

¿Es importante una protección universal frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*?

M. Jiménez, R. Menjón, M. Marcos

Servicio Técnico
Porcino MSD
Animal Health

Actinobacillus pleuropneumoniae (App) es el agente causal de la pleuropneumonía porcina, enfermedad ampliamente extendida a nivel mundial. Si bien es cierto que se trata de una enfermedad con la que convivimos en el sector porcino desde hace décadas, desde hace unos cuantos años se ha experimentado un aumento de su prevalencia en nuestro país. La causa o causas concretas de dicho aumento se desconocen, aunque se especula con algunas de las siguientes razones o una combinación de todas ellas:

- Entrada de nuevos serotipos de mayor patogenicidad procedentes de otras zonas geográficas. Política de reducción de uso de antibióticos.
- Aumento de la edad de destete.
- Aumento de la edad de sacrificio.

La enfermedad puede manifestarse mediante tres presentaciones clínicas: aguda, crónica y subclínica. Aunque la forma aguda es sin duda la más llamativa y la que genera mayores pérdidas económicas, no debe subestimarse la importancia de la presentación crónica de la enfermedad, la cual, aunque no se caracterice por los episodios de muertes súbitas que definen a la presentación aguda, genera retraso en el crecimiento de los animales y necesidad de uso de antibióticos para su control. Incluso en el caso de la presentación subclínica, no debe bajarse la guardia, pues potencialmente, y en función del serotipo involucrado, cambios en el manejo, ambiente o la aparición de otras patologías,

pueden desencadenar la aparición de clínica aguda en una granja infectada por la forma subclínica hasta ese momento.

La presencia de mayor o menor afectación clínica de los animales infectados depende de varios factores. Entre ellos, uno de los más relevantes es la patogenicidad del serotipo y la cepa involucrados, aunque no el único. En general, hay cepas poco patógenas que no generan mayor problemática y cepas más patógenas que pueden generar las diferentes presentaciones de la enfermedad, viéndose agravadas o potenciadas por factores como el manejo, la densidad, condiciones ambientales desfavorables, presencia de otras patologías, etc.

En cuanto a los serotipos, actualmente se conocen 18 (el 17 y 18 de reciente descripción) y su prevalencia y patogenicidad difiere significativamente entre países. En España, recientemente se han publicado algunos estudios de prevalencia de los diferentes serotipos (1,2), todos provenientes de casos clínicos agudos, demostrando la presencia de prácticamente la totalidad de los serotipos descritos, a excepción de los serotipos 14 y 16. En cuanto a la prevalencia, los serotipos aislados con más frecuencia son el 2, el 9/11 y el 4. Otros serotipos relevantes, como el 13 o el 5, varían en su prevalencia en función de la fuente consultada. Algunos serotipos, como el 1 o el 15, se han aislado solo esporádicamente. En el caso del serotipo 1, es importante remarcar que está prácticamente ausente en la mayoría de los países europeos. En el caso de que la identificación de dicho serotipo se realice con anticuerpos, muy probablemente, las cepas identificadas como serotipos 1/9/11, pertenezcan al grupo 9/11. En la *figura*, a modo de ejemplo, puede observarse la distribución de serotipos encontrados en 123 casos clínicos en España entre el año 2017 y 2020 (2).

Estos resultados nos deben hacer reflexionar sobre algunas creencias previas referentes a la teórica apatogenicidad de algunos serotipos, pues como hemos visto, todos los serotipos pueden ser potencialmente patógenos, aunque algunos lo sean con más frecuencia que otros.

También es importante recordar que la mayoría de las granjas convencionales están infectadas por uno o varios serotipos de App, y aunque muchas de ellas pueden ser cepas de baja virulencia, también podemos encontrar cepas de alta virulencia conviviendo en la misma explotación, incluso en el mismo animal (3). Un estudio realizado en España, incluyendo datos de más de 11.000 pulmones provenientes de 107 granjas, evidenció que el 89 % de las granjas estudiadas eran positivas a App. Un 26,8 % de los pulmones estudiados presentaron lesiones de pleuritis, y de ellas, la mitad eran

Figura. Prevalencia de los diferentes serotipos de App.

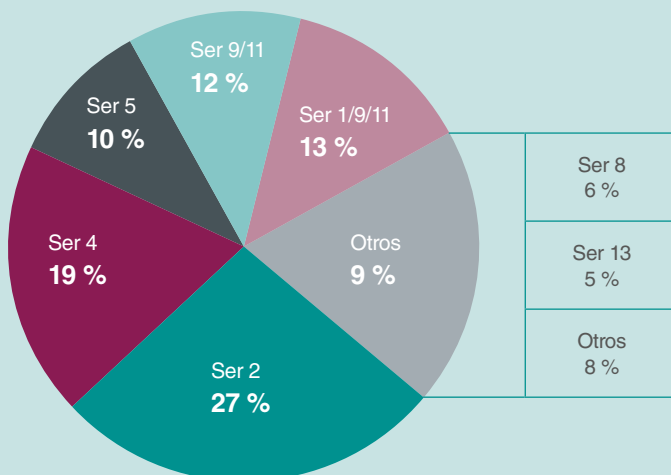


Tabla 1. Serotipos y toxinas excretadas.

| Grupo | Serotipos | ApxI | ApxII | ApxIII | ApxIV |
|-------|-----------------------|------|-------|--------|-------|
| 1 | 1, 5a, 5b, 9, 11 y 16 | + | + | - | + |
| 2 | 2, 3, 4, 6, 8 y 15 | - | + | + | + |
| 3 | 7, 12, 13, 17 y 18 | - | + | - | + |
| 4 | 10 y 14 | + | - | - | + |

compatibles con App, incluso en granjas en las que no se había tenido evidencia clínica de su presencia (4).

En lo referente a la patogenicidad de App, uno de los factores de virulencia de mayor relevancia es su capacidad de generar citotoxinas RTX, como la ApxI, ApxII y la ApxIII. Estas toxinas difieren en su capacidad de producir hemólisis y citotoxicidad. La ApxI es fuertemente hemolítica y citotóxica, la ApxII es poco hemolítica y moderadamente citotóxica, y la ApxIII es no hemolítica, pero fuertemente citotóxica (5). De este modo, se considera que los serotipos que expresan la ApxI o una combinación de varias toxinas, suelen ser más patógenos.

En la *tabla 1* se resume la expresión de toxinas de los diferentes serotipos de App.

Existe también una cuarta toxina, la ApxIV, producida solo **in vivo** y por todos los serotipos. Su papel en la virulencia no está totalmente claro, y se usa sobre todo como objetivo de estudio de diagnóstico, principalmente en la serología.

Como hemos visto, tanto la etiología como la patogenia de la infección por App son complejas, y ello hace que, en el caso de que sea necesario establecer medidas de control basadas en la vacunación, nos preguntemos la importancia que puede tener el grado de inmunización de una vacuna concreta, y frente a qué serotipos puede protegernos.

Actualmente en nuestro país disponemos de tres alternativas vacunales:

- Vacuna de subunidades.
- Basada en la generación de anticuerpos frente a las toxinas ApxI, ApxII y ApxIII, y que generan protección frente a todos los serotipos.
- Bacterinas inactivadas. Actualmente existen dos vacunas registradas, basadas en los serotipos 1 y 2, o 2,4 y 5, en función del producto comercial, que generan protección específica de serotipo.
- Autovacunas. Desarrolladas con una cepa específica de la granja.

Todas las opciones tienen ventajas y también ciertas limitaciones. Sin embargo, considerando que en nuestro país se han descrito casos clínicos relacionados con prácticamente todos los serotipos de App, sería deseable generar una fuerte respuesta inmune que indujera protección universal frente a todos los serotipos, y especialmente frente a los que inducen toxinas tipo ApxI, considerados de los más patógenos, y de alta prevalencia en nuestro país.

A continuación, se presentan los datos de un reciente estudio comparativo entre dos vacunas comerciales de App, en el que se evidencian diferencias entre la respuesta inmune inducida y, por tanto, la posible protección generada frente a un brote de App.

Estudio comparativo sobre la seguridad y respuesta inmunitaria de dos vacunas comerciales frente a *Actinobacillus*

El objetivo de este estudio fue comparar el perfil de seguridad y la respuesta inmunitaria inducida por dos vacunas comerciales frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la prueba se emplearon 45 lechones de 10 semanas de edad que se dividieron en tres grupos de estudio:

- Grupo A. Vacunados con Coglapix® (Ceva Salud Animal) a las 10 semanas de vida y revacunados 4 semanas más tarde (n=15).

M. Jiménez¹,
R. Menjón¹,
C. Lorente¹,
M. Marcos¹
y H. Swam²

¹MSD Animal Health, Spain.

²MSD Animal Health, Boxmeer, The Netherlands.

Abstract publicado en el IPVS 2020.

- Grupo B. Vacunados con Porcilis® App (MSD Animal Health) a las 10 semanas de vida y revacunados 4 semanas más tarde (n=15).
- Grupo C. Control no vacunado (n=15).

Todos los animales se sangraron a las 10, 14 y 18 semanas de vida. Las muestras se procesaron en el laboratorio R&D Service Lab (MSD Animal Health, Boxmeer) para los siguientes parámetros:

- ApxI, ApxII, ApxIII y OMP. Test de titulación “in home”, expresando los resultados en valores de titulación log2.
- ApxIV. Test ELISA (Idexx®, App Apx IV).

Se registró la temperatura rectal en el momento de la vacunación (t0) y 24h más tarde (t24), así como la presencia de reacciones locales (por observación y palpación) y sistémicas (por observación).

Todos los datos se analizaron estadísticamente (test Anova de dos vías).

RESULTADOS

No se observó ninguna reacción local ni sistémica en ninguno de los animales, independientemente del grupo de estudio.

Tampoco se detectó un aumento significativo de la temperatura rectal de ninguno de los grupos vacunados, comparados con el grupo control. Sin embargo, a las 24 horas posvacunación, la temperatura rectal fue significativamente mayor en los tres grupos de estudio que el día de la vacunación (tabla 2).

Los datos correspondientes a la respuesta inmunitaria se describen en la tabla 3.

Se detectaron diferencias significativas en los títulos obtenidos de la toxina ApxI, ApxII, ApxIII y OMP entre Porcilis® App y el grupo Control tanto a las 14 como a las 18 semanas de vida. A las 18 semanas de vida, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Coglapix® y el grupo Control en los niveles de ApxI, ApxII y OMP. Aunque los valores numéricos fueron siempre superiores para el grupo Porcilis® App, solo se detectaron diferencias significativas entre Porcilis® App y Coglapix® en los títulos de ApxI a las 18 semanas de vida.

Los resultados de ApxIV indicaron cierto nivel de inmunidad maternal al inicio de la prueba (a las 10 sem de vida, 5 positivos en el grupo A, 4 positivos en el grupo B y 6 en el grupo C), aunque a las 18 semanas de vida, solo un animal del grupo A se mantenía positivo a ApxIV.

Tabla 2. Temperatura rectal a t0 y t24 (°C ± Desviación Standard)

| | t0 | t24 |
|---------|--------------|--------------|
| Grupo A | 39,46 ± 0,49 | 39,78 ± 0,41 |
| Grupo B | 39,59 ± 0,41 | 39,65 ± 0,40 |
| Grupo C | 39,44 ± 0,38 | 39,99 ± 0,40 |

Tabla 3. Respuesta inmune frente a ApxI, ApxII, Apx III y OMP (título expresado en Log2)

| | | 10 sem | 14 sem | 18 sem |
|--------|-------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| ApxI | A (Coglapix®) | 6,81 ± 0,33 | 7,83 ± 0,92 ^a | 10,01 ± 1,09 ^a |
| | B (Porcilis® App) | 6,95 ± 0,45 | 9,45 ± 1,73 ^b | 11,97 ± 1,61 ^b |
| | C (Control) | 7,37 ± 1,01 | 6,96 ± 0,45 ^a | 7,45 ± 0,46 ^c |
| ApxII | A (Coglapix®) | 8,9 ± 0,85 | 9,50 ± 1,26 ^{ab} | 10,36 ± 1,20 ^{ab} |
| | B (Porcilis® App) | 8,26 ± 0,65 | 10,09 ± 0,83 ^a | 12,35 ± 10,07 ^a |
| | C (Control) | 8,71 ± 0,80 | 8,88 ± 1,08 ^b | 9,88 ± 1,19 ^b |
| ApxIII | A (Coglapix®) | 9,44 ± 1,34 ^a | 10,32 ± 1,22 ^a | 10,51 ± 0,72 ^a |
| | B (Porcilis® App) | 9,03 ± 0,96 ^a | 10,06 ± 0,66 ^a | 10,80 ± 0,61 ^a |
| | C (Control) | 7,58 ± 0,91 ^b | 7,72 ± 1,35 ^b | 7,65 ± 0,68 ^b |
| OMP | A (Coglapix®) | 7,76 ± 0,74 | 10,23 ± 1,05 ^a | 9,61 ± 1,02 ^a |
| | B (Porcilis® App) | 7,92 ± 0,87 | 9,95 ± 0,90 ^a | 10,14 ± 1,14 ^a |
| | C (Control) | 8,00 ± 0,79 | 7,92 ± 0,94 ^b | 7,71 ± 0,75 |

^{ab,c}Diferentes superíndices en la misma columna indican diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Tal y como han demostrado experiencias previas (1), los datos obtenidos evidencian ciertas diferencias en cuanto a la respuesta inmunitaria inducida por diferentes vacunas comerciales frente a *A. pleuropneumoniae*. Los datos obtenidos en este estudio indican que Porcilis® App es una vacuna segura que induce una potente respuesta inmunitaria posvacunación. Las diferencias observadas, especialmente en el nivel de anticuerpos frente a la ApxI, pueden ser relevantes, especialmente en casos de desafíos clínicos en los que los serotipos 1, 5, 9, 10 y 11 se vean involucrados.

Referencias

1. Amal JL *et al.* *Actinobacillus pleuropneumoniae*: diversidad epidemiológica en España. Suis 2020.
2. Jiménez *et al.* Estudio de prevalencia de los casos de App y de los serotipos implicados. Suis 2020.
3. Diseases of Swine. 11th Edition.
4. Fraile *et al.* 2010. Veterinary Journal 184:326–333.
5. Frey J. 2003. Methods Mol Biol 216:87–95.

