

rabia. Esta glicoproteína es el único antígeno de rabia que es capaz de inducir anticuerpos metabolizantes de virus y conferir protección contra la rabia. La infección con esta vaccinia rabia recombinante resulta en la producción de anticuerpos para la proteína G y el desarrollo de inmunidad. Esta vacuna ha sido exitosamente utilizada como una vacuna oral administrada en carnívoros salvajes en un cebo. Recombinantes de vaccinia, efectivos también han sido desarrollados para peste bovina. Ellos contienen la hemaglutinina o gen de fusión de la peste bovina. Organismos portadores alternativos que han sido propuestos para usarse en vacuna incluyen cepas atenuadas de Salmonella. Sin embargo, el uso de organismos portadores alternados tiene algunas limitaciones intrínsecas y todas las desventajas de las vacunas vivas modificadas.

### PEPTIDOS SINTETICOS

Si bien moléculas de proteína pueden ser grandes y complejas, ellas tienen un número limitado de epitopos en su superficie. Solo unos pocos de esos epitopos son importantes en la inducción de inmunidad protectora o mientras otros pueden promover su presión. Hasta hoy, si la estructura de un epitopo protector es conocida, puede ser químicamente sintetizado y utilizado solo en una vacuna. El procedimiento involucrado incluye una secuenciación completa del antígeno de interés, seguido por la identificación de epitopos importantes. Esto puede ser difícil pero los epitopos pueden ser predecidos por el uso de modelos en computadora de la proteína o por el uso de anticuerpos monoclonales para identificar los componentes protectores críticos. Por el conocimiento de la secuencia completa de aminoácidos de las principales proteínas antigénicas de esos organismos, es posible el identificar las secuencias que son hidrofílicas y hasta hoy la mayoría probablemente son localizadas en la superficie de la molécula. Puede ser vaticinado que esas secuencias funcionarán como epitopos. Una vez identificados, los péptidos protectores pueden ser sintetizados y usados en una vacuna. Esta técnica tiene un número de ventajas significantes sobre las técnicas de empalmado de genes, por ejemplo, siendo más seguras. Desafortunadamente es muy caro el sintetizar péptidos.

### VACUNAS ANTI-IDIOTIPO

Los antígenos inyectados en un animal provocan la aparición de moléculas de inmunoglobulinas cuyos sitios de uniones (idiotipo) tienen una estructura complementaria en aquellas de el epitopo inductor. Los anticuerpos para este idiotipo poseerán la misma estructura tri-dimensional como el epitopo inductor. En otras palabras, el sitio de las uniones en un anticuerpo anti-idiotipo tiene la misma forma que el antígeno que indujo el idiotipo. Los anticuerpos anti-idiotipo pueden hacerse tomando un anticuerpo monoclonal contra el epitopo en cuestión y usándolo para inmunizar un animal. El anti-idiotipo producido puede ser usado en torno para vacunar un animal. Los anti-anti-idiotipos formados pueden ser protectores, dirigidos no solo contra el anti-idiotipo sino también contra el antígeno original. El anti-anti idiotipo puede también provocar una respuesta de célula T y así estimular inmunidad mediada por células. Mientras el uso de anti-idiotipos todavía no ha sido usado en el campo, presenta una interesante estrategia nueva para la inmunización.

## ADMINISTRACION DE VACUNAS

### Adyuvantes

Con el propósito de hacer las vacunas más efectivas, es comúnmente necesario para engrandecer una respuesta inmune administrando un adyuvante con el antígeno. Una gran variedad de compuestos han sido empleados como adyuvantes. El sistema inmune, siendo manejado por el antígeno, responde a la presencia del antígeno y finaliza la respuesta una vez que el antígeno es eliminado. Es posible el disminuir el rango de eliminación del antígeno mezclándolo primero con un adyuvante insoluble. Inyectada en un animal, esta mezcla forma un foco, o "depósito". Ejemplos de adyuvantes formadores de depósito incluye sales de aluminio, como el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, y sulfato potásico de aluminio (alum). Cuando el antígeno es mezclado con una de esas sales y se inyecta en un animal, se forma en el tejido un granuloma rico en macrófagos. El antígeno dentro de este granuloma lentamente escapa hacia el cuerpo y así provee un estímulo antigénico prolongado. Antígenos que normalmente persisten por solo unos pocos días pueden ser retenidos en el cuerpo por varias semanas por medio de esta técnica. Estos depósitos de adyuvantes solamente influyen la respuesta inmune primaria y tienen un efecto pequeño en la respuesta inmune secundaria.

Un método alternativo al formar un depósito es el incorporar el antígeno en una emulsión de agua en aceite conocido como adyuvante incompleto de Freundis. El aceite estimula una respuesta inflamatoria local, crónica, y como resultado, un granuloma o forma de absceso alrededor del sitio de la inoculación. El antígeno es lentamente liberado de la fase acuosa de la emulsión. Gatillas de emulsión aceite pueden ser también llevados a otros sitios a través del sistema linfático. Si son incorporados bacilos tuberculosos destruidos (*Mycobacterium tuberculosis*) en la emulsión de agua, en aceite, la mezcla, se conoce como adyuvante completo de Freund (FCA), es un adyuvante extremadamente potente. No solo el FCA forma un depósito, sino el bacilo tuberculoso contiene un compuesto llamado dipéptido de moramilo (n-acetilmuramilo-L ananil-D-isoglutamina). MDP actúa en los macrófagos al estimular la producción de interleucina 1. La IL-1 estimula respuestas de células cooperadoras y así realiza la inmunidad. Debido que la interleucina 1 también ocasiona efectos secundarios, incluyendo fiebre, desgaste muscular, y depresión, derivados no progénicos de MDP han sido sintetizados. El MDP puede ser pegado covalentemente en antígenos sintéticos para crear potentes, sintéticos, antígenos químicamente definidos.

Los adyuvantes en base oleosa no son comúnmente apropiados para usarlos en animales destinados para consumo humano, puesto que el aceite puede marcar a través de los planos fasciales la carne. El adyuvante completo de Freundis es bastante inaceptable en animales de abasto, no solo debido al aceite mineral, pero también debido a la micobacteria en el adyuvante hacia los animales positivos a la tuberculina, un inconveniente crítico en cualquier área donde la tuberculosis está bajo control. Hay también evidencia que sugiere que el adyuvante completo de Freund puede ser carcinogénico. Otros productos bacterianos además del MDP poseen actividad de adyuvante. Por ejemplo, las endotoxinas aumentan la formación de anticuerpos si se dan al mismo tiempo que el antígeno. Ellos no tienen efecto en la hipersensibilidad retardada, pero ellos pueden quebrar la tolerancia, y ellos tienen una

actividad inmunoestimulada general, la cual es reflejada en una resistencia no específica a las infecciones bacterianas. Las endotoxinas también estimulan la producción de interleucina 1 por macrófagos. Corinebacterias anaerobias especialmente propionibacterium acnes tienen un efecto similar. Esta bacteria promueve la liberación de interleucina 1, seguido de activación de célula cooperadora. Como resultado, ellos aumentan la actividad antibacteriana y antitumoral.

La corteza de un árbol suramericano Quillaja saponaria contiene una completa mezcla de saponinas (glicosidos de triterpene) ésta posee ambas actividades tóxica y adyuvante. El fraccionamiento apropiado puede aislar las saponinas que tienen actividad potente de adyuvante no obstante carece de toxicidad significativa. Una saponina purificada semejante es usada como adyuvante en una vacuna recombinante de leucemia felina. Los micelios pueden ser contruidos usando antígenos de proteína y una base de una mezcla de saponina llamada Quil A. Este complejo inmuno-estimulador (iscoms) con adyuvantes efectivos con pocos efectos secundarios observados. Mezclas tóxicas de saponina son usadas en vacunas de antrax, donde ellas destruyen el tejido en el sitio de inyección así que las esporas de antrax pueden germinar. La saponina también es empleada como un adyuvante para vacunas de la enfermedad de patas y boca donde parece estimular la actividad de células T. DEAE dextran puede ser un sustituto efectivo para las saponinas en algunas vacunas.

Sin embargo, el adyuvante más ampliamente utilizado en vacunas comerciales en veterinaria son aquellas que emplean sales insolubles tales como el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio o sulfato potásico de aluminio. (alum). Estos adyuvantes son producidos en la forma de una suspensión coloidal la cual el material antigénico es adsorbido.

Son estables en almacenaje, un hallazgo no encontrado generalmente en los adyuvantes de base oleosa, y mientras ellos producen un pequeño granuloma local en la inoculación, estos no marcan o hacen no deseable grandes partes de la canal para consumo. Este tipo de adyuvante puede por lo tanto, ser considerado el más deseable tipo para animales en el presente.

#### VACUNAS MEZCLADAS

Debido a la complejidad de muchos síndromes de enfermedad animal, se ha formado común el emplear mezclas de organismos en vacunas individuales. Para enfermedades respiratorias del ganado, por ejemplo, son disponibles vacunas que contienen rinotraqueitis infecciosa bovina, diarrea viral bovina, parainfluenza 3 y hasta P. haemolytica. Una mezcla total puede ser usada en brotes de enfermedades respiratorias cuando el diagnóstico exacto no es posible, y puede proteger animales en contra de varias enfermedades con economía de esfuerzo. Esto sin embargo, puede también ser considerado desperdicio, al usar vacunas contra organismos que pueden no ser causantes de problemas. A los perros se les pueden dar vacunas conteniendo todos los siguientes organismos: virus de moquillo canino, adenovirus canino 1, adenovirus canino 2, parvovirus canino, virus de parainfluenza canina, bacteria de leptospira y vacuna de rabia con un considerable ahorro en tiempo y esfuerzo. Cuando antígenos diferentes en una mezcla son inoculados simultáneamente, ocurre competición entre antígenos. Fabricantes de vacunas mezcladas toman esto en cuenta y modifican sus mezclas

#### Vacunación y Vacunas

adecuadamente. Las vacunas nunca deberán de mezclarse indiscriminadamente, debido a que un componente puede dominar la mezcla e interferir con la respuesta a los otros componentes.

#### CALENDARIOS DE VACUNACION

Si bien no es posible el dar calendarios exactos para cada vacuna veterinaria disponible, ciertos principios son comunes para todos los métodos de inmunización activa.

Puesto que los animales recién nacidos son protegidos pasivamente por anticuerpos maternos, no es comúnmente posible el vacunar animales exitosamente a temprana edad. Si la simulación de la inmunidad es considerada necesaria a esta etapa, la madre puede ser vacunada durante las últimas etapas de preñez, las vacunaciones siendo calculado para que los niveles elevados de anticuerpos sean alcanzados al tiempo de la formación de calostro.

Una vez que nace un animal. La inmunización activa exitosa es comúnmente posible solo después que disminuyó la inmunidad pasiva. Visto que es raramente posible el predecir el tiempo exacto de la pérdida de la inmunidad materna, es necesario el vacunar a animales jóvenes por lo menos dos veces. La segunda inyección es dada al rededor de las 15 semanas de edad en animales pequeños y a los 6 meses en animales grandes para asegurar una inmunización exitosa. Para algunas enfermedades virales como la infección por parvovirus en perros, la inmunidad materna puede durar por lo menos unas 20 semanas y ser el impedimento principal para la inmunización de cachorros jóvenes.

El intervalo entre la administración de vacunas varía. Las vacunas inactivadas las cuales producen inmunidad débil, puede requerir administración frecuente, tal vez tan frecuente como cada seis meses. Vacunas vivientes, las cuales comúnmente producen una inmunidad duradera, pueden requerir administración solo una vez cada dos o tres años. El intervalo entre las dosis de la vacunación también es determinado por la enfermedad, algunas enfermedades son temporales y vacunaciones pueden ser proporcionales antes del tiempo esperado del brote de la enfermedad. Ejemplos de estas incluye la vacuna contra Clostridium chauvoei dado a los borregos antes de ponerlos en la postura. La lengua azul de corderos se disemina por el (Culicoides varipennis) y es hasta hoy una enfermedad de mitad de verano y otoño temprano. La vacunación se realiza así posteriormente protegerá los corderos durante el período susceptible.

#### FALLAS EN LA VACUNACION

Existen muchas razones del porqué una vacuna fallaría para conferir inmunidad protectora en un animal. En algunos casos la vacuna puede ser verdaderamente inefectiva. Esto podría ser debido a que contiene la cepa equivocada de organismos o los antígenos equivocados. El método de producción puede haber obstruido los epitopos protectores o ellos pueden simplemente ser antígenos insuficientes en la vacuna. Problemas de este tipo son relativamente poco común y pueden generalmente ser evitadas por el uso de vacunas solo de fabricantes de buena reputación. De significancia muy grande es la falla de una vacuna efectiva para estimular inmunidad protectora. En algunos casos esto puede ser atribuido a la administración no satisfactoria. Una vacuna viva puede haber "muerto" como un resultado de

ambos, almacenamiento pobre, el uso de antibióticos en forma conjunta con vacunas bacterianas vivas, el uso de químicos para esterilizar jeringas o el excesivo uso de alcohol mientras se frota la piel. Algunas veces, los animales vacunados por una ruta no convencional pueden no ser protegidos. Cuando grandes parvadas de aves o mink serán vacunados, es común el administrar la vacuna de ambas formas en aerosol o en agua de bebida. Si el aerosol no es eventualmente distribuido dentro del edificio, o si algunos animales no deben, ellos pueden recibir vacuna insuficiente. Los animales que subsecuentemente sufren de enfermedad pueden ser interpretados como casos de falla vacunal. Aún animales con una dosis adecuada de una vacuna efectiva pueden fallar en ser protegidos. Si el animal vacunado estaba incubando la enfermedad antes de la inoculación entonces la vacuna puede ser dada demasiado tarde para afectar el curso de la enfermedad. Más comunmente, el animal puede fallar en montar una respuesta inmune.

La respuesta inmune, siendo un proceso biológico, nunca confiere protección absoluta y nunca es igual en todos los miembros de una población vacunada. Ya que la respuesta inmune es influenciada por un gran número de factores genéticos y ambientales, el rango de respuestas inmunes en una población aleatoria grande de animales tiende a seguir una distribución normal. Esto significa que la mayoría de los animales responde a los antígenos montando una respuesta inmune de promedio, unos pocos montarán una respuesta excelente pero una pequeña proporción mostrará una respuesta inmune muy pobre. Este grupo de respondedores pobres puede no ser protegido contra la infección a pesar de haber recibido una vacuna efectiva. Por consiguiente, es imposible el proteger el 100% de una población aleatoria de animales para la vacunación. El tamaño de esta porción no reactiva de la población variará entre vacunas, y su significancia dependerá de la naturaleza de la enfermedad. Hasta hoy, para enfermedades altamente infecciosas contra las cuales la inmunidad de hato es pobre y en las cuales la infección es rápida y eficientemente transmitida como la fiebre aftosa la presencia de animales desprotegidos podría permitir la diseminación de la enfermedad y podría así desbaratar los programas de control. Así mismo, los problemas que pueden traer si los animales no protegidos son individualmente importantes, por ejemplo, animales de compañía. En contraste, para enfermedades que son ineficientemente diseminadas, como la rabia, 60 ó 70% de protección puede ser suficiente para bloquear efectivamente la transmisión de la enfermedad entre una población y puede por consiguiente ser muy satisfactoria desde el punto de vista de salud.

El segundo grupo de fallas vacunales sucede cuando la respuesta inmune normal es suprimida. Por ejemplo, animales fuertemente parasitados o desnutridos pueden estar inmunosuprimidos y deberían no ser vacunados. Algunas infecciones virales inducen inmunosupresión profunda. El estrés en general incluyendo la preñez, calor o frío extremos, fatiga o desnutrición, puede reducir una respuesta inmune normal, probablemente debido a una producción de esteroides aumentada. La causa más importante de falla vacunal de este tipo es debido a la presencia de inmunidad pasiva de origen maternal en animales jóvenes.

#### CONSECUENCIAS ADVERSAS DE VACUNACION

La virulencia y toxicidad residual, efectos alérgicos, enfermedad en un huésped inmunodeficiente, complicaciones neurológicas y efectos peligrosos en el feto son los riesgos

más significantes asociados con el uso de vacunas. Por ejemplo, la enfermedad mucosa puede desarrollarse en becerros vacunados contra el virus de diarrea bovina. Vacunas conteniendo organismos destruidos gram negativos pueden ser intrínsecamente tóxicos debido a la presencia de endotoxinas, las cuales pueden ocasionar un "choque" con pirexia y leucopenia. Si bien tal reacción es comunmente solo una inconveniencia temporal para los animales machos, puede ser suficiente para provocar aborto en hembras preñadas. Hasta hoy puede ser prudente el evitar la vacunación de animales preñados a menos que el riesgo de no dar la vacuna sea considerado que es muy grande. También recordar que la vacuna de lengua azul ha sido reportado que ocasiona anomalías congénitas en los desendientes de borregas vacunadas mientras están preñadas. El estrés de este tipo de reacción tóxica puede también ser suficiente para reactivar infecciones latentes; por ejemplo, la activación de herpes virus equino ha sido demostrada seguida de la vacunación contra la enfermedad africana del caballo. Otra forma de toxicidad es el ardor producido por algunos agentes inactivantes como el formaldehído. Esto puede presentar no solo problemas para el animal al ser vacunados sino también si el animal reacciona violentamente a el vacunador.

La encefalitis postvacunal con virus del moquillo canino es una condición rara que puede desarrollarse después de administrar una vacuna viva de moquillo canino. El animal afectado puede mostrar agresión, incoordinación, convulsiones y otros signos neurológicos. La patogénesis de esta condición es desconocida. Puede ser debido a virulencia residual o susceptibilidad incrementada o puede ser debido a la activación de un paramixovirus latente por la vacuna.

Un resultado del uso de algunas vacunas es una inmunosupresión moderada. Por ejemplo, algunas vacunas de parvovirus vivo modificado pueden ocasionar decremento pasajero en la blastogénesis de linfocitos o una linfopenia en algunos cachorros. No todas las cepas de parvovirus canino son inmunosopresoras así que es difícil de determinar la significancia global de esto. Evidencia sugestiva que en muchos casos las vacunas virales polivalentes caninas pueden ocasionar una caída pasajera en los números absolutos de linfocitos y sus respuestas a mitógenos. Esto sucede aunque los componentes individuales de esas vacunas podrían no tener este efecto. Diversas combinaciones de vacunas parecen que adquieren propiedades inmunosopresoras entre 5 y 11 días postvacunación. Así que por ejemplo, una combinación de adenovirus canino tipo 1 o tipo 2 con virus de moquillo canino es especialmente supresiva de la respuesta blastogénica de linfocitos caninos. Los mecanismos involucrados en esta supresión son desconocidos. La duración corta de la deficiencia inmune probablemente resulta que ésta sea raramente significativa. Sin embargo, esto podría tomar importancia en cachorros que estaban en un estado parcialmente inmunosuprimido al comienzo.

En suma a las dificultades asociadas con la virulencia y toxicidad, vacunas, como cualquier antígeno, pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad. Por ejemplo, la hipersensibilidad de tipo 1 puede ocurrir en respuesta no solo al antígeno inmunizante sino también a otros antígenos encontrados en las vacunas, tales como antígenos de huevo o antígenos derivados de cultivo celulares. Todas las formas de hipersensibilidad son más comunmente asociadas con inyecciones múltiples de antígeno y tiende por consiguiente, a ser asociado con el uso de vacunas inactivadas. Es importante el enfatizar que una hipersensibilidad de tipo 1