

**ABORTO EPIDÉMICO Y ENDÉMICO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR
Neospora caninum EN EL GANADO BOVINO: RELACIÓN ENTRE LA
RESPUESTA INMUNE Y LAS CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN A LO
LARGO DE LA GESTACIÓN**

**EPIDEMIC AND ENDEMIC *Neospora caninum*-ASSOCIATED ABORTION IN
CATTLE: RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNE RESPONSE AND
INFECTION CONSEQUENCES ALONG GESTATION**

E. Vázquez Moreno, S. Rojo Montejo y G. Álvarez García

Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense
de Madrid

Resumen

Neospora caninum es un protozoo intracelular obligado perteneciente al Phylum Apicomplexa. La neosporosis bovina se considera una de las principales causas de fallo reproductivo en el ganado bovino. La transmisión transplacentaria del parásito puede originar aborto ó el nacimiento de terneros congénitamente infectados. La transmisión transplacentaria endógena ocurre tras la recrudescencia de una infección crónica en la hembra durante la gestación, mientras que la exógena se da tras una primoinfección adquirida de forma postnatal. Un mayor conocimiento de la epidemiología, integrado con el empleo de adecuadas técnicas de diagnóstico serológico son la base del control. El objetivo del presente estudio fue determinar mediante diferentes pruebas diagnósticas la relación existente entre la respuesta serológica desarrollada por reproductoras bovinas infectadas a lo largo de una gestación, el origen de la infección y sus repercusiones reproductivas.

Palabras clave: *Neospora caninum*, ganado bovino, aborto epidémico y endémico.

Summary

Neospora caninum is an apicomplexan protozoan parasite. At present bovine neosporosis is one of the main causes of reproductive failure in cattle worldwide. Transplacental transmission of the parasite can lead to abortion or birth of congenitally infected calves. Endogenous transplacental transmission occurs as a consequence of the recrudescence of a previous chronic infection in the cow during gestation. On the other hand, exogenous transplacental transmission occurs after an acquired postnatal primo-

infection. Control programmes are based on updated knowledge about the epidemiology together with the employment of appropriate diagnostic serological tests. The aim of the present study was to determine the relationship between the serologic response developed by infected breeding cattle along gestation, the mode of transmission and the future consequences in reproduction.

Key words: *Neospora caninum*, cattle epidemic and endemic abortion.

Introducción

Neospora caninum es un protozoo intracelular obligado, perteneciente al Phylum Apicomplexa. Actualmente, la neosporosis se considera una de las principales causas de fallo reproductivo en el ganado bovino en muchas partes del mundo (Dubey et al., 2007). Existen dos formas posibles de mantener la infección por *N. caninum* en un rebaño. Por un lado la transmisión transplacentaria exógena (TTE_x) tiene lugar tras una primoinfección adquirida postnatalmente mediante la ingestión de ooquistes esporulados, y está relacionada con una presentación epidémica del aborto. Por otra parte la transmisión transplacentaria endógena (TTE_n) ocurre como consecuencia de la reactivación de una infección crónica ya existente. Ésta se origina tras la transformación de bradizoítos presentes en quistes titulares en cerebro (estadio del parásito responsable de la fase crónica de la infección) en taquizoítos (estadio responsable de la fase aguda de la infección), y el paso de éstos desde la madre infectada al feto a través de la placenta. La TTE_n está relacionada con una presentación endémica del aborto. La detección de anticuerpos específicos frente a *N. caninum* es imprescindible para el diagnóstico de la infección *in vivo*. Hasta la fecha, las diversas técnicas serológicas desarrolladas no discriminan entre las distintas fases de la infección, las cuales a su vez están directamente relacionadas con la vía de transmisión del parásito y sus consecuencias en el rebaño (Tabla 1). Respecto al control no existe un tratamiento o vacuna eficaces frente a esta enfermedad. La elección de las medidas de control más adecuadas varía en función de la situación epidemiológica encontrada, con lo cual deben establecerse en combinación con el diagnóstico serológico. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico y control de la neosporosis bovina en nuestro laboratorio se han desarrollado diversas técnicas de diagnóstico serológico que permiten diferenciar las fases de la infección por *N. caninum*. Por una parte, se ha desarrollado un ELISA de avidéz que permite diferenciar entre infección aguda asociada a primo-infección, la cual puede ocasionar aborto, de una infección crónica (Aguado-Martínez et al., 2005). Su

principal limitación es que no permite discriminar entre una infección crónica con o sin recrudescencia (con aborto ó asintomática, respectivamente). Por otra parte, se han desarrollado dos pruebas de ELISA basadas en el empleo de proteínas del parásito específicas de estadio, NcGRA7 y NcSAG4 (Aguado-Martinez et al., 2007), las cuales aportan una mayor información. La proteína NcGRA7 se localiza en el taquizoíto, mientras que SAG4 es una proteína de superficie específica del estadio de bradizoíto. Las consecuencias de cada una de las fases de la infección y su relación con la transmisión y los resultados serológicos obtenidos con las diferentes pruebas aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1. Interpretación de los resultados serológicos y su relación con el aborto y/o transmisión del parásito en el rebaño.

ELISA de avidez	ELISA GRA7	ELISA SAG4	Fase de la infección	Tipo de transmisión	Fallo reproductivo
-	Negativo	Negativo	No infectado	-	NO
Avidez Baja	Positivo	Negativo	Primoinfección	Transplacentaria exógena	SI/ Aborto epidémico
Avidez Alta	Negativo	Positivo		-	NO
Avidez Alta	Positivo	Positivo	Infección crónica + recrudescencia	Transplacentaria endógena	SI/ Aborto endémico

En la actualidad se desconocen las repercusiones de la infección por *N. caninum* en reproductoras bovinas en gestaciones futuras tras la presentación previa de un brote de abortos epidémico ó endémico asociado a dicha infección. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es determinar la evolución de la respuesta serológica, mediante las diferentes pruebas anteriormente mencionadas, en reproductoras gestantes que presentaron al inicio del estudio aborto epidémico ó endémico. Así mismo se pretende estudiar las posibles repercusiones de la infección durante ó al final de la gestación (aborto o transmisión vertical de la infección a la descendencia).

Material y métodos

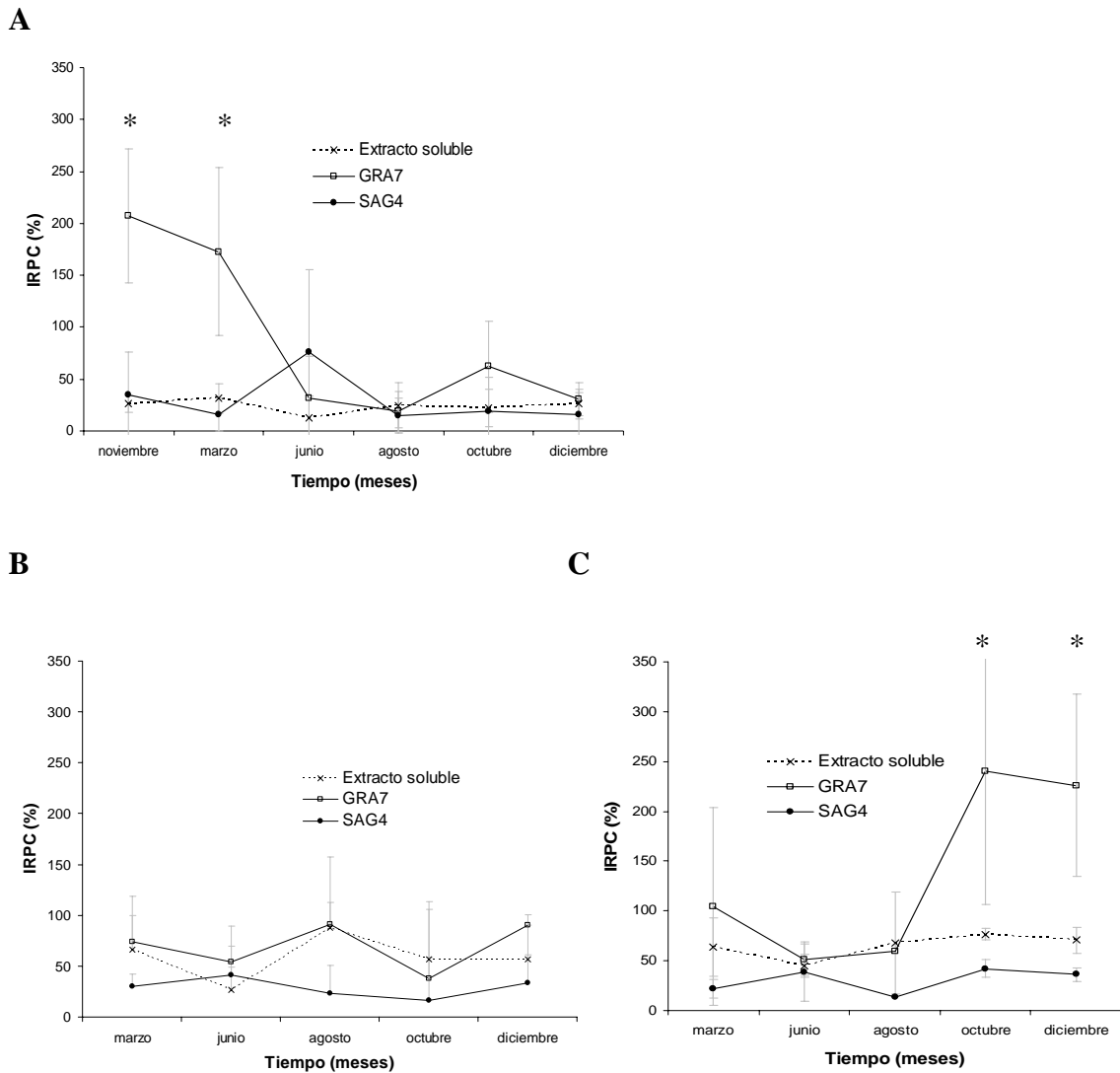
Se seleccionó una explotación bovina de aptitud lechera con un historial previo de neosporosis endémica, la cual presentó al inicio del estudio un brote epidémico de abortos en un número reducido de reproductoras. Se realizó un estudio longitudinal y, para ello, se establecieron tres grupos de reproductoras gestantes cuya respuesta

serológica fue analizada por las diferentes técnicas diagnósticas previamente mencionadas a lo largo de cinco muestreos consecutivos cada dos meses. El grupo 1 estuvo compuesto por 8 reproductoras que presentaron un patrón de abortos epidémico determinado mediante la detección de anticuerpos de baja avidéz, en los cuales se asumió la existencia de una primo-infección (TTEx). El grupo 2 estuvo compuesto por 11 reproductoras con una neosporosis crónica determinada mediante la detección de anticuerpos de alta avidéz, algunas de las cuales tenían un historial previo de abortos causados por la infección por *N. caninum* (TTEEn). Finalmente se incluyó en el estudio un grupo formado por 8 reproductoras gestantes seronegativas.

Resultados

En el grupo 1 al inicio del estudio se detectaron elevados niveles de anticuerpos específicos frente a la proteína NcGRA7 (marcador de infección aguda), los cuales fueron disminuyendo significativamente a lo largo de los diferentes muestreos. Por su parte los niveles de anticuerpos específicos frente a la proteína NcSAG4 se mantuvieron bajos a lo largo de todo el estudio, detectándose diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de anticuerpos desarrollados frente a ambas proteínas únicamente al comienzo del estudio (Fig. 1A). En el grupo 2 se observaron dos patrones diferentes en cuanto a la respuesta inmune desarrollada por las reproductoras. En el primer caso se detectaron niveles bajos de anticuerpos anti-NcGRA7 y NcSAG4 a lo largo de todo el estudio (Fig. 1B). Por el contrario, en el segundo caso mientras que la respuesta inmune frente a NcSAG4 fue similar sí que se observó un incremento significativo de los niveles de anticuerpos frente a NcGRA7, siendo las diferencias observadas en los niveles de anticuerpos desarrollados frente a ambas proteínas estadísticamente significativas en los dos últimos muestreos (Fig. 1C). Finalmente en el grupo 3 algunos animales presentaron anticuerpos específicos frente a NcSAG4, lo cual podría ser indicativo de la existencia de una infección crónica.

Figura 1: Respuesta serológica desarrollada frente a las proteínas recombinantes GRA7 y SAG4, y frente al extracto soluble de taquizoítos de *N. caninum* por reproductoras con una infección natural a lo largo de la gestación. A: Grupo 1 (Reproductoras con un patrón de abortos epidémico); B y C: Grupo 2 (Reproductoras con un patrón de abortos endémico y diferente respuesta serológica desarrollada a lo largo de la gestación).



* Muestreos en los cuales se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de anticuerpos desarrollados frente a las proteínas recombinantes de *N. caninum* GRA7 y SAG4. $P < 0,05$; prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney

Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente estudio permitirán determinar si las técnicas diagnósticas empleadas podrán predecir el aborto y/ o la transmisión vertical en reproductoras gestantes infectadas con *N. caninum*, y establecer la relación entre patrón de abortos y sus repercusiones reproductivas en gestaciones futuras. Los resultados correspondientes al grupo 1 nos hacen pensar que tras un aborto epidémico originado por una primoinfección adquirida postnatalmente no se producirá recrudescencia de la infección en gestaciones futuras, manifestada en aborto ó transmisión vertical a la descendencia, ya que los niveles de anticuerpos frente a NcGRA7 descendieron notablemente. Por su parte los resultados obtenidos en el grupo 2 indican que tras una infección transplacentaria endógena los animales que presentan un aumento significativo de los niveles de anticuerpos frente a NcGRA7 podrían abortar ó transmitir la infección a la descendencia. Estas conclusiones preliminares se corroborarán una vez finalizado el estudio tras conocer la edad de gestación así como los datos de fallo reproductivo o transmisión de la infección a la descendencia. De acuerdo con los resultados obtenidos los actuales planes de control deberían tener en cuenta la transmisión horizontal del parásito ya que las medidas adoptadas frente a la neosporosis endémica no resultan eficaces en este tipo de granjas con un patrón de abortos tanto endémico como epidémico. Por otra parte, un mayor conocimiento de las repercusiones de la infección por *N. caninum* en gestaciones futuras gracias el empleo de nuevas técnicas permitirá mejorar notablemente las actuales estrategias de control.

Bibliografía

- Aguado-Martinez, A., G. Alvarez-Garcia, I. Arnaiz-Seco, E. Innes, and L.M. Ortega-Mora.** 2005. Use of avidity enzyme-linked immunosorbent assay and avidity western blot to discriminate between acute and chronic *Neospora caninum* infection in cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 17: 442-450.
- Aguado-Martinez, A., G. Alvarez-Garcia, A. Fernandez-García, V. Risco-Castillo, I. Arnaiz-Seco, X. Rebordosa, V. Navarro-Lozano, L.M. Ortega-Mora.** Usefulness of the recombinant proteins rNcSAG4 and rNcGRA7-based ELISA tests to distinguish primo-infection, recrudescence and chronic bovine neosporosis. WAAVP, 2007 Conference.
- Dubey, J. P., G. Schares, and L. M. Ortega-Mora.** 2007. Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. *Clin. Microbiol. Rev.* 20:323-367.