

4. Vacunas contra la influenza aviar

J. M. SÁNCHEZ-VIZCAÍNO

Universidad Complutense

INTRODUCCIÓN

La influenza aviar (IA) es una enfermedad de las aves que presenta gran morbilidad y alta mortalidad en las cepas altamente patógenas (IAAP). Está causada por el virus influenza A de la Familia *Orthomyxovirida* y fue descrita por vez primera en Italia por Perrocinto en 1878.

En los últimos cinco años la IAAP ha emergido con gran virulencia, siendo en la actualidad uno de los principales problemas de sanidad animal a nivel mundial. En este sentido, conviene recordar que del año 1959 hasta el 1998 sólo se detectaron 28 focos de gripe aviar de alta patogenicidad que afectaron a 23 millones de aves. Sin embargo, entre los años 1999 y 2004, más de 200 millones de aves fueron afectadas (Capua, I. y Alexander, 2004), generando una infección sin precedentes de esta enfermedad, con un avance epizootico que continúa en la actualidad. Varios han sido los factores que han favorecido esta situación, entre ellos el incontrolado incremento de la producción avícola en varios países del sureste asiático, algunos de ellos con bajísimas condiciones de bioseguridad, y sin duda la aparición de una cepa, la H5N1, de gran virulencia y capacidad de difusión, que ha logrado mantenerse en una continua expansión desde 1996, habiendo afectado en la actualidad a países asiáticos, europeos y africanos.

Los virus altamente patógenos sólo se han asociado a los subtipos H5 y H7, sin embargo todos los subtipos incluidos en estos dos no tienen porqué ser altamente patógenos (Kishida *et al.*, 2005). La actual

epizootia pertenece al subtipo H5N1, aunque el linaje de H7 también ha generado diferentes focos en los últimos años.

Para frenar el avance de la IAAP, reducir la cantidad de virus circulante y evitar que varios de los países infectados puedan convertirse en endémicos, se han puesto en marcha, aunque demasiado tarde en Asia, una amplia serie de medidas encaminadas fundamentalmente a la detección precoz del virus con el fin de evitar su difusión. Entre ellas, destacan el incremento de la bioseguridad en las explotaciones, el diagnóstico precoz de la enfermedad, los programas de vigilancia epidemiológica activa y pasiva, los programas de contingencia y control y la utilización de vacunas.

En este capítulo se revisan los tipos de vacunas disponibles en influenza aviar, su papel en el control de la enfermedad, las ventajas y desventajas de su utilización y las recomendaciones más importantes para su uso.

TIPOS DE VACUNA

En primer lugar conviene recordar que se denomina vacuna a un microorganismo completo (vivo o muerto) o algunas de sus proteínas, capaces de inducir una respuesta inmune protectora y duradera, frente al mismo microorganismo virulento, sin producir efectos secundarios. En segundo lugar, la vacunación se presenta como una ayuda de gran importancia, utilizada conjuntamente con otras medidas de bioseguridad, en el control y erradicación de la influenza aviar, ya que reduce la cantidad de virus circulante y aumenta la dosis de virus necesaria para infectar las aves vacunadas.

El virus de la IA (Fig. 1) está formado por ocho segmentos separados de ARN, de cadena sencilla, que son los responsables de la replicación vírica y de la expresión de las diferentes proteínas, entre ellas, las glicoproteínas externas del virus cuya estructura permite diferenciar los distintos serotipos del virus. En la actualidad se conocen 16 subtipos de Hemaglutinina (H1-16) y nueve de Neuroaminidasa (N1-9). La H es la proteína responsable de que el virus pueda penetrar en una célula y la infecte, mientras que las N permiten que los virus, formados en el interior de una célula infectada, puedan abandonarla diseminando la infec-

ción. El virus de la influenza aviar, como otros virus ARN, presentan gran capacidad para generar pequeñas variaciones moleculares debido a su baja fiabilidad al realizar las copias en las fases de replicación. Estas variaciones genéticas, a veces, se traducen en importantes variaciones antigénicas en sitios claves de la hemaglutinina. Existen factores que favorecen la gran variabilidad, característica de esta enfermedad, como es el hecho de que en la naturaleza se puedan encontrar muy diferentes serotipos del virus (a priori, tantos como combinaciones permita los 16 H y los 9 N) y también al poder de mezcla de genes en una coinfección. Son variaciones junto a la presión del sistema inmune, los factores importantes en el diseño y actualización de las vacunas.

Las vacunas frente a IA se han preparado tanto para cepas de baja como de alta virulencia.

La proteína externa Hemaglutinina es la llave de la cerradura que permite la infección viral y por tanto es la proteína clave para la producción de una vacuna eficaz frente al virus de la IA. Los anticuerpos neutralizantes inducidos frente a esta proteína son el principal mecanismo de protección frente a esta enfermedad. La homología entre la Hemaglutinina del virus campo y la de la vacuna son claves para conseguir una mayor o menor protección. Los animales vacunados expresan anticuerpos frente a ambas H y N, ya que ambas proteínas son externas y están expuestas al sistema inmune, tanto durante la infección como durante la vacunación.

Las vacunas de influenza aviar más utilizadas en la actualidad son:

1. **Inactivadas: Homóloga y heteróloga.**
2. **Recombinante.**
3. **De reversión génica.**

1. Vacunas inactivadas: Las vacunas muertas o inactivadas están formadas, generalmente, por el microorganismo completo pero inactivado por algún método físico o químico, generalmente formalina o beta propionolactona. Estas vacunas presentan como principales ventajas, frente a las vacunas atenuadas, su estabilidad y seguridad, así como su conservación. Sin embargo, suelen inducir una respuesta inmunitaria menor que las vacunas atenuadas, y fundamentalmente ligada a linfocitos

tos CD 4+ con producción de anticuerpos. La respuesta inmune se establece a partir de las dos semanas post vacunación, recomendándose generalmente dos dosis de vacuna para incrementar el nivel de respuesta y la memoria inmunológica. La producción de anticuerpos son fundamentalmente del tipo IgM e IgG con elevada capacidad neutralizante. El adyuvante, que en este tipo de vacunas incrementa la intensidad y duración de la respuesta inmune, está formado generalmente por una emulsión de aceites minerales en agua. La vía principal de inoculación es la intra muscular aunque también puede realizarse por vía subcutánea. En el caso de la influenza aviar, este tipo de vacunas se preparan tanto para cepas de baja como de alta patogenicidad, presentándose dos tipos de vacunas inactivadas, denominadas homólogas y heterólogas.

Vacunas inactivadas homólogas: Están preparadas a partir de la misma cepa que produce la infección en el campo. Han sido ampliamente utilizadas en México y Paquistán con buenos resultados de protección de los animales vacunados y reducción de la difusión viral (Swayne y Suárez, 2000). El principal problema que presentan estas vacunas es que con ellas no se pueden diferenciar los animales vacunados de los animales infectados, ya que ambas poblaciones de animales presentarán anticuerpos frente a las mismas proteínas H y N. Esta situación obliga a dejar animales sin vacunar, como animales centinelas, para poder comprobar la potencial entrada del virus campo en la explotación vacunada. Una posible solución a este problema es la detección de anticuerpos frente a la proteína no estructural NS1. Estos anticuerpos sólo se podrán detectar en los animales infectados y no en los vacunados, ya que al ser una vacuna inactivada no hay replicación viral y por tanto no habrá proteínas no estructurales en los animales vacunados. En definitiva, tanto los animales vacunados como los infectados presentarán anticuerpos contra la misma Hemaglutinina, pero los infectados también presentarán anticuerpos frente a la proteína NS1 y los vacunados no (Fig. 2). Este método ha sido recientemente puesto a punto con resultados muy prometedores (Tumpey *et al.*, 2005).

Vacunas inactivadas heterólogas: En estas vacunas la cepa utilizada presenta la misma Hemaglutinina que el virus campo, pero diferente Neuroaminidasa. La protección se asegura por la respuesta frente a H y la diferenciación, entre animales vacunados y animales infectados, se consigue gracias a los anticuerpos frente a N (Fig. 3). Este tipo de va-

cunas, denominadas con las siglas DIVA que proviene de las palabras inglesas «**D**ifferentiating **I**nfected from **V**accinated **A**nimals», fueron desarrolladas y utilizadas con éxito en Italia durante los focos del año 2000 y 2002 (Capua *et al.*, 2002, 2004). En esa ocasión los focos de IA estaban producidos por la variante H7N1, mientras que la vacuna producida para combatir la infección estaba formada por la variante H7N3. La inmunidad inducida por H7 permitía a los animales estar protegidos frente al virus campo H7N1, siendo resistentes a la infección y difusión viral. Por otro lado los anticuerpos frente a N3 de los vacunados eran diferentes a los anticuerpos N1 de los animales infectados. En estos casos los anticuerpos anti-Neuroaminidasa se convierten en un marcador diferencial de vacunación o infección.

2. Vacunas recombinantes: Están basadas en la utilización de un microorganismo como vector para expresar genes de otro microorganismo diferente. En este caso, la vacuna de influenza aviar se ha preparado a partir de un virus de viruela aviar al que se le ha insertado el gen de la hemaglutinina del virus campo de la IA. Los resultados obtenidos hasta la fecha demuestran que se produce suficiente inmunidad para inducir una protección clínica y la reducción de la difusión viral. No obstante, esta respuesta inmune parece depender del status inmunitario del animal frente al vector viral, el virus de la viruela, ya que la presencia de anticuerpos contra el vector limita la respuesta (Swayne *et al.*, 2000). Por otra parte, desde el punto de vista de diferenciación entre animales vacunados y animales infectados, este tipo de vacunas no presenta problemas al estar formadas solamente por la H del virus campo. Los animales vacunados no presentarán anticuerpos frente a N ni frente a proteínas No estructurales. Esta vacuna ha sido utilizada fundamentalmente en México con buenos resultados (Swayne y Suárez, 2000). En los países de la Unión Europea nunca se ha utilizado.

Recientemente dos nuevas vacunas recombinantes frente al virus de la IA de los serotipos H5 y H7 han sido descritas (Mettenleiter, 2006; Veits *et al.*, 2006). La primera ha sido desarrollada utilizando un virus modificado de la enfermedad de Newcastle, como vector, en el que se ha insertado el gen de la hemaglutinina 5, procedente del virus de la IA serotipo H5N2. Los ensayos realizados hasta la fecha han demostrado que los animales vacunados son capaces de resistir la descarga frente al virus de alta patogenicidad H5, produciéndose además anticuerpos frente am-

bos virus, por lo que podría ser utilizada como vacuna bivalente frente a ambas enfermedades aviarias (Mettenleiter, 2006). La segunda vacuna utiliza como vector el virus modificado de la larigotraqueitis infecciosa, sobre el que se ha insertado el gen de la H7 del virus de la IA serotipo H7N1 que se aisló en Italia en 1999. Los animales vacunados con este nuevo recombinante desarrollaron anticuerpos frente al virus de la influenza aviar y fueron protegidos frente a la inoculación de una dosis letal del virus H7N1 (Veits *et al.*, 2006). Resultados semejantes se obtuvieron en 2001, utilizando el mismo vector, pero en esta ocasión insertando el gen de la hemaglutinina H5 (Luschow *et al.*, 2001). Estas vacunas permiten diferenciar los animales vacunados de los animales infectados mediante pruebas serológicas de ELISA.

3. De reversión génica: Es una vacuna desarrollada recientemente (Tian *et al.*, 2005) sobre la que todavía no se disponen resultados de campo, sin embargo los datos obtenidos en los ensayos experimentales son muy prometedores, ya que no se detecta infección ni difusión del virus en los animales vacunados tras el desafío con H5N1. La vacuna consiste en ensamblar los genes de interés inmunológico (H5), procedente del virus campo (H5N1 de Vietnam, 2004), con los de interés epidemiológico (N3) procedente de un virus aislado en pato en Alemania en 1973 y no circulante en ese momento. Ambos se unen a los otros genes (NS, M, NP, PA, PB1 y PB2) del virus H1N1 adaptado al laboratorio no patógeno. Los pasos para la formación de esta vacuna son los siguientes:

- Se seleccionan los genes que codifican los antígenos de superficie (H5) del virus campo y N3 de un virus diferente.
- Se seleccionan los genes responsables de la replicación de otra cepa vírica que haya mostrado no ser patógena. En este caso se partió del aislado H1N1.
- Recombinación genética de los ocho genes en ocho plásmidos, uno para cada gen.
- Incubación de los ocho plásmidos en una línea celular de laboratorio, lo que permite que los genes de los plásmidos se repliquen en las células animales produciendo la cepa de influenza deseada.

Entre las principales ventajas de este tipo de vacunas destaca la rapidez de preparación, ya que no hay que cultivar el virus, ni tener que adaptarlo a cultivos. Por otra parte, este procedimiento permite hacer las combinaciones necesarias según las condiciones epidemiológicas del momento, e incluir la N que permita diferenciar los animales vacunados de los infectados. En la actualidad se ha ensayado una vacuna formada por los seis genes de replicación del virus H1N1 con el gen de la hemaglutinina, procedentes del H5N1 aislado en Vietnam en 2004, más el gen de la Neuroaminidasa procedente de un aislado H2N3. La vacuna resultante presenta una capacidad de protección frente al actual H5N1 de alrededor del 95% según los datos experimentales.

OTRAS VACUNAS

Vacunas de subunidades (Wilkinson, 1998) y de ADN (Kodihalli *et al.*, 1999; Epstein *et al.*, 2002) han sido también descritas para la influenza aviar. Las vacunas de subunidades se basan en la producción de una proteína o proteínas de un agente infeccioso sin necesidad del propio microorganismo, mediante técnicas de ingeniería genética que fragmentan el ADN correspondiente y lo expresan en diferentes vectores de expresión *in vitro*. Así, se producen grandes cantidades de una única proteína (subunidad) o de varias proteínas de un agente infeccioso, que pueden ser utilizadas como vacuna de subunidades. Los vectores de expresión más utilizados son las bacterias, fundamentalmente el *E. coli*, las levaduras y sobre todo los baculovirus. En el caso de la influenza aviar se ha utilizado el baculovirus para expresar el gen de la hemaglutinina H5 (Wilkinson, 1998).

Desde hace unos años se está estudiando la posibilidad de utilizar directamente una fracción de ADN purificado que contenga el gen de la proteína capaz de inducir una respuesta inmune protectora. Esta fracción de ADN se inserta en un plásmido que hace de vector. Las células animales captan estos plásmidos y los incorporan en el núcleo celular, permitiendo la expresión del gen foráneo y la producción de la correspondiente proteína. Esta proteína se expresa en la superficie de la célula o es liberada al medio, por lo que el sistema inmune la puede reconocer en su forma nativa de la misma manera que durante una infección natural con el agente completo induciendo, por tanto, una excelente res-

puesta inmune. En el caso de la influenza aviar se han preparado vacunas de ADN a partir del gen de la hemaglutinina 5 de la cepa H5N1 aislado en Hong Kong en 1997. Los ensayos de protección se han realizado en ratones y los resultados obtenidos han sido muy prometedores (Kodihalli *et al.*, 1999; Epstein *et al.*, 2002).

UTILIZACIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas constituyen armas importantes para el control de la influenza aviar cuando se utilizan de forma adecuada y complementaria a otras medidas de bioseguridad que impidan o reduzcan la entrada del virus y su posterior difusión. Las vacunas permiten una alternativa al clásico, y a veces ineficaz, sistema de erradicación por sacrificio masivo, pudiendo ser complementarias al sacrificio selectivo. La utilización de las vacunas está fundamentalmente recomendada cuando la enfermedad afecta a zonas de alta densidad avícola o cuando se ha detectado el virus muy tarde y presenta un alto potencial de difusión. En estos casos la vacunación es aconsejable, ya que reduce el riesgo de difusión del virus y es una medida más económica y mejor aceptada por la sociedad. Los sacrificios masivos, en estas circunstancias, se han demostrado ineficaces, muy costosos y mal aceptados socialmente. En el reciente brote de IAAP en Holanda en 2003, se calculó que el coste llevado a cabo para el sacrificio de las aves equivalía a la compra de 22 billones de dosis de la mejor vacuna inactivada. En cualquier caso, la utilización o no de las vacunas debe responder a un esquema de Riesgo/Beneficio, dependiendo de los diferentes escenarios en los que se desarrolle la enfermedad.

En general está perfectamente admitido que la vacunación comporta una serie de ventajas, entre las que se destacan las siguientes:

- En una explotación vacunada se reduce, aproximadamente en cien veces, la cantidad de virus circulante y el tiempo de circulación, aumentando en aproximadamente dos logaritmos la dosis de virus necesaria para infectar las aves vacunadas.
- Unido a unas buenas medidas de bioseguridad, con la vacuna se impide la difusión de la enfermedad entre granjas.

- Sirve para proteger especies de gran interés (zoológicos, reproductores, etc.), así como reduce el número de animales que deben ser sacrificados.
- Evita el sacrificio masivo de animales negativos con riesgo epidemiológico.
- Es una medida más aceptada por la sociedad que el sacrificio.
- Las restricciones del mercado internacional pueden ser superadas mediante la utilización de vacunas marcadas o vacunaciones de emergencia.
- Reduce enormemente los costes de la lucha contra un foco de infección.

En este momento los modelos de vacunación más aceptados en los países de la Unión Europea son:

- **La vacunación de emergencia.**
- **La vacunación profiláctica.**

Vacunación de emergencia: Los recientes focos ocurridos en países desarrollados, con buenas medidas de bioseguridad y capacidad diagnóstica han supuesto un elevado sacrificio de aves. Así, desde el año 1999, se han sacrificado diecisiete millones de aves en Italia (H7N1), cinco millones en Estados Unidos (H7N2), treinta millones en Holanda en 2003 (H7N7) y treinta millones en Canadá en 2004 (H7N3). Todo ello sin contar los más de ciento cincuenta millones sacrificados en Asia (H5N1), donde las condiciones de bioseguridad son menores. Ante estas cifras debemos preguntarnos: si es adecuado el sistema de lucha contra esta enfermedad sin vacunación, o si podrían afrontar países con menor nivel económico tales pérdidas. La contestación a estas preguntas es cada día más obvia, la utilización de la vacuna de forma adecuada es una buena solución. La vacunación de emergencia es una buena ayuda para evitar la difusión de la enfermedad y el sacrificio masivo de millones de aves. El éxito de este tipo de vacunación va a depender en gran medida de varios factores; entre ellos, el tiempo transcurrido entre la infección y la detección del problema, la densidad avícola del área, los niveles de bioseguridad de las explotaciones y el sistema de integración

de las explotaciones. Lógicamente, el éxito también dependerá de la disponibilidad de vacuna y de la velocidad y seguridad de la vacunación. En este sentido, conviene recordar que al menos serán necesarias dos semanas, a partir de la vacunación, para que los animales puedan desarrollar una respuesta inmune adecuada.

Este programa de vacunación de emergencia fue llevado a cabo en Italia durante el año 2000, utilizando la vacuna DIVA (Capua *et al.*, 2002). Gracias a este sistema se evitó el sacrificio masivo de un gran número de aves y se redujo enormemente la difusión de la enfermedad. Los resultados demostraron la ventaja de este método, tanto desde el punto de vista sanitario como económico y social (Marangon y Capua, 2005). Un inconveniente de este programa de vacunación es que no todos los países están de acuerdo en aceptar animales vacunados con vacunas DIVA aunque ello ha sido aceptado por la Oficina Internacional de Epizootias (OIE). Una solución a este problema es la utilización de vacunas con el posterior sacrificio de los animales vacunados. Este sistema mixto permite frenar el avance de la enfermedad, disminuir el número de animales sacrificados y no tener que cerrar las exportaciones al mercado internacional de ningún país.

En definitiva, la vacunación de emergencia es una gran ayuda para el control de la IA. Reduce la cantidad y el tiempo de virus circulante y aumenta la dosis necesaria para producir la infección en los animales vacunados. Es totalmente recomendada cuando la infección se ha producido en una zona de alta densidad y/o se ha detectado tarde con varios focos. Debe ir siempre acompañada de importantes medidas de bioseguridad y posibles sacrificios selectivos, aunque estos nunca deben ser masivos. El control de posibles animales portadores debe ser extremadamente controlado. Cuando la infección ha sido detectada a tiempo, no afecta a zonas de alta densidad y no existen conexiones epidemiológicas con otras zonas, el sacrificio de los animales afectados, la incorporación de estrictas medidas de bioseguridad y el control del movimiento son las medidas más recomendables.

Vacunación profiláctica: La vacunación profiláctica para los virus de influenza aviar de alta patogenicidad H5 y H7 es una medida solamente recomendada para los países, regiones o explotaciones claramente expuestos a un alto riesgo de contraer la enfermedad. El objetivo de esta vacunación es conseguir un estado inmunitario elevado frente al

virus campo en los animales localizados en zonas de alto riesgo, con el fin de reducir la posibilidad de infección y de difusión del virus. Todo ello debe ir acompañado de las oportunas medidas de bioseguridad para dificultar la entrada del virus campo y su posible difusión.

En estos casos la relación riesgo/beneficio recomienda su utilización. Este ha sido, por ejemplo, el caso de algunos países europeos como Francia y Holanda que han solicitado permiso para la vacunación de una serie de explotaciones. Asimismo, en los parques zoológicos europeos localizados en zonas de alto riesgo epidemiológico, han preferido optar por la vacunación ante la imposibilidad de poder mantener sus aves en cautividad y evitar así el contacto con aves silvestres. En España también se han vacunado varios zoos ubicados en las zonas de alto riesgo. En este caso se ha utilizado una vacuna inactivada monovalente formada por el H5N9, que permite inducir una protección frente al virus asiático del linaje H5N1 de alrededor de un 92%. Además, debido a la utilización de la N9, se pueden diferenciar los animales vacunados de los posiblemente infectados con N1.

Este tipo de vacunaciones deben ser establecidas en función del nivel de riesgo de cada país, región, explotación, parque zoológico, etc., tras realizar el correspondiente análisis de riesgo, así como teniendo en cuenta el tipo de virus que representa el riesgo. En este momento, el riesgo puede venir marcado por la tendencia de un solo linaje viral (actualmente el de mayor riesgo es el H5N1) o por varios linajes de H5 y/o H7. En el primer caso, la vacunación con vacunas monovalentes H5 es adecuada y en el segundo caso la utilización de una bivalente (H5 H7) sería lo aconsejado. La elección del momento de vacunación y del tipo de vacuna recomendada es por tanto crítico y debe ser considerado en cada caso.

VACUNACIÓN EN AVES SILVESTRES

Las vacunas descritas anteriormente y los métodos de vacunación empleados han sido fundamentalmente utilizadas en aves domésticas, no existiendo tanta experiencia en aves silvestres. En la situación epidemiológica actual hay muchas especies animales, tanto en parques zoológicos como en reservas naturales en las que el tiempo de permanencia en lugares cerrados es un factor crítico para la supervivencia del animal, y el

contacto extremo con aves silvestres puede suponer un riesgo de contagio. Algunos de estos animales, además tienen un valor zoológico muy elevado, razón por la que en varios países de la UE se ha planteado su vacunación. Sin embargo, lamentablemente no hay mucha información sobre la conducta inmunológica de las vacunas existentes en las especies silvestres, ni el verdadero nivel de protección que podrían generar.

En la actualidad algunas vacunas han sido o están siendo utilizadas para la protección de especies silvestres. Este es el caso de la vacuna H5N2, de laboratorios Intervet, usada en algunas Galliformes y Anseriformes, pero con la que no se pudo comprobar su nivel de protección frente al virus virulento, ni la capacidad de protección frente al virus virulento (Serna Oh *et al.*, 2005). Un estudio semejante al anterior se ha realizado en el parque zoológico de Holanda usando la vacuna también de Intervet H7N1. El otro estudio del que se tiene información en aves silvestres es el correspondiente a la vacuna bivalente de Fort Dodge (H5N9, H7N1), que es la vacuna que ha comprado el Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación Español (MAPA) como vacuna de emergencia para nuestro país, aunque también se dispone en su forma monovalente (H5N9) para la vacunación en Parques Zoológicos. Esta vacuna se ha ensayado en Patos (Pekín ducklings) utilizando dos dosis de vacuna y una prueba de eficacia frente a H5N1 virulento (Vietnam H5N1). Los resultados demostraron buena tolerancia a la vacuna, protección frente a la enfermedad y limitada liberación viral. Sólo en dos animales se aisló virus a los 4 dpi (Datos Fort Dodge, 2005). Esta vacuna no se ha estudiado en ninguna otra especie animal, por lo que se desconoce cómo puede o no afectar a otras especies, su evolución inmunológica y su capacidad de protección frente al virus virulento.

BANCO DE VACUNAS

Hay pocos laboratorios que producen vacunas frente a la IAAP. Además en estas circunstancias se da el hecho de que cuando hay una importante epizootia, varios países son afectados. Por tanto, la demanda de vacuna se incrementa notablemente determinando la importancia estratégica de disponer de un banco de vacuna para la enfermedad. En este momento, en nuestro país disponemos de un banco de vacuna frente a influenza aviar. En concreto se dispone de una vacuna bivalente H5-

H7 ya que, ambos linajes virales son en este momento de gran importancia epidemiológica.

CONCLUSIÓN

La utilización de vacunas, tanto desde el punto de vista profiláctico como para el control y posterior erradicación de la IAAP, es la elección más recomendable en ciertas condiciones epidemiológicas. En cualquier caso la vacunación debe ir siempre unida a medidas de bioseguridad. La tendencia de la utilización de vacunas para el control de estas enfermedades es cada día más creciente, en contra del sistema tradicional de sacrificio masivo. La Oficina Internacional de Epizootias, en su conferencia internacional sobre el control de enfermedades infecciosas por vacunación, celebrada en Buenos Aires en abril de 2004, recomendaba que por razones éticas, ecológicas y económicas no es aceptable que el control de las enfermedades infecciosas se base en el sacrificio masivo.

Por otra parte, destacamos el valor de las vacunas marcadas.

El desarrollo de vacunas marcadas que permitan establecer una clara diferencia entre animales vacunados y animales infectados, mediante métodos serológicos masivos, posee un gran futuro.

Por último, es importante recordar la importancia estratégica de disponer de bancos de vacunas, así como la elaboración de buenos análisis de riesgo, programas de contingencia y control que permitan adoptar las medidas sanitarias más oportunas de acuerdo a los diferentes escenarios epidemiológicos. Las vacunas son una importante arma sanitaria, pero no pueden ni deben ser las únicas armas de lucha contra una enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- CAPUA, I.; TERREGINO, C.; CATTOLI, G.; MISTINELLI, F., RODRÍGUEZ, J. (2002): Development of a DIVA (Differentiating infected from vaccinated animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuroaminidase for control of avian influenza. *Avian Patho*, **32**, 47-55.
- CAPUA, I., ALEXANDER, D. J. (2004): Avian influenza: recent developments. *Avian Pathology*, **33**, 393-404.

- EPSTEIN, S.; TUMPEY, T.; MISPLON, J.; LO, C.; COOPER, L.; SUBBARAO, K.; RENSHAW, M.; SAMBHARA, S.; KATZ, J.: DNA vaccine expressing conserved influenza virus proteins protective against H5N1 challenge infection in mice. *Emerging Infectious Diseases*, **8 (8)**: 796-801.
- LUSCHOW, D.; WERNER, O.; METTENLEITER, T., FUCH, W. (2001): Protection of chicken from lethal avian influenza a virus infection by live virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin H5 gene. *Vaccine*, **19**, 4249-4259.
- MARANGON, S., CAPUA, I. (2005): Control of AI in Italy: from stamping out to emergency and prophylactic vaccination. In Proceedings of *OIE/FAO International Scientific Conference on Avian Influenza*, Paris (France), 7-8 April 2005.
- METTENLEITER, T. (2006): Recombinant Newcastle disease virus expressing avian influenza hemagglutinin protects chicken against highly pathogenic H5 avian influenza. 6th International Symposium on Avian Influenza. Cambridge, April 2006.
- KISHIDA, N.; SAKODA, Y.; ISODA, N.; MATSUDA, K.; ETO, M.; SUNAGA, Y.; UMEMURA, T., KIDA, H. (2005): *Archives of Virology*, **150 (7)**: 1383-1392.
- KODIHALLI, S.; GOTO, H.; HOBASA, D.; KRAUSS, S.; KAWAOKA, Y., WEBSTER, R. (1999): DNA vaccine encoding hemagglutinin provides protective immunity against H5N1 influenza virus infection in mice. *J. Virol.* **73 (3)**, 2094-2098.
- SERAN, OH, MARTELLI, OH SOON HOCK, SONJA LUZ, CHRIS FURLEY (2005): Field study on the use of inactivated H5N2 vaccine in avian species. *Vet. Record. Letters*. September 3.
- SWAYNE and SUÁREZ (2000): Highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique of Office International des Epizooties*. **20**, 463-482.
- SWAYNE, D. E.; BECK, J. R., KINNEY, N. (2000): Failure of a recombinant fowl pox-virus vaccine containing an avian influenza hemagglutinin gene to provide consistent protection against influenza in chickens preimmunized with a fowl pox vaccine. *Avian Diseases*, **44 (1)**, 132-137.
- TIAN, G.; ZHANG, S.; LI, Y.; BU, Z.; LIU, P.; ZHOU, J.; LI, C.; SHI, J.; YU, K., & CHEN, H. (2005): Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology*, **341 (1)**, 153-162.
- TUMPEY, T. M.; ÁLVAREZ, R.; SWAYNE, D. E., SUÁREZ, D. L. (2005): Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to NS1, the non-structural protein of influenza A virus. *Journal of Clinical Microbiology*, **43 (2)**, 676-683.
- VEITS, J.; FUCHS, W.; WIESNER, D.; STARINCK, E.; WERNER, O.; TEIFKE, J., METTENLEITER, T. (2006): Marker vaccination against Avian influenza with infectious laryngotracheitis virus (ILVT) recombinants expressing virus hemagglutinin H7. 6th International Symposium on Avian Influenza. Cambridge, April, 2006.
- WILKINSON, B. (1998): Recombinant hemagglutinin vaccine produced in baculovirus expression vector system. Proceeding of the Fourth International Symposium on Avian Influenza. Athens, Georgia, April 2002. Eds. Swayne, D., Slemon, R. US Animal Health Association 253-262.