

## **“Experiencias prácticas en el control de la Enfermedad de Newcastle”**

*Pedro Villegas DVM, PhD ; Francisco Perozo, DVM, PhD  
Poultry Diagnostic and Research Center  
Universidad de Georgia. Athens, GA.  
[pedrov@uga.edu](mailto:pedrov@uga.edu); [fperoza@uga.edu](mailto:fperoza@uga.edu)*

El virus de la enfermedad de Newcastle es el responsable de una de las enfermedades aviares de mayor importancia a nivel mundial. En países donde la presencia de cepas virulentas es endémica, se generan cuantiosas pérdidas económicas y barreras comerciales. El control de la enfermedad requiere de vacunaciones preventivas y fuertes medidas de bioseguridad (Villegas, 1998).

### ***Definición.***

Según la Organización Mundial de Salud Animal (aun conocida por las siglas OIE), para que un aislamiento del virus de Newcastle sea considerado como virulento debe presentar un índice de patogenicidad intracerebral (IPIC) mayor a 0.7 y/o presentar múltiples aminoácidos básicos en el sitio de corte de la proteína de fusión y el aminoácido Fenilalanina en la posición 117. En base a este criterio, existen cepas no virulentas como las del patotipo lentogénico y cepas virulentas donde se incluyen las cepas de los patotipos mesogénico y velogénico, pudiendo estas últimas ser neurotrópicas o viscerotrópicas. Los patotipos surgen de la necesidad de diferenciar las distintas formas clínicas de la enfermedad causadas por cepas que son indistinguibles serológicamente.

### ***Características del virus.***

El virus de la enfermedad de Newcastle es un virus con ARN encapsulado de cadena simple y sentido negativo que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *Avulavirus* (Alexander, 2001). Se trata de un virus con un genoma no segmentado que codifica para 6 proteínas estructurales: hemoaglutinina-neuraminidasa (HN), proteína de fusión (F), nucleocápsido (NP), matriz (M) y fosfoproteína (P) y polimerasa (L), la proteína V relacionada con la inhibición de la respuesta antiviral se genera a partir del gen P mediante edición del ARN y se considera no estructural. Las glicoproteínas HN y F son las inmunológicamente más importantes pues contienen los determinantes antigénicos responsables del desarrollo de la inmunidad protectora.

### ***Inmunidad.***

Se ha demostrado que tanto la inmunidad celular como la humoral juegan un papel predominante en la respuesta del ave a la infección con el virus de la enfermedad de Newcastle (Al Garib y col. 2003). La mayor parte de las vacunas lentogénicas son capaces de inducir anticuerpos que se correlacionan positivamente con protección (Kapczynski & King 2005). Sin embargo, la respuesta inmune humoral sistémica no es suficiente para una completa protección (Reynolds & Maraqa 2000). La inmunidad mucosal representada por la producción local de inmunoglobulina A (IgA) en el epitelio respiratorio y digestivo, así

como la estimulación de la inmunidad mediada por células (que sólo se genera luego de la replicación tisular del virus), son indispensables y sin duda el objetivo de la vacunación con virus vivo en aves jóvenes en presencia de anticuerpos maternos. (Perozo y col., 2008; Seal, y col., 2000b).

### ***Control de la enfermedad.***

Bajo condiciones de campo, el factor más importante para prevenir la introducción del virus de la enfermedad de Newcastle (y su diseminación en ocasión de un brote) son las condiciones como se crían las aves y el nivel de bioseguridad implementado (Alexander & Jones 2003). Además de buenas prácticas de manejo y una buena dosis de sentido común al momento de criar aves domésticas, la vacunación como medida profiláctica es una de las herramientas más útiles con las que cuenta el clínico, sin embargo, se requiere un profundo conocimiento de cómo funcionan los distintos tipos de vacunas disponibles para obtener un máximo aprovechamiento de las mismas y para que, como en muchos casos ocurre, no sea peor el remedio que la enfermedad.

El diagnóstico, así como la caracterización biológica y molecular (genotipificación) de los virus circulando en nuestro medio es absolutamente necesario para cualquier intento de controlar la enfermedad. Si bien el diagnóstico presuntivo que se alcanza analizando los signos clínicos o muestras pareadas (suero de aves enfermas y aves convalecientes) constituye evidencia clara de la presencia de la enfermedad, el diagnóstico definitivo (que es el que se debe reportar a la OIE), debe ser hecho en base a aislamiento viral y/o análisis molecular para revisar si el aislamiento cumple con los requerimientos para ser considerado como virus virulento de Newcastle. Recientemente, la detección molecular de virus de campo acompañada de la secuenciación directa de nucleótidos y la generación de secuencias predichas de aminoácidos permiten la genotipificación del virus. Los virus se agrupan en función a la secuencia de la proteína de fusión o de otras proteínas estructurales (Seal y col. 1995, Seal y col. 2000a).

### ***Vacunación***

La vacunación es una herramienta fundamental y muy útil, sin embargo, por sí sola no es suficiente para el control de la enfermedad de Newcastle y debe estar acompañada de un buen manejo y de mucho sentido común en la cría comercial de aves domésticas. Se debe enfatizar que bajo ninguna circunstancia se puede visualizar la vacunación como una alternativa a las buenas prácticas de manejo y a la bioseguridad. Investigaciones recientes sobre la capacidad de las vacunas comerciales de proteger contra un desafío con la cepa velogénica viscerotrópica causante del brote de la enfermedad de Newcastle ocurrido en California, USA en el año 2002, indican que bajo condiciones experimentales, una sola dosis de la cepa B1 viva o inactivada es suficiente para proteger las aves contra un desafío directo o por contacto (Kapczynski & King 2005). En condiciones de campo, la realidad es que los esquemas de vacunación deben planificarse a la medida de cada integración, se debe tomar en cuenta el tipo de ave, la carga viral y el tipo de desafío. Es vital poseer la mayor información posible sobre el virus que afecta la zona (caracterización biológica y molecular).

Hasta ahora, no ha sido demostrado que las diferencias en el genoma del virus de la enfermedad de Newcastle determinen variaciones importantes en los péptidos de reconocimiento antigénico y las pruebas serológicas con las que contamos no pueden determinar la presencia de “variantes” del virus de Newcastle, por lo que todos los virus de la enfermedad de Newcastle permanecen dentro de un mismo serotipo y en teoría los anticuerpos inducidos por cualquiera de las cepas utilizadas en la vacunación deben ser capaces de neutralizar los virus de campo. Sin embargo, estudios recientes, indican la posibilidad de mejorar la vacunación contra la enfermedad de Newcastle mediante la manipulación de la composición antigénica de las vacunas utilizadas (Miller y col. 2007). Estos estudios indican una asociación positiva entre la proteína HN utilizada para la vacunación y los niveles de anticuerpos en una prueba cruzada de inhibición de la hemoaglutinación (HI) en aves desafiadas con un antígeno homólogo e indican que incrementar la similitud entre el virus vacunal y el de desafío puede mejorar la respuesta humoral y disminuir los niveles de diseminación del virus.

### ***Inmunocompetencia.***

Ante el conocimiento que se tiene sobre vacunación, respuesta inmune y protección surge el interrogante ¿por qué aparecen brotes de la enfermedad en lotes vacunados?. La respuesta es que el nivel de protección es el resultado de la conjunción de múltiples factores (**vacunación no necesariamente equivale a protección**). Los principales factores son: patogenicidad del virus de campo (velocidad de replicación y distribución tisular), calidad y manejo de la vacuna (cadena de frío, título, vía de aplicación) y las condiciones generales e individuales de las aves vacunadas (calidad sanitaria, estatus inmunológico, alimentación, etc.) (Fernández y col., 2002).

La capacidad del ave de responder a la estimulación antigénica es uno de los factores que limita el éxito de un plan de vacunación. La presencia de agentes inmunosupresores (virales o de otra índole) condicionan la respuesta inmune innata (interferón  $\alpha$  y  $\gamma$ ) y la respuesta adquirida (humoral y celular) (Balamurugan & Kataria, 2006). Entre las entidades nosológicas inmunosupresoras de origen viral más comunes se encuentran: la enfermedad infecciosa de la bolsa y la anemia infecciosa aviar que afectan los linfocitos B y los linfocitos T, respectivamente. Estas enfermedades no le permiten a los linfocitos su maduración y un adecuado reconocimiento antigénico, lo que conlleva a un estado de inmunosupresión que impide al ave responder a antígenos vacunales o de desafío.

### ***Gumboro***

En muchos países de Latinoamérica la vacunación contra el virus de la enfermedad de Gumboro esta basada en la utilización de cepas clásicas de la enfermedad, lo que genera una presión de selección hacia cepas variantes, que ya han sido detectadas en países como Colombia y Venezuela (Hamoud & Villegas, 2006). Las cepas variantes generan un cuadro de inmunosupresión crónica sin evidencia clínica de la enfermedad, aves “sanas” que no responden a los planes de vacunación (Balamurugan & Kataria, 2006). Se recomienda la evaluación sistemática del tamaño de las bolsas en aves jóvenes y la caracterización molecular de la población viral presente en la región. La información así obtenida permitirá

determinar la pertinencia de incluir cepas variantes en las estrategias de vacunación contra la enfermedad de Gumboro.

### ***Anemia infecciosa.***

Debido a que la enfermedad en su forma clásica solo afecta aves durante las dos primeras semanas de vida, el control de la anemia infecciosa se basa en la vacunación de las reproductoras y en la transmisión pasiva de buenos títulos de anticuerpos maternos, sin embargo, existe un segundo escenario en el cual aves jóvenes con problemas de inmunosupresión debida a Gumboro no son capaces de solventar el constante desafío de campo del virus de anemia y cuando los anticuerpos maternos disminuyen (el tiempo va a depender de los títulos iniciales), estas aves se infectan comprometiendo la población de linfocitos T y la capacidad de respuesta del ave. Se ha reportado un sinergismo entre la enfermedad de Gumboro y la anemia infecciosa donde el virus de Gumboro inhibe la producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la anemia infecciosa (Imai y col. 1999).

### ***Esquemas de vacunación en pollos de engorde.***

Para la vacunación inicial contra el virus de la enfermedad de Newcastle, la vacuna de elección es aquella que induce una respuesta inmune protectora con un mínimo de reacciones respiratorias (Alexander 2001). Las cepas con enterotropismo son capaces de proporcionar niveles altos de protección con escasas o nulas reacciones post vacunales (Nunes y col 2002). En Venezuela y como consecuencia del alto nivel de desafío presente durante los últimos años, la vacunación al día de edad con cepas que se replican tanto en el epitelio respiratorio como en el digestivo (cepa VG/GA) o con cepas enterotrópicas asintomáticas (V4, Ulster), acompañadas de vacunas inactivadas en spray al día 1 y revacunaciones a campo con cepas respirotrópicas más invasivas entre los 8 y 18 días de edad, es una práctica común que genera buenos resultados (Botero, 2006; Perozo y col. 2004; Fernández y col., 2002).

Para la utilización de vacunas oleosas al día de edad se han desarrollado productos para ser aplicados por las vía subcutánea o intramuscular en aves jóvenes, estas vacunas son mas concentradas que las vacunas oleosas tradicionales. El efecto de la asociación positiva entre altas dosis y respuesta a las vacunas inactivadas ha sido claramente demostrado (Brugh & Siegel, 1978).

Esquemas cerrados de vacunación como el descrito anteriormente implican un estrés para los sistemas respiratorio e inmunológico de las aves. Debemos ser cuidadosos de evitar la sobreposición de estímulos antigénicos (poco tiempo entre vacunaciones), que pueden sobrecargar el sistema inmune del ave e impedir una respuesta adecuada. Las vacunaciones después de los 21 días de edad con cepas menos atenuadas como LaSota, incrementan el riesgo de reacciones indeseadas y representan un desperdicio de los anticuerpos que se han creado en el ave con las vacunaciones iniciales, estos anticuerpos que pueden ser requeridos para controlar un desafío de campo. Por lo tanto, no siempre se recomienda una tercera dosis en el campo en aves con un ciclo productivo tan corto.

Si bien las revacunaciones potencian la inmunidad (respuesta inmune secundaria) lo que se evidencia en un incremento de los títulos de anticuerpos (Al Garib y col. 2003; Giambrone, 1981). Como ya se mencionó, los beneficios de las revacunaciones están condicionados a la capacidad de respuesta inmunológica; un ave inmunosuprimida incapaz de responder adecuadamente a la vacunación inicial, no tiene las herramientas (linfocitos T y B memoria) para responder a vacunaciones secundarias, lo que debe ser considerado cuando se plantean dosis adicionales a nivel de campo en la situación de un brote. Si las aves no responden a un plan de vacunación bien diseñado e implementado es necesario revisar los factores condicionantes antes mencionados (patogenicidad del virus de campo, manejo, calidad sanitaria, estatus inmunológico, etc.) que condicionan el éxito de la vacunación.

### ***Vacunación en reproductoras y ponedoras comerciales.***

En aves comerciales y reproductoras los planes que se utilizan dan muy buenos resultados, pues en ellos van incluidas tres vacunas vivas y dos oleosas antes de que inicien producción. Con este programa las aves soportan los desafíos del virus de campo altamente patógeno.

### ***Vacunas utilizadas para el control de Newcastle***

#### **Inactivadas:**

- Uno o varios antígenos (reproductoras)
- En pollos de engorde se utiliza en países con brotes de Newcastle muy virulento.

#### **Vacunas vivas:**

- Cepas lentogénicas
- Tropismo respirotópico, enterotópico o dual
- Pollos de engorde, ponedoras y reproductoras
- Permite las combinaciones de antígenos, por ejemplo las ampliamente utilizadas vacunas contra Newcastle-Bronquitis.

#### **Vacunas recombinantes:**

Este tipo de vacunas consisten en la utilización de virus como vectores para la expresión transgénica de proteínas inmunogénicas, este novedoso concepto permite inmunizar aves contra la enfermedad de Newcastle sin utilizar virus vivo o inactivado y son muy útiles para llevar adelante planes de erradicación de la enfermedad. Las vacunas recombinantes que expresan antígenos del virus de la enfermedad de Newcastle hasta ahora desarrolladas son:

- \* Viruela aviar (HN)
- \* Herpes virus de pavo (F)
- \* Adenovirus (HN + F)
- \* Adeno-asociado aviar (HN).

### ***La cepa VG/GA del virus de la enfermedad de Newcastle***

Investigaciones recientes realizadas en nuestro laboratorio con la cepa Villegas/Glisson de la Universidad de Georgia (cepa VG/GA), demuestran un conjunto de características interesantes que se enumeran a continuación:

- Un desafío experimental utilizando pollos de engorde con anticuerpos maternos confirmó las observaciones de campo y los resultados positivos obtenidos en aves libres de patógenos en cuanto al desarrollo de la inmunidad mucosal y excelente protección.
- Los niveles de IgA específicos contra Newcastle (inmunidad mucosal) en el intestino son mayores para la cepa VG/GA que para la cepa LaSota.
- La vacunación temprana con la cepa VG/GA confiere de 95 a 100% de protección contra un desafío experimental, equivalente a la protección conferida por la cepa LaSota.
- No se observó interferencia de los anticuerpos maternos y en algunos casos se recomienda la combinación de cepas.

### ***Uso de cepas mesogénicas***

La utilización de cepas mesogénicas se practica sólo para revacunación en áreas de alto desafío y baja densidad (Safaudin y col. 1990). Cepas como la Komarov o la Roakin presentan IPIC superiores a 1.40 lo que las convierte en cepas virulentas según la clasificación de la OIE, por lo que su introducción como cepas vivas no es recomendable. Una vez inactivadas, las cepas mesogénicas pierden sus ventajas competitivas en cuanto a invasividad y capacidad de replicación. Como se mencionó anteriormente, no se han determinado variaciones antigénicas en las glicoproteínas reconocidas por el sistema inmune del ave y en consecuencia todos los paramixovirus tipo I pertenecen a un mismo serotipo, por lo que las ventajas de la utilización de vacunas oleosas con cepas Komarov o Roakin no son evidentes.

### ***Conclusiones***

El Newcastle velogénico es un problema multifactorial donde resaltan el tema de la bioseguridad y calidad en el manejo. La innegable presencia de virus virulentos en Venezuela debe ser un alerta para extremar las medidas que impidan la diseminación del virus. Las recomendaciones de manejo mas importantes que deben acompañar a las medidas mínimas de bioseguridad se relacionan con el tiempo de vacío de las granjas y una adecuada desinfección entre lotes. El programa de vacunación como estrategia de

control debe ser integral y debe cuidar la inmunocompetencia del ave, pues un ave inmunosuprimida es un ave susceptible y no responderá a estimulaciones antigénicas pues no cuenta con la capacidad fisiológica para hacerlo.

## Referencias

1. Alexander, D. (2001). Newcastle Disease. *Brit. Poul. Sci.* 42: 5-22..
2. Alexander, D. Newcastle Disease (1998). In: A laboratory manual for the Isolation and identification of avian pathogens, 4<sup>th</sup> ed. D.E. Swayne, J. R. Glisson, M. W. Jackwood, J. E. Pearson and W. M. Reed, eds. American Association of Avian Pathologist, Kennett Square, PA. pp. 241-247.
3. Alexander, D.J and Jones, R.C. Newcastle Disease, Other Avian Paramyxovirus, and Pneumovirus Infections. 2003. In: Y.M. Saif (Ed.) *Diseases of Poultry*, 11th Edition, p. 63-92. Iowa State Press.
4. Al-Garib, S.O., Gielkens, A.L.J., Gruys, E. and Koch,G. (2003). Review of Newcastle disease virus with particular references to immunity and vaccination. *World's Poultry Science Journal*, V. 59, p. 185-200.
5. Al-Garib, S.O., Gielkens, A.L.J., Gruys, E. and Koch,G. (2003). Review of Newcastle disease virus with particular references to immunity and vaccination. *World's Poultry Science Journal*, V. 59, p. 185-200.
6. Balamurugan1, V and Kataria J (2006). Economically Important Non-oncogenic Immunosuppressive Viral Diseases of Chicken—Current Status *Veterinary Research Communications*, 30: 541–566.
7. Botero, L. (2006). Experiencias de campo en el manejo y control de cepas altamente patógenas de la Enfermedad de Newcastle. Memorias del XI Seminario Internacional de Patología y Producción Aviar. Athens, Georgia USA. 22 al 26 de Mayo.
8. Brown, C.; King, D.; Seal, B. (1999) Pathogenesis of Newcastle Disease in Chickens Experimentally Infected with Viruses of Different Virulence. *Vet Pathol.* 36: 125- 132.
9. Brugh, J.R. and Siegel, H.S. (1978). Inactivated Newcastle Disease Vaccines: Influence of Virus Concentration on Primary Immune Response. *Poultry Science*, V. 57, p. 892-896.
10. Fernandez, R.; Sol, J.; Ramírez, A. (2002). La enfermedad de Newcastle, Control y Experiencias de campo. Memorias del I Seminario de Patología Aviar. Maracaibo 20 y 21 de Octubre. Venezuela 25 -28 pp.
11. Giambrone, J.J. 1981. Laboratory Evaluation of Immune Response of Young Chickens Vaccinated against Newcastle Disease under Field Conditions. *Poultry Science*, v. 60, p. 1204-1208.
12. Marin, M., Villegas, P., Bennett, J., Seals, B. (1996). Virus characterization and sequence of the fusion protein gene cleavage site of recent Newcastle disease virus field isolates from the southeastern United States and Puerto Rico. *Avian Disease* 40 (2) 382-390.

13. Miller, P. J., D. J. King, C. L. Afonso, and D. L. Suarez. Antigenic differences among Newcastle disease virus strains of different genotypes used in vaccine formulation affect viral shedding after a virulent challenge. *Vaccine* 25:7238-7246. 2007.
14. Nunes J., Vasconcelos A. & Jorge M. (2002). Comparative morphometric analysis of vaccinal virulence of some lentogenic strains of Newcastle disease virus in tracheas of SPF chickens *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 54, 335-339.
15. Perozo, F. P. Villegas, R. Dolz, C. L. Afonso & L. B. Purvis. The VG/GA strain of Newcastle disease virus: mucosal immunity, protection against lethal challenge and molecular analysis. Accepted by *Avian Pathology*. 2008
16. Perozo, F., Nava, J. & Rivera, S. (2004). Evaluation of two vaccination programs against Newcastle disease in Ross line broiler chickens reared under field conditions in Zulia state, Venezuela. 2. Immune response and protection against an experimental challenge *Revista Científica-Facultad De Ciencias Veterinarias* 14, 387-394.
17. Reynolds, D.L. and Maraqa, A.D. (2000). Protective Immunity against Newcastle Disease: The Role of Cell-mediated Immunity. *Avian Diseases*, v. 44, p. 145-154
18. Saifuddin, M. Chowdhury, T. Sarker, A and Amin, M (1990). Protection conferred by vaccination with Blacksburg and Komarov strains of Newcastle disease virus against Newcastle disease in Bangladesh. *Tropical Animal Health and Production*. 22 (4):263-272.
19. Seal, B. S., D. J. King, and J. D. Bennett. 1995. Characterization of Newcastle disease virus isolates by reverse transcription-PCR coupled to direct nucleotide sequencing and development of sequence database for pathotype prediction and molecular epidemiological analysis. *J. Clin. Microbiol.* 33:2624-2630.
20. Seal, B. S., D. J. King, and R. J. Mannesmann. (2000). Molecular evolution of the Newcastle disease virus matrix protein gene and phylogenetic relationships among the paramyxoviridae. *Virus Res.* 66:1-11.
21. Seal, B. S., King, D. J. & Sellers, H. (1995). The avian response to Newcastle disease virus. *Developmental and Comparative Immunology*. 24, 257-268.
22. Villegas, P. P.D. Lukert. (1998). Virus identification and classification. In: *A laboratory manual for the Isolation and identification of avian pathogens*, 4<sup>th</sup> ed. D.E. Swayne, J. R. Glisson, M. W. Jackwood, J. E. Pearson and W. M. Reed, eds. American Association of Avian Pathologist, Kennett Square, PA. pp. 241-247.
23. Webster, R. G., Y. Kawaoka, J. Taylor, R. Weinberg, and E. Paoletti. 1991. Efficacy of nucleoprotein and haemagglutinin antigens expressed in fowlpox virus as vaccine for influenza in chickens. *Vaccine* 9:303-8.
24. Imai, K. Mase, M. Tsukamoto, K. Hihara, H. Yuasa, N. (1999). Persistent in chickens with chicken anemia virus and some effects of highly virulent infectious bursal disease virus on its persistency. *Res.Vet.Sci.* 67(3):233-8.