

# ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA BRUCELOSIS CAPRINA (infección por *B. melitensis*)

**J.M. BLASCO**

**jblasco@unizar.es**



## MAIN CHARACTERISTICS OF *Brucella* SPECIES

| Species              | Preferential host               | Colonial Phase | Biovars  | CO <sub>2</sub> /SH <sub>2</sub> | Lysis by phage |
|----------------------|---------------------------------|----------------|----------|----------------------------------|----------------|
| <i>B. melitensis</i> | Sheep/Goat<br><b>(Human)</b>    | <b>S</b>       | <b>3</b> | -   -                            | <b>Iz</b>      |
| <i>B. abortus</i>    | Cattle                          | S              | 7        | +   +/-                          | Tb, Wb, Iz     |
| <i>B. suis</i>       | Swine                           | S              | 5        | -   +/-                          | Wb, Iz         |
| <i>B. ovis</i>       | Sheep                           | <b>R</b>       | 1        | +   -                            | R/C            |
| <i>B. canis</i>      | Dogs                            | R              | 1        | -   -                            | R/C            |
| <i>B. neotomae</i>   | Desert Rat                      | S              | 1        | -   +                            |                |
| <i>B. maris</i>      | Seals<br><i>B. pinnipediae</i>  | S              | ?        | -   -                            | Tb, Wb, Iz     |
|                      | Cetaceans<br><i>B. cetaceae</i> | S              | ?        | -   -                            | Wb, Iz         |

# ERRADICACION DE LA BRUCELOSIS

La situación epidemiológica **casi nunca es homogénea**



**contextos epidemiológicos distintos dentro de un país e incluso dentro de una región o comarca**



Necesidad de aplicar diferentes estrategias para el control o la erradicación en la misma región o comarca



Es imperativo conocer la situación real de la enfermedad y definir las **unidades epidemiológicas** de intervención



# ERRADICACION DE LA BRUCELOSIS

- Pruebas diagnósticas
- Vacunas



# PROGRAMAS DE CONTROL/ ERRADICACION

▶ objetivo FINAL ⇒ ERRADICACION

▶ objetivo BASICO en zonas endémicas ⇒ CONTROL prevalencia hasta límites razonables

¿CONTROL O ERRADICACIÓN?

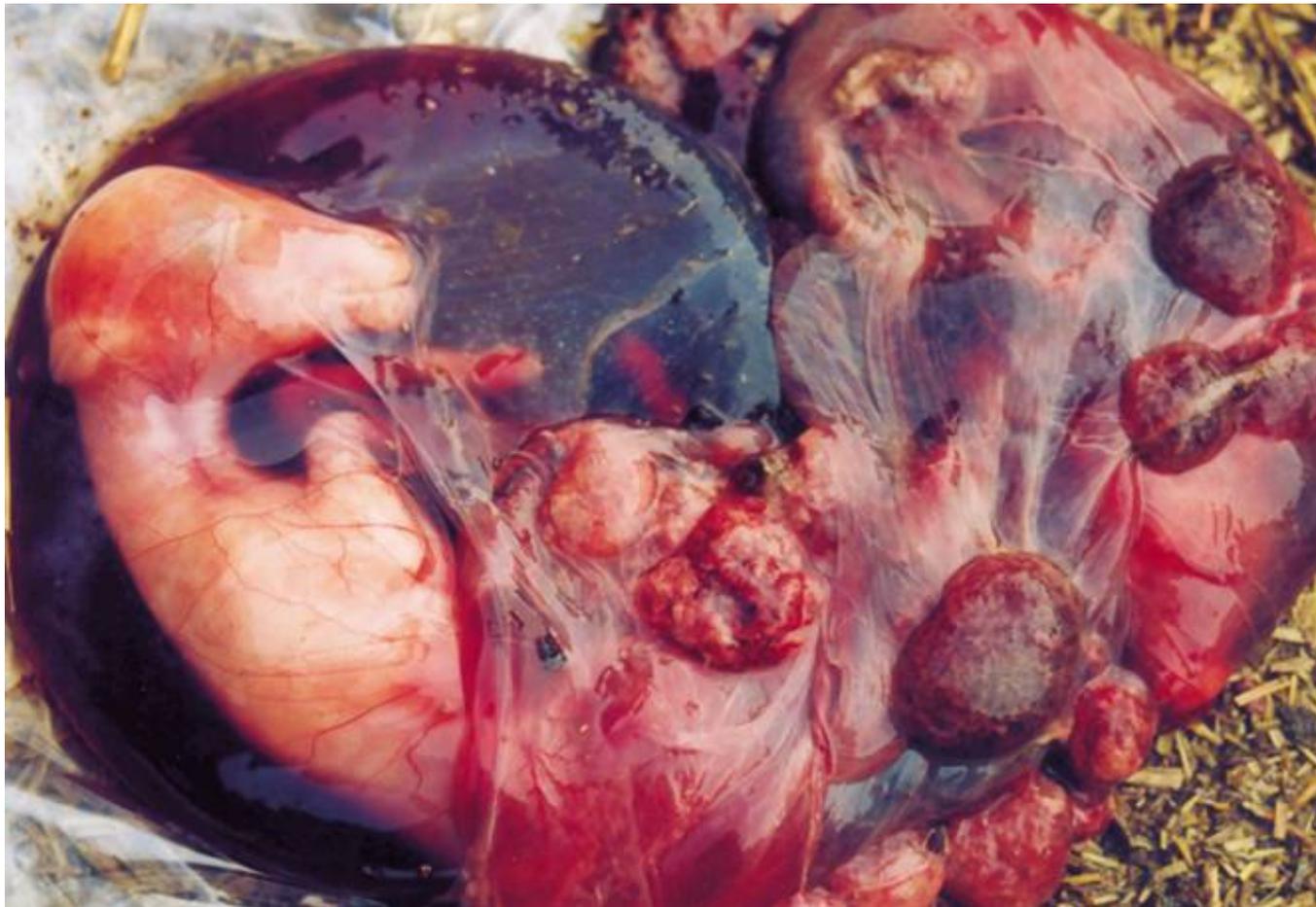
¿CONTROLO TOTALMENTE EL ICEBERG?



## DIAGNOSTICO CLINICO DE LA BRUCELOSIS OVINA

Examen de placenta ⇒ **imposible**

Aspecto aborto ⇒ Brucelosis no sinónimo de **aborto**



# DIAGNOSTICO LABORATORIAL DE LA BRUCELOSIS

## ▶ DIRECTO: Bacteriológico

Inconveniente poco práctico como base en una campaña de control

## ▶ INDIRECTO:

- Detección de anticuerpos (**Serológico**)
- Detección de la respuesta celular
  - **in vivo (test Alérgico)** ⇒ BRUCELLINA
  - **in vitro**:
    - transformación linfocitaria
    - detección de IL / IFNg



**COMPARACION DE LA SENSIBILIDAD DE DIFERENTES ANTIGENOS RB** (*Blasco et al., 1994 Vet. Rec., 134, 415*)

| <b>Antígenos</b> | <b>RB estándar</b><br><b>(25 µl + 25 µl)</b> | <b>RBT modificado</b><br><b>(75 µl + 25 µl)</b> |
|------------------|--|---|
| <b>CNRB</b>      | <b>85.9- 93.3</b>                            | <b>89.6 - 94.1</b>                              |
| <b>LNIV</b>      | <b>88.9</b>                                  | <b>92.6</b>                                     |
| <b>NICVBP</b>    | <b>88.1</b>                                  | <b>88.9</b>                                     |
| <b>CVL</b>       | <b>85.9</b>                                  | <b>88.1</b>                                     |
| <b>Pourquier</b> | <b>87.4</b>                                  | <b>88.9</b>                                     |
| <b>Sanofi</b>    | <b>86.6</b>                                  | <b>91.8</b>                                     |



**“DOGMA “: LA VACUNACION CON Rev 1 ES INCOMPATIBLE CON LA ESPECIFICIDAD**

**ESPECIFICIDAD (% DE NEGATIVOS) CON SUEROS DE CABRAS VACUNADAS (3-4 meses) CON Rev 1 VIA SUBCUTANEA O VIA CONJUNTIVAL Y MANTENIDAS EN UN CONTEXTO LIBRE DE INFECCION**

|                 | <b>Subcutánea</b> |           |            | <b>Conjuntival</b> |            |            |
|-----------------|-------------------|-----------|------------|--------------------|------------|------------|
| <b>Meses PV</b> | <b>1</b>          | <b>4</b>  | <b>7</b>   | <b>1</b>           | <b>4</b>   | <b>7</b>   |
| <b>RB</b>       | <b>0</b>          | <b>20</b> | <b>70</b>  | <b>20</b>          | <b>80</b>  | <b>99</b>  |
| <b>FC</b>       | <b>0</b>          | <b>40</b> | <b>80</b>  | <b>30</b>          | <b>85</b>  | <b>100</b> |
| <b>iELISA</b>   | <b>0</b>          | <b>10</b> | <b>12</b>  | <b>25</b>          | <b>55</b>  | <b>73</b>  |
| <b>cELISA</b>   | <b>70</b>         | <b>85</b> | <b>90</b>  | <b>60</b>          | <b>85</b>  | <b>95</b>  |
| <b>GD/HN</b>    | <b>0</b>          | <b>96</b> | <b>100</b> | <b>95</b>          | <b>100</b> | <b>100</b> |

## DIAGNOSTICO ALERGICO

Prueba Cutánea (DTH) con proteínas citoplasmáticas  
(**BRUCELLINA o BRUCELLIN SKIN TEST**)

### VENTAJAS

- ▶ **Sensibilidad individual elevada** (más del 90 %)
- ▶ **Simple** para detectar rebaños infectados
- ▶ **Gran Especificidad** en **REACCIONES CRUZADAS - RSFP-** (*Y. enterocolitica* O:9, sobre todo)

### INCONVENIENTE

**Carece de especificidad** tras la vacunación **con Rev 1**  
Incompatible con programas de vacunación



## Cual debería ser la vacuna ideal en caprino?

- ▶ inmunidad sólida y duradera ⇒ VACUNAS VIVAS
- ▶ **inocua** (uso en todas condiciones fisiológicas)
- ▶ no interfiera con las pruebas de diagnóstico  
(compatible con programas de erradicación)

### ▶ EN FASE RUGOSA

*B. abortus* RB51 y *B. abortus* rfbK

### ▶ EN FASE LISA

*B. melitensis* Rev 1

Vacuna (conjuntival) de elección



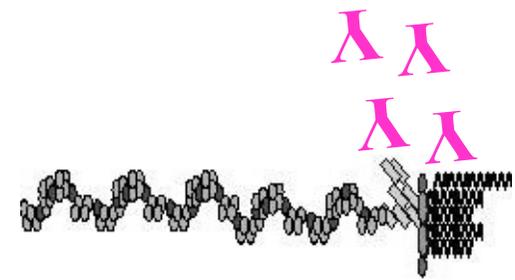
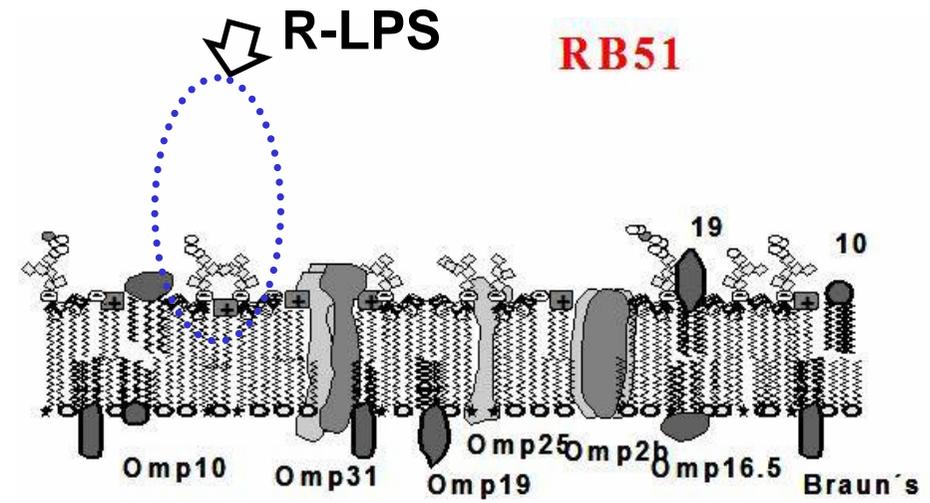
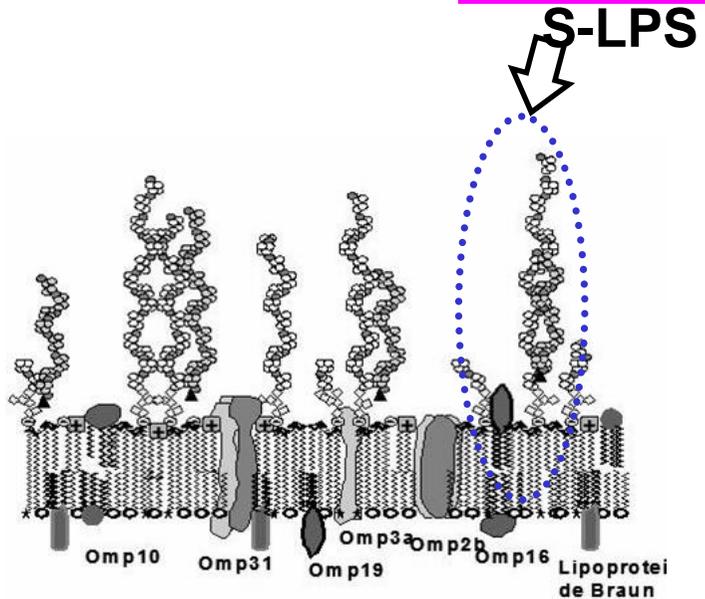
y existe comercialmente

# LAS VACUNAS RUGOSAS

UN GRAN PRODUCTO DE MARKETING CON  
"APARENTES" GRANDES CUALIDADES:

☺ **RUGOSAS** = Carecen de O/PS ⇒ ausencia de  
interferencias diagnósticas

☺ ☹ RESPUESTA SEROLOGICA???



No reacción cruzada en tests que usan bacterias completas como Ag: **RB** y **FC**?

Pero SI en otras como p. Ej. ELISA

## LAS VACUNAS RUGOSAS

- ☹ Inocuidad en ovino y caprino ⇒ **desconocida**
- ☹ Eficacia en profilaxis colectiva ⇒ **desconocida**
- ☹ No protección **frente a *B. ovis*** *J.de Bagués et al,1995.Vaccine,13,301*
- ☹ No protección **frente a *B. melitensis* en OVINO** *El Iddrissi et al, 2001.Rev sci tech OIE, 20, 741*

| Vacuna         | Challenge  | % Infectados |
|----------------|--|--------------|
| <b>RB51</b>    | <b><i>B. melitensis</i></b><br><b>H38 (5 x 10<sup>7</sup></b><br><b>UFC)</b> | <b>69</b>    |
| <b>Rev 1</b>   |  | <b>14</b>    |
| <b>Control</b> |  | <b>77</b>    |

☹ **No protección frente a *B. melitensis* en CAPRINO**

(Hernandez et al, 1998. 54th Ann Bruc Res Conf, P10)

| <b>Vacuna</b>  | <b>Challenge</b>            | <b>% Infección</b> |
|----------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>RB51</b>    | $5 \times 10^7$             | <b>70</b>          |
| <b>Rev 1</b>   | <i>B. melitensis</i><br>H38 | <b>10</b>          |
| <b>Control</b> |                             | <b>80</b>          |

## ROUGH VACCINE CANDIDATES FROM *B. melitensis*

| <b>Group</b>           | <b>N° of ewes</b> | <b>% abortions</b> | <b>% excretors</b> | <b>% protected</b> |
|------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Control</b>         | <b>15</b>         | <b>100</b>         | <b>100</b>         | <b>0</b>           |
| <b>Rev 1</b>           | <b>12</b>         | <b>0</b>           | <b>0</b>           | <b>100</b>         |
| <b>H38 <i>wecA</i></b> | <b>13</b>         | <b>38</b>          | <b>46</b>          | <b>54</b>          |
| <b>H38 <i>per</i></b>  | <b>11</b>         | <b>64</b>          | <b>64</b>          | <b>36</b>          |
| <b>16M <i>wa</i>**</b> | <b>13</b>         | <b>54</b>          | <b>61</b>          | <b>31</b>          |

VACUNAS EN FASE LISA *B. melitensis* Rev 1 → eficacia para profilaxis colectiva muy bien conocida

¿ES Rev 1 UNA VACUNA HOMOGENEA?  
CONTROL DE CALIDAD → Base esencial

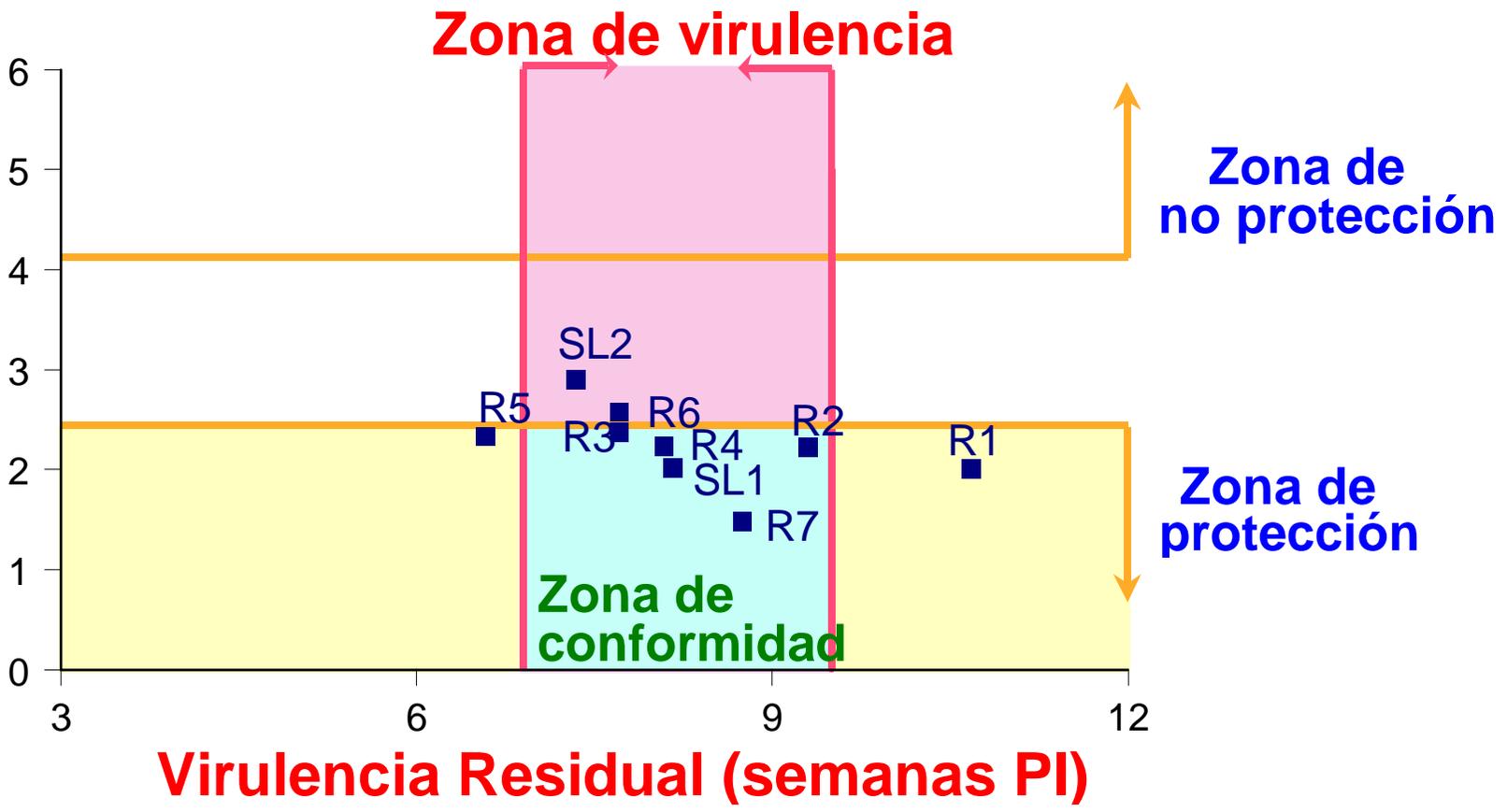
**Criterios microbiológicos** (recuento y disociación)

⇒ Claramente insuficiente

**Criterios Biológicos** (Modelo murino de referencia - OIE-) (*Bosseray 1991. Biologicals, 19, 355*)

- Virulencia Residual (persistencia) RT50
- Eficacia protectora (inmunogenicidad)

**Criterios prácticos** ⇒ Prueba en campo



# LA VACUNA *B. melitensis* Rev 1 EN CHIVOS DE REPOSICION (3-5 meses; MACHOS Y HEMBRAS)

## VIA SUBCUTANEA (1 x 10<sup>9</sup> UFC/1 ml)

😊 Induce **inmunidad sólida** frente a *B. melitensis*

☹️ facilita la generalización de la infección ⇒ **intensa y duradera respuesta serológica** ⇒ 16% positivos hasta 4 años tras vacunación

## VIA CONJUNTIVAL (1 x 10<sup>9</sup> UFC/ 25 - 50 µl)

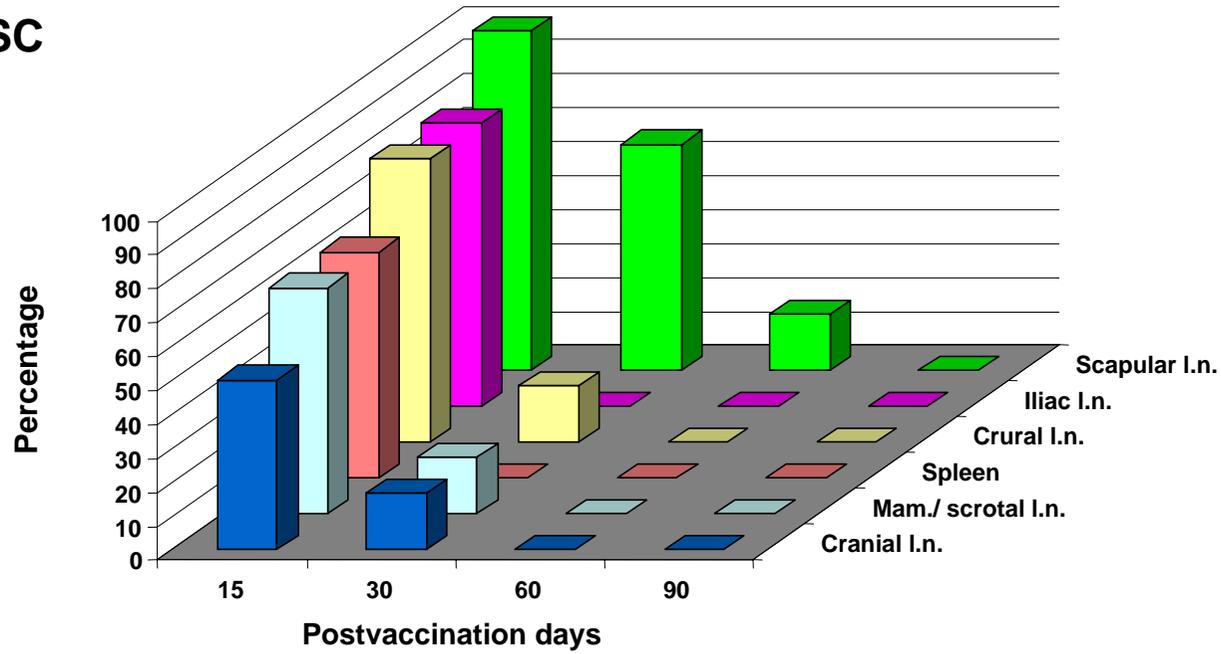
😊 colonización exclusiva de ganglios linfáticos craneales ⇒ **inmunidad sólida (similar a la del método subcutáneo)** pero respuesta serológica de **baja intensidad y duración** ⇒ método **compatible con la erradicación**

☹️ no conocemos bien duración de la inmunidad ⇒ **al menos 2 gestaciones** (*Verger et al, 1995 Vaccine, 13, 191*)

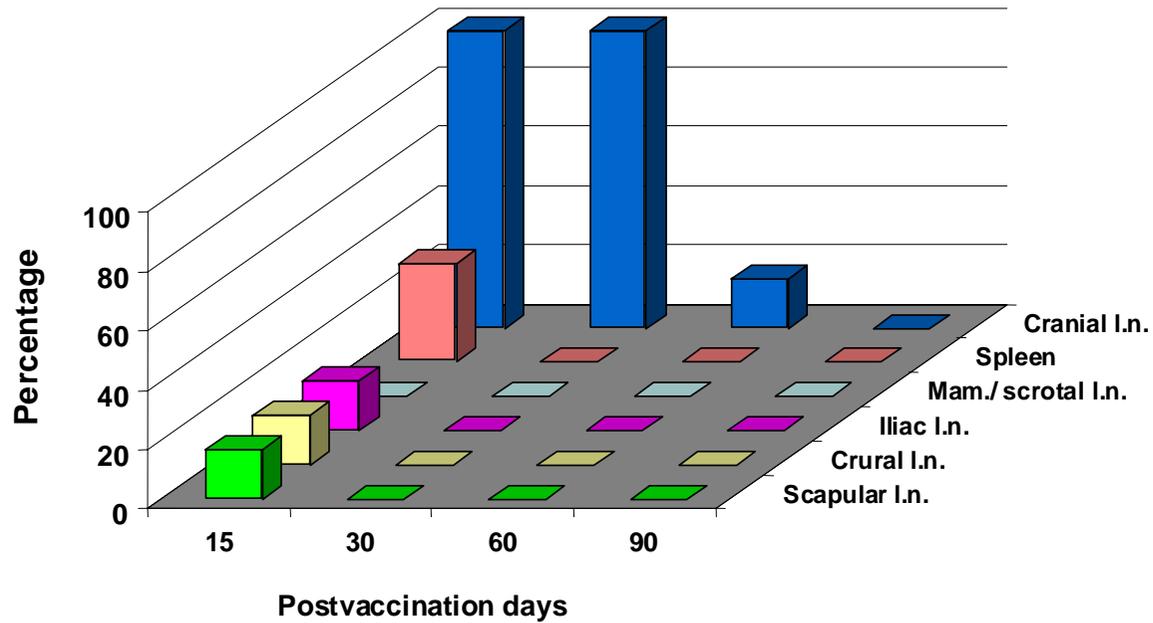
☹️ patógena para el hombre (*Blasco y Díaz, 1993. Lancet, 342, 805*)

# DISTRIBUCION DE LA INFECCION POR REV 1 EN OVINO VACUNADO A LOS 3-4 MESES DE EDAD

**SC**



**C**



## **INCONVENIENTES de la vacunación exclusiva de los animales de reposición (ambos métodos)**

**En ausencia de aplicación junto con D&S ha fallado para controlar la enfermedad en España ⇒ **CONDICIONES IDEALES** ⇒ inicio en 1978 y **obligatorio y gratuito** para el ganadero y los **animales son identificados** individualmente.**

### **Posibles causas:**

- ▶ **Reproducción continua ⇒ los ganaderos dejan reposición en diferentes periodos, de acuerdo al precio de mercado ⇒ bajo % de vacunación**
- ▶ **el uso de vacunas que no han pasado un control de calidad adecuado**
- ▶ **una posible disminución con el tiempo del nivel de inmunidad ⇒ especial problema como consecuencia del aumento enorme de la vida productiva del ovino y caprino (9-10 años) debido a las primas compensatorias de la UE.**

**En consecuencia, en muchas circunstancias la vacunación debe extenderse también a los adultos**

# VENTAJAS DE LA VACUNA Rev 1 EN CABRAS ADULTAS

☺ Inmunización total de la población **en una sola intervención**

☺ Detención **inmediata** del proceso de transmisión

☺ **Refuerzo** de la inmunidad en animales ya vacunados.

☺ Si se repite a intervalos regulares es la vía más **práctica, económica y efectiva** (a veces única) para controlar la enfermedad en situaciones endémicas.

## INCONVENIENTES DE Rev 1 EN CABRAS ADULTAS

- ☹ falta información de **inocuidad** en machos caprinos adultos y en cabras lactantes
- ☹ respuesta serológica problemática ⇒ **dificultad para erradicar a corto plazo** ⇒ VC + Tests diagnósticos (GDHN) ⇒ minimiza
- ☹ patógena para el hombre (*Blasco y Díaz, 1993. Lancet, 342, 805*)

☹ **ABORTOS** ⇒ Dosis completas ( $10^9$ ) o reducidas ( $10^4$ - $10^7$ ) ⇒ **independientemente de la vía usada.**

### Dosis reducidas Rev 1 ⇒ al MUSEO

- ▶ abortos en caprino (*Alton, 1970. Res Vet Sci, 11, 54*)
- ▶ abortos en ovino (*Blasco, 1997. Prev Vet Med, 31, 275*)
- ▶ inducen menor protección que las dosis completas en cabras (*Alton, 1970. Res Vet Sci, 11, 54*) y en ovejas (*Fensterbank et al, 1982. Ann Rech Vet, 13, 295*)

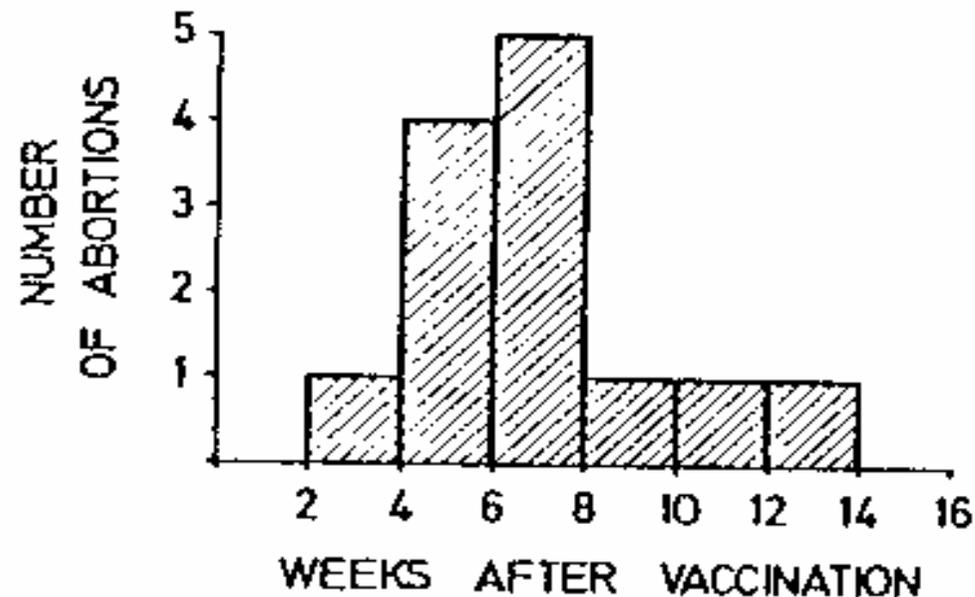
# ¿Cómo minimizar los abortos inducidos por Rev 1?

- ▶ Aplicarla sólo en vacías ⇒ poco práctico
- ▶ Usar la información disponible: La vía conjuntival es más segura que la subcutánea (*Jiménez de Bagués et al, 1989. Ann. Rech. Vet., 20, 205*)

**Días de gestación**

|                  | 55    |       | 120  |       |
|------------------|-------|-------|------|-------|
| Vía              | SC    | CONJ  | SC   | CONJ  |
| Excretores Rev 1 | 81.2% | 41.2% | 91%  | 22.2% |
| Abortos          | 68.7% | 11.7% | 9.1% | 0%    |

Frecuencia de abortos tras vacunación con Rev 1 a los 55 días de gestación (*Jiménez de Bagués et al, 1989. Ann. Rech. Vet., 20, 205*)



**Reproducción estacional ⇒ el problema puede minimizarse ⇒ vacunación conjuntival durante último mes gestación / parto / lactación/ preservicio**

## PROCEDIMIENTO DE VACUNACION CONJUNTIVAL



Añadir disolvente, homogeneizar **suavemente** (**no invertir ni agitar!!**) **Esperar 10 min** hasta rehidratación completa

Quitar tapón metálico y el de caucho y colocar el dispensador (**evitar contacto con la vacuna!!**)



**Ponerse guantes** (tanto el veterinario como el que sujeta el animal)  
Homogeneizar **suavemente** y comenzar a vacunar



**Comprobar 15-20 días PV = TODOS RB +**