

3.1 VACUNAS DISPONIBLES PARA EL CONTROL DE BRUCELOSIS EN ANIMALES

Steven Olsen, DVM, Ph. D.
Unidad de Investigación de Enfermedades Zoonóticas
Centro Nacional de Enfermedades Animales, Servicio de Investigación Agrícola
Departamento de Agricultura de los Estados Unidos
PO Box 70, Ames IA 50010

***Brucella abortus* cepa RB51**

La cepa RB51 de *B. abortus* fue aislada mediante fases repetidas de cepa 2308 de *B. abortus* sobre medios conteniendo ripamficina y penicilina. Ya que RB51 no expresa nada, o cantidades mínimas, de la cadena lateral O del lipopolisacárido, el ganado vacunado con esta cepa permanece seronegativo ante las pruebas de diagnósticos convencionales de brucelosis.

La administración de la cepa RB51 al ganado adulto que recibió la vacuna de cepa 19 en el período de terneras, no produjo respuestas anamnéticas posibles de detectarse en pruebas serológicas antibrucélicas. La vacunación de terneras (4-10 meses de edad) con 1×10^{10} UFC (Unidades Formadoras de Colonias) de cepa RB51 induce una inmunidad contra el desafío con *Brucella* experimental que es similar a la inducida por la vacuna de cepa 19. Sin embargo, al contrario de la vacunación con cepa 19, los animales infectados con cepas de campo pueden ser detectados serológicamente en todo momento después de la vacunación con RB51.

La cepa RB51 es eliminada de los tejidos linfáticos con mayor rapidez que la cepa 19 y, al contrario de la cepa 19, no está asociada con una linfocitopenia significativa. La vacunación del ganado adulto con una dosis reducida de cepa RB51 (1×10^9 UFC) induce una alta protección contra el desafío con *Brucella* experimental en la gestación subsiguiente.

Aunque en estudios de campo la dosis de 1×10^9 UFC ha demostrado ser segura para los animales en gestación, se han registrado abortos después de la administración inadvertida de la dosis completa para el período de ternera durante la gestación.

La cepa 19 fue reconocida en 1940 como la vacuna antibrucélica oficial para el ganado en los Estados Unidos. Con su aprobación como vacuna oficial en 1996, la cepa RB51 se convirtió en la primera nueva vacuna antibrucélica para el ganado en los Estados Unidos en más de 50 años.

Un poco tiempo después de su reconocimiento como vacuna oficial, la cepa RB51 reemplazó a la cepa 19 en todos los estados que permiten la vacunación antibrucélica. La investigación continua en los Estados Unidos está caracterizando la duración de inmunidad en el ganado y evaluando su uso en la fauna salvaje infectada con *B. abortus*. Actualmente, la cepa RB51 está siendo usada, o considerada para usarse, en numerosos países.

La cepa RB51 ha demostrado proteger contra *B. suis* en cerdos y estudios en ratones han sugerido que puede inducir inmunidad contra *B. melitensis*. Sin embargo, un estudio en ovejas informó que la vacunación con cepa RB51 no protege a los carneros contra *B. ovis*.

***Brucella abortus* cepa 19**

La vacuna de cepa 19 fue derivada de un aislamiento de *B. abortus* en 1923 que fue dejada inadvertidamente a temperatura ambiente durante un año. La cepa derivó su nombre del hecho de ser el decimonoveno cultivo de una serie aislada por el Dr. John Buck. Se encontró que la cepa 19 era menos virulenta que las cepas de campo de *B. abortus*, sensible a la penicilina (5 U/ml), sensible al azul de tionina (1:500.000) y estable *in vivo*. La inoculación del ganado con cepa 19 induce una protección significativa contra abortos o infecciones causadas por cepas virulentas de *B. abortus* y entrega inmunidad casi de por vida contra la brucelosis. Los experimentos de campo usando cepa 19 se iniciaron en 1936, la cual fue adoptada como una vacuna antibrucélica oficial para los Estados Unidos en 1940.

Aunque la cepa 19 es efectiva en entregar protección duradera contra la brucelosis, tiene varias propiedades desventajosas. Una desventaja importante radica en que la vacunación del ganado con cepa 19 induce respuestas serológicas que no pueden diferenciarse fácilmente de las respuestas inducidas por las cepas de campo de *B. abortus*. Luego, las respuestas inmunológicas a la cepa 19 pueden menoscabar la identificación precisa de animales individuales infectados con cepas de campo. Aunque la vacunación de terneras entre los 4 y 12 meses de edad reduce la incidencia, las respuestas inmunológicas pueden persistir hasta la edad adulta en un pequeño porcentaje de terneras de vacuna. Una segunda desventaja son las observaciones que indican que la cepa 19, aunque menos virulenta que las cepas de campo, puede inducir la artritis en las vacunaciones de terneras, la que se estima persiste hasta la edad adulta en 2 de cada 100.000 vacunaciones. La exposición accidental de personas a la cepa 19 puede inducir síntomas clínicos de brucelosis. Aunque la disminución de la dosis de cepa 19 hará disminuir la incidencia de aborto en el ganado gestante, los problemas de diagnóstico asociados con los títulos inducidos por la vacuna ha menoscabado el uso de la cepa 19 como una vacuna para ejemplares adultos.

No obstante las varias propiedades desventajosas, la cepa 19 ha sido aplicada exitosamente en los programas de brucelosis a nivel internacional. Se ha estimado que aunque la vacunación con cepa 19 no brinda una protección absoluta, el 65-70% de los animales vacunados están completamente protegidos, y en rebaños en los cuales la mayor parte de los novillos y terneras están vacunados, la infección animal se reduce en un 80% y la infección del rebaño en un 20%.

***Brucella abortus* cepa 45/20**

La cepa 45/20 fue identificada en la década de los 20 por McEwen como la vigésima pasada de la cepa 45 de *B. abortus* en conejillos de Indias. Aunque esta vigésima pasada fue una cepa rugosa y confirió un grado mayor de resistencia en conejillos de Indias que la primera pasada, al inyectarse en ganado gestante, reversionó a una cepa lisa e indujo el aborto, infección y respuestas serológicas incapaces de distinguirse de aquellas causadas por cepas de campo. Debido a su reversión a una forma virulenta *in vivo*, el uso de la cepa 45/20 en ganado ha sido como una vacuna inactivada. Generalmente, la cepa 45/20 se administra en 2 dosis con un intervalo de 6 semanas entre vacunaciones.

La vacunación con cepa 45/20 generalmente se asocia con títulos transitorios de baja magnitud en pruebas de diagnósticos de brucelosis; en particular, las pruebas antiglobulina de Coombs y de fijación del complemento. Sin embargo, el ganado vacunado con cepa 19 como terneras y reforzado como adultos con cepa 45/20 tiende a tener títulos de mayor magnitud que son más persistentes. Aunque la vacunación con cepa 45/20 ha demostrado ser eficaz en el ganado, la mayoría de los estudios que comparan la eficacia de las cepas 19 y 45/20 en el ganado han concluido que la cepa 19 es superior en cuanto a la protección contra la infección o aborto causado por cepas virulentas de *B. abortus*. Sin embargo, la cepa 45/20 puede ser útil para aumentar en forma segura la inmunidad en el ganado adulto.

***Brucella melitensis* cepa rev. 1**

Una cepa atenuada lisa de *Brucella melitensis*, designada cepa Rev. 1, fue aislada en 1957. Se encontró a la cepa estable *in vivo* y capaz de inducir protección al largo plazo (2-3 años) en cabras y ovejas contra la infección experimental con *B. melitensis*. La cepa Rev. 1 probó ser superior a la cepa 19 como vacuna contra *B. melitensis* y ha sido usada exitosamente en diferentes países. Actualmente, Rev. 1 es la vacuna predilecta en la protección de cabras, ovejas o ganado contra *B. melitensis*.

Sin embargo, la cepa Rev. 1 tiene desventajas similares a aquellas previamente anotadas para la cepa 19 de *B. abortus*. La Rev. 1 estimula respuestas inmunológicas de larga duración incapaces de diferenciarse en las pruebas serológicas de las respuestas causadas por las cepas de campo. La cepa Rev. 1 es también infecciosa para las personas. Cuando Rev. 1 se administra a ovejas y cabras, puede causar una alta incidencia de abortos en animales preñados, puede persistir durante un largo período de tiempo después de la vacunación, y puede ser excretada en la leche. Estudios recientes han demostrado también diferencias significativas de inmunogenicidad y virulencia entre vacunas disponibles comercialmente y la cepa Rev. 1 Elberg original.

***Brucella suis* cepa 2**

La vacuna *B. suis* cepa 2 atenuada fue desarrollada en China mediante la transferencia en serie sobre medios de cultivo por años. En 1986, se informó que la vacuna de cepa 2 había sido ampliamente usada desde 1971 en China como vacuna oral en el ganado, cerdos, ovejas y cabras.

Se indicó que la cepa 2 era estable *in vivo*, y aunque con una virulencia similar a la cepa 19, no indujo abortos en ovejas y cabras en gestación al administrarse como vacuna oral. Sin embargo, la administración vía subcutánea a ovejas y cabras sí indujo el aborto. Se informó que la vacuna oral era eficaz bajo condiciones de campo contra *B. abortus* en ganado, *B. suis* en cerdos, y *B. melitensis* en ovejas y cabras. En las ovejas, se notificó que la duración de la inmunidad contra *B. melitensis* persistió durante 4 a 5 años. Aunque un estudio informó la protección de ovejas y cabras vacunadas oralmente contra el desafío con *B. melitensis*, un estudio más amplio encontró que la vacunación conjuntival individual o de refuerzo de ovejas con cepa 2 no las protegió contra el desafío con *B. melitensis*. Otros informaron también que la vacuna de cepa 2 no protegió a los carneros contra el desafío con *B. ovis*.

Al igual que otras vacunas de *Brucella* vivas, la vacuna viva *B. suis* cepa 2 tiene varios efectos indeseados. Como otras cepas de *Brucella* que expresan la cadena lateral O, la vacuna de cepa 2 induce respuestas inmunológicas que son detectadas por las pruebas serológicas de brucelosis. Se ha informado que estas respuestas desaparecen entre 9 meses a un año después de la vacunación. Aunque la caracterización de la virulencia de *B. suis* en personas no ha sido informada, probablemente la cepa implicará un riesgo de salud; particularmente si es administrada oralmente en el agua potable.

OTRAS VACUNAS

Aunque se ha evaluado un buen número de preparaciones, la literatura disponible sugiere que, en general, las vacunas compuestas de adyuvantes y membranas, proteínas de membranas externas, u otros componentes celulares de *Brucella* no son eficaces.

Se encontró que una cepa rugosa de *B. melitensis* (VTRM1) aislada sobre rifampicina y penicilina conteniendo medios de una manera similar a la cepa RB51 de *B. abortus*, sólo brindaba protección parcial en cabras contra el desafío experimental con *B. melitensis*. Sin embargo, las cabras vacunadas con Rev. 1 estaban protegidas.

En años recientes, se ha diseñado una cantidad potencial de vacunas antibrucélicas usando la tecnología de la biología molecular. En nuestro laboratorio, los mutantes de cepa 19 carentes de genes para la superóxido dismutasa la proteína BCSP31kd fueron similares a la cepa 19 en su eliminación en los tejidos linfáticos, respuestas serológicas y patología linfática. Todos los mutantes tuvieron protección similar contra el desafío experimental con *B. abortus* cepa 2308 al compararse con vacunaciones con cepa 19.

Una mutante de *B. abortus* carente del gen HtrA (A con requerimiento de alta temperatura) fue atenuado en ratones BALB/c, pero indujo abortos en cabras en gestación a un ritmo similar a la cepa 2308 de *B. abortus* madre. Se han informado otras mutantes atenuadas con mutaciones definidas en la presentación del antígeno O, los cuales pueden ser candidatos potenciales a vacunas.