

HABLEMOS DE SEGURIDAD

Enric Espunya
Director Científico
HIPRA



LA SEGURIDAD EN LAS VACUNAS VIVAS

¿REALIDAD O UTOPIA?



Factores que pueden incidir en la seguridad de una vacuna viva.

- ***El componente activo.***
- El tipo de adyuvante usado.
- Las condiciones de preservación de la vacuna.
- El factor iatrogénico.
- El estado sanitario de la especie diana a vacunar.

¿Qué parámetros de seguridad debería cumplir una vacuna viva ideal?

- **El virus vacunal (V.V.) debería ser estable.**
- No debería transmitirse de un animal vacunado a uno no vacunado.
- Debería desaparecer del animal vacunado rápidamente.

LOS INCIDENTES VACUNALES MÁS DESTACABLES

Un recordatorio de vacunología humana y veterinaria



Efectos secundarios observados al usar vacunas para humanos

VACUNA	AÑO COMERCIALIZACIÓN	EFFECTOS SECUNDARIOS	INCIDENCIA
Varicela	1955	Erupción ligera	Muy baja
Saramp.	1941	Fiebre	Muy baja
Paperas	1968	Erupción ligera	Muy baja
Rubeola	1969	Dolor articular	Muy baja
Polio (*)	1955	Provoca la enfermedad	1 in 2.4 mill. dosis

Supuestas relaciones entre vacunación y síndromes humanos

VACUNA CONTRA	SÍNDROME SUPUESTAMENTE INDUCIDO	RELACIÓN PROBADA
Hepatitis B	Artritis Reumatoide	No
Influenza	Síndrome de Guillan-Barré	No
Uso de componentes mercuriales	Autismo	No
Rotavirus	Enfermedad de Kawasaki	No

Los incidentes más graves ocurridos con vacunas vivas humanas y veterinarias

Vacuna contra	Incidente	Causante	Año
Polio	<i>V. contam.</i>	SV40	1955
Fiebre amarilla	<i>V. contam.</i>	Hepatitis B	1964
Aujeszky	<i>V. contam.</i>	Border Dis.	1982
IBR	<i>V. contam.</i>	Pestivirus	1998
Aujeszky	<i>V. contam.</i>	Virus PPC	1999

¿Qué podemos aceptar en una vacuna atenuada?

Acción	Efecto	Es aceptable?	Impacto económico
Sig. clínicos	Negativo	No	Negativo
Col. órganos diana	Ninguno si V.V. Atenu.	Puede aceptarse	Inexistente
Atraviesa la barrera placentaria	Ninguno si el V.V. Atenu.	Puede aceptarse	Inexistente
Excreción vírica	Ninguno si V.V. atenu.	Puede aceptarse	Inexistente
Reversión a la virulencia	Negativo	No	Negativo

¿QUÉ TEMEMOS AL ADMINISTRAR UNA VACUNA VIVA?

Los métodos convencionales de atenuación



Los métodos convencionales de atenuación. Algunos ejemplos

VIRUS VACUNAL	ESPECIE
Rubeola, Sarampión, Polio, Influenza, Dengue tipo 1 y 2.	Humana
ADV, BRSV, IBV,IBDV, CSF,NDV,BVD, CDV, PRRS.	Animal

¿QUÉ TEMEMOS AL ADMINISTRAR UNA VACUNA VIVA?

La reversión a la virulencia.



¿Es posible la reversión a la virulencia?

- **Las cepas con virulencia residual.**
- **En cepas realmente atenuadas serían necesarios un gran número de pases para hacerla posible.**
- **La administración de las vacunas aviares por vía oral. Un modelo contradictorio.**



Incidentes asociados a la reversión a la virulencia

VIRUS VACUNAL	ORIGEN	NÚMERO DE PASES	AÑO
Laringotraqueitis Infecciosa	Pollo	20	1990
Bronquitis Infecciosa	Pollo	20	1985
Moquillo canino	Perro	?	1978

El caso del virus vacunal de ILT

Substrato utilizado	Pases Aves SPF	Incremento virulencia	Año del estudio	Ref.
Pollos	20	Si	1990	Av. Dise. 35: 348- 355
Cultivos celulares	20	No		

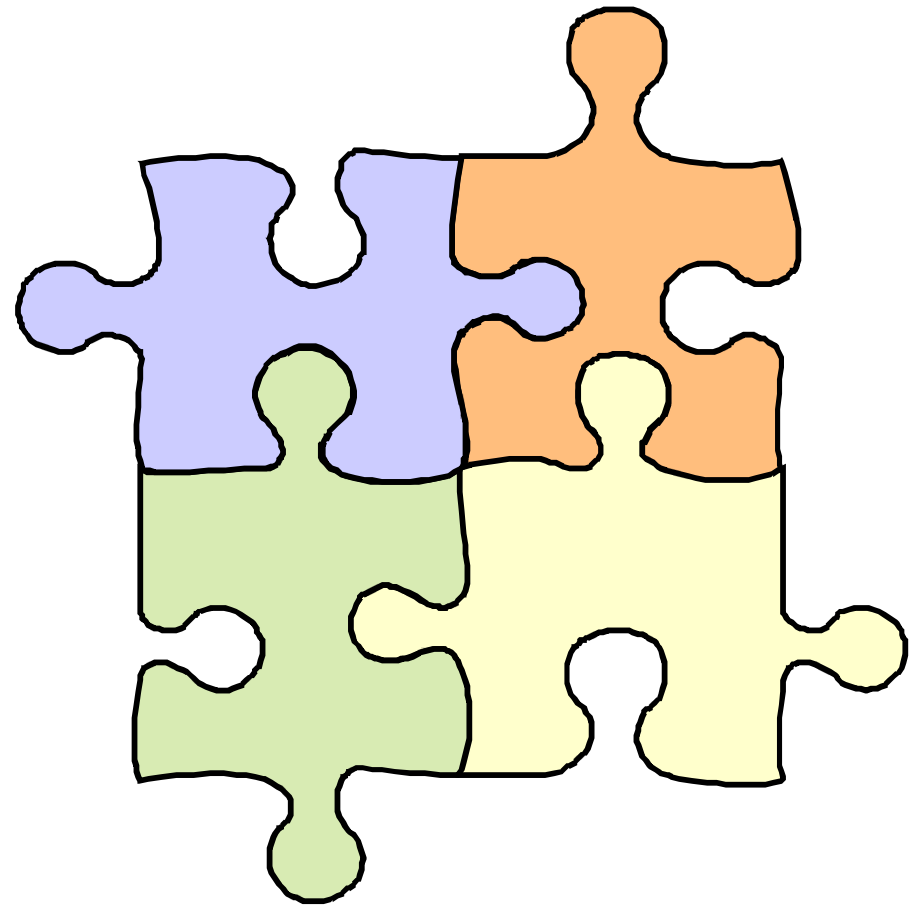
¿QUÉ TEMEMOS AL UTILIZAR UNA VACUNA VIVA?

LA RECOMBINACIÓN VIRICA



¿Que implica la recombinación?

- Infección simultánea de una célula por dos virus distintos.
- Como mucho interferiría con las políticas de erradicación DIVA.



Las posibilidades de recombinación en PRRS

Recombinación entre cepas	Pueden generarse	Posibilidades	Razón
Virulentas (V.V.)	PRRSv + virulentos	Pocas	Ventajas replicativas de los V.V. parentales.
Atenuadas (V.A.)	PRRSv algo + virulentos	Pocas	Carecería de ventajas replicativas en relación a las cepas parentales
Virulentas y Atenuadas	V.V.?	Muy baja.	Se produce x10 + V.V. que V.A.

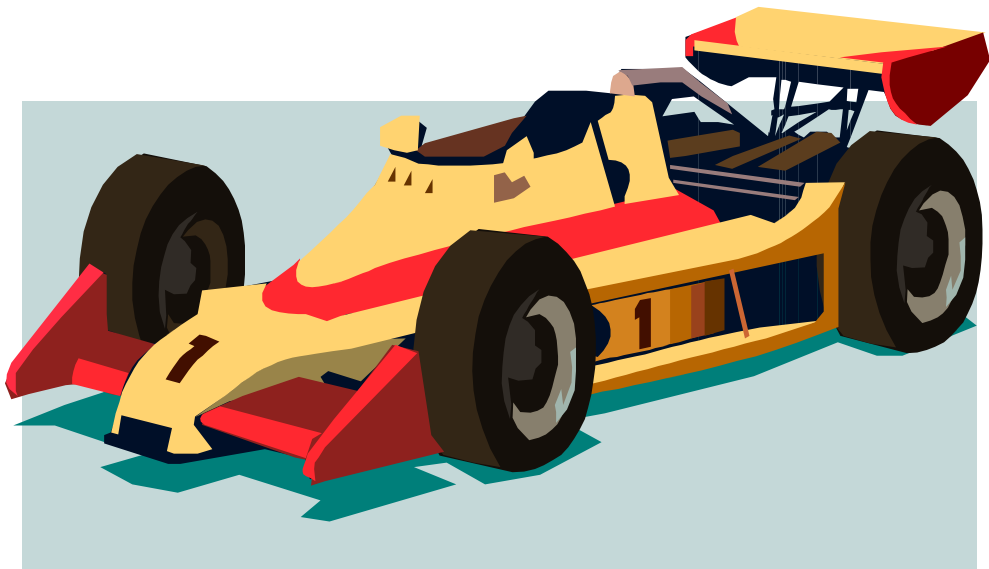
(w. Mengeling)



Cosecha vírica obtenida después de la Inoculación simultánea, a cerdos, de virus PRRS vacunal y virus virulento

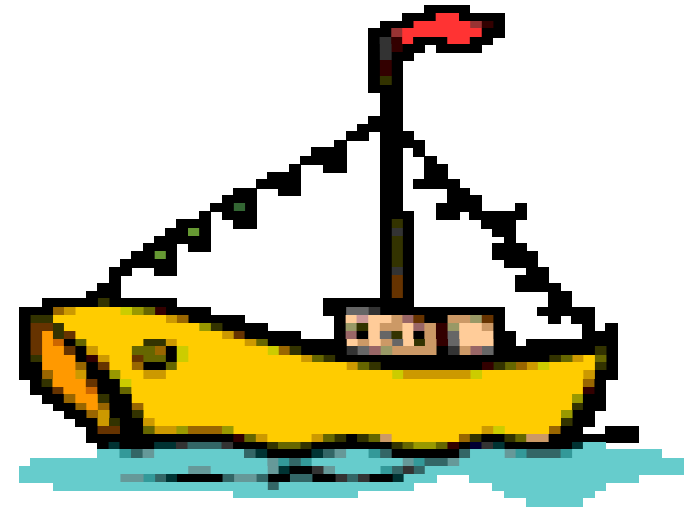
PRRSv	Aislamiento a partir de muestras de	
	Cultivos Celulares	Macrófagos Alveolares porcinos
Vacunal	+++++	+
Virulento	+	+++++

Un caso extremo: la experiencia rusa con las vacunas vivas humanas de gripe.



- Los temores de occidente frente a las vacunas vivas de gripe.
- El uso de vacunas vivas en la URSS durante 40 años.
- Ahora los países occidentales comienzan a producir vacunas vivas de gripe.

¿Qué aprendimos sobre las vacunas vivas (VVM) atenuadas en los últimos 60 años?



- Un V.V.M. si es estable, difícilmente revierte a la virulencia.
- El accidente más observado en la aplicación de vacunas vivas es la contaminación con virus adventicios.

AMERVAC[®]-PRRS

Parámetros relacionados con la seguridad

Estudios realizados por el Dpto. Patol. Animal, Fac. Vet.
(UCM) y por Dpto. I+D Hipra



Características de seguridad de la cepa VP046 BIS.

- Carece de patogenicidad incluso para cerdas gestantes.
- Poca persistencia en sangre (Max. 7 días).
- Mas de 13 AA distintos en la ORF 5 (Versus VL).
- Estable en cerdas gestantes incluso después de 5 pases.



Características de replicación de la cepa VP046 BIS.

- Se replica muy pobremente en MAP, las células diana del virus PRRS.
- Mantiene sin embargo su capacidad de multiplicarse en células C8.



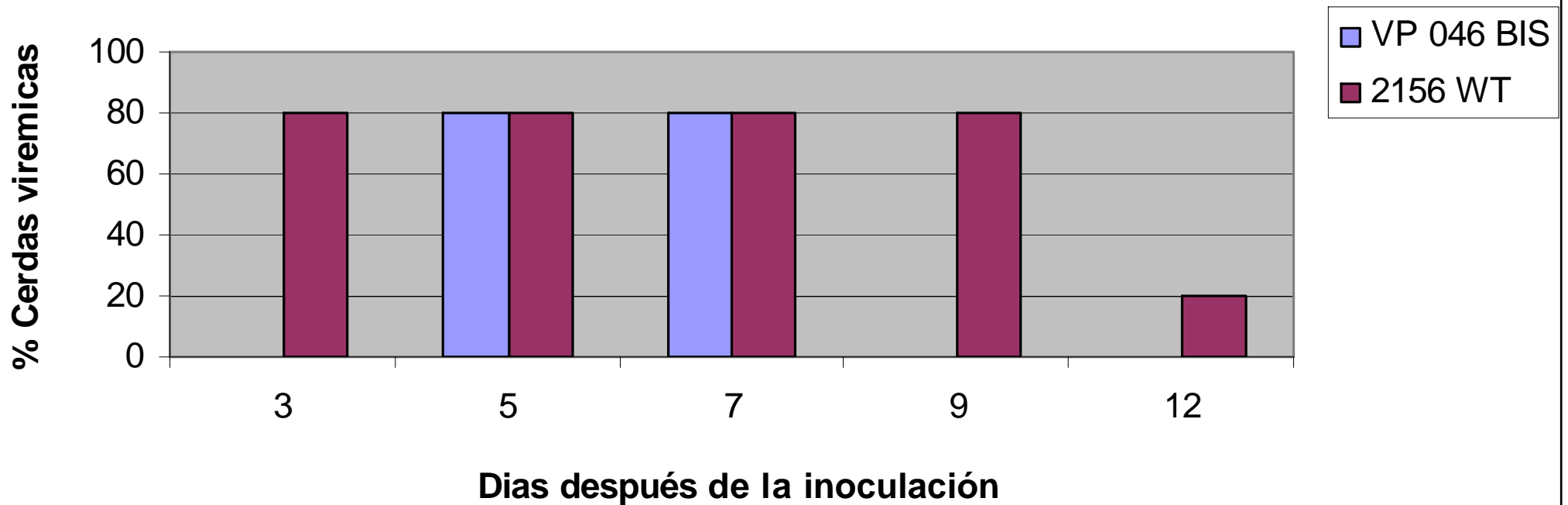
Efectos de la vacunación de cerdos seronegativos con AMERVAC[®]-PRRS.

PARAMETRO	EFECTO
Signos clínicos	Ausentes
Hipertermia	Ausente
Viremia	Puede persistir hasta 7 días.
Pérdida de peso	Ausente
Anorexia	Ausente

Parámetros de seguridad en la vacunación de cerdas a los 90 días de gestación, con AMERVAC[®]-PRRS, por vía I.N.

PARAMETRO	RESULTADO
Viremia en las cerdas	Sí, pero de corta duración
Cruza la barrera placentaria	Sí
Efectos sobre el peso de los lechones.	No
Presencia de viremia al destete.	No
Transmisión horizontal entre lechones	No

Replicación de las cepas 2156 WT y VP046 BIS en cerdas gestantes inoculadas por vía i.m.



Viremia en las cerdas vacunadas por vía I.N., A los 90 días de gestación.

% Aislamiento PRRSv de muestras de suero							
VIRUS UTILIZADO	DIAS POST-INOCULACIÓN						
	D0	D3	D5	D9	D12	D21	D28
VP 046 BIS	-	75	100	-	-	-	-
Vacuna C	-	50	50	-	-	-	-
cepa 5710 wt	-	100	100	75	25	25	-

Efectos en la descendencia, de cerdas inoculadas por vía I.N. A los 90 días de gestación, con virus PRRS.

% lechones positivos a PRRSv nacidos de cerdas inoculadas

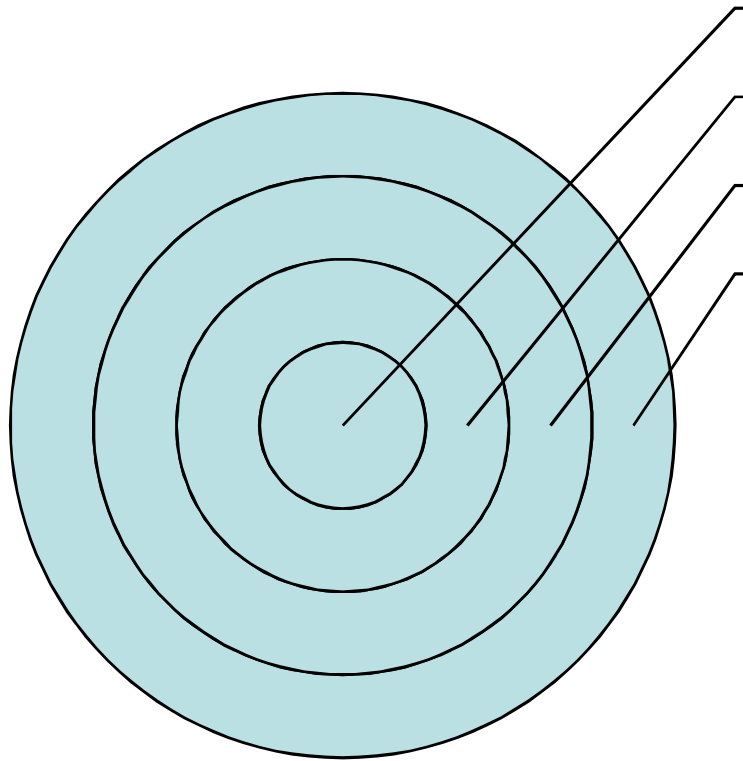
VIRUS	Días de edad					Necropsia al destete
	D0	D4	D8	D15	D21	
VP 046 BIS	13	3	0	0	0	0
Vacuna C	14	10	5	8	8	16
cepa 5710 wt	39	78	83	80	92	96

Los resultados obtenidos con AMERVAC[®]-PRRS



- **Se ha comercializado en 14 países.**
- **50 millones de dosis vendidas.**
- **No se han observado efectos adversos en cerdas gestantes.**
- **No se ha detectado ningún caso de recombinación.**
- **No se ha observado ningún caso de reversión a la virulencia.**

A tener en cuenta:



- **Nada en este mundo es 100% seguro.**
- **La confianza en el uso de una vacuna viva debe basarse en**
 - La calidad del desarrollo de la misma.
 - El estricto cumplimiento de los protocolos de fabricación
 - Los controles establecidos para cada lote.
 - El historial de su utilización.

Finalmente conviene recordar que..

**...ES SIEMPRE
MEJOR
PREVENIR, QUE
NO PODER
CURAR**

