

BAC

MODULO DIGITAL



El documento fuente se encuentra en
La Biblioteca Agropecuaria de Colombia

ELEMENTOS BIBLIOGRAFICOS

AUTOR (ES): Lobo Arias, C.A.

TITULO: Inmunización en fiebre aftosa

FUENTE: Instituto Colombiano Agropecuario, Bogotá (Colombia). La fiebre aftosa y otras enfermedades vesiculares en Colombia. Bogotá (Colombia), 1975. Boletín Técnico - Instituto Colombiano Agropecuario (Colombia), no. 32, p. 57-65.

6. INMUNIZACION EN FIEBRE AFTOSA

Cesar Augusto Lobo A.*

6.1. INTRODUCCION.

Uno de los aspectos más importantes, básico para el éxito de una bien concebida campaña de control de la Fiebre Aftosa (F.A.), es la correcta inmunización de toda la población ganadera expuesta al riesgo de contraer la enfermedad.

Antes de entrar a discutir los métodos de inmunización desarrollados hasta el presente y los últimos avances en tal sentido, se deben destacar tres razones que hacen resaltar la singular importancia de la inmunización en Fiebre Aftosa.

1. La alta difusibilidad del virus y la facilidad de establecerse en varias especies animales.
2. Su resistencia a variadas condiciones ambientales que le permiten sobrevivir por largos períodos de tiempo fuera del organismo animal, y
3. Su tendencia a sufrir constantes cambios dando origen a nuevas variantes o subtipos. Este hecho explica la existencia de siete tipos inmunológicos diferentes y un número que sobrepasa a los 60 subtipos, algunos de los cuales son tan distintos que la vacuna preparada con uno de ellos, no protege frente a otro subtipo (5).

El fenómeno de cambio en las características del virus se opera en áreas enzoóticas, favorecido por diferentes condiciones tales como insuficiente vacunación (9), presencia de animales jóvenes con niveles deficientes de protección, etc., lo cual explica la frecuente aparición de nuevas variantes.

* Médico Veterinario, M.S. Programa Nacional de Enfermedades Vesiculares. Laboratorio de Investigaciones Médicas Veterinarias (LIMV) ICA. Apartado Aéreo 25183, Bogotá, D.E., Colombia.

Este hecho justifica la constante vigilancia que se debe ejercer sobre el virus de campo y su comparación con las características de los virus presentes en las vacunas en uso.

6.2. COMBATE DE LA FIEBRE AFTOSA.

Existen dos tipos de procedimientos utilizables para el combate de la Fiebre Aftosa:

6.2.1. Sacrificio.

Es la muerte violenta de los animales infectados y expuestos al contagio.

6.2.2. Vacunación.

Este procedimiento, ayudado por una serie de medidas sanitarias preventivas, conduce a la reducción en las ratas de infección a niveles económicamente aceptables y facilita la posible erradicación de la enfermedad creando una barrera de inmunidad entre los animales infectados y susceptibles.

En ambos casos se debe establecer una sistematización en su ejecución. Vacunaciones insuficientes e inadecuadas, terminan por desacreditar cualquier campaña de control. Debemos reconocer que existen complejas relaciones entre los fenómenos epizootiológicos y los medios utilizados en el combate de las epizootias, los cuales pueden variar de acuerdo con las circunstancias particulares de cada país, por lo cual se hace necesario una correcta evaluación de las situaciones en cada caso. De todas maneras, donde la enfermedad no puede ser controlada por sacrificio de animales, como sucede en nuestro país, debe recurrirse a la vacunación sistemática de todos los efectivos de ganado.

6.3. TIPOS DE VACUNA ANTIAFTOSA.

Fundamentalmente existen dos tipos de vacunas antiaftosa:

6.3.1. Vacunas Inactivadas.

En este tipo de vacunas el virus ha sido inactivado o “muerto” por acción de agentes físicoquímicos, perdiendo su capacidad de reproducirse una vez introducido en el animal vacunado.

6.3.2. Vacunas a Virus Vivo Modificado.

En este tipo de vacunas el virus ha sufrido una modificación bien sea por el pasaje continuado a través de animales de laboratorio naturalmente susceptibles a ciertos tipos de cultivos celulares. En este último caso, el virus ha perdido su patogenicidad para las especies naturalmente susceptibles conservando su capacidad antigénica.

Las vacunas a virus vivo modificado **se** usan en algunos países no exportadores de carne. Venezuela es el único país suramericano que utiliza este tipo de vacunas en sus campañas. Su uso de rutina se ha visto entorpecido por dificultades en alcanzar la rápida modificación de los virus vacunales y una cierta inseguridad en cuanto a la estabilidad en las características de modificación de estos virus. Además, los países exportadores de carne no pueden implementar sus programas de control con este tipo de vacunas, debido a las restricciones que imponen los países importadores por temor a que los productos animales puedan contener virus vivos modificados. En la Tabla 10 se presenta la lista de las principales vacunas en uso y en experimentación contra la Fiebre Aftosa.

TABLA 10. Principales tipos de vacunas antiaftosas.

Tipo de Vacuna	Materia prima del Virus	Agente Inactivante	Adsorbente-Adyuvante	Esterilización Bacteriana
Waldmann-Kobe	Aftas de la lengua bovina	Formol	Hidróxido de aluminio	Filtración
Ryl	Idem	Idem	Idem	Tratamiento con cloroformo
Frenkel	Trozos de epitelio lingual vivo de bovino.	Idem	Idem	Tratamiento con cloroformo o filtración.
Lapinizada	Conejos jóvenes	Idem	Idem	Idem
Cultivo celular: camada continua	Cultivo primario Líneas celulares	Idem	Idem	Idem
Cultivo celular: Suspensión	Líneas celulares en suspensión	Formol beta-propiolactona hidroxilamina acetiltileneimina u otros.	Idem	Idem
A virus vivo modificado o atenuado	Corazón, molleja o embrión completo de pollo.	—	Glicerina bufferada	Tratamiento con cloroformo

La experiencia de los últimos años ha confirmado que la inmunización activa de vacunos, lanares y cabras con vacunas a virus inactivado, proporciona una buena protección contra la Fiebre Aftosa y que la vacunación, aún frente a la invasión de una grave epizootia, unida al sacrificio de los animales infectados o sospechosos, es el método más efectivo para combatir el brote. En estos casos no debe olvidarse la gran variabilidad antigénica del virus aftoso, lo cual se traduce en la dificultad para efectuar la profilaxis vacunal adecuada y directa. No obstante estas dificultades, la vacunación es cada vez más utilizada como método de lucha contra la

enfermedad. Es evidente que en los últimos años un número cada vez mayor de países se ha decidido por la vacunación general del ganado con vacunas a virus inactivado.

Las primeras vacunas contra la Fiebre Aftosa se ensayaron algunos años antes de la segunda guerra mundial. El método original, llamado de Waldmann consistía en producir virus por cultivo en la lengua de bovinos antes de su sacrificio (17). Una vez removidos los epitelios y extraído el virus, era inactivado por acción del formol y adsorbido en hidróxido de Aluminio. Este método fue ampliamente utilizado hasta 1947 cuando Frenkel (6) observó que el virus se podía reproducir en trozos de epitelio lingual cultivado en tanques con medio enriquecido. La superioridad de este método fue evidente sobre el anterior, ya que se evitaban las dificultades y peligros de cultivar virus en animales vivos. Aunque este método no fue lo suficientemente aceptado en sus comienzos, posteriormente llegó a constituirse en el procedimiento más difundido para la producción de vacunas inactivadas en todo el mundo.

El advenimiento de las técnicas de cultivo de tejidos marcó una nueva época en la elaboración de productos inmunizantes. Originalmente se prepararon vacunas, cultivando virus en cultivos primarios de células renales de una gran variedad de especies animales (1, 10, 11). Este método dió paso a la utilización de una línea celular estable derivada del hamster y denominada BHK (14) la cual puede ser cultivada en monocapas o en suspensión. Con este procedimiento se logra un buen rendimiento en producción de virus, el cual mantiene sus características inmunogénicas. Las ventajas de las técnicas de cultivos de tejidos, particularmente de la producción en suspensión son tales, que se prevee que van a ser utilizadas en escala cada vez más creciente. Pese a ser un método más delicado, permite a los productores mantenerse aislados del aprovisionamiento de materiales ajenos al laboratorio y además óbvía el problema de la dependencia de epitelios que pueden escasear a causa de las irregularidades en el sacrificio de animales en matadero. Con este método se podrá lograr una producción adecuada de vacuna de tal manera que satisfaga las demandas de las campañas de control en los diferentes países. La principal crítica ha sido el temor a la producción de tumores en animales vacunados. Sin embargo, se ha demostrado que el desarrollo tumoral solamente se logra en hamsters inoculados con células BHK completas. Además, los fenómenos alérgicos desaparecen con el cambio de algunos de los constituyentes de la vacuna (12).

Una de las características más sobresalientes del virus de la Fiebre Aftosa es su baja capacidad antigénica, lo cual ha motivado una serie de investigaciones en la búsqueda de sustancias que potencialicen y estimulen su antigenicidad y en el ensayo de nuevos inactivantes que logren reemplazar ventajosamente a las sustancias drásticas que han sido utilizadas hasta el presente.

Con las vacunas inactivadas, la duración de la inmunidad después de la primovacunación no se extiende más allá de los cuatro meses, aumentando ligeramente después de vacunaciones repetidas. En animales jóvenes, menores de un año de edad, se necesitan vacunaciones cada dos o tres meses, ya que debido a la inmadurez de su sistema inmunitario reaccionan en forma menos intensa que los animales de mayor edad. Estas deficiencias explican el porqué se hace necesario un programa sistemático de vacunación masiva.

6.4. CONCENTRACION Y PURIFICACION DE VIRUS VACUNALES.

Recientes trabajos en la búsqueda del mejoramiento de la capacidad antigénica de las vacunas, emplean métodos de concentración y purificación de los virus que van a ser incluidos en las vacunas (2). Con los virus purificados, aparentemente se reducen los fenómenos alérgicos que en ocasiones muestran las preparaciones crudas, facilitándose además las determinaciones en contenido de masa antigénica de las diferentes preparaciones, con lo cual podrían ajustarse las cantidades requeridas para cada virus vacunal. Sin embargo, estas hipótesis necesitan una mayor investigación y el conocimiento de métodos prácticos para lograr la concentración del virus y su subsiguiente purificación. A este respecto vale la pena citar que se han ensayado procedimientos experimentales de concentración y purificación, tratando la suspensión viral con sustancias tales como el sulfato de amonio, el alcohol metílico, el polietilene-glicol, etc., con centrifugación diferencial en gradiente de cloruro de cesio, sacarosa, etc. Sin embargo, aún subsisten problemas tales como la degradación y agregación de los virus purificados y las dificultades técnicas en la aplicación de estos métodos a escala industrial.

6.5. ADYUVANTES EN LA VACUNA AYTIASFTOSA.

El uso de ciertos tipos de adyuvantes parece ser un factor de gran importancia en el mejoramiento de la calidad de las vacunas. El adyuvante clásico en las vacunas inactivadas ha sido el hidróxido de aluminio, el cual adsorbe y ejerce una **seudoactivación** sobre la suspensión viral, al enmascarar el poder patógeno de un alto porcentaje de las partículas infecciosas (7). Algunos investigadores han introducido el adyuvante incompleto de Freund consistente en una mezcla de aceite mineral y una sustancia emulsificante como sustituto ventajoso del primer adyuvante.

Todo parece indicar que la respuesta inmunitaria con este tipo de vacunas aceitosas es superior a la inducida por las vacunas a hidróxido de aluminio, especialmente en el cerdo, animal de difícil inmunización con vacunas corrientes (13). Otro adyuvante de posible utilización en cerdos es el DEAE-dextran. Sin embargo, se presentan algunos inconvenientes con el empleo de estos inactivantes, que deben ser superados antes de que puedan entrar en las formulaciones de las vacunas de uso corriente.

Como parte de un proyecto cooperativo entre el Laboratorio de Enfermedades exóticas de Plum Island en Estados Unidos y el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa en Brasil, se adelantan algunos ensayos sobre vacunas experimentales preparadas en células BHK, adsorbidas con adyuvante incompleto de Freund, e inactivadas con AEI, los cuales han arrojado datos preliminares bastante promisorios en cuanto a prolongación en la duración de la inmunidad. No obstante, se requiere extender estos ensayos a una escala mayor y bajo condiciones naturales para poder llegar a conclusiones válidas.

6.6. PROBLEMAS CON EL EMPLEO DE VACUNAS INACTIVADAS.

Merece la pena discutir brevemente algunos de los problemas que presenta el empleo de vacunas inactivadas en la inmunización contra la Fiebre Aftosa:

6.6.1. La Producción de Vacuna.

Ya se ha mencionado que la introducción del método de cultivo de virus en células BHK en suspensión, ofrece múltiples ventajas sobre los métodos convencionales. Sin embargo, aún persisten algunas dudas en cuanto a la producción de reacciones alérgicas en animales debido a la presencia de ciertos productos tales como antígenos celulares, componentes de los medios nutritivos, antibióticos, vitaminas, emulsificantes, etc. Otros factores dignos de tenerse en cuenta se refieren al uso del cloroformo (15) en la vacuna, que podría disminuir su capacidad antigénica y la recolección del virus en el momento más adecuado de su cultivo industrial. Se ha demostrado que es preferible cosechar el virus al final de la curva de reproducción del mismo, aun cuando en este punto se observe una ligera disminución del título infectante. Precisamente en este momento es cuando están presentes los componentes relacionados con la actividad reproductiva del virus, de los cuales, la prueba de fijación del complemento es un buen indicador.

6.6.2. Los Controles de Eficacia de la Vacuna.

Intimamente relacionado con la producción de vacunas antiaftosa, se presenta el problema de control de su inocuidad y eficacia. Existen varios métodos utilizables para comprobar que las vacunas carecen de virus infectantes, los cuales incluyen la inoculación intradermolingual en bovinos susceptibles (8) y las pruebas en cultivos de tejidos (3) en ratones lactantes (16).

La eficacia de una vacuna puede ser evaluada mediante pruebas directas en bovinos, o por métodos indirectos, bien sea en animales de laboratorio (cobayos, ratones, pollos), o por determinación de niveles de anticuerpos neutralizantes en animales vacunados. Indudablemente las pruebas más adecuadas son aquellas realizadas directamente sobre bovinos. Sin embargo, factores tales como su alto costo, la imposibilidad de utilizar grupos

representativos para cada lote vacunal y la dificultad de conseguir animales libres de anticuerpos, son responsables de que estas pruebas sean onerosas y de difícil aplicación práctica. Lo anterior explica el porqué las pruebas indirectas tienen una más amplia aplicación, aunque para cada país se necesita correlacionar los valores obtenidos con estas pruebas y los niveles de protección en bovinos.

Recientemente se logró la adaptación de la prueba cuantitativa del índice K de Lucam (4), de tal forma que pudiera ser utilizada en bovinos procedentes de zonas enzoóticas y que sus resultados se correlacionaran con los métodos indirectos de seroprotección y seroneutralización.

Un aspecto que no debe pasarse por alto en la evaluación de la capacidad de protección de las vacunas, se refiere al conocimiento del estado inmunitario de las poblaciones bovinas vacunadas periódicamente. En este sentido se ha recomendado la aplicación de algunos índices (mortalidad, tasas de ataque, morbilidad), que permitan analizar la situación ante la presencia de un brote natural. Indudablemente, con la aplicación de estos índices se obtiene información valiosa en cuanto a características de presentación de la enfermedad en una población inmune, en contraste con los ciclos naturales de la infección. Sin embargo, estas determinaciones están sujetas a errores por la dificultad en obtener una información precisa respecto a cada animal y además presuponen la presencia de una descarga natural de virus. Este tipo de evaluaciones no podría aplicarse en situaciones interepizoóticas durante las cuales no hay una actividad manifiesta del virus, justificándose el empleo de técnicas serológicas rápidas y efectivas que permitan realizar chequeos sobre un número representativo de animales incluidos en los programas de control, para establecer el estado de protección de los mismos y evaluar indirectamente la efectividad de dichos programas.

Esta inquietud ha motivado que el ICA adelante una serie de estudios experimentales a través del Programa Nacional de Enfermedades Vesiculares, tendientes a evaluar varias técnicas cuantitativas para determinar su aplicabilidad ante las situaciones anteriormente expuestas.

A pesar de todo lo anterior, aún quedan muchas dudas por resolver debido al desequilibrio en las relaciones huésped-virus-medio ambiente, que se establecen cuando los animales susceptibles son sometidos a inoculaciones artificiales de prueba. El ideal sería comprobar la efectividad de las vacunas en condiciones naturales introduciendo animales infectados en los lotes experimentales, que al ponerse en contacto con los vacunados reprodujeran las condiciones corrientes de presentación de un brote de la enfermedad. Sin embargo, este tipo de evaluación exige el establecimiento de una serie de condiciones de aislamiento de los lugares en los cuales se realizan las pruebas para evitar contaminación de los predios circunvecinos.

6.6.3. La Significación Epizootiológica de Persistencia y Excreción del Virus en Animales Portadores Vacunados.

Se ha demostrado que animales inmunizados se pueden llegar a convertir en portadores de virus. Estos animales no presentan signos clínicos de la enfermedad aunque el virus se reproduce activamente en la mucosa faríngea aun en presencia de niveles altos de anticuerpos circulantes, pudiéndose excretar y originar brotes en animales susceptibles. Lo anterior da aún mayor solidez al argumento de recomendar vacunaciones hasta un punto de reducción en la incidencia de la enfermedad, en que se justifique el programa de erradicación por sacrificio.

6.6.4. Efectos Indeseables Debidos a la Vacunación.

Los efectos indeseables debidos a la vacunación antiaftosa se pueden dividir en los siguientes grupos:

1. Alergias, que pueden ser de tipo inmediato o retardado.
2. Trastornos de la preñez.
3. Reacciones locales en el punto de inoculación, y
4. Efectos del stress, debido a la acción mecánica de las aplicaciones, lo cual se traduce en una marcada disminución de las defensas.

Se debe tener siempre presente que el buen éxito de una campaña de control depende de la observación de cierto número de factores. Primero que todo, los laboratorios especializados en el estudio de la Fiebre Aftosa deben conocer las características antigénicas de los virus actuantes en el campo, para de esta manera recomendar su incorporación en las vacunas corrientes. Por otro lado, se deben establecer métodos económicos de producción de las cantidades necesarias de virus que puedan satisfacer las demandas de una vacunación masiva y sistemática, así como mejorar los procedimientos de evaluación de la inocuidad y efectividad. El estudio de todos estos factores carecería de validez si no se continuara con la vigilancia a nivel de campo, de tal forma que se lograra encontrar respuesta apropiada a interrogantes tales como: se está obteniendo el tipo de protección necesaria? Qué peligros ofrecen los portadores vacunados? Entraña este estado un cambio en las características del virus y qué tan diferente podría ser de los virus vacunales?

Hasta qué punto podemos mejorar la vacuna de acuerdo con los nuevos conocimientos mencionados, y lograr con su correcta aplicación los efectos deseados, depende esencialmente del esfuerzo coordinado de la investigación en el laboratorio y de la constante vigilancia en la aplicación de las medidas de control recomendadas a nivel de campo.

6.7. BIBLIOGRAFIA.

1. BACHRACH, H.L. 1962. Large scale production of bovine kidney culture for plaque assay of foot-and-mouth disease virus and its ribonucleic acid. *Jour. Vet. Res.* 23:603-613.
2. CALLIS, J.J. 1971. Concentración de antígenos en vacunas inactivadas. *Boletín del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.* 4: 1-8.
3. DANNACHER, G.; M. FEDIDA; J.P. THOMAS; M. COUNDERT et M. PEILLON. 1970. Contrôle d'inocuité du vaccin anti-aphteux sur culture cellulaires. *Rec. de Med. Vet.* 12:1395-1414.
4. FERNANDEZ, A.; I. GOMEZ y A. VIEIRA. 1972. Control de vacunas antiaftosas. Relación entre el índice K (modificado) y los índices de seroprotección y seroneutralización. *Boletín del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.* 6: 1-16.
5. FERNANDEZ, M.V. 1972. Ultimos avances en vacunas contra la Fiebre Aftosa. *Boletín del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa.* 8: 1-14.
6. FRENKEL, H.S. 1947. La culture du virus de la Fièvre aphteux sur l'epithelium de la langue des bovidés. *Bull. Off. Int. Epizoot.* 28 155-162.
7. GRAVES, J.H. 1963. Formaldehyde inactivation of foot-and-mouth disease virus as applied to vaccine preparation. *Amer. Jour. Vet.* **Res.**24:1131-1136.
8. HENDERSON, W.M. 1952. Significance of test for non infectivity of foot-and-mouth disease vaccines. *Jour. Hyg.* 50:195-208.
9. HYSLOP, N. St. G. and R.H. FAGG. 1965. Isolation of variants during passage of a strain of foot-and-mouth disease virus in party immunized cattle. *Jour. Hyg.* 63:357-368.
10. KHERA, K.S. and S.S. DILLON. 1963. Growth and identification of field strains of foot-and-mouth disease virus in goat kidney cultures. *Amer. Jour. Vet.* **Res.** 24:187-192.
11. LODDO, B. e A. MEDDO. 1961. Sviluppo e ECP di virus aftosi su colture primarie di cellule renali tripsinizzate di vitello, di capretto, di agnello, di coniglio e di cavi adulti. *Vet. Ital.* 12:539-557.
12. MAYR, A. and M. MUSSGAY. 1969. Investigations on complications observed after vaccination of cattle against foot-and-mouth disease. Report of the meeting of the research Group of the Standing Technical Committee at the Istituto Zooprofilattico sperimentale. Brescia, Italy. pp. 200.217.
13. McKERCHER, P.D. and P. GAILIUNAS. 1969. Response of swine to inactivated foot-and-mouth disease vaccine. Duration of Immunity and local tissue reaction. *Arch. fur die gesamte Virus-forschung.* 28: 165176.
14. McPHERSON, I. and M. STOKER. 1962. Polyoma transformation of hamster cell clones and investigation of genetic factors affecting cell competence. *Virology,* 16:147-151.
15. PYL, G. 1956. Dispersitat und sedimentation Konstante des neurotrop modifizierten standard A-Maul-und-Klauenseuche virus des wissens maus. *ARCh. Exptl. Vet. Med.* 10358-364.
16. SKINNER, H.M. 1951. Propagation of foot-and-mouth disease virus in unweaned white mice. *Proc. Soc. Roy. Soc. Med.* 44:1041-1044.
17. WALDMANN, O. und K. KOBE. 1938. Die aktive immunisierung des rindes gegen mau-und-Klauenseuche. *Proc. 3rd. Int. Cong. Microbiol. Rep.* 1939-40-360.