

**ACADEMIA NACIONAL
DE AGRONOMIA Y VETERINARIA** ISSN 0327-8093
TOMO LVII
BUENOS AIRES REPUBLICA ARGENTINA

Fiebre Aftosa

¿Podremos aprender de nuestros errores?

**Disertación del Académico de Número
Dr. Quím. Eduardo L. Palma**



Sesión Extraordinaria
del
11 de Setiembre de 2003

Artículo N° 17 del Estatuto de la Academia

«La Academia no se solidariza con las ideas vertidas por sus miembros en los actos que ésta realice salvo pronunciamiento expreso al respecto que cuente con el voto unánime de los académicos presentes en la sesión respectiva.»

FIEBRE AFTOSA. ¿PODREMOS APRENDER DE NUESTROS ERRORES?

Disertación del Académico de Número Dr. Quim. Eduardo L. Palma

Señores Académicos

Señores invitados:

Antes de comenzar agradezco la tribuna a la Academia y a Uds. la grata presencia.

La Fiebre Aftosa es una enfermedad viral que afecta a los mamíferos biungulados tanto domésticos como salvajes. El agente causal, el virus de la Fiebre Aftosa (VFA), es altamente contagioso y produce importantes perjuicios económicos afectando el comercio internacional de productos y subproductos de origen animal, motivo por el cual la Fiebre Aftosa es considerada por la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) como la enfermedad más importante de la lista A.

Diversos autores han designado a la Fiebre Aftosa como una enfermedad de los países menos industrializados. No sólo por el elevado costo de erradicarla, sino también por la necesidad de contar con estabilidad política y social a fin de asegurar la continuidad de los planes de erradicación ⁽¹⁾. En la Figura 1 se muestra la situación actual de la Fiebre Aftosa en el mundo.

Un somero análisis de la situación mundial de la Fiebre Aftosa desde principios de la década de los 90 hasta la actualidad, permite diferenciar dos etapas consecutivas, una de éxitos y otra de fracasos.

La etapa de éxitos transcurrió durante los primeros años de la década de los noventa y se fundamentó en la eficacia de las medidas para prevenir la introducción de la enfermedad en países o zonas libres de Fiebre Aftosa donde no se practicaba la va-

cunación y por las eficientes campañas de control y erradicación de la enfermedad en países en los que la Fiebre Aftosa era enzootica. Esta última situación, se puede ejemplificar con los logros alcanzados por las campañas realizadas en algunos países o zonas del Cono Sur, como es el caso de Uruguay, donde los últimos brotes de Fiebre Aftosa se produjeron en 1990, o en el sur de Brasil en 1993 (Estados de Río Grande do Sul y Santa Catarina) y en la Argentina en 1994. Estos países y regiones en el periodo que transcurrió entre el año 1996 y el año 2000 obtuvieron, el reconocimiento como países o zonas libres de Fiebre Aftosa con vacunación y posteriormente de libres sin vacunación por la Organización Internacional de Epizootias (OIE). En la Figura 2 se muestra el número de brotes de Fiebre Aftosa durante el periodo 1990-2001 en los países de la Región Andina y en los del Cono Sur. Durante dicho periodo en los países andinos todos los años se detectaron focos de fiebre aftosa.

Durante la segunda etapa, como consecuencia del éxito de las campañas de control y erradicación de la Fiebre Aftosa en diversos países, se cometieron errores estratégicos tanto en la Argentina como en otros países del mundo, ya que prevaleció la idea que la Fiebre Aftosa era un problema superado y se relajaron las medidas sanitarias de prevención. Parte de los

recursos destinados a Fiebre Aftosa tuvieron otros destinos al definirse nuevas prioridades. Como ejemplo se puede mencionar: el criterio de desincentivar la investigación y el desarrollo en Fiebre Aftosa por parte de las agencias nacionales e internacionales de financiación, el dismantelamiento de los grupos de investigación, la fragmentación y falta de coordinación entre los mismos, el rol anodino de los Centros Regionales de Referencia, la disminución entre un 30% y 50% de la inversión estatal y privada en campañas de control, erradicación y de prevención de la introducción de la enfermedad en los países de América Latina durante el período 1996-2000⁽²⁾.

La situación de la Fiebre Aftosa en el mundo entre el año 2000 y el año 2001, se puede resumir en la Figura 4, en la cual se indican los brotes de Fiebre Aftosa informados por diferentes Países a la OIE. Se destaca la aparición de brotes en países como Inglaterra donde el último episodio de Fiebre Aftosa había ocurrido en 1968, en Japón luego de 92 años sin Fiebre Aftosa, en Taipei, China, libre de Fiebre Aftosa durante 68 años o Corea libre durante 66 años.

El virus responsable de las epizootias mencionadas, fue un nuevo linaje del serotipo "O" originado en la India en 1990. Este topotipo pan-Asiático se difundió en tres continentes, afectando diferentes países de Asia (Japón en el año 2000), de Africa (Sud Africa en el año 2000) y de Europa (Inglaterra en el 2001) ^(3,4).

En particular, la magnitud de los brotes en Inglaterra y su difusión hacia otros países de Europa Occidental como, Escocia, Gales, Irlanda, Francia y Holanda y en países asiáticos como Taiwán ocasionaron pérdidas

económicas significativas (12.000 millones de Euros en el Reino Unido, 1.600 millones de dólares en Taiwán) y perjuicios sociales y ambientales, éstos últimos como consecuencia del sacrificio en el Reino Unido de 6.600.000 animales de los cuales 3.940.000 estuvieron afectados por la epizootia y el resto fueron sacrificados por razones de bienestar animal, debido principalmente a la restricción de movimientos de ganado y provisión de alimento⁽⁵⁾.

Por otra parte, se pusieron de manifiesto errores en el análisis de riesgo para evaluar una posible introducción de la enfermedad. La "Comisión del Grupo de Investigación en Fiebre Aftosa de la Unión Europea" reunida en septiembre de 2000, efectuó un análisis de riesgo de introducción de la Fiebre Aftosa en Europa dividiendo los países miembros en cinco regiones. El resultado de dicho análisis, indicaba que la región con menores probabilidades de introducción era Gran Bretaña (2% de riesgo de introducción), basado no solo por su situación y características geográficas sino también por la capacidad de sus servicios veterinarios. El Centro Mundial de Referencia para la Fiebre Aftosa se encuentra localizado en Pirbright, Inglaterra.

Actualmente existe un criterio generalizado sobre la necesidad de evaluar, por una parte, la conveniencia de la vacunación de emergencia como complemento del uso del sacrificio sanitario o la vacunación sistemática en países de alto riesgo y por otra, la diferente ponderación de los factores de riesgo de introducción de la enfermedad consecuencia del mayor intercambio de productos y personas entre naciones en particular entre países de un mismo bloque económico.

El análisis retrospectivo de los brotes de Fiebre Aftosa en los últimos 10 años indica que las principales causas de introducción se debe a motivos ilegales, el contrabando de animales o de productos o subproductos de origen animal provenientes de países infectados, la falsificación de documentación para el comercio, el ocultamiento y la falta de denuncia inmediata por parte de los países con focos de Fiebre Aftosa y la entrada ilegal de personas, entre otros. Como ejemplo se pueden citar como vías de introducción de la enfermedad:

- * Introducción ilegal de animales en Italia, Turquía o productos de origen animal en Taiwán, Inglaterra, Irlanda, Albania, Grecia.
- * Introducción de animales infectados en Francia, Holanda.
- * Sospecha de introducción por importación de productos contaminados de origen no animal en Japón.
- * Introducción por personas, vehículos, etc. en Grecia.

En Europa a pesar de haberse establecido reglamentaciones y protocolos armonizados para el control de la Fiebre Aftosa, el nivel de preparación de los Servicios Veterinarios, para dar una respuesta eficaz frente a la introducción de la enfermedad, es muy heterogéneo. Una situación similar ocurre en América Latina. En consecuencia si no existe capacidad de aplicar y hacer cumplir las normativas por parte de algunos países se incrementa el riesgo de introducción de la enfermedad en terceros países.

La OIE ha modificado en mayo del 2003 el Código en Sanidad Animal, modificaciones que serían adoptadas próximamente por la UE en el sentido que el uso de la vacunación

para el control de brotes de Fiebre Aftosa tendrá menores consecuencias para el comercio internacional que en el pasado. Este cambio se fundamenta en la posibilidad de diferenciar animales vacunados de infectados mediante el uso de ensayos de ELISA para detectar anticuerpos contra las proteínas no estructurales inducidas durante la infección. La OIE recomienda el uso de éste tipo de ensayos en vigilancia epidemiológica.

Muchos de los problemas mencionados sobre la evolución de la Fiebre Aftosa en el mundo, son comunes a lo ocurrido en la Argentina durante el periodo previamente analizado.

Durante los primeros años de la década de los noventa se pudo controlar la enfermedad mediante un esfuerzo coordinado entre el sector público y privado. La exitosa ejecución de los Planes Nacionales de Control (1990-92) y Erradicación de la de la Fiebre Aftosa (1993-97), que tuvieron como sustento la aplicación masiva y sistemática de una vacuna antigénicamente actualizada y de excelente capacidad inmunogénica, se reflejó en la pronunciada disminución del número de focos durante ése periodo y el quiebre de la estacionalidad, ya que históricamente el mayor número de focos se registraba entre los meses de mayo-junio y septiembre-octubre (coincidente con los meses de mayor movimiento de animales y baja en los niveles de anticuerpos en función de los periodos de vacunación). El último foco de Fiebre Aftosa se registró en el Partido de Rivadavia, Provincia de Buenos Aires, el 24 de abril de 1994. En mayo de 1997 la Argentina fue reconocida por la OIE como país libre de Fiebre Aftosa donde se practica la vacunación y en mayo de 1999

se dejó de vacunar. En mayo del año 2000 obtuvo el reconocimiento de país libre de Fiebre Aftosa sin vacunación por parte de la OIE. En la Figura 3, además de la evolución de los focos en dicho período, se muestra la secuencia de aparición de nuevas cepas de virus aisladas y el tiempo transcurrido desde su aislamiento hasta su introducción en las vacunas utilizadas en las diferentes campañas de control y erradicación.

La decisión de dejar de vacunar se tomó a pesar que las condiciones para hacerlo no estaban dadas, tal como manifestó ésta Academia Nacional en una declaración pública en enero del año 2001.

Además de los motivos mencionados como errores estratégicos al analizar el recrudescimiento y magnitud de los brotes que afectaron al mundo a fines de la década de los noventa y principios de la actual, en nuestro país no sólo no se efectuó un seguimiento epidemiológico riguroso, sino que no hubo un control eficiente a nivel regional, ni en las fronteras con países limítrofes, en algunos de los cuales persistía la circulación viral y había sospechas de casos clínicos. Todo ello determinaba un riesgo elevado de posible reintroducción en nuestro país de la enfermedad.

En el momento en que se detectaron los primeros focos, en julio del año 2000, los ENTES sanitarios responsables de la ejecución de las tareas de vacunación en su mayoría se habían disuelto, se habían discontinuado las reuniones de la Comisión Nacional Asesora en Fiebre Aftosa (CONALFA), así como las comisiones Interinstitucionales asesoras del SENASA en Virología y Epidemiología (que se reunían periódicamente desde 1990). El Banco de

Vacunas y Antígenos, cuyo rol fundamental era poner a disposición del Organismo Sanitario de manera rápida y eficiente vacunas para ser usadas en caso de emergencia sanitaria por aparición de un brote de la enfermedad, a pesar de haberse iniciado su licitación a fines de 1999 recién se aprobó la misma en agosto del año 2000, un mes después de haberse detectado el primer foco.

La situación inmunitaria del rodeo nacional luego de 14 meses sin vacunación era muy heterogénea, ya que los terneros menores de 14 meses estaban totalmente desprotegidos y el resto de los bovinos según la edad y zona presentaban diferentes niveles de inmunidad.

Desde julio del año 2000 hasta enero del año 2002 en la Argentina hubo una epizootia de Fiebre Aftosa causada por dos linajes diferentes de virus correspondientes al serotipo "O" y dos linajes de virus serotipo "A".

Durante los primeros meses se tomaron medidas tendientes a controlar la infección mediante el sacrificio sanitario, la vacunación en anillo, la restricción de movimientos, etc. Sin embargo, la ocultación de la enfermedad por intereses políticos y económicos del momento, dificultó el control y favoreció la extensión de la enzootia.

Desde el punto de vista científico, se cometieron varios errores de los cuales se mencionan dos: no se tuvieron en cuenta los conocimientos sobre la capacidad de difusión del virus y tampoco se consideró la posibilidad de cocirculación de más de un linaje de virus. Sobre éste último aspecto en particular en 1988, el grupo de trabajo bajo nuestra dirección publicó información sobre la cocirculación de dos linajes de virus tipo C en Argentina durante los años 1983-85 ^(6,7).

Los resultados que se describirán a continuación se refieren a las investigaciones que permitieron la caracterización de los virus actuantes y la modificación de la vacuna de emergencia que fue utilizada en las campañas de control de la enfermedad. Los mismos son consecuencia de un trabajo conjunto, interdisciplinario e interinstitucional, en el que intervinieron investigadores del Centro de Investigaciones en Ciencias Veterinarias del INTA, del Centro de Virología Animal del CONICET, de la Dirección de Laboratorios del SENASA, y del Laboratorio Biogénesis, depositario del Banco de Vacunas del SENASA. Estas instituciones actualmente constituyen la Red Interinstitucional de Investigación y Desarrollo de Fiebre Aftosa en la República Argentina.

En las Figuras 5 y 6 se muestran los árboles filogenéticos, obtenidos por secuenciamiento genómico de diferentes aislamientos correspondientes a virus de los serotipos O y A respectivamente.

Los resultados mostrados en la Figura 5 incluyen las secuencias genómicas de 6 de las 9 cepas de virus tipo O aisladas en la Argentina entre los meses de julio y diciembre del año 2000.

Los aislamientos representan dos linajes diferentes de virus del serotipo O pertenecientes al topotipo O1 actuante en América del Sur desde hace décadas. Uno de los linajes corresponde a un aislamiento realizado en la Provincia de Misiones y presenta una heterogeneidad genómica mayor al 7% con los otros aislamientos, diferencia que no se puede atribuir a la variación genómica causada por selección en aislamientos coetáneos (menor al 5%). Además, virus con alta homología genómica con el ais-

lado en Misiones en octubre del 2000 fueron identificados y caracterizados por el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa provenientes de brotes en el Estado brasileño de Río Grande do Sul en agosto de 2000 y en el Departamento de Artigas, Uruguay, en octubre del mismo año.

Desde enero de 2000 hasta el fin de la epizootia en enero de 2002, no hubo aislamientos de virus tipo O en el territorio nacional. La vacunación de emergencia, con vacunas provenientes del Banco de Vacunas de la Argentina que contenía como antígeno homólogo el virus O1 Campos, y las medidas sanitarias tomadas inicialmente que involucraban el sacrificio sanitario, el control de movimientos e inmovilización de animales de zonas de riesgo, la vacunación en anillo, entre otras, fueron eficaces para el control del serotipo O.

En la Figura 6 se muestra el árbol filogenético correspondiente a los aislamientos de virus serotipo A que actuaron en la Argentina en el que claramente se pueden identificar dos linajes diferentes de virus serotipo A denominados A Argentina 2000 y A Argentina 2001.

Cronológicamente, durante el año 2000 prevaleció el virus A Argentina 2000 mientras que en el año 2001 prevaleció el A Argentina 2001. De los diferentes aislamientos analizados por secuenciación genómica, la primera información sobre la actividad del virus A Argentina 2001 en el territorio nacional, corresponde a un aislamiento efectuado en la localidad de Tres Lomas, en la Provincia de Formosa, en octubre del año 2000. A diferencia de lo ocurrido con el virus serotipo O los brotes de Fiebre Aftosa del serotipo A se extendieron por todo el territorio nacional con excepción de la zona

libre sin vacunación, al sur del paralelo 42.

Del análisis de la Figura 6 surge que tanto las cepas A Argentina 2000 como A Argentina 2001 no están relacionadas con las cepas de virus A que fueron aisladas en la Argentina a principios de la década de los noventa. La mayor homología genómica de las cepas comprendidas en el linaje A Argentina 2001 con otras cepas secuenciadas del país y América del Sur, es un aislamiento en el Estado de San Pablo, Brasil en 1994 (6,3% de homología), sugiriendo un ancestro común. Sin embargo, la falta de información sobre secuencias de virus actuantes en la región no permite en éste caso asegurar una posible vía de introducción.

Por otra parte, las diferencias genómicas de las cepas actuantes respecto de las cepas vacunales disponibles en el Banco de Vacunas (antígeno homólogo A24 Cruzeiro), no permitía concluir si la vacuna inducía un nivel adecuado de protección frente a las cepas actuantes del serotipo A.

La caracterización antigénica por reactividad frente a un panel de anticuerpos monoclonales específicos para las cepas A Argentina 79, A24 Cruzeiro, A Argentina 87 frente a las cepas prototipos de los dos linajes de virus A, muestran tal como se indica en la Figura 7 diferencias de reactividad significativa.

Estas diferencias se confirmaron mediante ensayos de seroneutralización cruzada entre la cepa A24 Cruzeiro presente en la vacuna y los aislamientos A Argentina 2000 y A Argentina 2001 ($r = 0,2$, valor que indica "cepas muy diferentes") y mediante la realización de ensayos de protección cruzada con bovinos. Los resultados obtenidos al desafiar los

bovinos inmunizados con la cepa vacunal A24 Cruzeiro con las cepas A Argentina 2000 o A Argentina 2001, fueron similares, ya que en ambos casos la vacuna protegió a los 30 días post vacunación sólo el 30% de los animales mientras que vacunas experimentales monovalentes conteniendo las cepas homólogas, protegieron entre el 80 y 90% de los bovinos. Animales inmunizados con la vacuna trivalente (A24 Cruzeiro, O1 Campos y C3 Indaial) y desafiados con las cepas A Argentina 2000 o A Argentina 2001 indujeron una protección entre el 50 y 60 %. Los animales revacunados estuvieron protegidos en un 90% al ser desafiados.

Los resultados obtenidos y la necesidad de proteger la totalidad del rodeo nacional en el menor tiempo posible considerando que la categoría de animales menores de 2 años no estaba inmunizada, plantearon la necesidad de incluir sucesivamente en la formulación de la vacuna el reemplazo de la cepa C3 Indaial por las cepas actuantes A Argentina 2000 y A Argentina 2001. La cepa A Argentina 2000 se introdujo en diciembre del año 2000 y la A Argentina 2001 en agosto del mismo año.

La reformulación de la vacuna, fue consecuencia del conocimiento de la evolución y generación de variantes del VFA por presión inmune en condiciones subneutralizantes, tal como ocurría en la población bovina en el país⁽⁸⁻¹¹⁾. Además, el uso de un antígeno vacunal (A24 Cruzeiro) que neutralizaba y protegía parcialmente a los animales infectados con la cepa A Argentina 2001, generaba una situación ideal para la selección de variantes resistentes a la neutralización.

En la Figura 8 se muestra la evolución de los focos de Fiebre Aftosa

durante la epizootia y con flechas se indica el momento de aplicación de las vacunas actualizadas y la ruptura de la histórica biestacionalidad de los brotes de Fiebre Aftosa en el país.

Los estudios sobre inmunidad poblacional y de actividad viral efectuados en los años 2001, 2002 y 2003 indicaban que la epizootia estaba controlada. La Argentina, en julio de 2003 obtuvo el estatus de país libre de Fiebre Aftosa con vacunación, manteniendo el estatus de libre sin vacunación al sur del paralelo 42.

El 5 de septiembre del año 2003, debido a un foco de Fiebre Aftosa en Tartagal, Provincia de Salta, a 40 Km de la frontera con Bolivia, la Argentina perdió nuevamente el estatus otorgado por la OIE dos meses antes.

REFLEXIONES FINALES

Como consecuencia de lo ocurrido durante el último quinquenio en diversos países del mundo, tanto los organismos internacionales con competencia en Sanidad Animal, como los Servicios Veterinarios de los países están analizando diferentes estrategias para combatir la enfermedad, basados en el convencimiento que se está enfrentando un problema global que requiere soluciones globales.

- La UE esté analizando otras alternativas, como la vacunación de emergencia en reemplazo o como complemento del uso del rifle sanitario.
- Los factores de riesgo de introducción de la enfermedad deben ser reanalizados.
- La principal causa de la introducción de la enfermedad en terceros países son las prácticas ilegales. Si no se respetan las leyes será muy difícil erradicar la enfermedad.
- A fin de mitigar las prácticas ilegales,

como el ocultamiento de focos por parte de los países, se está evaluando la implementación de medidas tendientes a disminuir la brecha comercial entre países libres de Fiebre Aftosa sin y con vacunación. La introducción del concepto libre de infección, en el Código Zoosanitario de la OIE es un avance en ese sentido.

- Se requiere la implementación de estrategias nacionales, regionales y mundiales.
- En el caso particular de nuestro país es necesario efectuar una difusión continua sobre los perjuicios que ocasiona la Fiebre Aftosa, a pesar que las experiencias vividas son muy recientes.
- El riesgo de reintroducción de la enfermedad es elevado, en particular por la existencia de Fiebre Aftosa en países limítrofes y el deficiente control de fronteras, causa más probable de la epizootia 2000-2002. Medidas complementarias como la zonificación en provincias de alto riesgo, la vacunación de todos los animales susceptibles, el control de movimientos y la identificación individual deberían considerarse como complemento del enfoque regional.
- La cooperación internacional es indispensable para combatir la enfermedad. Actualmente se han constituido Redes de Investigación y Desarrollo en Fiebre Aftosa en la Argentina y en Europa.
- Existe actualmente un marco adecuado para la cooperación y coordinación de acciones a nivel internacional. La realización de proyectos conjuntos con los países industrializados es estratégico para la Argentina.
- Las exigencias sobre la calidad sanitaria de productos de origen animal se incrementará por parte de los países importadores.

- La capacidad técnica-científica de un país y la eficiencia y credibilidad de los servicios veterinarios serán complementos indispensables para asegurar un determinado estatus sanitario internacionalmente, en particular la capacidad para determinar que un país está libre de infección.
- Las epizootias de los últimos años, permitieron poner de manifiesto que los bancos de vacunas y antígenos, nacionales e internacionales estaban subdimensionados y desactualizados.
- A fin de hacer más eficiente el uso de vacunas de emergencia, se requiere la planificación y cooperación conjunta entre los diferentes bancos de vacunas nacionales e internacionales.
- Además, pensar que los bancos de vacunas y antígenos tienen como destino los países que no practican la vacunación, representa un error conceptual, ya que países libres de Fiebre Aftosa con vacunación no están libres de la introducción de virus exóticos, que no responden a las vacunas en uso.

El control de la epizootia de Fiebre Aftosa 2000-2002 en la Argentina, ha sido el resultado de la planificación y ejecución conjunta por parte de los diferentes sectores gubernamentales y del sector privado relacionados con la producción animal.

En relación a los resultados presentados en ésta comunicación se pueden destacar que los mismos se lograron por la coordinación y coope-

ración interinstitucional entre el SENASA, el INTA, el CEVAN y el Banco de Vacunas, que actualmente conforman la Red Interinstitucional de Investigación y Desarrollo en Fiebre Aftosa (RIIDFA).

El trabajo conjunto permitió:

- Diagnosticar y caracterizar rápidamente las cepas de virus actuantes, mediante el uso de tecnologías actualizadas.
- En un periodo de tiempo muy breve, adaptar los virus aislados a campo a "cepas vacunales" y definir el tipo de vacunas a aplicar.
- El haber logrado una cobertura vacunal amplia y efectiva.
- El efectivo seguimiento epidemiológico.

Las causas de la introducción de la Fiebre Aftosa en la Argentina son semejantes a las que ocurrieron en otras partes del mundo. Los resultados presentados claramente muestran la actividad simultánea de cuatro linajes de virus. Dos de ellos se pueden atribuir a ingresos ilegales de países fronterizos, el O1 aislado en Misiones y el A Argentina 2001. La falta de información sobre las cepas actuantes en los países de la región no permite concluir sobre el posible origen de las cepas O1 (aislados en Formosa, Corrientes, etc.) y la cepa A Argentina 2000.

Nada más y muchas gracias por vuestra atención.

Agradecimientos

En la obtención de los resultados experimentales participaron además: G. König, M.E. Piccone, C. Seki, B. Robiolo, E. Maradei, A. Falczuck, O. Periolo, G. Mazzucca, R. D'Aloia, A. Pedemonte, E. Smitsaart, A. Espinoza, N. Mattion, R. Bellinzoni y J. La Torre.

BIBLIOGRAFÍA

1. "Foot-and-mouth disease and international development"
Rweyemamu M. and Leforban Y.
Adv. Virus Res., **53**, 111-126 (1999).
2. "Review of the status of foot-and-mouth disease in countries of South America and approaches to control and eradication".
Correa Melo E., Saraiva V. and Astudillo V.
Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.: **21**, 429-436 (2002).
3. "Molecular epidemiology of serotype O FMDV with emphasis on West and South Africa".
Sangare O., Bastos A., Marquardt O., Venter E., Vosloo W and Thomson G.
Virus Genes: **22**, 345-351 (2001).
4. "How predictable were the outbreaks of FMD in Europe in 2001 and is vaccination the answer?"
Leforban Y.
Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz.: **21**, 549-556 (2002).
5. "Economic cost of the FMD outbreak in the United Kingdom in 2001".
Thompson D., Muriel P., Russell D., Osborne P., Bromley A., Rowland M., Creigh-Tyte S. and Brown C.
Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz.: **21**, 675-687 (2002)
6. "Caracterización molecular de cepas de virus aftoso actuantes en Argentina".
María Elisa Piccone. Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA. Tesis de Doctorado. Diciembre 1989.
7. "VP1 of Foot-and-Mouth Disease Virus of serotype C: Long term conservation of sequences".
Piccone M.E., Kaplan G., Giavedoni L., Domingo E. and E. L. Palma.
J. Virology: **62**, 1469-1473 (1988).
8. "Antigenic Heterogeneity of a foot-and-mouth disease virus serotype in the field is mediated by very limited sequence variations at several antigenic sites".
Mateu M. G., Hernandez J., Martinez M. A., Feigelstock D., Lea S., Perez J., Giraldo E. Stuart D., Palma E. and Domingo E..
J. Virology: **68**, 1407-17 (1994).
9. "VP1 protein gene of Foot-and-Mouth Disease Virus: a quasispecies model of molecular evolution".
Dopazo J., Sobrino F., Palma E., Domindo E. and A. Moya.
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA): **85**, 6811-6815 (1988).
10. "Two mechanisms of antigenic diversification of foot-and-mouth disease virus".

Martinez, M.A.; Hernandez, J.; Piccone, M.E.; Palma, E.L.; Domingo, E.; Knowles, N. and M. G. Mateu.

Virology: **184**, 695-706 (1991).

11. "Evidence of coevolution of antigenicity and host cell tropism of foot-and-mouth disease virus *in vivo*".

Tami C., Taboga O., Berinstein A., Núñez J., Palma E. L., Domingo E., Sobrino F. and E. Carrillo.

J. Virology: **77**, 1219-1226 (2003).

FIGURAS

FIGURA 1

“Países reconocidos por la OIE libres de Fiebre Aftosa

donde no se practica la vacunación (2003)



En color se indican los países libres de FA sin vacunación.

1

Fuente: OIE

Septiembre 2003

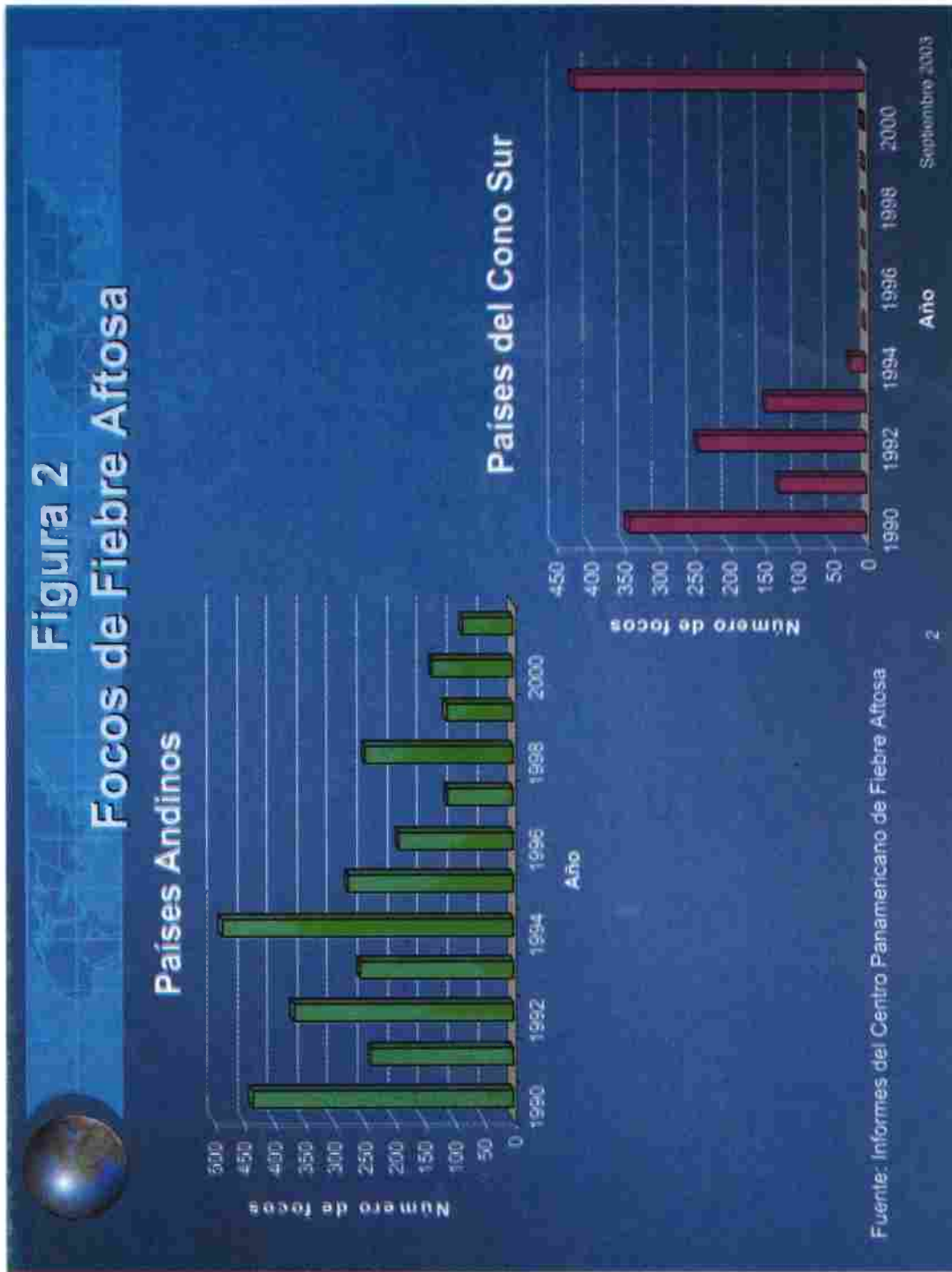
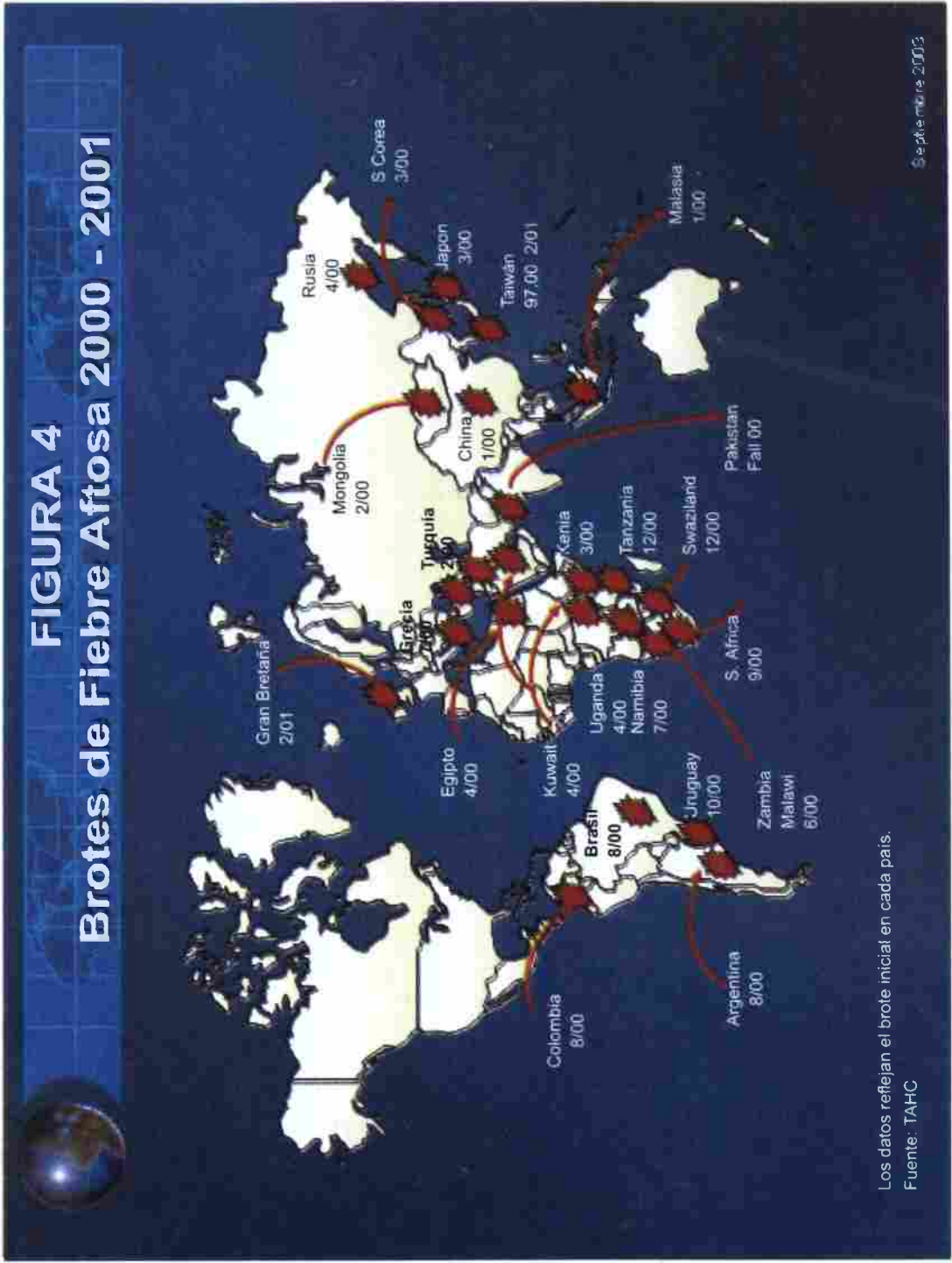
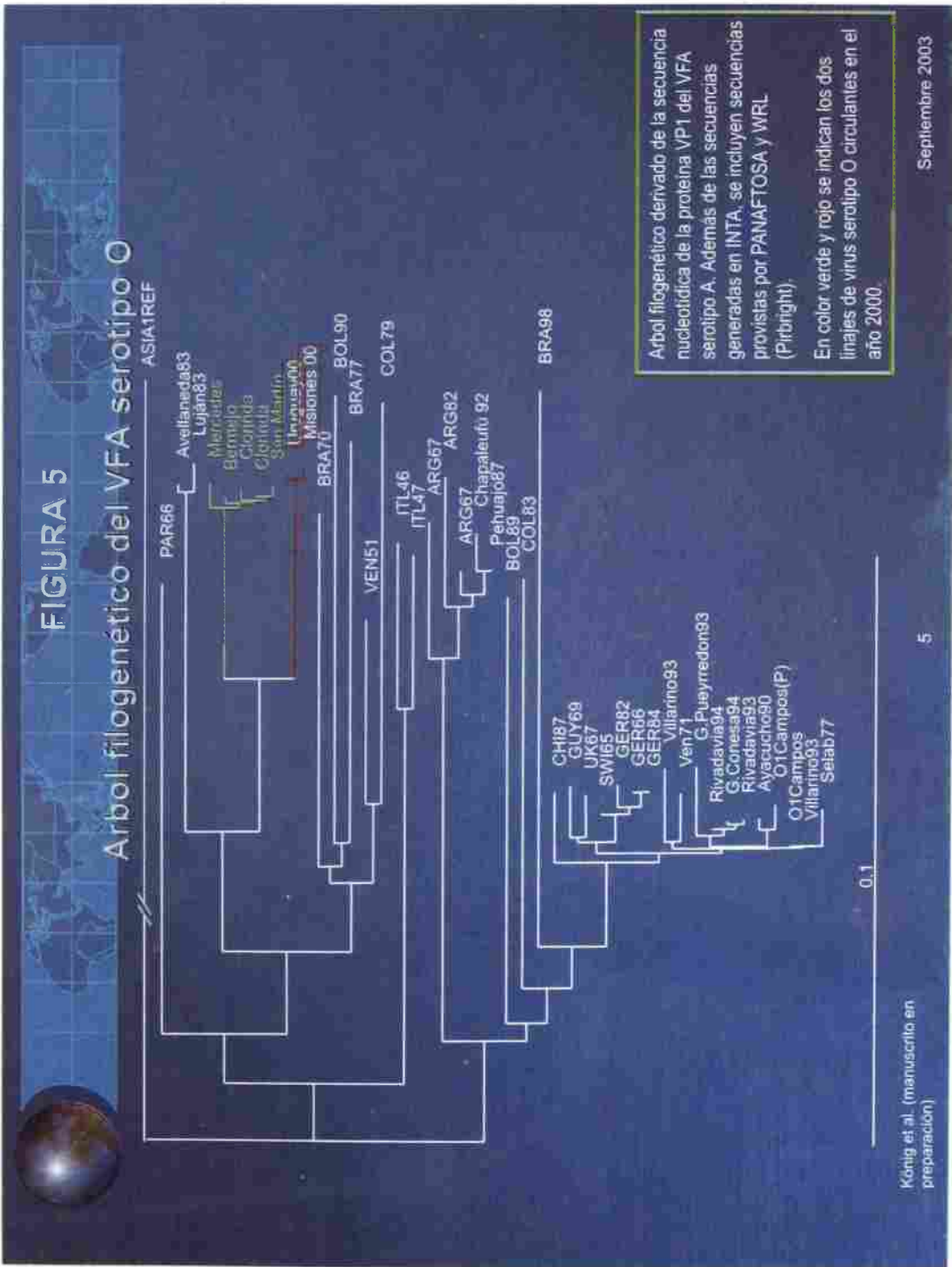


FIGURA 3 Focos de Fiebre Aftosa en Argentina 1975-2001



Las barras indican el tiempo transcurrido desde la identificación de la cepa hasta su inclusión en la vacuna





Arbol filogenético derivado de la secuencia nucleotídica de la proteína VP1 del VFA serotipo A. Además de las secuencias generadas en INTA, se incluyen secuencias provistas por PANAFITSA y WRL (Pirbright).
En color verde y rojo se indican los dos linajes de virus serotipo O circulantes en el año 2000.

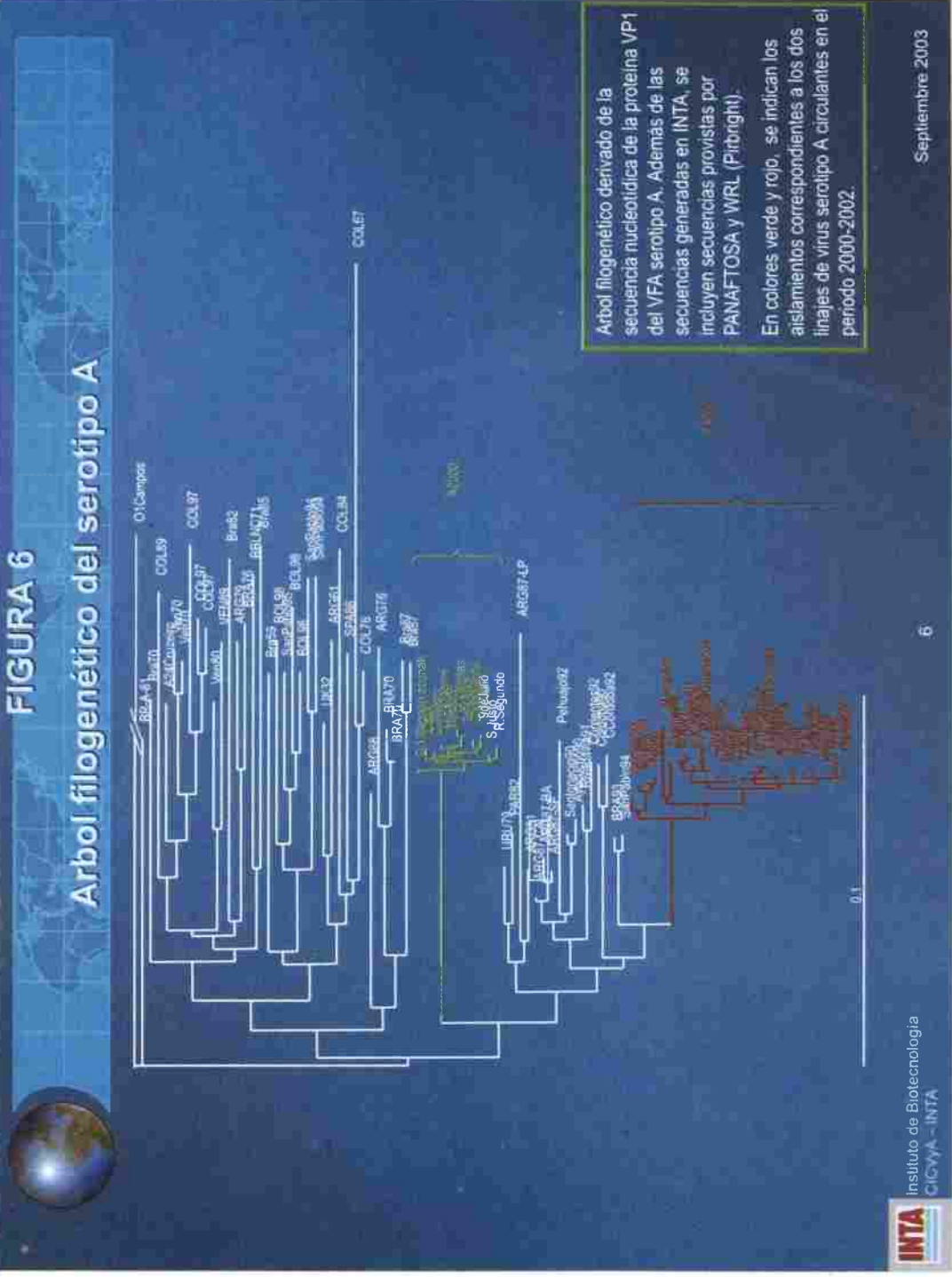
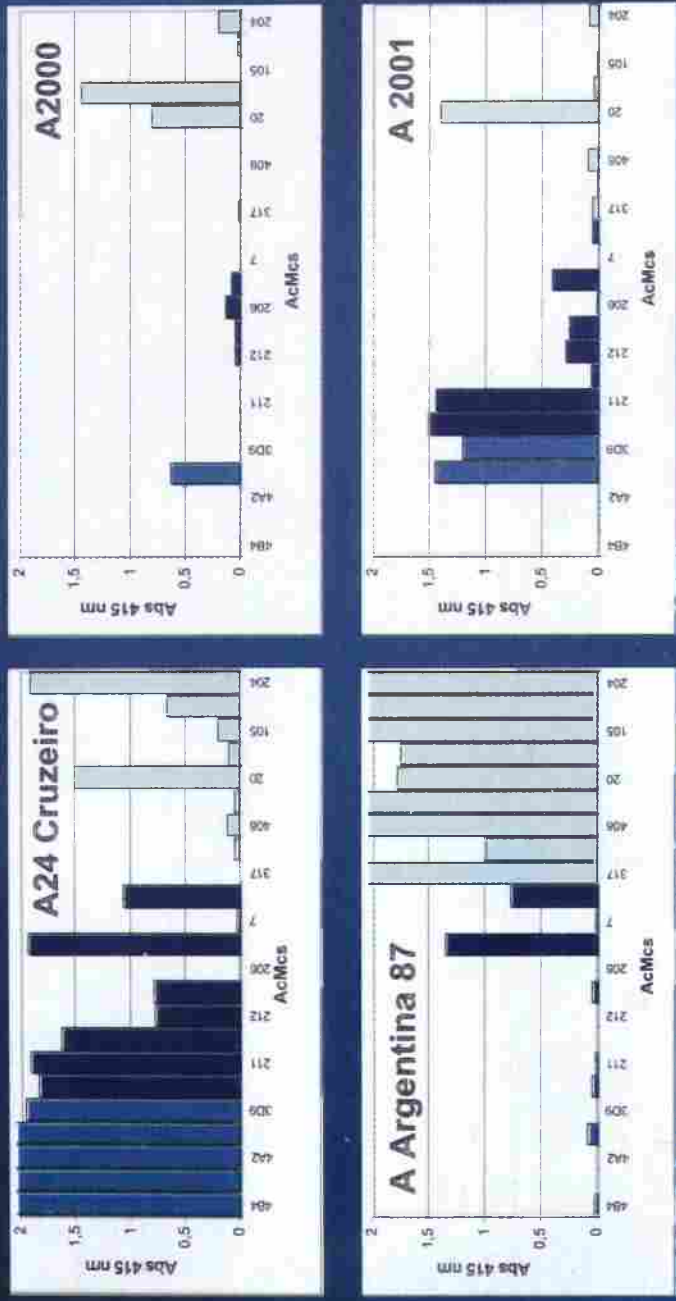


FIGURA 7

Cepas Vacunas de referencia (Tipo A)



Seki et al. (manuscrito en preparación)

Mabs A24 Cr.

Mabs A79

Mabs A87

FIGURA 8

Focos de Fiebre Aftosa 2000 - 2002



En rojo se muestran las seis curvas que representan los movimientos de las hechas, indicando el momento de introducción de la vacuna.