

Evaluación de un programa de vacunación y estrategias de bioseguridad para el control de la tuberculosis bovina en condiciones de campo

Jaramillo Meza L.^{1*} • Díaz Otero F.¹ • Manzo Sandoval A.²
Hernández Andrade L. ¹ • Pérez González R.²

Palabras clave: BCG-Phipps, tuberculosis, bovinos, bioseguridad, control
Key words: BCG-Phipps, tuberculosis, bovines, biosecurity, control

Introducción

La tuberculosis bovina (TB_b) produce un impacto directo en la eficiencia productiva y reproductiva del ganado bovino de leche [1]. México es uno de los países con mayor prevalencia de tuberculosis de origen zoonótico, con valores que oscilan del 5 al 13.8%. Mayormente, la enfermedad en algunos hatos bovinos de la Zona Centro del país, alcanza cifras hasta del 70% [2]. Debido a ello, la estrategia de control basado en la vacunación se considera la mejor alternativa, puesto que los programas basados en la tuberculinización y posterior eliminación o segregación de los bovinos reactivos no han tenido el éxito deseado en los sistemas bovino producto leche, por las altas prevalencias

de la enfermedad que llegan a registrarse, y donde la eliminación de los animales reactivos resulta incómodo y socialmente insostenible [3]. Es por ello, que la erradicación o por lo menos la reducción de la incidencia de la enfermedad se torna complicada.

Actualmente, existe un interés mundial para disminuir las incidencias de la enfermedad, como consecuencia del deterioro cuantitativo y cualitativo de los principales indicadores productivos y reproductivos que provoca, así como por los incrementos en los costos que genera su diagnóstico, conjuntamente con las pérdidas económicas debido al sacrificio sanitario aplicado para su control y por las persistentes e inme-

1 CENID-Salud Animal e Inocuidad. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias. Km 15.5, Boulevard Reforma, Zedec Santa Fe, 01219 Ciudad de México, México.

2 FES-Cuautitlán-UNAM, Carretera Cuautitlán-Teoloyucan Km. 2.5, San Sebastian Xhala 54714 Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx. México. Teléfono *52(55) 5623 1961

* jaramillo_meza@yahoo.com.mx



diatas restricciones comerciales que se aplican [4, 5], Todos estos efectos negativos que derivan de la enfermedad, son incentivos para favorecer la búsqueda de una protección preventiva, efectiva y segura contra la TBb. Las metas que se buscan dentro de un programa de vacunación son: 1) prevenir la enfermedad dentro de una zona, 2) que los animales expuestos a *M. bovis*, sean capaces de resistir la enfermedad mediante la inducción de una inmunidad protectora de larga vida, y 3) que no sean foco de infección [6]. Sin embargo, es deseable que los animales vacunados no reaccionen a la prueba de intradérmica de la tuberculina [7]. En los últimos años se ha estudiado la eficacia vacunal de diferentes cepas de la vacuna BCG, bajo condiciones controladas y en campo, con resultados halagüeños, sobre todo cuando la vacuna se aplica a edad temprana y a dosis bajas, de acuerdo a ciertos biomarcadores que correlacionan con la eficacia vacunal, como son: la cuantificación y seguimiento de la producción de IFN- γ , monitoreo de protección a nivel de campo hacia la falta de respuesta a antígenos considerados de utilidad para la diferenciación de animales vacunados de infectados (DIVA, del inglés *Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) [7,8]. Por lo que en este trabajo se consideró la aplicación de la vacuna BCG, conjuntamente con estrictas medidas de bioseguridad a fin de reducir los riesgos de contagio, y monitoreo de los animales inmunizados mediante la aplicación periódica de la prueba de tuberculina doble comparativa y ELISA, en los casos de reactividad los animales fueron mayormente evaluados por BOVIGAM y PCR.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los procedimientos de control basado en la aplicación de la vacuna BCG, conjuntamente con el establecimiento de medidas de bioseguridad, considerando las variaciones en frecuencia de casos positivos a TBb antes y posterior a la a la aplicación de la vacuna, en un sistema de producción bovino-leche.

Metodología

El estudio se realizó en un hato lechero con una población inicial de 168 vacas *Holstein-Friesian* en producción. La prevalencia del hato dos años antes del establecimiento del programa de vacunación, era del 11.3 %. La cual se incrementó al año siguiente al 21.5 %. Recomendándose entonces la aplicación de la va-

cuna BCG cepa Phipps, conjuntamente con la instauración de medidas de bioseguridad; que incluyeron: segregación de vacas reactoras, ordeño primario de vacas no reactoras, vigilancia del ingreso de animales provenientes de hatos libres, cubriendo el periodo de cuarentena, suministrar calostro pasteurizado proveniente de vacas no reactoras a las becerras, aplicación de la prueba de tuberculina doble comparativa (PTDC) cada 6 meses, confirmación de posibles casos de enfermedad mediante otras pruebas inmunodiagnósticas y moleculares (BOVIGAM, ELISA Y PCR)[9].

La vacuna BCG cepa Phipps a una dosis de 5×10^5 se aplicó a todas las vacas en producción, así como a las novillas y becerras existentes, y se instauró la vacunación continua de toda nacencia antes del mes de vida para evitar cualquier interferencia en el desarrollo de una inmunidad específica hacia *M. bovis*, en el entendido de que a esa edad es prácticamente nula la exposición y sensibilización del sistema inmune de las becerras a microorganismos relacionados. Mayormente, la evaluación se realizó bajo condiciones de campo con manejo rutinario dentro del hato, incluyendo todos los factores presentes en el entorno.

Resultados y discusión

En vacas adultas no hubo incremento de reactivos a la prueba intradérmica por aplicación de la vacuna a los seis meses posvacunación. De las 28 vacas reactivas segregadas inicialmente, se eliminaron cuatro por factores de edad y baja productividad, en ese periodo, ninguna de las becerras y novillas fue reactiva. Las vacas segregadas fueron evaluadas por otras pruebas inmunodiagnósticas, debido a que 18 resultaron sospechosas a la PTDC, confirmándose la infección en 4 por PCR, ELISA y BOVIGAM. En tanto que, los 14 restantes fueron más reactivas a *M. avium* en BOVIGAM y ELISA. Los resultados de la PTDC al año y dos años posvacunación en la población adulta y novillas no mostraron reactividad en animal alguno. las vacas sospechosas y reactivas con el tiempo fueron eliminadas del hato a fin de evitar posibles infecciones (Gráficos 1 y 2).

En la actualidad existe amplia información relacionada con las investigaciones que se han realizado sobre el uso y progreso de vacunas contra la tuberculosis bovina, tanto bajo condiciones controladas, como de campo; considerandos variables, como: tipo

de vacuna, dosis, vía de inmunización, edad apropiada de los animales para su aplicación, etc. Hasta ahora los resultados de estos estudios señalan a la BCG como la mejor vacuna para el control de la enfermedad, basados en la definición de biomarcadores inmunes asociados a la eficacia vacunal, junto con el menor gra-

do de lesiones ante desafíos; existiendo, no obstante, dentro de las subcepas de BCG diferencias en grado de protección relacionado con las variaciones en sus genomas y propiedades inmunes protectoras, debidas a las regiones deletadas durante el proceso de atenuación y su pasaje in vitro [3].

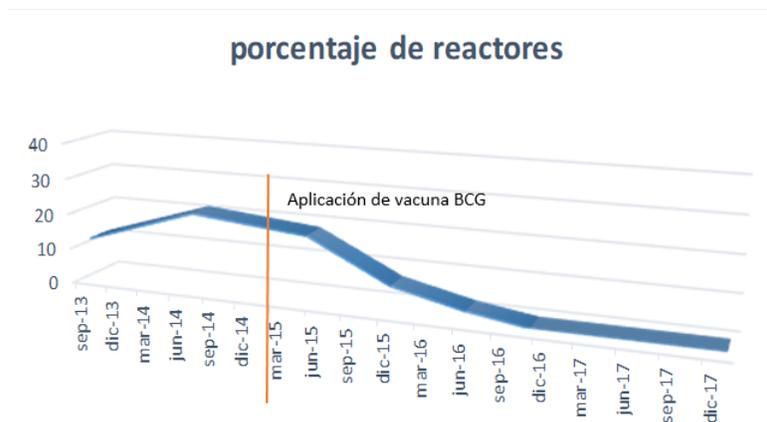


Figura 1. Porcentaje de vacas reactivas a la prueba intradérmica de la tuberculina desde dos años previos a la aplicación de la vacuna BCG cepa Phipps en una población de 168 vacas en producción pertenecientes a un sistema producto bovino leche de la zona de Zumpango, Edo de Méx, y dos años posvacunación

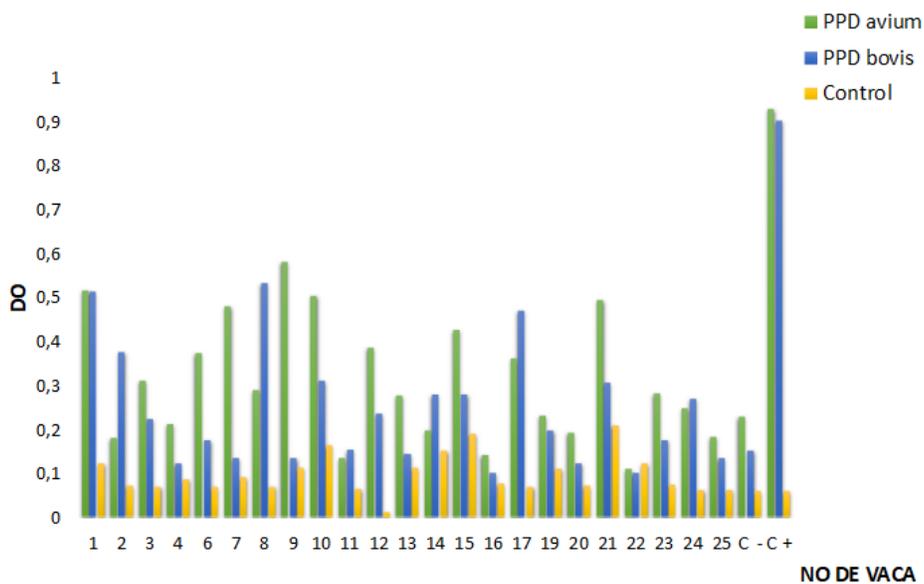


Figura 2. Resultados de la prueba BOVIGAM realizados a las vacas segregadas para definir la infección por *M. bovis* o por posibles sensibilizaciones por bacterias del complejo *M. avium*.

La prueba se realizó de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, y consideró el criterio de interpretación de la prueba descrito por Wood, et al (2001).

Con respecto a la cepa BCG-Phipps, las principales regiones de diferenciación (RD) pérdidas son: RD1, RD2 y nRD18. RD1 es una región de ADN que comprende 9,5 kb, la cual está ausente en todas las cepas de BCG. En esta región se localizan genes que codifican importantes antígenos, tales como: el ESAT-6, CFP-10, Rv3873 y proteínas PPE. Mientras que, la región RD2 codifica otras proteínas, incluyendo Mpt-64 y CFP-21 y la región nRD18 contiene genes que codifican SigI, un factor sigma ARN polimerasa alternativo que solo se perdió en las cepas BCG Pasteur, Phipps, Frappier, Connaught and Tice [8]. Por otro lado, la cepa BCG Phipps ha mostrado un mayor grado de protección y una respuesta moderada de hipersensibilidad tardía (HT). Durante su evaluación, junto con otras más cepas, se observó que aquellas denominadas Birkhaug, Tice, Danish y Moreau inducían una fuerte respuesta HT y menor capacidad protectora ante desafíos [6,7,8]. Los estudios de vacunación en el humano indican que la BCG confiere una poderosa respuesta inmune, tanto humoral como celular, más aún se ha señalado que una sola dosis aplicada durante la niñez mantiene la respuesta inmune hasta por 20 años o más; aunque los estudios en bovinos se han limitado a un seguimiento a dos o tres años, si es importante si la inmunidad inducida, aplicando dosis bajas de la vacuna BCG-Phipps es de la larga vida para esta especie animal, considerando que en los establos las vacas pueden permanecer hasta por cinco años.

Conclusión

En este estudio considerando una estrategia integral de control que implicó la segregación de vacas reactoras, aplicación de la vacuna BCG a toda la población del hato (vacas adultas, novillas, lactantes y neonatos), conjuntamente con el establecimiento de medidas de bioseguridad, manteniendo la vacunación continua de toda nacencia por espacio de tres años fue posible eliminar los focos de infección dentro del hato y logró reducir la incidencia de la enfermedad a valores nulos. Aunado a lo anterior se considera que la dosis de vacuna BCG-Phipps empleada tuvo un efecto protector, tanto en la población adulta como en animales jóvenes; mayormente, el hecho de que la dosis de empleo no hubiera desarrollo de reactividad a la prueba de tuberculina en las vacas adultas y becerras, resulta altamente loable, provechoso y conveniente a fin de recomendar su uso como un buen candidato para el control de la enfermedad. En apoyo a lo anterior, se ha informado que la vacuna BCG induce una buena inmunidad contra *M. bovis* en becerros vacunados bajo condiciones de campo, y que es capaz de prevenir la excreción de bacilos; así, teniendo en cuenta que la ruta aérea es la ruta de transmisión más importante para la tuberculosis bovina, la vacuna BCG reduce el riesgo de contagio entre animales, y finalmente el riesgo de contagio al humano.

Referencias

1. Clavijo AM, Rolo de M, Alfaro C, Corso M. Todo lo que usted debe saber sobre la tuberculosis bovina. *Revista Digital CENIAP HOY 2004, Número Especial Maracay, Aragua, Venezuela*. http://sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas_tec/ceniaphoy/articulos/ne/arti/clavijo_a/arti/clavijo_a.htm.
2. Plan Estratégico Conjunto Entre Estados Unidos-México para la Colaboración en Tuberculosis Bovina 2013-2018. http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/150563/5_Plan_Estrat_gico_en_Conjunto_SENASICA-APHIS.pdf
3. Abdallah AM, Hill-Cawthorne GA, Otto TD, Coll F, Guerra-Assunção JA, et al. (2015). Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. *Sci. Rep.* 5:15443. doi: 10.1038/srep15443
4. Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995. 27 de agosto 2008. Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*). Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. <http://www.senasica.gob.mx/?doc=2189>. Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-95
5. Conlan Andrew J.K., Pollock Ellen Brooks, McKinley T Revelyan J., Mitchell Andrew P., Gareth J. Vordermeier J.M. 2015. Potential benefits of cattle vaccination as a supplementary control for bovine tuberculosis. *PLoS Computational Biology*, vol. 11, no. 2, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004038>
6. Corona-Gómez L., Jaramillo-Meza L., Pérez-González R., Diosdado Vargas F., Santiago-Cruz J., Espitia-Pinzón CI., Lascurain-Ledesma R., Díaz-Otero F. (2017). Effect of a low dose of BCG-Phipps vaccine on the development of reactivity to tuberculin skin test in neonatal calves and adult cows. *J. Vet. Med. Anim. Health.* 9(11)290-299. doi: 10.5897/JVMAH2017.0627
6. Akgün PM, Ünlütürk S. Effects of ultraviolet light emitting diodes (LEDs) on microbial and enzyme inactivation of apple juice. *International Journal of Food Microbiology*. 2017. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.08.007
7. Ottenhoff THM, Kaufmann SHE. 2012. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do, we need to go? *PLoS Pathog.* 8: e1002607.
8. Castillo-Rodal A.I., Castañón-Arreola M., Hernández-Pando R., Calva J.J., Sada-Díaz E., López-Vidal Y. (2006). *Mycobacterium bovis* BCG substrains confer different levels of protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection in a BALB/c model of progressive pulmonary tuberculosis. *Infect. Immun.* 74(3):1718-1724
9. Wood P.R. & Jones S.L. (2001). BOVIGAM: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis* 81:147-155.