



Efectos adversos de las vacunas

En los últimos años, ante la tendencia mundial hacia la reducción del uso de antibióticos que ha llevado a implementar diversas normativas encaminadas a lograr una reducción de su uso en veterinaria y, muy especialmente, en animales de producción como son nuestras vacas lecheras, la industria farmacéutica se ha enfocado de manera inequívoca a trabajar en prevención fabricando vacunas.

Pero cuidado, que nadie que haya leído el título y esta introducción piense que se va a encontrar con una soflama antivacunas. Todo lo contrario, como no puede ser de otra manera, defendemos el uso de las vacunas, tanto en animales como en personas, como el sistema más barato y eficaz de control de enfermedades infecciosas y, con ello, la disminución del uso de antibióticos. Sin embargo, las vacunas, como cualquier otro medicamento o incluso los alimentos que ingerimos, pueden tener efectos adversos. Conocerlos, diagnosticarlos, tratarlos adecuadamente y, sobre todo, notificarlos a las autoridades sanitarias y a las compañías farmacéuticas es fundamental.

Efecto adverso

La Organización Mundial de la Salud define una Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) como cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración

de uno o más medicamentos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, entiende por acontecimiento adverso cualquiera de los siguientes supuestos:

1. Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento veterinario en personas o animales, tanto si se administra según lo indicado en la ficha técnica y prospecto o no.
2. Cualquier respuesta nociva y no intencionada en animales causadas por medicamentos de uso humano.
3. Faltas de eficacia.
4. Insuficiencia de los tiempos de espera.
5. Problemas medioambientales.
6. Transmisión de agentes infecciosos.

De los seis supuestos, el primero, el tercero y el último son los más frecuentemente atribuidos a las vacunas.

Efectos adversos por transmisión de agentes infecciosos

Los efectos adversos por la transmisión de agentes infecciosos son los propios de la enfermedad que origine el agente inoculado. Este agente puede tener origen en la contaminación accidental de la vacuna en su proceso de fabricación por un fallo de seguridad. Por ejemplo, eso sucedió 1999 cuando una cepa del virus BVD tipo II contaminó una vacuna de IBR y dio lugar a un famoso brote de esa enfermedad en los Países Bajos.

Pero ese agente infeccioso también podría ser el propio virus de la vacuna cuando ésta es del tipo vivo atenuado. Antiguamente los virus de las vacunas se atenuaban cultivándolos repetidamente (pases) en huevos o en cultivos celulares hasta que perdían su capacidad de producir la enfermedad en el paciente vacunado. Pero repitiendo esos

Juan Vicente González-Martín

DVM, PhD, Dipl. ECBHM EBVS® European Specialist in Veterinary Bovine Health Management
Dpto. de Medicina y Cirugía Animal Facultad de Veterinaria, UCM. e-mail: juanvi@ucm.es

pases en el paciente podían revertir la atenuación y provocar la enfermedad. Hoy en día esto es mucho más improbable porque los virus de las vacunas se atenúan eliminando de su genoma algunos genes, vacunas vivas modificadas (MLV por sus siglas en inglés), por lo que ya no pueden revertir la virulencia fácilmente.

Pero algunas vacunas vivas modificadas, aunque no producen la enfermedad, tal y como ocurre con las cepas de campo, sí pueden producir inmunosupresión y con ella facilitar infecciones oportunistas. Por ejemplo, algunas vacunas vivas modificadas contra la diarrea viral bovina (MLV-BVD) pueden afectar a los neutrófilos y los linfocitos de los terneros vacunados. Así mismo, pueden desarrollar la enfermedad de las mucosas en terneros persistentemente infectados, terneros PI, entre una y tres semanas después de la vacunación, causando la muerte de esos animales.

Pero el efecto adverso más comúnmente observado en el caso de las vacunas vivas es el que sucede cuando éstas se aplican en animales enfermos, débiles o estresados.

Las vacunas vivas producen una inmunidad muy intensa y duradera, lo consiguen gracias a la replicación del agente frente al que queremos proteger, pero sin producir la enfermedad. Por lo tanto, se espera que sean muy inmunógenas y nada virulentas. Pero si la vacuna se aplica a una especie para la que no fue diseñada; si se aplica por distinta vía, por ejemplo, intramuscular cuando se diseñó para ser aplicada subcutánea o intranasal; o lo más común, cuando el animal está inmunodeprimido (estresado, mal alimentado, deshidratado, febril, etc.), la enfermedad puede desarrollarse en el paciente vacunado.

Tenemos que recordar que nunca se vacuna a personas con fiebre, débiles o enfermas. Los más mayores recordaréis como la vacuna frente a brucelosis de la cepa B19 provocaba en algunas vacas fiebre, anorexia, depresión, pérdida de la leche, abortos e inflamación de los testículos en toros. Y seguro que alguno que se pinchó accidentalmente con esa vacuna B19 también tiene dolorosos recuerdos.

Efectos adversos por falta de eficacia

La falta de eficacia de una vacuna es, probablemente, el motivo por el que más veces han requerido mis servicios profesionales, bien con vacunas frente al síndrome respiratorio bovino, bien frente a enterotoxemias. Son casos difíciles de dilucidar porque por un lado está el manejo de las vacunas y su aplicación, que no siempre es todo lo adecuado que debiera ser, y por otro, el diagnóstico exacto de la causa de la enfermedad o la muerte. Respecto a este último punto, como anécdota, tengo que decir que en los innumerables casos de supuesta muerte por enterotoxemia a los que he asistido muy raramente he diagnosticado esa enfermedad producida por *Clostridium perfringens*, casi siempre se ha tratado en realidad de muertes producidas por timpanismo ruminal.

Efectos adversos por cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento veterinario en personas o animales

Bajo este epígrafe se engloban distintos efectos relacionados con la respuesta del sistema inmune del animal vacunado. Los más comunes están mediados con la inmunidad innata que es aquella que responde de manera inespecífica a la presencia de un estímulo extraño como puede ser el compo-



Vaca "A" con evento adverso de hipersensibilidad tipo I

nente antigénico de la vacuna, vivo atenuado o muerto, o el adyuvante que portan las vacunas muertas, inactivadas, y algunas vivas, para mejorar la respuesta inmune. Esa respuesta puede ir desde una leve inflamación con enrojecimiento, dolor local o picor y edema en el punto de inyección, hasta signos generales como fiebre, anorexia, depresión o bajada de la producción láctea.

Hay que considerar que esa reacción inflamatoria causada por los gérmenes atenuados de las vacunas vivas o por los adyuvantes de las vacunas inactivadas es necesaria para que se produzca la respuesta inmune protectora, pero nunca debe ser exagerada.

Otra reacción adversa producida por la respuesta inmunitaria innata es la que originan las vacunas muertas de bacterias Gram negativas obtenidas de cultivo de esas bacterias que después es inactivado, como las de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Escherichia coli*, etc. Al morir esas bacterias liberan endotoxinas que en el organismo dan lugar a la producción de citoquinas productoras de una gran respuesta inflamatoria con reducción del apetito, degradación de la musculatura, edema de pulmón, muerte embrionaria o aborto. Se estima que la aplicación simultánea de dos de esas vacunas causa aborto en vacas gestantes. Las autovacunas de bacterias Gram negativas pertenecen a ese tipo de vacunas.



Ronchas en zona de la espalda de la vaca "A"



Detalle de las ronchas en la ubre en la vaca "A"

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se agrupan en los efectos adversos del epígrafe anterior. Seguramente todos, tras vacunarnos en el centro de salud, hemos tenido que quedarnos unos quince minutos en la sala de espera antes de dejarnos marchar. Ello es debido a que en los minutos posteriores a la aplicación de una vacuna es cuando pueden darse las reacciones alérgicas de hipersensibilidad tipo I. Son reacciones alérgicas raras pero que pueden ser muy graves ya que dan lugar a anafilaxia con angioedema, urticaria, diarrea, disnea y muerte por edema de glotis y/o de pulmón.

La alergia se puede producir por el propio germen inactivado, el alérgeno de la vacuna, o por los excipientes como la ovoalbúmina de huevo, la albúmina del suero fetal bovino, la gelatina, antibióticos como la neomicina o antisépticos como la povidona yodada entre otros. Esos excipientes son utilizados para el cultivo de los gérmenes de la vacuna, como estabilizantes y protectores de los antígenos de la vacuna durante el proceso de liofilización, o como conservantes. Esas reacciones alérgicas se desencadenan después de una sensibilización previa, por lo que se observa con más frecuencia en las vacunas muertas ya que estas ne-



Vaca "B" con un evento adverso de hipersensibilidad tipo I mostrando diarrea explosiva

cesitan de aplicación de sucesivas dosis para conseguir la máxima inmunidad.

Existen otros tipos de reacciones adversas alérgicas que dan lugar a problemas más tardíos como el brote de hipersensibilidad tipo II que originó una vacuna de BVD en 2007 en Europa. Los terneros nacidos de vacas vacunadas, al tomar el calostro, adquirirían un anticuerpo que destruía su médula y morían desangrados, a esa enfermedad que adquirirían los terneros de madres vacunadas se la denominó pancitopenia neonatal bovina.

Otros tipos de hipersensibilidad son el III y el IV, este último es el que da lugar a la formación de granulomas en el punto de aplicación de la vacuna que pueden persistir mucho tiempo. Esos granulomas son estériles salvo que al inyectar la vacuna de manera poco higiénica se introduzca alguna bacteria piógena que da lugar a abscesos.

Hace ya algunos años hicimos un estudio en el que comparábamos la respuesta inmune de dos vacunas policlostridiales, una que no producía granulomas en el punto de inyección y otra que sí los producía, está última es la que dio lugar a una mayor y más duradera protección.

El tratamiento de las reacciones adversas de tipo anafiláctico debe hacerla el veterinario inyectando epinefrina intravenosa de manera urgentísima. El tratamiento preventivo con antiinflamatorios antes de aplicar vacunas que se sabe que causan una gran reacción inflamatoria, con fiebre y pérdida de leche, no está exenta de controversia pues esos antiinflamatorios podrían interferir con la formación de una inmunidad protectora.

Farmacovigilancia

En general las reacciones de tipo anafiláctico se dan en poca proporción, pero depende del tipo de antígeno de la vacuna y de los excipientes utilizados en el proceso de fabricación, por lo que hay vacunas que pueden causar un porcentaje de reacciones más alto que otras.

En los prospectos, en el apartado 3.6, se recogen los acontecimientos adversos detectados y su frecuencias. Según la frecuencia de aparición las reacciones adversas se clasifican en:

- **Muy frecuentes:** más de 1 animal por cada 10 tratados.
- **Frecuentes:** 1 a 10 animales por cada 100 tratados.
- **Poco frecuentes:** 1 a 10 animales por cada 1.000 tratados.
- **Raras:** 1 a 10 animales por cada 10.000 tratados.
- **Muy raras:** menos de 1 animal por cada 10.000 tratados

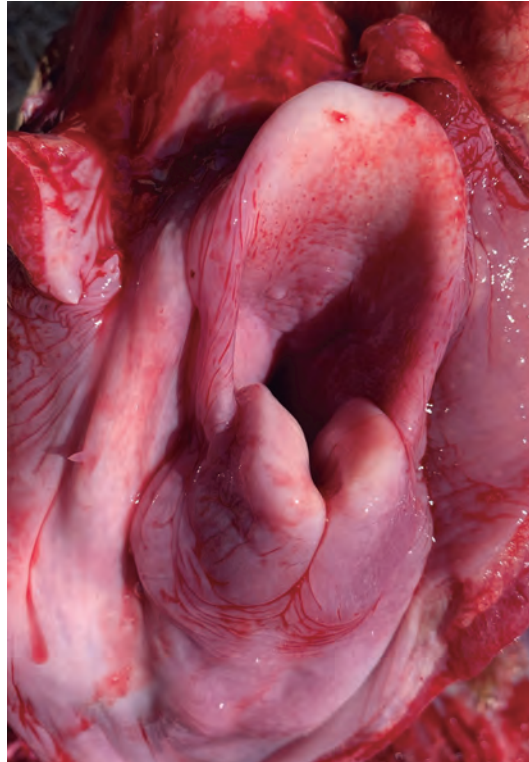
Como se ve en la clasificación anterior, las reacciones adversas van de muy frecuentes, suceden en el 10 % de los animales vacunados, a muy raras, que suceden en menos del 0,01 % de los vacunados. Cuando se hacen los estudios de seguridad de los medicamentos, incluidas las vacunas, se usa un número limitado de pacientes, por lo que no se van a poder detectar las reacciones raras o muy raras, y tampoco las que son específicas de una determinada raza o grupo de animales con características especiales. Esas reacciones se verán con el uso extendido tras la comercialización del medicamento. Pero esas reacciones poco frecuentes, si son graves o incluso mortales pueden hacer que el medicamento se retire del mercado.

¿Cómo se pueden conocer esos tipos raros de reacciones? La respuesta está en la farmacovigilancia. Los veterinarios, y también los ganaderos, cuando sospechen de cualquiera de los seis tipos



↑ Ronchas en el brazuelo de la vaca "B"

→ Edema de glotis en un animal muerto por una reacción adversa de tipo anafiláctico



de efectos adversos de los que hemos hablado tenemos la obligación de comunicarlo y de esa manera contribuir a la seguridad de los medicamentos durante todo su ciclo de vida. La comunicación debe hacerse ante cualquier sospecha de efecto adverso.

El Real Decreto 1157/2021 obliga a los profesionales sanitarios a comunicar todas las sospechas de acontecimientos adversos en un plazo máximo de 15 días e inmediatamente si es mortal o grave. También es necesario aportar la documentación de que se disponga como datos o informes clínicos, de necropsia, laboratoriales, también fotografías o envases usados y sin usar.

De igual manera que la AEMPS, los laboratorios farmacéuticos están obligados a recoger y evaluar las comunicaciones de sospechas de efectos adversos.

Estas comunicaciones se ponen en conocimiento de las agencias de los demás países europeos y cuando se comprueba que el efecto lo ha causado la vacuna, se toman las medidas pertinentes que pueden ir desde notas de advertencia en el prospecto o cambios de las condiciones de uso autorizadas, hasta la suspensión de comercialización en los casos más graves.

La comunicación debe hacerse preferentemente en el formulario europeo de uso exclusivo veterinario y enviarse al correo electrónico de la AEMPS (fv_vet@aemps.es) o, en su defecto, al laboratorio propietario del medicamento, por correo postal o por email. Pero la forma más fácil de notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV-VET) es haciéndolo a través del formulario electrónico NotificaVet <https://sinaem.aemps.es/FVVET/notificavet>

El resumen de las farmacovigilancias que se declaran en Europa está ahora disponible en una página web Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas <https://www.adreports.eu/vet/es/index.html>

Afortunadamente, en el mercado existe una amplia variedad de vacunas y marcas y por ello estamos de acuerdo con el reconocido profesor de inmunología de la Universidad de Texas, Ian Tizard, cuando en su libro *Vaccines for Veterinarians* dice: "Las vacunas que causan una disminución en la producción de leche, una menor conversión alimenticia, un mayor tiempo de comercialización, una disminución en la calidad de la canal o puedan tener consecuencias económicas significativas, es mejor no utilizarlas".

Recuerda Programa I-SA



Programa de recogida de información, con la colaboración de ganaderos y veterinarios, de las principales patologías para el control y mejora de la salud animal en la ganadería de vacuno lechero.

Se recogen datos sobre casos de cetosis, fiebre de la leche, desplazamiento de abomaso, abortos, metritis, retención de placenta, mamitis, neumonía y otras patologías.