



BASES INMUNOLÓGICAS PARA LA APLICACION DE UN CORRECTO PLAN DE VACUNACION.

Martín Breijo¹; R. Puentes²; E. Elerd³; E. Hernández⁴; P. Alonzo⁵.

¹DMV, Profesor Adjunto del Departamento de Ciencias Microbiológicas, Área Inmunología, Facultad de Veterinaria. Director de Unidad de Reactivos y Biomodelos de Experimentación, Facultad de Medicina, UdeLaR.

²DMV, Asistente del Departamento de Ciencias Microbiológicas, Área Inmunología, Facultad de Veterinaria, UdeLaR.

³Ayudante del Departamento de Ciencias Microbiológicas, Área Inmunología, Facultad de Veterinaria, UdeLaR.

⁴Técnico del Departamento de Bacteriología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, UdeLaR.

⁵DMV, Encargado del Servicio Seroterápico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina.

email: mbreijo@fmed.edu.uy

En nuestro país a nivel agropecuario, se invierten anualmente varios millones de dólares en vacunas, con el fin de prevenir las pérdidas productivas asociadas a agentes infecciosos. Sin embargo el éxito de esta inversión no se alcanza con la aplicación de un producto. Existen muchos factores que pueden influir negativamente en la capacidad de protección que puede conferir una vacuna. Estos factores pueden estar asociados a los propios inmunógenos contenidos en la vacunas, a la metodología de aplicación y a la población blanco que va a recibir la vacunación.

La Universidad de la República, a través del Servicio Seroterápico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina; la Unidad de Reactivos para Biomodelos de Experimentación, Facultad de Medicina y el Área Inmunología del Departamento de Ciencias Microbiológicas de Facultad de Veterinaria, desde el año 2006, viene trabajando con el objetivo de colaborar en el control de calidad de las vacunas aplicadas a bovinos de nuestro país. Para ello se han desarrollado infecciones experimentales en bovinos en condiciones controladas, se ha trabajado en la búsqueda de modelos alternativos a la especie destino para su evaluación y se ha determinado la respuesta inmune generada por la administración de algunas vacunas comerciales. Los primeros trabajos fueron enfocados hacia las vacunas reproductivas, ya que inciden directamente en la productividad y no cuentan a nivel local, con controles que aseguran su eficacia.

Este esfuerzo, pretende generar certezas sobre la calidad y eficacia de los inmunógenos contenidos en las vacunas. Una vacuna controlada, asegura a los productores su inversión en sanidad y a los veterinarios que las herramientas de prevención disponibles le son útiles. Por otra parte, las empresas productoras de vacunas pueden asegurar a sus clientes que existe un control externo de sus productos que garantizan su calidad. Finalmente, un sistema de control de potencia de vacunas asegura al estado, la probable efectividad de sus planes de control o erradicación de enfermedades.

Siempre que existe la sospecha de falla en una vacunación, se establece un diálogo entre los productores afectados, veterinarios tratantes y las empresas productoras de vacunas. El presente trabajo, intentará aportar a ese diálogo algunos conceptos relacionados al desarrollo, la aplicación y control de vacunas comerciales, que pueden ser útiles a la hora de identificar las causas de ese quiebre en la protección, así como para el diseño de un adecuado plan de vacunación.

El sistema inmune del hospedador y sus mecanismos efectores.

Desde el punto de vista inmunológico, al momento del nacimiento, el individuo emerge desde un compartimiento prácticamente estéril (útero), a un mundo exterior habitado por potenciales agresores a los que debe adaptarse rápidamente. Para ello cuenta, con células y proteínas (preformadas o inducibles) capaces de bloquear y/o eliminar la acción de un agente agresor.

Un grupo de estos componentes, pertenecen a lo que denominamos sistema inmune innato, que ofician de vigilantes a nivel de los tejidos (con especial énfasis a nivel de piel y mucosas), y trabajan como barrera inmediata a la agresión (por ej: macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células NK, sistema complemento). Este conjunto de elementos, frente al reconocimiento de un agente agresor (natural o artificial) en un tejido, iniciarán en forma inmediata eventos que llevarán a la **instalación de un proceso inflamatorio local**, reclutarán mas leucocitos y proteínas del torrente sanguíneo y enviarán información a los ganglios linfáticos, para la posterior activación de los linfocitos T y B que pertenecen a lo que denominamos sistema inmune adaptativo.

Las capacidades efectoras del sistema inmune innato, no mejoran a lo largo de la vida de un animal, siempre se mantienen como una herramienta de respuesta inmediata a la agresión.

Por otra parte, el animal nace con una gran diversidad de linfocitos B y T maduros que pueblan sus órganos linfoides secundarios (sistema inmune adaptativo). Esta gran población celular, es capaz de asegurar que al menos contiene una célula B y T con un receptor específico capaz de reconocer los antígenos presentes en el agente agresor cualquiera sea su origen.

El sistema inmune adaptativo, frente a la presencia de un patógeno activa sus linfocitos B y T específicos, los induce a dividirse y luego a diferenciarse, generando a partir de una célula progenitora decenas de células efectoras y de memoria con la misma capacidad de reconocimiento.

Entonces, cuando el individuo se encuentra por segunda vez con el mismo patógeno, ya cuenta con un mayor número de células específicas capaces de responder al mismo. Este solo cambio de situación, mejora esta segunda respuesta (respuesta secundaria) reduciendo su tiempo de aparición y alcanzando niveles efectoras (anticuerpos y células T activadas) mucho mayores a la observada en la primer respuesta, producto de la división de las decenas de células de memoria. La respuesta secundaria así como

las sucesivas, no solo mejoran en velocidad y volumen de respuesta, sino que también mejora la calidad de los mecanismos efectores. Estos cambios cualitativos de la respuesta están relacionados a una mejor adaptación a las características del patógeno. Se basan en una mejor capacidad de reconocimiento del patógeno por parte de las células efectoras y una mejora en las propiedades físicas de las moléculas de anticuerpos sintetizadas.

A modo de ejemplo, un anticuerpo isotipo G (IgG), en relación a un anticuerpo isotipo M (secretados en las respuestas primarias), es una molécula mas pequeña, con mayor capacidad de difusión en los tejidos y por lo tanto, con mayor capacidad para activar células fagocíticas. Si el patógeno ingresó por las mucosas, en una respuesta secundaria se sintetizará inmunoglobulina A, la cual es capaz de sobrevivir mejor a la acción proteolítica de enzimas presentes en la luz de las mucosas y podrá cumplir su función de exclusión de patógenos por más tiempo.

Es un hecho, que las características del patógeno son las que condicionan el tipo de respuesta efectiva para su control y eliminación. Si el patógeno vive y se reproduce en el medio extracelular, sus mecanismos de daño pueden ser bloqueados mediante anticuerpos, que al unirse a la célula blanco y/o a sus toxinas, neutralizan su acción y permiten señalar la presencia de patógenos para que células fagocíticas, citotóxicas y sistema complemento se encarguen de eliminarlos.

Estos mecanismos pueden no ser suficientes para el control de un patógeno intracelular (por ej., virus). Si bien estos patógenos casi siempre tienen una fase extracelular, (para poder infectar otras células), su multiplicación sucede dentro de las células, lugar donde los anticuerpos no pueden actuar. Es aquí donde células T citotóxicas efectoras (LTCD8+) son las encargadas de identificar células infectadas por patógenos intracelulares, y eliminarlas por un mecanismo de muerte celular denominado apoptosis o muerte celular programada.

¿Como es que los linfocitos T citotóxicos reconocen que en el interior de una célula se están reproduciendo virus?. En vertebrados, existe una regla general: "todas las proteínas que una célula esta sintetizando en su interior deben ser mostradas en su superficie a través de sus péptidos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MHC I)". Si una célula esta infectada por un virus, esta producirá proteínas virales en su interior, por orden de su agente invasor, y las secuen-

cias de péptidos que componen las mismas terminarán siendo mostradas en su superficie, unidas a moléculas de MHC tipo I.

La activación y la acción efectora de los linfocitos T citotóxicos, se inicia cuando estos reconocen los péptidos expresados junto a moléculas de MHC I en la superficie de las células.

Una vez identificada la célula infectada, la célula T citotóxica efectora, le dará muerte, induciendo a la misma a degradar su ADN y a fraccionarse en pequeñas vesículas llamadas cuerpos apoptóticos. Estas vesículas, luego serán quitados del tejido por células fagocíticas. De esta manera se van eliminando las células infectadas y evitando que el patógeno se replique. Esta acción complementada por la acción de los anticuerpos a nivel extracelular permite la eliminación completa del patógeno

En suma, de lo expresado previamente, a la hora de desarrollar y/o aplicar una vacuna, debemos desprender que:

- desde el momento del nacimiento, un individuo tiene capacidad de responder frente a un encuentro real o artificial con un patógeno.
- El sistema inmune adaptativo, es capaz de mejorar su respuesta en cantidad y calidad frente a sucesivos encuentros con un mismo patógeno.
- La eficiencia de los mecanismos efectores desarrollados por el sistema inmune para controlar a un agresor, va a depender de las características del patógeno, en especial si su ciclo de vida es intra o extracelular.

Vacunas y generación de respuesta inmune

La vacunación es un método de inmunización activa, que involucra la administración de un antígeno a una animal, buscando que este genere una respuesta inmune capaz de protegerlo frente al encuentro real con un patógeno, por un largo periodo de tiempo.

A las vacunas las podemos clasificar en dos grandes grupos: vacunas que contienen microorganismos vivos y vacunas inactivadas o muertas. Las primeras pueden contener patógenos vivos virulentos, atenuados o sistemas vivos que expresen moléculas de interés oficiando de vectores de expresión.

Las vacunas a patógenos muertos, pueden contener al patógeno entero o fracciones inmunológicamente relevantes de los mismos (Figura 1).

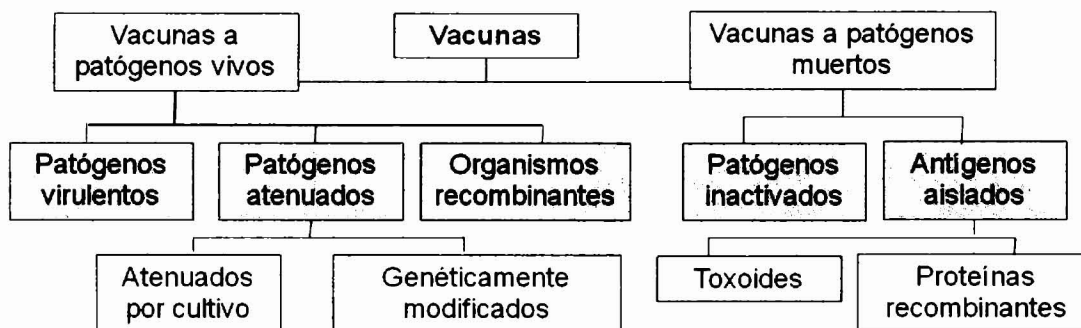


Figura 1. Clasificación de vacunas



En la práctica, la mayor parte de las vacunas disponibles en nuestro país, son desarrolladas a partir de microorganismos (MO) muertos y en menor medida con patógenos vivos modificados. Desde el punto de vista inmunológico, la principal diferencia entre estos grupos de vacunas esta dada en el tipo de células del sistema inmune que son capaces de activar. Esto va a determinar el perfil de la respuesta inmune a desarrollar (respuesta inmune celular y/o humoral).

La vacunación con patógenos vivos implica inocular un MO que es capaz de replicarse dentro de su hospedador. Si dicho MO es un patógeno intracelular, en el momento que infecta células, permite que sus antígenos sean presentados a través de las moléculas de MHC I y MHC II. Este tipo de presentación desencadena una respuesta celular mediada por linfocitos T citotóxicos (TCD8+) y linfocitos T helper tipo 1 (TCD4+ tipo 1). Los TCD8 son capaces de matar células que replican patógenos en su interior. Este grupo de vacunas son relativamente peligrosas, ya que las mismas pueden causar enfermedad por si mismas o infección persistente en el rodeo (virulencia residual).

Por definición, al aplicar una vacuna muerta, estamos inoculando un patógeno (o parte de él), capaz de inducir una respuesta inmune basada principalmente en la producción de anticuerpos. Esto se debe a que la vía de presentación de estos antígenos, es la utilizada frente a patógenos extracelulares (solo a través del MHC tipo II). Estas vacunas son mas seguras que las anteriores y muy eficientes para muchos patógenos. Sin embargo, si la protección de un animal depende de que este desarrolle una respuesta celular, (dependiente de linfocitos T citotóxicos), las vacunas inactivadas serán incapaces de inducir una respuesta capaz de protegerlo.

Para que una vacuna sea efectiva, lo primero que debemos pensar es en la calidad del inmunógeno que estamos inoculando. Cualquiera sea el tipo de vacuna aplicada, es muy importante que el inmunógeno conserve intactos aquellos motivos moleculares claves para la inducción de una inmunidad protectora. Una inactivación u atenuación incorrecta, puede llevar a que el animal vacunado desarrolle una respuesta, que no sea capaz de reconocer al patógeno de campo y por consiguiente no generar protección. La calidad del inmunógeno, debe ser mantenida desde que se produce hasta que se inocula al animal. Alteraciones en la cadena de frío, contaminaciones en el proceso de elaboración y/o generadas por el propio operador en el campo, pueden llevar a cambios importantes en la calidad del inmunógeno que reduzcan la actividad protectora de la vacuna.

Cuando inyectamos una vacuna, las primeras células en tomar contacto con el inmunógeno son las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas). Ellas además de disparar el desarrollo de una respuesta inflamatoria local; viajarán hasta los ganglios linfáticos y serán las encargadas de presentar los antígenos a los linfocitos T a través de las moléculas de MHC y liberar mediadores (citoquinas) que informen sobre las características del agente agresor que identificaron.

Cuando utilizamos una vacuna viva atenuada, es el propio

patógeno presente en el inóculo quien se encarga de generar un daño tisular y de reproducirse, estimulando eficientemente al sistema inmune innato para que este desarrolle de una respuesta inflamatoria local, que promueva el reclutamiento de células en el foco, favoreciendo la presentación del antígeno.

. Sin embargo si utilizamos antígenos muertos, debemos asegurarnos que los mismos sean reconocidos por las células presentadoras de antígeno y que activen al sistema inmune adaptativo de manera adecuada. Es aquí donde juegan un importante rol los **adyuvantes**. Estos compuestos son agregados con el fin de asegurar el contacto de los inmunógenos con las células presentadoras de antígeno. Esto lo logran, evitando la rápida degradación de los antígenos inoculados, ayudando a que los antígenos permanezcan en el sitio del inóculo por un tiempo prolongado y activando a través de moléculas inmuno estimulantes (saponinas, lipolisacaridos, glucanos) a las propias células presentadoras de antígeno. Esto permite el desarrollo de un proceso inflamatorio local, que va a reclutar más células presentadoras y permitirá que las mismas migren hacia el ganglio linfático regional.

Finalmente, en los ganglios linfáticos, es donde células B y T serán activadas y estimuladas a generar grandes cantidades de células efectoras y de memoria. **Las células B efectoras** (plasmocitos), desde el propio tejido linfóideo, sintetizarán grandes cantidades de anticuerpos que serán vertidos al sistema circulatorio. **Los linfocitos T efectoras**, viajarán por el sistema circulatorio, ingresando en aquellos tejidos inflamados.

Las **células B y T de memoria**, son células de vida media muy larga, que permanecerán recirculando de ganglio a ganglio vigilando un nuevo ingreso del agente agresor.

Posibles Interferencias en la efectividad de una vacuna

Cada vez que se sospecha que estamos frente a una falla en la vacunación, nos planteamos una serie de interrogantes sobre las posibles razones que llevaron a animales presuntamente protegidos a manifestar la enfermedad clínica.

La primer duda que debemos disipar es el origen de la enfermedad. Es primordial realizar un correcto diagnóstico, para poder discutir una falla en la vacunación. Es esencial el aporte del laboratorio de diagnóstico veterinario para determinar el origen de la patología.

Definida la existencia de una falla en la protección conferida por una vacunación, podemos discutir sobre la capacidad real de protección de una vacuna, sobre el manejo de la misma y las características de la población blanco antes, durante y después de la vacunación.

a- Construcción de vacunas multivalentes

Si bien el objetivo primario de una vacunación, es prevenir la aparición de enfermedades, a través de la generación una fuerte inmunidad protectora en el animal. En la actualidad, se exige además, que la vacuna sea económica, practica a la hora de administrarla a grandes números de animales y que en una misma dosis se este estableciendo un programa de vacunación para varias enfermedades.

No existen evidencias de que el sistema inmune de un animal sano, no pueda responder simultáneamente en forma adecuada contra los distintos inmunógenos presentes en una vacuna. Por tal razón, frente a las exigencias del mercado, las empresas productoras tienen el desafío de introducir la mayor cantidad de antígenos en un volumen de dosis práctico de manipular.

Este desafío trae varios problemas tecnológicos que las empresas deben solucionar. El primero está relacionado con la capacidad de producir y concentrar los distintos inmunógenos. La vacuna debe contener una concentración definida de cada uno de los antígenos que componen el producto. La sumatoria de los volúmenes mínimos necesarios para preparar los inmunógenos son los que definen el volumen final de la dosis.

Por otro lado, la naturaleza química, el tamaño, la solubilidad, las secuencias que contengan los antígenos, van a determinar la capacidad de los mismos de inducir una respuesta inmune (inmunogenicidad).

Cuando inoculamos una preparación mezclando varios antígenos, va a existir una competencia entre antígenos, favoreciéndose la respuesta por aquellos más inmunógenos. Es un desafío para los productores de vacunas, solucionar esta situación.

Estas dificultades, las observamos con nuestro equipo de trabajo en la práctica, en el estudio de la respuesta inmune humoral generada por vacunas comerciales para IBR, BVD y Leptospiras. En un primer ensayo, vacunamos 32 bovinos vírgenes entre 6 y 9 meses de edad, divididos en 4 grupos, a los cuales aplicamos vacunas comerciales polivalentes importadas y comercializadas en nuestro país. Ninguna de las 2 vacunas que contenían Leptospiras en su preparación, indujo una respuesta humoral detectable por microaglutinación en placa, a lo largo del proceso de inmunización. Sin embargo indujeron títulos de anticuerpos específicos contra IBR, determinados por la técnica de ELISA.

También pudimos observar la respuesta inmune humoral inducida por las 4 vacunas frente a IBR fue diferente, siendo la respuesta humoral para una de ellas prácticamente indetectable. Si bien para estos patógenos, la sola detección de anticuerpos circulantes no se correlaciona con protección, queda claro que la ausencia de respuesta humoral detectable a lo largo del proceso de inmunización, nos hace presumir una pobre a nula capacidad de protección.

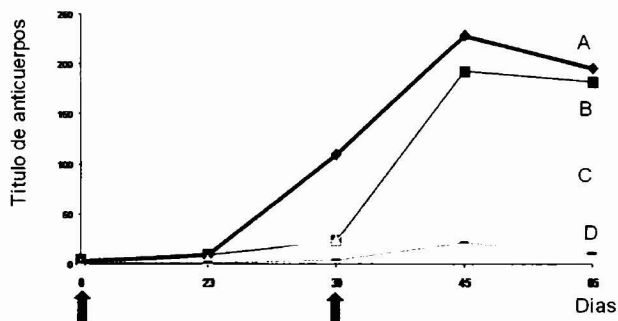


Figura 2. Determinación por ELISA de la respuesta inmune humoral inducida por 4 vacunas comerciales contra IBR, comercializadas en nuestro país. Flecha, días de primera y segunda inoculación. A,B,C,D, vacunas comerciales estudiadas.

En función de lo expuesto, consideramos que debemos controlar la potencia de las vacunas comercializadas en nuestro país. De esta forma podremos quitar presión al mercado, y reducir la competencia entre las empresas, que ofrecen productos cada vez más complejos. Por otra parte, es importante exigir que las vacunas no contengan antígenos, que no incidan de manera relevante en la producción, ya que así se dispone de un mayor volumen "libre" para ajustar la proporción de los inmunógenos incluidos en una vacuna.

b- Aplicación de vacunas; tiempos de espera y animales no respondedores.

La protección deseada al aplicar una vacuna es diferida en el tiempo. Como hemos visto a lo largo de este trabajo, la misma depende del desarrollo de mecanismos efectores y células de memoria para controlar la colonización y posterior replicación de los patógenos.

Completar los procesos de presentación de antígenos, proliferación y diferenciación celular demandan de horas a días. El tiempo que se demora entre la vacunación y la detección de una respuesta inmune, va a depender del número de células específicas para el antígeno que disponga el animal al momento de la vacuna. Por consiguiente, si es la primera vez que el animal es vacunado, el tiempo de espera mínimo para detectar la presencia de respuesta será de 5 a 10 días, mientras que si el animal ya fue vacunado es posible detectar cambios en los niveles de anticuerpos a los 2 a 3 días.

El pico máximo de anticuerpos y células de memoria para cada vacuna se alcanza entre los 15 a 20 días, aunque esto va a depender de las características de los antígenos y los adyuvantes utilizados.

En suma, no podemos considerar que nuestro rodeo está correctamente inmunizado antes de los 15 días posteriores, a la última dosis recomendada por el fabricante. Por tal razón, si un patógeno entra al rodeo antes de alcanzar la protección deseada, las vacunas no pueden evitar el desarrollo de la enfermedad.

La eficiencia de una vacunación va a estar influenciada, por un gran número de factores genéticos y ambientales, sin embargo cuando vacunamos una gran población al azar, la tendencia es que la respuesta tenga una distribución normal, donde la mayoría de los individuos responden en forma satisfactoria, pocos van a responder en forma excelente y pocos no van a estar protegidos, producto de una respuesta insuficiente. La importancia epidemiológica del porcentaje de animales no respondedores va a depender de las características de difusión del patógeno. Un virus que difunde rápidamente como Fiebre Aftosa, si encuentra animales susceptibles se diseminará entre la población en poco tiempo, por lo que se le exige a la vacuna que confiera un alto porcentaje de protección.

c- Interferencia de anticuerpos maternos.

La transferencia pasiva de inmunidad, a través del calostro de cumple un rol muy importante en la rápida adaptación al medio del recién nacido. La madre tiene la capacidad de transferir con su calostro, inmunoglobulinas específicas



para los agentes con los que tuvo un contacto previo. La duración de la protección va a depender del título de anticuerpos transferidos y de las características del patógeno. A modo general, son escasos los casos en que la protección supera las 12 semanas.

Cuando hablamos de interferencia de anticuerpos maternos sobre la capacidad de respuesta de un animal a la vacunación, entramos en un terreno que históricamente ha sido un poco oscuro. En la actualidad se dispone de evidencias experimentales que permiten definir mejor este problema.

En primer término, se ha descrito una regulación negativa de los anticuerpos maternos sobre la capacidad de generar una respuesta adecuada frente a una vacunación (Tizard *et al*, 2006). Por ejemplo, se ha observado que cuando utilizan vacunas vivas atenuadas o inactivadas, contra Diarrea Viral Bovina en terneros o contra virus Sincitial Respiratorio en niños, con altos títulos de anticuerpos maternos, algunos de ellos, no responden con una respuesta inmune humoral detectable (Endsley *et al* 2003, Siegrist CA *et al*, 1998). Sin embargo, estos son capaces de desarrollar una respuesta de células T a la vacunación. La ausencia de anticuerpos específicos en animales con altos títulos de anticuerpos maternos, no se correlacionó con una ausencia de respuesta a la inmunización. Estas observaciones, sugieren la necesidad de redefinir la interferencia de los anticuerpos maternos y la falla en la primovacuna. La sensibilización de células T antivirales ocurre aún presencia de anticuerpos calostrales.

Independientemente de la regulación negativa de la respuesta inmune humoral, los anticuerpos maternos pueden interferir en vacunas a M:O vivos en forma directa. Si estos MO, son patógenos intracelulares, para iniciar el proceso de presentación de antígeno, deben alcanzar la célula blanco e infectarla para poder reproducirse. Si los virus atenuados, son neutralizados por los anticuerpos maternos, antes de infectar las células, estos no pueden cumplir su rol de inmunógenos, incrementando las posibilidades de falla de la vacuna. Una de las formas de evitar esta interferencia en agregando a las vacunas mayor número de partículas virales tratando de sortear, la capacidad neutralizante de estos anticuerpos.

En las vacunas inactivadas, ya la interferencia directa de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune post vacunación no es tan clara. Ortega *et al*, 2001, trabajaron sobre la respuesta inmune humoral en terneros vacunados con virus de IBR. En ese trabajo analizaron la influencia de los anticuerpos maternos en la respuesta a la vacunación al final del protocolo de inmunización, no detectándose por ELISA, diferencias en las respuestas inmunes de terneros con o sin anticuerpos maternos. Un viejo trabajo de Auge *et al*, 1989, ya señalaba que los anticuerpos maternos no afectaban la protección alcanzada con la vacuna de aftosa en adyuvante oleoso.

d- Nutrición; stress y respuesta inmune.

Todos los animales requieren energía, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y minerales para crecer y mantenerse saludables. Cuando la disponibilidad de esos nutrientes es limitada, los síntomas de la deficiencia se

manifiestan rápidamente, en aquellos tejidos que tienen un alto grado de síntesis proteica o actividad metabólica. El sistema inmune es particularmente sensible a la deficiencia de nutrientes, dado que una respuesta inmune, requiere de la síntesis de proteínas, para los procesos de división celular y liberación de mediadores. En este proceso de síntesis, juegan un rol importante las vitaminas y los minerales, ya que directa o indirectamente afectan la síntesis de estas proteínas.

Situaciones de stress prolongada hacen a los animales más susceptibles a enfermar, debido al incremento en los niveles sistémicos de hormonas que deprimen el sistema inmune y recortan la disponibilidad de nutrientes necesarios para desarrollar una respuesta efectiva.

Estímulos estresantes en bovinos como puede ser manejo, transporte, traumatismos, fatiga o la llegada a ambientes que no le son familiares, inducen la secreción de hormonas que alteran su metabolismo (cortisol, epinefrina, norepinefrina, aldosterona). Si estos estímulos son de corta duración los efectos metabólicos y nutricionales son menores; sin embargo estímulos prolongados conducen al animal a ingresar a en un proceso catabólico, obteniendo energía de sus propias proteínas y grasas.

Cuando pensamos en la aplicación de un plan de vacunación sobre un rodeo, sometido a algunas de estas condiciones, debemos saber que la respuesta inmune va a ser directamente afectada. Niveles altos de cortisol, reducen la capacidad de migración de leucocitos hacia los tejidos, afectando directamente la presentación de antígenos. Por otra parte, carencias energéticas reducirán la capacidad de síntesis de anticuerpos y de células efectoras por parte del sistema inmune adaptativo.

Referencias

- 1- Augé de Mello, P., Gomez I., Bahnemann H.G. La vacunación de bovinos jóvenes con una vacuna antiaftosa de adyuvante oleoso. Bol. Centr. Panam. Fiebre Aftosa 55:3-8, 1989.
- 2- Endsley JJ, Roth JA, Ridpath J, Neill J. Maternal Antibody blocks humoral but not T cell responses to BVDV Biologicals. 2003 Jun;31(2):123-5.
- 3- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. 2001.: Immunobiology: The immune system in health and disease. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (eds), Garland Publishing, New York.
- 4- Meglia, G.E. Nutrition and Immune Response in Periparturient Dairy Cows Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala 2004
- 5- Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M, Córdova M, Kovarik J, Lambert PH. Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibodies but not Tcell responses allows successful early prime boost strategies in mice. Eur J Immunol. 1998 Dec;28(12):4138-48
- 6- Tizard, I. 2006. In: Veterinary Immunology: An Introduction. Tizard, I (ed), W. B. Saunders, New York.