

SUVAXYN® PRRS MLV VENCE LA INMUNIDAD MATERNAL DESDE EL PRIMER DÍA DE VIDA

La vacunación de lechones de 1 día de edad con un virus vacunal vivo modificado atenuado (PRRSV) es capaz de superar la inmunidad materna

Monica Balasch¹, Maria Fort¹, Lucas P. Taylor² y Jay G. Calvert²

Vaccination of 1-day-old pigs with a porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) modified live attenuated virus vaccine is able to overcome maternal immunity. *Porcine Health Manag.* 2018;4:25. Published 2018 Nov 15. doi:10.1186/s40813-018-0101-x

¹Zoetis Manufacturing & Research Spain SL, Ctra. Camprodon s/n, Finca La Riba, 17813, Vall de Bianya, Girona, España

²Zoetis Inc., 333 Portage St, Kalamazoo, MI 49007, EE. UU.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la influencia de los anticuerpos de origen materno (MDA) sobre la eficacia de una vacuna atenuada contra el PRRSV-1 cuando se administró en lechones de 1 día de vida por vía intramuscular.

La mejora en las variables clínicas, virológicas e inmunológicas demuestra la eficacia de la vacuna PRRSV-1 atenuada en cerdos de 1 día seropositivos a PRRSV después del desafío a PRRSV-1.

Mediante este diseño experimental, la inmunidad materna no interfirió en el desarrollo de una respuesta inmunitaria protectora contra una exposición al PRRSV-1, después de la vacunación de cerdos de 1 día de vida, pero se hace necesaria la confirmación de estos resultados en condiciones de campo.

El PRRSV se hace endémico en poblaciones infectadas y se observa cuadro clínico en grupos altamente susceptibles. El que la inmunidad

esté establecida cuando los lechones son destetados puede protegerles de las infecciones tempranas. La vacunación de los lechones recién nacidos se suele retrasar hasta las 3-4 semanas de vida debido a los efectos de la inmunidad materna.

Una vez vacunados los lechones, el establecimiento de la inmunidad frente

a PRRSV puede tardar de 3 a 4 semanas en desarrollarse. Además, en animales con títulos altos de anticuerpos, la respuesta inmunitaria posvacunal puede estar dificultada hasta por lo menos 4 semanas.

Por esta causa, los lechones pueden presentar un periodo de riesgo de infección de PRRSV, en el cual la inmu-



krumanop/shutterstock.com



Ggamies/shutterstock.com

negativas (provenientes de una granja negativa de PRRS) con una vacuna atenuada basada en PRRSV-1 (Suvaxyn® PRRS MLV) con la dosis máxima registrada ($10^{5.2}$ TCID₅₀/dosis) durante la primera mitad de gestación.

Se utilizaron 34 lechones de 1 día de vida nacidos de cerdas seropositivas a PRRSV.

Con un día de edad, se administró una dosis única de 2 ml vía intramuscular (grupo T02). 18 lechones del grupo control (grupo T01) recibieron 2 ml de solución salina vía intramuscular y 2 ml vía intranasal. A los 67 días posvacunación, cuando los niveles detectados de MDA mediante seroneutralización (SNT) fueron negativos en el grupo T01 (títulos SNT $\leq 1:2$), todos los cerdos fueron desafiados con PRRSV Olot/91 y 10 días después fueron sacrificados y necropsiados (*tabla 1*). Se evaluaron

nidad maternal ya no es eficaz, y la inmunidad vacunal todavía no se ha desarrollado.

La vacunación temprana de lechones, cuando se puede demostrar la ausencia de interferencia con la inmunidad maternal, puede realizarse en aquellas situaciones en las que se produce circulación de PRRSV después del destete.

MATERIAL Y MÉTODOS DISEÑO EXPERIMENTAL

Para producir lechones con anticuerpos maternos frente a PRRS (MDA positivos), se vacunaron 6 cerdas sero-

El objetivo del presente estudio fue investigar la interferencia potencial de la vacunación de lechones de 1 día de edad con una vacuna comercial atenuada (Suvaxyn® PRRS MLV) basada en PRRSV-1 en presencia de inmunidad maternal.

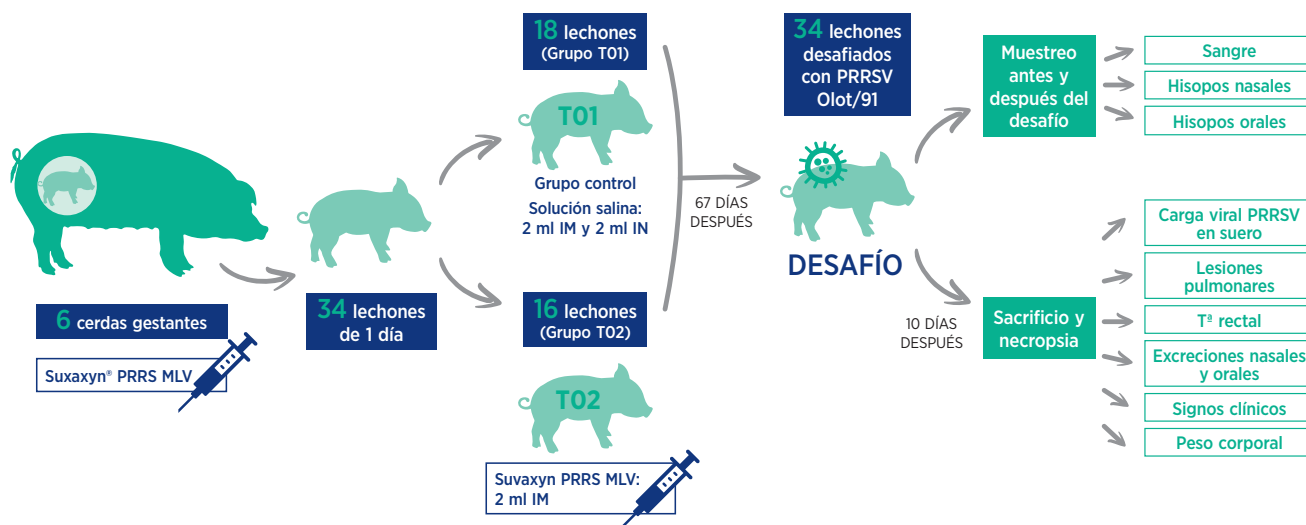


krumanop/shutterstock.com

TABLA 1. Diseño experimental.

Grupo	Tratamiento	Dosis	Nº cerdos	Día de vacunación	Día de desafío (DC)	Días de muestreo	Necropsia
T01	Solución salina	2 ml IM+2 ml IN	18	D0 (1 día de vida)	D67 (10 semanas de vida)	D70, D73, D75, D77 (DC+3, DC+6, DC+8, DC+10)	D77 (DC+10)
T02	Suvaxyn® PRRS MLV	2,1 log ₁₀ CCID ₅₀ /2 ml	16				

DISEÑO DEL ESTUDIO



la carga viral de PRRSV en suero, las lesiones pulmonares, temperaturas rectales, las excreciones nasales y orales, los signos clínicos y el peso corporal.

MUESTREO

Las cerdas fueron sangradas al parto y el suero se analizó por ELISA y por seroneutralización (SNT) para cepa de campo de PRRS subtipo 1, para confirmar la seropositividad de las cerdas a virus PRRS.

Antes de la vacunación, en el día 0, los lechones fueron sangrados para analizar la cepa vacunal por SNT, con el objetivo de detectar anticuerpos maternos que interfieran con la vacunación.

Después de la vacunación, los cerdos del grupo control fueron sangrados el día 52, para analizar por SNT para la cepa vacunal, con el objetivo de determinar la bajada de MDA y establecer el día del desafío.

Todos los cerdos se sangraron justo antes del desafío y el suero se analizó por SNT para la cepa subtipo 1 adaptada a MA-104, con el objetivo de determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes (AN) que podrían ser dirigidos a la cepa de desafío.

Antes del desafío (día 67) y después del desafío, todos los cerdos fueron sangrados y se tomaron hisopos nasales y orales en los días 3, 6, 8 y 10 (días del estudio 70, 73, 75 y 77).

RESULTADOS SEROLOGÍA

Todas las cerdas fueron seropositivas a PRRS al parto, con rango entre 0,887 y 2,204 en el ratio ELISA S/P, y un rango de títulos de AN de <1:2 a 1:8.

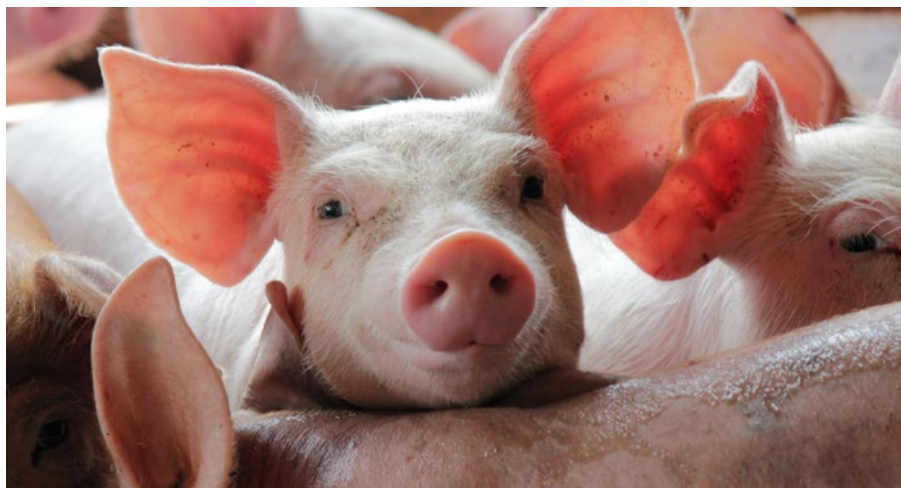
Los sueros de lechones control, recogidos el día 52, se usaron para determinar si MDA había descendido suficientemente para hacer el desafío. Justo antes de la vacunación, una vez los lechones tomaron el calostro, se detectaban títulos de anticuerpos neutralizantes (AN). Justo antes del desafío, los títulos de AN fueron negativos (<1:2) en todos los cerdos del grupo control y variaban de <1:2 a 1:45 en los cerdos vacunados. Todos los cerdos tuvieron MDA específicos de PRRS antes de la vacunación por la técnica ELISA.

En el desafío (día 67), todos los cerdos vacunados (T02) fueron seropositivos a PRRS por ELISA. En el grupo control (T01), 7/18 cerdos (39 %) también tuvieron niveles detectables de anticuerpos frente a PRRS antes del desafío. Diez días después del desafío (día 77), todos los cerdos fueron seropositivos a PRRS.

ANÁLISIS DE DATOS

El análisis y resumen de datos se llevó a cabo con un sistema de manejo de datos centralizado (SAS/STAT User's Guide Version 9.3 or higher, SAS Institute, Cary, NC). Solo se analizaron los datos después del desafío (una vez los animales fueron mezclados). Los datos antes del desafío fueron resumidos con estadística descriptiva. Antes del análisis estadístico los datos fueron transformados, donde fue necesario, usando una transformación logarítmica apropiada.

Los niveles de anticuerpos de PRRS detectados antes del desafío (67 días posvacunación) en el grupo vacunado fueron significativamente mayores ($p < 0,0001$) comparado con los niveles detectados en el grupo control.



Mr.Samany/shutterstock.com

VIREMIA

Todos los cerdos fueron negativos a virus PRRS por RT-qPCR en suero antes de la vacunación (día 0) y todos los cerdos de T01 permanecieron negativos hasta el desafío. En cambio, 8/16 lechones **(50 %) de T02 fueron positivos** a virus PRRS por RT-qPCR en el desafío (67 días posvacunación).

Después del desafío, el 100 % de los cerdos del grupo T01 fueron virémicos en el día 70 (3 días posdesafío) y permanecieron positivos hasta el final del estudio a los 10 días posdesafío.

En el grupo vacunado T02, todos se detectaron positivos al menos una vez; sin embargo, al final del estudio (DC+10), solo 11/16 cerdos (68,8 %) del grupo T02 fueron todavía virémicos (tabla 2).

TABLA 2. Media cuadrática (3 error estándar) de la carga viral en suero y en hisopos nasal/oral, y porcentaje de cerdos positivos por RT-qPCR (entre paréntesis).

	Grupo de tratamiento	Día de estudio					
		D0	D67 (Ch)	D70 (Ch + 3)	D73 (Ch + 6)	D75 (Ch + 8)	D77 (Ch + 10)
Viremia	T01	≤1,7 (0 %)	1,65 ± 0,20 (0 %)	6,60 ± 0,20 (100 %)	6,39 ± 0,20 (100 %)	5,32 ± 0,20 (100 %)	5,29 ± 0,20 (100 %)
	T02	≤1,7 (0 %)	2,25 ± 0,36 (50 %)	2,87 ± 0,36 (50 %)	5,18 ± 0,36 (94 %)	4,18 ± 0,36 (100 %)	2,96 ± 0,36 (69 %)
	T01 frente a T02 (p value)	NT	0,1495	<0,0001	0,0043	0,0071	<0,0001
Excreción nasal	T01	NT	≤1,7 ± 0,19 (0 %)	3,91 ± 0,19 (100 %)	3,98 ± 0,19 (100 %)	2,27 ± 0,19 (61 %)	1,90 ± 0,19 (22 %)
	T02	NT	≤1,7 ± 0,20 (0 %)	1,81 ± 0,20 (12 %)	2,72 ± 0,20 (50 %)	2,35 ± 0,20 (44 %)	1,70 ± 0,20 (0 %)
	T01 frente a T02 (p value)	NT	0,9986	<0,0001	<0,0001	0,7576	0,4654
Excreción oral	T01	NT	1,70 ± 0,03 (0 %)	3,34 ± 0,21 (83 %)	3,68 ± 0,23 (94 %)	2,57 ± 0,19 (67 %)	2,28 ± 0,20 (39 %)
	T02	NT	1,75 ± 0,03 (6 %)	2,32 ± 0,22 (56 %)	3,62 ± 0,25 (81 %)	2,30 ± 0,20 (50 %)	1,80 ± 0,22 (12 %)
	T01 frente a T02 (p value)	NT	0,1978	0,0009	0,8800	0,3243	0,1096

Resultados de RT-qPCR se expresan como \log_{10} copias ARN/ml de suero. Se considera resultado positivo cuando $>1,7 \log_{10}$ copias ARN/ml (límite de cuantificación)
Ch: desafío. NT: no medido



Tiesmister/shutterstock.com

Los cerdos del grupo T02 tuvieron una cantidad significativamente menor de virus en suero que los cerdos de T01 en todos los muestreos posdesafío (tabla 2, figura 1).

EXCRECIÓN NASAL Y ORAL

- Después del desafío el porcentaje de cerdos que alguna vez excretaron virus PRRS por vía nasal en el grupo T01 fue significativamente mayor comparado con T02 (100 % frente a 75 %) (tabla 2).
- La cantidad de virus excretado por vía nasal y oral fue significativamente menor en el grupo T02 comparado con el T01 en el día 70, que corresponde a 3 días después del desafío (figuras 2 y 3).
- El día 73 (6 días posdesafío) la cantidad de virus excretado por vía nasal fue significativamente menor en el grupo T02 comparado con el grupo T01 (tabla 2).

LESIONES PULMONARES MACROSCÓPICAS

- **Grupo T01:** 13/18 cerdos (72 %) tuvieron una valoración pulmonar visual positiva: el desafío de PRRS fue exitoso provocando lesiones pulmonares.
- **Grupo T02:** 7/16 (44 %) se puntuaron positivos (figura 4).

Comparando entre los grupos de tratamiento no se vieron diferencias significativas ($p = 0,092$) en el porcentaje de lesiones (4,3 % en el grupo control frente a 1,3 % en el grupo vacunado).

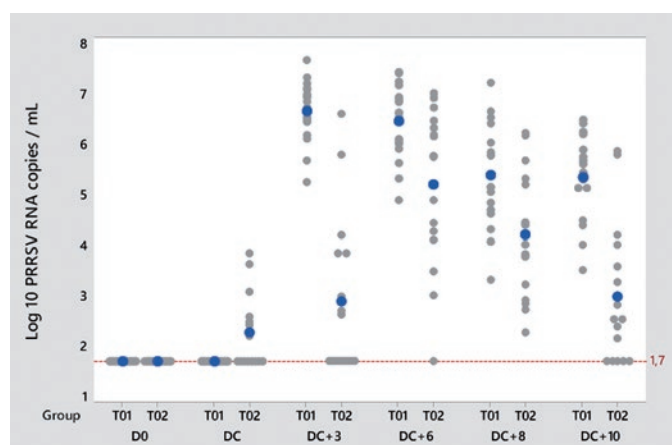


FIGURA 1. Cantidad de virus PRRS en suero después del desafío; PRRS RT-qPCR positivo >1,7 PRRS ARN copias/ml.

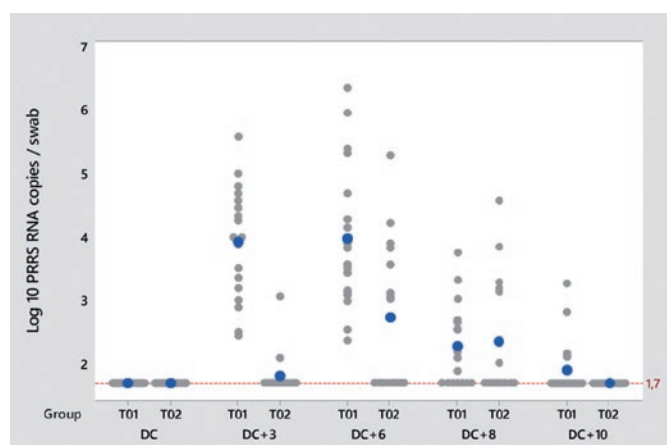


FIGURA 2. Cantidad de virus PRRS en hisopo nasal después del desafío PRRSV; PRRSV RT-qPCR positivo >1,7 PRRSV ARN copias/ml

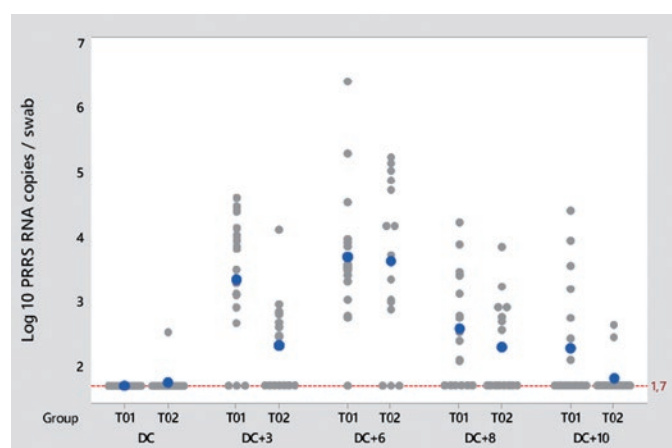


FIGURA 3. Cantidad de virus PRRS en hisopo oral después del desafío; PRRSV RT-qPCR positivo >1,7 PRRSV ARN copias/ml.

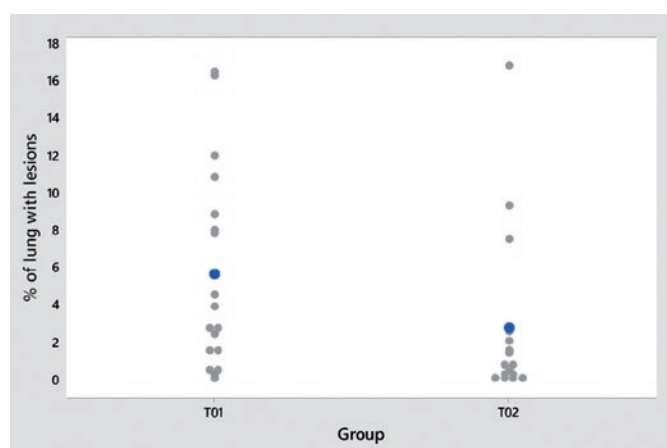


FIGURA 4. Distribución de la puntuación de lesiones pulmonares macroscópicas individuales.

DISCUSIÓN

- La viremia es el parámetro usado con mayor frecuencia para verificar el resultado de la infección en cerdos. En el estudio, el efecto protector de la vacunación se observó al detectar **niveles de virus en suero significativamente menores en el grupo vacunado en comparación con el grupo control.**
- La protección adquirida después de la vacunación se soporta en una **reducción significativa del porcentaje de lechones excretores de virus vía nasal**, así como en la **cantidad de virus** detectada en las secreciones **nasal y oral** en el grupo vacunado comparado con el grupo control.
- En la necropsia, 13/18 cerdos (**72 % del grupo control desarrollaron lesiones pulmonares** compatibles con infección de PRRS. En cambio, **solo 7/16 (44 %) de los cerdos vacunados desarrollaron lesiones.** Las diferencias fueron cercanas a la significancia ($p = 0,092$) indicando que pueden ser biológicamente relevantes.

El virus de desafío es capaz de producir fiebre en el 61 % de los cerdos del grupo control. La vacunación tuvo un impacto positivo en las temperaturas rectales.

Bibliografía en poder de los autores.



Aumsama/shutterstock.com

CONCLUSIÓN

- Los datos clínicos, virológicos y patológicos indican claramente **que los animales vacunados son capaces de responder a la infección de PRRS mejor que los animales no vacunados.** No se apreciaron diferencias en el peso corporal, supuestamente por la corta duración de la prueba.
- **La eficacia** de una vacuna atenuada de PRRS-1 (**Suvaxyn® PRRS MLV**) en lechones seropositivos de 1 día de vida ha sido **demostrada** con una **mejora en las variables clínica, virológica e inmunológica.**
- **La vacunación temprana frente a PRRS**, una vez demostrada la no interferencia con la inmunidad adquirida pasivamente, es una herramienta útil para controlar la enfermedad causada por el virus del PRRS en animales jóvenes.

FICHA TÉCNICA

Suvaxyn PRRS MLV liofilizado y disolvente para suspensión inyectable para porcino

Composición: Cada dosis (2 ml) contiene: Virus PRRS vivo modificado, cepa 96V198: $10^{2.2} - 10^{5.2}$ DICC₅₀ *

** Dosis infectiva en cultivo celular 50%.

Indicaciones: Para la inmunización activa de cerdos clínicamente sanos a partir de 1 día de edad en un ambiente contaminado por el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS), para reducir la viremia y la excreción nasal causada por la infección con cepas europeas del virus PRRS (genotipo 1). Establecimiento de la inmunidad: 21 días después de la vacunación.

Duración de la inmunidad: 26 semanas después de la vacunación.

- Cerdos de engorde: Además, la vacunación de lechones seronegativos de 1 día de edad demostró una reducción significativa de las lesiones pulmonares frente al desafío administrado 26 semanas después de la vacunación. La vacunación de lechones seronegativos de 2 semanas de edad demostró una reducción significativa de las lesiones pulmonares y excreción oral frente al desafío administrado a los 28 días y 16 semanas después de la vacunación.
- Cerdas nulíparas y adultas: Además, la vacunación antes de la gestación en cerdas nulíparas y adultas clínicamente sanas, tanto previamente expuestas al virus PRRS (es decir, bien inmunizadas frente al virus PRRS mediante vacunación, o expuestas al virus PRRS por infección de campo) como no expuestas anteriormente, demostró una reducción de la infección transplacentaria causada por el virus PRRS durante el último tercio de la gestación y reducción del impacto negativo asociado al rendimiento reproductivo (reducción de la incidencia de mortinatos, de la viremia de los lechones al nacimiento y al destete, de las lesiones pulmonares y de la carga viral en los pulmones de los lechones al destete).

Contraindicaciones: No usar en explotaciones donde el virus PRRS europeo no haya sido detectado por métodos de diagnóstico fiables. No usar en verracos donantes de semen, puesto que el virus PRRS puede ser excretado en el semen. No usar durante la segunda mitad de la gestación en cerdas nulíparas y adultas gestantes si no han estado expuestas previamente al virus PRRS porque la cepa vacunal puede atravesar la placenta. La administración de la vacuna a cerdas nulíparas y adultas gestantes que no han estado previamente expuestas al virus PRRS durante la segunda mitad de la gestación puede afectar a su rendimiento reproductivo.

Advertencias especiales para cada especie de destino: Vacunar únicamente animales sanos.

Precauciones especiales para su uso en animales: Deben tomarse precauciones para evitar la introducción de la cepa vacunal en un área en la que no esté presente el virus PRRS. Los animales vacunados pueden excretar la cepa vacunal durante más de 16 semanas después de la vacunación. La cepa vacunal puede propagarse a cerdos en contacto. La vía de propagación más común es el contacto directo, pero no puede excluirse la propagación a través de objetos contaminados o por vía aérea.

Deben adoptarse precauciones especiales para evitar la propagación de la cepa vacunal a animales no vacunados (p.ej.: cerdas nulíparas y adultas gestantes no expuestas previamente al virus PRRS en la segunda mitad de la gestación) que deben permanecer libres del virus PRRS.

Se recomienda vacunar a todos los cerdos de una explotación a partir de la edad mínima recomendada.

Los animales que no hayan tenido contacto con el virus PRRS, introducidos en la explotación (p.ej., cerdas nulíparas de reposición de lotes negativos para el virus PRRS) deben ser vacunados antes de la gestación. Puede utilizarse en cerdas nulíparas y en cerdas adultas antes de la cubrición no expuestas con anterioridad al virus PRRS o en la primera mitad de la gestación. Puede utilizarse en cerdas nulíparas y adultas expuestas con anterioridad al virus PRRS en la segunda mitad de la gestación. No ha quedado demostrada la seguridad de la vacuna durante la lactancia.

Conservación: Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). El disolvente puede ser conservado fuera de la nevera entre 15 °C - 25 °C. No congelar. Proteger de la luz. Período de validez después de su reconstitución: uso inmediato.

Eliminación: Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

Tiempo de espera: Cero días.

Titular: Zoetis Belgium SA

Nº Registro: EU/2/17/215/001-003

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria