



COBAYO INTA

Roedores, bovinos y matemáticas

Un modelo estadístico que desarrolló y validó el INTA para estudiar la calidad de las vacunas bovinas será utilizado como control oficial por el SENASA. Podría ser recomendado para su implementación en el resto de América.

Por Felicitas Terreno

Un mundo globalizado, con fronteras cada vez más difusas y mayores interacciones. El comercio de productos bovinos se ve amplificado aunque en ocasiones existen restricciones a la libre circulación del ganado en relación con el estatus sanitario de cada país y región. En este sentido, tener **ganado sano** es primordial y hoy la **Argentina** da un paso más en su camino hacia un **territorio libre de enfermedades**.

A partir de una serie de investigaciones realizadas por el INTA, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) fiscaliza de forma **obligatoria** la calidad y eficiencia de los lotes de vacunas que se liberan al mercado.

COBAYOS VS. RATONES

El cobayo (*Cavia porcellus*) es un mamífero roedor originario de la región andina de América del Sur. Alcanza hasta un kilogramo de peso y suele vivir en áreas abiertas. Una cepa de ellos suele utilizarse para experimentación en laboratorios.

En lo que respecta al estudio de la calidad de las vacunas bovinas, el modelo “Cobayo INTA” cumple con el principio de las 3R (reducir, reemplazar, refinar) debido a que usa un número reducido de animales que son sometidos sólo a vacunación, por lo que no existe dolor ni sufrimiento.

“Se eligió un roedor de mayor tamaño que el ratón de experimentación porque se realizan extracciones de gran volumen de sangre para hacer los ensayos y controlar cinco virus al mismo tiempo. Así, no pelagra la vida de este animal”, explica Viviana Parreño del INTA Castelar.

“LA ARGENTINA YA ESTÁ
A LA VANGUARDIA DE ESTA
NUEVA METODOLOGÍA
DE CONTROL DE VACUNAS”
(VIVIANA PARREÑO).

“PRODUCEN RESULTADOS
CONFIABLES Y REPRODUCIBLES
QUE PERMITEN DESARROLLAR
PRUEBAS ESTANDARIZADAS”
(LAURA MARANGUNICH).

“Este control es **inédito**. Por ahora se aplica obligatoriamente a dos virus, el que genera la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR) y Rotavirus Bovino grupo A (RVA), y durante este año se empleará para el virus de Parainfluenza bovina tipo 3 (PI-3). De acá en adelante agregaremos más antígenos hasta llegar a controlar los seis agentes incluidos en las vacunas (Coronavirus, virus de la Diarrea viral bovina y Respiratorio sincicial)”, destaca a la Revista RIA la responsable del Laboratorio de Virus Diarreicos del INTA Castelar, Viviana Parreño.

Lo especial de este modelo es que utiliza un **animal de laboratorio en lugar de la especie de destino** para

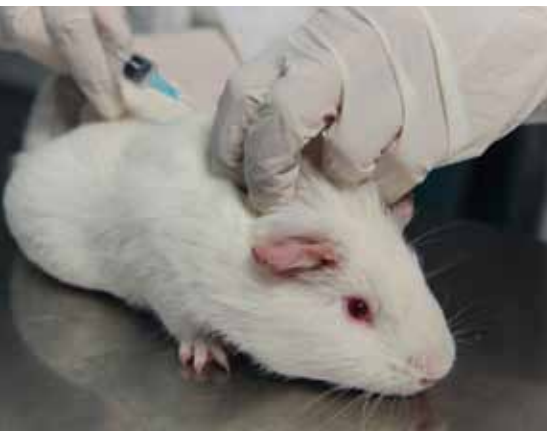
evaluar la potencia de las vacunas. Según explica la estadística que condujo el diseño de validación del modelo y el análisis cuantitativo de los resultados, Laura Marangunich, “la dificultad de contar con animales seronegativos para la mayoría de estos agentes virales y el elevado costo de las pruebas de inmunogenicidad en el hospedador natural plantearon la necesidad de contar con modelos alternativos”.

Así, los investigadores utilizaron cobayos (roedores originarios de América del Sur también llamados “conejillo de Indias” – ver recuadro: “**Cobayos vs. ratones**”) debido a que presentan un alto grado de homogeneidad y, en la mitad del tiempo que los bovinos,

“producen **resultados confiables y reproducibles** que permiten desarrollar pruebas estandarizadas para evaluar comparativamente la potencia de cada lote de vacuna”, resalta Marangunich, quien formó parte del INTA durante 32 años y, ahora jubilada, colabora intensamente con el grupo de investigación y se encuentra comprometida en la mejora de las condiciones sanitarias del país.

Vacunas potentes

Los estudios se basan en un **modelo matemático de dosis-respuesta** que se encuentra relacionado con la concentración de antígeno viral presente



en la vacuna y el nivel de anticuerpos inducido en los animales vacunados. Luego de tres años de estudio, concluyeron que el modelo “**Cobayo INTA**” presentó una concordancia “casi perfecta” con el del bovino para clasificar y predecir la calidad inmunogénica de las vacunas de IBR, RVA y PI-3. A su vez, para las dos primeras también logró determinar su grado de eficacia para proteger parcialmente contra la enfermedad en bovinos vacunados y experimentalmente infectados.

Para Marangunich, este protocolo “es suficiente para evaluar la calidad de las vacunas polivalentes **para todos los antígenos virales** que la compo-

nen, independientemente de tratarse de una vacuna génica, a virus inactivado o vivo atenuado”.

Por su parte, el jefe del Servicio de Virología del SENASA, Eduardo Maradei, comenta a esta publicación que desde su área recomendaron la utilización de la prueba de potencia puesto que observaron que se trataba de un “**modelo validado con respecto al bovino**” y que permitía “realizar los controles de eficacia de manera sencilla y a bajo costo”.

Si bien actualmente son de **validación obligatoria** las vacunas contra IBR y RVA y se encuentra en estudio el PI-3, el organismo de sanidad que-

da a la espera de que el INTA finalice la validación para el resto de las enfermedades bovinas de importancia (ver recuadro: “**Virus controlados**”). “Lo interesante de esto es que el INTA como instituto de investigación desarrolle métodos que el SENASA después pueda incorporar. Si comprobamos que realmente cumplen con los objetivos de control de cualquier otro tipo de vacuna y son validables, estamos dispuestos a analizarlos e incorporarlos como controles oficiales”, sostiene el coordinador.

De hecho, el modelo “Cobayo INTA” fue adoptado oficialmente como control de potencia de vacunas bovinas

SE UTILIZA UN ANIMAL DE LABORATORIO EN LUGAR DE LA ESPECIE DE DESTINO PARA EVALUAR LA POTENCIA DE LAS VACUNAS.

RESOLUCIÓN OFICIAL

En la resolución 598/2012 del Boletín Oficial del 4 de diciembre de 2012 se especifican una serie de procedimientos que regulan la elaboración, importación, exportación, tenencia, distribución y expendio de las vacunas virales inactivadas no vesiculares para bovinos de uso veterinario.

Allí, el artículo 16 advierte que “las vacunas destinadas a prevenir las enfermedades virales no vesiculares de los bovinos ya sean monovalentes o polivalentes, virales exclusivamente, o combinadas con antígenos bacterianos, deben cumplir las exigencias para el registro que se encuentran incluidas en esta reglamentación, las series sucesivas al registro serán muestreadas y se aprobarán con el análisis de inocuidad, esterilidad, físico-químico y potencia. El control oficial se realizará luego de recibidos los controles internos con resultado satisfactorio”.

A su vez, la utilización del modelo “Cobayo INTA” también se encuentra especificada partir del artículo 38 en el cual se anuncia que “los controles de potencia se realizarán en cobayos”, cuyo ensayo se basa en la inmunización de ese animal con dos dosis de vacuna en un intervalo de 21 días. A los 30, se tomará una muestra de suero para realizar los estudios correspondientes, que fueron desarrollados por el INTA y se detallan en el anexo técnico de la resolución.



“ES UN MODELO
VALIDADO CON RESPECTO
AL BOVINO QUE
PERMITIRÁ REALIZAR
LOS CONTROLES
DE EFICACIA DE MANERA
SENCILLA Y A BAJO COSTO”
(EDUARDO MARADEI).

no vesiculares a partir de la **resolución 598/2012** del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación publicado en el Boletín Oficial el 4 de diciembre de 2012 (ver recuadro: “Resolución oficial”).

Así, a partir de este documento, se establece que las vacunas que no cumplan con los niveles mínimos de respuesta inmunitaria **no podrán liberarse al mercado**, lo que obliga a las empresas a mejorar sus procesos de elaboración y al país optimizar sus campañas de control y la calidad de sus herramientas sanitarias.

En este sentido, Parreño informa que el INTA ofrece “cursos de **capa-**

citación destinados a las empresas para que pongan a punto sus técnicas de control” y espera que en un futuro próximo se puedan **auditar todas las vacunas que se lancen al mercado**, para lo cual sería necesario que el Instituto de Virología del INTA contara con las herramientas para convertirse en un laboratorio de referencia que provea paneles de sueros, vacunas y ensayos diagnósticos normatizados. “Solicitamos un subsidio al Fondo Argentino Sectorial (FONARSEC) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica para adquirir el equipamiento y contar con los recursos para finalizar las validaciones para

el resto de las enfermedades y poder **darle al SENASA la capacidad de control total sobre las vacunas virales** que se quieran comerciar”, explica la investigadora.

Las enfermedades respiratorias, reproductivas y neonatales a las que hace alusión la normativa son endémicas en la región y tienen gran impacto en la producción ganadera del país.

Por ejemplo, la rinotraqueítis (provocada por el herpesvirus bovino 1) es una enfermedad respiratoria, reproductiva y eventualmente neurológica que afecta al ganado doméstico y silvestre. Sin embargo existe la posibilidad de implementar campañas de control que mejoren el estatus sanitario de la región y aumenten la capacidad de comercialización de los productos pecuarios. Y en esto la Argentina va un paso adelante.

Guía CAMEVET

La metodología se presentó ante la Fundación **PROSAIA**, una ONG que busca garantizar la permanencia de los productos argentinos en los mercados mediante acciones que generen una mayor competitividad del sector. Luego, esa guía de recomendaciones se elevó al Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (**CAMEVET**) que depende de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y está compuesto por alrededor de **30 países** de América para facilitar la armonización de normas, registros y controles de medicamentos veterinarios entre los países miembros.

Según comenta Parreño, “la exposición de la investigadora Virginia Barros, que asistió en representación





VIRUS CONTROLADOS

Entre las vacunas a controlar de aquí en adelante por el SENASA mediante el modelo “Cobayo INTA”, se incluyen aquellas que contengan alguno de los siguientes antígenos virales:

- Herpes virus bovino tipo I (BoHV-1): se trata del agente causal de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR), una enfermedad que se caracteriza por síntomas clínicos en el árbol respiratorio superior (rinorrea purulenta y conjuntivitis) y, ocasionalmente, en el genital (vulvovaginitis pustular y balanopostitis).
- Herpes virus bovino tipo V (BoHV-5): es el agente causal de la meningoencefalitis, una condición de baja morbilidad y letalidad alta que afecta principalmente al ganado vacuno de hasta ocho meses de edad. Ocasiona temblores, bruxismo, postración y muerte.
- Virus de la Diarrea Viral Bovina (VDVB): se trata de una infección del ganado que puede provocar abortos, infertilidad e inmunosupresión. El bovino presenta úlceras en la boca y en el tubo digestivo y diarreas hemorrágicas.
- Rotavirus bovino grupo A (RVA): actualmente es el principal agente patógeno productor de diarreas en terneros menores de tres semanas de vida, en todo el mundo. La edad de máxima susceptibilidad se registra entre los 2 y 19 días de edad y se transmite principalmente por la vía fecal-oral.
- Virus Parainfluenza Bovina tipo 3 (PI-3): genera problemas respiratorios y se caracteriza por fiebre, lagrimeo, descarga nasal, depresión, dificultad respiratoria y tos. Cuenta con una alta morbilidad y baja mortalidad.
- Virus respiratorio sincicial bovino (VRSB): es la causa de una neumonía viral primariamente en ganado bajo los 6 meses de edad, en terneros de un año y ganado adulto.
- Coronavirus bovino (CoV): está asociado a tres síndromes clínicos diferentes: síndrome diarreico neonatal del ternero, disentería de Invierno e infecciones respiratorias en vacas, incluida la Fiebre de Embarque.

del SENASA, fue tan positiva que se creó una **comisión especial** de países (compuesta por Estados Unidos, Brasil, Chile y Colombia) para tratar la guía sobre IBR. Hoy ese grupo de trabajo es coordinado por la Argentina ya que está a la vanguardia de esta nueva metodología de control de vacunas”. Si el texto fuera aceptado, se convertiría en una guía CAMEVET, o sea, una guía de recomendaciones aceptadas por la OIE.

“En 2012 participamos nuevamente del foro y presentamos la guía para PI-3 que será evaluada por la misma comisión que estudia la de IBR y esto es un plus porque nosotros queríamos que este modelo funcionara en nuestro país pero si se extiende más allá, mucho mejor”, afirma la coordinadora técnica del área de Investigación y Desarrollo de INCUINTA.

Sin embargo no es la única ocasión en la que un desarrollo de la Argentina se convierte en ejemplo de otros de la región. El Centro de Virología Animal (Cevan) del CONICET desarrolló una prueba de potencia indirecta a partir de un kit ELISA para el control de la vacuna anti-aftosa que fue validada por SENASA y adoptada como técnica oficial de control.

Para Maradei, “**el modelo ‘Cobayo INTA’ tiene un buen futuro** porque puede ser aplicado de manera sencilla y eficaz”, a la vez que destaca el trabajo conjunto del INTA y del SENASA, ya que el primero desarrolla e investiga nuevos modelos y el segundo los aplica como controles oficiales. “Es un camino que tenemos que intensificar ya que da frutos y garantías para todas las explotaciones ganaderas del país”, asegura.

Asimismo, Parreño, cree que este desarrollo tecnológico en el que trabajaron ambas instituciones logró que las **vacunas argentinas** tuvieran un **dato de potencia**. “Esto fue un quiebre en la sanidad animal del país y si podemos lograr que también sea una recomendación para toda América, entonces el modelo ‘Cobayo INTA’ habrá llegado más lejos que lo que habíamos soñado al desarrollarlo”.

Más información:

Viviana Parreño
 vparreno@cnia.inta.gov.ar
 Eduardo Maradei
 aftosa@senasa.gov.ar