

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**¿LA VACUNACIÓN ANTIAFTOSA GENERA PÉRDIDAS DE GESTACIÓN EN
VACAS DE CARNE?**

por

María Magdalena LEIVA ETCHEGOIMBERRY

**TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal**

MODALIDAD: ENSAYO EXPERIMENTAL

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2022**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de Grado aprobado por:



Presidente de Mesa:

Dr. Rafael Aragunde



Segundo Miembro (Tutor):

Dra. Camila García Pintos



Tercer Miembro:

Dr. Álvaro Núñez



Cuarto Miembro (Co-Tutor):

Dr. Alejo Menchaca

Fecha:

29 de Noviembre de 2022

Autor:

LEIVA ETCHEGOIMBERRY María Magdalena



Agradecimientos

Principalmente a mis padres que me dieron todo para que tuviera una buena educación y que culminara esta carrera.

Familiares, amigos y compañeros de facultad que siempre abrieron sus puertas y acompañaron a lo largo de los estudios tanto en la capital como en el interior.

A Felipe que siempre confió en que iba a llegar este día y desafía para que siga aprendiendo.

Para mi tutora Dra. Camila García Pintos que me tuvo paciencia, me abrió las puertas de su casa y terminamos haciendo un buen equipo de trabajo. También a todo IRAUy por la oportunidad de realizar esta tesis de grado.

Muy especialmente a todos los propietarios de los establecimientos y a su personal que colaboraron para realizar este trabajo experimental.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	7
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
1.1 Control de Fiebre Aftosa	9
1.2 Fiebre Aftosa en Uruguay	10
1.3 Efecto de la vacunación antiaftosa sobre la reproducción	11
2. HIPÓTESIS	12
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivos generales	12
3.2 Objetivos específicos	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	18
8. BIBLIOGRAFÍA	19

Lista de cuadros y figuras

Figura 1. Representación esquemática del diseño experimental14

Tabla 1. Tasa de pérdida de gestación de vacas nulíparas y múltiparas que recibieron la vacuna antiaftosa entre los días 30 y 90 de gestación15

Resumen

El objetivo de este trabajo fue evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa incrementa las pérdidas embrionarias/fetales en bovinos de carne. Esta tesis forma parte de un estudio con un mayor número de animales, motivo por el que estos resultados se muestran como datos preliminares. El trabajo fue realizado sobre un total de 3.081 vacas *Bos taurus* de carne, 1.401 nulíparas y 1.680 múltiparas. El Día 0 del experimento las vacas fueron aleatoriamente asignadas a dos grupos experimentales de acuerdo con su edad gestacional, para recibir (grupo vacunado, $n= 1.352$) o no (grupo sin vacuna, $n= 1.249$) una dosis de la vacuna antiaftosa (2 ml vía subcutánea, Bioaftogen, Biogénesis Bagó, Bs. As., Argentina). Para determinar la edad gestacional se realizaron hasta tres ultrasonografías transrectales antes del inicio del experimento. Las hembras que al momento de la vacunación tenían un cuerpo lúteo (determinado por ultrasonografía) pero no alcanzaban los 30 días de gestación eran consideradas presuntamente preñadas ($n= 480$). Por otro lado, al momento de la vacunación había hembras que estaban preñadas entre 30-44 ($n= 1.100$), entre 45-59 ($n= 553$) y entre 60-90 días de gestación ($n= 948$). Con el fin de determinar las fallas en la gestación 30 días después de la vacunación todas las hembras recibieron otro diagnóstico de gestación. De esta forma se evaluó la tasa de preñez obtenida en las vacas presuntamente preñadas al Día 0 del experimento, y se evaluaron las pérdidas de gestación para cada grupo de vacas de diferente edad gestacional. No se detectaron diferencias en la tasa de preñez de las vacas presuntamente preñadas al momento de la vacunación, 51% vs. 55% para el grupo vacunado y control, respectivamente ($P = NS$). Las pérdidas de gestación fueron mayores en las vacas que recibieron la vacuna entre el día 30 y 44 de gestación que en el grupo control, 4,9% vs. 2,5% ($P < 0,05$). La vacunación no incrementó las pérdidas de gestación cuando se administró entre el día 45 y 90 de gestación, 0,77% vs. 1,2%, ($P = NS$). En conclusión, la administración de la vacuna antiaftosa incrementa las pérdidas embrionarias en bovinos *Bos taurus* de carne cuando es administrada entre el día 30 y 44 de gestación. El mantenimiento de la gestación no fue afectado por la administración de la vacuna cuando la misma se realizó luego del día 45 de preñez. La diferencia encontrada en aquellas vacas con menos de 30 días de gestación, si bien no alcanzó diferencias significativas requiere un mayor número de animales para llegar a una conclusión.

Summary

The aim of this study was to evaluate whether the administration of foot-and-mouth disease (FMD) vaccine increases embryo/fetal losses in beef cattle. This thesis is part of a study with a larger number of animals, and the findings are shown as preliminary data. The study was conducted on a total of 3,081 *Bos taurus* beef cows, 1,401 nulliparous and 1,680 multiparous. On Day 0 of the experiment the cows were then randomly assigned to one of two experimental groups according to their gestational age, to receive (vaccinated group, $n = 1,352$) or not (unvaccinated group, $n = 1,249$) a dose of FMD vaccine (2 ml subcutaneously, Bioaftogen, Biogénesis Bagó, Bs. As., Argentina). Prior to the start of the experiment up to three transrectal ultrasounds were performed to determinate the gestational age. Females that at the time of vaccination had a corpus luteum (determined by ultrasonography) but did not reach 30 days of gestation were considered presumably pregnant ($n= 480$). On the other side, at the time of vaccination there were females that were pregnant 30-44 days ($n= 1,100$), between 45-59 days ($n= 553$), and between 60-90 days ($n= 948$). Pregnancy failure was determined from another ultrasound examination that was performed on Day 30 of the experiment. Pregnancy rate was determined in those females that were not pregnant on Day 0, no significant differences was detected between experimental groups, 51% vs. 55% for vaccinated and unvaccinated cows, respectively ($P = NS$). Gestation losses were determined for each gestational age group, they were higher in cows that received the vaccine between day 30 and 44 of gestation than in the control group, 4.9% vs. 2.5% ($P < 0.05$). Vaccination did not affect pregnancy maintenance when administered between day 45 and 90 of gestation, 0.77% vs. 1.2%, ($P= NS$). In conclusion, these results suggest that FMD vaccine increased embryonic losses in *Bos taurus* beef cattle when it was administered between day 30 and 44 of gestation. Maintenance of gestation was not affected by vaccine administration when it was administered after day 45 of gestation. The difference found in those cows with less than 30 days of pregnancy, although it did not reach significant differences, requires a greater number of animals to support a clear conclusion.

1. Revisión bibliográfica

La Fiebre Aftosa (FA) es una enfermedad causada por un Aphanthovirus, de la familia *Picornaviridae*. Existen 7 cepas diferentes (A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3, Asia 1) que afectan animales de pezuña hendida, bovinos, ovinos, caprinos y suinos (Organización Mundial de Sanidad Animal, OIE, 2021). Luego de un período de incubación de 2 a 14 días, la enfermedad muestra una presentación aguda muy contagiosa, caracterizándose por fiebre, vesículas en las patas y lesiones en las bandas coronarias, ampollas dentro y fuera de la cavidad oral y en glándula mamaria (Parida, 2009). Estas lesiones producen anorexia, hipersalivación y cojeras que limitan el movimiento del animal, ocasionando así graves pérdidas productivas. Aunque la morbilidad es del 100%, la mortalidad no suele afectar a los animales adultos, pero en animales jóvenes esta suele ser alta y son consecuencia de una miocarditis multifocal (OIE, 2021). Se transmite de forma directa e indirecta, entre animales infectados y fómites inanimados (Cottral y Bachrach, 1968; Hyslop y Fagg, 1965; Sellers, Herniman y Mann, 1971). La sobrevivencia en el medio ambiente aumenta a menores temperaturas, pero en promedio se estima una sobrevivencia de 3 meses. Se inactiva a pH inferior a 6,5 o mayor a 11 (OIE, 2021).

La FA está inscrita en la lista del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y en caso de ser diagnosticada se debe declarar a la misma, Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE. Es la primera enfermedad para la cual se ha establecido una lista oficial de países y zonas reconocidos libres con o sin vacunación (OIE, 2021).

Las pérdidas de producción debidas directamente a la FA impactan tanto en empresas agropecuarias como en toda la cadena agroindustrial, con implicancias tales como: reducción de la producción de leche y aumento de probabilidad de mastitis debido a pezones lastimados; problemas de fertilidad como retrasos en la concepción del rebaño y abortos; mortalidad perinatal como resultado directo de la enfermedad en animales jóvenes y agravada por la reducción en la producción de leche por parte de la madre y la falta de voluntad para permitir el amamantamiento; cojeras, pérdidas de peso debido a la disminución del consumo de alimento como resultado de las lesiones aftosas (OIE, 2021). Los animales que se encuentran en sistemas de producción intensiva y se recuperan de la FA con frecuencia deben ser sacrificados prematuramente debido a las lesiones permanentes en las patas. La gravedad de la enfermedad varía considerablemente, según la cepa del virus y el tipo del animal afectado (James y Rushton, 2002). También se producen pérdidas indirectas por el acceso restringido al mercado, entre estos está el costo del control y vigilancia realizado por los servicios veterinarios estatales (vacunación, control de brotes, sacrificio e indemnización), así como la investigación relacionada con la FA y las restricciones permanentes en el sector ganadero (como ser la restricción de movimientos de ganado en periodos de vacunación) (Correa Melo, Saraiva y Astudillo, 2002; Huang, Lin MH y Lin SY, 2000). Estos costos deberían ser considerados al analizar el impacto de la enfermedad a nivel predial y nacional, ya que es una de las enfermedades que tiene mayor impacto económico en la producción bovina (Knight-Jones y Rushton, 2013).

1.1. Control de Fiebre Aftosa

A pesar de los esfuerzos realizados por distintos países la enfermedad ha pasado de un país a otro sin respetar fronteras (Comisión Sudamericana para la lucha contra la Fiebre Aftosa, COSALFA, 2001). El tipo de estrategias de control aplicadas en cada país depende del objetivo planteado, y varían de un país a otro según sus condiciones epidemiológicas, la importancia del sector ganadero en la economía nacional y la capacidad económica del país para invertir en diferentes estrategias de control. Cuando ocurre un brote, el programa de control en los países libres de FA está orientado a la erradicación, mientras que en los países que la enfermedad es endémica está orientado a frenar las pérdidas económicas (James y Rushton, 2002). La vacunación es una herramienta altamente eficaz que asociada a una estrategia de trabajo puede controlar la aparición y prevalencia de la enfermedad (Brown, 1992; Kahn *et al.*, 2002), previniendo la manifestación clínica y también ha demostrado ser una estrategia muy útil para frenar la diseminación, incluso ha hecho una posibilidad la eliminación de la enfermedad (Barnett y Carabin, 2002; Doel, 2003; Knight-Jones *et al.*, 2016, Parida, 2009;).

La vacunación representa más del 90% del costo del control de la enfermedad en aquellos países que se vacuna obligatoriamente todos los años (Ferrari, Paton, Duffy, Bartels y Knight-Jones, 2016). Para que las campañas de vacunación tengan éxito (Martin *et al.*, 1994), es fundamental el convencimiento de los productores de vacunar los rodeos y no dejar de implementar rigurosamente los procedimientos de control. Hay antecedentes que indican que es más beneficioso, tanto a nivel sanitario como económico, incorporar la vacunación al plan de control de la FA en comparación con una estrategia de control sin vacunación (Barratt *et al.*, 2019). Dentro de esta línea, para lograr un programa de vacunación exitoso es necesario seleccionar una vacuna apropiada en términos de calidad y composición de la cepa e implementar rigurosamente las medidas de control para asegurar la efectividad de la vacunación, y de esta forma lograr el objetivo planteado por cada país al momento de determinar un plan de control contra la enfermedad (Ferrari *et al.*, 2016).

Las vacunas actualmente utilizadas para prevenir la FA en plan de control consisten en una vacuna bivalente con antígeno purificado inactivado con etilenimina en formulación con un adyuvante. La necesidad de purificar aún más los antígenos de las vacunas surgió para permitir la diferenciación de animales infectados y animales vacunados (Rodríguez y Grubman, 2009). Se han estudiado varios tipos de adyuvantes para promover la respuesta inmune de la vacuna, y actualmente los más utilizados son el aceite mineral, el hidróxido de aluminio o los adyuvantes a base de saponina (Cao, 2014).

Cuando la vacuna antiaftosa es preparada con un adyuvante oleoso tiene una inmunidad más prolongada que cuando se utiliza un adyuvante acuoso, esto es posible de lograr con dos inoculaciones para primo vacunación y una sola dosis de aplicación anual en vacas que han sido vacunadas con anterioridad, esto representa una ventaja importante con respecto a cuando se aplica una vacuna con adyuvante acuoso que hay que aplicar más de dos vacunaciones al año (Bernagozzi y Barragán, 2014). A su vez, es importante tener presente que la vacunación contra un serotipo de la FA no proporciona protección cruzada contra otros serotipos e incluso puede pasar que no proteja contra otras cepas del mismo serotipo (Mattion *et al.*, 2004). La selección de la cepa y del serotipo

vacunal adecuado para cada región constituye un elemento importante para el control de la enfermedad (Ferrari *et al.*, 2016). Tal es así que se intenta seleccionar una vacuna que incorpore una o más cepas y que sean capaces de inducir protección frente a la posibilidad de la circulación del virus (OIE, 2006).

Estos antecedentes destacan la importancia de aplicar buenos programas de vacunación masiva y de manera adecuada, ya que pueden ayudar a reducir la enfermedad hasta el punto de erradicarla. Una buena práctica de vacunación proporciona un gran número de anticuerpos con capacidad de neutralizar el virus; logrando una buena inmunidad del rebaño y así reducir la posibilidad del ingreso, replicación y circulación del virus de la FA (Doel, 2003).

1.2. Fiebre aftosa en Uruguay

El primer registro de FA en Uruguay se remonta al año 1870, es desde ese entonces que se han registrado distintos rebrotes con cambios de estatus en la OIE (Knight-Jones y Rushton, 2013). Estos autores destacan el caso de Uruguay en el 1996 y los beneficios de controlar la enfermedad. El obtener el estatus de país libre sin vacunación incrementó un 50% los valores de exportación de los productos cárnicos y permitió aumentar las exportaciones al habilitar nuevas negociaciones (Otte, Nuggent y McLeod, 2004). A su vez el cambio de estatus dio lugar a ahorrar anualmente U\$S 8-9 millones al dejar de vacunar contra FA, pero luego en el 2001 la vacunación fue incorporada nuevamente al plan de control debido a la reintroducción de la enfermedad por países vecinos (Sutmoller, Barteling, Olascoaga y Sumption, 2003). El costo para controlar el foco fue de U\$S 13.6 millones, donde el 55% de estos fueron costos directos a la vacunación y el restante 45% como compensación a productores rurales que habían sufrido pérdidas, para la limpieza, desinfección y costos operativos. Se estima que el brote del 2001 implicó para el país un costo de U\$S 700 millones (Otte *et al.*, 2004). La última modificación del estatus fue en mayo de 2003, cuando nuestro país fue reconocido por la OIE como país libre de FA con vacunación (Uruguay, 2004, enero 19).

Siendo actualmente Uruguay un país libre de la enfermedad con vacunación, aplica vacunas bivalentes que contienen antígenos inactivados O1 Campos y A24 Cruzeiro, emulsionados en aceite mineral (2 mL vía subcutánea preferentemente). De esta forma el país continúa compitiendo en mercados internacionales, evitando pérdidas económicas directas e indirectas para el país (Centro Panamericano de Fiebre Aftosa (PANAFTOSA), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS), 2018).

1.3 Efecto de la vacunación antiaftosa sobre la reproducción

La sospecha de que la aplicación de la vacuna antiaftosa puede producir pérdidas de gestación en bovinos ha venido creciendo en Uruguay y la región, pero hasta el momento no hay evidencia científica que respalde esta percepción. En una comunicación de caso publicada en el 2018 en Argentina se reportó que las pérdidas de gestación en vaquillonas Aberdeen Angus fueron mayores en un lote vacunado a los 33 días de una inseminación a tiempo fijo que en un lote vacunados 10 días antes de la inseminación (Biogénesis Bagó, Bs. As., Argentina), 16,1% (30/186) vs. 3,0% (3/99), respectivamente (Butler, Alberio,

Etcheverry y Butler, 2018). Los resultados de este antecedente han tenido trascendencia, aunque es importante destacar que se requiere aplicar un diseño experimental más apropiado para alcanzar una conclusión clara.

Considerando que los antecedentes científicos que hay publicados son contradictorios (Ferreira *et al.*, 2016; Marqués, Battlistessa, Peek, Raabis y Darien, 2019; Rodríguez *et al.*, 2019) es que surge la idea de generar información con resultados claros y sólidos que permitan saber con precisión si la vacuna antiaftosa genera fallas de gestación, y en caso de ser así cuantificar las pérdidas de gestación ocasionadas y determinar a partir de qué momento de la preñez la administración de la vacuna no afecta el mantenimiento de la gestación. De esta forma se podrá recomendar cuando sería la fecha apropiada para vacunar el rodeo de cría del país, generando así las mínimas pérdidas en ganadería.

Según el Anuario Estadístico Agropecuario 2021 elaborado por el MGAP-DIEA, en base a Declaración Jurada de DICOSE al 30 de junio de 2020 el sector criador representa el 53% del total de las orientaciones ganaderas, con un total de 4.354.000 de vacas entoradas y 3.106.000 terneros y terneras nacidos, lo que da una idea de la enorme importancia del rodeo de cría que tiene Uruguay. Las pérdidas de gestación en el rodeo provocan desafíos para el productor, tanto desde el punto de vista de la gestión como económicos. Estas fallas pueden darse en cualquier etapa de la gestación, desde la fertilización hasta el desarrollo fetal (Reese *et al.*, 2020). Las causas de las pérdidas de gestación son muy variables, pueden incluir factores genéticos letales, problemas en el reconcomiendo materno de la gestación, insuficiencia hormonal, insuficiencia placentaria, enfermedades infecciosas, estrés calórico (Abdalla, Elghafghuf, Elsohaby y Nasr, 2017; Cheng *et al.*, 2016; Diskin y Morris, 2008; Edwards, Saunders y Shiota, 2003; Farin, Piedrahita y Farin, 2006; Garrett, Geisert, Zavy y Morgan, 1988; Mann, Fray y Lamming, 2006; Pohler *et al.*, 2016; Pope, 1988). Las fallas en la fertilización están principalmente dadas por causas genéticas como pueden ser anomalías cromosómicas, asincronía hormonal, enfermedades infecciosas, edad de la hembra, deficiencias y excesos nutricionales, plantas tóxicas, manejo y el clima (Miller, 1995). La mortalidad embrionaria va desde la concepción hasta el día 42-45 (Committee on Bovine Reproductive Nomenclature, 1972). La mayor parte de los embriones se pierden antes del reconocimiento de la preñez (día 16), por lo tanto, la vaca volverá al intervalo entre celos prácticamente normal (Romano, 2004). Si el embrión muere antes de que la madre realice el reconocimiento de la gestación se conoce como muerte embrionaria temprana; si el embrión muere luego de éste momento (después del reconocimiento materno) el intervalo entre celos se alargará y se considera muerte embrionaria tardía (Catena, 2014). Con causas multifactoriales que la mayoría no están ni descritas, pueden estar en el orden del 50% (Hansen *et al.*, 2004) y según la bibliografía se puede desencadenar por factores maternos, embrionarios, ambientales y agentes infecciosos (Catena, 2014).

Tanto en la producción ganadera como lechera, se cuenta con medidas sanitarias rutinarias que son realizadas con el objetivo de prevenir enfermedades infecciosas, en varias oportunidades ignoramos los posibles efectos secundarios que estas medidas pueden tener sobre la producción. Concretamente la administración de vacunas puede tener efecto secundario sobre la producción

bovina, y según los antecedentes citados la vacunación contra FA es una medida sanitaria que puede tener impacto en el mantenimiento de la gestación temprana de los bovinos. El plan de control contra FA es de suma importancia para la economía nacional y mundial. Tener un alto porcentaje del rodeo con inmunidad puede evitar brotes de la enfermedad y evitar así grandes pérdidas económicas (Kodituwakku, 2000). Los programas de vacunación exitosos previenen grandes epidemias al generar inmunidad de rebaño, el conocimiento de los productores y su comportamiento son importantes para obtener un programa de control efectivo (Athambawa, Kubota y Kono, 2021). Este hecho destaca la necesidad de educar a los productores sobre el impacto de la FA y de las medidas de control asociadas, incluida la vacunación. Aquí la importancia de generar información científica sobre la medida de control más eficiente que existe para evitar la propagación de la enfermedad. Los factores del conocimiento sobre la FA y las prácticas de manejo contribuyen a una mejora significativa en la participación de la vacunación y su eficacia (Athambawa *et al.*, 2021). La importancia de mejorar el conocimiento de los productores para diferenciar la FA de otras enfermedades y garantizar la notificación inmediata de cualquier sospecha de FA, así como la restricción inmediata del movimiento de animales, es una actividad fundamental para una respuesta eficaz contra la FA (Goswami y Sagar, 1996). Este comportamiento de los productores se ve directamente relacionado por sus conocimientos y actitudes (Dernburg, Fabre, Philippe, Sulpice y Calavas 2007).

2. Hipótesis

La administración de la vacuna antiaftosa no incrementa las pérdidas de gestación en vacas *Bos taurus* de carne.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa genera pérdidas de gestación en bovinos *Bos taurus* de carne.

3.2. Objetivos específicos:

- 1- Evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa genera pérdidas gestacionales antes del día 29 de gestación en vacas de carne.
- 2- Evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa genera pérdidas gestacionales entre el día 30 y 44 de gestación en vacas de carne.
- 3- Evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa genera pérdidas gestacionales entre el día 45 y 59 de gestación en vacas de carne.
- 4- Evaluar si la administración de la vacuna antiaftosa genera pérdidas gestacionales entre el día 60 y 90 de gestación en vacas de carne.

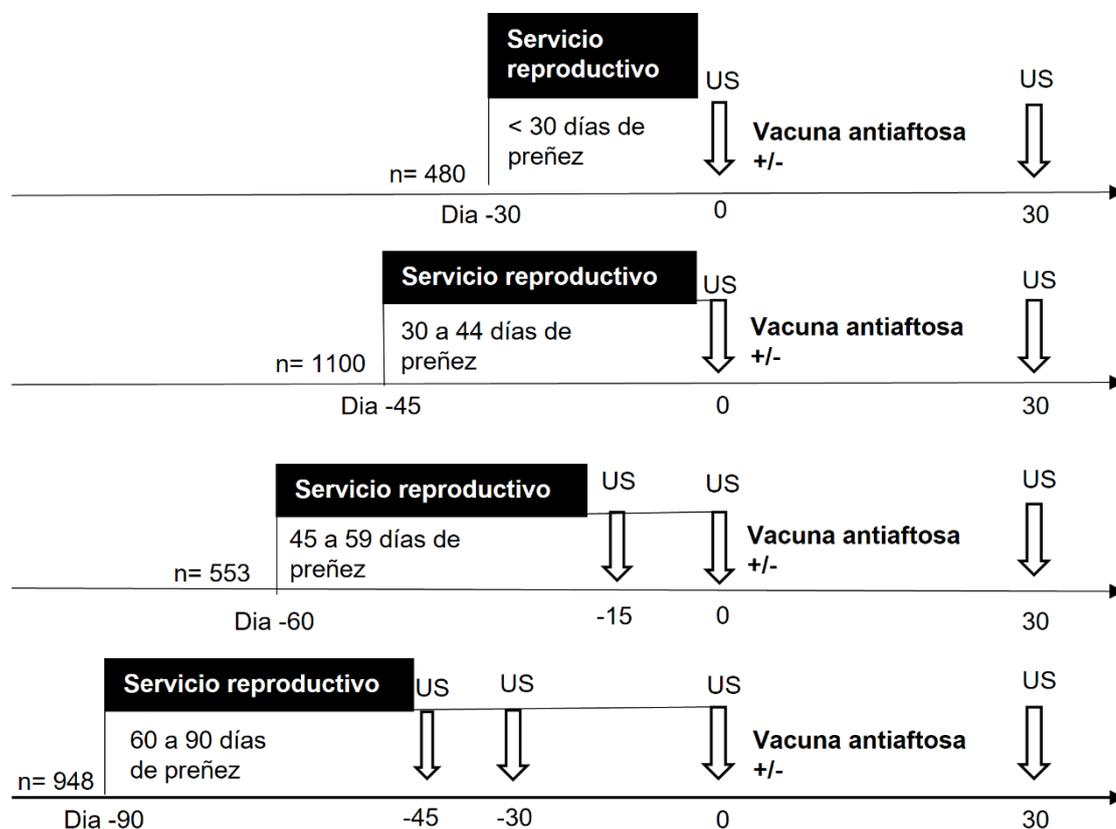
4. Materiales y Métodos

El trabajo se realizó durante los meses de Febrero, Marzo y Abril sobre un total de 3.081 vacas *Bos taurus* de carne (1.401 nulíparas y 1.680 multíparas),

pertenecientes a 11 réplicas de 7 establecimientos diferentes ubicados en el este del país. Todas estas vacas fueron servidas por inseminación artificial o monta natural con toros. Durante el experimento cada réplica fue manejada en un mismo lote y recibió el mismo manejo sanitario, ambiental y nutricional, pastando campo natural o campo natural mejorado con agua ad-libitum. Cuatro a cinco meses antes del comienzo del experimento los animales de cada lote fueron vacunados contra enfermedades reproductivas: virus Herpes bovino tipo 1 y tipo 5; virus de Diarrea viral bovina tipo 1 y 2; *Leptospira interrogans* serovares Canicola, Grippotyphosa, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Tarassovi, Wolffi, y *Leptospira borgpetersenii* serovariedad Hardjo tipo Hardjo bovis; *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*, *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis*, *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* biotipo *intermedius*. Con el fin de determinar la edad gestacional de cada hembra servida 15-60 días antes de comenzar el experimento todos los animales recibieron un diagnóstico de gestación mediante ultrasonografía transrectal (5,0 MHz, SonoV6, China). El Día 0 del experimento, a todas las vacas se les realizó otra ultrasonografía para identificar aquellas vacas preñadas con 30 o más días de gestación. En estas dos ultrasonografías se determinó la edad de gestación de cada vaca preñada que se encontraban entre los 30 y 60 días de gestación, de acuerdo a las dimensiones (longitud céfalo-caudal) del embrión o feto (Hughes y Davies, 1989). Mediante diagnóstico de actividad ovárica se registró la presencia de cuerpo lúteo de todas las vacas que no tenían preñez visible al Día 30, de tal forma que sólo formaron parte del experimento aquellas vacas que tenían cuerpo lúteo activo y que habían sido servidas reproductivamente dentro de los 29 días previos, vacas presuntamente preñadas. Al Día 0 todas las hembras fueron aleatoriamente asignadas, emparejadas por su edad gestacional y categoría animal, a dos grupos experimentales, para recibir o no una dosis de la vacuna antiaftosa. Cada animal vacunado recibió 2 ml vía subcutánea de la vacuna Bioaftogen (Biogénesis Bagó, Bs. As., Argentina), vacuna inactivada con adyuvante oleoso que contiene las cepas O1 Campos y A24 Cruzeiro. De esta manera, la mitad de cada subgrupo de vacas que al momento de la vacunación tenían una misma edad gestacional recibió una dosis de la vacuna antiaftosa y la otra mitad no la recibió (actuando como grupo control). Al momento de la vacunación habían hembras posiblemente preñadas con menos de 29 días, preñadas entre 30-44, 45-59 y 60-90 días de gestación (4 categorías con distinta edad de gestación). Se repitió el diagnóstico de gestación al Día 30 del experimento, con el fin de evaluar el porcentaje de preñez de las hembras presuntamente preñadas al momento de la vacunación (preñez menor a 29 días), y de evaluar el porcentaje de animales que sufrió pérdida de gestación cuando la vacuna se administró entre los 30 y 90 días de gestación.

Todas las ultrasonografías del experimento fueron realizadas por el mismo operador. Los resultados de tasa de preñez y pérdida de gestación fueron analizados por Modelos Lineales Generalizados Mixtos en el software InfoStat (Di Rienzo et al., 2020). El modelo estadístico para las tasas de preñez en aquellas vacas con menos de 30 días de gestación al realizar la vacunación incluyó el tratamiento (con vs. sin vacunación antiaftosa) como efecto fijo; y como efecto aleatorio incluyó el establecimiento, las réplicas y la identificación de los animales ($n = 480$). El modelo estadístico para las pérdidas de gestación en aquellas vacas con más de 30 días de preñez al momento de la vacunación incluyó el tratamiento (con vs. sin vacunación antiaftosa), la categoría animal

(núlíparas vs. múltíparas) y sus interacciones como efectos fijos. Por otro lado, el modelo incluyó como efectos aleatorios el establecimiento, las réplicas y la identificación animal ($n= 2.601$). Se consideró significancia estadística cuando las diferencias tuvieron un $P < 0,05$, y tendencia cuando $0,05 < P < 0,10$.



US: Ultrasonografía

Figura 1: Representación esquemática del diseño experimental que se utilizó para evaluar las pérdidas de gestación que ocurren en vacas de carne a consecuencia de la vacunación antiaftosa (Día 0, $n = 3.081$). Los animales recibieron un servicio reproductivo y seridos diagnósticos de gestación por ultrasonografía transrectal (US). La mitad de cada grupo de vacas con diferente edad gestacional fue vacunada con la vacuna antiaftosa (+) y la otra mitad no (-) (Día 0). Con el fin de comparar la tasa de preñez y las pérdidas de gestación entre el grupo vacunado y control, se realizó una US al Día 0 y 30 del experimento.

5. Resultados

Estos resultados preliminares muestran que, aunque al Día 30 del experimento una mayor cantidad de vacas resultaron preñadas en el grupo control, (55%, 142/259, vs. 51%, 113/221, en el grupo con vacuna), las diferencias no alcanzaron a ser significativas ($P = 0,42$). Las pérdidas de gestación 30 días después de la vacunación fueron mayores en las hembras que recibieron la vacuna entre los 30 y 44 días de gestación que en las no vacunadas (grupo control), 4,9% (28/576) vs. 2,5% (13/524), respectivamente ($P = 0.04$). En

aquellas vacas que al momento de la vacunación tenían más de 45 días de preñez no se vieron diferencias entre los grupos experimentales, 0,8% (6/776) vs. 1,2% (9/725), para el grupo con vacuna y sin vacuna respectivamente ($P = 0,76$). Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Cuando se evaluó las pérdidas de gestación entre las diferentes categorías de hembras, nulíparas vs. multíparas, para cada etapa gestacional (30-44, 45-59 y 60-90 días), no se encontraron diferencias significativas ($P > 0,05$). Pero cuando se evaluaron las pérdidas de gestación entre el día 30 y 60 de preñez se notó que las nulíparas tendieron a tener más pérdidas que las multíparas, 4,0%, (21/527) vs. 2,4%, (27/1.126) ($P = 0,07$). Por otro lado, cabe destacar que no hubo interacción entre las pérdidas de gestación obtenida para las diferentes categorías y el tratamiento de la vacuna administrada. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasa de pérdida de gestación de vacas *Bos taurus* de carne nulíparas y multíparas que recibieron la vacuna antiaftosa entre los días 30 y 90 de gestación.

	30 a 44 días (n = 1.100)	45 a 59 días (n = 553)	60 a 90 días (n = 948)
Efectos principales			
Categoría animal			
Nulíparas (n = 1.401)	5,4% ^a (15/279)	2,4% ^a (6/248)	0,9% ^a (8/874)
Multíparas (n = 1.200)	3,2% ^a (26/821)	0,3% ^a (1/305)	0,0% ^a (0/74)
Valor <i>P</i>	0.10	0.76	0.99
Vacuna antiaftosa			
Con Vacuna (n = 1.352)	4,9% ^a (28/576)	1,0% ^a (3/286)	0,6% ^a (3/490)
Sin Vacuna (n = 1.249)	2,5% ^b (13/524)	1,5% ^a (4/267)	1,1% ^a (5/458)
Valor <i>P</i>	0.04	0.64	0.88

Diferentes letras superíndice indican $P < 0,05$ para cada efecto principal. No hay interacción entre el efecto de la vacuna y la categoría animal ($P=0.91$).

6. Discusión

La administración de la vacuna antiaftosa incrementó significativamente las pérdidas de gestación cuando la vacuna fue administrada entre el día 30 y 44 de preñez. La tasa de preñez de aquellas vacas que se encontraban presuntamente preñadas al momento de recibir la vacuna (vacas vacunadas dentro de los primeros 29 días del inicio de los servicios) fue numéricamente inferior a la de un

grupo control (sin vacuna), pero esa diferencia no alcanzó a ser significativa. Estos resultados son considerados preliminares ya que forman parte de un trabajo con un mayor número de animales que no había culminado al momento de finalizar el trabajo en el marco de esta tesis. Por otro lado, los resultados mostraron que la administración de la vacuna luego del día 45 de gestación no incrementó fallas de gestación.

Las fallas de gestación no se vieron afectadas significativamente cuando la vacunación se realizó antes del día 29 de gestación. La tasa de preñez obtenida entre el grupo vacunado y el grupo control (51% vs. 55%, 113/221 y 142/259 respectivamente) no alcanzó diferencias significativas, ($P > 0,05$). Estos resultados no permiten alcanzar una conclusión clara, ya que con una diferencia de esta magnitud es necesario un mayor número de animales para no cometer un error de tipo II, es decir no rechazando la hipótesis nula siendo esta falsa en la población. El trabajo de campo de esta tesis no abarcó todo el proyecto de investigación que incluyó un mayor número de animales y que no estaba finalizado al culminar el trabajo de campo de la tesis, y por este motivo los resultados se consideran preliminares. Sin embargo, aunque estos resultados no sean concluyentes fueron incluidos en la tesis porque permiten discutir estos hallazgos preliminares, forman parte del proceso de generación de conocimiento en trabajos a gran escala y muchos animales, y aportan elementos que enriquecen la formación del estudiante durante la elaboración de la tesis.

La mayor parte de las pérdidas embrionarias se producen durante los días siguientes a la fecundación (Reese *et al.*, 2020; Wathes, 1992). Durante esta etapa inicial de gestación existen una serie de acontecimientos de crucial importancia para la supervivencia embrionaria, como migración, elongación, apoptosis, adhesión al útero materno, desarrollo de la placenta, formación de órganos y modulación del sistema inmune materno (Moraesa *et al.*, 2018; Spencer, 2013). Esta es considerada la etapa crítica de gestación y son muchos los eventos fisiológicos que pueden evitar que el reconocimiento materno de la preñez se produzca (Silva, Laca y Ungerfeld, 2002). Es el momento en que el embrión debe producir concentraciones adecuadas de interferón tau (alrededor del día 14 al 17) para lograr el reconocimiento materno de la preñez, mejorando así el mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona, evitando la liberación de prostaglandina F2 alfa (encargada de la luteólisis) y, en consecuencia, impedir que se produzca una mortalidad embrionaria temprana (Evans y Walsh, 2012). Por estas razones, es que se la considera una etapa muy sensible a cualquier factor externo que pueda afectar la gestación (Hernández, 2016). Como los resultados de nuestro estudio mostraron que la diferencia en las fallas de gestación entre los grupos experimentales no alcanzó diferencias significativas, es necesario culminar con el proyecto marco planteado inicialmente y en el que se desarrolló esta tesis, que incluye un mayor número de animales, para alcanzar una conclusión clara.

Cuando la vacunación se realizó entre los días 30 y 44 de preñez, las pérdidas de gestación fueron 2,4% mayores en el grupo vacunado que en el grupo control. Este resultado es coincidente con los resultados obtenidos por Ferreira *et al.* (2016), aunque estos autores encontraron una diferencia de mayor magnitud. En dicho estudio las pérdidas de gestación fueron cuatro veces mayores en vacas *Bos indicus* vacunadas con la vacuna antiaftosa (5 ml vía subcutánea, Ourofino

Saúde Animal, Caraavinhos, Brasil) 30 días después de una inseminación artificial a tiempo fijo que en un grupo control, 16,5%, (29/176) vs. 3,9%, (7/180), respectivamente (Ferreira *et al.*, 2016). Cabe destacar que los resultados de este trabajo si bien sirven como referencia, no son extrapolables a las condiciones de Uruguay ya que los animales eran *Bos indicus* (en Uruguay predomina el ganado *Bos taurus*) y se utilizó una vacuna que contenía un adyuvante distinto con una dosis vacunal superior a la que recomiendan los laboratorios de las vacunas utilizadas en Uruguay actualmente. En el experimento utilizamos una vacuna con adyuvante oleoso sin saponinas a una dosis de 2 ml/vaca vía subcutánea. Por otro lado, existen antecedentes de dos trabajos realizados en el 2019 en Argentina que no alcanzaron diferencias significativas al evaluar las pérdidas de gestación luego de aplicar la vacuna antiaftosa entre el día 30-33 de gestación. En estos estudios Rodríguez *et al.* (2019) reportaron 4,8% (7/146) vs. 5,4% (8/147) para las vacas con y sin vacuna, respectivamente (P = NS), y Marqués *et al.* (2019) 3,7% (6/162) vs. 1,3% (2/149), para las con vacuna y sin vacuna, respectivamente (P = NS). En este último trabajo los autores reportaron que se debía repetir el experimento con un mayor número de animales para alcanzar una conclusión. Estos resultados previos motivaron la realización de un proyecto más amplio y con un mayor número de animales, y esta tesis formó parte del mismo incluyendo un total de 3.081 vacas. Si bien algunos de estos resultados presentados en esta tesis se consideran preliminares, hay otros culminados tal como se muestran en la misma. Esta información permite demostrar que la administración de la vacuna antiaftosa incrementa las pérdidas embrionarias en bovinos de carne cuando es administrada entre el día 30 y 44 de gestación.

Hansen *et al.* (2004) reportó que la inmunogenicidad después de la administración de la vacuna puede interferir en la fertilidad y el establecimiento de la preñez. Existen dos mecanismos hipotéticos diferentes por lo que la vacunación podría afectar negativamente a la fertilidad. Uno sería una consecuencia de la hipertermia que se puede ocasionar luego de la vacunación, esta puede bloquear el desarrollo embrionario por provocar una redistribución del flujo sanguíneo desde el tracto reproductivo hacia la periferia, entonces puede disminuir la actividad del cuerpo lúteo. La otra hipótesis planteada por Hansen *et al.* es que la cascada inflamatoria (citocinas proinflamatorias y prostaglandinas) inducida por la vacunación puede afectar el desarrollo embrionario o la función lútea, factor que puede resultar en el fracaso de la preñez.

Cuando la vacuna antiaftosa fue administrada luego del día 45 de preñez, las pérdidas de gestación no difirieron entre los grupos experimentales. En este caso no hubo una diferencia numérica que amerite profundizar en continuar con más estudios. A partir del día 45 de la gestación está finalizando la etapa embrionaria y comenzando la etapa fetal de la gestación (Committee on Bovine Reproductive Nomenclature, 1972). Durante la preñez ocurren una serie de cambios fisiológicos que hacen que durante las diferentes etapas de la gestación la probabilidad de sufrir pérdidas vaya variando (Diskin y Morris, 2008). Los antecedentes indican que en los primeros 45 días de preñez, momento en que se da el reconocimiento materno de gestación y la implantación embrionaria (Diskin y Morris, 2008) las pérdidas son superiores y a medida que avanza la gestación van disminuyendo (Reese *et al.*, 2020; Santos, Thatcher, Chevel, Cerri

y Galvao, 2004). Durante el primer mes de gestación se pierden 48% de las preñeces en vacas de carne, pero luego del día 30 solo un 6% de las preñeces del rodeo se pierden (Reese *et al.*, 2020). Podría ser que la administración de la vacuna antiaftosa no incrementó las pérdidas de gestación cuando fue administrada luego del día 45 de gestación debido a que la gestación ya está establecida (Diskin y Morris, 2008; Santos *et al.*, 2004). y es una etapa en la que se da el crecimiento y maduración de órganos y sistemas (Mao *et al.*, 2008). Se considera necesario evaluar diferentes escenarios económicos, que podrían darse a partir de diferentes momentos de vacunación en donde se contemplarían las categorías de riesgo (hembras en edad reproductiva). Las campañas oficiales contra la FA requieren un adecuado análisis de impacto económico, ya que la enfermedad puede ser controlada por la asociación del uso de vacunas sumado a otras estrategias de control (Barratt *et al.*, 2019). Las consecuencias económicas relacionadas a las pérdidas de gestación en bovinos para el Uruguay están ligadas al creciente comercio internacional, muy relacionado al estatus sanitario vigente (libre de FA con vacunación). Provocando una mayor demanda de terneros al sector criador que se ve presionado para aumentar los índices de preñez. Es por este motivo que podemos concluir que el éxito reproductivo condiciona la rentabilidad de toda la cadena cárnica hasta la del país en general (Bidondo, 2009). Los resultados de nuestro estudio podrían ser considerados a la hora de organizar un plan de control contra la FA, ya que con tan solo una modificación en la fecha de vacunación el país podría obtener más terneros por año.

7. Conclusión

La administración de la vacuna antiaftosa incrementa 2,4% las pérdidas de gestación en bovinos *Bos taurus* de carne cuando es administrada entre el día 30 y 44 de gestación. Los resultados preliminares en vacas con menos de 30 días de gestación muestran una diferencia numérica que requiere un mayor número de animales para alcanzar una conclusión clara. El mantenimiento de la gestación no fue afectado por la administración de la vacuna cuando la misma se realizó luego del día 45 de gestación.

8. Bibliografía

- Abdalla, H., Elghafghuf, A., Elsohaby, I., y Nasr, M.A. (2017). Maternal and non-maternal factors associated with late embryonic and early fetal losses in dairy cows. *Theriogenology*, 100, 16-23.
- Athambawa, M.J., Kubota, S., y Kono, H. (2021). Knowledge affecting foot-and-mouth disease vaccination behavior: Traditional dairy farmers in the dry zone of Sri Lanka. *Tropical Animal Health and Production*, 53, 88.
- Barratt, A.S., Rich, K.M., Eze, J.I., Porphyre, T., Gunn, G. J., y Stott, A.W. (2019). Framework for estimating indirect costs in animal health using time series analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 190.
- Barnett, P.V., y Carabin, H. (2002). A review of emergency foot-and-mouth disease (FMD) vaccines. *Vaccine*, 20, 1505-1514.
- Bernagozzi, J.A., y Barragán, J.H. (2014). Adyuvantes oleosos: definición, características, tipos de respuesta inmune que engendran, reacciones adversas. *Revista del Colegio de Veterinarios de la provincia de Buenos Aires*, 59, 52-61.
- Bidondo, A. (2009). *Perdidas reproductivas desde el servicio al destete en la región litoral oeste del Uruguay* (Tesis de Grado). Facultad de Veterinaria, UDELAR, Montevideo.
- Brown, F. (1992). New approaches to vaccination against foot-and-mouth disease. *Vaccine*, 10, 1022-1026.
- Butler, A., Alberio, R.H., Etcheverry, E., y Butler, H.M. (2018). Pérdidas embrionarias en un rodeo de vaquillonas Aberdeen Angus de 15 meses vacunadas contra Fiebre Aftosa en dos momentos diferentes de edad gestacional. *Taurus*, 80, 33-37.
- Cao, Y. (2014). Adjuvants for foot-and-mouth disease virus vaccines: recent progress. *Expert Review Vaccines*, 13 (11), 1377-1385.
- Catena, M. (2014). Fallas reproductivas durante la gestación temprana. Principales patógenos de la reproducción. En *Seminario internacional nuevas biotécnicas reproductivas aplicadas en la producción del ganado bovino*. Universidad de las Fuerzas Armadas, Buenos Aires. Recuperado de <file:///C:/Users/Usuario/AppData/Local/Temp/MuerteembrionariaEcuador.pdf>

- Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. (2018). *Informe de Situación de los Programas de Erradicación de la Fiebre Aftosa en Sudamérica y Panamá*. Recuperado de [http://www.panaftosa.org/cosalfa46/dmdocuments/Informe_SituacionPaíses_2018_\[220419\].pdf](http://www.panaftosa.org/cosalfa46/dmdocuments/Informe_SituacionPaíses_2018_[220419].pdf)
- Cheng, Z., Abudureyimu, A., Oguejiofor, C.F., Ellis, R., Barry, A.T., Chen, X., ... Wathes, D.C. (2016). BVDV alters uterine prostaglandin production during pregnancy recognition in cows. *Reproduction*, 151, 605-614.
- Committee on Bovine Reproductive Nomenclature. (1972). Recommendations for standardizing bovine reproductive terms. *Cornell Veterinarian*, 62, 216-237.
- Comisión Sudamericana para la lucha contra la Fiebre Aftosa (2001). Recuperado de [Microsoft Word - INFOFINAL2001_ESP.doc \(paho.org\)](#)
- Correa Melo, E., Saraiva, V., y Astudillo, V. (2002). Review of the status of foot and mouth disease in countries of South America and approaches to control and eradication. *Revue scientifique et technique (International Office Epizootics)*, 21(3), 429-36.
- Cottral, G.E., y Bachrach, H.L. (1968). Foot-and-mouth disease viremia. *Proceedings, Annual Meeting of the United States Animal Health Association*, 72, 383-99.
- Dernburg, A.R., Fabre, J., Philippe, S., Sulpice, P., y Calavas, D. (2007). A study of the knowledge, attitudes, and behaviors of the French dairy farmers toward the farm register. *Journal of Dairy Science*, 90(4), 1767-1774.
- Di Rienzo, J.A., Casanoves, F., Balzarini, M.G., Gonzalez, L., Tablada, M., y Robledo, C.W. (2020). *InfoStat* [Software]. Recuperado de <http://www.infostat.com.ar>
- Diskin, M.G., y Morris, D.G. (2008). Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 43(2), 260-267.
- Doel, T.R. (2003). FMD vaccines. *Virus Research*, 91, 81-99.
- Edwards, M.J., Saunders, R.D., y Shiota, K. (2003). Effects of heat on embryos and fetuses. *International Journal of Hyperthermia*, 19(3), 295-324.

- Evans, A.C.O, y Walsh, S.W. (2012). The physiology of multifactorial problems limiting the establishment of pregnancy in dairy cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 24, 233-237.
- Farin, P.W., Piedrahita, J.A., y Farin, C.E. (2006). Errors in development of fetuses and placentas from in vitro-produced bovine embryos. *Theriogenology*, 65, 178-191.
- Ferrari, G., Paton, D., Duffy, S., Bartels, C., y Knight-Jones, T. (2016). Vaccine Attributes. En S. Metwally y S. Münstermann (Eds.), *Foot and mouth disease vaccination and post-vaccination monitoring* (pp. 9-14). Roma: FAO / OIE.
- Ferreira, L.C., Cooke, R.F., Marques, R.S., Fernandes, H.J., Fernandes, C.E., Stelato, R., y Lemos, R.A. (2016). Effects of vaccination against foot-and-mouth disease virus on reproductive performance of Bos indicus beef cows. *Journal of Animal Science*, 94(1), 401-405.
- Garrett, J.E., Geisert, R.D., Zavy, M.T., y Morgan, G.L. (1988). Evidence formaternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *Journal of Reproduction and Fertility*, 84, 437-446.
- Goswami, A., y Sagar, R.L. (1996). Desarrollo de escala de aprendizaje cognitivo para probar el conocimiento de los ganaderos sobre vacunación contra enfermedades contagiosas. *Revista Ciencia Animal Veterinaria*, 27, 32-37.
- Hansen, P.J., Soto, P., y Natzke, R.P. (2004). Mastitis and fertility in cattle - possible involvement of inflammation or immune activation in embryonic mortality. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51, 294-301.
- Hernández, J. (2016). *Fisiología clínica de la reproducción en bovinos lecheros*. México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- Hyslop, N.S., y Fagg, R.H. (1965). Isolation of variants during passage of a strain of foot-and-mouth disease virus in partly immunized cattle. *The Journal of Hygiene*, 63(3), 357-368.
- Huang, C.C., Lin, M.H., y Lin, S.Y. (2000). Characteristics of foot-and-mouth disease virus in Taiwan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 62, 677-679.

- Hughes, E.A., y Davies, D.A. (1989). Practical uses of ultrasound in early pregnancy in cattle. *Veterinary Record*, 124, 456-458.
- James, A.D., y Rushton, J. (2002). The economics of foot and mouth disease. *Revue scientifique et technique*, 21(3), 637-44.
- Kahn, S., Geale, D.W., Kitching, P.R., Bouffard, A., Allard, D.G., y Duncan, J.R. (2002). Vaccination against foot-and-mouth disease: The implications for Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 43, 349-354.
- Knight-Jones, T.J.D., y Rushton, J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease - What are they, how big are they and where do they occur? *Preventive Veterinary Medicine*, 112, 161-173.
- Kodituwakku, S.N. (2000). *Diagnosis and control of foot-and-mouth disease in Sri Lanka using ELISA-based technologies: Assessment of immune response to vaccination against FMD using ELISA*. Recuperado de <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/20071783>
- Mann, G.E., Fray, M.D., y Lamming, G.E. (2006). Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-s production in the cow. *The Veterinary Journal*, 171, 500-503.
- Mao, W.H., Albrecht, E., Teuscher, F., Yang, Q., Zhao, R.Q, y Wegner, J. (2008). Growth- and breed-related changes of fetal development in cattle. *Asian-Aust Journal Animal Science*, 21, 640-647.
- Marqués, F., Battistessa, E., Peek, S., Raabis, S., y Darien, B. (2019). The effect of foot-and-mouth disease vaccination on early pregnancy loss in beef heifers in Argentina. *Preventive Veterinary Medicine*, 170, 104716.
- Martin, S.W., Dietrich, R.A., Genho, P., Heuschle, W.P., Jones, R.L., y Koller, M. (1994). Epidemiologic/Economic Tuberculosis Studies and Bioeconomic Research Considerations. En Committee on Bovine Tuberculosis, Board on Agriculture y National Research Council (Eds.), *Livestock Disease Eradication: Evaluation of the Cooperative State-Federal Bovine Tuberculosis Eradication Program* (pp. 53-71). Washington: The National Academies Press.
- Mattion, N., König, G., Seki, C., Smitsaart, E., Maradei, E., Robiolo, B., ... Palma, E.L. (2004). Reintroduction of foot-and-mouth disease in Argentina: characterisation of the isolates and development of tools for the control and eradication of the disease. *Vaccine*, 22, 4149-62.

- Miller, R.B. (1995). Fallos reproductivos en los animales domésticos. Discusión de algunas causas genéticas, no infecciosas e infecciosas. En *Patología de la reproducción en el ganado vacuno* (pp. 7-11). Ontario: Universidad de Guelph.
- Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca (2021). *Anuario Estadístico Agropecuario 2021*. Montevideo: DIEA. Recuperado de <https://descargas.mgap.gub.uy/DIEA/Anuarios/Anuario2021/LIBRO%20ANUARIO%202021%20Web.pdf>
- Moraesa, G.N., Susanta, K., Behuraa, T., Geary, W., Hansenc, P.J., Neibergsd, H.L.T., y Spencer, E. (2018). Uterine influences on conceptus development in fertility-classified animals Joao. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(8), E1749-E1758.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (2021). *Foot and mouth disease*. Recuperado de <https://www.oie.int/app/uploads/2021/09/foot-and-mouth-disease-1.pdf%20Fecha%20de%20consulta:%2020/8/2021>
- Otte, MJ., Nugent, R., y McLoed, A. (2004). *Transboundary Animal Diseases: Assessment of socio-economic impacts and institutional responses*. Roma: FAO.
- Parida, S. (2009). Vaccination against foot-and-mouth disease virus: Strategies and effectiveness. *Expert Review of Vaccines*, 8, 347-365.
- Pohler, K., Peres, R., Green, J., Graff, H., Martins, T., Vasconcelos, J., y Smith, M., (2016). Use of bovine pregnancy-associated glycoproteins to predict late embryonic mortality in postpartum Nelore beef cows. *Theriogenology*, 85, 1652-1659.
- Pope, W. (1988). Uterine asynchrony: a cause of embryonic loss. *Biology Reproduction*, 39, 999-1003.
- Reese, S.T., Franco, G.A., Poole, R.K., Hood, R., Fernández Montero, L., Oliveira Filho, R.V., y Pohler, K.G (2020). Pregnancy loss in beef cattle: a meta-analysis. *Animal Reproduction Science*, 212, 106251.
- Rodríguez, A., Guzmán, C., López Valiente, S., Maletti, E., Cantón, G., y Maresca, S. (2019). Efecto de la vacunación contra el virus de la fiebre aftosa sobre la pérdida de preñez en un rodeo de bovinos para carne. En *13º Simposio Internacional de Reproducción Animal*, IRAC, Córdoba.

- Rodríguez, L.L., y Grubman, M.J. (2009). Foot and mouth disease virus vaccines. *Vaccine*, 287 (27), 90-94.
- Romano, J.E. (2004). *Early pregnancy diagnosis and embryo/fetus mortality in cattle* (Tesis de doctorado). Texas A&M University, College Station.
- Santos, I., Thatcher, W., Chebel, R., Cerri, R., y Galvao, K. (2004). The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrous synchronization programs. *Animal Reproduction Science*, 83, 513-535.
- Sellers, R.F, Herniman, K.A., y Mann, J.A. (1971) Transfer of foot-and-mouth disease virus in the nose of man from infected to non-infected animals. *The Veterinary Record*, 89(16), 447-449.
- Silva, L., Laca, M., y Ungerfeld, R. (2002). Reconocimiento materno de la preñez. En R. Ungerfeld, *Reproducción en los animales domésticos* (pp. 203-208). Montevideo: Melibea.
- Spencer, T.E. (2013). Early pregnancy: Concepts, challenges, and potential solutions. *Animal Frontiers*, 3(4), 48-55.
- Sutmoller, P., Barteling, S.S., Olascoaga, R.C., y Sumption, K.J. (2003). Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Research*, 91, 101-144.
- Uruguay (2004, enero 19). DGSG/RG/N°002/004. Recuperado de <http://www2.mgap.gub.uy/portal/afiledownload.aspx?2,6,279,O,S,0,12892%3BS%3B1%3B85>
- Wathes, D.C. (1992). Embryonic mortality and the uterine environment. *Journal of Endocrinology*, 134, 321-325.