
Impacto de la vacuna EG95 contra la hidatidosis ovina en el programa de control de la provincia de Río Negro, Argentina. Ocho años de trabajo (informe preliminar).

Artículo de Larrieu E., Mujica G., Araya D., Arezo M., Herrero E., Santillán G., Vizcaychipi K., Labanchi J.L., Grizmado C., Calabro A., Talmon G., Sepulveda L., Galvan J.M., Cabrera M., Seleiman M., Crowley P., Cespedes G., García Cachau M., Gino L., Molina L., Daffner J.

CIENCIA VETERINARIA, Vol. 19, Nº 1, enero-junio 2017, ISSN 1515-1883 (impreso) E-ISSN 1853-8495 (en línea), pp. 30-49
DOI: <http://dx.doi.org/10.19137/cienvet-20171913>

Impacto de la vacuna EG95 contra la hidatidosis ovina en el programa de control de la provincia de Río Negro, Argentina. Ocho años de trabajo (informe preliminar)

Larrieu E.^{1,3}, Mujica G.², Araya D.², Arezo M.², Herrero E.², Santillán G.⁴, Vizcaychipi K.⁴, Labanchi J.L.², Grizmado C.², Calabro A.², Talmon G.², Sepulveda L.², Galvan J.M.², Cabrera M.², Seleiman M.², Crowley P.³, Cespedes G.⁴, García Cachau M.¹, Gino L.¹, Molina L.¹, Daffner J.³

¹Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa

²Ministerio de Salud, Provincia de Río Negro

³Escuela de Veterinaria, Universidad Nacional de Río Negro

⁴Departamento de Parasitología "INEI- ANLIS"

Dirección postal. Laprida 240 (8500) Viedma, Río Negro. Argentina

Email elarrieu@hotmail.com

RESUMEN

La Equinocosis quística es endémica en la provincia de Río Negro, Argentina. En esta región, después de 30 años de control usando praziquantel en perros, la velocidad de transmisión a los seres humanos se ha reducido significativamente, sin embargo, persiste la transmisión. El objetivo fue evaluar en los distintos hospederos el impacto de la introducción de la vacuna EG95 en el programa de control. La vacuna fue aplicada en corderos de comunidades de pueblos originarios que incluyeron a 79 productores (Anecón Grande, Mamuel Choique, Nahuel Pan y Río Chico abajo). Los corderos recibieron a partir de 2009 dos dosis de la vacuna EG95 a los 30 y 60 días de edad seguido de un refuerzo cuando los animales tenían 1 año de edad. La transmisión de *Echinococcus granulosus* fue evaluada mediante necropsia de

ovejas adultas, test de arecolina y test de coproantígenos en perros y registro de nuevos casos clínicos en pobladores del área, Un total de 29323 dosis de vacuna EG95 se aplicaron en correderos, en el período 2009-2017 trabajando con 4 equipos de 2 veterinarios cada uno, alcanzando una cobertura de 83.5% con una dosis, 80.1% con dos dosis y 85.7% con tres dosis. Antes de la introducción de la vacuna, el 45.7% de los ovinos de 6 años fueron positivos a la necropsia, valor que disminuyó a 21.1% en 2016. El número de quistes por animal disminuyó de 1.4 a 0.3. El número de productores con animales infectados disminuyó de 84.2% al 22.2%. La respuesta humoral a la vacunación, en condiciones de campo, mostro un aumento de títulos de anticuerpos con la aplicación de la segunda dosis, alcanzando su máximo luego del refuerzo al año y por varios años, manteniéndose constante. Los estudios iniciales en perros mostraron una prevalencia al test de arecolina del 4.7% y 20.3% de productores con transmisión presente al test de coproantígenos. La evaluación de impacto mostro un 5.6% de perros positivos al test de arecolina. Solo se detectó un caso nuevo de equinococosis en niños con un quiste de 10 cm, cuyo origen fuera probablemente anterior a la introducción de la vacuna. La vacuna EG95 ha sido eficiente en prevenir la infección en ovinos de hasta 6 años de edad, a pesar de las dificultades operativas para alcanzar mejores coberturas, restando definir su impacto en la transmisión al perro y al hombre.

Palabras clave: equinococosis, vacuna EG95, ovejas, control, prevalencia

Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: 8 years of work

ABSTRACT

Cystic echinococcosis is endemic in the Rio Negro province of Argentina. After 30 years of control using praziquantel in dogs, the transmission rate to humans and sheep has decreased significantly, however transmission persists.

The objective of the study is to assess the impact of the inclusion of the EG95 vaccine in sheep in the control program. The vaccine was applied to lambs from communities of native peoples which included 70 producers (Anecón Grande, Mamuel Choique, Nahuel Pan y Río Chico Abajo).

From 2009 on, lambs received two doses of the EG95 vaccine when they were 30 and 60 days of age, followed by a single booster injection when the animals were 1 year of age. The transmission of *Echinococcus granulosus* was assessed through necropsy in mature sheep, Arecoline test and coproantigen test in dogs and register of new clinical cases in inhabitants of the area. A total of 29.323 doses of EG95 vaccine were applied to lambs in the 2009-2017 period, working with 4 groups of 2 veterinaries each, covering 83.5% with one doses, 80.1% with two doses and 85.7% with three doses. Before the vaccine was introduced, in necropsy of sheep of 6 years old showed that 45.7% were infected with *E. granulosus*. The rate decreased to 21.1% in 2006. The number of cysts per animal decreased from 1.4% to 0.3. The number of producers with infected animals decreased from 84.2% to 22.2%. The humoral response to the vaccination, in field conditions, showed an increased in antibodies with the second dose, reaching its maximum after the booster at one year of age for many years and keeping constant.

In dogs, 4.7% was found positive using arecoline purgation and 20.3% of the farms were infected using coproantigen test. The impact assessment showed a 5.6% of dogs positive to the arecoline test. Only a new case of echinococcosis was detected in kids with a 10 cm cyst, and its origin was probably before the vaccination. EG95 vaccine has been effective to prevent the infection in ovines up to six years of age, in spite of the difficulties of achieving better coverage. The transmission to dogs and human beings has to be determined.

Keywords: echinococosis, vaccine EG95, sheep, control, prevalence

Fecha de recepción de originales: 08/3/2017

Fecha de aceptación para publicación: 20-06-2017

Esta obra se publica bajo licencia Creative Commons-Reconocimiento-No comercial-4.0 International (CC BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es> ES

Introducción

Las equinococosis (en sus formas quística, alveolar y poliquistica) son un grupo de zoonosis causadas por las formas larvales de los cestodos parásitos del género *Echinococcus*. En particular, la equinococosis quística (EQ) tiene como agente etiológico a *Echinococcus granulosus*, el cual desde una perspectiva taxonómica es actualmente considerado un complejo multi-especie denominado *E. granulosus sensu lato* (s.l.). Dicho complejo está formado por las especies *E. granulosus sensu stricto* (s.s.) (genotipos G1/G2/G3), *E. equinus* (genotipo G4), *E. ortleppi* (genotipo G5), *E. canadensis* (genotipos G6/G7/G8/G9/G10) y *E. felidis* ("cepa león). *E. granulosus* s.s. (particularmente el genotipo G1) es el que presenta la mayor distribución mundial y es responsable de aproximadamente el 80% de los casos humanos de EQ¹.

La EQ causa importante morbilidad, discapacidad y muerte en humanos si no es tratada. Persiste en la naturaleza por medio de un ciclo formado por los tres estadios evolutivos del parásito. La forma adulta parasita exclusivamente a los cánidos y, en general, no genera ninguna patología. Las larvas o hidátides se localizan en los órganos y tejidos de herbívoros y omnívoros (ovinos, bovinos, porcinos, equinos, camélidos sudamericanos, caprinos), provocando un deterioro en el animal y por lo tanto disminuyendo su productividad^(2,3)

En América del sur en general y en la provincia de Río Negro, Argentina, en particular, el sacrificio de ovinos adultos para consumo familiar, con liberación de las vísceras al medio ambiente (utilizadas para la alimentación del perro) cierran el ciclo carnívoro-omnívoro, por lo que el hábito de realizar la faena familiar de carnes de animales de pequeño porte es el principal factor de riesgo para la difusión de la enfermedad. Salas de faena de pequeños poblados, con malas condiciones sanitarias que permiten la salida de vísceras crudas del establecimiento o la propia muerte del hospedador portador en el campo, son otros mecanismos que permiten cerrar el ciclo de transmisión⁽⁴⁾

La infección en el hombre ocurre tras la ingestión accidental de los huevos del parásito a través de agua y alimentos contaminados o por contacto directo con perros parasitados. Como consecuencia de esta diversidad de hospederos, la EQ incide sobre la salud pública, la salud animal y la economía rural⁽⁵⁾

El programa de control de la Equinococosis quística (EQ) en la provincia de Río Negro se puso en marcha en 1980, cubriendo en dos etapas 120013Km² de 7 departamentos provinciales. Baso sus acciones en la infraestructura de atención primaria de salud. Así, agentes sanitarios llevaron a cabo la desparasitación con praziquantel, de 11500 perros inicialmente, en cada una de sus cuatro rondas de visita domiciliaria, mientras que los veterinarios del programa de control fueron responsables de los sistemas de vigilancia de la EQ⁽⁴⁾. Ambos grupos fueron responsables asimismo de las estrategias de educación sanitaria dirigidas a los escolares y a los pobladores rurales. El monitoreo del programa se basó en la primera etapa en la vigilancia de la infección en perros mediante el test de arecolina, siendo reemplazada en 2003 por el test de coproantigenos/WB⁽⁶⁾

Desde el comienzo del programa se efectuaron encuestas para la detección precoz de la EQ en las personas, especialmente en escolares de 7 a 14 años, inicialmente mediante serología (doble difusión 5, Elisa) asociada al tratamiento quirúrgico precoz, y, desde 1997, ultrasonografía (US) asociada a un esquema de tratamiento basado en albendazol⁽⁷⁾

En 1980 la tasa de prevalencia en perros era del 41.5%, reduciéndose al 2.3% en 1997 y manteniéndose con ligeras fluctuaciones desde entonces hasta el 5.1% en 2003. Mediante test de coproantigenos, la prevalencia inicial de establecimientos ganaderos con transmisión presente en 2003 resultado del 13.6%, siendo del 13.3% en 2010 (p=0.9), habiéndose iniciado en 2016 una nueva evaluación. En 1980 se notificaron 146 casos (tasa de incidencia 73 x 100000), mientras que en 1984/6 las primeras encuestas con US en niños de 6-14 años mostraron una prevalencia del 5.6%. Para 1997 la tasa de incidencia se había reducido al 29 x 100000 y la tasa de prevalencia en encuestas con US en niños de 6 a 14 años al 1.1%. Actualmente la prevalencia en niños determinada mediante US es de 0.3% (p<0.05). Así, EQ sigue siendo endémica en la provincia de Río Negro, manteniéndose tasas estables de infección en perros significativamente menores que al inicio del programa y con disminución significativa de la transmisión a los seres humanos^(6,4,8)

La cepa predominante, casi exclusivamente, es la cepa Ovina G1⁽¹⁾

Algunas de las regiones incluidas en el programa, que presentan condiciones ecológicas ideales para el sostenimiento del

ciclo⁽⁹⁾ junto a condicionantes sociales marginales y con agregación de unidades productivas pequeñas con deficiencias de infraestructura sanitaria, generalmente constituyendo reservas de población originaria, concentraron la ocurrencia de casos nuevos en niños.

En 2009 se incorporó en estas regiones la vacunación anual de corderos con la vacuna EG95, recibiendo los corderos dos dosis seguido de un refuerzo cuando los animales tenían 1 año de edad. Antes de la introducción de la vacuna, el 45.7% de los ovinos de 6 años eran positivos a la necropsia ^(10,11,12)

El objetivo del presente trabajo es evaluar después de 8 años de labor, el impacto de la vacunación en la prevalencia de la infección en el ovino, el perro y el hombre y analizar los factores condicionantes y limitantes de un programa de vacunación ovina contra la hidatidosis.

Materiales y métodos

El área de trabajo está conformada por los parajes rurales Rio Chico abajo (Departamento Ñorquinco), Anecon Grande (Departamento Pilcaniyueu), Mamuel Choique (Departamento 25 de Mayo) y Nahuel Pan (Departamento Bariloche), ubicados en la provincia de Rio Negro, región patagónica, Argentina (Tabla 1, Figura 1), con una superficie aproximada de 1119 Km² y una población de 508 habitantes, la que ha disminuido significativamente en los últimos 20 años por fuertes procesos de migración a las áreas urbanas.

Al comienzo de la experiencia existían 79 productores de ganado ovino y/o caprino con un total de 8483 ovinos, todos ellos pequeños productores (promedio 104 ovejas por productor). Todas las áreas de trabajo estaban constituidas por población originaria mapuche, incluyendo 2 de ellas (Anecon Grande y Nahuel Pan) organizadas en forma de reserva, con un Lonco (cacique) responsable y una propiedad común de la tierra sin subdivisiones del terreno mediante alambrados.

El área de trabajo, a excepción de Nahuel Pan, presenta características de estepa patagónica, con escasas precipitaciones (casi exclusivamente en invierno), inviernos rigurosos y veranos muy cálidos. Nahuel Pan, por el contrario, se ubica en la región cordillerana de los bosques andino patagónicos, donde las precipitaciones son abundantes. El clima y la escasa infraestructura

vial limitan la accesibilidad al área de trabajo durante gran parte del otoño y el invierno. Las condiciones sociales y económicas son marginales y se basan en la ganadería ovina y caprina y en la existencia de planes sociales de sustentación. La infraestructura productiva en términos de corrales e instalaciones es paupérrima.

Existen algunas características productivas diferenciales entre las áreas de vacunación. Muchos productores de Río Chico abajo tiene sus predios a la vera de un río lo que favorece la existencia de pasturas para una mejor alimentación de sus ovinos. Tal circunstancia les permite comprar ovinos viejos con dientes rasados que están al final de su vida productiva, provenientes de zonas de secano con predominio de vegetación arbustiva y lograr una o dos nuevas esquilas y parición. Estos animales provienen de fuera de la zona de vacunación, lo que genera un factor de riesgo extra. En Nahuel Pan, asimismo, no existe manejo animal organizado, conviviendo ovejas y carneros todo el año por lo que no hay parición estacional y en donde los perros también deambulan dentro y fuera de la reserva y área de vacunación.

Durante el periodo de trabajo la región fue afectada por varios años de sequía extrema que culminaron con la erupción del volcán Puyehue de Chile que dejó un manto de cenizas volcánicas, generando ambos fenómenos una mortandad de animales cercana al 50% y una abrupta disminución del número de productores (58 productores en 2017).

En cada paraje rural existe un Centro de Salud dependiente del Hospital rural más cercano (de 30 a 90 km), que cuentan como personal único a un agente sanitario proveniente del mismo con tareas de visita domiciliaria a la población (incluyendo educación sanitaria y desparasitación de perros con praziquantel), complementado con una visita médica periódica efectuada desde el hospital rural que incluye la ejecución de encuestas ultrasonográficas efectuadas por un médico generalista entrenado.⁽⁷⁾

Las actividades de desparasitación de perros con praziquantel y la búsqueda activa de casos en humanos, (primero mediante serología y luego mediante ultrasonografía) son actividades del programa de control efectuadas desde 1980, actividades que se mantuvieron sin cambios durante los 8 años de vacunación.

Existen diferencias operativas entre las formas de trabajo de agentes sanitarios. Por ejemplo, en Río Chico abajo el agente sanitario efectúa visitas domiciliarias para repartir antiparasitarios

en cuatriciclo, desparasitando los perros y asegurando la ingestión de las drogas usando picadillo de carne asociado. En Anecon Grande el agente recorre a caballo y deja los antiparasitarios a los dueños de los perros, que son responsables de la desparasitación de los mismos. En Nahuel Pan, en los últimos años no hay agente sanitario y los pobladores deben concurrir al Centro de Salud a buscar los antiparasitarios, aunque el equipo veterinario desparasita en boca a los perros, 3 veces al año. En resumen, en general se desparasitaron 221 perros en cada ronda, de los cuales 143 recibieron los comprimidos por agentes sanitarios y 78 los recibieron por sus dueños.

Para la vacunación se utilizó la vacuna EG95, elaborada por la Universidad de Melbourne, liofilizada y provista en frascos de 50 o 100 dosis junto a un adyuvante.^(13,14)

La vacuna fue reconstituía con agua destilada y aplicada en forma subcutánea en la tabla del cuello, a la dosis de 50 ug de la proteína EG95 en un volumen de 2 ml.

Se aplicaron 3 dosis a los corderos nacidos cada año. La primera dosis a los 30 días de edad en cercanía a la época de esquila, la segunda a los 60 días de edad en cercanía de la señalada y una tercera dosis de refuerzo al año de edad, aplicada en el mismo operativo de vacunación de la dosis 1 del segundo año. De tal forma los equipos de vacunación, integrados por personal veterinario del programa, asistieron a los parajes a vacunar durante una semana todos los meses de diciembre y enero a partir de 2009.⁽¹⁰⁾

Este esquema de vacunación fue diseñado para alcanzar un potencial 100% de cobertura según las pruebas experimentales de uso de la vacuna⁽¹⁵⁾ minimizando los requerimientos de personal y movilidad para su aplicación. Atento a la circulación exclusiva de cepa G1 ovina y a los hábitos principales de faenamiento domiciliario de ovinos adultos se excluyeron las cabras del esquema de vacunación.

La sincronización para que los productores tuvieran sus baños encerrados el día de vacunación se efectuó mediante visitas domiciliarias previas del agente sanitario y aviso mediante radio Nacional AM.

Todos los animales vacunados fueron identificados con caravana, utilizándose cada año un color diferente. Por ende, cada animal con caravana recibió al menos una dosis de vacuna, sin

existir identificación y/o registro individual del total de dosis recibidas por animal.

Antes del inicio de la vacunación se estableció una línea base de infección en los distintos hospederos, incluyendo métodos indirectos: CoproELISA como método tamiz con confirmación mediante Western Blot (WB) en materia fecal de perro, obteniéndose las muestras del ambiente sin identificación individual, por lo cual una muestra positiva clasifica a la unidad epidemiológica (productor ganadero) como con transmisión presente⁽¹⁶⁾, como estrategia se implementó ELISA como prueba tamiz con confirmación mediante WB en suero de ovinos⁽¹⁷⁾ y métodos directos para visualización del parásito a partir de necropsias en ovinos adultos con confirmación diagnóstica mediante histología⁽¹⁸⁾ y test de arecolina en perros para visualización de parásitos sobre bandeja de fondo oscuro.⁽⁶⁾

La misma estrategia se efectuó al final del periodo de trabajo, cuando el 100% de la majada ovina se suponía compuesta por animales vacunados.

La selección de los productores a ser evaluados se efectuó mediante muestreos aleatorios simples y estadísticamente representativos con un 95% de confianza y un 20% de margen de error a excepción del test de arecolina que se aplicó en concentraciones caninas con concurrencia voluntaria de sus dueños (no aleatorizado).

Paralelamente, el programa de control mantuvo el registro de casos humanos nuevos, mediante vigilancia pasiva en base a la notificación medica obligatoria (casos sintomáticos) y mediante vigilancia activa identificando portadores asintomáticos en encuestas con US dirigidas especialmente a escolares de 6 a 14 años de edad.^(6,7)

El análisis estadístico de los resultados se efectuó con EPIDAT 3.1 estimándose proporciones, Chi cuadrado de asociación o de homogeneidad entre estratos según corresponda, con un nivel de significación de $p = 0.05$ para comparar prevalencia de la infección antes de la vacunación y al final del periodo de trabajo y para comparaciones de prevalencias entre las distintas áreas rurales.

Resultados

En el área de trabajo, el número de productores disminuyó de 79 a 58, mientras que las poblaciones ovinas disminuyeron de 8483 cabezas a 3898 (Tabla N°1)

Se aplicaron 29323 dosis de vacuna entre diciembre de 2009 y enero de 2017, correspondiendo 17894 a Rio Chico, 1056 a Nahuel Pan, 2020 a Mamuel Choique y 8153 a Anecon Grande; con una cobertura de vacunación del 83.5% en la dosis 1, 80.1% en la dosis 2 y 85.7% en la dosis 3, estimándose la cobertura como la proporción de corderos vacunados en el periodo de trabajo en relación a los corderos existentes en el mismo periodo (Tabla N° 2).

Los primeros estudios de impacto, basados en necropsia de ovinos adultos⁽¹⁹⁾ mostraron fuertes disminuciones de la prevalencia, del número de quistes por oveja y del número de productores con ovejas infectadas (45.7% a 21.1%, 1.4 a 0.3 y 84.2% a 22.2% respectivamente (Tabla N° 3), resultando las diferencias en la proporción de productores con ovejas infectadas estadísticamente significativo ($p=0.0002$). Las diferencias en la prevalencia y las diferencias en el número de productores infectados entre las distintas áreas de trabajo resultaron no significativas ($p>0.05$) en ambos estudios.

En relación a los perros, al test de arecolina no hubo diferencias significativas en la prevalencia de la infección entre los estudios iniciales y de impacto (4.5% a 5.0%, $p=0.8$), mientras que entre las distintas áreas se observaron diferencias significativas en el estudio de base ($p=0.03$) pero no en el estudio de impacto ($p=0.7$).

Utilizando coproELISA/WB no se observaron diferencias estadísticas significativas tanto en la proporción de muestras positivas (9.6%) como en el número de productores con muestras positivas (20.3%) ($p=0.5$) en el estudio de base, estando en ejecución el de impacto.

En población humana, en el periodo 1995 a 2016 se identificaron 39 casos nuevos lo que indica que el 7.8% de los habitantes han tenido un quiste hidatídico durante su vida. De ellos, 22 correspondieron a Rio Chico, 12 a Anecon Grande y 5 a Mamuel Choique. Específicamente en niños menores de 15 años, en el periodo 2006-2016 se identificaron 8 casos, correspondiendo 3 a Rio Chico y 6 a Anecon Grande de los cuales solo 1 fue identificado en Rio Chico en el periodo 2015-2016 correspondiendo a un quiste pulmonar de 10 cm.

Figura 1. Área de trabajo

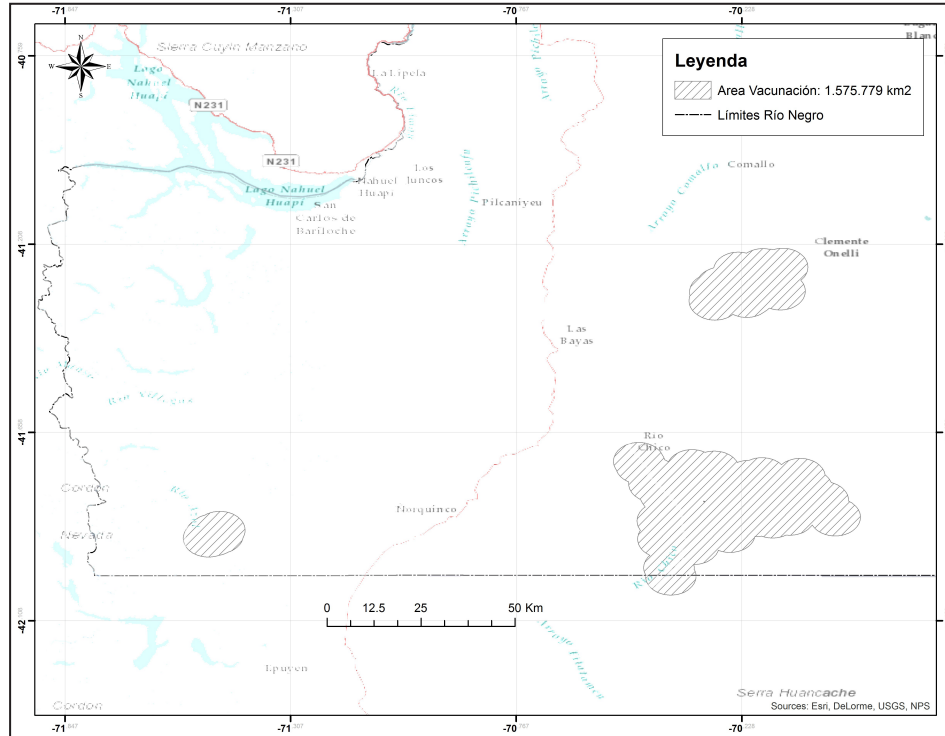


Tabla 1. Diagnóstico de situación al inicio del programa de vacunación y a los 8 años de trabajo. Rio Negro, 2009-2017

Area	Productores ovinos*	Ovejas	Ovejas por productor	Cabras	Perros	Perros por productor	Habitantes	Lat/Long	Km2	Productores por Km2
	2009/2017	2009/2017	2009/2017	2009/2017	2009/2017	2009/2017	2017			2009/2017
Rio Chico Abajo	41/36	5012/2663	122/74	6034/2899	173/143	4/4	325	-41.7098 -70.4761	312	0.13/0.11
Nahuel Pan	13/8	205/132	16/17	0/75	48/36	4/4	45	-41.9004 -71.4932	63	4.8/12.7
Mamuel Choique	11/3	1306/205	100/68	2508/580	41/12	3/4	80	-41.7777 -70.1369	496	0.02/0.6
Anecon Grande	13/11	1880/898	145/82	1324/370	46/30	3/3	58	-41.3215 -70.2742	248	0.05/0.04
Total	79/58	8483/3898	104/67	9866/3934	309/221	4/4	508		1119	0.07/0.05

*Mas 5 productores que solo tienen cabras

Tabla 2. Dosis de vacuna EG95 aplicadas y cobertura alcanzada. Rio Negro, 2009-2017

Area	Dosis 1	Cobertura* (%)	Dosis 2	Cobertura* (%)	Dosis 3	Cobertura* (%)	Total
Rio Chico Abajo	8039	88,1	6423	80,1	3432	85,6	17894
Nahuel Pan	449	69,1	379	75,8	228	91,2	1056
Mamuel Choique	1010	72,7	838	94,2	372	83,6	2220
Anecon Grande	3356	87,6	3091	92,8	1706	89,1	8153
Total	12854	83.5	10731	80.1	5738	85.7	29323

*Cobertura: suma de corderos vacunados en los años de trabajo/ suma de corderos existentes en el periodo de trabajo
*100

Tabla 3. Resultados de los estudios de prevalencia al inicio de la vacunación y estudios de impacto. Rio Negro, 2009/2017

Area	Estudio	Necropsia de ovejas* positivos**	Productores con ovejas infectadas* positivos**	Test de Arecolina en perros positivos***	CoproELISA en perros muestras positivas***	Productores con perros infectados positivos***
Rio Chico Abajo	Base	6 (46.2%)	5 (83.3%)	0 (0%)	6 (10.9%)	6 (24.0%)
	Impacto	4 (28.6%)	4 (33.3%)	1 (2.9%)		
	p=	0.5	0.04			
Nahuel Pan	Base			1 (5%)	2 (6.9%)	2 (12.5%)
	Impacto			2 (7.4%)		
	p=					
Mamuel Choique	Base	7 (38.9%)	6 (75.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (11.1%)
	Impacto	0 (0%)	0 (0%)			
	p=	0.2	0.02			
Anecon Grande	Base	8 (53.3%)	5 (100%)	3 (23%)	3 (11.5%)	3 (33.1%)
	Impacto	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.5%)		
	p=	0.08	0.004			
Total	Base	21 (45.7%)	16 (84.2%)	4 (4.7%)	12 (9.6%)	12 (20.3%)
	Impacto	4 (21.1%)	4 (22.2%)	5 (5.3%)	EN PROCESO	EN PROCESO
	p1=	0.055	0.0002	0.8		
	p2=	0.7/0.4	0.1/0.1	0.03/0.7	0.5/?	0.5/?

*Larrieu y col, 2015. ** 2009 estudio base, 2016 estudio de impacto. *** 2009 estudio base, 2017 estudio de impacto
 / número animales o predios positivos (porcentaje).p1= diferencias base/impacto. P2=diferencias entre áreas en estudio base/impacto

Discusión

Torgerson, 2003⁽²⁰⁾ desarrolló modelos matemáticos para simular el impacto de distintas opciones de control de la EQ. El modelo basado en el uso de la vacuna EG95 asociado a la desparasitación canina 2 veces al año, daría como resultado un buen control, con tasas de prevalencia en ovinos cercanas a 0, en aproximadamente 15 años, tasa que en dicho modelo se ubicaría aproximadamente en el 10% a los 8 años de trabajo, dependiendo de las tasas de prevalencia iniciales en ovinos y perros. En situaciones de extrema endemividad la vacunación de ovinos (suponiendo una cobertura de vacunación del 75%) resultaría en alrededor del 23% de ovejas infectadas, por lo que se alcanzaría un nuevo estado de equilibrio que daría como resultado un ciclo entre la oveja no inmune y el perro. En esta situación, de acuerdo al modelo, para obtener un control adecuado, sería necesario que al menos un 90% de las ovejas sean vacunadas.

En la presente experiencia, con coberturas de vacunación en cada dosis cercanas al 85% y con 4 desparasitaciones al año con coberturas que probablemente no alcanzan al 75% de los perros en cada ronda, con una prevalencia inicial de infección en ovinos de extrema endemividad (casi 50%), aunque con una prevalencia de infección en perros proporcionalmente baja (alrededor del 5%), parecen cumplirse los supuestos del modelo con una prevalencia de infección en ovinos a los 7 años cercana al 20%, que permite mantener todavía un ciclo entre las ovejas insuficientemente vacunadas y los perros insuficientemente desparasitados, pero con expectativas de sostener una tendencia hacia el control efectivo a los 15 años de actividades.

El análisis discriminando los resultados en función de las características geográficas, productivas, de tenencia de la tierra y de la estrategia de los agentes sanitarios, entre las 4 áreas, no muestra efectos en las prevalencias en los distintos indicadores, resultando las diferencias no significativas casi en su totalidad. Sin embargo, algunos resultados deben interpretarse con precaución, atento a que el número de individuos o establecimientos ganaderos involucrados en el análisis discriminado por área es bajo, impidiendo eventualmente expresar estadísticamente diferencias reales (por ejemplo, las diferencias en la prevalencia de la infección en ovinos o en el número de productores con

ovinos infectados en el estudio de impacto, entre las 2 áreas de mayor envergadura, tal como Rio Chico y Anecon Grande).

Eventualmente, la introducción de ovinos adultos no vacunados en la zona de Rio Chico resultaría en un elemento perturbador del programa y del éxito de la vacunación, efecto que se observa en su mayor prevalencia de la infección en ovinos en relación a las demás áreas.

Los perros hallados positivos al test de arecolina en la presente experiencia corresponden a 1 perro de un productor de Rio Chico (habitualmente visitado y con perros desparasitados por agente sanitario, probablemente más de 60 días de desparasitado y con acceso a ovinos faenados en domicilio, proveniente de zona de no vacunación), 2 perros en Nahuel Pan (área sin agente sanitario actualmente para desparasitar a domicilio, perros que pueden deambular fuera de la zona de desparasitación) y 1 perro en Anecon Grande (productor de cabras solamente, aunque compra ovinos viejos a vecinos para faena y consumo). Lo expuesto indica que la infección en los perros hallados positivos al test de arecolina podrían deberse a factores de riesgo asociados al manejo de los animales y no inherentes a la vacuna (adquisición de ovinos no vacunados, capacidad de los perros de deambular y alimentarse fuera de la zona de vacunación) y en un caso, no se pudo verificar si estuvo ligado al faenamiento de caprinos no incluidos en la vacunación (lo que plantearía dudas sobre la pertinencia de no incluirlos en la vacunación por razones de costo, operatividad y bajo impacto epidemiológico) o de ovinos viejos no vacunados o insuficientemente vacunados.

En relación a este último aspecto, algunos de los ovinos hallados positivos en esta experiencia, e identificados como con al menos 1 dosis de vacuna aplicada (por estar identificados con caravana), podrían no haber recibido las 3 dosis completas, o haber recibido su primera dosis en forma tardía.

El seguimiento serológico de la respuesta humoral a la vacunación, efectuada en consonancia con la presente investigación⁽¹²⁾ muestra que después de la tercer dosis con la vacuna EG95 al año de edad, las respuestas de IgG específicas detectadas en el suero de ovejas aumentaron a un nivel mayor que el observado después de la segunda dosis y que esta respuesta se mantuvo longitudinalmente a lo largo del tiempo, por al menos 5 años, lo que sería suficiente para evitar la infección de los ovinos y/o el

desarrollo de quistes fértiles durante el periodo de su vida útil en la región.

El único niño con diagnóstico de EQ, en un área con altísimas tasas de prevalencia en población general y en menores de 15 años, resulto un quiste pulmonar de 10 cm. Lo que puede inducir a pensar que es anterior o cercano al inicio de la vacunación, y aunque el tiempo transcurrido desde la introducción de la vacuna es insuficiente para evaluar el cese de la transmisión al hombre, las actividades regulares de desparasitación efectuadas desde 1980 potenciadas por la vacunación, parecen asociarse positivamente para mantener la tendencia a la baja en la ocurrencia de nuevos casos.

Es reconocido que desde el desarrollo del praziquantel a comienzos de los años 80, como antiparasitario contra la EQ, se cuenta con una herramienta eficaz para controlar la enfermedad. Sin embargo, los éxitos alcanzados resultaron limitados^(4,21) y están asociados a las dificultades para contar con una organización y medios que permitan desparasitar eficazmente al 100% de los perros, con una frecuencia de 8 veces al año, durante más de 10 años y en áreas rurales remotas y de difícil acceso.

La vacunación de ovinos constituye una nueva herramienta, aunque presenta alguno de los mismos inconvenientes del praziquantel o sea la necesidad de contar con una organización y medios para vacunar 2 veces al año en áreas rurales remotas. Si bien los recursos solo se requieren 2 veces al año contra los 4 a 12 en los programas de desparasitación, el número de animales involucrados es muy superior en la vacunación. En la presente experiencia, y a pesar de contarse con una organización y medios suficientes, no se alcanzaron coberturas del 90% al 100%, lo que puede llegar a repetirse como problema en cualquier área endémica, condicionando los resultados finales.

La combinación de ambos métodos puede lograr mejores resultados en cortar el ciclo de la enfermedad⁽²⁰⁾ El uso en solitario de la vacunación podría resultar en una práctica poco aconsejable pues se requerirían muchos años hasta la renovación total de la majada ovina, para observar los primeros resultados en los perros y en las personas, lo cual visto la experiencia del uso del praziquantel, resultaría insostenible en términos de financiamiento a largo plazo para los países y las regiones donde la enfermedad es endémica.

Agradecimiento

A Merixtel Donadeu y Marshall Lightowlers de la Universidad de Melbourne y a nuestros agentes sanitarios y pobladores rurales de la Provincia de Rio Negro.

Bibliografía

1. Cucher, MA.; Macchiaroli, N.; Baldi, G.; Camicia, F.; Prada, I.; Maldonado, I.; Avila, HG.; Fox, A.; Gutiérrez, A.; Negro, P.; López, R.; Jensen, O.; Rosenzvit, M.; Kamenetzky, Cystic echinococcosis in South America: systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus* sensu lato in humans and natural domestic hosts. Trop Med Int Health. 2001;21(2):166-75.
2. Budke, CM.; Deplazes, P.; Torgerson, PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. Emerg Infect Dis. 2006; 12:296-303.
3. Bingham, GM.; Larrieu, E.; Uchiumi, I.; Mercapide, C.; Mujica, G.; del Carpio, M.; Hererro, E.; Salvitti, JC.; Norby, B.; Budke, CM. The Economic Impact of Cystic Echinococcosis in Rio Negro Province, Argentina. Am J Trop Med Hyg.;2016: 94(3):615-25.
4. Larrieu, E.; Zanini, F. Critical analysis of cystic echinococcosis control programs and praziquantel use in South America, 1974-2010. Rev Panam Salud Publica.2012; 31: 81-87.
5. Eckert, J.; Gemmel, MA.; Meslin, FX.; Pawlowski, ZS. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. WHO/FAO, Paris. 2001. pp. 265.
6. Perez, A; Costa, MT; Cantoni, G.; Mancini, S; Mercapide, C.; Herrero, E.; Volpe, M.; Araya, D.; Talmon, G.; Chiosso, C.; Vázquez, G.; del Carpio, M.; Santillan, G.; Larrieu, E. Epidemiological surveillance of cystic echinococcosis in dogs, sheep farms and humans in the Rio Negro Province. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66: 193-200
7. Larrieu, E.; del Carpio M.; Mercapide, CH.; Salvitti, JC; Sustercic, J.; Moguilensky, J.; Panomarenko, H.; Uchiumi, L.; Herrero, E.; Talmon, G.; Volpe, M.; Araya, D.; Mujica, G.; Mancini, S.; Labanchi, JL.; Odriozola, M. Programme for ultrasound diagnoses and treatment with albendazole of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers: 10 years of follow-up of cases. Acta Trop 2011; 117: 1-5.
8. Salvitti, JC.; Sobrino, M.; del Carpio, M.; Mercapide, C.; Uchiumi, I.; Moguilensky, J.; Moguilansky, S.; Frider, B.; Larrieu, E. Hydatidosis: Ultrasonography

screening in the Río Negro Province 25 years after the first screening. *Acta Gastroenterol Latinoam*.2015; 45(1):51-5.

9. Arezo, M. Análisis ecológico de la ocurrencia de casos de hidatidosis en la provincia de Río Negro.2016; disponible en: <http://www.famaf.unc.edu.ar/wp-content/uploads/2017/03/39-Arezo.pdf>
10. Larrieu, E.; Herrero, E.; Mujica, G.; Labanchi, JL.; Araya, D.; Grizmadeo, C.; Calabro, A.; Talmon, G.; Ruesta, G.; Perez, A.; Gatti, A.; Santillán, G.; Cabrera, M.; Arezo, M.; Seleiman, M.; Cavagión, I.; Garcia Cachau, M.; Alvarez Rojas, CA.; Gino, L.; Gauci, CG.; Heath, DD.; Lamberti, R; Lightowlers, MW. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Early impact and preliminary data. *Acta Trop* 2013; 127: 143:151.
11. Larrieu, E.; Mujica, G.; Gauci, CG.; Vizcaychipi, K.; Seleiman, M.; Herrero, E.; Labanchi, JL.; Araya, D.; Sepúlveda, I.; Grizmadeo, C.; Calabro, A.; Talmon, G.; Poggio, TV.; Crowley, P.; Cespedes, G.; Santillán, G.; García Cachau, M.; Lamberti, R.; Gino, L.; Donadeu, M.; Lightowlers, MW. Pilot Field Trial of the EG95 Vaccine Against Ovine Cystic Echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Second Study of Impact. *PLoS Negl Trop Dis*.2015; 30: 9(10) <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004134>
12. Larrieu, E.; Poggio, TV.; Mujica, G.; Gauci, CG.; Labanchi, JL.; Herrero, E.; Araya, D.; Grizmadeo, C.; Calabro, A.; Talmon, G.; Crowley, P.; Santillán, G.; Vizcaychipi, K.; Seleiman, M.; Sepulveda, L.; Arezo, M.; Garcia Cachau, M.; Lamberti, R.; Molina, L.; Gino, L.; Donadeu, M.; Lightowlers, MW. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: humoral response to the vaccine. *Parasitol Int*. 2017; 66(3):258-261.
13. Lightowlers, MW; Lawrence, SB.; Gauci, CG.; Young, J.; Ralston, MJ.; Maas, D.; Heath, DD. Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. *Parasite Immunol*.1996; 18:457-462.
14. Gauci, CG.; Jenkins, D.; Lightowlers, MW. Strategies for optimal expression of vaccine antigens from taeniid cestode parasites in *Escherichia coli*. *Mol Biotechnol*. 2011; 48:277-289.
15. Heath, DD.; Jensen, O; Lightowlers, MW. Progress in control of hydatidosis using vaccination-a review of formulation and delivery of the vaccine and recommendations for practical use in control programmes. *Acta Trop*. 2003; 85:133-43.
16. Guarnera, E; Santillan, G.; Botinelli, R; Franco, A Canine echinococcosis: an alternative for surveillance epidemiology. *Vet Parasitol*. 2000; 88:131-134.

-
17. Gatti, A.; Alvarez, AR ; Araya, D.; Mancini, S.; Herrero, E.; Santillan,G.; Larrieu, E. Ovine echinococcosis I. Immunological diagnosis by enzyme immunoassay. *Vet Parasitol.* 2007; 143:112-121
 18. Cabrera, PA.; Irabedra, P.; Orlando, D.; Rista, L.; Harán, G.; Viñals, G.; Blanco, MT; Alvarez, M.; Elola, S.; Morosoli, D.; Moraña, A.; Bondad, M.; Sambrán, y.; Heinzen, T.; Chans, L.; Piñeyro, L.; Pérez, D.; Pereyra, I. National prevalence of larval echinococcosis in sheep in slaughtering plants *Ovis aries* as an indicator in control programmes in Uruguay. *Acta Trop.* 2003; 85(2):281-5
 19. Larrieu, E.; Mujica, G.; Gauci, CG.; Vizcaychipi, K.; Seleiman, M.; Herrero, E.; Labanchi, JL; Araya, D.; Sepúlveda, L.; Grizmadeo, C.; Calabro, A.; Talmon, G.; Poggio,TV.; Crowley, P.; Céspedes, G.; Santillán, G.; García Cachau, M.; Lamberti, R.; Gino, L.; Donadeu, M.; Lightowlers, MW . Pilot Field Trial of the EG95 Vaccine Against Ovine Cystic Echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Second Study of Impact. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 30: 9(10)
 20. Torgerson, PR . The use of mathematical models to simulate control options for echinococcosis. *Acta Trop.*2003; 85: 211-21
 21. Craig, PS.; Hegglin, D.; Lightowlers, MW.; Torgerson, PR.; Wang, Q. Echinococcosis: Control and Prevention. *Adv Parasitol.*2017; 96:55-158