

In: **A Concise Review of Veterinary Virology**, Carter G.R., Wise D.J. and Flores E.F. (Eds.).
International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivos.org), Last updated: 16-Mar-2006;
A3406.0306.ES

Prevención de las enfermedades virales, vacunas y fármacos antivirales

D.J. Wise¹, G.R. Carter² and E. F. Flores³

¹Department of Biology, Concord University, Athens, West Virginia, USA. ²Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia, USA. ³Department of Veterinary Preventive Medicine, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS Brazil.

Traducido por: **M. G. Rivera Gaona**, Departamento Producción Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia. (18-Oct.-2005).

Indice

Generalidades

Vacunas

Inmunización pasiva

Inmunidad del rebaño

Fármacos Antivirales

Glosario

Generalidades

Prevención de la infección

La única forma certera de prevenir la infección viral es previniendo la exposición. Esto se realiza en la práctica permitiendo la mezcla solamente de animales sin evidencia de exposición previa. Esta restricción al contacto se refiere con frecuencia a los "hatos cerrados". Para mantener efectivamente este estado de cerrado, todos los animales de reemplazo y de exhibición deben ser aislados del resto de animales por al menos 2 - 3 semanas.

Durante este tiempo, los animales son monitoreados con el fin de observar signos clínicos y realizando pruebas serológicas (o virológicas) para poner en evidencia la exposición. El prevenir la exposición mediante la restricción al contacto es bastante eficaz en áreas en donde un virus en particular es relativamente desconocido, pero es poco práctico en áreas en donde estos virus son endémicos. En tales casos, los esfuerzos están dirigidos desde prevenir la "infección" hasta prevenir la enfermedad.

Control de la infección y la enfermedad

Para controlar las infecciones virales y la enfermedad, son fundamentales las buenas prácticas de manejo. Los factores de estrés juegan un papel importante en la predisposición del animal a la infección y la diseminación de la enfermedad. Son particularmente importantes la asociación del estrés con la mala nutrición, la sobrepoblación y el alojamiento con ventilación inapropiada.

Las prácticas de manejo deben incluir medidas preventivas para proteger al feto y al recién nacido. Algunos virus que producen una infección moderada o inaparente en animales adultos, pueden ser causa de abortos o afecciones serias en neonatos (por ejemplo el parvovirus porcino). Por lo tanto, los esfuerzos deben encaminarse a restringir el contacto de animales preñados y recién nacidos con otros animales. Igualmente es importante asegurar que el recién nacido reciba calostro, el cual contiene anticuerpos que confieren protección durante las primeras semanas de vida.

Otro aspecto de buen manejo, es la necesidad de minimizar el contacto entre diferentes especies de animales, ya que algunos virus producen infecciones inaparentes en una especie pero enfermedad severa en otras. Un ejemplo es el virus de la pseudorrabia, el cual produce infección subclínica en cerdos viejos pero comúnmente es fatal en lechones, ovejas, perros y gatos.

Es esencial la limpieza y desinfección, el empleo de overoles limpios y lava-patas para prevenir la diseminación de los virus por los fomites (ver Tabla 6.1). Estos aspectos de manejo deben practicarse todo el tiempo, esencialmente durante los brotes de la enfermedad. Cuando se presenta un brote, todos los animales deben ser puestos en cuarentena (aislados y observados) y si está indicado tratarlos sintómicamente. Por ejemplo:

- Recibir el apoyo terapéutico necesario, como líquidos de reemplazo en casos de diarrea severa.
- La solución acuosa de clorato de sodio es eficaz para desinfectar. Ver la Tabla 6.1 para otros desinfectantes de elección.
- Puede ser aconsejable el tratamiento con antibióticos para prevenir infecciones bacterianas secundarias.

Tabla 6.1. Algunos desinfectantes antivirales comúnmente disponibles comercialmente*

| Desinfectante | Ejemplos | Usos | Comentarios |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|---|
| Alcohol | Etil, isopropil | Manos, termómetros | Viricida moderado a 70 - 80%; El etanol es preferible |
| Chlorhexidina | Hibitane, Nolvasan | Muchos usos, incluyendo mesas de examinación, jaulas y otras superficies | Tolerante a la presencia de compuestos orgánicos, fluidos corporales, etc. Caros |
| Detergentes iodóforos | Betadine, Wescadine, Redene | Agua de bebida, alimentos, y utensilios, lecherías y desinfección de superficies pequeñas. | Acción basada en la liberación de yodo y detergente. Menos afectado por proteínas elevadas. Caro |
| Dióxido de etilene | | Para materiales sensibles al calor | Disponible como gas comprimido a 10% con 90% de CO ² , de otra manera es tóxico y explosivo |
| Formaldehido | Formalina | Superficies de lavandería y camas; en forma de vapor para otras superficies. | Bajo poder de penetración. Se produce irritación hipersensible. |
| Glutaraldehido | Cidex | Esterilización fría de instrumentos con lentes. | Solución buferada al 2% con bicarbonato de sodio; viricida (10 min., pH 7.5 - 8.5); Caro |
| Derivados del fenol | Lysol, Dettol, Staphene, Sudol | Manos, mesas de examinación, jaulas y otras superficies. | Solución acuosa al 2.5% Su eficacia depende de la concentración y temperatura; Proteínas elevadas disminuyen su eficacia. |
| Compuestos Cuaternarios de Amonio | Zephiran, Roccal, Savlon | Zephiran (cloruro de benzalconio) empleado para limpiar heridas. | No es eficaz contra muchos virus; Proteínas elevadas disminuyen su eficacia. |
| Hipoclorito de sodio | Chlorox, Chlorize | Igual que los detergentes iodóforos. | Alta eficacia, acción rápida; proteínas elevadas disminuyen su eficacia; irritante; barato |

*Esta información se aplica a la mayoría de los virus; hay algunas excepciones.

Vacunas

En algunas instancias, la prevención de la enfermedad puede lograrse mediante la vacunación. Mientras que la vacunación no necesariamente previene la infección, la "preparación" previa del sistema inmune del huésped permite una rápida respuesta y desalojo del virus antes de que se presente la enfermedad o una enfermedad ligera de corta duración. En efecto, la vacunación es la forma más eficaz y barata dentro de las medidas de prevención de enfermedades en la salud animal. Existen dos tipos principales de vacunas que son utilizadas corrientemente en la práctica veterinaria, aquellas que se hacen con virus muerto (inactivado) y aquellas preparadas con virus vivo modificado.

Las vacunas con virus muerto consisten de virus, generalmente cultivados en cultivos de tejidos o en huevos embrionados, que han sido químicamente inactivados, con frecuencia con formalina o beta-propiolactona. Frecuentemente, estas vacunas contienen adyuvantes que las hacen más inmunogénicas. Las vacunas con virus muerto por lo general requieren más de una dosis para inducir la inmunidad y la dosis periódica de refuerzo para el mantenimiento adecuado de inmunidad.

Las vacunas inactivadas inducen a menudo una inmunidad menos protectora y de menor duración que la inducida por vacunas a virus vivo modificado. Las ventajas de las vacunas con virus muerto son: No se revierten a virulentas y son seguras al aplicarlas en animales preñados e inmunosuprimidos.

Las vacunas a virus vivo modificado poseen virus que han sido hechos menos virulentos por distintos métodos. Esto se efectúa por el cultivo seriado del virus en cultivos de células, en huevos embrionados o animales de laboratorio. Los virus también pueden ser atenuados al suprimir genes específicos responsables de la virulencia. Esta manipulación genética se emplea en la preparación de la vacuna pseudorrábica disponible comercialmente. Las vacunas atenuadas generalmente confieren una inmunidad de por vida, puesto que la replicación del virus vacunal imita la infección natural. Una vacuna viva atenuada suficientemente no debería causar la enfermedad en animales sanos vacunados; sin embargo, puede producir la enfermedad en animales inmunocomprometidos y en fetos. Algunas vacunas a virus vivo modificado pueden administrarse por vía oral, nasal o genital (preputial o vaginal), en donde estas estimulan una respuesta local de anticuerpos de secreción (IgA).

La principal desventaja de las vacunas vivas modificadas es que algunas producen una enfermedad leve, infecciones letales del feto y la posibilidad de que el virus atenuado pueda recuperar su virulencia. El virus de las vacunas a virus vivo puede transmitirse por contacto entre los animales.

Varias nuevas vías se están explorando en un esfuerzo por hacer vacunas más seguras y más eficaces. A continuación, algunas de estas vías:

La vacuna de subunidad es un tipo de vacuna inactivada que contiene las porciones del virus necesarias para inducir la inmunidad (proteínas, fragmentos).

Los péptidos sintéticos son producidos por síntesis química de pequeñas porciones de proteínas virales (péptidos) y se emplean como vacunas de subunidades refinadas.

Las vacunas recombinantes son de tres clases:

Proteínas recombinantes: El gen para el antígeno viral blanco es clonado y el cDNA introducido en una bacteria o levadura por medio de un plásmido, en donde cualquiera de los dos producen grandes cantidades de antígeno. Este antígeno se emplea como vacuna.

Vectores virales: El gen o genes de varios virus (generalmente virus de la viruela, herpesvirus o adenovirus) son eliminados y reemplazados con un gen (o genes) que codifica el antígeno (o antígenos) deseado; estos últimos son introducidos en el animal y se expresan como células infectadas. Los virus que llevan los genes del antígeno deseado son llamados vector.

Vacunas de gen eliminado: El virus virulento se hace menos virulento mediante la eliminación del gen o el reemplazo de regiones clave de genes con otro material genético.

Algunas vacunas recombinantes están siendo usadas, incluyendo la de la proteína de la hepatitis B humana expresada en levaduras; la proteína del virus de la rabia expresada en virus vacunal; las proteínas F y HA del virus del moquillo canino insertado en el genoma del virus de Viruela del canario.

Vacunas anti-idiotipo: los anticuerpos anti-idiotipo se elaboran en un proceso de dos pasos. Primero se introduce el antígeno a un organismo que posee una respuesta inmune. Estos anticuerpos se emplean para inmunizar un segundo individuo, al cual se produce una respuesta inmune. Algunos de estos anticuerpos tienen características antigénicas del antígeno original y son llamados anticuerpos anti-idiotipo. Estas vacunas anti-idiotipo solo han sido empleadas experimentalmente.

Vacunas de ADN: en este acercamiento, el gene(s) viral(es) del antígeno de la proteína es introducido en el sujeto vía un plásmido, estimulando la producción de un anticuerpo viral específico, protector. Hasta el momento este tipo de vacuna se ha utilizado sobre todo de manera experimental. En un esfuerzo por encontrar una vacuna eficaz para prevenir una pandemia potencial de gripe, se está investigando la posibilidad de usar vacunas de ADN. Su eficacia en los seres humanos para generar una inmunorrespuesta apropiada tiene todavía que ser establecida. Sin embargo, una vacuna de ADN ha sido aceptada en los EE.UU. para la prevención de la infección del virus del Nilo Occidental en caballos.

Vacunas con marcador: Estas vacunas únicas carecen de un péptido característico o poseen un péptido nuevo que no está presente en la cepa tipo del virus de campo. De esta forma el péptido faltante o nuevo sirve como marcador para la cepa vacunal de un virus en particular. Estos permiten las pruebas diagnósticas para diferenciar entre animales vacunados y portadores o infectados. Las pruebas diagnósticas serológicas detectan anticuerpos para la cepa viral de campo pero no para la vacuna del virus alterado. Los métodos empleados para crear una vacuna con marcador son la eliminación del gen (eliminación de un péptido) o la creación de una vacuna subunidad (péptido nuevo). Las vacunas con marcador están disponibles comercialmente e incluyen la pseudorrabia (vacuna de eliminación) y el herpes virus-1 bovino (vacuna de eliminación), y otras vacunas están siendo desarrolladas actualmente para otras enfermedades.

Vacunación en el huevo

Esta forma de vacunación es practicada para prevenir la enfermedad de Marek.

Los huevos embrionados son inoculados con un dispositivo automático a los 18 días de incubación. El proceso, el cual es seguro y efectivo, se emplea para vacunar contra la bronquitis infecciosa y la enfermedad infecciosa de la bolsa.

Generalmente, vacunas eficaces están disponibles para aquellos virus que tienen uno o pocos tipos antigénicos estable y que pueden obtenerse en cantidad suficiente para la preparación de la vacuna. Interesantemente, es a causa de esta inestabilidad antigénica que la composición de la vacuna contra la influenza humana tiene que ser cambiada regularmente

(anualmente), de acuerdo con la cepa actual circulante entre la población.

Inmunización pasiva

La inmunización pasiva se refiere a la transferencia de inmunoglobulinas a individuos no inmunes. Las inmunoglobulinas presentes en sueros inmunes contienen anticuerpos neutralizantes que previenen la unión de virus específicos a las células susceptibles. La inmunidad pasiva natural incluye la recepción de anticuerpos maternos por vía placentaria (IgG), calostro (IgG) o el amnios de la yema del huevo (Igy). La recepción de niveles inadecuados de anticuerpos maternos puede producir unas altas tasas de morbilidad y mortalidad en muchas de las enfermedades virales en animales jóvenes.

En la práctica clínica, las inmunoglobulinas son generalmente suministradas antes de la exposición o durante el período de incubación para modificar la infección. Los antisueros (producidos en animales donadores), protegen por un período corto de tiempo y tienen un uso muy limitado en la prevención de enfermedades virales. Los antisueros han sido empleados para prevenir el moquillo canino, la panleucopenia felina y la infección con el virus del Este del Nilo en equinos. En algunos rebaños de equinos y bovinos, el almacenamiento de calostro con su posterior administración a neonatos se emplea para incrementar su inmunidad.

Inmunidad del rebaño

Este fenómeno ocurre cuando una proporción suficientemente grande del hato ha sido inmunizada y por lo tanto es inmune a un virus en particular. Un individuo que pueda eventualmente carecer de inmunidad al mismo virus está protegido, ya que el resto del rebaño es incapaz de transmitir el virus. Para que sea eficaz, la vacuna en cuestión debe prevenir la enfermedad causada por el virus y su transmisión. Un efecto similar se observa con la enfermedad natural, si la mayoría de la población se ha recuperado de una enfermedad y posee una inmunidad prologada, entonces algunos de los individuos no infectados pueden ser protegidos por la inmunidad del rebaño mientras que no existan animales reservorios en el rebaño.

Fármacos antivirales

Los fármacos antivirales han tenido un uso muy limitado en veterinaria. Parece ser que algunos de estos fármacos son eficaces contra virus animales que están estrechamente relacionados con los virus humanos, contra los cuales han mostrado cierta eficacia. Estos fármacos pueden ser separados en dos grandes categorías con base en su mecanismo de acción. Estos son los análogos de nucleosidos y los análogos no nucleosidos discutidos más abajo.

En 2006, el CDC (Centre for Disease Control, EUA) informó que una cepa humana de influenza tipo A ha desarrollado resistencia a dos fármacos antivirales usados comúnmente, rimantidina y amantadina. La cepa gripal H3N2, predominante en la época de gripas, tratada anteriormente con estos fármacos antivirales, ha desarrollado resistencia. Esta información apoya la necesidad para el desarrollo de fármacos antivirales adicionales y para la posibilidad del uso de mezclas de fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza.

Inhibidores de nucleósidos

Muchos de los fármacos antivirales disponibles comercialmente son análogos de nucleosidos, los cuales afectan el ácido nucleico de las polimerasas virales. Los más comunes de estos son: acicloguanosina (aciclovir), dihidroxipropoxi-metilguanina (ganciclovir), adenina-arabinosida (vidarabine) y azidotimidina (zidovudine). Vea la Tabla 6.2 para una lista de los inhibidores de nucleosidos y los virus típicos contra los cuales se usan como tratamiento.

Los fármacos antivirales no son ampliamente utilizados en medicina veterinaria. El aciclovir es eficaz contra el virus herpes y se ha empleado para tratar infecciones por herpesvirus ocular en gatos. Este fármaco también se ha empleado para tratar profilácticamente a pájaros psitacinos caros que han sido expuestos al herpesvirus psitacino.

Tabla 6.2. Propiedades de varios inhibidores de nucleósidos.

| Inhibidor de nucleósido | Tipo de análogo | Virus blanco |
|--------------------------------|------------------------------|--|
| Aciclovir | Análogo de la guanosina | Virus herpes simple Virus varicela-zoster |
| Ganciclovir | Análogo de la guanosina | Citomegalovirus |
| Cidofovir | Análogo de la citosina | Citomegalovirus Papilomavirus humano |
| Vidarabina | Adenina con azúcar arabinosa | Virus herpes |

| Tabla 6.2. Propiedades de varios inhibidores de nucleósidos. | | |
|---|--|-----------------------------------|
| Inhibidor de nucleósido | Tipo de análogo | Virus blanco |
| Iododeoxyuridina | Análogo de la timina; yodo en lugar del grupo metilo | Virus herpes simple |
| Trifluorotimidina | Análogo de la timina: 3 átomos de fluorina en lugar de 3 átomos de hidrogeno | Virus herpes simple |
| Azidotimidina | Análogo de la timina; grupo azida en lugar de grupo ribosa | Virus de inmunodeficiencia humana |
| Dideoxiinosina | Inosina carente del grupo 3'-OH | Virus de inmunodeficiencia humana |

| Tabla 6.2. Propiedades de varios inhibidores de nucleósidos. | | |
|---|--------------------------------------|---|
| Inhibidor de nucleósido | Tipo de análogo | Virus blanco |
| Dideoxicitidina | Citosina carente del grupo 3'-OH | Virus de inmunodeficiencia humana |
| Stavudina | Análogo de la timina | Virus de inmunodeficiencia humana |
| Lamivudina | Análogo de la citosina | Virus de inmunodeficiencia humana Hepatitis B virus |
| Abacavir | Análogo de la guanosina | Virus de inmunodeficiencia humana |
| Tenofovir | Análogo del monofosfato de adenosina | Virus de inmunodeficiencia humana |
| Ribavirin | Análogo del precursor de la guanina | Virus sincitial respiratorio Virus de la influenza B |

Inhibidores no nucleósidos

Los interferones y los fármacos antivirales se emplean en el tratamiento específico de enfermedades virales. Los interferones fueron previamente discutidos en el capítulo 5. Tienen importancia en la terapia viral ya que aparecen en forma temprana en la infección y juegan un papel mayor en la recuperación. Actúan inhibiendo la síntesis de proteína viral. El tratamiento de animales con interferones exógenos no se practica ampliamente debido a la poca disponibilidad de interferones de especies hospederas. Mientras que los interferones no necesariamente son específicos de una especie hospedera, su acción depende de su capacidad de ligarse a receptores específicos en la superficie celular. El interferón humano, comercialmente disponible como ADN recombinante, tiene alguna actividad cruzada entre especies y ha sido empleada para tratar oralmente a gatos infectados con el virus de la leucemia felina.

- Además de los interferones, otros fármacos que inhiben la traducción de mRNA viral, son el fomiversin y la metizazona. El fomiversin (Vitranene) es un ADN antisense que bloquea la replicación del citomegalovirus. La metizazona (N-metilsatin-β-tiosemicarbazona) es especificado para el mRNA del virus de la viruela.
- La amantadina (Symmetrel) y la rimantidina (Flumadina) interfieren con la penetración y/o descubrimiento de muchos virus envueltos, pero es eficaz solo contra las infecciones de influenza A en humanos. Estos antivirales no se emplean comúnmente en los EUA.
- El saquinavir (Invitasa), indinavir (Crixivan), ritonavir (Norvir) y nelfinavir (Viracept) son inhibidores de proteasas virales. Actúan uniéndose al sitio activo de la proteasa, impidiendo a la enzima el fragmentar otras proteínas. Estos fármacos se emplean a menudo en los cócteles para tratar la infección con el VIH en humanos.
- El zanamivir (Relenza) y oseltamivir (Tamiflu) inhiben la liberación del virus de la célula hospedera. Son específicos para la neuraminidasa del virus de la influenza, previene la liberación y por lo tanto limita la diseminación del virus.

Glosario

Adyuvantes: Substancias o formulas químicas empleadas para aumentar la respuesta inmune en respuesta a vacunas inactivadas. Estas actúan reteniendo el inmunógeno en el sitio de la inyección, como en un efecto de depósito y así retardar su liberación; la estimulación antigénica es prolongada por consiguiente aumentada. Algunos adyuvantes pueden estimular

igualmente a los macrófagos, linfocitos y otras células involucradas en la respuesta inmune. Las sales metálicas, tales como el aluminio, emulsiones aceitosas (adyuvantes de Freund) y vesículas lipídicas sintéticas (liposomas), son algunos de los adyuvantes empleados.

Neuraminidasa: Es una glicoproteína que se presenta como una punta sobre el exterior de la envoltura del virus de la influenza. La neuraminidasa separa en sus componentes a un inhibidor de la proteína de hemaglutinina del virus de la influenza.

Derechos Reservados. Este documento está disponible en www.ivis.org. Documento No. A3406.0306.ES

Leading the way in providing veterinary information

