

La Lengua Azul: revisión histórica, situación actual y control

Susana Astiz Blanco

Veterinaria Técnica Rumiantes
Fort Dodge

El objetivo de este escrito no es más que dar unas nociones, resumidas, concisas pero claras del pasado y del presente de una epidemia que ya afecta a prácticamente toda Europa de una enfermedad que se calificaba, hasta hace poco menos de un año de "exótica".

Hasta el momento de redactar este artículo en España se han declarado focos del serotipo 1 en Asturias, País Vasco, Cataluña, Galicia, Navarra, Extremadura, y Castilla León y sigue extendiéndose de manera vertiginosa. El serotipo 8, aparte de los primeros focos cántabros, ha ampliado su zona en Andalucía, habiéndose confirmado un foco en una explotación de ovino y caprino en Alhaurín el Grande, (Málaga, 9 de octubre de 2008).

Desde el Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MARM) ya se comunicó la intención de declarar todo el territorio español, a excepción de los archipiélagos, como zona restringida de Lengua Azul, serotipos 1-8, instaurándose la vacunación frente a ambos serotipos con carácter obligatorio.

En el Boletín Oficial del Estado (BOE) número 261 del 29 de octubre de 2008 ya se demarcaron dichas zonas restringidas comunicándose además que hasta final de 2008 se man-

tendrá la vacunación del serotipo 4 en la zona previamente declarada como restringida 1-4. De manera que el último mapa actualizado de las zonas restringidas es el que a continuación se adjunta, distinguiéndose ya únicamente dos zonas dentro de la península: zona restringida 1-8 y zona restringida 1-8-4.

Lengua Azul: definición e importancia

Se trata de una enfermedad vírica no contagiosa (no existe la transmisión horizontal entre animales) pero transmisible fácilmente a través de vector (mosquitos o "jejenes" del género *Culicoides*).

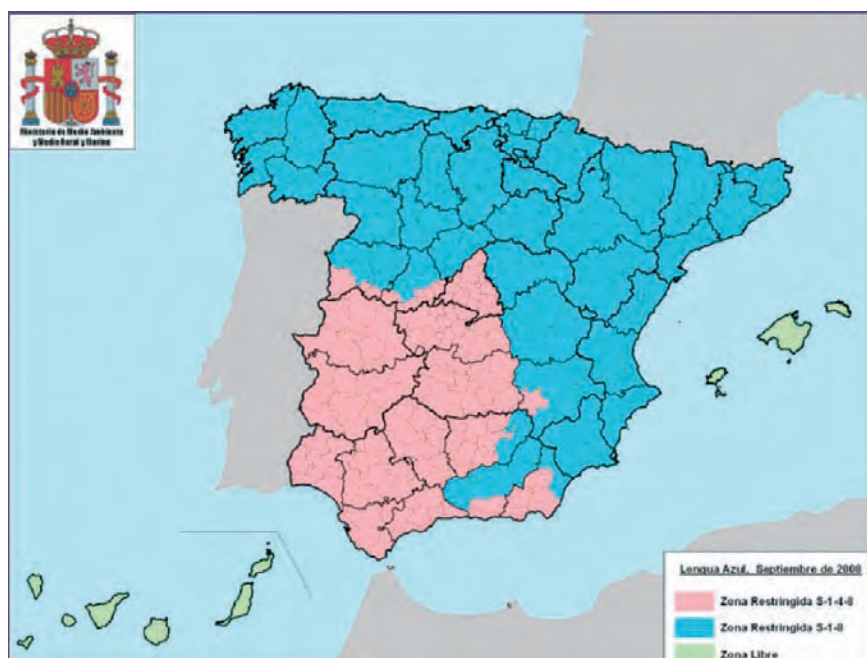
Una característica muy importante es que es una enfermedad incluida en la lista A de la OIE (Oficina Internacional de Epizootias) lo que implica una serie de consecuencias mercantiles y de transporte de animales y productos relacionados:

Además, queda patente la relevancia económica que representa la enfermedad como consecuencia directa de la afección de los animales (mortalidad y pérdida de producción no sólo en ovino, sino también en bovino, especialmente el serotipo 8), y el coste que implica la aplicación de cualquier campaña de erradicación y control.

Países europeos cifran las pérdidas provocadas desde el 2006 hasta ahora por la epidemia entre 260.000€ (caso de Austria contabilizando únicamente el coste de los muestreos obligatorios) y 100 millones de euros (Holanda, contabilizando todo).

Etiología y patogenia

El virus de la Lengua Azul es un virus RNA, género *Orbivirus*, familia Reoviridae con 24 serotipos diferentes sin protección cruzada entre sí, y con distinta patogenia.



El virus presenta un especial tropismo^(*) por las células de los endotelios capilares y monolitos, donde se replica preferentemente y cuya destrucción provoca la sintomatología y lesiones características de la enfermedad.

Un animal se infecta cuando un mosquito *Culicoides* infectado le pica produciéndose una rápida replicación en el linfonódulo regional. La viremia aparece desde el 3er día postinoculación, observándose en ovejas un pico máximo entre los 7-10 días y una duración media de 30 días, mientras que en bovino la viremia se ha demostrado hasta durante 100 días (Singer *et al*, J Vet Diagn Invest 2001 13: 43-9).



Epidemiología

Afecta a rumiantes, principalmente los domésticos (ovino, bovino y caprino), considerándose la afección de rumiantes salvajes poco importante desde el punto de vista epidemiológico, con excepción de los rumiantes salvajes mantenidos en régimen de explotación o cautividad (especies cinegéticas, zoológicos, etc.).

La tasa mortalidad varía mucho en función del serotipo y de la especie animal:

- Serotipo 4: baja
- Serotipo 1: en ovino: mortalidad media 7%, pudiendo llegar puntualmente al 30%. En bovino no se observa afectación ni mortalidad, aunque en nuestro país se está observando sintomatología de gravedad en bovinos y hasta el momento, el único serotipo declarado ha sido el serotipo 1.
- Serotipo 8: mortalidad en ovino y bovino (en ocasiones, en ovino se ha observado una mortalidad superior al 20%, mientras que en bovino oscila entre el 1-3%)

La aparición y diseminación de la enfermedad depende de varios factores, de manera que conociéndolos seremos capaces de hacer previsiones en lo referente al ritmo y diseminación de la enfermedad.

(*) Tropismo: Movimiento total o parcial de los organismos como respuesta aun estímulo

Un factor principal es la densidad ganadera, tanto de ovinos, como de otros rumiantes con capacidad de actuar como reservorios. Así se empieza a entender la rápida diseminación en Europa, que consta con una densidad ganadera, principalmente bovina, muy elevada.

Por otro lado, depende claramente del biotipo de mosquitos (qué especies hay y en qué épocas son activos los adultos, etc.). Hasta 2006 se entendía como segura su vinculación a mosquitos de distintas especies de *Culicoides*, distribuidos en el mundo entre los paralelos latitud 40°N y 35°S, lo que en España queda a partir de la mitad de Madrid hacia el sur. En España se ligaba siempre a las áreas geográficas en las que *Culicoides imicola* está presente (mitad sur, aproximadamente). Este jején es un mosquito africano que no lleva muchos milenios conviviendo en los países mediterráneos, de manera que es predominantemente estival, con periodos de actividad máxima otoñal (septiembre y octubre). A partir del brote europeo de 2006 se descubrió a *C. obsoletus* como vector de Lengua Azul, ampliando mucho la zona de posible afección, ya que este mosquito es un mosquito de “zonas frías”, adaptado al clima continental europeo y que en España –se encuentra en toda nuestra geografía-, especialmente en la zona norte, puede presentar actividad durante todo el año. Los periodos de máxima actividad de este complejo de insectos coinciden con los meses de mayo y junio.

Es una enfermedad de carácter estacional, estacionalidad marcada fundamentalmente por la biología y ecología del mosquito vector. Sin em-

bargo, en nuestro país, especialmente en la cornisa cantábrica y en el caso de *C. obsoletus*, no se puede hablar de periodo libre de mosquito. Sí de periodos de menos riesgo y de menos actividad, pero el mosquito sobrevive prácticamente todo el año.

Finalmente, otro factor que determina la diseminación es la persistencia de la viremia en animales infectados. En el caso del ovino se considera de entre 7-11 y hasta 30 días, mientras que el bovino llega a

mantener el virus en sangre hasta 100 días postinfección.

Un factor principal es la densidad ganadera, tanto de ovinos, como de otros rumiantes con capacidad de actuar como reservorios. Así se empieza a entender la rápida diseminación en Europa, que consta con una densidad ganadera, principalmente bovina, muy elevada

Para entender la clasificación epidemiológica oficial debemos saber que la declaración de una zona libre implica que transcurran 2 años sin circulación vírica, 2 años sin signos enfermedad y 1 año desde última vacunación.

Historia y evolución en Europa

Si consultamos la bibliografía hasta 2006, la Lengua Azul se consideraba en Europa una enfermedad exótica que hacía incursiones esporádicas en países mediterráneos. Se entendía como segura su vinculación a mosquitos de distintas especies de *Culicoides*, distribuidos en el mundo entre los paralelos latitud 40°N y 35°S, lo que en España queda a partir de la mitad de Madrid hacia el sur. En la historia europea se habían declarado brotes en España, en Italia, en la zona de los Balcanes, etc.

Sin embargo, la aparición en 2006 del brote de Lengua Azul, serotipo 8 (nunca descrito en Europa con anterioridad), en una granja bovina lechera en Holanda dejó atónita a la comunidad científica. El origen de este bro-

Páginas web con los últimos datos de la Lengua Azul

Europa

- http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/bluetongue_en.htm
- **Dinamarca:**
 - http://www.uk.foedevarestyrelsen.dk/AnimalHealth/Bluetongue/BT_Restricted_Zones.htm
 - <http://www.foedevarestyrelsen.dk/Bluetongue/Zonen/forside.htm>
- **Alemania:**
 - http://www.bmelv.de/cln_044/nn_1020208/DE/07-SchutzderTiere/Tierseuchen/Blauzungenkrankheit/Verordnung-Blauzungenkrankheit.html__nnn=true
- **Francia:**
 - <http://agriculture.gouv.fr/sections/thematiques/sante-protectionanimaux/maladiesanimales/fievre-catarrhale-ovine>
- **Luxemburgo:**
 - <http://www.ma.public.lu/actualités/communiqués/2007/08/20070820/index.html22/05/2007>
- **Holanda:**
 - http://www.minlnv.nl/portal/page?_pageid=116,1640524&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_document_id=110025&p_node_id=439305&p_mode=BROWSE
 - http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1640067&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_document_id=108779&p_node_id=600362&p_mode=BROWSE
- **Reino Unido:**
 - <http://www.defra.gov.uk/animalh/diseases/notifiable/bluetongue/latest/declarations.htm>
- **Portugal:**
 - <http://www.dgv.minagricultura.pt>
- **Suiza:**
 - http://www.bvet.admin.ch/gesundheit_tiere/01973/01975/index.html?lang=fr
- **España:**
 - <http://rasve.mapa.es/Publica/InformacionGeneral/Enfermedades/enfermedades.asp>

te sigue a día de hoy siendo desconocido.

Este caso tiene una serie de peculiaridades importantes:

- Provoca síntomas, no sólo en ovino, sino también en bovino, a pesar de considerarse hasta el momento de un serotipo no muy patógeno

- Rapidísima diseminación: el 14 de agosto 2006 se confirma en Holanda; 19 y 21 de agosto en Bélgica y Alemania, respectivamente. El 21 de agosto Luxemburgo y más territorios de Holanda, Bélgica y Alemania.
- Confirmación de *C. obsoletus* como vector, mosquito hasta entonces nunca descrito como implicado en

la transmisión de la lengua azul. Es importante recordar que este mosquito llega hasta paralelo 66°N (abarcando toda Escandinavia).

- La reaparición del mismo brote en 2007. Dada las características del clima centroeuropeo (no hay actividad de mosquitos durante 3 meses) y que no se ha demostrado nunca la transmisión transovárica en el mosquito del virus, se consideraba imposible que un brote pudiera “invernarse” y reaparecer en el siguiente verano. Sin embargo, reapareció y de manera explosiva:

- 6 de julio de 2007 Alemania;
- 7 de julio de 2007 Bélgica;
- 25 de julio de 2007 Holanda;
- 27 de julio de 2007 Francia;
- 17 de agosto de 2007 Luxemburgo;
- 22 de sept.de 2007 Gran Bretaña;
- 18 de octubre 2007 Dinamarca;
- 28 de octubre de 2007 Suiza;
- 28 de nov. de 2007 Rep. Checa;
- 15 de enero de 2008 España:
 - 13 focos en explotaciones bovinas de Cantabria, Asturias y Guipúzcoa.

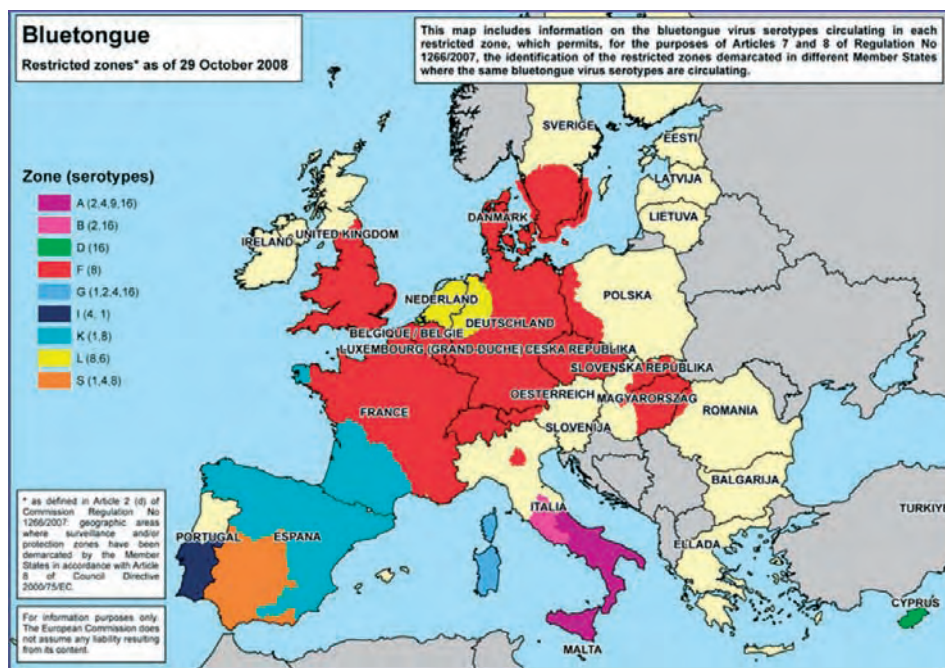
La causa fundamental de esta reaparición es que en el caso del **serotipo 8** se ha demostrado la **transmisión vertical** en el bovino. Sin embargo, el serotipo 1 aún no ha demostrado esta habilidad, ni en ovino ni en vacuno.

- Actualmente ya se ha empezado a controlar mediante vacunación en muchos países europeos, aunque la obligatoriedad y los planes prácticos de vacunación dependen de cada gobierno y varían mucho.

Para revisar la situación en cada país afectado, muchos han puesto a punto páginas web con las últimas delimitaciones de la epidemia, consejos y pautas de actuación a veterinarios y ganaderos, etc. Ver **cuadro**.

Finalmente, y para agravar aún más la situación, el 27 de octubre de este año se confirma oficialmente la presencia del virus de Lengua Azul, serotipo 6 en cuatro explotaciones de vacuno de leche en Holanda. El origen de este nuevo serotipo es probablemente y según la versión oficial, procedente de cepas vacunales de vacunas vivas atenuadas procedentes de Sudáfrica, importadas y utilizadas en Holanda de manera ilegal.

El mapa de la situación europea actualizado a 29 de octubre de 2008 es el adjunto en este documento.



Historia y evolución en España

• En la España peninsular se declaró un brote entre 1956 y 1960, y desde entonces hasta el año 2000 (¡¡¡40 años después!!!), no volvió a presentarse. El brote de 2002 afectó a Baleares, del 10-10 al 27-11-2000, declarándose 391 focos en Mallorca y 114 en Menorca, todos en ovino y todos del **serotipo 2**. El brote se controló mediante la vacunación con vacunas vivas, importadas de Onderstepoort (Sudáfrica), que es donde se localiza el banco mundial de vacunas para el control de las epizootias de lengua azul.

Estas vacunas vivas, atenuadas, sólo son de aplicación a ovejas, provocan reacciones sistémicas graves, abortos, etc., y además, se aconsejan solamente durante épocas de ausencia de actividad de mosquitos, ya que provocan viremias en el animal vacunado.

• El 27/10/03 y hasta el 11/12/03 se declaró otro foco de Lengua Azul, esta vez, **serotipo 4**, y en Menorca, con 16 focos, también controlado con la vacunación con vacuna viva atenuada en Mallorca y Menorca.

• Un año después, en 2004, reaparece la enfermedad en la España peninsular, con 322 focos de Lengua Azul, **serotipo 4**, desde el 13/10/2004, afectando a Andalucía, Extremadura y Ceuta: 4. En 2005 se observaron 88 focos más, ampliándose la zona restringida. Durante el 2006 y 2007 no se detecta circulación vírica de serotipo 4, manteniéndose la extensión como zona restringida. En 2008 se continúa la vacunación de áreas limítrofes con Portugal, al haberse determinado la circulación vírica en dicho país.

• Cuando ya creíamos que se iba a controlar la situación, aparecen en Cádiz, el 18 de julio de 2007, 300 ovejas y 56 bovinos afectados de Lengua Azul, **serotipo 1**, extendiéndose rapidísimamente, pasando toda la región anterior descrita a ser zona de restricción serotipos 1-4, ampliándose un poco.

• El 2/11/2007 se declara un brote de serotipo 1 en el País Vasco primeramente, afectando posteriormente a Navarra, Cantabria, La Rioja, Burgos, Huesca, Zaragoza y País Vasco-Francés.

• Finalmente, el 15 de enero 2008 se confirma lo que estábamos todos es-

La declaración de una zona libre implica que transcurran 2 años sin circulación vírica, 2 años sin signos enfermedad y 1 año desde última vacunación

perando, dada la situación de la epizootia en Europa: un brote de lengua azul, **serotipo 8**, en una explotación lechera bovina (193 vacas) en la zona restringida ya para el serotipo 1, sin signos clínicos en vacas. En seguida se declararon más focos secundarios en Asturias y País Vasco.

Todo esto junto con las decisiones de distintas Comunidades Autónomas libres de lengua azul, de vacunar contra los serotipos 1 y 8 (caso de Cataluña y Aragón, por ejemplo) antes de sufrir brotes, y las últimas declaraciones del

ministerio de vacunar todo el territorio español va dibujado un mapa epidemiológico muy cambiante según el momento en el que nos encontremos. La mejor manera de estar actualizados es consultar la página web oficial, que informa al respecto:

<http://rasve.mapa.es/Publica/InformacionGeneral/Enfermedades/enfermedades.asp>

Profilaxis y control

Una reflexión debe quedar clara antes de abordar este tema y es que una campaña de erradicación de una enfermedad supone un esfuerzo y trabajo coordinado y conjunto de todos, incluyendo las Administraciones, centrales y autonómicas, del personal veterinario de campo y oficial, de los laboratorios farmacéuticos (para la producción de vacunas e insecticidas o repelentes) y por parte de los ganaderos.

Puntos clave en la profilaxis y control de la Lengua Azul

Los puntos clave de estos programas son los siguientes:

- La reducción de la transmisión vírica intra e inter rebaño, lo que sólo se puede conseguir mediante el control de **vectores** (difícil pero muy importante, sobre todo en zonas donde la vacunación no está permitida). Para ello es esencial la utilización de insecticidas y repelentes de mosquitos, así como la protección física frente al vector (mosquiteras, movimientos de animales en horas centrales del día, o en días con viento o lluvia, etc.)
- Reducción del nº de **animales virémicos**, previniendo y reduciendo la viremia. Esto se consigue mediante la vacunación sistemática de toda la cabaña.
- Control de la **circulación de animales** con declaración de zonas restringidas y cumplimiento de la normativa.
- **Reducción del impacto económico** y sanitario de la enfermedad, lo que también consigue la vacunación reduciendo las bajas y la pérdida productiva como consecuencia de la entrada del virus en las explotaciones.
- **Vigilancia y monitorización**. Ésta deben ser continua y mantenida en el tiempo, incluso después de la declaración de zona libre, para poder reaccionar siempre con la mayor prontitud ante un nuevo brote. La vigilancia incluye distintas pautas:
 - Establecimiento de granjas/animales centinelas en toda la geografía nacional
 - Estudio y predicción de las poblaciones de vectores (instauración de trampas de mosquitos y estudios entomológicos)
 - Controles estrictos de la circulación de animales y declaración de las categorías de territorios (afectados, restringidos, libres)

Lengua Azul: vacunación

Hasta ahora hemos hablado de la Lengua Azul y del control que se ha hecho históricamente de ella basado en la utilización de vacunas vivas atenuadas del banco mundial de Sudáfrica. Sin embargo, las vacunas vivas presentan una serie de desventajas graves, algunas ya comentadas, como la seguridad, en lo referente a las reacciones adversas observadas, la disponibilidad de dosis (abastecer a toda Europa es complicado), no se pueden aplicar en bovino, se aconseja la vacunación en época de inactividad del vector por posible reversión de la cepa atenuada...

Todas estas circunstancias hicieron que en 2005, el Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación (MAPA, actual MARM), tras formar un comité de expertos que introdujeron una serie de modificaciones a la ley de regulación, hasta ese momento vigente, que dictaminaba la manera de controlar esta epizootia, decidiera promulgar la vacunación de las zonas restringidas, pero con una vacuna atenuada, que en esos momentos no existía. Por esta razón, reunió todos los laboratorios farmacéuticos con posibilidad de producción de biológicos en nuestro país y les propuso el reto de desarrollar vacunas inactivadas de Lengua Azul. En ese año el MAPA proporcionó la cepa de serotipo 4 y en el 2007 la de serotipo 1.

Una campaña de erradicación de una enfermedad supone un esfuerzo y trabajo coordinado y conjunto de todos

A partir de entonces algunos laboratorios farmacéuticos asumieron el reto y se pusieron manos a la obra.

Actualmente y a fecha de octubre de 2008 hay vacunas inactivadas monovalentes contra todos los serotipos presentes en España (1, 4 y 8) y bivalentes para ovino (S1-4). Probablemente, en primavera de 2009 tengamos comercializadas vacunas inactivadas, bivalentes, para los serotipos 1-8, actualmente en fases de desarrollo.

El requisito ineludible para la aprobación del registro de las vacunas es que sean eficaces (prevención de la viremia y de la clínica) y seguras (reacciones adversas reducidas o nulas) y además, la capacidad de producción del laborato-

rio para abastecer la demanda.

Fort Dodge ha creado la línea de vacunas Zulvac[®], que son las que a fecha de julio de 2008 se han decidido aplicar en Cataluña.

Son vacunas inactivadas y adyuvantadas con hidróxido de aluminio.

La serie comercializada a fecha de julio de 2008 es la siguiente:

- Zulvac[®] 4 Ovino (serotipo 4): registro España
- Zulvac[®] 1 Ovino (serotipo 1) y Zulvac[®] 1 Vacuno (serotipo 1): registro España y Francia, autorizadas en Portugal
- Zulvac[®] 8 Ovino (serotipo 8) y Zulvac[®] 8 Vacuno (serotipo 8) autorizadas España, Alemania, Francia, Reino Unido, Bélgica, Italia, Portugal

El desarrollo farmacéutico de estas vacunas se realizó tras el estudio preliminar en un total de 180 corderos de diferentes vacunas formuladas con distintos adyuvantes (3) y a tres concentraciones distintas (DICT50) de VLA inactivado. El adyuvante y la dosis vacunal se eligieron después de realizar varios estudios de reacciones adversas, seleccionándose finalmente, el adyuvante que inducía una respuesta serológica más alta en un mayor porcentaje de animales y menos reacciones locales y generales.

La calidad se evalúa en función de los requerimientos para productos veterinarios inmunológicos descritos en la Directiva 2001/82/CE, las directrices del Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) y las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). El sistema de calidad de Fort Dodge Veterinaria SA se basa en las actuales Normas de Correcta Fabricación y abarca todos los aspectos del desarrollo, fabricación y control de productos.

El control de la eficacia fue llevado a cabo por el Laboratorio Central Veterinario (Algete) sobre animales vacunados (corderos y terneros) infectados con una cantidad de virus lo suficientemente potente para que en el 100% de los animales control se detectara virus en sangre mediante la técnica de rRT-PCR y mostraran signos clínicos de enfermedad.

Para las pruebas de seguridad se comprobó que el adyuvante (saponina e hidróxido de aluminio) resultaba inocuo en animales de un mes de vida sin reac-

ciones generales ni incremento de temperatura en los animales vacunados, y se realizaron pruebas adicionales, como la administración de una dosis repetida, de una sobredosis y de vacunación de ovejas gestantes, habiendo resultado en todos los casos inocua, ya que no se han observado alteraciones en los parámetros fisiológicos de los animales inoculados ni abortos (ni en gestación temprana ni en avanzada).

Una vez posicionado el producto en el campo, el seguimiento y monitorización cumple las normas del sistema de farmacovigilancia, llevándose un estrecho seguimiento de todas las informaciones de posibles reacciones adversas relacionadas con la aplicación de las vacunas, a día de hoy, de incidencia muy reducida.

Para concluir, hacer una última reflexión al respecto. Normalmente, el proceso de registro de un medicamento veterinario lleva un tiempo muy largo (3-5 años), tiempo que ante la urgencia del control de la epidemia de lengua azul se ha acertado. Sin embargo, no debemos pensar que este acortamiento ha ido en detrimento de la calidad, seguridad ni eficacia de las vacunas, en el caso de ningún laboratorio. Estos requisitos han sido los mismos que si se tratara de un registro tradicional.

Lo que sí se sacrifica en casos de urgencia, y siempre bajo el explícito permiso de las Autoridades, es, por ejemplo:

- La determinación de duración de inmunidad. Actualmente todas las vacunas se deben repetir a los 6 meses para asegurar su eficacia, pero porque no se ha podido comprobar si los anticuerpos protectores duran más allá de seis meses. Quizá en el futuro se pueda recomendar la revacunación anual, pero aún no se tienen las pruebas en la mano.
- Estabilidad /caducidad: todos los productos van con caducidad máxima de un año, porque no ha dado tiempo a demostrar estabilidad durante más tiempo.
- Se permite extrapolación de pruebas de seguridad entre productos /o especies si sólo varía el serotipo vírico y es la misma especie o especies semejantes.

De manera que la eficacia de las vacunas inactivadas de lengua azul en el mercado está garantizada, al igual que su seguridad, siendo una herramienta clave para el control de esta epizootia. •