todas las posibles formas de la misma: pre-, peri y postnatal (esta última tanto en calostro como en leche). Se acepta que cerdos serológicamente negativos (vírgenes) a TTV pueden ser identificados al nacer, y por lo tanto ser mantenidos en un ambiente indemne que les permita mantenerse seronegativos a TTV de por vida (un factor importante al considerar el desarrollo de colonias de cerdos para xenotransplantes).

Veintiséis vacunas comerciales para porcinos, siete productos endocrinos de origen porcino, y 3 preparaciones enzimáticas (también de origen porcino), fueron analizadas usando un test PCR para TTV. De tal análisis se concluyó que al menos cuatro de las vacunas de porcinos contenían ADN de TTVg2, así como también cinco otras vacunas estaban contaminadas con TTV1 DNA, al igual que una hormona para humanos, un lote de tripsina y una elastasa de origen porcino todos estos conteniendo ADN de TTV2 (Kekarainen, Martinez-Guino et al. 2009)

Esto lógicamente es un ejemplo claro del alto grado de riesgo de infección humana por TTV durante los procedimientos de xeno-transplantes. Aunque no represente un riesgo directo de enfermedad porcina, existen abundantes evidencias epidemiológicas indicando una asociación con enfermedad humana. La infección por TTV porcino se asemeja a la infección humana, lo cual hace del cerdo, una vez más, un excelente modelo biomédico para estudiar estos agentes. El celo especial que requiere la prevención de transmisión de infecciones como esta de TTV a través de xeno-transplantes es particularmente importante en el caso de los alo-transplantes. Dado que el TTV humano es considerado ser un posible patógeno, aun cuando no exista por el momento evidencia de transmisión del TTV de cerdo a células humanas, es recomendable examinar los hatos porcinos de flora controlada designados para transplantes para la presencia de esta infección.

#### Virus de la Hepatitis E en cerdos

El virus de la hepatitis E, (HEV), ha sido reconocido como la causa de importantes brotes de hepatitis por contaminación del agua en Asia y en África, y actualmente es considerado un patógeno emergente en los países industrializados. Estudios virológicos de casos de infecciones esporádicas en Europa, Japón y USA han indicado que esas infecciones fueron causadas por cepas virales autóctonas que están presentes localmente en esos países. Se ha sugerido que la transmisión de HEV tiene lugar no solo a través de agua contaminada sino que también por la ingestión de carne semi-cruda o con poca cocción (carne de cerdos o animales salvajes como ciervos etc) o por medio de productos alimenticios derivados de sangre animal.

Se ha descrito una infección persistente por HEV asociada a una forma de hepatitis crónica y cirrosis en pacientes inmuno-deprimidos a consecuencia de quimioterapia o tratamientos inmunosupresores post-transplantes. Balayan (Balayan, Usmanov et al. 1990) fue quien describió la infección experimental de cerdos domésticos con una cepa asiática de HEV de origen humano, lo cual constituyó la primera evidencia de la susceptibilidad de los cerdos a este patógeno. No obstante, estudios posteriores habrían indicado que en realidad el virus usado para infección de cerdos por esos investigadores no era de origen humano pero sí en cambio una de origen porcino.

El HEV es un virus de genoma unicatenario de ARN de polaridad positiva, clasificado dentro de la familia *Hepeviridae*. La enfermedad asociada con la infección por HEV se caracteriza por una baja mortalidad (menor al 1%), aunque se ha reportado que en las mujeres embarazadas que sufren esta infección la mortalidad puede ser tan alta como el 28%. Mundialmente, hay 4 genotipos de HEV. Los



genotipos 1 y 2 están asociados a formas epidémicas de la infección, mientras que los genotipos 3 y 4 serían responsables por las formas más esporádicas de la infección (Kasorndorkbua, Opriessnig et al. 2005)

Se ha estudiado recientemente la existencia de infección endémica con HEV en los Estados Unidos, tanto en humanos como en cerdos, de ahí que el concepto de HEV como zoonosis sea un tema frecuentemente considerado en muchos foros (Meng, Purcell et al. 1997; Meng, Halbur et al. 1998). Todas las cepas porcinas de HEV hasta ahora detectadas pertenecen a los genotipos 3 y 4, causantes, por lo tanto, de formas esporádicas de hepatitis. Los genotipos 3 y 4 humanos pueden infectar a los cerdos domésticos. La Hepatitis E es actualmente considerada como una enfermedad zoonótica para la cual los cerdos (y posiblemente otras especies animales) serían reservorios. Personas que trabajan con cerdos, tales como granjeros y veterinarios, tanto en países en vías de desarrollo como en los más industrializados, están expuestos a un riesgo mayor de infección por HEV que el resto de la población. Por ejemplo, los veterinarios, donantes de sangre, que trabajan en porcinos en USA demostraron tener una posibilidad 1, 51 veces mayor a ser seropositivos para el HEV cuando se los comparó con dadores de sangre de igual edad y región geográfica que no hubieran tenido contacto conocido con cerdos.

Una forma común de adquirir la infección por HEV parece ser el consumo de hígado de cerdo crudo o semi-cocinado. Se ha publicado que el 2 % de los hígados de cerdo en ferias y mercados de Japón y el 11 % de los hígados que se expenden en USA contiene ARN de HEV, y que el virus se mantiene infeccioso en hígados muestreados en supermercados. Finalmente es importante recalcar, para reafirmar el franco carácter zoonótico de esta infección, que los cerdos silvestres y salvajes son reservorios para esta infección, y que se ha demostrado también que existe infección inter-especies con cervidos, lo cual aumenta el riesgo de transmisión de la enfermedad de cerdos salvajes a personas que se dedican a la caza y consumen este tipo de carnes.

#### Norovirus Porcino

El norovirus (inicialmente conocido como virus Norwalk) es un virus ARN (familia *Caliciviridae*) que causa prácticamente el 90 % de los brotes de infecciones gastro-entericas no bacterianas y al que se lo responsabiliza por al menos el 50 % de todos los brotes de gastroenteritis post-contaminación alimentaria en los Estados Unidos.

El norovirus afecta personas de todas las edades y se transmite por contaminación fecal de la comida y también por contacto personal. En cerdos de Japón y de USA se han detectado norovirus del genotipo II. No obstante, hasta la fecha, las cepas porcinas de los virus tipo Norwalk- o norovirus, han sido exclusivamente detectados en muestras de materia fecal de cerdos sin ningún tipo de síntomas clínicos. No obstante, un experimento de infección de cerdos gnotobióticos ha demostrado que estas cepas pueden llegar a causar en esos animales una diarrea moderada (Cheetham, Souza et al. 2006)

#### Infección de cerdos por Virus Ebola cepa Reston (REBOV)

El virus de Ebola pertenece a la familia de los *Filoviridae*, la cual está asociada a enfermedades hemorrágicas fatales agudas en humanos y otros primates. La familia consiste de dos géneros, representados por el virus Margbug y por el Ebola. El virus Ebola fue descubierto en 1976, e incluye cinco especies; Sudan, Zaire, Costa de Marfil, Bundibugyo Ebolavirus (BEBOV), y Reston (REBOV). Rebov es el único miembro de esta temible familia viral el cual hasta el momento no ha sido asociado con ninguna enfermedad en humanos.

Los Ebolavirus son de gran interés biomédico debido a los significativos brotes de enfermedad fatal que de tanto en tanto se detectan en África, creando así la necesidad de caracterizar el tropismo de

hospedador, sus posibles reservorios de transmisión, y su persistencia en la naturaleza. Estas líneas de investigación han recientemente identificado a los murciélagos arborícolas (aquellos murciélagos que se alimentan predominantemente de fruta) como posibles transmisores de al menos el Ebola Zaire y el Marburg. Es de destacar que una conexión similar con murciélagos y “zorros voladores” ha sido descrita en el caso de otras infecciones emergentes en humanos y porcinos, casos tales como las infecciones por paramixovirus SARS, Nipah, y Menangle.

La cepa REBOV fue identificada como causal de enfermedad solamente en primates no-humanos. La cepa fue inicialmente identificada en un embarque desde las Filipinas de monos *Cynomolgus* (*Macaca Fascicularis*) que iban destinados a uso biomédico. Brotes esporádicos de REBOV en simios se registraron en los años 90s, en USA y en Italia, aunque siempre relacionados a animales originados en las Filipinas.

En Julio del 2008, las autoridades veterinarias de Filipinas estaban enfrascadas en la investigación en sus planteles de cerdos domésticos de la epidemia de enfermedad de la oreja azul, coincidente con la gran epidemia de las mismas características causada esencialmente por PRRSV en China. Después de un exhaustivo análisis diagnóstico de muestras de campo, ya se había llegado a descartar las diferenciales de PPC, ASFV (Peste porcina africana), fiebre aftosa, enfermedad vesicular, etc y ya se había confirmado (por serología, PCR y aislamiento) la sospechada etiología de PRRSV en algunas de estas muestras. Tal cepa de PRRSV coincidía con las cepas PRRSV prevalentes en China continental, confirmando de tal modo que la etiología principal en estos casos Filipinos era a PRRSV cepa china o “virus de la enfermedad de ojo azul”. A pesar de la consistente etiología de PRRSV confirmada por diagnóstico molecular, el equipo de diagnóstico de FADDL Plum Island (USDA/APHIS), quien ayudo en este caso a la autoridad filipina, detecto además un efecto citopático viral en células Vero que no correspondía a un agente como PRRSV. El equipo FADDL/PIADC desarrollo para este caso un ***microarray*** (termino también conocido como ***microarreglos, biochips o micromatrices***) “***panviral***” usando >10,000 to <30,000 secuencias virales bien conservadas que cubren una gran parte de la “viroshera” o universo de posibles familias virales. Virochips de este tipo se han usado también para el descubrimiento de otros nuevos patógenos, tales como el virus de Borna, previamente conocido en los caballos, pero ahora, en base a estos descubrimientos con virochips, afectando también loros y papagayos (Rinder, Ackermann et al. 2009). Usando tal virochip, fue posible confirmar la presencia de REBOV en prácticamente todas las muestras de campo también positivas para PRRSV en las Filipinas (Normile 2009). El diagnóstico molecular por virochip fue luego confirmado por el CDC (Center for Disease Control en Atlanta GA) usando aislamiento en cultivo de tejidos en laboratorios de alta seguridad BSL-4.

El aislamiento de REBOV de cerdos aumenta mucho lo que se sabe sobre tropismo de EBOLA. Se ha determinado que la evolución genética de REBOV en cerdos parece ser muy vasta y que tanto cerdos como simios se habrían infectado, en las Filipinas, de un vector aun no determinado pero que podrían ser murciélagos. Seguidamente se testearon sueros de 141 humanos que habían estado en contacto con los cerdos investigados por enfermedad de oreja azul en Filipinas. Seis de esas personas poseían en su suero IgG antiREBOV. Aun ahora dichos casos de seroconversión humana no se han asociado con ninguna patología, y todo parece indicar que REBOV aun no ha desarrollado la habilidad de infectar al humano en forma patológica.

En resumen, la presencia de REBOV en cerdos, nunca sospechada anteriormente a Julio del 2008, podría indicar una tendencia del patógeno a aumentar su tropismo y pasaje a la especie humana. Además, la coexistencia de REBOV con un patógeno como PRRSV podría sugerir que es importante considerar la posibilidad de que REBOV actúe como un factor de co-infección en individuos inmunodeprimidos (Normile 2009).

## Referencias

- Allan, G. M. and J. A. Ellis (2000). "Porcine circoviruses: a review." J Vet Diagn Invest **12**(1): 3-14.
- Balayan, M. S., R. K. Usmanov, et al. (1990). "Brief report: experimental hepatitis E infection in domestic pigs." J Med Virol **32**(1): 58-9.
- Benfield, D. (2008). "The impact of viral ecology and evolution on the science of managing viral diseases of swine." 39th Annual Meeting Proceedings AASVMarch 8-11, 2008: 377-384.
- Cheetham, S., M. Souza, et al. (2006). "Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs." J Virol **80**(21): 10372-81.
- Dee , S. (2010). "PRRS Eradication Update." Minnesota Pork Congress , January 20-21, 2010, Minneapolis, MN, USA.  
<http://www.swinecast.com/dr-scott-dee-prrs-eradication-update>.
- Ellis, J. A., G. Allan, et al. (2008). "Effect of coinfection with genogroup 1 porcine torque teno virus on porcine circovirus type 2-associated postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic pigs." Am J Vet Res **69**(12): 1608-14.
- Holinka, L. G., I. Fernandez-Sainz, et al. (2009). "Development of a live attenuated antigenic marker classical swine fever vaccine." Virology **384**(1): 106-13.
- Kasorndorkbua, C., T. Opriessnig, et al. (2005). "Infectious swine hepatitis E virus is present in pig manure storage facilities on United States farms, but evidence of water contamination is lacking." Appl Environ Microbiol **71**(12): 7831-7.
- Kekarainen, T., L. Martinez-Guino, et al. (2009). "Swine torque teno virus detection in pig commercial vaccines, enzymes for laboratory use and human drugs containing components of porcine origin." J Gen Virol **90**(Pt 3): 648-53.
- Martinez-Guino, L., T. Kekarainen, et al. (2009). "Evidence of Torque teno virus (TTV) vertical transmission in swine." Theriogenology **71**(9): 1390-5.
- Meng, X. J., P. G. Halbur, et al. (1998). "Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus." J Virol **72**(12): 9714-21.
- Meng, X. J., R. H. Purcell, et al. (1997). "A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(18): 9860-5.
- Neumann, E. J., J. B. Kliebenstein, et al. (2005). "Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome on swine production in the United States." J Am Vet Med Assoc **227**(3): 385-92.
- Normile, D. (2009). "Emerging infectious diseases. Scientists puzzle over Ebola-Reston virus in pigs." Science **323**(5913): 451.

- Pozzuto, T., B. Mueller, et al. (2009). "In utero transmission of porcine torque teno viruses." Vet Microbiol **137**(3-4): 375-9.
- Rinder, M., A. Ackermann, et al. (2009). "Broad tissue and cell tropism of avian bornavirus in parrots with proventricular dilatation disease." J Virol **83**(11): 5401-7.
- Scobie, L. and Y. Takeuchi (2009). "Porcine endogenous retrovirus and other viruses in xenotransplantation." Curr Opin Organ Transplant **14**(2): 175-9.
- Segales, J., L. Martinez-Guino, et al. (2009). "Retrospective study on swine Torque teno virus genogroups 1 and 2 infection from 1985 to 2005 in Spain." Vet Microbiol **134**(3-4): 199-207.
- Segales, J., C. Rosell, et al. (2004). "Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated disease." Vet Microbiol **98**(2): 137-49.
- Skovgaard, N. (2007). "New trends in emerging pathogens." Int J Food Microbiol **120**(3): 217-24.
- Tong, G. Z., Y. J. Zhou, et al. (2007). "Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome, China." Emerg Infect Dis **13**(9): 1434-6.
- Torremorell, M., J. Geiger, et al. (2004). "Evaluation of PRRSV outbreaks in negative herds." Proc 18th Intern Pig Vet Soc Congress 1:103.
- Vincent, K. Lager, et al. (2010). "Research Updates: Experimental evaluation of 2009 pandemic A/H1N1 in pigs." 41st Annual Meeting Proceedings AASV: 495-497.