

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS MARCADAS PARA LA ERRADICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE AUJESZKY

J.T. van Oirschot

Jefe del Departamento de Virología de Mamíferos, Instituto de Salud y Producción Animal,
Lelystad, y Profesor de la Universidad de Utrecht, Holanda.

RESUMEN

La eficacia y seguridad son los criterios principales a considerar en la calidad de las vacunas. Una forma ideal para evaluar la eficacia es mediante una serie de experimentos en el animal objetivo, que incluyen un experimento de vacunación - desafío, un experimento de transmisión y una prueba de campo. Para demostrar la seguridad de una vacuna también se deben realizar una serie de experimentos en el animal objetivo. Las vacunas marcadas se desarrollaron inicialmente para la enfermedad de Aujeszky, y pueden ser definidas como vacunas (inactivadas o a virus activo) basadas en mutantes de delección o en proteínas microbiales aisladas que permiten distinguir entre animales vacunados e infectados. Esta diferenciación se realiza mediante el uso de una prueba de diagnóstico que detecta anticuerpos contra una (glico)proteína que no está presente en la cepa vacunal. Las vacunas Glicoproteína E negativas (gE)* del virus de la enfermedad de Aujeszky (VEA) son eficaces y seguras y la vacunación intensiva con este tipo de vacunas puede ser utilizada como base para un programa de erradicación del VEA. Las experiencias en Holanda demuestran que la erradicación del VEA es factible mediante la vacunación en extensas áreas.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son indispensables para la cría productiva de animales destinados para el consumo humano. La aparición de la biotecnología ha dado un nuevo ímpetu al desarrollo de vacunas. Existen dos amplias categorías de vacunas: las atenuadas o vivas-modificadas (también llamadas vacunas a virus vivo) y las vacunas a virus muerto o inactivadas. Una vacuna a virus vivo contiene un microorganismo atenuado que es capaz de replicarse en el hospedador. Una vacuna inactivada contiene un microorganismo que no es infeccioso, por lo tanto, no se replica en el hospedador; y se requiere de un adyuvante para estimular una inmunidad suficientemente buena. Las vacunas de toxoides también pertenecen al grupo de vacunas inactivadas.

CALIDAD DE LAS VACUNAS

La eficacia y la seguridad son los principales criterios a considerar en la calidad de las vacunas.

Eficacia

La eficacia de una vacuna puede definirse como el grado de inmunidad protectora que una vacuna induce en el hospedador objetivo. Los requerimientos de eficacia pueden diferir en cada vacuna. Por ejemplo, una vacuna de parvovirus porcino debe prevenir una infección congénita en la cerda durante los primeros 70 días de gestación. Por otro lado, el objetivo primario de las vacunas contra el virus de la enfermedad de Aujeszky (VEA) consiste en reducir la expresión del virus de campo. La eficacia es primeramente valorada en el laboratorio mediante un experimento de vacunación-desafío en el huésped susceptible. Básicamente se hace de la siguiente manera. Los animales se dividen al azar en dos grupos iguales, por lo general consistentes en por lo menos 4 animales por grupo. A un grupo se le aplica la vacuna, el otro sirve como grupo control no vacunado. Después de cierto período, que puede variar de unos cuantos días a más de un año, los animales de ambos grupos son desafiados, por ejemplo, inoculándolos por la ruta natural con un microorganismo virulento. Después del desafío, se monitorean ambos grupos para detectar signos clínicos o lesiones patológicas, la expresión del microorganismo u otras características patológicas que se quieren evitar mediante la vacunación. La diferencia entre ambos grupos es una medida de la eficacia de la vacuna, tomando en cuenta que algunos aspectos son más importantes que otros. Para una evaluación más sólida de la eficacia de una vacuna, se recomienda realizar un experimento vacunación-desafío en animales con y sin presencia de anticuerpos maternos.

Debido a que el objetivo principal de una vacuna es ejercer su efecto en el campo, sería ideal evaluar el efecto de cada vacuna bajo estas condiciones. Una prueba de eficacia vacunal bien diseñada debe incluir básicamente la aleatorización, un grupo placebo representativo, la conducción ciega de la prueba y un análisis estadístico adecuado. En una prueba de campo de tales características, se requieren frecuentemente muchas granjas y animales y se requiere tomar muchas muestras. En consecuencia, las pruebas de campo son muy costosas y por lo tanto rara vez se realizan.

Seguridad

La seguridad de una vacuna también se evalúa en experimentos en el animal objetivo. Generalmente, se administran dosis de dos a diez veces mayores a las recomendadas a animales jóvenes. Se realizan más pruebas de seguridad en vacunas a virus vivo que en vacunas inactivadas. La Tabla 1 enumera las pruebas de seguridad que se realizan generalmente.

Tabla 1. Pruebas generales para evaluar la seguridad de una vacuna

Una vacuna es considerada segura si no se presenta lo siguiente después de la vacunación;
1. Signos de la enfermedad e inmunosupresión;
2. efectos indeseables en el sitio de la aplicación;
3. residuos;
4. disminución en la producción, por ejemplo ganancia de peso, producción de leche;
5. efectos adversos en animales gestantes y en fetos;
6. excreción y transmisión de la cepa vacunal;
7. persistencia de la cepa vacunal en el animal;
8. reversión a la virulencia de la cepa vacunal;
Además: una vacuna debe ser
9. pura, es decir, no debe contener contaminantes;
10. completamente inactivada (aplica solo a vacunas inactivadas).

Una vacuna ideal es completamente eficaz y segura. Sin embargo, no existe la vacuna ideal. La eficacia y la seguridad están generalmente balanceadas, es decir, una vacuna altamente eficaz será frecuentemente menos segura que una menos eficaz. Debido a que el objetivo principal de una vacuna es conferir inmunidad, cuando se selecciona una vacuna el criterio de eficacia debe generalmente ser tomado más en cuenta que el de seguridad.

VACUNAS MARCADAS

Una vacuna marcada puede definirse como una vacuna (inactivada o a virus vivo) basada en mutantes de delección o en proteínas microbiales aisladas que permite distinguir entre animales vacunados e infectados basándose en su respectiva respuesta de anticuerpos. Además, la vacuna marcada se utiliza conjuntamente con una prueba que detecta anticuerpos contra una (glico)proteína que no está presente en la cepa vacunal. El término vacuna marcada es de alguna manera confuso, debido a que sugiere que la diferenciación del virus vacunal es lo esencial. Sin embargo, la característica crucial de las vacunas marcadas es la diferenciación de la respuesta inmune. Por lo tanto el término vacunas de respuesta inmune diferenciable (ARD) podría ser más apropiado.

Los mutantes de delección, que forman la base de la mayoría de las vacunas marcadas, no presentan (una porción de) uno o más genes que codifican (glico)proteínas que no son esenciales para el crecimiento en cultivo celular. La ausencia de estos genes generalmente hacen al virus parcial o virtualmente avirulento. Para que una vacuna marcada sea efectiva es muy importante que el gene que es utilizado como marcador serológico 1) no afecte marcadamente su inmunogenicidad; 2) esté presente en todas las cepas de campo y 3) sea altamente antigénico, es decir, que induzca una respuesta inmune fácilmente detectable y duradera después de la infección. Algunas vacunas del VEA, tales como las de la cepa Bartha, desarrolladas mediante métodos clásicos mostraron retrospectivamente tener delecciones en el gene gE y por lo tanto pudieron ser utilizadas como vacunas marcadas. Otros VEA mutantes de delección han sido desarrollados con esa intención ya sea por métodos clásicos o biotecnológicos.

Las pruebas diagnósticas complementarias por lo general son inmunoensayos de bloqueo enzimático que utilizan anticuerpos monoclonales contra uno o dos epítopes de la proteína marcadora. A continuación se enlistan los requerimientos básicos que deben tener estas pruebas

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS MARCADAS PARA LA ERRADICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE AUJESZKY

J.T. van Oirschot

Jefe del Departamento de Virología de Mamíferos, Instituto de Salud y Producción Animal,
Lelystad, y Profesor de la Universidad de Utrecht, Holanda.

para ser consideradas como confiables:

- 1) los anticuerpos contra la proteína marcadora deben ser detectables dentro de las primeras tres semanas posteriores a la infección y persistir por lo menos un año, pero preferentemente durante toda la vida del hospedador;
- 2) en animales vacunados y posteriormente infectados los anticuerpos específicos deben ser detectables claramente y de preferencia que perduren toda la vida;
- 3) los animales que son vacunados de manera repetida con la vacuna marcada deben dar resultado negativo en la prueba, y
- 4) la sensibilidad y especificidad comparada con una prueba convencional debe ser mayor al 95%.

Las vacunas marcadas contra la enfermedad de Aujeszky se encuentran disponibles en el mercado desde 1987. Las vacunas gE negativas son las preferidas en los programas de control y erradicación de la enfermedad de Aujeszky. La mayoría de las vacunas gE-negativas han demostrado ser efectivas al reducir: a) signos clínicos después de la infección; b) la replicación de virus de campo después de la infección, y c) la transmisión de virus de campo en el laboratorio y en el campo. A pesar de que los anticuerpos maternos interfieren de manera importante con la inducción de la inmunidad vacunal, las vacunas a virus vivo gE-negativas del VEA tuvieron la capacidad de inducir inmunidad protectora en cerdos con anticuerpos maternos. Sin embargo, la inmunidad parecía ser de corta duración en un experimento de vacunación-desafío. Dos semanas después de la vacunación hubo prácticamente protección completa contra el desafío, pero dos meses después de la vacunación la inmunidad protectora había decrecido marcadamente. En Holanda, muchas vacunas gE-negativas han estado en el mercado desde 1989. Sin embargo, desde Mayo de 1995 solo las vacunas que cumplen ciertos requerimientos de calidad son admitidas en el mercado. Hasta ahora, solamente las vacunas a virus vivo que contienen la cepa Begonia, la cepa Bartha o la cepa 783 del VEA y que están disueltas en un adyuvante han llenado estos requerimientos y están presentes en el programa obligatorio de erradicación en Holanda. Actualmente no se aplican vacunas inactivadas.

La seguridad de las vacunas a virus vivo e inactivadas del VEA se han estudiado extensamente. La mayoría de las vacunas a virus vivo presentan una nula o mínima virulencia residual y son genéticamente estables después de pases seriados en lechones. La excreción y transmisión del virus vacunal es muy rara después de la vacunación intramuscular. A pesar de que las vacunas de cepas gE-negativas podrían potencialmente infectar los ganglios trigéminos, es muy difícil o imposible que estas cepas puedan reactivarse. La desventaja del uso de las vacunas a virus vivo era la posible presencia de agentes infecciosos extraños en la vacuna, sin embargo, la aplicación de buenas prácticas de manufactura durante la producción de vacunas limita este peligro a virtualmente nulo. La más grande desventaja de las vacunas inactivadas respecto a la seguridad es la posibilidad de reacciones inflamatorias en el sitio de aplicación.

Una vez que fue demostrado que las vacunas vivas gE negativas eran efectivas también bajo condiciones de campo, en Holanda en 1993 se inició un programa obligatorio de erradicación, el cual está basado en una vacunación intensiva de todos los cerdos. Los cerdos de reemplazo criados para la reproducción son vacunados tres veces antes de la inseminación o la monta, los animales del pié de cría son vacunados tres veces al año y los cerdos en la engorda por lo menos una vez aproximadamente a las 14 semanas de edad, sin embargo, se recomiendan dos vacunaciones en los cerdos en engorda. Los productores que logran obtener una población porcina gE-seronegativa reciben un certificado de granjas libres del VEA. Desde 1989 la prevalencia de cerdos gE-seropositivos disminuyó de aproximadamente 65% a un estimado de 7% en los primeros meses de 1996. Si la prevalencia de cerdos gE-seropositivos es muy baja o nula se suspenderá la vacunación. Se espera que Holanda esté libre del VEA en el año 2000.