

Foro Porcino Pfizer
Marzo 2008

Nuevos conocimientos en
Mycoplasma
hyopneumoniae

Maria Pieters
Universidad de Minnesota

En esta presentación...

- Etiología
- Patogénesis y Virulencia
- Inmunidad
- Epidemiología
- Control
- Erradicación

Etiología

Clasificación Científica

Kingdom Bacteria

Division: Firmicutes

Class: Mollicutes

Order: Mycoplasmatales

Family: Mycoplasmataceae

Genus: *Mycoplasma*

Mycoplasma hyopneumoniae

Maré and Switzer, 1965

Goodwin *et al.*, 1965

Otros Mycoplasmas en cerdos

M. hyorhinis

M. hyosynoviae

M. flocculare

M. suis

M. suis

M. hyopharyngis

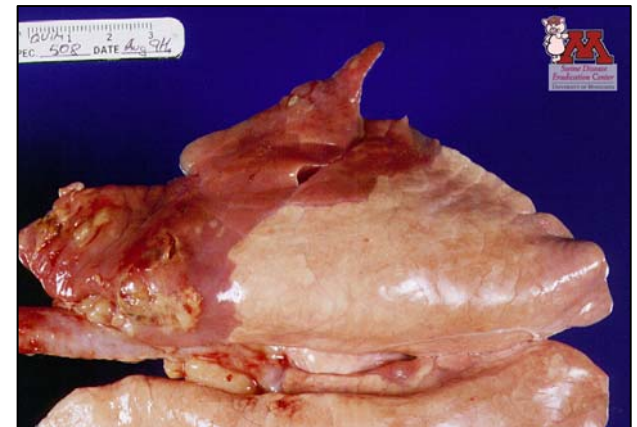
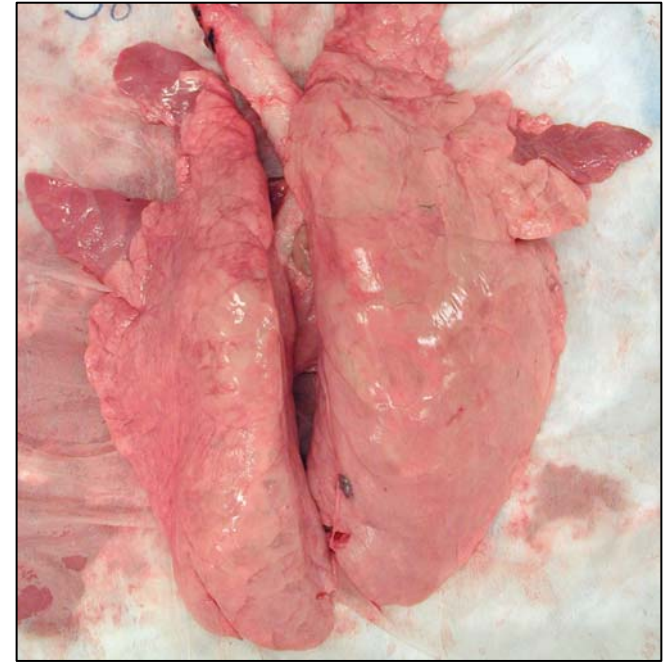
M. hyoarthrinosa

M. hyogenitalium

Eperythrozoon suis

M. hyopneumoniae

- Neumonía Enzoótica
- PRDC
- Asociaciones con otros agentes:
 - Bacterianos y/o Virales
 - Pasteurella multocida* – PRRSv
 - APP – Aujeszky - PPC



M. hyopneumoniae es una bacteria muy pequeña



M. hyopneumoniae

(200-500nm)

E. coli: 1uM

PRRSv: 50nm

Sequenciación de genoma completo:

3 diferentes cepas

Patogénesis

- **Componente Mecánico**
- **Componente Inmune**

Componente Mecánico

- Adhesión específica a la punta de los cilios del epitelio respiratorio
- Proteína de superficie de 97 KD (P97)
 - Unica proteína involucrada en el proceso?
 - Variación antigénica
- En condiciones naturales no invade al huésped
- Marcador antigénico?
- Aumento de la concentración de Ca intracelular

Respuesta Inmuno-mediada

- Células B y T
- Macrófagos
- Citokinas proinflamatorias



Respuesta inmune: Produce o contiene ?

Variabilidad entre cepas

- Pruebas de Inhibición Metabólica
- Digestión por Enzimas de Restricción
- PCR
- Perfil de Proteínas Totales
- Tamaño de los productos de PCR
- MLST
- **Presentación de la Enfermedad:**
 - Campo
 - Experimental

Inmunidad a *M. hyopneumoniae*

- Inmunidad Pasiva:
 - Papel de la inmunidad materna

- Inmunidad Activa:
 - Natural - Infección
 - Artificial - Vacunación

Inmunidad materna en el cerdo

- Placenta Epiteliocorial
No hay inmunidad transplacentaria
- Lechón es “vírgen” inmunológicamente
Inmaduro, pero no incompetente
- El lechón debe recibir inmunidad materna para sobrevivir los retos antigénicos en las primeras semanas de vida

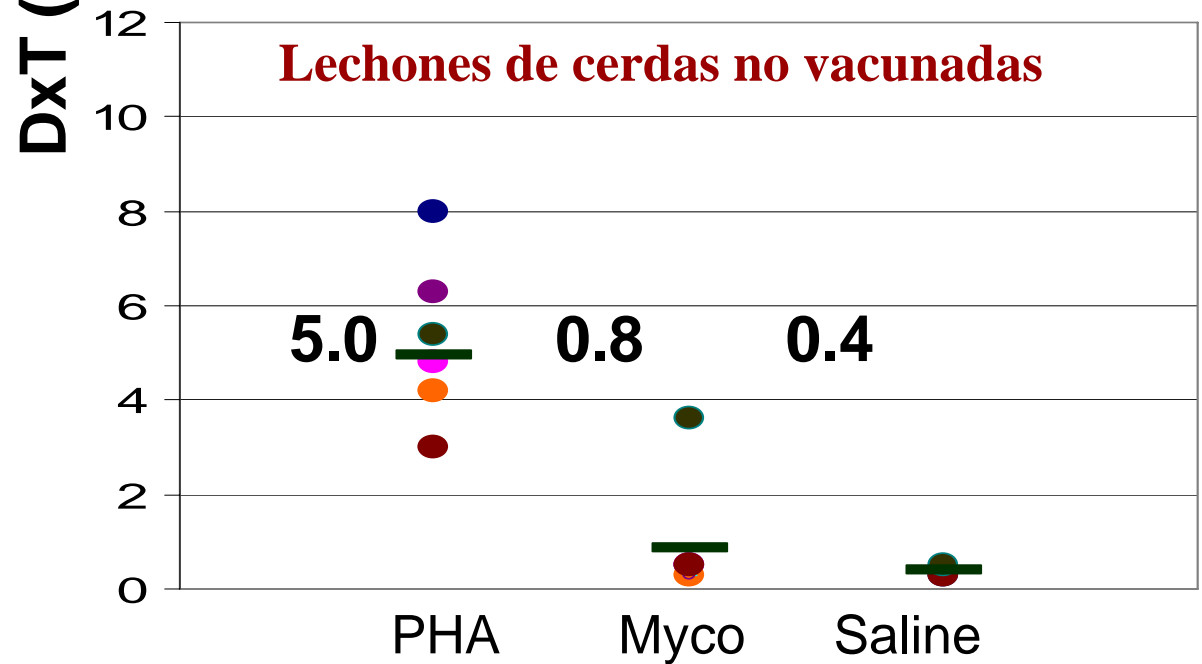
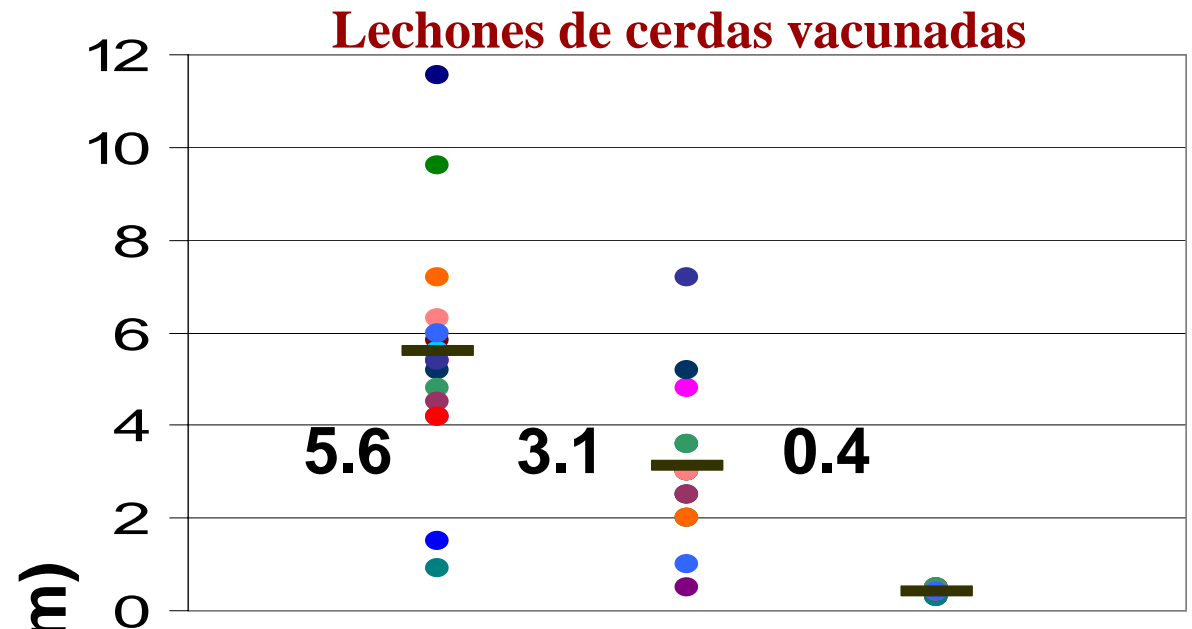
Contenido de la leche materna



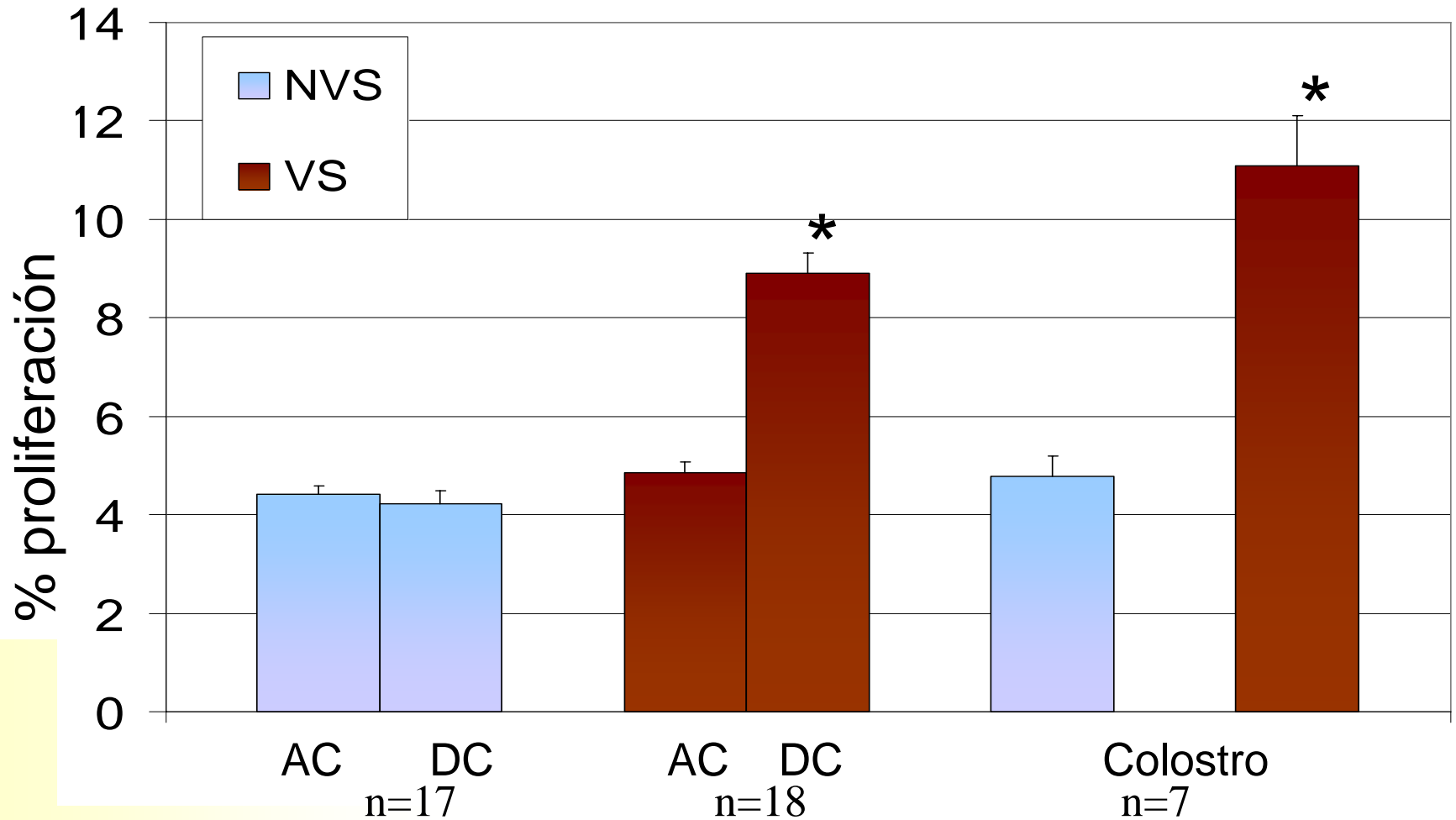
Calostro
Leche

- Inmunoglobulinas
- Leukocitos
- Células epiteliales
- Acidos grasos
- Enzimas
- Factores de crec.
- Proteinas
- Citokinas
- Hormonas
- Inmuno
moduladores

DTH en lechones



Proliferación específica a *M. hyopneumoniae*



Inmunidad Activa

- Inmunidad a *M hyopneumoniae* será detectada en un período de tiempo **variable** tras la infección natural
- En condiciones controladas se puede medir al menos dos semanas post-infección

Inmunidad a *M. hyopneumoniae*

Varios estudios han demostrado que la inmunidad celular es importante en la respuesta a *M. hyopneumoniae*

- DTH (Roberts, 1973; Adegboye, 1978)
- Proliferación y producción de IFN-g (Thacker et al, 2000)
- Cerdos Tymectomizados mostraron diseminación extrapulmonar de Mycoplasma (Tajima et al, 1983)

Anticuerpos

- Ampliamente utilizados para medir:
 - Duración de la inmunidad materna
 - Momento de la infección
- Es difícil estimar el tiempo de infección, debido a la variabilidad del tiempo para la seroconversión (2-8 semanas)
 - Parece estar relacionado a la dosis infectiva

Inmunidad a *M. hyopneumoniae*

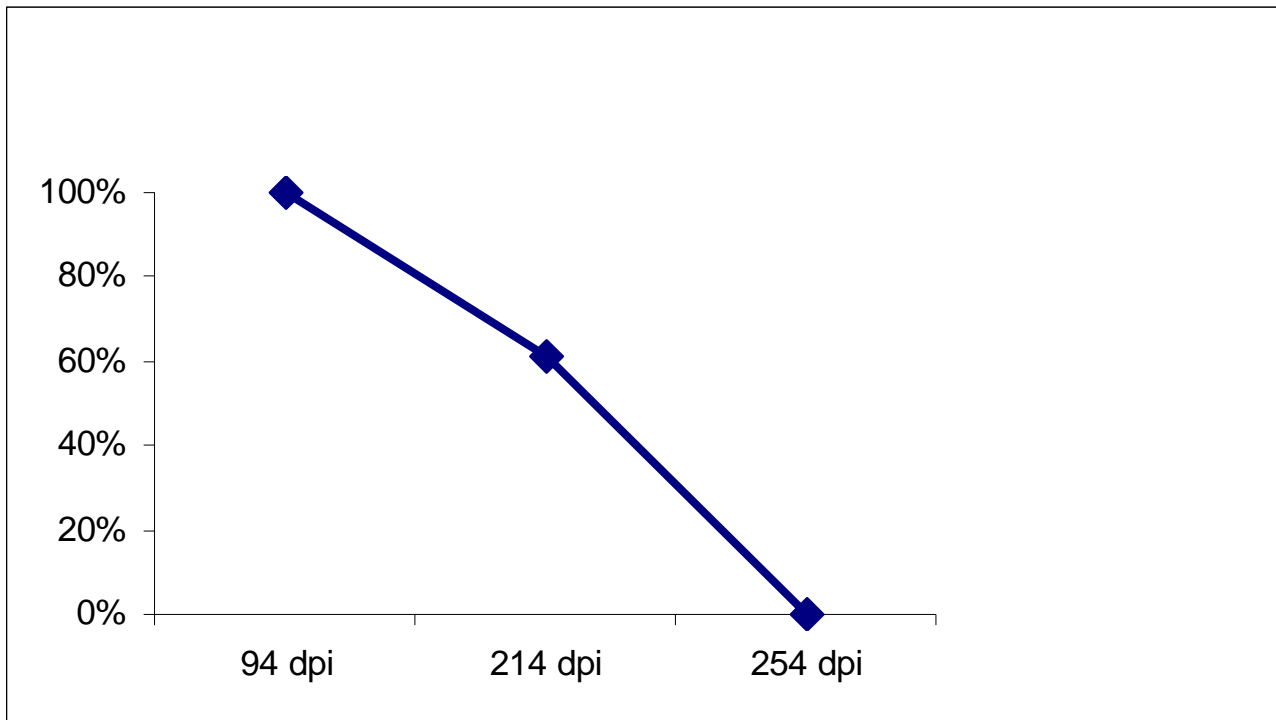
- No es totalmente entendida
- Mycoplasma no es invasivo
- Pneumonía es más que todo una respuesta inmune del agente
- Anticuerpos pueden neutralizar algunos antígenos solubles que desencadenan esta respuesta
- Inmunidad celular parece jugar un papel importante

Epidemiología de *M. hyopneumoniae*

La persistencia y transmisión de *M. hyopneumoniae* es importante

- Programas de Erradicación:
 - Despoblación Parcial
 - Cerrado de Granja
- Introducción de hembras negativas

Persistencia de *M. hyopneumoniae* en animales adultos



254 dpi

No detectable

- Nested-PCR
- Histopathología
- Lesión pulmonar
- MEB

Introducción de Reemplazos

Disminuyendo o interrumpiendo la
transmisión de tipo horizontal

Susceptibles

Protección

Vacunas y/o antibióticos

Infectantes

Reducción de la excreción

Intensidad

Duración

Dinámica de infección

Transmisión de la madre al lechón

Infección del lechón ocurre después del nacimiento, durante el período de **lactación**

- Cuántos cerdos se infectan en una camada?
- Relación entre status de la hembra y colonización
- Efecto de paridad
- Vacunación
- Medicación – madre o lechón ?
- Factores de riesgo ?
- Transferencia de inmunidad materna:
 - Anticuerpos
 - Células

Prevalencia al destete

	Lechones muestreados	Lechones positivos	Prevalencia
Jóvenes	176	59	32.76 ^a
Intermedias	132	28	23.04 ^b
Viejas	120	24	20.4 ^b

Fano et al., 2005

Impacto de la transmisión madre-lechón en la severidad de la enfermedad en animales de engorde

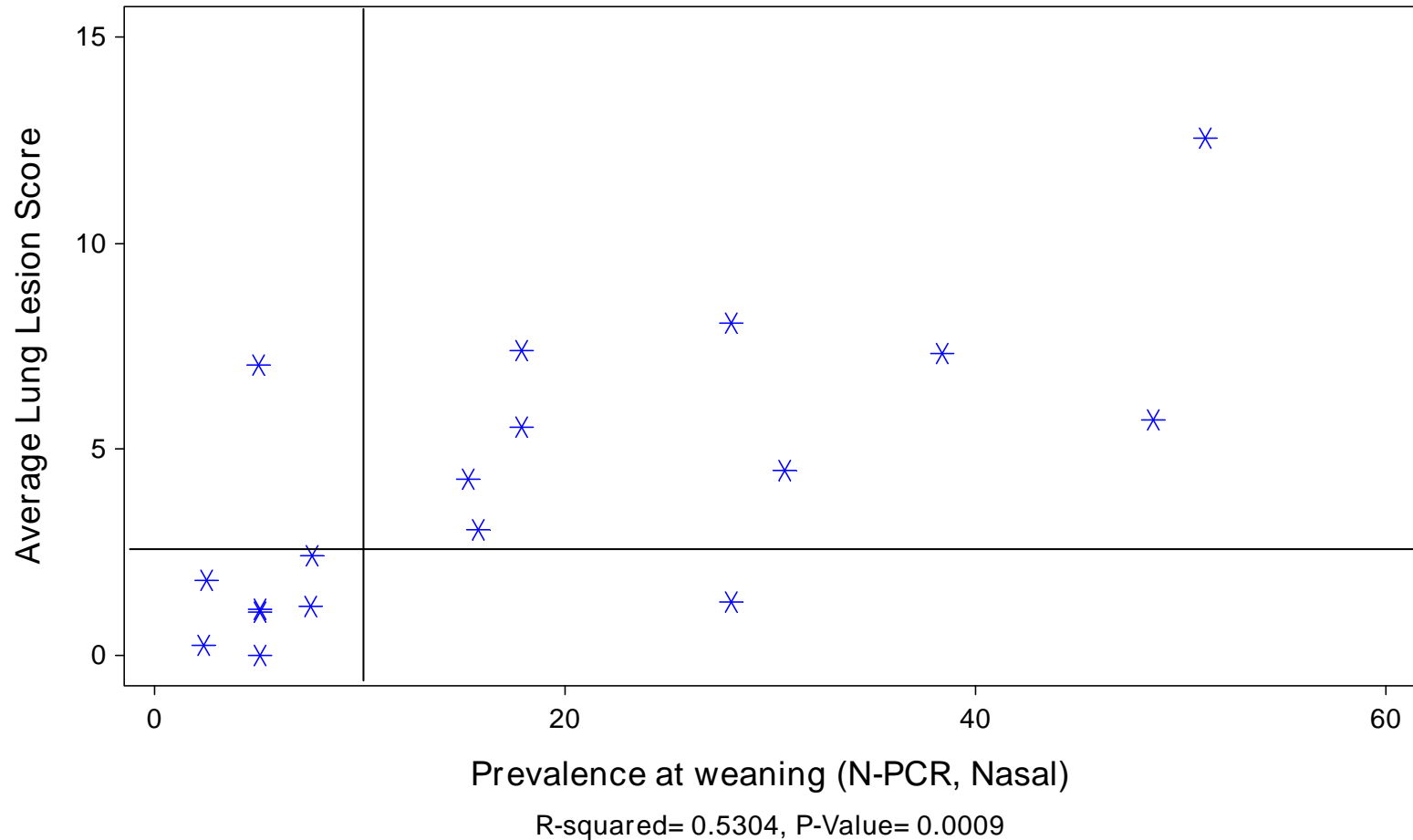
Prevalencia al destete como predictor de severidad en la presentación clínica

Fano et al., 2007

Resultados del análisis de correlación entre la variable independiente (**prevalencia al destete**) y las variables dependientes consideradas en este estudio

Variable Dependiente	r²	P-Value
Lesiones neumónicas (frecuencia)	.6448 (correlación positiva)	.0001
Lesiones neumónicas (severidad)	.5304 (correlación positiva)	.0009
Respuesta serológica	.5079 (correlación positiva)	.0009
Prevalencia final (PCR bronquiales)	.5455 (correlación positiva)	.0007

Prevalencia de *M. hyopneumoniae* al destete y promedio de lesion pulmonar



Prevalencias al destete

- **Baja Prevalencia:**
Diseminación lenta, poca evidencia de infección
- **Intermedia:**
Signos y lesiones al final del engorde
- **Alta Prevalencia:**
Rápida diseminación, signos tempranos y pocas lesiones a matadero

Impacto de la transmisión de la madre al lechón

- A más alta prevalencia al destete más lesión pulmonar
- Lo mismo con la serología e identificación del agente en muestras bronquiales
- Prevalencia al destete tiene un efecto significativo en la severidad de la enfermedad en cerdos de finalizado

Impacto de la transmisión de la madre al lechón

- Estrategias encaminadas a la reducción de la tasa de transmisión de la madre al lechón pueden ser recomendadas para el control de mycoplasma en animales de engorde
- Cual es la mejor estrategia?
- Estos resultados aplican a sistemas de producción segregada

Transmisión Horizontal

- Período de stress – destete
- Diferentes status inmunológico
- Alta tasa de contacto – tiempo
- Densidad animal
- Ambiente:
 - Temperatura
 - Calidad del aire

En promedio

1 cerdo de destete infecta:

1.16 de sus compañeros en un período de 6 semanas

No hay diferencias significativas entre los promedios de transmisión de cepas virulentas y cepas no virulentas

Meyns et al., 2006

Otras rutas de transmisión

- La transmisión mecánica no ha sido comprobada
- *M. hyopneumoniae* no pudo ser aislado de las manos y ropa de trabajadores (1970's)
- Cerdos llevados a instalaciones que habían sido recién evacuadas de cerdos infectados (1960's). No infección
- Aplicación de medidas básicas de bioseguridad puede prevenir transmisión entre granjas (a través de personal)

Otras rutas de transmisión

- Transmisión por aerosol 2.5 – 3.2 km ?
- Cercanía a vías de comunicación, centros de procesamiento de carnes, etc
- Papel de transporte y otros fomites no ha sido investigado
- No se conocen vectores

Estrategias de Control

- Drogas antibacterianas
- Vacunación
- Prácticas de manejo

Sistema de producción

Patrón de infección

Tipo de rebaño

Antibióticos

- Ausencia de pared celular
- Bacteriostático vs. Bactericida
- Momento de aplicación
- Disminuye la excreción
- Efecto sobre la persistencia ?

Importante considerar

- Resistencia antibiótica ha sido demostrada - *in vitro*
- Cuidado al extrapolar eficacias y resistencias generadas *in vitro* a las aplicaciones de campo
- CMI en el lugar adecuado

Vacunas

- Vacunas muertas – Una o dos dosis
- Generan altos títulos de anticuerpos
 - ✓ No hay buena correlación entre estos anticuerpos y protección
- Mecanismo de acción ?
- Anticuerpos de mucosa y células inmunes

Efectos de la Vacunación

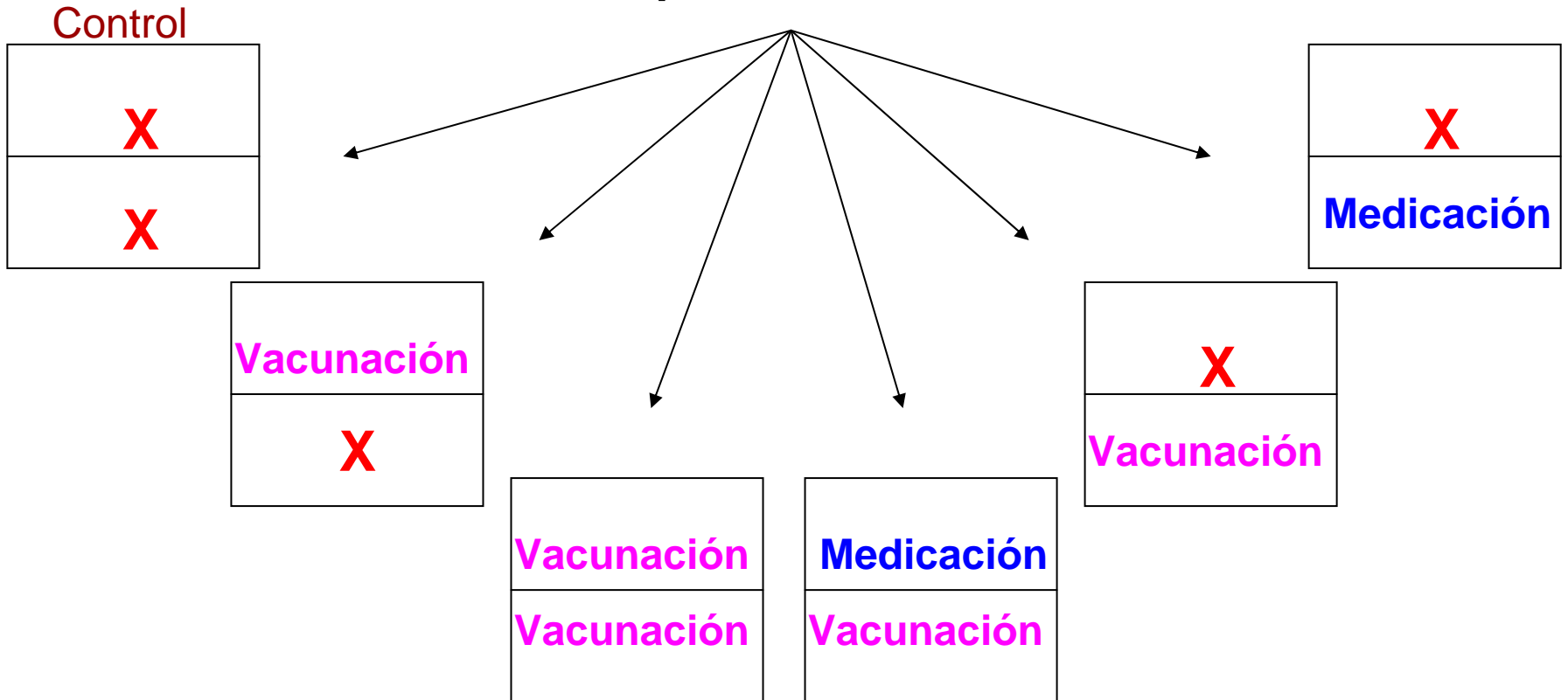
- Mejora ganancia diaria de peso y conversión alimenticia
- Menor tiempo para alcanzar el peso a matadero
- Menos signos clínicos
- Menos lesiones a matadero
- Disminuye mortalidad ocasionalmente
- Protección incompleta
- NO PREVIENE COLONIZACIÓN

Cual es la mejor estrategia para reducir la prevalencia de *M. hyopneumoniae* en la granja de maternidad?

- Efectos de vacunación de la madre:
 - Ruiz et al., 2003
 - Sibila et al., 2008
- Vacunación del lechón
- Medicación de la madre:
 - Cardona y Pijoan, 2003
- Medicación del lechón

Diferentes granjas – Diferentes estrategias

Grupo Semanal



¿ Es posible erradicar *M. hyopneumoniae* ?

Técnicas para la erradicación de *M. hyopneumoniae*

- **Despoblación/Repoblación**
- Prueba y Eliminación
- Cesárea
- Destete Temprano Medicado
- Destete Temprano Segregado
- **Despoblación Parcial**
- **Cerrado de Granja**

¿ Quién está tratando de erradicar *M. hyopneumoniae* ?

- Europa: 70` s

Granjas pequeñas – ciclo completo

- Norteamérica

Granjas grandes - multisitios

Despoblación Parcial

Zimmerman, 1989.

Método Suizo

- Despoblación de animales menores a 10 meses
- 15 días vacío de partos
- Tratamiento Antibiótico

Método Suizo Modificado

Adaptado a diferentes sistemas de producción:

- Granjas grandes + 1000 hembras
- Múltiples sitios
- Canadá y EEUU

Método Suizo Modificado

- No hay vacío de partos
- Destete temprano (12 días – no medicado)
- Lechones se levantan en otras instalaciones
- Medicación de todo el pie de cría

Método Suizo Modificado

Tasa de Éxito: 60% - 70%

Costo \$28.50/cerda:

Vacunación

Limpieza y desinfección

Extra mano de obra

Medicación

Cerrado de granja y descarte de hembras

En resumen

- Existen diferencias entre cepas de *M. hyopneumoniae*
- Patogénesis no es totalmente entendida
- Inmunidad materna es transferida al lechón y es funcional
- Adopciones en maternidad tienen efecto sobre la transferencia materna de inmunidad
- Duración de la infección por *M. hyopneumoniae* es larga
- Prevalencia al destete tiene un valor predictivo en la presentación de la enfermedad en engorde
- Combinaciones de estrategias de control se pueden aplicar en diferentes tipos de granjas y sistemas de producción
- La erradicación es posible