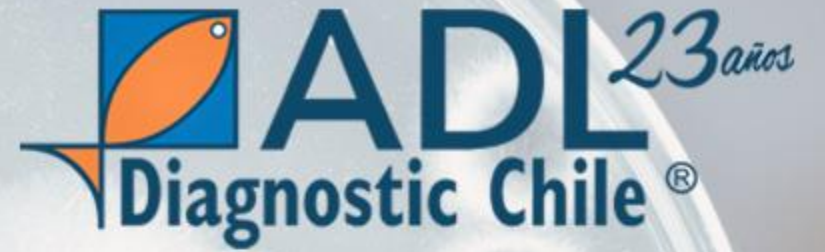


Nota Técnica N°7

Octubre 2023



Somos Experiencia, Compromiso & Innovación

Enfermedad Bacteriana del Riñón (BKD): Tendencia, diagnóstico y terapia.

Elaborado por:
Área Asistencia Técnica & Area I+D+i

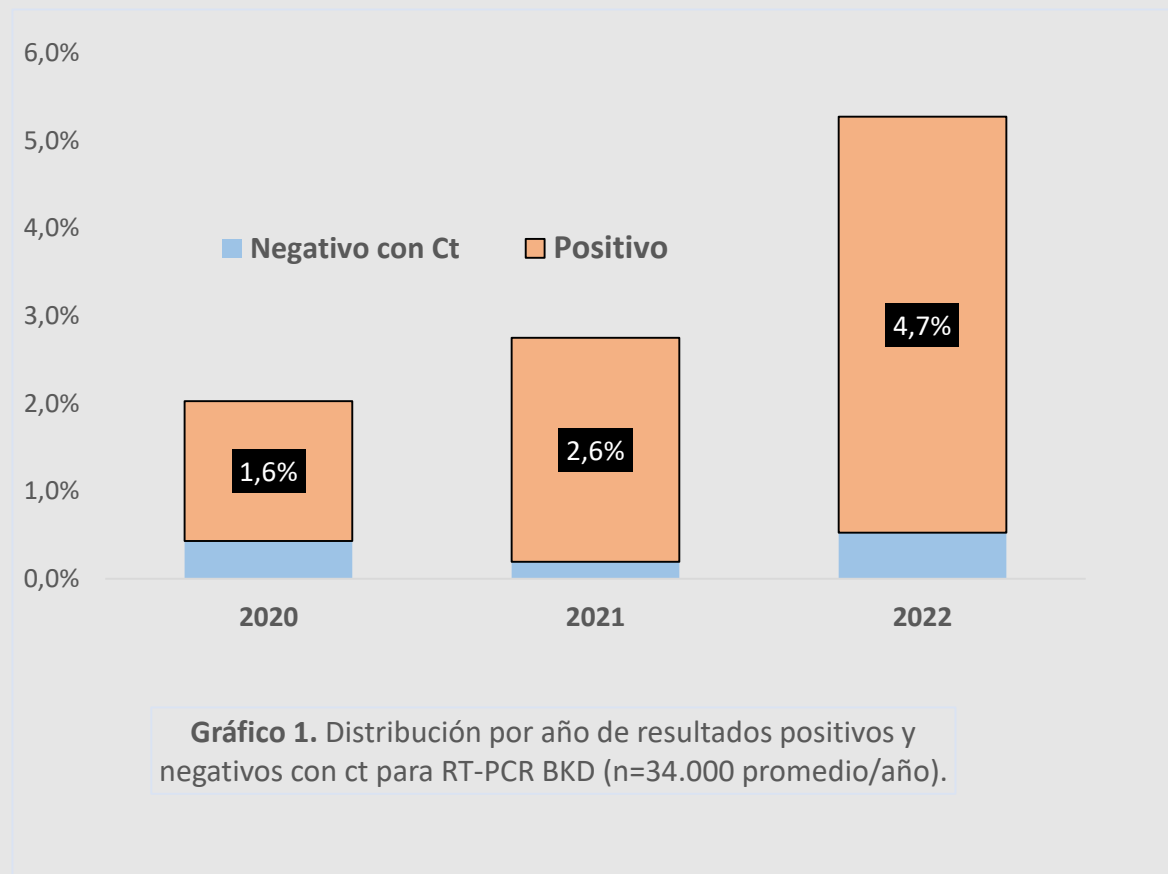
En nuestra Nota Técnica N°6 detallamos los factores predisponentes para la Renibacteriosis (BKD), causada por *Renibacterium salmoninarum* (Rs). A continuación, indicaremos algunas consideraciones acerca de quimioterapia frente a esta enfermedad, así como de las herramientas diagnósticas disponibles, de alta sensibilidad, para detectar el patógeno en peces y fomites, aprovechando, además, de hacer algunos comentarios en función del análisis de nuestra base de datos.

Algunas consideraciones acerca de quimioterapia

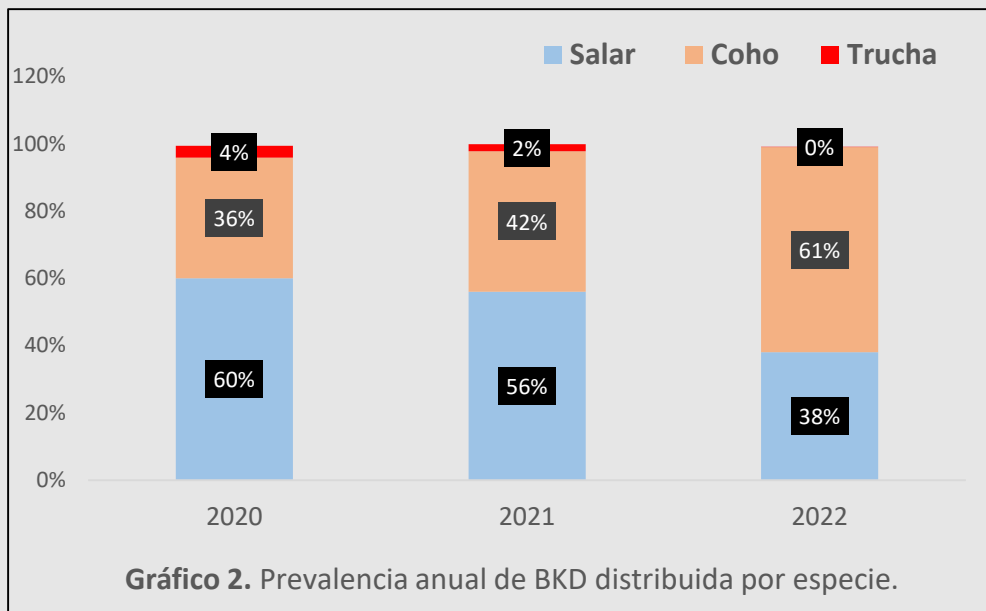
(basadas en publicaciones, experiencia de múltiples casos clínicos y estudios internos)

1. Los casos clínicos en mar frecuentemente provienen de infecciones subclínicas en agua dulce.
2. Los fármacos utilizados, en orden de eficacia, son:
 - Eritromicina (E):** Acción bactericida a altas dosis, a bajas concentraciones es bacteriostático. Alta eficacia para controlar cuadro clínico; por un tiempo extenso la mortalidad permanece baja, sin evidencia de signología. Desventajas: temas de mercado, palatabilidad (es altamente complejo a baja temperatura).
 - Oxitetraciclina (OTC):** Acción bacteriostática. Alta eficacia para controlar cuadro clínico, especialmente cuando es parenteral. Por vía oral es más lenta su acción, pero efectiva. La mortalidad permanece baja y sin evidencia de signología por menos tiempo respecto a Eritromicina. Desventajas: temas de mercado, y a baja temperatura se complejiza eventualmente alcanzar la dosis terapéutica en alimento.
 - Florfenicol (FFC):** Acción bacteriostática. Alta eficacia para controlar cuadro clínico. Desventajas: breve tiempo de acción, es decir, ya en un par meses podría observarse reaparición del cuadro clínico, incluso rebrote. Dura más tiempo su eficacia si la terapia es temprana, cuando hay un porcentaje bajo de portadores, muy escasos o excepcionales peces con signología, sin que haya brote previo.
3. La bacteria podría mantenerse “protegida” en el tejido nervioso después de las terapias (especialmente importante a temperaturas bajas), pues hay un filtro muy selectivo llamado “barrera hematoencefálica”. Eritromicina, Oxitetraciclina y Flofenicol podrían atravesar esta barrera dependiendo de la dosis administrada. Sólo si esta es elevada podría alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (hay variaciones entre antibacterianos).

En los **últimos 3 años**, acorde con la **base de datos de PCR de ADL** (prom 34 mil RT-PCR/año) para el diagnóstico de *R. salmoninarum*, observamos que desde el 2020 al 2022 la cantidad de **casos positivos informados se ha triplicado** (Gráfico 1). En el análisis, además, hemos incluido las amplificaciones tardías (negativos con Ct).



Prevalencia de BKD (RT-PCR) acorde a base de datos de ADL - 2020 al 2022



- Respecto de la prevalencia por especie, la literatura indica que la especie **más susceptible es el salmón coho**, seguido de *salar* y luego truchas. En la **gráfica 2** observamos que los **casos positivos en salmón coho se incrementan de manera importante hacia el 2022**. Enfatizamos en la importancia de los **factores predisponentes** anteriormente expuestos, en especial el **vacío sanitario**, las medidas de **bioseguridad** y la **certificación de reproductores/ovas**, fundamentales en la introducción, propagación y contagio.

- En ADL, desde hace años contamos con **técnicas altamente sensibles**, como son **ADLMag® y UFT**, las cuales que logran **amplificar la sensibilidad** en más de **1.000 veces respecto del PCR**, pudiéndose evaluar diferentes matrices complejas (agua de afluente/efluente, sedimento, superficies y RILES, entre otros).
- Complementariamente, hemos innovado en el desarrollo de técnicas que permiten la **detección de anticuerpos**, como es el caso de **ELISA IgM anti- *R. salmoninarum* en suero** (seroprevalencia), la cual permite determinar si los peces han estado en contacto con el agente causal de BKD. El desarrollo se originó dada la seria dificultad de detectar el agente en poblaciones sanas, en donde la prevalencia por PCR es excepcionalmente baja a nula, pero luego en mar aparece positividad, a veces signología e incluso leve incremento de la mortalidad en algunos casos. Esto se expuso en la **Nota Técnica N° 3 (abril 2023)**, en donde frente a casos negativos a PCR, **ELISA IgM anti-Rs** detectó presencia de anticuerpos en una fracción variable de la población.
- Igualmente, estamos incursionando en la **detección temprana del agente en tejidos distintos a riñón**, con **resultados promisorios**, lo que se presentará en próximas notas técnicas.

En la literatura científica se menciona que los signos clínicos pueden ser observados desde las **4 semanas o meses post-infección**. En **estudios de ADL en salares, en ambiente controlado, la mortalidad comienza desde los 30 a 40 días post-desafío ip**. La presencia de signos clínicos puede verse influenciada por el estadio de los peces, las condiciones de cultivo y el estado inmunológico, entre otros. En etapas tempranas de la enfermedad, se pueden identificar signos inespecíficos, como renomegalia en forma única, esplenomegalia o solo congestión de la cavidad abdominal, pero también en etapas incipientes de la enfermedad se observan signos más clásicos de BKD, tales como granulomas únicos o múltiples en alguno de los órganos target (riñón, bazo y/o hígado). En la experiencia de ADL, se ha podido relacionar la aparición de signos clínicos cuando los resultados de PCR indican Ct iguales o inferiores a 26, y en pleno brote se llega a alcanzar Ct hasta de 13 a 14.



Bazo: nódulos blanquecinos múltiples, esplenomegalia y palidez. Grasa congestión/hemorragia



Hígado pálido, inflamado y con granulomas



Riñón con granulomas múltiples.

- **Balfry, S.; Brown, L. 2006.** Feasibility of Selective Breeding for Resistance to Bacterial Kidney Disease: Current State of Knowledge. BCMAFF, Fish Health Management Committee. 1-38.
- **Bruno, D. 2004.** Prevalence and diagnosis of bacterial kidney disease (BKD) in Scotland between 1990 and 2002. *Dis Aquat Org* Vol. 59: 125–130.
- **Brown, L.; Albright, L.; Evelyn, T. 1990.** Control of vertical transmission of *Renibacterium salmoninarum* by injection of antibiotics into maturing female coho salmon *Oncorhynchus kisutch*. *Dis. aquat. Org.* Vol. 9: 127-131
- **Griffiths, S.; Melville, K.; Saloniuns, K. 1998.** Reduction of *Renibacterium salmoninarum* culture activity in Atlantic salmon following vaccination with avirulent strains. *Fish & Shellfish Immunology* 8, 607–619
- **Dale, O.; Gutenberger, S.; Rohovec, J. 1997.** Estimation of variation of virulence of *Renibacterium salmoninarum* by survival analysis of experimental infection of salmonid fish. *Journal of Fish Diseases*, 20, 177– 183
- **Elliott, D.; Wiens, G.; Hammell, H.; Rhodes, L. 2014.** *Fish Vaccination*. Chapter 22: Vaccination against Bacterial Kidney Disease.
- **Elliott, D.; Pascho, R.; Bullock, G. 1989.** Developments in the control of bacterial kidney disease of salmonid fishes. *Dis. aquat. Org.* Vol. 6: 201-215
- **Flores S.; Valdivia S.; Blanco J.; Isla A.; Contreras A.; Arcos C.; Yáñez A. 2022.** *Renibacterium salmoninarum* una amenaza latente en la industria salmonera. *Rev. Versión Diferente* No. 35. Pag 18-21
- **Fisheries and Oceans Canada (DFO). 2010.** Evaluation of Bacterial Kidney Disease (BKD) Impacts on the Canadian Salmon Aquaculture Industry. Pag. 1-24
- **González, Marcelo. Tesis de Grado, 2004.** Determinación de la mortalidad y posibles efectos teratógenos de los antibióticos Enrofloxacino, Eritromicina y la desinfección de yodo de las ovas de salmón coho y salmón del Atlántico.
- **Kristmundsson, A.; Arnason, F.; Gudmundsdottir, S.; Antonsson, T. 2016.** Levels of *Renibacterium salmoninarum* antigens in resident and anadromous salmonids in the River Ellidaar system in Iceland. *Journal of Fish Diseases*, 39, 681-692

- **Lee, E.; Evelyn, T. 1989.** Effect of *Renibacterium salmoninarum* levels in the ovarian fluid of spawning chinook salmon on the prevalence of the pathogen in their eggs and progeny. *Dis. aquat. Org.* Vol 7:179-184
- **Lee, E.; Evelyn, T. 1994.** Prevention of vertical transmission of the bacterial kidney disease agent *Renibacterium salmoninarum* by broodstock injection with erythromycin. *Dis. aquat. Org.* Vol. 18:1-4
- **Murray, A.; Munro, L.; Wallace, I.; Allan, C.; Peeler, E.; Thrush, M. 2012.** Epidemiology of *Renibacterium salmoninarum* in Scotland and the potential for compartmentalised management of salmon and trout farming areas. *Aquaculture* 324–325 1–13.
- **Rozas M.; Lobos C.; Correa R.; Idefonso R.; Vásquez J.; Muñoz A.; Maldonado L.; Jaramillo V.; Coñuecar D.; Oyarzún C.; Walker R.; Navarrete C.; Gayosa J.; Mancilla P.; Peña A.; Senn C.; Schwerter F. 2020.** Atlantic Salmon Pre-smolt Survivors of *Renibacterium salmoninarum* Infection Show Inhibited Cell-Mediated Adaptive Immune Response and a Higher Risk of Death During the Late Stage of Infection at Lower Water Temperatures, *Front. Immunol.*, Vol 11. Pag 1—18
- **Grandón, M., Irgang, R., Avendaño-Herrera, Rubén. 2020.** Proposed protocol for performing MIC testing to determine the antimicrobial susceptibility of *Renibacterium salmoninarum* in Chilean salmon farms. *J Fish Dis.* 00: 1–10.
- **Sernapesca, septiembre 2022,** Informe sanitario con información sanitaria de agua dulce y mar 1° semestre año 2022, subdirección de acuicultura, departamento de salud animal.
- **Starliper, C.; Teska, J. 1995.** Relevance of *Renibacterium salmoninarum* in an asymptomatic carrier population of brook trout, *Salvelinus fontinalis* fMitchillj. *Journal of Fish Diseases* 18.383-387
- **Sprague Hamel, O. 2011.** The Dynamics and Effects of Bacterial Kidney Disease in Snake River Spring Chinook Salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). Pag. 1-200
- **Wallace, I.; Munro, L.; Murray, A.; Christie, A.; Salama, N. 2016.** A descriptive analysis of Scottish farmed Atlantic salmon, *Salmo salar* L., movements identifies a potential disease transmission risk from freshwater movements. *Journal of Fish Diseases*