

Estado actual sobre la producción de vacunas veterinarias, tendencias y proyecciones

✉ Anibal Domínguez¹, Rafael Polanco¹, Gema Cossío², Yolanda Morejón², Yanelis Riquenes¹

¹Dirección de Investigación y Desarrollo. Grupo Empresarial LABIOFAM, Avenida Independencia km 16 ½, Boyeros, La Habana, Cuba

³ Consultoría BioMundi, Dirección de Inteligencia Corporativa, Instituto de Información Científica y Tecnológica, IDICT, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Citma. La Habana, Cuba
anibal.dominguez@labiofam.co.cu, anibaldominguezodio1@gmail.com

RESUMEN

El dinamismo observado en el área de la vacunología veterinaria requiere ser monitoreado por la industria biofarmacéutica, para de esta forma anticiparse a los posibles cambios y tomar acciones que le permita adaptarse al escenario futuro. Sobre esa base se realizó un estudio con el objetivo de evaluar el estado actual, tendencias y proyecciones científico-tecnológicas en la producción de vacunas veterinarias. A tal efecto se efectuó una búsqueda temática en la base de datos Scopus sobre vacunas destinadas a aves, bovinos, cerdos, conejos, equinos, peces y perros, limitada al periodo 2008-2012 y se contextualizó hasta principios de 2014. Se comprobó que la vacunología veterinaria es un campo temático en plena expansión, siendo el año 2011 el de mayor crecimiento con un 18.05 % con respecto al 2008. En tal sentido Estados Unidos y China lideran esta temática, existiendo un interés científico mayoritario por los antígenos proteicos, adyuvantes y vacunas virales producidas con tecnologías clásicas. Las especies más atendidas son las aves, porcinos y bovinos, sobresaliendo la primera especie con el 15.21 % de todas las publicaciones. Se concluye que continuara el dominio de las tecnologías clásicas de producción de vacunas a pesar de los adelantos en materia de ingeniería genética y biotecnología. Las vacunas producidas con tecnologías modernas parecen ser, al menos por ahora, poco asequibles algunos productores, y por tanto, poco prácticas. De igual manera los próximos años serán muy importantes para el desarrollo y el registro de nuevas vacunas obtenidas por tecnología DIVA y sus respectivos sistemas de diagnóstico.

Palabras clave: vacunas veterinarias, vacunación, tecnología de producción, adyuvantes

Biotechnología Aplicada 2014;31:187-195

ABSTRACT

Current trends and perspectives in veterinary vaccine production. The dynamism observed in the area of veterinary vaccinology needs to be monitored by the biopharmaceutical industry, thus, to anticipate the possible changes and take actions that allow it to adapt to the future scenario. On this basis, a study was performed to assess the current status, trends, scientific and technological projections in the production of veterinary vaccines. To this end, a topic search was done, on vaccines for poultry, cattle, pigs, rabbits, horses, fish and dogs, in the Scopus database from 2008 to 2012. 2008-2012 was done and further contextualized to early 2014. It was found that veterinary vaccinology is a booming field, with the highest growth in the year 2011 with 18.05 % compared to 2008. As such, the US and China are leading this issue, having a major scientific interest in protein antigens, adjuvants and viral vaccines produced with conventional technologies. The most attended species are birds, pigs and cattle, the first species with 15.21 % of all publications. We conclude that the dominance of the classical vaccine production technologies will continue despite the advances in genetic engineering and biotechnology. Vaccines produced with modern technologies seem to be, at least for now, less affordable for the producer, and therefore, impractical. Similarly, the next few years will be very important for the development and registration of new vaccines obtained by DIVA technology and their diagnostic systems.

Keywords: veterinary vaccines, vaccination, production technology, adjuvant

Introducción

Las vacunas veterinarias son preparaciones biológicas dirigidas a desarrollar en el organismo sano una respuesta inmunológica que lo protege de infecciones por los agentes infecciosos contra los que se diseñan. La administración de estas formulaciones si bien imitan una infección natural por el agente, no provocan la enfermedad, pero sí una respuesta protectora, efectiva y duradera. A partir de ese momento el organismo vacunado no solo sobrevive a un segundo contacto, sino que, además, rompe la cadena de transmisión. Por tales

razones, la vacunación constituye una de las medidas sanitarias más eficaces para la prevención, control y erradicación de enfermedades infecciosas en animales domésticos y de vida libre, y uno de los factores que nos permiten enfrentar la creciente inseguridad alimentaria, y la cada vez mayor demanda de alimentos por parte de una población creciente [1].

No obstante debe comentarse que la vacunación por sí sola no puede resolver los problemas epidemiológicos, su utilización debe complementarse con otras

1. Pastoret PP. Role of vaccination in animal health. Bull Acad Natl Med. 2012;196(3):589-90, 619-20.

medidas sanitarias como: aislamiento del foco, control del tránsito de animales y medidas de bioseguridad, entre otras.

Existen varios criterios para clasificar las vacunas, entre ellos están: según la vía de administración, composición, agente infeccioso que contiene, tecnología utilizada en su producción, entre otros. En este último caso se acepta la división en dos tipos fundamentales: vacunas clásicas y vacunas modernas (Tabla 1) [2].

Si se parte del razonamiento que existe una sola salud, entonces resultará difícil encontrar diferencias entre vacunas humanas y veterinarias, aunque ciertamente las hay. La similitud se debe a que el sistema inmunológico de todos los organismos a los cuales se destinan las vacunas comparten características comunes: respuesta inmunológica altamente específica y memoria inmunológica. Esta convergencia propicia que la inmensa mayoría de los conocimientos y resultados actuales en vacunas humanas se obtengan en modelos animales, y que muchos de estos adelantos potencialmente puedan ser utilizados para fabricar vacunas veterinarias [3].

El elemento diferenciante de mayor peso entre vacunas humanas y veterinarias estriba en que la fabricación y utilización práctica de estas últimas son altamente influenciada no solo por la importancia del agente etiológico a controlar y la especie que se pretende proteger, sino por la relación costo-beneficio del

producto terminado tanto para la bioindustria como para el granjero. Por ello, en la práctica clínica las vacunas con bajos costos de producción además de disminuir las complicaciones zoonositarias y las afectaciones tanto productivas como de alto costo económico, poseen un incentivo adicional: bajos precios de adquisición para el productor [4].

Estas bondades han acelerado la búsqueda de nuevos conocimientos en la inmunología animal, la microbiología y en las tecnologías de producción de vacunas, a la par del desarrollo y estudio de modelos animales de enfermedades humanas, con un vertiginoso auge de la vacunología veterinaria en los últimos años. Tal dinamismo requiere ser monitoreado por parte de la industria productora de vacunas veterinarias. En este artículo pretendemos aproximarnos a algunas de las tendencias del desarrollo tanto en la investigación como en las tecnologías de producción de vacunas veterinarias a nivel mundial en los últimos cinco años.

Análisis global del estado actual

Para conocer el probable comportamiento del campo temático a corto o mediano plazo (5-10 años) se debe tener un conocimiento cabal sobre el flujo de la información especializada más reciente. En tal sentido, se realizó una búsqueda temática en la base de datos Scopus sobre vacunas en aves, bovinos, cerdos,

2. López M, Mallorquín P, Pardo R, Vega M. Vacunas de nueva generación. Informe de vigilancia tecnológica. Madrid: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid; 2004.

3. Williamson ED, Duchars MG, Kohberger R. Predictive models and correlates of protection for testing biodefence vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(5):527-37.

4. Lee NH, Lee JA, Park SY, Song CS, Choi IS, Lee JB. A review of vaccine development and research for industry animals in Korea. *Clin Exp Vaccine Res*. 2012;1(1):18-34.

Tabla 1. Ventajas y desventajas por tipo de vacuna veterinaria según su tecnología de producción

Tecnología de producción	Tipos de vacunas	Ventajas	Desventajas
Clásicas	Vacunas atenuadas (mono o polivalentes)	Menor número de antígenos Mayor nivel de respuesta inmune Protección de mayor duración Dosis menor Experiencia de uso	Menor estabilidad Poco seguras Reactogenicidad Dificultad de fabricación Excreción viral
	Vacunas inactivadas (mono o polivalentes)	Más seguras Mayor estabilidad Experiencia de uso Fabricación más sencilla	Menor respuesta inmune Mayor cantidad de antígenos Necesidad de adyuvantes Varias dosis
	Vacunas de subunidades	Menor reactogenicidad Mayor estabilidad Experiencia de uso Facilidades para futuras mejoras	Menor respuesta inmune Mayor cantidad de antígenos Necesidad de adyuvantes Varias dosis
Modernas	Vacunas de ADN	Respuesta celular Respuesta de memoria Seguras Estables	Débil inducción de anticuerpos Costosas Poca experiencia de uso Potencial integración al ADN
	Vacunas de péptidos sintéticos	No emplean organismos Solo componentes deseados Facilidades para mejoras futuras Inactivación no requerida	Costosas Difícil producción Configuración espacial no idéntica Pobre respuesta inmune Poca experiencia de uso
	Vacunas genéticamente atenuadas	Multiplicación y colonización intacta	Recombinación natural Poca experiencia de uso
	Vacunas recombinantes	Inducción de anticuerpos Muy seguras	Poca experiencia de uso

conejos, equinos, peces y perros, limitada al periodo 2008-2012. Se utilizaron los campos título, resumen y palabras clave, conjuntamente con los términos tecnológicos y agentes infecciosos específicos de cada especie. Se previó dentro de la estrategia la combinación de términos con los cuales con frecuencia se denominan a las aves (*bird, avian, pigeon, poultry*), cerdos (*pig, hog, swine, porcine*), bovinos (*cattle, calf, bovine, cow*), equinos (*equine, horse*), y peces (*fish*), perros (*canine, dog*) y conejos (*rabbit*).

El análisis pormenorizado de todos los artículos sobre vacunas veterinarias para cada una de las especies, tecnologías vacunales y patógenos específicos, permitió conocer que la inmensa mayoría de los artículos difundidos fueron originales y que, como campo temático experimentó una expansión vertiginosa. En tal sentido se detectó un incremento general y sostenido durante el periodo evaluado, destacándose el año 2011 con un 18.05 % en relación con el 2008, excepto en conejo el cual decreció en el 2010, a su punto más bajo con un 47.30 %.

Puede inferirse por los valores anteriores que no a todas las especies incluídas en el estudio se les dedicó igual esfuerzo investigativo a nivel mundial (Figura 1). Es válido destacar que más del 34 % de los artículos originales publicados en revistas indizadas en la base de datos Scopus versan sobre aves, cerdos y bovinos (animales de interés económico). Sobre la primera especie hay un 15.21 %.

Este comportamiento guardó relación con la morbi-mortalidad de algunas enfermedades, y el peso relativo que tienen algunas especies para el consumo alimentario humano, en particular carnes y otros derivados (Figura 2). También influyen en este balance la aparición de enfermedades zoonóticas de posible transmisión a humanos. Ejemplo de ello son las aves, en las que convergieron ambos factores en el periodo analizado, con el mayor número de estudios vacunales. Estos se aplicaron fundamentalmente en pollos de engorde, gallinas ponedoras, pavos y patos (Figura 1).

En el periodo analizado, las aves representaban el 28 % del consumo mundial de carnes, mientras que los cerdos y bovinos 34 % y 20 % respectivamente.

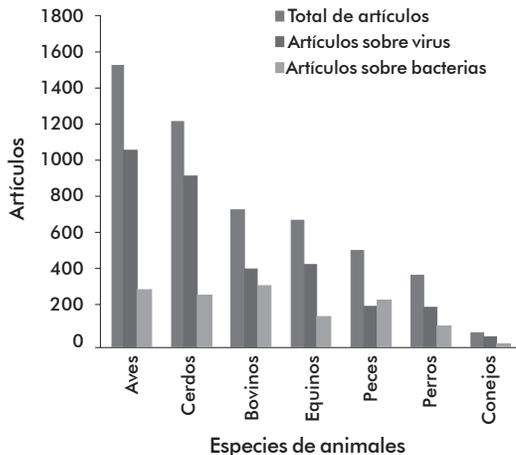


Figura 1. Distribución de artículos publicados sobre vacunas veterinarias por especie y tipo de agente infeccioso, en revistas indizadas en la base de datos Scopus en el periodo 2008-2012.

A estos datos se le suma el consumo de sus derivados u otros renglones alimentarios que se obtienen de la crianza de estos animales, tal es el caso de la leche completa con 78 % y huevos con 14 %.

Estas cifras quizás pueden explicar el hecho de que los países líderes en la industria productora y exportadora de carne y huevo sean los que mayor cuota de publicaciones posean. Los investigadores afiliados a institutos y universidades de Estados Unidos y China son los que más investigan y publican sobre las siete especies estudiadas, con predominio de artículos sobre vacunas en aves, cerdos y bovinos. En el caso particular de los peces, China desplaza a Estados Unidos, y ambos junto con Corea del Sur e India dominan esta área, debido al papel preponderante que posee la carne de pescado en sus respectivas culturas culinarias y como renglón económico.

De igual manera se comprobó que el periodo analizado, en el número de artículos sobre vacunas veterinarias bacterianas fue casi dos veces menor en relación a los artículos dedicados a vacunas virales, excepto en peces de cultivo. En relación a este hecho se puede decir que muchas de las bacterias patógenas para la población ictícola se caracterizan no solo por ser aisladas en aguas dulces y saladas, sino además por afectar un amplio rango de hospederos incluyendo al hombre. En este caso la *Edwardsiella tarda*, *Streptococcus iniae*, *Aeromonas hydrophila*, *Lactococcus garvieae*, *Vibrio harveyi* y *V. anguillarum* son ejemplos contra los cuales se investiga o desarrollan vacunas bivalentes y monovalentes en su mayoría, aunque no de forma exclusiva, con tecnologías clásicas de producción [5-8].

La desproporcionalidad encontrada entre las investigaciones sobre vacunas veterinarias virales y bacterianas a favor de las primeras puede asociarse con la existencia de opciones terapéuticas más económicas al productor y a los numerosos esfuerzos para optimizar el uso de la quimioterapia antibacteriana. Otro factor que inclinó la balanza hacia el incremento de las publicaciones sobre vacunas virales en este periodo fue, sin duda alguna, los reiterados aislamientos de cepas de influenza de alta y leve patogenicidad desde el 2003 [9]. La capacidad de estos virus de expandirse geográficamente de forma acelerada y su facilidad para atravesar la barrera entre especie, provocando complejas situaciones epidemiológicas en muchos países de Asia, Europa, África y América, condujo a un incremento en 29 % y 15 % respectivamente en las

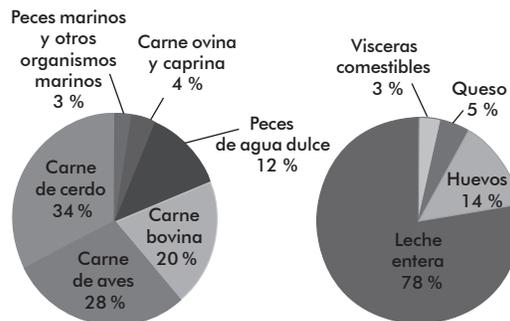


Figura 2. Consumo mundial de alimentos de origen animal y sus derivados declarados en año 2012. Fuente: FAO/ESTAR. FAO, Dirección de Estadísticas, 2012.

5. Hu YH, Dang W, Deng T, Sun L. *Edwardsiella tarda* DnaK: expression, activity, and the basis for the construction of a bivalent live vaccine against *E. tarda* and *Streptococcus iniae*. Fish Shellfish Immunol. 2012;32(4):616-20.

6. Bastardo A, Ravelo C, Castro N, Calheiros J, Romalde JL. Effectiveness of bivalent vaccines against *Aeromonas hydrophila* and *Lactococcus garvieae* infections in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). Fish Shellfish Immunol. 2012;32(5):756-61.

7. Hu YH, Deng T, Sun BG, Sun L. Development and efficacy of an attenuated *Vibrio harveyi* vaccine candidate with cross protectivity against *Vibrio alginolyticus*. Fish Shellfish Immunol. 2012;32(6):1155-61.

8. Hamod MA, Nithin MS, Shukur YN, Karunasagar I. Outer membrane protein K as a subunit vaccine against *V. anguillarum*. Aquaculture. 2012;354-355:107-10.

9. Li Y, Shi J, Zhong G, Deng G, Tian G, Ge J, et al. Continued evolution of H5N1 influenza viruses in wild birds, domestic poultry, and humans in China from 2004 to 2009. J Virol. 2010;84(17):8389-97.

investigaciones y publicaciones sobre vacunas veterinarias e influenza. Es importante señalar que se excluyeron de este análisis los artículos sobre influenza relacionados con humanos, mamíferos voladores, animales en cautiverio, aves silvestres tanto acuáticas de agua dulce, marinas, migratorias, predatoras, como la que habitan en pantanos, humedales y ambientes urbanos.

La amplitud de especies de interés económico susceptibles, la variedad antigénica, inestabilidad genética del agente (mutaciones y recombinaciones), y la estrategia de controlar la enfermedad por vacunación fueron factores que contribuyeron al incremento mencionado. Las temáticas mayormente tratadas fueron la utilización de antígenos a partir de varios subtipos para obtener vacunas en su mayoría clásicas, evaluación de la eficacia de vacunas en animales dianas, el empleo de adyuvantes, entre otros [10].

Lo cierto es que las enfermedades infectocontagiosas sean de origen viral o bacteriano contra las cuales se busca protección preventiva, efectiva y segura tienen en común la de causar colosales pérdidas económicas y frenar el comercio internacional de carne, huevo y otros derivados incluyendo las pieles. Estos agentes en sentido general poseen en común los siguientes aspectos:

1. No existen tratamientos y una vez que se ha presentado un brote es difícil y costosa la erradicación (despoblación);
2. Disminuyen la productividad, el crecimiento o la ganancia de peso corporal diario en el animal susceptible;

3. Provocan fallas reproductivas;
4. Inducen alta mortalidad;
5. Generan incrementos en los costos de producción, por los recursos necesarios para su diagnóstico, tratamiento y control;
6. Existen restricciones internacionales inmediatas y duraderas para comercializar carnes y derivados una vez que se diagnostica su presencia, y
7. Afectan simultáneamente a muchos países, y a múltiples especies domésticas, cautivas, silvestres e incluso al hombre.

El análisis asociativo entre términos específicos permitió confirmar que en el campo temático de vacunas veterinarias subyacen complejos e intensas relaciones entre sus diferentes áreas de conocimiento (Figura 3). Resultó relevante conocer que los términos proteínas, virus y adyuvantes compartieron posiciones centrales dentro del campo temático.

La centralidad y los estrechos vínculos que se establecieron entre dichos términos indica que muchos de los resultados originales divulgados en el periodo 2008-2012 se relacionaron en lo fundamental, aunque no de forma exclusiva, con la obtención de nuevos antígenos proteicos y peptídicos virales por diferentes vías, caracterización de la respuesta inmune tanto en animales dianas (aves, cerdos y bovinos) como en modelos animales, cepas vacunales en su mayoría virales y con los adyuvantes.

Por último se ha observado un incremento del interés por la búsqueda de nuevos y mejores adyuvantes, que sean baratos, estables, seguros, y estimuladores

10. Luo DY, Xue CY, Cao YC. Research progress and prospect of universal influenza vaccine. *Bing Du Xue Bao*. 2013;29(6):646-50.

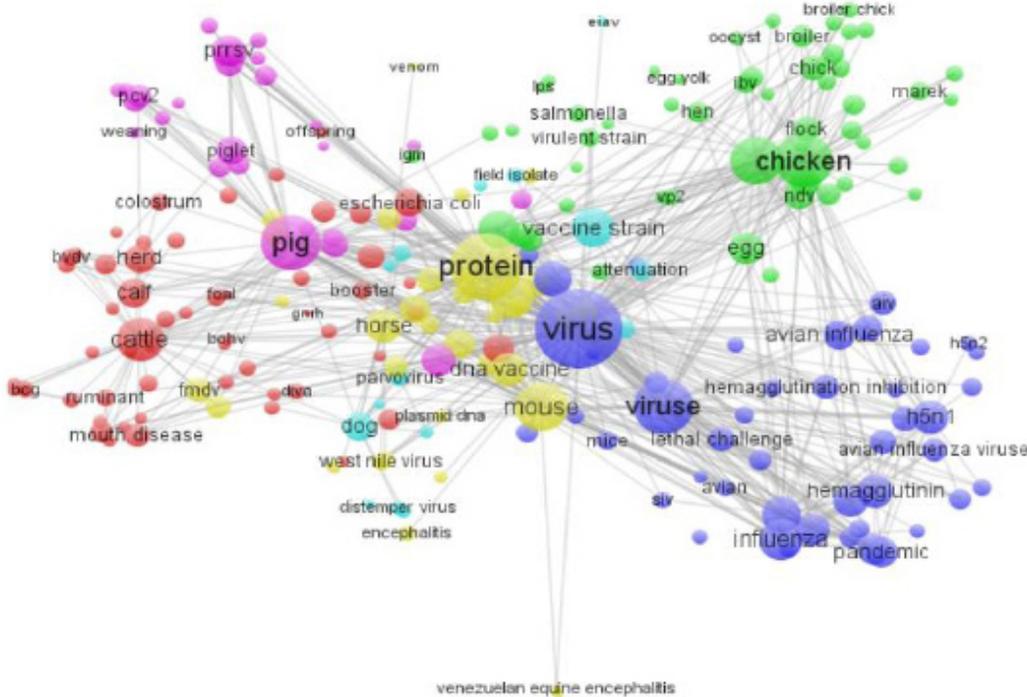


Figura 3. Interrelación temática en el área de vacunas veterinarias por especie animal, agente infeccioso y tecnología, construido a partir del título, el resumen y las palabras clave declarados en los artículos publicados durante el periodo 2008-2012, a partir de la base de datos Scopus. Diagrama generado con el programa VOSviewer versión 14.0, 2011. Cada color identifica un dominio diferente, el tamaño de cada nodo es relativo a su frecuencia de aparición, y tanto las líneas como su longitud representan la interacción entre términos y la frecuencia de co-ocurrencia en cada estudio (a menor distancia, mayor es la frecuencia de co-ocurrencia).

tanto de la inmunidad humoral como celular, que reducen cada vez más la utilización de antígenos en las formulaciones vacunales y el número de reinmunizaciones requeridas para proveer una inmunidad protectora. Otro de los incentivos que favorecen la ampliación de investigaciones en este tema es la capacidad de estos compuestos para ser incluidos en formulaciones vacunales que incrementen la respuesta inmune a nivel de mucosas, en el caso de enfermedades que tienen en ellas su puerta de entrada.

Entre los adyuvantes que actualmente se investigan con mucha intensidad en aves, cerdos y bovinos, están los del tipo Montanide [11]. No obstante, queda por demostrar, en la práctica clínica, que muchos de estos pueden igualar o superar al gel de hidróxido de aluminio y lograr la aprobación para su uso comercial.

Lo anterior sugiere primero, que las tecnologías clásicas de producción de vacunas veterinarias están fuertemente posicionadas en el área de investigación-desarrollo; segundo, que existe un enorme esfuerzo para mejorar las formulaciones vacunales clásicas no solo para adaptarlas a las nuevas condiciones epidemiológicas sino para favorecer el cumplimiento de la meta principal de toda vacunación contra enfermedades infecciosas: resistencia de larga duración luego de una inmunización; y tercero, la existencia de un esfuerzo internacional para mantenerlas como la mejor opción a corto y largo plazo para el control de enfermedades infecciosas.

De igual manera llamó la atención la emergencia de una tecnología que comparte fronteras comunes con las clásicas y las modernas, la tecnología DIVA (diferenciar entre animales infectados naturalmente y vacunados). Si bien es cierto que aún en la actualidad son pocos los productos de este tipo, hasta el momento ha demostrado solucionar el gran problema no resuelto por las clásicas: inducir en el animal diana una respuesta inmune vacunal exclusiva y diferente a la que produce la cepa salvaje. Esta tecnología tiene como atractivo adicional el poder diseñar vacunas a partir de tres estrategias posibles:

1. Marcador negativo o vacuna de delección: cuando hay ausencia de ciertos epítopes antigénicos que están presentes en el virus silvestre.
2. Marcador positivo extrínseco: cuando se incluye en la vacuna un epítipo inmunodominante diferente al del agente.
3. Marcador positivo intrínseco: cuando un epítipo se forma a partir del propio virus y, luego induce diferentes patrones de anticuerpos.

La tecnología DIVA posee además como fortaleza la especificidad y sensibilidad de la prueba diagnóstica que acompaña a la vacuna, y diferenciación entre anticuerpos vacunales y naturales en muestras de suero, plasma, mucosa o leche. Tales ventajas permiten reducir el número de animales que deben ser sacrificados de forma emergente por sospechas de padecer la enfermedad, facilitar la pesquisa masiva detectando de forma rápida la aparición de brotes y acortar el periodo necesario para demostrar la ausencia de la infección [12]. Por tales razones la tecnología DIVA es considerada como un logro sin precedente en la vacunología veterinaria, con profundas implicaciones éticas, ambientales, sociales, en el bienestar animal y en la seguridad alimentaria global.

Tabla 2. Compañías líderes y sus principales productos obtenidos con tecnología DIVA, identificadas en el periodo 2008-2012

Compañía	Producto	Enfermedad o diagnóstico
Merck	Porcilis®AD Begonia Porcilis® Pesti Bovilis® IBR Marker Inac.	Enfermedad de Aujeszky Fiebre Porcina Clásica Rinotraqueitis Infecciosa Bovina
Bayer	Bayovac® IBR- Marker vivum Bayovac® IBR – Marker inactivum	Rinotraqueitis Infecciosa Bovina
Pfizer	Risposal® IBR-Marker inactivatum	Rinotraqueitis infecciosa bovina
Boehringer Ingelheim	Svanovir® FMDV 3ABC-Ab Ingelvac® Aujeszky MLV Svanovir® PRVgE-Ab	Fiebre aftosa Enfermedad de Aujeszky Detección de Aujeszky
Merial	CEDIVAC®-FMD Ceditest® FMDV-NS ELISA	Fiebre aftosa Fiebre aftosa

Otros rasgos diferenciadores de esta tecnología respecto a las clásicas y modernas es que no se ha reportado su uso para la prevención de enfermedades bacterianas, las aves no constituyen por el momento una especie de interés, la vacuna siempre va acompañada con sistema diagnóstico, puede utilizarse en países libres de una enfermedad determinada y los centros líderes en la investigación-desarrollo de estos productos, no son los institutos de investigación o universidades, sino grandes compañías farmacéuticas a nivel mundial (Tabla 2). Entre las más destacadas en este campo se encuentran: Merck Animal Health (EE.UU.), Bayer Schering AG (Alemania), Pfizer Animal Health (EE.UU.), Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH (Alemania) y Merial Limited (EE.UU.). Este rasgo diferenciador puede estar influyendo en el acelerado introducción en la práctica clínica de estos productos, entendiéndose vacunas y sistemas de diagnóstico. Como excepción a esta generalidad se encuentra el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria-INTA (Argentina), entidad gubernamental que posee la patente de la vacuna marcada HVB-1gE, contra el herpesvirus bovino tipo 1, agente etiológico de la rinotraqueitis infecciosa, vulvovaginitis pustular infecciosa y balanopostitis pustular infecciosa, las cuales afectan a los bovinos de cualquier edad, silvestres o domésticos.

Vacunas virales aviares

Particularmente, dentro del área temática aves, el pollo de ceba es el modelo sobre el cual existen los mayores intereses investigativos, seguido por las gallinas ponedoras y los pavos. De igual manera todos poseen intensos vínculos con las enfermedades de Marek, Newcastle, Gumboro y la bronquitis infecciosa aviar. Las tecnologías rutinariamente empleadas en la producción de vacunas son las clásicas, las cuales han sido claves en los programas de control y prevención de muchas enfermedades a nivel internacional. Dichas formulaciones fueron desarrolladas para administrarse de forma oral, inyectable o *in ovo*. Las ventajas de la vacunación *in ovo* con respecto a las restantes vías de administración es que induce una respuesta inmune precoz y automatiza el proceso de vacunación, con la consiguiente disminución de errores y mano de obra [13-17].

11. Parker R, Deville S, Dupuis L, Bertrand F, Aucouturier J. Adjuvant formulation for veterinary vaccines: Montanide™ Gel safety profile. *Procedia Vaccinol.* 2009;1(1):140-7.

12. von Rosen T, Rangelova D, Nielsen J, Rasmussen TB, Uttenthal A. DIVA vaccine properties of the live chimeric pestivirus strain CP7_E2gif. *Vet Microbiol.* 2014;170(3-4):224-31.

13. Biggs PM, Nair V. The long view: 40 years of Marek's disease research and Avian Pathology. *Avian Pathol.* 2012;41(1):3-9.

14. Alexander DJ, Aldous EW, Fuller CM. The long view: a selective review of 40 years of Newcastle disease research. *Avian Pathol.* 2012;41(4):329-35.

15. León N, Icochea E, Gonzalez R, Perales R. Nivel de protección de una vacuna intermedia contra la enfermedad de Gumboro en aves de postura. *Rev Investig Vet Perú.* 2012;23(4):477-83.

16. Mahgoub HA, Bailey M, Kaiser P. An overview of infectious bursal disease. *Arch Virol.* 2012;157(11):2047-57.

17. Cook JK, Jackwood M, Jones RC. The long view: 40 years of infectious bronchitis research. *Avian Pathol.* 2012; 41(3):239-50.

Las debilidades de estas formulaciones varían según el caso, las actuales vacunas de Marek a pesar de ser muy eficaces (95 % de protección) aún en presencia de anticuerpos maternos, seguras, estables, de inmunidad duradera la mayoría de ellas son asociadas a células, costosas, y existen dificultades en su manipulación y administración [13]. Las vacunas de Newcastle elaboradas con virus vivo por ejemplo, pueden interferir con las vacunas contra otras enfermedades respiratorias, particularmente la bronquitis infecciosa. Cuando estas dos vacunas se suministran juntas, compiten por los mismos sitios receptores en la tráquea, lo que puede afectar el desarrollo de la inmunidad. Lo anterior resulta muy difícil de solucionar en caso de los pollos de engorde, pues su vida es muy corta [14]. En el caso de Gumboro las actuales vacunas formuladas a partir de la cepa 2512 protegen eficientemente a las aves de la enfermedad clínica; sin embargo, ocasionan daño bursal debido a la réplica del virus vacunal en la bolsa de Fabricio [15, 16].

Los ya mencionados problemas relacionados con las vacunas clásicas, de conjunto con las interferencias que producen estas con el diagnóstico, y las nuevas oportunidades que abren las nuevas técnicas de biología molecular, agilizaron aún más la apertura de nuevas líneas de investigación. En tal sentido sobresalen las relacionadas con la genómica y proteómica de cepas emergentes con grados variables de virulencia y nuevas estrategias de vacunación. También se incluyen los esfuerzos por obtener vacunas de ADN, vectorizadas, encapsuladas con nanopartículas, y genéticamente atenuadas, a las que les queda aún un largo camino por recorrer para ser autorizadas por las entidades reguladoras [13, 14, 16-21]. Sin embargo, ninguna de las nuevas opciones han conseguido igualar la protección conferida por vacunas convencionales para la enfermedad de Marek. Contrario a esto, las vacunas recombinantes (por ejemplo, las de Newcastle y Gumboro) parecen haber superado las desventajas de las clásicas, y no han causado efectos colaterales ni interferido con otras vacunas o con los anticuerpos maternos [19, 20].

Vacunas virales porcinas

En el caso particular de las vacunas destinadas a cerdos, se observó que los esfuerzos de investigación y desarrollo a nivel mundial estuvieron concentrados en los virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, los circovirus y la fiebre porcina clásica. La tecnología de producción de las vacunas comerciales asociada a estas enfermedades y a otras no mencionadas está centrada en lo fundamental en las vacunas clásicas. El uso de estos tipos de vacunas, al igual que en las aves, ha sido reconocido con un factor importante en el éxito por más de una década de los diferentes programas de control en la industria porcina a nivel mundial [22-25].

Los inconvenientes de las vacunas virales clásicas porcinas son las típicamente reportadas para este tipo de vacunas. Sin embargo, se desea particularizar en las inactivadas y vivas atenuadas disponibles contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino. Tal interés obedece a que las primeras pueden ser inadecuadas para su uso en hembras gestantes y verracos, en estos últimos debido a una posible eliminación

del virus vacunal en el semen. En el caso de las vacunas de virus vivos modificados, estas pueden persistir en animales vacunados y se ha descrito la transmisión potencial a animales no vacunados y la consiguiente enfermedad inducida por el virus vacunal. Por su parte, las vacunas vivas atenuadas contra la fiebre porcina clásica tienen entre sus debilidades la imposibilidad de distinguir serológicamente a los cerdos enfermos de los vacunados, el efecto teratogénico y que el virus continúa circulando en una bajo nivel en la población porcina vacunada [26].

Estas limitaciones se exacerban con el hecho de que durante los últimos años con la intensificación de la industria porcina han ocurrido cambios importantes en la virulencia, clínica y patogenia de muchos agentes infecciosos. Esta compleja situación se ha debido entre otros factores, a las variaciones genéticas en los agentes patógenos, modificaciones en la ecología microbiana de las granjas productoras, simultaneidad de infecciones, y aparición de formas atípicas e inaparentes de las enfermedades [26]. En este nuevo contexto se trabaja por desarrollar técnicas moleculares que resulten en nuevas generaciones de vacunas profilácticas, más seguras y efectivas, y que además puedan emplearse en vacunaciones emergentes.

Para enfrentar esta situación se han realizado muchos esfuerzos, en particular con el síndrome reproductivo y respiratorio porcino, obteniéndose resultados pre-clínicos satisfactorios (inmunogenicidad y protección inmunológica) con la vacuna ADN que coexpresa las glicoproteínas gp3 y gp5 correspondiente al genotipo I del virus [27]. En la lucha para controlar las afectaciones del virus de la fiebre porcina clásica en poblaciones susceptibles, durante los últimos 15 años se han obtenidos varios candidatos vacunales como son vacunas recombinantes quiméricas de delección, vacunas de ADN, de subunidades, sintéticas, vectoriales, entre otras. Muchas de ellas no cumplieron con las exigencias de las entidades reguladoras al evaluarse en animales, aunque indujeron una respuesta inmune contundente. La mayoría de las acciones continúan dirigidas hacia la glicoproteína E2, consolidándose de esta forma como el inmunógeno fundamental en este virus y componente crítico de las vacunas DIVA [28-30].

En el caso del circovirus destacan los resultados experimentales con las vacunas de subunidad a partir del serotipo 2 y las quiméricas formuladas con serotipo 1-2a y administradas por las vías intramuscular y oral [31, 32]. Contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino por su parte, se destacan los recientes resultados obtenidos con las vacunas recombinantes, de ADN, de subunidad producidas en organismos vegetales, teniendo como ventaja adicional la posibilidad de administrarse en algunos casos por vía mucosal [33, 34]. No obstante, a pesar de haber avanzado mucho en estas enfermedades, puede decirse que la búsqueda de la mejor vacuna para prevenir de forma segura estas enfermedades en estos nuevos tiempos, aún está en fase de investigación. En tal sentido se requieren de vacunas que sean capaces de eliminar la infección por PCV2, y que el virus no se haga detectable de nuevo cuando se interrumpa la vacunación.

18. Zhang X, Wu Y, Huang Y, Liu X. Protection conferred by a recombinant Marek's disease virus that expresses the spike protein from infectious bronchitis virus in specific pathogen-free chicken. *Virol J.* 2012;9:85-91.

19. Zhao K, Chen G, Shi XM, Gao TT, Li W, Zhao Y, *et al.* Preparation and efficacy of a live newcastle disease virus vaccine encapsulated in chitosan nanoparticles. *PLoS One.* 2012;7(12):e53314.

20. Perozo F, Villegas P, Mavárez Y, Fernández R, Cruz J. Eficacia de un herpesvirus de pavo recombinante expresando la proteína vp2 del virus de la enfermedad de Gumboro ante un desafío experimental. *Rev Cient* 2010;20(2): 132-137.

21. Britton P, Armesto M, Cavanagh D, Keep S. Modification of the avian coronavirus infectious bronchitis virus for vaccine development. *Bioeng Bugs.* 2012;3(2):114-9.

22. Zhai SL, Chen SN, Xu ZH, Tang MH, Wang FG, Li XJ, *et al.* Porcine circovirus type 2 in China: an update on and insights to its prevalence and control. *Virol J.* 2014;11:88.

23. Yang K, Li W, Niu H, Yan W, Liu X, Wang Y, *et al.* Efficacy of single dose of an inactivated porcine circovirus type 2 (PCV2) whole-virus vaccine with oil adjuvant in piglets. *Acta Vet Scand.* 2012;54:67.

24. Lee JA, Kwon B, Osorio FA, Pattnaik AK, Lee NH, Lee SW, *et al.* Protective humoral immune response induced by an inactivated porcine reproductive and respiratory syndrome virus expressing the hypo-glycosylated glycoprotein 5. *Vaccine.* 2014;32(29):3617-22.

25. Dortmans JC, Loeffen WL, Weerdmeester K, van der Poel WH, de Bruin MG. Efficacy of intradermally administered E2 subunit vaccines in reducing horizontal transmission of classical swine fever virus. *Vaccine.* 2008;26(9):1235-42.

26. Blome S, Gabriel C, Beer M. Possibilities and limitations in veterinary vaccine development using the example of classical swine fever. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2013;126(11-12):481-90.

27. Ren JQ, Sun WC, Lu HJ, Wen SB, Jing J, Yan FL, *et al.* Construction and immunogenicity of a DNA vaccine coexpressing GP3 and GP5 of genotype-I porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *BMC Vet Res.* 2014;10(1):128.

28. Wang C, Sun Y, Qiu H. Progress in new-type vaccines against classical swine fever. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2013;29(7):880-90.

29. Beer M, Reimann I, Hoffmann B, Depner K. Novel marker vaccines against classical swine fever. *Vaccine.* 2007;25(30):5665-70.

30. Tignon M, Kulcsar G, Haegeman A, Barna T, Fabian K, Levai R, *et al.* Classical swine fever: comparison of oronasal immunisation with CP7E2alf marker and C-strain vaccines in domestic pigs. *Vet Microbiol.* 2010;142(1-2):59-68.

31. Opriessnig T, Gomes-Neto JC, Hemmann M, Shen HG, Beach NM, Huang Y, *et al.* An experimental live chimeric porcine circovirus 1-2a vaccine decreases porcine circovirus 2b viremia when administered intramuscularly or orally in a porcine circovirus 2b and porcine reproductive and respiratory syndrome virus dual-challenge model. *Microbiol Immunol.* 2011;55(12):863-73.

La enfermedad de Aujeszky merece una mención aparte por el número de vacunas DIVA presente en mercado, y por ser una de las primeras vacunas de este tipo aprobadas para su uso en Europa. Una de las causas que pudieron haber influido en ello es la capacidad del virus de afectar a muchos mamíferos incluyendo los de interés económico (porcinos, bovinos, conejos), domésticos (perros, gatos) y de vida libre (jabalí, zorros, visones). La mayoría de estos tipos de vacunas se basan en las cepas NIA-3 o Bartha-K61, ambas portadoras de la delección del gen que codifica la glicoproteína E, lo cual permite obtener una vacuna vírica viva atenuada y al mismo tiempo protege contra los signos clínicos. Lo anterior logra reducir considerablemente el nivel de excreción vírica, hace más segura a la vacuna y permite diferenciar entre cerdos vacunados e infectados, aspectos no logrados por las vacunas vivas [35, 36].

Vacunas virales bovinas

El primer elemento que destaca en esta especie es la representatividad de los estudios vinculados a la obtención de vacunas contra las garrapatas. Esta atipicidad se debe a que estos ectoparásitos hematófagos, además de producir debilitamiento, graves afectaciones productivas y muerte del huésped, son vectores que transmiten enfermedades como la babesiosis y la anaplasmosis. Otros factores que favorecieron el alto número de investigaciones y publicaciones sobre inmunoprofilaxis en garrapatas fueron los altos costos de los acaricidas químicos, su elevada toxicidad tanto para el animal como para el medio ambiente, y los problemas asociados a su almacenamiento. El interés científico se dirigió, en lo fundamental, a la identificación y caracterización de proteínas antigénicas o antígenos ocultos presentes en el sistema digestivo de estos parásitos, con capacidad para inducir protección segura y duradera en el animal vacunado [37-39].

En relación a los virus más estudiados, se detectó que existe un enorme interés mundial por los de la fiebre aftosa, la diarrea viral bovina y la enfermedad de la lengua azul. Resultaron reiterativas las declaraciones sobre la efectividad de las vacunas inactivadas y vivas atenuadas en los diferentes programas nacionales para el control a largo plazo de estas enfermedades [40-45]. No obstante, las actuales formulaciones vacunales poseen debilidades, que en el caso de la fiebre aftosa están dadas por la existencia de diferentes cepas del virus que no proporcionan inmunidad cruzada entre ellas (serotipos O, A, C, SAT 1, SAT 2, SAT 3 y Asia 1, con más de 60 cepas dentro de estos serotipos). Esto se debe a que muchas de estas cepas contienen virus vivos atenuados, cuyo uso está prohibido en estos países, y a la imposibilidad de detectar entre un animal infectado de los expuestos a la vacuna. En este contexto tan complejo se produjeron nuevos avances que permitieron profundizar en el conocimiento sobre la estructura del virus y desarrollar vacunas de subunidades, sintéticas, de ADN y las DIVA basadas en las proteínas SPs y NSPs [46-50]. La tecnología DIVA se muestra como la variante más promisoría en un futuro inmediato, a pesar de que sus resultados aún no son del todo consistentes.

En el caso de la diarrea viral bovina es importante insistir en que no existe una vacuna estándar, pero se dispone de varias preparaciones comerciales producidas por

tecnologías clásicas con ciertas debilidades. Además, con independencia de las limitaciones tecnológicas inherentes, la vacuna de virus vivo produce inmunosupresión y no es recomendable su administración al ganado gestante por la inducción de infecciones persistentes, fundamentalmente en el feto [51]. El empleo de compuestos no estructurales en vacunas inactivadas pudiera contribuir a solventar este problema [52].

Las vacunas vivas atenuadas contra la enfermedad de la lengua azul tienen como inconvenientes la inducción de muerte embrionaria con reabsorción de los embriones, la muerte fetal y las malformaciones. Muchos países no aprueban su uso por contener varios serotipos que pueden causar reversión del fenotipo de la cepa vacunal a virulento y facilitar su posterior transmisión por vectores. Las vacunas inactivadas contra este virus suelen contener pocos serotipos en su formulación, lo cual reduce su espectro protector [53]. Estas dificultades han estimulado el interés en desarrollar mejores vacunas, más seguras y eficaces, que induzcan inmunidad cruzada y con capacidad de diagnóstico diferencial. Se ha desarrollado a tal efecto una amplia variedad de prototipos que incluyen las vacunas recombinantes, las cuales potencialmente pueden generar protección cruzada contra múltiples serotipos, pero aún sin resultados de campo categóricos [54].

Mención aparte merecen las enfermedades reemergentes que afectan a esta especie y que son de creciente interés por la vacunología veterinaria; tal es caso de la rinotraqueitis infecciosa bovina causada por el herpesvirus bovino tipo 1. En tal sentido sobresalen los esfuerzos por mejorar las vacunas atenuadas, o las inactivadas mono o polivalentes, y su administración por diferentes vías [55]. Existen en el mercado vacunas de tecnologías tradicionales contra el rinotraqueitis infecciosa bovina, que se emplean en muchos países en sus distintas variantes: virus vivo modificado o inactivado, mono o polivalente. Su uso depende de la capacidad del producto de inducir inmunogenicidad, la efectividad de la vacuna para reducir las manifestaciones clínicas y en consecuencia las pérdidas económicas, aunque no logran proteger completamente de la infección. Adicionalmente, las vacunas vivas atenuadas pueden inducir abortos y la latencia de la cepa vacunal de por vida en el animal vacunado, con su reactivación potencial tras la inmunosupresión con corticoides, lo que genera reinfecciones con la cepa vacunal.

Tales limitaciones impulsaron la investigación de alternativas centradas en nuevos antígenos vacunales como la glicoproteína D y E, combinados con diferentes vías de administración, entre ellas la vacuna recombinante administrada por vía mucosal [56], las vacunas de ADN [57] y las que emplean tecnología DIVA.

Sobre esta última tecnología, es importante mencionar que ha sido una de las alternativas más utilizadas en los planes de vacunación y erradicación de la enfermedad, siempre acompañados del empleo de pruebas serológicas. Existen varios productos basados en ella en el mercado, formulados a partir de cepas del virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina tipo 1, algunos de ellos adyuvados en hidróxido de aluminio. Actualmente, la estrategia más aceptada internacionalmente para obtener vacunas con

32. Feng H, Blanco G, Segales J, Sibila M. Can Porcine circovirus type 2 (PCV2) infection be eradicated by mass vaccination? *Vet Microbiol.* 2014;172(1-2):92-9.

33. Huang YW, Meng XJ. Novel strategies and approaches to develop the next generation of vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Virus Res.* 2010;154(1-2):141-9.

34. Renukaradhya GJ, Dwivedi V, Manickam C, Binjawadagi B, Benfield D. Mucosal vaccines to prevent porcine reproductive and respiratory syndrome: a new perspective. *Anim Health Res Rev.* 2012;13(1):21-37.

35. Wang CH, Yuan J, Qin HY, Luo Y, Cong X, Li Y, et al. A novel gE-deleted pseudorabies virus (PRV) provides rapid and complete protection from lethal challenge with the PRV variant emerging in Bartha-K61-vaccinated swine population in China. *Vaccine.* 2014;32(27):3379-85.

36. Kong H, Zhang K, Liu Y, Shang Y, Wu B, Liu X. Attenuated live vaccine (Bartha-K16) caused pseudorabies (Aujeszky's disease) in sheep. *Vet Res Commun.* 2013;37(4):329-32.

37. Almazan C, Moreno-Cantu O, Moreno-Cid JA, Galindo RC, Canales M, Villar M, et al. Control of tick infestations in cattle vaccinated with bacterial membranes containing surface-exposed tick protective antigens. *Vaccine.* 2012;30(2):265-72.

38. Carreon D, de la Lastra JM, Almazan C, Canales M, Ruiz-Fons F, Boadella M, et al. Vaccination with BM86, subolesin and akirin protective antigens for the control of tick infestations in white tailed deer and red deer. *Vaccine.* 2012;30(2):273-9.

39. Guerrero FD, Miller RJ, Perez de Leon AA. Cattle tick vaccines: many candidate antigens, but will a commercially viable product emerge? *Int J Parasitol.* 2012;42(5):421-7.

40. Nagendrakumar SB, Srinivasan VA, Madhanmohan M, Yuvaraj S, Parida S, Di Nardo A, et al. Evaluation of cross-protection between O1 Manisa and O1 Campos in cattle vaccinated with foot-and-mouth disease virus vaccine incorporating different payloads of inactivated O1 Manisa antigen. *Vaccine.* 2011;29(10):1906-12.

41. Gonzalez AM, Arnaiz I, Yus E, Eiras C, Sanjuan M, Dieguez FJ. Evaluation of long-term antibody responses to two inactivated bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccines. *Vet J.* 2014;199(3):424-8.

42. Charleston B. Eradicating bovine viral diarrhoea virus. *Vet Rec.* 2013;172(25):659-60.

43. Zientara S, Sanchez-Vizcaino JM. Control of bluetongue in Europe. *Vet Microbiol.* 2013;165(1-2):33-7.

44. Hasler B, Howe KS, Di Labio E, Schermer H, Stark KD. Economic evaluation of the surveillance and intervention programme for bluetongue virus serotype 8 in Switzerland. *Prev Vet Med.* 2012;103(2-3):93-111.

45. Batten CA, Edwards L, Oura CA. Evaluation of the humoral immune responses in adult cattle and sheep, 4 and 2.5 years post-vaccination with a bluetongue serotype 8 inactivated vaccine. *Vaccine.* 2013;31(37):3783-5.

46. Jamal SM, Belsham GJ. Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Vet Res.* 2013;44:116.

tecnología DIVA es la delección del gen de la glicoproteína E, donde los animales infectados naturalmente presentan anticuerpos contra dicha glicoproteína, mientras que los individuos vacunados no lo hacen. Esta delección facilita además la generación de las vacunas vivas atenuadas, y puede aplicarse tanto en animales de interés económico como silvestres. De igual manera, tiene la ventaja adicional de poderse re-excretar a través de secreciones nasales luego de una reactivación, lo que proporciona candidatos vacunales más útiles al facilitar el establecimiento de una inmunidad de hato [58].

Los resultados demostraron que su uso reduce la excreción del virus después de la reactivación e induce inmunidad temprana cuando se administra por vía intranasal. Sin embargo, estudios recientes evidenciaron que la infección nasal con una cepa vacunal gE negativa y una cepa silvestre del virus puede generar cepas recombinantes, las cuales poseen *in vitro* una virulencia inferior a las cepas silvestres, pero mayor que las cepas parentales *in vivo*. De esta manera, se confirma que los fenómenos de recombinación pueden restaurar la virulencia de las cepas vacunales gE negativas y dificultar la aplicación de este tipo de vacunas en campo, o en zonas de alta circulación de cepas silvestres [59].

Otro ejemplo que puede utilizarse para demostrar el papel que puede representar la tecnología DIVA en el logro de 'una sola salud', es el caso del virus de la enfermedad denominada fiebre del valle del Rift. Esta enfermedad vectorial afecta a rumiantes y humanos por igual, su agente causal se clasifica como patógeno prioritario (categoría A) y como re-emergente en África y Medio Oriente [59]. Si bien es cierto que las actuales vacunas inactivadas y vivas atenuadas obtenidas a partir de las cepas MP-12 y clon 13 son inmunogénicas y protectivas en los bovinos vacunados, tienen el gran inconveniente de requerir revacunación hasta tres veces, provocar abortos, malformaciones, hepatotoxicidad y necrosis. Estas y otras inconveniencias son debilidades que obligan a buscar nuevos candidatos vacunales que la superen o que constituyan nuevas alternativas [60, 61].

La variante más avanzada y promisoriosa parece ser la de la vacuna DIVA (delección de los genes que codifican para las proteínas NSm y NSs), que demostró inmunogenicidad diferenciante en ratas e inocuidad incluso en animales gestantes, lo cual parece cumplir con todos los requerimientos exigidos. Tales avances no significan que este sea el único camino para superar las debilidades de las vacunas clásicas.

Se trabaja intensamente en el desarrollo de nuevas formulaciones, en las cuales se incluyen emulsiones de fase aceitosa continua (agua-aceite) como adjuvante, vacunas vectorizadas a partir de los virus de Newcastle y de la viruela con genes Gc y Gn codificantes de glicoproteínas estructurales, vacunas de subunidad y recombinantes [62-65].

Conclusiones

El análisis detallado de los artículos relacionados con la vacunología veterinaria publicados entre 2008 y 2012 e indizados en Scopus, permite apreciar un optimismo renovado sobre las tecnologías clásicas de producción de vacunas, a pesar de los adelantos en materia de ingeniería genética y biotecnología. Dados los éxitos sanitarios alcanzados por estas, se prevé su predominio inmediato en el mercado. Las posibles causas de este comportamiento radican en su reconocida efectividad y seguridad, bajos costos de investigación y desarrollo, mejores balances costo-beneficio y disponibilidad de infraestructura productiva para enfrentar las mejoras tecnológicas futuras en materia de adyuvantes y antígenos vacunales.

Por otro lado las oportunidades que las técnicas de ADN proporcionan para obtener vacunas parecen ser, al menos por ahora, poco asequibles para el productor, y por tanto, poco prácticas. Esto se debe, entre otros factores, a los altos costos por vacunación y a mayores exigencias para la obtención de registros sanitarios, pues existen pocas experiencias de uso.

A su vez, la tecnología DIVA y sus respectivos sistemas de diagnóstico tendrán en los próximos años importantes retos para su desarrollo y registro. Tienen a su favor respecto a las demás tecnologías de producción, que no solo pueden prevenir y controlar enfermedades de alta incidencia de forma segura y efectiva, sino además evitar el sacrificio innecesario de los animales no infectados, y controlar la re-emergencia de enfermedades que se hayan declarado erradicadas.

Agradecimientos

A María de los Reyes Bermúdez, de la Biblioteca Virtual Agropecuaria de la FAO en Cuba y a Omaidía María Medina Alamo, especialista de la Dirección de Investigación y Desarrollo, perteneciente al Grupo Empresarial Labiofam, por sus respectivos aportes a este trabajo. También a Ernesto Galbán Rodríguez de la editorial *Elfos Scientiae* por la revisión crítica del manuscrito.

47. Smith MT, Bennett AM, Grubman MJ, Bundy BC. Foot-and-mouth disease: technical and political challenges to eradication. *Vaccine*. 2014;32(31):3902-8.

48. Yang B, Yang F, Wang SH, Zhang Y, Cao WJ, Yin H, *et al.* Advances in reverse genetics-based vaccines of foot and mouth disease. *Bing Du Xue Bao*. 2014;30(2):213-20.

49. Fu Y, Cao Y, Sun P, Bao H, Bai X, Li P, *et al.* Development of a dot immunoblot method for differentiation of animals infected with foot-and-mouth disease virus from vaccinated animals using non-structural proteins expressed prokaryotically. *J Virol Methods*. 2011;171(1):234-40.

50. Uddowla S, Hollister J, Pacheco JM, Rodríguez LL, Rieder E. A safe foot-and-mouth disease vaccine platform with two negative markers for differentiating infected from vaccinated animals. *J Virol*. 2012;86(21):11675-85.

51. Palomares RA, Marley SM, Givens MD, Gallardo RA, Brock KV. Bovine viral diarrhoea virus fetal persistent infection after immunization with a contaminated modified-live virus vaccine. *Theriogenology*. 2013;79(8):1184-95.

52. Alvarez M, Donate J, Makoschey B. Antibody responses against non-structural protein 3 of bovine viral diarrhoea virus in milk and serum samples from animals immunised with an inactivated vaccine. *Vet J*. 2012;191(3):371-6.

53. Oura CA, Edwards L, Batten CA. Evaluation of the humoral immune response in adult dairy cattle three years after vaccination with a bluetongue serotype 8 inactivated vaccine. *Vaccine*. 2012;30(2):112-5.

54. Calvo-Pinilla E, Castillo-Olivares J, Jabbar T, Ortega J, de la Poza F, Marín-López A. Recombinant vaccines against bluetongue virus. *Virus Res*. 2014;182:78-86.

55. Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, Patra PH. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) - a re-emerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis. *Vet Q*. 2013;33(2):68-81.

56. Kumar P, Ayalew LE, Godson DL, Gaba A, Babiuk LA, Tikoo SK. Mucosal immunization of calves with recombinant bovine adenovirus-3 coexpressing truncated form of bovine herpesvirus-1 gD and bovine IL-6. *Vaccine*. 2014;32(26):3300-6.
57. Mackenzie-Dyck S, Kovacs-Nolan J, Snider M, Babiuk LA, van Drunen Littel-van den Hurk S. Inclusion of the bovine neutrophil Beta-defensin 3 with glycoprotein D of bovine herpesvirus 1 in a DNA vaccine modulates immune responses of mice and cattle. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(4):463-77.
58. El-Kholy AA, Rady DI, Abdou ER, Elseafy MM, Abdelrahman KA, Soliman H. Construction, characterization and immunogenicity of a glycoprotein E negative bovine herpesvirus-1 Egyptian strain "Abu-Hammad". *J Virol Methods*. 2013;194(1-2):74-81.
59. Kortekaas J. One Health approach to Rift Valley fever vaccine development. *Antiviral Res*. 2014;106:24-32.
60. Wilson WC, Bawa B, Drolet BS, Lehiy C, Faburay B, Jaspersen DC, *et al.* Evaluation of lamb and calf responses to Rift Valley fever MP-12 vaccination. *Vet Microbiol*. 2014;172(1-2):44-50.
61. Indran SV, Ikegami T. Novel approaches to develop Rift Valley fever vaccines. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:131.
62. Bird BH, Maartens LH, Campbell S, Erasmus BJ, Erickson BR, Dodd KA, *et al.* Rift Valley fever virus vaccine lacking the NSs and NSm genes is safe, nonteratogenic, and confers protection from viremia, pyrexia, and abortion following challenge in adult and pregnant sheep. *J Virol*. 2011;85(24):12901-9.
63. Lihoradova O, Ikegami T. Countermeasure development for Rift Valley fever: deletion, modification or targeting of major virulence factor. *Future Virol*. 2014;9(1):27-39.
64. Kortekaas J, Antonis AF, Kant J, Vloet RP, Vogel A, Oreshkova N, *et al.* Efficacy of three candidate Rift Valley fever vaccines in sheep. *Vaccine*. 2012;30(23):3423-9.
65. Weingartl HM, Nfon CK, Zhang S, Marszal P, Wilson WC, Morrill JC, *et al.* Efficacy of a recombinant Rift Valley fever virus MP-12 with NSm deletion as a vaccine candidate in sheep. *Vaccine*. 2014;32(20):2345-9.

Recibido en abril de 2014.

Aprobado en julio de 2014.