

ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE AUJESZKY

M.G. Echeverría, E.O. Nosetto

Cátedra de Virología, Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de La Plata, Argentina
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Argentina.

Resumen: En Argentina la Enfermedad de Aujeszky fue diagnosticada por primera vez en 1978. Posteriormente fueron descriptos numerosos brotes y recién en 1996 el Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) elaboró un plan de control y erradicación. En este trabajo de actualización se realiza una puesta a punto de las características más importantes del Suid herpes virus 1, agente etiológico de la Enfermedad de Aujeszky, como así también se detallan las regulaciones del SENASA vigentes (Res. 510/96 y Colectiva de vacunación 98/98), nuestra situación actual y la de algunos de los países en los cuales se efectúa un plan de control y erradicación.

Palabras Clave: actualización, enfermedad de Aujeszky, psuedorrabia

AUJESZKY'S DISEASE UPDATE

Abstract: Aujeszky's Disease was first recognized in Argentina in 1978. Since then many outbreaks occurred and just in 1996, the National Animal Health Service (SENASA) established a control programme. This work briefly summarize those recent developments and update on the causative agent of Aujeszky's Disease. Also it is described our current situation and legislation and finally, some eradication programmes in progress in different parts of the world.

Key Words: update, Aujeszky's disease, Pseudorabies

Fecha de recepción: 08/08/00

Fecha de aprobación: 10/11/00

Dirección para correspondencia: Gabriela Echeverría CC 296 (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.
Tel/FAX: 0221 4253276
E-mail: gecheverria@fcv.medvet.unlp.edu.ar

Presentación

La Enfermedad de Aujeszky (EA) o Pseudorabia (PR) es una enfermedad viral causada por el virus herpes suino-1 (Suid Herpesvirus 1 [SHV-1]), miembro de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alfaherpesvirinae*, género *Varicellovirus* (1, 2). Los Alpha herpesvirus se distinguen por su rápido ciclo lítico en cultivos celulares, neurotropismo, capacidad de producir latencia en neuronas y amplio rango de huéspedes (2). El hospedador natural del SHV-1 es el cerdo, especie en la cual la infección se manifiesta de diferentes maneras, según se trate de individuos adultos o jóvenes; mientras que en los primeros causa abortos, enfermedad respiratoria e infecciones latentes, para los segundos resulta letal. Otras especies - salvajes y domésticas- también pueden ser infectadas por este virus, el que generalmente ocasiona la muerte de los individuos afectados (3, 4, 5, 6, 7).

El primer informe acerca de esta virosis en la literatura científica fue realizado por Aladar Aujeszky en Hungría en 1902 quien aisló el agente causal de bovinos, perros y gatos. La enfermedad se detectó en Estados Unidos en 1813, descrita por Hanson, hecho que no fue publicado (7, 8). En 1904, Marek describió la enfermedad en conejos de laboratorio y la denominó parálisis bulbar contagiosa; recién en 1910 fue demostrado que el agente infeccioso pasaba a través de filtros que retenían bacterias (6). En 1931, Shope identificó el "Mad Itch", denominación que se daba a esta enfermedad en los Estados Unidos, como la EA o PR, nombre que deriva de la semejanza en la signología clínica con la rabia (7, 8).

En este trabajo de actualización se realiza una puesta a punto de las características del agente productor y de la EA, como así también se detallan las regulaciones del Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) vigentes, la situación actual de Argentina y la de algunos de los países en los cuales se efectúa un plan de control y erradicación.

Morfología, propiedades fisico-químicas y biológicas del SHV-1

El SHV-1 presenta todas las características morfológicas de la familia *Herpesviridae*. El genoma es una doble cadena de DNA lineal de un peso molecular de 90×10^6 D, compuesto por aproximadamente 73 moles % de guanina + citosina que conforman 150 pares de kilobases. Este ADN está dividido en dos regiones que se denominan Us, o región corta única y Ul o región larga única; la

primera está flanqueada por 2 secuencias repetidas interna y terminal -IR y TR- (9). La cápside icosaédrica tiene un tamaño de 105-110 nm y está compuesta por 162 capsómeros que miden 12-13 nm de largo por 9-10 nm de ancho con un conducto central de 4 nm. El tegumento es una estructura proteinacea amorfa situada por fuera de la cápside y por último se encuentra la envoltura, bicapa lipídica derivada de las membranas celulares que contiene las glicoproteínas (gps) codificadas por el virus. Por ser un virus con envoltura, SHV-1 es sensible a los solventes orgánicos, y al calor y a la tripsina en forma variable. La partícula viral completa mide alrededor de 150-180 nm (10), y presenta además proyecciones de la envoltura de 8-10 nm de largo. El peso molecular del virión es de 70×10^6 D ($0,12 \times 10^{-15}$ g DNA) y su densidad de flotación es de $1,278 \text{ g/cm}^3$ en CICs (6, 11).

Al poseer un rango tan amplio de huéspedes, SHV-1 puede replicar en muchos sustratos celulares, ya sea cultivos primarios o de línea, y presenta 2 tipos distintos de efecto citopatogénico característico: formación de sincicios y/o redondeamiento celular, muchas veces dependientes de las características de la cepa viral.

Proteínas y su participación en el ciclo replicativo

En el 18° Congreso Internacional de Herpesvirus llevado a cabo en Pittsburg, Pennsylvania EE.UU., en 1993, los investigadores coincidieron en unificar la nomenclatura de las gps de los *Alfaherpesvirinae*, tomando como patrón la denominación de las del Herpes simplex virus 1 (12). Así hoy se describen 11 gps del SHV-1, en algunos casos su antigua denominación figura entre paréntesis, y son las siguientes: gB (gII), gC (gIII), gD (gp50), gE (gI), gG (gX), gH, gI (gp63), gK, gL, gM y gN. Mientras que la gB se presenta como un complejo homodimérico, gE/gI, gH/gL y gM/gN lo hacen como heterodímeros. Todas estas gps forman parte de la envoltura viral excepto la gG la cual se produce en grandes cantidades durante la replicación y se libera al medio de cultivo de células infectadas (2, 10). Las gps esenciales para la infectividad viral son gB, gD y gH, gK y gL, observación importante a tener en cuenta en el momento de seleccionar un glicoproteína (gp) para la elaboración de vacunas modificadas por ingeniería genética (deletadas). La primera interacción del virus con la célula huésped es la adsorción, mediante la interacción de gC con el receptor heparan sulfato celular. Esta lábil unión se estabiliza por la interacción *a posteriori* de la gD

con otro receptor denominado HVEM (herpesvirus entry mediator). Para la fusión de la envoltura con la membrana celular, segunda etapa en el ciclo replicativo, son necesarias la gB, el complejo gH/gL, y la gD mientras que la gC, gK y el complejo gM/gN participan en forma secundaria en este proceso. El transporte intracelular está controlado por la gE/gI y este complejo junto con la gC controlan el egreso de las nuevas partículas virales. Las gps gB, complejo gE/gI, gH, gK, gL y gM participan en la difusión viral célula a célula. Además la gB, el complejo gE/gI y la gH actúan como determinantes de la neurovirulencia en cerdos. gG es producida y liberada en grandes cantidades por las células infectadas, pero aún no ha sido elucidada su función (2, 13).

Características antigénicas

Las gC y gD constituyen los mayores inmunógenos del SHV-1, y junto con gB, gE, gH y gL juegan un rol muy importante en inducir anticuerpos neutralizantes (AcN) independientes del complemento (C') en animales infectados (14, 15, 16).

La gC es el mayor blanco de las respuestas inmunes humoral y celular, tanto en animales infectados como vacunados. Diferentes estudios realizados mostraron que los anticuerpos (Ac) anti-gC representan la mayor porción de AcN en cerdos convalecientes (15). Además, gC es el mayor blanco para linfocitos citotóxicos (CD8+) y células T colaboradoras (CD4+) (17).

La gD es una de las gps más inmunogénicas. Los Ac dirigidos contra ella son más eficaces en neutralizar al SHV-1 sin la ayuda del C' (18), y pueden proteger a los cerdos contra el desafío posterior del SHV-1 al utilizar vacunas recombinantes que expresen gD o gC (17, 19).

La gB induce la producción de AcN en presencia o ausencia del C' (12). Algunos autores indican un rol inferior de gE en la inducción de AcN (15), mientras que otros consideran a la gE como el blanco más importante en la respuesta inmune protectora (20). La gG, al no ser un constituyente de la envoltura viral, no produce actividad neutralizante (9).

Patogenia

El SHV-1 es pantrópico y afecta a tejidos derivados de todas las capas embrionarias (21). La puerta de entrada del virus es el aparato respiratorio (3, 7), aunque experimentalmente la enfermedad puede reproducirse por todas las vías de inoculación (8). La replicación primaria del virus

ocurre en las células de la mucosa orofaríngea (3, 8), para luego acceder a las células del bulbo olfatorio donde sucede la segunda replicación. A las 18 h después de la exposición, el virus puede ser aislado del epitelio olfatorio y de las tonsilas y a las 24 h del bulbo olfatorio (7). La diseminación se realiza luego por los nervios trigémino y glosofaríngeo a través del axoplasma hacia la médula y protuberancia, de donde puede ser aislado a las 24 h posinfección (pi). En este período no existe viremia. Al mismo tiempo, las terminaciones nerviosas del trigémino en la cavidad oral y nasal lo transportan al ganglio de Gasser, situado en la protuberancia, provocando una intensa ganglioneuritis. En forma similar y paralela, el virus migra a través de las terminaciones nerviosas de las papilas linguales hacia el núcleo solitario de la médula (5).

Una vez alcanzado el sistema nervioso central (SNC), el virus se disemina rápidamente, pudiendo encontrarse al séptimo día pi, hasta en los segmentos lumbares y sacrales de la médula espinal (3). Al octavo día el virus no se detecta en el cerebro, coincidiendo con la aparición de AcN en la sangre (21). Conjuntamente, ocurre una infección de importancia secundaria en la mucosa nasoro-faríngea, el tracto respiratorio superior y los alvéolos pulmonares (7). No se observan grandes cambios en la fórmula leucocitaria, pero es frecuente la invasión de células parenquimatosas de diferentes órganos y del sistema linfático, por medio de los vasos linfáticos locales. El período de viremia es variable y puede relacionarse con cada cepa. Los leucocitos sanguíneos podrían ser otra vía de diseminación, ya que ha sido observada la presencia de virus en estas células (5, 8).

Signos clínicos y lesiones anatomopatológicas

La infección del cerdo por SHV-1 provoca abortos en las cerdas preñadas, viremias en los recién nacidos, encefalitis en los lechones y enfermedad respiratoria en los cerdos jóvenes y adultos (22). El período de incubación del SHV-1 en cerdos, oscila entre 1 y 11 días, siendo por lo general de 3 a 6 días en infecciones naturales (23); luego de la inoculación experimental este período suele ser más corto -2 días- (21). El índice de mortalidad llega al 100% en cerdos de menos de 2 semanas de edad, aproximadamente al 50% en cerdos de 3 semanas y disminuye a menos del 5% entre los 4 y 6 meses de vida (5, 8, 21, 23).

Los principales signos que se observan son respiratorios, nerviosos y reproductivos; sin em-

bargo, existen variaciones considerables en las manifestaciones clínicas según la virulencia y tropismo de la cepa infectante (21). Los cerdos infectados inmediatamente después del nacimiento muestran signos clínicos en los primeros 2 días presentando respiración dificultosa, fiebre que puede llegar hasta 41,5°C, sialorrea, anorexia, vómitos, diarrea, temblores, depresión, ataxia, nistagmo, convulsiones, coma y en general mueren antes de los 5 días de edad (23). En los adultos, la tasa de mortalidad no es elevada (2%) y predominan los signos respiratorios por sobre los nerviosos. Luego de un período de incubación de 2 o 3 días, comienzan con fiebre, tos y anorexia, seguidos de constipación, depresión, sialorrea y vómitos. Finalmente, pueden aparecer los signos nerviosos precediendo al coma y muerte en los casos fatales (7). El virus atraviesa la barrera transplacentaria e infecta a los fetos produciendo abortos, maceración, momificación fetal y resorción embrionaria (24). La secuela más importante de infección durante la gestación es la infertilidad temporaria o crónica, especialmente si los fetos son retenidos en el útero (7).

Cuando predominan los signos nerviosos, se observa un marcado aumento del líquido cefalorraquídeo, como así también congestión de las meninges, petequias en corteza y papilas renales, edema pulmonar, congestión nasal y faríngea, tonsilitis, faringitis y traqueítis (6, 7).

Las lesiones histopatológicas consisten en una meningoencefalitis no supurativa difusa y ganglioneuritis, caracterizada por necrosis neuronal, neuronofagia, gliosis perineuronal y manguitos perivasculares con predominio de células mononucleares -linfocitos-. Los cuerpos de inclusión (CI) intranucleares característicos: grandes, irregulares, eosinofílicos y separados de la membrana nuclear por un halo blanco, aparecen en neuronas y células gliales, como así también en las células linfáticas (6, 7, 8). Los nódulos linfáticos también son afectados, presentando hiperplasia, hemorragias e infiltración neutrofílica (6).

En los neonatos, se presentan pequeños focos de necrosis en el ámbito de hígado y bazo además de las lesiones características del SNC (24).

Las lesiones a nivel del aparato respiratorio se caracterizan por una marcada congestión y edema pulmonar, proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico y en raras ocasiones, necrosis de los septos alveolares. En las vías aéreas superiores, se observa necrosis superficial o profunda, con la formación de sincicios con CI

(6, 7). La presencia de estos CI es específica de la PR y por lo tanto es fácil distinguir las alteraciones de los pulmones de otras formas de neumonía de los cerdos (21).

Las lesiones placentarias en cerdas preñadas que han abortado por infección natural, consisten en placentitis necrosante y la existencia de CI intranucleares (21).

Respuesta inmune

Durante la infección primaria se desarrollan las primeras líneas de defensa de los mecanismos inespecíficos de reacción orgánica, representados por las células naturalmente asesinas (NK cells) e interferón. La inmunidad mediada por Ac se demuestra por la presencia de IgM e IgG en el suero entre 5 y 6 días pi; la primera alcanza su máximo nivel entre los días 9 y 10 y luego disminuye, y la segunda entre los días 10 y 15 para luego permanecer constante (25, 26). Los AcN aparecen a los 7 días pi y alcanzan su pico máximo en aproximadamente 2 a 3 semanas, permaneciendo luego por varios meses. La IgA en las mucosas nasal e intestinal, aunque con débil actividad neutralizante, tiene una vida media corta (27, 28).

La inmunidad celular es sumamente importante, los linfocitos T (LT) sensibilizados diferenciados en células inmunes específicas, efectoras o LT citotóxicos y LT de memoria, cumplen sus funciones de diferentes maneras. Por un lado, producen sustancias solubles denominadas linfoquinas, linfotoxinas e interferón, o bien producen lisis de las células que contienen en su superficie SHV-1 -citotoxicidad específica-. En presencia de Ac, también los linfocitos no sensibilizados, los macrófagos y los polimorfonucleares, pueden producir lisis en células con virus en su superficie. Este tipo de citólisis se conoce con el nombre de citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac (27). Además, por su efecto inmunosupresor, SHV-1 aumenta la severidad de las infecciones bacterianas (especialmente pulmonares) por *Pasteurella multocida* o *Streptococcus suis* (28).

Animales susceptibles y epizootiología

Las infecciones naturales ocurren en suinos, bovinos, ovinos, caprinos, caninos y felinos, en animales salvajes como rata, ratón, conejo, venado y zorro y experimentalmente en muchas especies incluidas las aves (6). Los cerdos y posiblemente los roedores son los huéspedes primarios del virus (21). Si bien se han comunicado infecciones en humanos, no hay información suficiente como para considerarla de importancia en sa-

lud pública (5). Por el contrario, otros autores sostienen que los únicos huéspedes excluidos son los primates (17).

La epizootiología del SHV-1 no se conoce completamente, aunque el cerdo es considerado huésped natural y el principal reservorio del virus (6). Un hecho importante a tener en cuenta es la mayor resistencia que ofrece el cerdo a la infección en comparación con otros animales domésticos, observación que intenta explicar de que manera se perpetúa el virus, ya que el cerdo adulto difícilmente sucumbe a la enfermedad (4, 7).

Algunos investigadores sugieren que el cerdo que actúa como portador es la mayor fuente de infección, sin embargo, se han observado epizootias en piaras cerradas y en estos casos, probablemente la fuente de contaminación hayan sido otros animales mamíferos -domésticos o salvajes- o aves (6). Inclusive, la enfermedad puede producirse conjuntamente en cerdos y otros animales domésticos de la misma granja (21). Otras fuentes de infección posibles serían: atmósfera, estiércol, aguas servidas, suelo y fomites, así como carnes, ganglios linfáticos, médula ósea, vísceras y carcasas contaminadas (6, 7, 21), y a través de secreciones nasales, orofaríngeas, vaginales, prepuciales, leche y orina (4, 23). La sensibilidad a la infección depende de factores tales como: virulencia de la cepa, concentración viral, vías de penetración, especie, edad y estado del animal (23). El estado de portador o 'carrier' es considerado la mayor fuente de infección en piaras debido al fenómeno de latencia, propiedad de los herpesvirus. El virus que permanece en estado latente, lo hace en un tejido específico sin producir manifestación clínica, replicación viral o destrucción celular. Debido a un estímulo, el virus en estado latente, localizado en una célula -generalmente nerviosa- comienza a replicarse y la progenie se dirige por el axón hacia el sitio de infección inicial donde se replica y transmite a los demás animales a través de secreciones. Este modo de transmisión demuestra que la latencia viral juega un rol importante para la perpetuación de los herpesvirus en la naturaleza (1, 23). La reactivación viral está estimulada por muchos mecanismos: estrés, parto, transporte, escasez de alimentos, sobreinfección por otro virus, cambio de hábitat, inmunodepresión (5, 10), exposición a radiaciones UV y fiebre (9). Además de la inmunodepresión, la reactivación puede ser inducida por efecto directo de estímulos en las células latentemente infectadas, o por la combinación de ambos (22).

Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas se basan en la

detección directa del virus (por microscopía electrónica, por aislamiento e identificación del agente), por la detección de antígenos (Ags) virales empleando técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia (29) y por detección del DNA viral por amplificación (PCR) (30, 31, 32) o hibridización (33, 34, 35). Indirectamente, se puede analizar la infección viral por detección de Ac circulantes empleando numerosas técnicas, entre las que se destacan en la actualidad: prueba de ELISA (36) y sus distintas variantes, de bloqueo (37), ELISA para detectar Ags virales en tejidos (38), dot-ELISA (39); virus neutralización (40) y pruebas de látex (41).

Situación en el mundo

La EA ha sido descrita en: Europa, Rusia, América Central y del Sur, Estados Unidos, Nueva Zelanda, Taiwán, Sudeste de Asia, Irán, India, Norte de África y Japón, mientras que Australia, Canadá y Noruega están libres de EA (7, 23, 42, 43).

Cada país adopta su estrategia de acuerdo a diversos factores. Uno de los coincidentes es el uso de vacunas producidas por técnicas de DNA recombinante, que carecen de un gen para la expresión de una gp (vacunas deleteadas). Mediante el uso de pruebas de ELISA diferenciales, se pueden distinguir animales vacunados, los cuales responden sólo a los Ags incluidos en la vacuna, de los naturalmente infectados, que lo hacen a todos los Ags del virus. Algunos utilizan vacunas inactivadas y otras modificadas, pero la gran mayoría aplica vacunas gE negativas. La correcta vacunación junto con una adecuada técnica serológica y la eliminación de animales seropositivos por infección natural, constituye una estrategia rápida y efectiva para erradicar la EA, aunque es drástica y más costosa (44).

Durante la última década muchos países realizaron considerables esfuerzos para controlar y erradicar la EA. De acuerdo a la experiencia adquirida por diferentes países es conveniente la vacunación masiva con vacunas deleteadas (en cabañas y animales de engorde) cuando son elevadas la prevalencia y la densidad porcina, aunque no es suficiente para erradicar la infección. Es necesario además, la identificación, estado serológico y eliminación de cerdos seropositivos. Por el contrario, es aconsejable en regiones con baja densidad porcina y baja prevalencia de EA, evaluar la presencia de reactores positivos y su remoción sin necesidad de vacunación. Este método es más económico y resultó eficiente en Dinamarca, Suecia y algunas regiones de Francia (45).

Los datos más recientes son los obtenidos en el III Simposio Internacional de EA, llevado a cabo en Francia en junio de 1999. Allí se expusieron datos interesantes en lo concerniente al plan de erradicación de la EA sobre todo en los países europeos. Al respecto, se informa que la Unión Europea ha dividido su territorio en 3 áreas:

a.- Sin EA: en abril de 1999, 7 miembros de la Unión eran libres de EA: los territorios completos de Austria, Dinamarca, Finlandia y Suecia y grandes áreas de Francia (55 departamentos), Alemania (6 departamentos) y Reino Unido (Inglaterra, Escocia y Gales). Estas zonas involucran un 25% del total de cerdos de la Unión Europea.

b.- Areas con programas de erradicación en ejecución y

c.- Areas sin control oficial de EA (44, 46). Como ejemplos podemos citar los siguientes : Suecia, comenzó a aplicar un plan de erradicación en 1991, y en diciembre de 1996 este país fue declarado libre de EA con vacunación y eliminación de seropositivos (47). En 1996 la EA fue eficientemente erradicada de la zona noroeste de Alemania, mediante el uso de vacunas gE negativas modificadas y eliminación de animales enfermos. Se espera erradicar la EA a fin del 2000 (48, 49). En Francia, la vacunación con gE negativa inactivada fue muy efectiva en el programa de erradicación (44). Nunca se informó la presencia de EA en Finlandia, aunque desde 1993 se realiza anualmente un rastreo serológico de 12.000 a 15.000 animales y los resultados continúan negativos. Finlandia fue oficialmente declarada libre de EA en 1994 (50). En Italia el plan obligatorio de control de EA comenzó en 1997, se basa en la detección de reactores positivos y la vacunación con gE negativa inactivada (51).

En Europa oriental fueron declarados países libres de EA: la República Checa en 1988, Estonia en 1994, Eslovenia en 1996 y Latvia (único plan con vacunación) en 1997 (52).

En EE.UU. la erradicación oficial comenzó en 1989. En junio de 1999, 32 estados eran libres de EA (53).

Prevención y control en la argentina

En 1978, Ambroggi y colaboradores (54) diagnosticaron por primera vez la EA en Argentina y lograron el aislamiento del agente causal. A partir de ese año, los brotes de EA ocurrieron, primero en las zonas de mayor producción porcina del país, para luego extenderse a otras regiones de menor intensidad de producción (55, 56, 57). Si bien existen datos de prevalencia desde 1988, las autoridades nacionales se abocaron durante 1995 a

recabar información para poder establecer pautas para el control de la EA en nuestro país. Luego de sucesivas reuniones con expertos y productores, se llegó a establecer en la primera etapa un plan de saneamiento que en 1996 quedó plasmado en la Resolución N°510/96 (58). Básicamente es un programa de control de EA, que consiste en la detección serológica de animales positivos, los cuales son segregados o enviados a faena. Por tal motivo, se habilitaron laboratorios para la realización de las pruebas de látex y ELISA, consideradas más sensibles para certificación. En esta primera etapa no se autorizó el uso de vacunas, pero sí se contempló hacerlo con vacunas deleteadas, lo que permite distinguir animales naturalmente infectados de vacunados mediante el uso de test de ELISA diferencial. Se realiza un resumen de los puntos fundamentales de la resolución 510/96 y a continuación de la Colectiva DiNSA-SENASA N°98/98 (59). Ambas resoluciones continúan en vigencia.

RESOLUCIÓN 510/96. ANEXO I: NORMAS PARA LA CERTIFICACIÓN, SANEAMIENTO Y ERRADICACIÓN DE LA EA EN ESTABLECIMIENTOS TENEDORES DE PORCINOS

Se establecen las siguientes categorías de establecimientos:

- a) Establecimiento libre de EA sin vacunación
Es todo establecimiento que cumple con los siguientes requisitos:
 - 1.- Está inscripto en el registro *ad hoc* de la Gerencia de Luchas Sanitarias (GELSA)
 - 2.- Tiene asignado un médico veterinario acreditado por el SENASA, como responsable de la vigilancia epidemiológica de la EA
 - 3.- Ha obtenido su certificación inicial testeando con las pruebas diagnósticas, test de látex o test de ELISA, aprobadas por el GELAB del SENASA a la totalidad de animales mayores de 6 meses, y a un 20% adicional sobre el total de la muestra, de animales menores de 6 meses. Las pruebas fueron realizadas en un Laboratorio de Red acreditado por SENASA con resultados totalmente negativos correspondientes a 2 sangrados con un intervalo mínimo de 30 días entre ellos.
 - 4.- Para mantener la acreditación se le realizarán cuatrimestralmente pruebas diagnósticas aprobadas por el GELAB del SENASA a un 25% de los animales mayores de 6 meses, las que deberán arrojar resultado negativo. Se debe incluir un 20% sobre el total de la muestra de animales menores de 4-6 meses.
 - 5.- Ingresan al establecimiento exclusivamente animales provenientes de establecimientos certificados como libres.
 - 6.- Los cerdos no mantienen contacto con otros cerdos
 - 7.- La totalidad de animales mayores de 6 meses deberán estar identificados mediante enumeración o código individual con muescas, tatuaje u otro sistema

reconocidamente apto para tal fin.

b) Establecimiento libre de la EA con vacunación

1.- ídem al punto a)

2.- ídem al punto a)

3.- Ha obtenido su certificación inicial testeando con las pruebas diagnósticas ELISA diferencial (gI, gE) aprobadas por el GELAB del SENASA a la totalidad de animales mayores de 6 meses, y a un 20% adicional sobre el total de la muestra, de animales menores de 6 meses. Las pruebas fueron realizadas en un Laboratorio de Red acreditado por SENASA con resultados totalmente negativos correspondientes a 2 sangrados con un intervalo mínimo de 30 días entre ellos.

4. - Para mantener la acreditación se le realizarán cuatrimestralmente pruebas diagnósticas aprobadas por el GELAB del SENASA a un 25% de los animales mayores de 6 meses, las que deberán arrojar resultado negativo. Se debe incluir un 20% de la descendencia, sobre el total de la muestra a animales a partir de los 4 meses que van a la venta.

5. - ídem al punto a)

6. - ídem al punto a)

7. - ídem al punto a)

8. - La vacunación se realiza con vacunas deleteadas gI, gE negativas, autorizadas por el GELAB del SENASA.

c) Establecimiento en saneamiento con vacunación:

Es todo establecimiento en el que, habiéndose detectado la EA, se aplica un plan de saneamiento que incluye la aplicación de la vacuna deleteada gI, gE negativa, aprobada por el GELAB del SENASA y bajo supervisión de un médico veterinario acreditado por el SENASA.

d) Establecimiento en saneamiento sin vacunación:

Un establecimiento en saneamiento sin vacunación es todo en el que, habiéndose detectado la EA, se aplica un plan de saneamiento que no incluye la aplicación de la vacuna contra la EA, bajo supervisión de un médico veterinario acreditado por el SENASA.

e) Plan de saneamiento: puede incluir las siguientes medidas:

Ø Segregación de animales positivos a pruebas diagnósticas aprobadas por el GELAB del SENASA

Ø Segregación de los destetes en instalaciones aisladas de las que albergan a reproductores

Ø Despoblación del establecimiento mediante el envío a faena

Ø Medidas de aislamiento y bioseguridad

Ø Vacunación con vacunas gI, gE negativas, autorizadas por el GELAB del SENASA

COLECTIVA DE VACUNACIÓN 98/98

Sobre la base de la resolución 510/96 está autorizada en forma voluntaria por parte de los productores, la vacunación contra EA la cual debe estar indicada y aplicada por el veterinario acreditado. La oficina local del SENASA deberá llevar un registro de dichas vacunaciones. Se aconseja vacunar a todos los cerdos mayores de 60 días de edad cuando son hijos de madres vacunadas. Si son hijos de madres no vacunadas,

se vacunarán a partir de los 30 días de edad. En ambos casos se debe revacunar entre los 30 y 50 días siguientes. Estos animales luego recibirán una dosis de vacuna cada 6 meses, mientras permanezca en el establecimiento o predio. Esto es válido para todas las categorías de animales, sean hembras gestantes, recién paridas o en lactancia. Todos los animales de producción propia que ingresan a la población mayores de 60 días, se los vacunará y revacunarán según lo anteriormente indicado. Los animales que ingresen de otro establecimiento, mayores de 60 días y que no estén vacunados contra EA, deberán ser vacunados y revacunados con 30 a 50 días de intervalo, previo a su ingreso a la piara en origen o en lazareto propio. Para asegurar el éxito del programa de vacunación es necesario cumplir con las siguientes pautas:

Ø La inmunidad obtenida con la vacunación cuando se aplican las dos dosis con 30 a 50 días de intervalo dura 6 meses. No prolongar más de 6 meses en intervalo entre vacunaciones.

Ø Vacunar a todos los animales mayores de 60 días de las distintas categorías. No deben convivir animales sin vacunar junto a animales vacunados.

Ø Vacunar en origen o lazareto propio con dos dosis de vacuna con 30 a 50 días de intervalo, previo al ingreso a una piara sometida a vacunación.

Ø No suspender por ninguna causa el plan de vacunación hasta la erradicación de la EA, la cual podrá establecerse por ELISA diferencial, a partir de los dos años de iniciada la vacunación y sin aparición de casos clínicos.

Comentarios

De acuerdo a los datos suministrados por el SENASA (Molfese, comunicación personal), durante 1998 se certificaron libres de EA 48 cabañas, número que se incrementó a 107 durante 1999. Se espera incrementar el número de criaderos comerciales libres, ya que si bien la situación actual no es la más favorable, el productor puede seleccionar su estrategia de erradicación acorde a su situación, dentro de las estrategias oficiales propuestas. De acuerdo a los planes seguidos en Europa, estos modelos dan muy buenos resultados, siempre y cuando se realicen correctamente. Si un productor opta por la vacunación para controlar la EA, debe seguir haciéndolo hasta que la misma sea erradicada. Debería realizarse un balance adecuado entre el costo de la vacunación vs. costo de la despoblación/segregación, para poder optar por lo más rentable. El veterinario acreditado juega un rol muy importante en esta decisión, así como los veterinarios zonales del SENASA, quienes deben estar actualizados y en permanente comunicación con las oficinas centrales, a fin de comunicar la existencia de focos, número de vacunaciones y permanencia de la categoría de libres.

Bibliografía

1. Roizman B, Batterson W. Herpesviruses and their replication En: *Virology Ed. Fields BN et al*, Raven Press, New York, USA, 1985; 497-526.
2. Mettenleiter TC. Aujeszky's Disease (pseudorabies) virus: the virus and molecular pathogenesis – State of the art, June 1999. *Vet Res* 2000; 31: 99-115.
3. Fondevila N. Enfermedad de Aujeszky: etiología, patogénesis y diagnóstico. Memorias de la Universidad Nacional de Río Cuarto. Jornadas de Actualización porcina. Enfermedades Infecciosas, 23 al 25 de septiembre de 1982, 68-76.
4. Pianovi C. Enfermedad de Aujeszky -epidemiología y control-. Memorias de la Universidad Nacional de Río Cuarto. Jornadas de Actualización Porcina. Enfermedades Infecciosas, 23-25 de septiembre de 1982, 77-84.
5. Crandell RA. Selected Animal Herpesviruses: new concepts and technologies. *Adv in Vet Sci and Comp Med* 1985; 29: 281-327.
6. Nara PL. Porcine Herpesvirus 1. En: *Comparative Pathobiology of Viral diseases*. Vol 1 Ed. Olsen RD. *et al*, CRC Press, Boca Ratón, Florida, USA, 1985; 89-113.
7. Kluge J, Beran G, Hill H, Platt K. Pseudorabies (Aujeszky's Disease). En: *Diseases of swine*. 7ª edición Eds. Leman AD, Straw BE, Mengeling WL, D'allaire S, Taylor DJ, Iowa State University Press, Ames IA, USA, 1993; 312-323.
8. Lee YS, Wilson MR. A review of Pseudorabies (Aujeszky's Disease) in Pigs. *Can Vet J* 1979; 20: 65-69.
9. Mettenleiter TC. Molecular biology of Pseudorabies (Aujeszky's Disease) virus. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 151-163.
10. Ben-Porat T, Kaplan AS. Molecular biology of Pseudorabies virus. En: *The Herpesviruses*. Vol III Ed: Roizman B., Plenum Press, New York, USA, 1985; 105-173.
11. Gentry GA, Randall CC. The physical and chemical properties of the herpesviruses. En: *The Herpesviruses*, Ed. Kaplan AS, Academic Press Inc. New York, USA, 1973; 45-92.
12. Mettenleiter TC. Review: Pseudorabies (Aujeszky's disease virus) state of the art. *Acta Vet Hung* 1994; 42: 153-177.
13. Nauwynck H, Favoreel H, Pensaert M. Functions of viral glycoproteins in the pathogenesis of Aujeszky's Disease virus in pigs. *Vet Res* 2000; 31: 116.
14. Klupp B, Baumeister J, Karger A, Visser N, Mettenleiter T. Identification and characterization of a novel structural glycoprotein in Pseudorabies virus, gL. *J Virol* 1994; 68: 3868-3878.
15. Ben-Porat T, Demarchi J, Lomniczi B, Kaplan A. Role of glycoproteins of Pseudorabies virus in eliciting neutralizing antibodies. *Virology* 1986; 154: 325-334.
16. Eloit M, Vannier P, Hutet E, Fournier A. Correlation between gI, gII, gIII and gp 50 antibodies and virus excretion in vaccinated pigs infected with Pseudorabies virus. *Arch Virol* 1992; 123: 135-143.
17. Zuckermann F. Aujeszky's Disease: opportunities and challenges. *Vet Res* 2000; 31: 121-131.
18. Eloit M, Fargeaud D, L'haridon RI, Toma B. Identification of the Pseudorabies virus glycoprotein gp50 as a major target of neutralizing antibodies. *Arch Virol* 1988; 99: 45-56.
19. Marchioli CC, Yancey RJ, Petrovskis EA, Timminis JG, Post LE. Evaluation of Pseudorabies virus glycoprotein gp 50 as a vaccine for Aujeszky's Disease in mice and swine: expression by vaccine virus and chinese hamster ovary cells. *J Virol* 1987; 61: 3977-3982.
20. Wardley RC, Post LE. The use of the gX-deleted vaccine PRVTKgX-1 in the control of Aujeszky's Disease. En: *Vaccination and control of Aujeszky's Disease*. Vol 49. Ed. Van Oirschot JT.; Dordrecht Kluwer Academic Publications, Germany, 1989; 13-25.
21. Blood DC, Henderson JA, Radostits OM. *Medicina Veterinaria*. 6ta edición, Editorial Interamericana, México, 1988; 898-902.
22. Thiry E, Dubuisson J, Pastoret P. Patogenia, latencia y reactivación de las infecciones provocadas por Herpesvirus. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 1986; 5: 829-836.
23. Wittmann G. La enfermedad de Aujeszky. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 1986; 5: 995-1009.
24. Thacker BJ, Gonzalez PL. Infectious reproductive diseases in swine. *Compendium on Continuing education for the practicing veterinarian* 1988; 10: 669-679.
25. Martin S, Wardley RC, Donaldson AJ. Serological response of pigs infected with Aujeszky's Disease virus. *Res Vet Sci* 1983 ; 35: 227-233.
26. Rodak L, Smid B, Valicek L, Jurak E. Four layer enzyme immunoassay (EIA) detection of differences in IgG, IgM and IgA antibody response to Aujeszky's Disease virus in infected and vaccinated pigs. *Vet Microbiol* 1987; 13: 121-133.
27. Baskerville, A. Cellular immunity in Aujeszky's Disease. En: *Aujeszky's Disease*. Cur. Top. Vet. Med. Anim. Sci. Vol 17, Eds Wittmann G, Hall SA, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, The Netherlands, 1982; 99-106.
28. Chinsakchai S, Molitor T. Immunobiology of Pseudorabies virus infection in swine. *Vet Immun and Immunopathol* 1994; 43: 107-116.
29. Meyling A, Bitsch V. The diagnosis of Pseudorabies by the fluorescent antibody technique. *Acta Vet Scand* 1967; 8: 360.
30. Jestin A, Foulon T, Pertiuset B, Blanchard P, Labourdet M. Rapid detection of Pseudorabies virus genome sequences in biological samples from infected

pigs using polymerase chain reaction DNA amplification. *Vet Microbiol* 1990; 23: 317-328.

31. Galeota Wheeler J, Osorio F. Investigation of sites of Pseudorabies virus latency using PCR. *Am. J. Vet Res* 1991; 52: 1799-1803.

32. Cheung A. Investigation of Pseudorabies virus DNA and RNA in trigeminal ganglia and tonsil tissues of latency infected swine. *Am J Vet Res* 1995; 56: 45-50.

33. Gutekunst DE. Latent Pseudorabies virus infection in swine detected by RNA-DNA hybridization. *Am J Vet Res* 1979; 40: 1568-1572.

34. Rziha Hj, Doller Pc, Wittmann G. Detection of Aujeszky's Disease virus and viral DNA in tissues of latently infected pigs. En: *Aujeszky's Disease. Curr. Top. Vet. Med. Anim. Sci. Vol 17* Eds. Wittmann G, Hall SA, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, The Netherlands, 1982; 205-210.

35. Belak S, Rockborn G, Wierup M, Belak K, Berg M, Linne T. Aujeszky's Disease in pigs diagnosed by a simple method of nucleic acid hybridization. *J Vet Med B* 1987; 34: 519-529.

36. Snyder MI, Stewart WC. Application of an enzyme labelled antibody test in pseudorabies. *Proc Ann Meet Amm Assoc Vet Lab Diag* 1977; 20: 17-32.

37. Sorensen Kj, Lei Jc. Aujeszky's Disease: blocking ELISA for the detection of serum antibodies. *J Virol Meth* 1986; 13: 171-181.

38. Qvist P, Meyling A, Hoff-Jorgensen R. Detection by enzyme linked immunosorbent assay of Aujeszky's Disease virus in tissues of infected pigs. *J Clin Microb* 1990; 28: 383-383.

39. Afshar A, Wright PF, Dulac GC. Dot-enzyme immunoassay for visual detection of antibodies to Pseudorabies virus in swine serum. *J Clin Microbiol* 1986 ; 23: 563-567.

40. Bistch V, EkildseN M. (1982) Complement-dependent neutralization of Aujeszky's Disease virus by antibody. En: *Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science 17*. Eds Wittmann G, Hall SA, Martinus Nijhoff, The Hague, the Netherlands, 1982; 41-49.

41. Dorsett PP. Latex agglutination test of pseudorabies virus antibody detection. *Proc. Livestock Conserv. Instituute* 1986; 143-146.

42. Burgess GW, Stevenson BJ, Buddle JR. Demonstration of a herpesvirus from piglets with lesions of Aujeszky's Disease in New Zealand. *N Z Vet J* 1976; 24 : 214.

43. Kavanagh NT. Aujeszky's Disease in an Irish pig practice: incidence, trends and response to vaccination. *Vet Rec* 1986; 118: 481.

44. Pensaert M, Morrison RB. Challenges of the final strategies of the Aujeszky's disease eradication program. *Vet Res* 2000; 31 : 141-145.

45. Vannier P. Infectious causes of abortion in swine. *Reprod Dom Anim* 1999; 34: 367-376.

46. Westergaard JM. Aujeszky's Disease: The position of the European Commission and regulation perspectives. *Vet Res* 2000; 31: 159-160.

47. Robertsson Ja, Wierup M. The eradication of Aujeszky's Disease from pig production in Sweden. *Vet Res* 2000; 31: 153.

48. Batza HJ. Eradication of Aujeszky's Disease (AD) en Germany. *Proceedings of the Third International Symposium of PRRS and Aujeszky's Disease, June 21 to 24 1999*; 385-386.

49. Ohlinger Vf, Pesch S, Hense I. Non-vaccinated subpopulations play a major role in reinfections during eradication program based on regular vaccination against Aujeszky's disease virus. *Vet. Res.* 2000; 31: 147.

50. Veijalainen PM, Tapiovaara H. No Aujeszky's Disease or PRRS in Finland. *Vet. Res.* 2000; 31: 153.

51. Zanardi G, Tamba M, Macchi C, Alborali L, Guadagnini P. Evaluation of Italian Aujeszky's Disease control programme in two regions of northern Italy in 1997. *Vet. Res.* 2000; 31: 154-155.

52. Medveczky I. Current epizootiological status of the Eastern European countries for Aujeszky's Disease. *Vet Res* 2000; 31 : 155-156.

53. Taft AC. The eradication of Aujeszky's disease in the United States. *Vet Res* 2000; 31: 157-158.

54. Ambrogi A, Giraudo J, Busso J, Bianco B, Bagnat E, Segura De Aramburu M, Ramos B, Ceriatti S. Primer diagnóstico de la Enfermedad de Aujeszky en cerdos en la República Argentina. *Gac Vet* 1981; 43: 58-64.

55. Davido M. Enfermedad de Aujeszky en el sur de la provincia de Córdoba. *Gac. Vet.* 1981; 44: 291-296.

56. Sager RI, Rossanigo CE, Vazquez R, Avila Jd, Fondevila N. Enfermedad de Aujeszky en cerdos en Villa Mercedes (San Luis) Argentina. *Rev Med Vet* 1984; 65: 86-89.

57. Echeverria MG, Nosetto EO, Petrucelli MA, Gimeno EJ, Etcheverrigaray ME. Ocurrencia y diagnóstico de la Enfermedad de Aujeszky en la zonas de Chañar La-deado y Saladillo. *Vet Arg* 1991; VIII: 252-257.

58. SENASA Resolución 510/96, 1996.

59. SENASA Resolución colectiva de vacunación 98/98, 1998.