



PRODUCCIONES MIXTAS

# Descubren un virus de búfalos que contagia a vacas

Estudios realizados desde el Instituto de Virología del INTA reportaron el primer aislamiento de herpesvirus bubalino 1 (BuHV1) de la Argentina y Sudamérica. A su vez, se demostró la susceptibilidad de bovinos a la infección por BuHV1. Recomiendan la vacunación de los rodeos y la aplicación de protocolos para mejorar el bienestar animal.

POR DANIELA NOVELLI

En la Argentina, los profundos cambios en el uso de la tierra —principalmente por la adopción de tecnologías que permitieron la expansión de la superficie sembrada— provocaron un desplazamiento e intensificación de carga ganadera hacia campos de menor calidad agrícola y la aparición de sistemas de producción mixtos, entre los que se destaca la producción combinada de bovinos y búfalos.

Los primeros búfalos de agua (*Bubalus bubalis*) llegaron al país a principios del siglo XX, procedentes de Rumania y con

destino a la provincia de Entre Ríos, donde se intentó cruzarlos con bovinos para la producción de leche. Al fracasar esta experiencia, debido a que los búfalos y los bovinos tienen distinto número de cromosomas, los búfalos prácticamente desaparecieron, a excepción de algunos que fueron librados a la caza mayor.

Recién a comienzos de la década de 1980, se reanudaron las importaciones de animales principalmente desde Italia, Brasil y Paraguay hacia la Argentina. Actualmente, la producción de búfalos de

agua resulta una alternativa económica importante con alrededor de 132.000 cabezas según se desprende de los registros del SENASA a fines de 2018.

Por sus condiciones agroecológicas y productivas, la Mesopotamia argentina tiene un gran potencial para la cría de búfalos, un animal de triple propósito (carne, leche y trabajo), que representa una oportunidad para diversificar pequeñas y medianas explotaciones agropecuarias, sobre todo en ambientes marginales.



Aunados por el interés en la sanidad animal, especialistas del INTA y del CO-NICET pusieron el foco en las producciones mixtas de bovinos y búfalos y comenzaron a explorar los agentes virales que circulan entre individuos de distintas especies que conviven en un mismo ambiente. Analizaron tanto los agentes virales que son propios de la especie, como aquellos que logran superar la barrera interespecie.

Debido al alto nivel de prevalencia serológica y a las pérdidas económicas que ocasiona en los rodeos de carne y leche, los trabajos de investigación se dedicaron a conocer la circulación e impacto productivo de diferentes tipos de herpesvirus. Entre los hallazgos de mayor relevancia, los estudios permitieron reportar el primer aislamiento de herpesvirus bubalino 1 (BuHV1) en la Argentina y a escala sudamericana y demostrar la susceptibilidad de bovinos a la infección causada por BuHV1.

Alejandra Romera, investigadora del Instituto de Virología del INTA y del CO-NICET –desde 2018 articulados bajo la Unidad Ejecutora de Doble Dependencia denominada Instituto de Virología e Innovaciones Tecnológicas (IVIT)– destacó la importancia estratégica de estos estudios y explicó: “Los animales que cohabitan en un mismo ambiente pueden transmitirse enfermedades hasta transformarse en reservorios de virus endémicos, con el consecuente cambio en la

epidemiología de las distintas enfermedades dentro de la población de origen y un profundo impacto en las poblaciones con las que cohabitan”.

El aislamiento de BuHV1 fue reportado en 2014 por Silvina Maidana –también investigadora del IVIT–, quien, dos años más tarde, avanzó en la caracterización del desarrollo de la infección provocada por este virus en el hospedador natural mediante reproducción experimental.

Además de la descripción de la patogenia –un aporte de conocimiento constituido en el marco de su tesis doctoral dirigida por Romera–, se realizaron ensayos que probaron la susceptibilidad de bovinos a la infección por BuHV1, ya sea por transmisión desde búfalos infectados como por infección experimental.

Demostrada la susceptibilidad de bovinos a herpesvirus bubalino, las investigadoras actualmente estudian la susceptibilidad de los búfalos a los herpesvirus bovinos (BoHV1 y BoHV5). “De esta manera, se aporta en el estudio del rol del búfalo en la patogenia de herpesvirus bovinos y permite la evaluación de impacto a campo, especialmente en sistemas de producción mixta búfalo-bovino”, valoró Maidana.

En esta línea, Romera advirtió que, de probarse la susceptibilidad de los búfalos de agua a los patógenos que afectan al rodeo bovino y su rol como reservorio o huésped, “aumenta la necesidad de

realizar controles sanitarios del ganado bubalino, tanto para mejorar las condiciones de bienestar como los resultados productivos de la actividad ganadera”.

Respecto de las formulaciones que podrían utilizarse para inducir la inmunización de los animales, la investigadora precisó: “Si bien los búfalos de agua pertenecen a una especie diferente a los bovinos, debería ser estudiada la posibilidad de emplear las mismas vacunas utilizadas para bovino en búfalos en pos de desarrollar un calendario sanitario”.

#### Herpesvirus bovinos en territorio

Los herpesvirus bovinos de mayor impacto a nivel productivo son los alfa-herpesvirus bovinos tipo 1 y 5 (BoHV1 y BoHV5). Recientemente se identificó otro tipo en el país, el gammaherpesvirus bovino tipo 4 (BoHV4), cuyo impacto eco-

En la Argentina, los cambios en el uso de la tierra provocaron un desplazamiento de la ganadería hacia zonas de menor calidad agrícola y la aparición de producciones mixtas.

La Mesopotamia argentina tiene un gran potencial para la cría de búfalos, un animal de triple propósito: carne, leche y trabajo.

## Recombinación genética por naturaleza

La Argentina es uno de los pocos países donde circula el herpesvirus bovino 5 (BoHV5) estrechamente relacionado con herpesvirus bovino 1 (BoHV1), pero causante de la encefalitis bovina. A lo largo de la historia, el BoHV5 fue clasificado en tres subtipos a, b y c, con la consideración de que el subtipo b sólo fue reportado dos veces y ambas en la Argentina.

Sin embargo, en 2017, un estudio del INTA y del CONICET reveló que este subtipo es una cepa producto de una recombinación natural entre los dos herpesvirus bovinos que co-circulan en el país (BoHV1 y BoHV5).

“Los herpesvirus son virus de ADN caracterizados por una baja tasa de sustitución de nucleótidos, por lo cual otros mecanismos moleculares podrían estar involucrados en su evolución; así, la recombinación podría estar jugando un rol importante como fuerza evolutiva esencial para generar diversidad en estos virus”, explicó Maidana.

Para la investigadora del Instituto de Virología del INTA y del CONICET, este hallazgo demuestra el riesgo de que aparezcan “recombinantes naturales a campo con patogenicidad desconocida y posible escape vacunal”. “Este riesgo no sólo impacta en la posibilidad de recombinación entre los herpesvirus dentro de la misma especie, sino en la posibilidad de que ocurran saltos interespecies de diferentes alfaherpesvirus de rumiantes”, apuntó Maidana.

nómico como causante primario de enfermedad aún se desconoce, pero que podría asociarse a trastornos reproductivos.

El BoHV1 –que se reportó por primera vez en Alemania en el siglo XIX– se encuentra distribuido en todo el mundo, aunque muchos países –principalmente europeos– pudieron erradicarlo o se encuentran en proceso de lograrlo. Por su parte, el BoHV5 –cuya primera aparición se ubica en Australia en 1962– es altamente prevalente en América del Sur, sobre todo en la Argentina y Brasil, y se registraron algunos casos esporádicos en América del Norte.

En la Argentina, reportes indican la ocurrencia de una enfermedad respiratoria causada por herpesvirus bovino en Santa Fe en 1965 y mencionan haber observado un cuadro clínico similar en Las Flores –Buenos Aires– en 1959. En 1980, se logra el aislamiento de la cepa argentina L114 de BoHV1 y se demuestra su patogenicidad en el mismo año.

A escala mundial, los primeros casos registrados fueron de origen venéreo y se difundieron en la población bovina por vía genital, principalmente. Con el advenimiento de los feeltots (engorde en confinamiento), la transmisión por vía respiratoria se incrementó al punto de que, en la actualidad, se observan ambos tipos de cuadros clínicos y una circulación simultánea de los tres subtipos del virus, el BoHV1.1 (característico de cuadros respiratorios) y el BoHV1.2 a y b (característicos de cuadros genitales).



“Los animales que cohabitan en un mismo ambiente pueden transmitirse enfermedades hasta transformarse en reservorios de virus endémicos”.  
(A. Romera)

En territorio nacional, la presencia de cuadros clínicos asociados con estos virus disminuyó en los últimos años, particularmente en respuesta a la vacunación. “No obstante, los alfa herpesvirus continúan en circulación en nuestro país; muchas veces ocasionan infecciones subclínicas y otras, cuadros de inmunosupresión que predisponen a otros tipos de infecciones secundarias”, explicó Sandra Pérez, especialista del Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (Universidad Nacional del Centro) e investigadora del CONICET.

La posible incubación de enfermedades secundarias dificulta la estimación de pérdidas económicas exclusivas por herpesvirus bovinos. Respecto a lo productivo, Pérez indicó: “Aunque las pérdidas por mortandad no son elevadas en los rodeos, excepto en los casos neurológicos causados por BoHV5, suelen observarse disminuciones en la ganancia de peso y en la producción de leche”.

En la Argentina, las últimas estimaciones (2001) determinan que la prevalencia serológica de BoHV1 alcanzaría un 85 % en animales adultos, pese a que los datos varían de acuerdo con la región. No se conocen datos precisos sobre la prevalencia de BoHV5, debido a las dificultades que se presentan para diferenciarlo serológicamente de BoHV1.

En cuanto a BoHV4, no se han desarrollado métodos serológicos que permitan evaluar un número importante de muestras para determinar la prevalencia

del virus y el impacto económico de esta infección viral. “Esto también se ve dificultado por la escasa respuesta humoral a la infección”, apuntó la investigadora.

En el noreste argentino, donde se concentran la población de búfalos criados en forma intensiva, la seroprevalencia del herpesvirus bubalino se estima en un 33 %.

Respecto de las pérdidas económicas causadas por alfa herpesvirus bovinos, Maia Marin –investigadora del CONICET con asiento en la Estación Experimental del INTA en Balcarce– aseguró que son elevadas y, pese a no existen datos precisos de los costos vinculados con estas infecciones, varían de acuerdo con el alcance de los cuadros clínicos.

“Las pérdidas económicas se deben fundamentalmente a la disminución en la producción de carne y/o leche; pueden agravarse cuando existe mortandad, enfermedad respiratoria, abortos y enfermedad genital, diversos cuadros clínicos producidos por BoHV1, así como cuando se registran cuadros neurológicos asociados con BoHV5”, puntualizó Marin. El BoHV1 también se relaciona con infecciones subclínicas, aunque se reportaron casos de abortos.

#### Herramientas de inmunización

De acuerdo con Marin, existen restricciones para el comercio internacional en aquellos países que no lograron erradicar la infección. En el caso de la rinotraqueí-

tis infecciosa bovina y de la vulvovaginitis pustular infecciosa ocasionadas por BoHV1, su denuncia es obligatoria ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, según su sigla en inglés).

En este sentido, advirtió que animales asintomáticos –e incluso serológicamente negativos– pueden excretar el virus en semen. “Esto implica que la transmisión viral mediante semen congelado para su uso en inseminación artificial también constituye un riesgo potencial para el comercio internacional de semen”, aclaró Marin.

Para Romera, “una seria desventaja es la falta de un programa consensuado a escala internacional para el control de la infección, y esto difiere en la implementación de planes de control entre países”. Europa comenzó un riguroso plan de erradicación de BoHV1, una acción que abre la posibilidad de los países del viejo continente a incorporar requisitos y barreras pararancelarias para la importación de animales desde zonas infectadas.

En países con una alta prevalencia de BoHV1 como la Argentina, “la vacunación se plantea como una importante estrategia de control contra la excreción viral”, aseguró Romera.

Mediante un convenio con Biogénesis Bagó y un crédito del BID otorgado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, técnicos del Instituto de Virología del INTA obtuvieron la primera vacuna marcadora del país contra el BoHV1 deletada en el gen gE (BoHV1 $\Delta$ gE $\beta$ gal), que permite sepa-

Los procesos de inmunodepresión estrechamente vinculados a situaciones de estrés favorecen la reactivación de los virus en estado latente.



## Herpesvirus en detalle

**Transmisión.** El virus penetra al organismo por vía aerógena, pero puede transmitirse en forma venérea, tanto por servicio natural como por inseminación artificial con semen infectado. Se manifiesta a partir de diferentes signos clínicos.

Tipo de herpesvirus bovinos	Caracterización molecular (subtipo)	Cuadro clínico que provoca	Circulación en territorio	
<b>Herpesvirus bovinos tipo 1 (BoHV1)</b>	1.1	Mayoritariamente aislado de cuadros respiratorios. Enfermedad respiratoria: rinitis infecciosa bovina (IBR, según sigla en inglés).	Distribuido en todo el mundo	 <p><b>Inmunización.</b> Las vacunas brindan inmunidad contra BoHV-1</p>
	1.2a	Mayoritariamente aislado de abortos. Inducción de abortos.		
	1.2b	Mayoritariamente aislado de cuadros del tracto genital. Provoca enfermedad vulvovaginitis pustular infecciosa (IPV) o balanopostitis pustular infecciosa (IBP).		
<b>Herpesvirus bovinos tipo 4 (BoHV4)</b>		Asociado con infecciones del tracto reproductivo (no comprobado aún).		
<b>Herpesvirus bovinos tipo 5 (BoHV5)</b>	A	Mayoritariamente aislado del sistema nervioso. Enfermedad del sistema nervioso: encefalitis.	Distribuido en todo el mundo	 <p><b>Hallazgo.</b> En 2017, un estudio del INTA y del CONICET reveló que el subtipo B es una cepa producto de una recombinación natural entre los tipos BoHV1 y BoHV5.</p>
	B		Sólo detectado en la Argentina	
	C		Brasil	

rar los animales infectados y portadores del virus (infectados en forma latente) de los animales sanos en un rodeo.

Esta capacidad de diferenciación vuelve a la herramienta una tecnología fundamental para la ejecución de programas sanitarios. “Un programa de control y limpieza únicamente puede llevarse a cabo si la vacunación se realiza con vacunas marcadoras, porque, en caso contrario, los controles serológicos no aportan información acerca de la diseminación del virus ni de la recirculación, por lo que se limita la monitorización”, argumentó Romera.

En el proceso de eliminación de la proteína gE, el virus también quedó atenuado en su virulencia, una característi-

ca ventajosa para su posible uso como vacuna atenuada en otros países de Europa y en Estados Unidos. La legislación argentina prohíbe el uso de vacunas con virus atenuados en bovinos, debido al riesgo de que ese virus se recombinen con otro.

“La vacuna fue probada de manera experimental en bovinos y resultó marcadora y con capacidad de protección de los animales”, describió Romera, quien destacó: “En establecimientos de alto valor agregado, la nueva herramienta servirá para que los productores puedan garantizar que sus animales son libres de herpesvirus”.

El desarrollo obtuvo la patente de invención por parte del Instituto Nacional

de la Propiedad Industrial (INPI), que pertenece al INTA. La empresa posee la licencia de comercialización.

Otra de las herramientas de inmunización que se destaca es la vacuna génica contra BoHV1 formulada con tecnología de última generación por el INTA. Este tipo de vacunas puede inducir respuestas inmunes similares a las inducidas por el virus, sin necesidad de producir una infección viral, y facilita la producción a gran escala con un alto grado de pureza y estabilidad y una buena relación costo-beneficio.

“Las vacunas a ADN contra BoHV1 fueron desarrolladas por primera vez cuando, a partir del uso de un plásmido codificante para la gD, se demostró que



se lograba desarrollar una respuesta inmune en bovinos”, detalló Patricia Zamorano, investigadora del Instituto de Virología del INTA y del CONICET.

Después de la infección experimental de los animales vacunados –bovinos de raza Aberdeen Angus y Criollo–, los especialistas observaron que en los inmunizados los síntomas fueron más leves y la excreción de virus fue menor respecto de los individuos sin vacunar. No obstante, la respuesta inmunitaria no alcanzó los criterios de protección establecidos por la OIE.

En esta línea, Zamorano explicó: “La cantidad de ADN que se requiere para la formulación y las repetidas inmunizaciones mostraron la necesidad de incrementar la respuesta producida por este tipo de vacunas y, por esta razón, actualmente trabajamos en la mejora de la vacuna a partir del desarrollo de distintas estrategias como la inclusión de adyuvantes”.

Los resultados de este trabajo fueron publicados por la revista científica *Frontiers In Immunology*.

### Bienestar animal

Los animales que contraen herpes desarrollan el ciclo de la infección. Luego de un tiempo, los signos desaparecen y el virus ingresa en una fase de latencia, en la que el genoma viral permanece

dentro de las células del huésped durante toda la vida del individuo.

Por esta razón, los especialistas recomiendan adoptar prácticas de manejo que procuren el bienestar de los animales con el objetivo de evitar una disminución de su capacidad de respuesta inmune. Los procesos de inmunodepresión estrechamente vinculados a situaciones de estrés favorecen la reactivación de los virus en estado latente y, por ende, la emergencia de nuevos ciclos de infección y la aparición de infecciones bacterianas secundarias.

De acuerdo con Romera, “la aplicación de protocolos que reduzcan el estrés en los sistemas de producción, sumado a un racional y eficiente control sanitario, tendrá un impacto positivo en los animales en primera instancia y en los ingresos de los productores, al tiempo que evita que se afecte el costo animal, la calidad del producto y la satisfacción del consumidor”.

Desde 2007, las búfalas lecheras están incluidas en la lista del proyecto europeo *Welfare Quality*, a través del cual se avanzó en el diseño e implementación de protocolos para estimar el grado de estrés/bienestar. La evaluación consiste en 12 criterios; algunos relacionados con el ambiente y los recursos disponibles para el animal, otros basados en el manejo y recientemente se incluyeron indicadores orientados a la conducta, la salud y aspectos fisiológicos.

Existen restricciones para el comercio internacional para aquellos países que no lograron erradicar la infección por herpesvirus.

En este sentido, la investigadora destacó el desarrollo de esquemas de monitoreo del bienestar para proteger búfalos de los efectos de la intensificación por engorde a corral. “Su aplicación puede ayudar a mejorar tanto la percepción del consumidor por mejoras en la cadena de producción como a nivel de condiciones de prácticas y alojamiento”, añadió.

Desde el ámbito de la investigación, indicó: “Es necesario seguir generando evidencia científica que minimice el costo biológico de la adaptación a los distintos manejos y sistemas productivos para preservar el bienestar de los animales en primera instancia, en virtud de aportar a la transformación de producto y de otorgar una mayor oportunidad para su comercialización”.

**Más información:** Alejandra Romera [romera.alejandra@inta.gob.ar](mailto:romera.alejandra@inta.gob.ar); Silvana Maidana [maidana.silvana@inta.gob.ar](mailto:maidana.silvana@inta.gob.ar); Sandra Pérez [seperez@vet.unicen.edu.ar](mailto:seperez@vet.unicen.edu.ar); Maia Marín [marinmaia@yahoo.com.ar](mailto:marinmaia@yahoo.com.ar); Patricia Zamorano [zamorano.patricia@inta.gob.ar](mailto:zamorano.patricia@inta.gob.ar)