



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y  
PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO INESPECÍFICO DE LA  
VACUNACIÓN CON *M. bovis* BCG EN INDICADORES  
PRODUCTIVOS Y SANITARIOS DEL GANADO LECHERO**

**Catalina Andrea Contreras Cortés**

Proyecto de Memoria para optar al  
Título Profesional de Médico  
Veterinario.  
Departamento de Medicina  
Preventiva.

PROFESOR GUÍA: Patricio Iván Retamal Merino.  
Universidad de Chile

Financiamiento: Fondecyt 1221818

SANTIAGO, CHILE  
2023



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y  
PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO INESPECÍFICO DE LA  
VACUNACIÓN CON *M. bovis* BCG EN INDICADORES  
PRODUCTIVOS Y SANITARIOS DEL GANADO LECHERO**

**Catalina Andrea Contreras Cortés**

Proyecto de Memoria para optar al  
Título Profesional de Médico  
Veterinario.  
Departamento de Medicina  
Preventiva.

Nota Final: \_\_\_\_\_

Profesor Guía: Dr. Patricio Retamal      Firma: \_\_\_\_\_

Profesor Corrector: Dr. Pedro Ábalos      Firma: \_\_\_\_\_

Profesor Corrector: Dr. Mario Duchens      Firma: \_\_\_\_\_

SANTIAGO, CHILE

2023

## **AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia, quiero agradecer a mis padres, ya que sin ellos no hubiera podido estar donde me encuentro hoy en día. Gracias por darme la oportunidad de estudiar lo que siempre quise y confiar diariamente en mí dándome su apoyo y amor incondicional, por criarme para ser quien me siento orgullosa de ser. A mi hermana, que siempre estuvo preocupada de mí y mi bienestar, que me calmó y me dio ánimos cuando más lo necesité y siempre, de una u otra forma, me hizo sentir que estaría para lo que necesitara.

Agradecer a mi pareja, quien me escuchó, me hizo sentir segura de mis decisiones, me dio todo su cariño, apoyo y amor durante este tiempo y siempre me motivó a seguir para cumplir mis metas.

Agradezco también a mi profesor guía Dr. Patricio Retamal, por haberme dado la oportunidad de trabajar en este proyecto, por su constante confianza en mí y por siempre estar con una sonrisa en nuestras reuniones, escuchar todas las dudas que tuve durante este proceso y responderlas siempre de la mejor manera.

A quienes me ayudaron en la realización de mi memoria. Mi cuñado, Rodrigo Fuentes, quien además de entregarme apoyo emocional, me explicó con paciencia y voluntad cada vez que tuve dudas respecto al manejo de la plataforma Excel. También, al Dr. Raúl Alegría, por darse los tiempos de agendar reuniones y explicarme lo que necesitara sobre bioestadística. Al Dr. Mario Duchens, por recibirme en su oficina y brindarme información para que mi trabajo estuviera realizado de la mejor manera posible. Al Dr. Pedro Ábalos, por participar en mis ensayos y darme sus sugerencias.

A todos mis amigos de la universidad, que diariamente pasamos momentos inolvidables haciendo esta experiencia de estudiar en Favet más amena, llena de risas diariamente. Confío en que todos seremos excelentes profesionales.

Finalmente, a mis compañeros de laboratorio y proyecto, ya que sin ellos este proceso no lo recordaría con tanto cariño, agradezco su simpatía durante cada salida a terreno y el apoyo que se entrega entre colegas y futuros colegas.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	4
<b>Tuberculosis bovina</b> .....	4
<b>Tuberculosis bovina en Chile</b> .....	4
<b>Tuberculosis en humanos</b> .....	5
<b>Vacunación con BCG</b> .....	5
<b>Efectos heterólogos de BCG</b> .....	7
<b>HIPÓTESIS</b> .....	8
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	8
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	8
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	9
<b>Zona de estudio</b> .....	9
<b>Recolección de información</b> .....	9
<b>Individuos de estudio</b> .....	10
<b>Análisis de datos</b> .....	11
<b>RESULTADOS</b> .....	14
<b>1. Producción acumulada a los 100 y 180 días</b> .....	14
<b>2. Recuento de células somáticas</b> .....	14
<b>3. Estudio de patologías</b> .....	14
<b>DISCUSIÓN</b> .....	17
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	21
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	22
<b>ANEXOS</b> .....	25

## **RESUMEN**

La tuberculosis bovina (TBb), es una patología que impacta negativamente en diferentes ámbitos, tanto a la economía por la pérdida de animales y productos, así como también a la salud pública por su riesgo zoonótico. En Chile está catalogada como presente por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), el cual desde el año 2011 ha implementado el programa nacional de control y erradicación de la enfermedad. Dentro de estas medidas, la nueva innovación realizada a partir del año 2017 es la implementación de la vacuna BCG en el ganado lechero en la Región Metropolitana, en donde se evidenciaron resultados significativos beneficiosos contra la infección de TBb. En humanos se han evidenciado efectos heterólogos de esta vacuna como la reducción de la mortalidad infantil o su uso como tratamiento alternativo de patologías no específicas, es por este motivo que en este estudio el objetivo fue determinar el efecto inespecífico de la vacunación con *M. bovis* BCG en indicadores productivos y sanitarios del ganado lechero, para lo cual se analizaron los datos de hembras de diferentes razas de un predio lechero de la provincia de Talagante que fueron vacunadas anteriormente con BCG y demostraron eficacia de la vacuna contra la TBb.

Se realizaron análisis de producción láctea no evidenciándose diferencias entre grupos. Al momento de realizar el análisis de recuento de células somáticas (RCS), sí se demostró que, al menos en una de las razas de estudio, hubo un menor promedio de RCS en el grupo BCG ( $p=0,03$ ). Agregado a esto, también se evidenciaron efectos favorables a nivel de presentación de mastitis clínicas siendo menos frecuentes en el grupo vacunado ( $p=0,04$ ). Por lo tanto, es posible confirmar que la vacunación de terneras con la cepa BCG presenta efectos inespecíficos a nivel sanitario, y que es importante tener en cuenta los diferentes factores que pueden estar afectando a la presentación de estos efectos, así como considerar seguir realizando estudios sobre los beneficios económicos y de bienestar animal al mejorar la salud del rebaño al utilizar la vacuna BCG.

**Palabras claves:** Tuberculosis, BCG, Efectos heterólogos.

## **ABSTRACT**

Bovine tuberculosis (TBb) is a pathology that has a negative impact in different areas such as economically due to the loss of animals and products, as well as public health due to its zoonotic risk. In Chile it is cataloged as present by Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), which since 2011 has implemented different measures for the control and eradication of this disease. Within these measures, the innovation carried out since 2017 is the implementation of the BCG vaccine in dairy cattle in the Metropolitan Region, in which significant beneficial results against TBb infection were evidenced. In humans, heterologous effects of this vaccine have been shown, including the reduction of infant mortality or its use as an alternative treatment for non-specific pathologies. For this reason, in this study the objective was to determine the non-specific effect of BCG vaccination on productive and health indicators of dairy cattle. For this purpose, we analyzed data from females of different breeds from a dairy farm in the province of Talagante, that had been vaccinated with BCG and showed efficacy of the TBb vaccine.

The analysis of milk production did not show differential effects between groups. However, it was determined that the somatic cell count (SCC) in one of the breeds under study, showed a lower average count in the BCG group ( $p=0.03$ ). In addition, favorable effects were also evidenced with the clinical mastitis presentation, which was significantly less frequent in the vaccinated group ( $p=0.04$ ). Therefore, it is possible to suggest that BCG elicits non-specific effects at the health level, and that it is important to consider the different factors that may be affecting the presentation of these effects, as well as to consider further studies on the economic and animal well-being benefits, by improving herd health using BCG vaccination.

**Keywords:** Tuberculosis, BCG, Heterologous effects.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis bovina es una patología infectocontagiosa crónica principalmente producida por *Mycobacterium bovis*. Su distribución es mundial y es de carácter zoonótico, por lo que ocasiona grandes pérdidas económicas a los productores que presentan la patología en sus planteles ya sea por la pérdida de productos o la eliminación de sus animales. Se describe principalmente en el ganado lechero, pero puede estar presente en ganado de carne e incluso afectar a otro tipo de especies domésticas o silvestres.

La presentación en humanos es producida principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* y se concentra principalmente en países de bajos ingresos económicos y altas tasas de desnutrición. Sin embargo, se describe como una patología presente a nivel mundial y es considerada la segunda causa de muerte por agentes infecciosos. A pesar de esto, su incidencia ha ido en disminución gracias a los diferentes programas de control de la tuberculosis.

El uso de la vacuna BCG para el control de la tuberculosis humana ha sido utilizado por varios años en diferentes partes del mundo para otorgar prevención y protección contra *M. tuberculosis*. Además de mostrar efectos positivos para la prevención de la tuberculosis, ha mostrado diversos efectos inespecíficos o heterólogos en la población incluyendo una reducción en la mortalidad infantil y un potencial como tratamiento alternativo o adjunto de otras patologías.

La Universidad de Chile en conjunto con el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) desde el año 2017 comenzaron a implementar esta vacuna en diferentes lecherías de la zona central del país, obteniendo resultados favorables en la eficacia contra la tuberculosis bovina y, evidenciando además una disminución en la mortalidad de terneras junto a una mejora en los parámetros productivos de las hembras bovinas.

Por lo anteriormente mencionado, en el siguiente estudio se espera determinar el efecto inespecífico de la vacunación con *M. bovis* BCG sobre parámetros productivos y sanitarios del ganado lechero durante la primera lactancia de los animales post-vacunación.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **Tuberculosis bovina**

La tuberculosis bovina (TBb) es una patología infectocontagiosa crónica causada por *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), un bacilo Gram positivo que forma parte del Complejo Tuberculosis el cual afecta a diferentes especies de animales, incluyendo al humano, por lo que se considera una enfermedad zoonótica (SAG, 2020). Esto la transforma como un problema para la salud pública y se considera de importancia bajo el concepto de ‘Una Salud’ por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Blanco *et al.*, 2020).

La transmisión de esta patología puede tener diferentes vías, pues la bacteria puede encontrarse en secreciones respiratorias, leche, orina, heces o exudado de linfonodos afectados, siendo la inhalación la principal forma de transmisión (Spickler, 2019). Dentro del hospedero, la micobacteria reside y replica en macrófagos, los cuales responden a través de diferentes mecanismos, como la producción de quimioquinas y citoquinas, para eliminar la infección (Blanco *et al.*, 2020). Los animales infectados pueden demorar meses en la presentación de signos e incluso pueden no presentar signos clínicos, pero se mantienen latentemente infectados siendo diseminadores de la enfermedad. Dentro de los signos más comunes se encuentran la pérdida progresiva en el peso, inapetencia, debilidad, linfadenopatía, fiebre fluctuante y compromiso respiratorio con tos húmeda. Además de esto, al examen *postmortem* se pueden encontrar lesiones granulomatosas en el sitio donde se instauró la infección, siendo lo más característico de esta patología (Spickler, 2019).

Se estima que el costo anual de la tuberculosis bovina, a nivel mundial es de 3000 millones de dólares, además de las grandes pérdidas económicas que implica tener animales positivos por el sacrificio, la restricción de movimiento de animales y la baja en la venta de la leche (Caminiti *et al.*, 2016; Buddle *et al.*, 2018; Marais *et al.*, 2018).

### **Tuberculosis bovina en Chile**

En Chile la tuberculosis bovina está catalogada como ‘presente’ por el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), y es una patología de notificación obligatoria a este mismo y a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), pues causa grandes pérdidas económicas y productivas que afectan el comercio internacional y la salud pública. (SAG, 2019).

Desde el año 2011 se comenzó a implementar el ‘Plan Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina’ a cargo del SAG, el cual contiene diferentes medidas, tales como vigilancia activa en plantales con pruebas de tuberculina periódicas y vigilancia pasiva en plantas faenadoras. Aquellos predios que son libres de la enfermedad reciben una compensación económica en la venta de la leche a plantas lecheras, sin embargo, no hay compensación por eliminación de animales, lo cual se vuelve una dificultad al momento de la aplicación de la estrategia de diagnóstico y eliminación (SAG, 2011; Retamal *et al.*, 2021).

Además, este plan implementó una zonificación del país para la distinción epidemiológica de la enfermedad, definiéndose 3 zonas epidemiológicas actualmente: zona de erradicación norte, zona de control y zona de erradicación sur, dentro de las cuales se destacan 2 áreas de alta prevalencia que son la provincia de Melipilla en la Región Metropolitana y la provincia de Arauco en la Región del Biobío (SAG, 2020).

### **Tuberculosis en humanos**

La tuberculosis es una patología infecciosa respiratoria que tiene como principal agente causal a *M. tuberculosis*, que se transmite principalmente de persona a persona a través del aire y secreciones de un individuo infectado. Otra vía de contagio es la zoonótica, en donde el agente principal corresponde a *M. bovis* y se transmite principalmente por consumo de leche sin pasteurizar de animales infectados o el contacto estrecho con animales infectados (Fatima *et al.*, 2020). Las personas inmunodeprimidas por enfermedades como el VIH o desnutrición tienen más probabilidad de presentar síntomas, dentro de los cuales los más comunes son tos, fiebre, sudoración nocturna, entre otros (OMS, 2021). A pesar de que la incidencia de tuberculosis ha ido en descenso gracias a los distintos programas de prevención se calcula que, en el año 2020, alrededor de 1,5 millones de personas fallecieron a causa de tuberculosis, dejándola como la segunda causa de muerte mundial de carácter infeccioso (OMS, 2021), donde la mayor tasa de infección se presenta en países de bajos ingresos y altas tasas de desnutrición (Marais *et al.*, 2018).

### **Vacunación con BCG**

El Bacillus Calmette-Guerin (BCG), es una cepa de *M. bovis* viva atenuada que se ha utilizado por más de 100 años para la prevención de la infección con *M. tuberculosis* en humanos (Butkeviciute *et al.*, 2018). Es una de las vacunas más utilizadas a nivel mundial

con más de 4 mil millones de personas vacunadas y alrededor de 100 millones adicionales por año por recién nacidos inoculados (Moorlag *et al.*, 2019). En Chile, forma parte del Programa Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud y su aplicación es intradérmica en la cara externa superior del brazo en recién nacidos (MINSAL, 2020).

BCG es un potente estimulador de la respuesta inmune en mamíferos y actúa en diferentes niveles y células, dentro de ellas los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos (Soto *et al.*, 2021). Dentro de los beneficios descritos de la inoculación de BCG se encuentra la protección contra tuberculosis diseminadas, la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa (Butkeviciute *et al.*, 2018), aunque su eficacia contra la tuberculosis pulmonar en adultos está limitada, oscilando entre un 0-80% dependiendo esta eficacia de diferentes factores como la ubicación geográfica o exposiciones anteriores a micobacterias (Moorlag *et al.*, 2019).

La implementación de esta vacuna como método de prevención y control en el ganado ha estado en estudio durante varios años, pues es una opción en aquellos lugares donde la eliminación de un animal infectado no se puede implementar por motivos económicos o culturales (Caminiti *et al.*, 2016; Marais *et al.*, 2018). Se debe identificar la mejor estrategia de inoculación para lograr un correcto nivel protector, siendo la vía parenteral y la vía oral las que han tenido mejores resultados, requiriendo una mayor dosis en esta última. (Vordermeier *et al.*, 2011; Marais *et al.*, 2018). Por otro lado, se debe aplicar una prueba diagnóstica que permita diferenciar entre animales vacunados e infectados lo que se conoce actualmente como DIVA (por sus siglas en inglés *Differentiate Infected from Vaccinated Animals*). Esta prueba consiste en la detección de respuesta inmune frente a antígenos que son propios de las cepas virulentas y no se encuentran (ESAT-6, CFP-10), o no se expresan (Rv3615c) en la cepa BCG (Srinivasan *et al.*, 2021; Vordermeier *et al.*, 2011).

En el año 2017, comienza la implementación de esta vacuna en el ganado de lecherías de la Región Metropolitana, en un trabajo de colaboración entre la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile (FAVET) y el SAG, el cual ha obtenido resultados favorables específicos pues se logró una mayor protección contra la tuberculosis bovina, e inespecíficos ya que se evidenciaron mejores resultados a nivel productivo de las hembras, las cuales no tuvieron efectos negativos en su fertilidad (Retamal *et al.*, 2021; Ábalos *et al.*, 2022).

## **Efectos heterólogos de BCG**

Se han evidenciado diversos efectos heterólogos de la vacunación con BCG en humanos, siendo el principal de ellos la reducción de mortalidad infantil, efecto que ocurre debido a que se ha observado que BCG genera inmunidad contra patógenos no específicos de la vacuna, lo que disminuye el riesgo de otras infecciones (Butkeviciute *et al.*, 2018).

La ocurrencia de estos efectos heterólogos varía y estaría influenciada por diferentes factores, dentro de los cuales se han descrito el tiempo e interacción de BCG con otro tipo de vacunas, la edad a la cual se aplica la vacuna, la vía de inoculación, la ubicación geográfica, el sexo, entre otros. Junto con esto, se han identificado mecanismos que son ocasionados luego de la inoculación con BCG como la inducción de la inmunidad innata adaptativa, cambios a nivel metabólico y la regulación epigenética (Butkeviciute *et al.*, 2018; Arega *et al.*, 2022; Goudouris *et al.*, 2023). Los cambios metabólicos que BCG produce en el organismo incluyen un incremento temprano de enzimas glucolíticas, aumento de la producción de lactato, disminución de la fosforilación oxidativa y aumento de la regulación del consumo de glucosa (Kühtreiber *et al.*, 2018). De igual manera, se ha propuesto como terapia alternativa de distintas enfermedades, dentro de ellas el cáncer de vejiga músculo no invasivo, verrugas causadas por el virus de Papiloma humano, leishmaniasis cutánea, esclerosis múltiple y diabetes tipo 1 (Nissen *et al.*, 2018; Moorlag *et al.*, 2019).

Existen escasos estudios sobre los efectos heterólogos de vacunas de uso veterinario a nivel general; la mayoría de estos no son actuales, se centran en animales de laboratorio y no en condiciones de campo, lo cual puede conllevar diferentes resultados al momento de ponerlo en práctica (Arega *et al.*, 2022). A pesar de esto, la aplicación de la vacuna BCG en animales ha demostrado efectos inespecíficos beneficiosos en peces, ratones, conejos, cobayos y jerbos contra patógenos no específicos (Arega *et al.*, 2022), y también se han evidenciado mejoras en indicadores productivos y sanitarios de hembras bovinas durante la primera lactancia (Retamal *et al.*, 2020).

## **HIPÓTESIS**

Las hembras bovinas vacunadas con *M. bovis* BCG tienen indicadores productivos y sanitarios significativamente mejores que las hembras bovinas no vacunadas.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto inespecífico de la vacunación con *M. bovis* BCG en indicadores productivos y sanitarios del ganado lechero.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comparar la producción láctea acumulada durante los 100 y 180 días en hembras bovinas vacunadas y no vacunadas con *M. bovis* BCG.
2. Comparar el recuento de células somáticas de hembras bovinas vacunadas y no vacunadas con *M. bovis* BCG.
3. Comparar y determinar el riesgo de presentación de patologías postparto entre hembras bovinas vacunadas y no vacunadas con *M. bovis* BCG.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Zona de estudio**

El estudio se llevó a cabo en un predio bovino lechero de la Región Metropolitana ubicado en la provincia de Talagante. Este predio posee características intensivas, manteniendo a sus animales en confinamiento y realizando ordeñas 2 veces al día.

En temas de infraestructura cuentan con cunas individuales para las crías hasta los 70 días de edad, luego son traspasadas a corrales comunitarios que presentan suelo de tierra compactada y zonas techadas, permitiéndoles a los individuos tener un lugar para resguardarse de temporales en las épocas de días fríos, así como también proporcionarles sombra en los días de mayor calor.

El predio cuenta con métodos preventivos propios acorde a la edad de los animales: a los animales de 2 semanas de edad se les vacuna contra el virus Parainfluenza 3, virus Respiratorio Sincitial Bovino y *Mannheimia haemolytica* serotipo A1 (Bovilis Bovipast®), y a las hembras que se encuentran en etapa productiva se les vacuna para la prevención de mastitis clínicas causadas por *E. coli* u otras bacterias coliformes, la que se aplica en 3 ocasiones que son el secado, a los 25-30 días pre-parto y a los 8-12 días post-parto (Enviracor®), y contra Brucelosis (cepa RB51).

Este plantel lechero formó parte de la primera etapa del proyecto de la innovación de la vacuna BCG para la inmunización contra Tuberculosis, obteniendo resultados favorables de eficacia de vacuna sobre los otros planteles participantes (42,2%) y a su vez, menores tasas de incidencia de TBb en el grupo BCG (0,9%) comparado con el grupo control (1,5%) (Ábalos *et al.*, 2022).

### **Recolección de información**

Se realizaron visitas presenciales al plantel para tener acceso a la información necesaria de este estudio, es decir, los registros de producción y los registros sanitarios. Estos datos son almacenados en un software (CLI-Win Cooprinsem r versión 2,25®), que manejan los funcionarios de la lechería y van completando con la información proporcionada por una empresa externa (CALS), quien realiza los controles una o dos veces al mes entregando un informe con la información individual de cada vaca (cantidad de leche producida y recuento

de células somáticas). Por otra parte, los controles de sanidad del rebaño son realizados principalmente por el técnico agrícola que se encuentra presente en las instalaciones.

La información que se recolectó corresponde a: identificación del animal (DIIO y número interno del predio), fecha de nacimiento, fecha del primer parto, raza, fecha de controles productivos hasta el día 180 de lactancia, cantidad en litros producida por control, fechas de control del RCS hasta el día 180 de lactancia, cantidad de RCS por control, patologías y fecha de presentación de la patología.

### **Individuos de estudio**

Los individuos seleccionados para este estudio corresponden a las hembras bovinas que fueron vacunadas entre abril del 2017 y septiembre del 2018 antes de los 30 días de edad con la cepa rusa de *M. bovis* BCG en dosis  $2-8 \times 10^5$  unidades formadoras de colonia (UFC), en volumen de 0,1 ml por vía subcutánea en la tabla del cuello. Al grupo control se le aplicó una dosis placebo de 0,1 ml de solución salina (NaCl 0,9%) (Ábalos *et al.*, 2022).

En esa oportunidad la cantidad de individuos inmunizados fueron 306, en donde el grupo de animales vacunados fue de 161 y el grupo control de 145. Sin embargo, para este estudio se eliminaron 19 individuos que no cumplían con los criterios mínimos para el análisis, siendo 17 hembras que no tuvieron parto, una hembra con la fecha de sus controles errados (año diferente al periodo de estudio), y una hembra única en su raza (Angus), de los cuales 9 individuos pertenecían al grupo vacunado y 10 al no vacunado.

Posteriormente, se realizaron grupos según análisis, separándose en 4: análisis de producción acumulada a los 100 días de lactancia, análisis de producción acumulada de 180 días, análisis de recuento de células somáticas (RCS) y grupo para análisis de presentación de patologías. Para el primer grupo, la cantidad final de animales analizados corresponden a 262 hembras, para el segundo grupo se consideraron 259 hembras en donde el criterio de eliminación en ambos casos fue no cumplir con los días mínimos de producción para cada caso. En el caso del RCS el grupo analizado fue mayor siendo un total de 265, para este caso se consideraron a las hembras con al menos 2 controles de recuento y se tomaron registros hasta el 6to control. Finalmente, para el grupo de patologías el total de animales fue de 279 siendo el criterio de

eliminación no contar con controles productivos ni sanitarios, es decir, que tuvieron su parto, pero por alguna causa que no fue registrada se eliminaron del plantel.

### **Análisis de datos**

Para un correcto análisis y orden de los datos se trabajó con la plataforma Excel teniendo una primera hoja de cálculo denominada 'base de datos' la cual contiene la información directa del software de la lechería. Luego, teniendo esta primera hoja como base, se realizó una segunda hoja de cálculo para realizar el cálculo de la producción acumulada de leche, para lo cual se formuló una tabla dinámica considerando: número interno del individuo, fecha del primer parto, fecha de los controles de leche y leche producida en cada control.

Una vez teniendo esta primera tabla con datos, se aplicó la fórmula descrita por ICAR (2020) para el cálculo tanto de los 100 y 180 la cual se presenta a continuación:

$$MY = I_0M_1 + I_1 * \frac{(M_1 + M_2)}{2} + I_2 \frac{(M_2 + M_3)}{2} + I_{n-1} * \frac{(M_{n-1} + M_n)}{2} + I_nM_n$$

Donde:

MY: producción de leche acumulada

$M_1, M_2, M_n$ : corresponde a los litros de leche producida en 24 horas del día del control

$I_1, I_2, I_{n-1}$ : corresponden a los intervalos, en días, entre fechas de controles.

$I_0$ : es el intervalo en días entre la fecha de inicio del periodo de lactancia y la fecha del primer registro.

$I_n$ : es el intervalo en días entre la última fecha de registro y el final del periodo de lactancia.

Además de esto, se realizó una corrección al cálculo final de la producción tanto de los 100 días como la de los 180, debido a que los controles no eran exactos al día en cuestión. Para esto, se agregó una nueva columna la cual representaba los días en leche que llevaba cada individuo al momento de cada control realizado, a modo de saber el día más cercano al designado para cada estudio, considerar la producción de ese día durante los días faltantes y realizar el nuevo cálculo modificado. La prueba estadística para estos grupos de estudio fue ANOVA con posterior Prueba de Tukey en caso haber diferencias.

En el caso del RCS se consideró cada registro independiente entre sí por la diferencia que existía entre individuos donde algunos sólo presentaron 2 y otros los 6 controles correspondientes, esto debido a que en el plantel no se incluían aquellas hembras con RCS repetidamente elevados o bien, debido a la eliminación de animales. Por lo tanto, la cantidad final para analizar corresponden a 776 registros BCG y 687 registros del grupo control. Una vez teniendo todos estos datos, los valores mensuales de células somáticas se transformaron a un puntaje lineal, lo cual se realizó según el método descrito por Dabdoub y Shook (1984), expresado en la siguiente fórmula:

$$PCS = \log_2 \left( \frac{RCS}{100} \right) + 3$$

Para este análisis se utilizó la prueba Kruskal-Wallis, considerando que las mediciones no eran estandarizadas a un mismo día de tiempo post-inoculación, ni días en leche, además de no cumplir con condiciones de normalidad (analizado con Shapiro Wilks), para utilizar una prueba paramétrica.

Finalmente, para el último objetivo se consideraron las siguientes patologías: mastitis clínicas (MC), endometritis (EM) y retenciones placentarias (RP), que fueron registradas como variables categóricas de presencia/ausencia durante los primeros 180 días post parto y, para este caso, la prueba estadística utilizada fue una regresión logística.

Una vez caracterizado y obtenidos todos los resultados se procedió a realizar tablas resúmenes para ser analizadas posteriormente por el programa Infostat® que contenían los siguientes datos: individuos, estado de vacunación, raza, estación de parto y la variable a analizar según grupo de estudio. Se consideró como variable la estación de parto debido a las diferencias tanto productivas como sanitarias que puede haber entre periodos estacionales (Olde *et al.*, 2007; Petres *et al.*, 2015; Ferreira *et al.*, 2020), diferenciando para este caso una estación cálida los partos ocurridos entre octubre a marzo (E.P.C), y una estación fría para partos ocurridos entre los meses de abril a septiembre (E.P.F). La variable raza también es un punto importante a la hora del análisis pues pueden existir diferencias específicas según la raza (Bieber *et al.*, 2020; Clasen *et al.*, 2020). Las razas presentes en este plantel corresponden a: F1: Holstein x Rojo Sueco (HFRS F1) (n=142); Holstein (HF) (n=100); F3:

Rojo Sueco x Holstein (HFRS F3) (n=36) y por último se consideró una cuarta raza (R4), que corresponden a aquellos individuos que no tenían identificación de raza en el software (n=9).

Se realizó un análisis a nivel general, un análisis dentro de razas, considerando solo a las de mayor frecuencia del plantel (HF y HFRS F1), y un análisis por estación de parto (E.P.F y E.P.C).

## RESULTADOS

### 1. Producción acumulada a los 100 y 180 días

Para la producción acumulada al día 100 y al 180, al realizar el análisis a nivel general utilizando todas las variables de estudio no se encontraron diferencias significativas entre individuos control e individuos BCG. Al realizar los siguientes análisis entre individuos de la misma raza y por estación de parto de la hembra tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Anexo 1).

### 2. Recuento de células somáticas

En la Tabla 1 se presentan los resultados de todos los análisis por grupo realizados. A nivel general, no se presentaron diferencias significativas entre grupos, sin embargo, al realizar el análisis por raza, sí se observaron diferencias significativas para la craza HFRS F1 ( $p=0,03$ ), teniendo el grupo control un promedio de puntaje lineal mayor que el grupo BCG, diferencia que no se observó en HF. Al momento de analizar por estación de parto, tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 1.** Promedio de recuento de células somáticas entre vacas vacunadas con BCG y vacas control de los primeros 6 controles lecheros

	BCG	Control	Valor p
Razas			
HFRS F1	3,99	4,36	0,03
HF	3,94	3,81	0,34
Estación de parto			
Fría	4,23	4,31	0,66
Cálida	3,89	4,00	0,67
Total de individuos	4,05	4,15	0,58

### 3. Estudio de patologías

Para el estudio de patologías lo primero que se realizó fue analizar independientemente cada patología, siendo la primera en analizar la endometritis por la gran cantidad de individuos que la presentaban. No hubo diferencias significativas a nivel general, ni por análisis racial

ni estacional (Anexo 2). En el caso de las retenciones placentarias tampoco se evidenciaron diferencias significativas a nivel general, ni racial ni estacional (Anexo 3).

En las mastitis clínicas sí se observó una diferencia significativa a nivel general entre el grupo control y el grupo BCG con un  $p=0,04$ , en dónde se observaron porcentajes menores de individuos con la patología en este último grupo; esta diferencia significativa se acompaña de un  $OR=0,59$  por lo tanto, la probabilidad de presentación de mastitis clínicas en un individuo inoculado con BCG es menor en un 41%. A nivel de razas no hubo diferencias significativas, aunque se pudo encontrar una tendencia en la raza HFRS F1 de menor presentación de mastitis en el grupo BCG ( $p=0,06$ ). En cuanto a la estación de parto, hubo una diferencia significativa en hembras que tuvieron su parto en estaciones de días cálidos con un  $p=0,03$  en donde el grupo vacunado tiene una probabilidad menor de presentar mastitis clínicas en un 62% en cuanto al grupo control ( $OR=0,38$ ).

**Tabla 2.** Presentación de mastitis clínica en vacas vacunadas con BCG y vacas control durante los primeros 180 días de lactancia.

	BCG (%)	Control (%)	Valor p
Razas			
HFRS F1	16/72 (22,2)	24/66 (36,4)	0,06
HF	17/51 (33,3)	20/47 (42,6)	0,34
Estación de parto			
Fría	25/82 (30,5)	30/80 (37,5)	0,26
Cálida	13/65 (20)	20/52 (38,5)	0,03
Total de individuos	38/147 (25,9)	50/132 (37,9)	0,04

Luego de obtener los resultados individuales, se realizó un análisis agrupando las patologías, es decir, el nivel de infección general de presentación de 1 o más enfermedades. Para este caso sólo se consideraron mastitis clínicas y retención placentaria. Se excluyó la endometritis debido al sobre diagnóstico de la patología en el plantel.

Los resultados de este nuevo análisis se presentan en la Tabla 3. A nivel general se encontraron diferencias significativas entre grupos con un valor de  $p=0,01$  con menor cantidad de patologías en el grupo BCG ( $OR=0,53$ ). En cuanto a las diferencias dentro de razas, también se evidenciaron diferencias significativas tanto para HFRS F1 como para la raza HF ( $p=0,03$  en ambos casos), teniendo el grupo vacunado una probabilidad menor de presentar alguna de las patologías de estudio en un 53% y un 59% respectivamente ( $OR=0,47$  y  $0,41$ ). Finalmente, en cuanto a la estación de parto, se evidenció una diferencia significativa en aquellas hembras que tuvieron sus partos en días cálidos con un  $p=0,009$  y un  $OR=0,35$  teniendo menor probabilidad de presentación de patologías aquellos individuos que fueron vacunados con BCG. Sin embargo, aquellas hembras que parieron en estaciones de días fríos no presentaron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 3.** Presentación de mastitis clínicas y/o retención placentaria en vacas vacunadas con BCG y vacas control durante los primeros 180 días de lactancia.

	BCG (%)	Control (%)	Valor p	OR	LI	LS
Razas						
HFRS F1	24/72 (33,3)	34/66 (51,5)	0,03	0,47	0,23	0,93
HF	21/51 (41,2)	29/47 (61,7)	0,03	0,41	0,18	0,95
Estación de parto						
Fría	36/82 (43,9)	44/80 (55)	0,11	0,60	0,32	1,14
Cálida	20/65 (30,8)	27/52 (51,9)	0,008	0,35	0,15	0,77
Total de individuos	56/147 (38,1)	71/132 (53,8)	0,01	0,53	0,33	0,87

\* Donde LI y LS corresponden a Límite Inferior y Límite Superior respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los efectos inespecíficos de las vacunas de uso veterinario no han sido constantemente estudiados, es más, la mayor cantidad de estos estudios se centran entre el año 1950 al 1970, y fueron un hallazgo más que el objetivo principal del estudio (Arega *et al.*, 2022). Este desconocimiento sobre los diferentes efectos no específicos de las diferentes vacunas utilizadas en la medicina veterinaria puede transformarse en una gran desventaja por el desaprovechamiento que pudiesen tener a nivel sanitario, de bienestar animal y/o a nivel productivo al mejorar lo anteriormente mencionado.

En humanos los efectos heterólogos de BCG se han estudiado constantemente y con esto se ha logrado utilizar la vacuna como tratamiento adjunto de enfermedades no específicas a las que va dirigida la vacuna (Butkeviciute *et al.*, 2018; Soto *et al.*, 2021); esto mismo podría ser implementado en diferentes ámbitos de la medicina veterinaria si se tuvieran los conocimientos necesarios.

En este trabajo, uno de los principales cuestionamientos era saber si la vacunación tenía algún efecto sobre la producción láctea, como evidencia de suma importancia para los productores pues condicionaría su aplicación. En este estudio se observó que no existe una diferencia significativa entre el grupo vacunado y el grupo control ni para los 100 ni los 180 días de lactancia, resultado que sería concordante con el estudio de Williams *et al.*, (2022) en donde tampoco hubo diferencias en la producción láctea entre individuos. Estos resultados difieren de lo encontrado en un estudio del año 2020 realizado también en la Región Metropolitana donde sí se encontraron diferencias significativas a nivel productivo entre grupo vacunado y grupo control (Retamal *et al.*, 2020). Por lo tanto, es importante determinar las posibles razones de esta diferencia, lo cual podría estar asociado a la edad en que se inocularon a las hembras con *M. bovis* BCG pues uno de los factores que se ha descrito que afecta a la presentación de efectos inespecíficos es la edad de inoculación que, en el citado estudio fue a los 11 meses de edad.

Además de la edad, otro punto que es importante destacar a la hora de comparar entre este estudio y el de Retamal *et al.* (2020), es la diferencia racial, pues en este último solo se analizaron individuos que pertenecían a una misma raza pura (HF), a diferencia del presente estudio en el cual el predio tenía razas puras (HF) en menor cantidad que las razas mixtas (HFRS F1 y HFRS F3) y del estudio de Williams *et al.* (2022), que también analizó

individuos de razas mixtas y puras. Si bien no se ha descrito como factor que afecte a la presentación de efectos inespecíficos a la raza, es posible que sí sea una variable relevante, por lo que se hace necesario realizar estudios de BCG en diferentes razas. No obstante, existen estudios sobre las diferencias de producción láctea entre predios que solo manejan razas puras en contraste con aquellos que utilizan razas mixtas, en los cuales se han demostrado que aquellos planteles lecheros que utilizan solo individuos de una misma raza como HF presentan mayor producción de leche que aquellos que utilizan individuos de razas puras y mixtas en conjunto o sólo mixtas (Bieber *et al.*, 2020; Clasen *et al.*, 2020), por lo que, si bien este efecto no se ha demostrado en conjunto con la vacunación con BCG, es posible que sea relevante a la hora de la presentación de efectos heterólogos.

La crianza de razas mixtas tiene como objetivo principal mejorar parámetros de fertilidad y sanidad, por lo que la disminución económica que se asocia a una menor producción láctea se acompaña de mejoras en la salud del rebaño, disminuyendo gastos asociados a tratamientos, logrando así un equilibrio económico (Clasen *et al.*, 2020). Por este motivo, también se vuelve de suma importancia considerar el factor racial a la hora de la presentación de efectos heterólogos pues, como se presentan en la cotidianeidad, es posible que las razas mixtas presenten efectos heterólogos beneficiosos en parámetros sanitarios, pero no en parámetros productivos. De hecho, en este estudio se encontró un menor RCS en el grupo BCG de la raza HFRS F1 ( $p=0,03$ ), lo que representa una mejora en la sanidad mamaria y en la calidad de la leche, siendo beneficioso para los productores. Para futuros estudios sería interesante agregar al análisis parámetros que midan la calidad de la leche como materia grasa, proteína y caseínas, ya que también existen diferencias a nivel racial de la presentación de estos parámetros (Gustavsson *et al.*, 2014).

En relación con el último objetivo propuesto en este estudio, los resultados fueron significativos favorablemente, pues se demostró que BCG induce inmunidad cruzada frente a otro tipo de patologías que, en este caso, la que más relevancia cobra es la mastitis clínica, pues es la principal causa de pérdidas económicas en los planteles lecheros ya sea por gastos de tratamiento, pérdida de animales, baja producción, entre otros (Rani y Kumar, 2023). Por lo tanto, los resultados obtenidos a nivel general demuestran que el riesgo de presentar mastitis es menor en un 41% si se aplica BCG ( $OR=0,59$ ), lo cual se traduce en mejor sanidad de rebaño, mejor bienestar animal y con eso, un aumento a nivel económico para los

productores. También, los resultados beneficiosos fueron más evidentes cuando las hembras tuvieron sus partos en épocas de calor pues el riesgo de presentar mastitis al estar vacunada es menor en un 62% (OR=0,38), es decir, más de la mitad de los individuos poseen protección cruzada gracias a la inoculación con *M. bovis* BCG, lo cual puede ser explicado por las condiciones ambientales y los agentes patógenos que se presentan en cada temporada. Lamentablemente, en este estudio no hubo diagnóstico del patógeno asociado a la mastitis, por lo cual no se pudo caracterizar mejor este efecto heterólogo. Estudios sobre la presentación de mastitis clínicas han descrito que bacterias como *E. coli* presentan gran variación estacional pudiendo presentarse todo el año según las condiciones de mantenimiento e instalaciones, *Staphylococcus aureus* se presenta más en épocas frías y *Streptococcus uberis* se hace más frecuente en días cálidos, pudiendo variar también por el tipo de sistema productivo (Olde *et al.*, 2007). Sin embargo, no se puede asegurar que en el caso de este plantel las bacterias mencionadas anteriormente fueron las causantes de la mastitis. Para futuros estudios lo recomendable sería tener la caracterización de las mastitis pues permitirían tener una mejor estrategia de prevención.

Los resultados mencionados anteriormente no son concordantes con el estudio de Retamal *et al.*, (2020), pues en ese estudio no hubo diferencias en la presentación de mastitis clínicas entre grupos, lo cual refuerza la premisa de que la raza es un factor esencial en la presentación de efectos heterólogos.

Dentro de los posibles sesgos en el análisis de las patologías presentadas en el plantel, se encuentra la sobreestimación de las endometritis por parte del personal, pues al visualizar la información recolectada más del 50% de individuos de ambos grupos estaban diagnosticados con endometritis (Anexo 2). En la literatura, se describe el tiempo estimado para diagnóstico de endometritis clínica es de 21 días post-parto (Adnane *et al.*, 2017), y en este predio se estaba realizando el diagnóstico de la patología al 3er día post-parto, lo cual lleva a un error del número individuos realmente enfermos y por eso se decidió no incluirlo en el análisis de presentación general de patologías post-parto del plantel. Hubiese sido de gran interés haber obtenido resultados con la cantidad real de individuos con EM en el predio pues, basada en la información en humanos en donde se ha postulado que BCG podría utilizarse como tratamiento de la endometriosis en mujeres, respaldado en evidencia científica sobre la

estimulación de la inmunidad tipo Th1 y células inmunes que actúan en esta patología (Hecht *et al.*, 2021), es probable que en hembras bovinas pudiesen existir efectos beneficiosos.

En relación con las retenciones placentarias, no se evidenciaron diferencias significativas en ninguno de los grupos al analizarla individualmente, de igual forma, aunque no fue estadísticamente significativo, el grupo vacunado presentó menos individuos con retención de placenta, pudiendo ser un dato que considerar para futuros estudios. Sin embargo, al agrupar aquellos individuos que presentaron a lo menos una de las patologías, las diferencias entre los grupos vacunado y control fueron significativas en casi todos sus niveles ( $p < 0,05$ ) como se muestra en la Tabla 3. En este caso fue interesante que sólo en estaciones de partos fríos no hubiese diferencias entre grupos, lo que puede estar relacionado con lo mencionado anteriormente de la presencia de ciertos patógenos asociados a ciertos climas, por lo que vuelve a ser necesaria la información sobre el agente causal de enfermedades. En este caso la raza HF mostró una mejora significativa a nivel sanitario (Tabla 3), a diferencia de los casos anteriores de RCS y mastitis individualmente, por lo que se hace necesario poder identificar qué causa esta diferencia y cómo afecta el tipo de raza en la presentación de los posibles efectos no específicos de BCG.

Estos resultados sugieren una mejora significativa en la sanidad del rebaño gracias a la utilización de BCG, por una parte, por la protección específica a TBb y, por otro lado, la protección contra patologías no relacionadas, lo cual mejora el bienestar de los animales a nivel general, mejora la producción y, por ende, mejoran las ganancias económicas del predio. Junto con esto, también se ve favorecida la inocuidad alimentaria, pues disminuye la utilización de antibióticos asociados a tratamientos y los posibles residuos que pueden quedar en los productos para consumo humano. De igual forma, se debe tener en cuenta que la vacuna persiste en algunos tejidos, por lo que se ha recomendado considerar periodos de resguardo para no tener efectos negativos sobre la cadena alimenticia (Williams *et al.*, 2022).

## CONCLUSIÓN

La vacunación con BCG en el ganado lechero bovino de este estudio significó resultados beneficiosos a nivel sanitario pues se logró evidenciar una menor cantidad de individuos enfermos dentro del grupo vacunado con BCG en comparación al grupo control, por lo tanto, se aprueba parcialmente la hipótesis de este trabajo debido a que no se observaron diferencias a nivel productivo entre grupos.

Los resultados encontrados implican que el uso de la vacunación con *M. bovis* BCG en terneras en los planteles lecheros pueden mejorar el estatus sanitario y mejorar además el bienestar de los animales, que conllevará una ganancia económica debido a la disminución de gastos asociados a diferentes patologías como mastitis clínicas que es una de las principales pérdidas económicas para los productores lecheros.

Si bien una de las principales limitaciones fue con respecto al mal diagnóstico o la falta de caracterización de patologías, se puede considerar como posible objetivo de nuevas investigaciones sobre los efectos inespecíficos de BCG en animales de abasto.

## BIBLIOGRAFÍA

- **ÁBALOS, P.; VALDIVIESO, N.; PEREZ DE VAL, B.; VORDERMEIER, M.; BENAVIDES, M.; ALEGRIA, R.; SAADI, K.; WISTUBA, M.; ORTEGA, C.; SANCHEZ, N.; RETAMAL, P.** 2022. Vaccination of calves with the *Mycobacterium bovis* BCG strain induces protection against bovine tuberculosis in dairy herds under a natural transmission setting. *Animals*. 12(9): 1083.
- **ADNANE, M.; CHAPWANYA, A.; KAIDI, R.; MEADE, K.; O'FARRELLY, C.** 2017. Profiling inflammatory biomarkers in cervico-vaginal mucus (CVM) postpartum: Potential early indicators of bovine clinical endometritis?. *Theriogenology*. 103:117-122.
- **AREGA, S.; KNOBEL, D.; TOKA, F.; CONAN, A.** 2022. Non-specific effects of veterinary vaccines: a systematic review. *Vaccine*. 40(11): 1655-1664.
- **BIEBER, A.; WALLENBECK, A.; SPENGLER, A.; LEIBER, F.; SIMANTKE, C.; KNIERIM, U.; IVEMEYER, S.** 2020. Comparison of performance and fitness traits in German Angler, Swedish Red and Swedish Polled with Holstein dairy cattle breeds under organic production. *Animals*. 14(3): 609-616.
- **BLANCO, F.; SABIO, J.; GARCIA, J.; BIGI, F.** 2020. Recent advances in non-specific immune memory again bovine tuberculosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 75:101615.
- **BUDDLE, B.; VORDERMEIER, H.; CHAMBERS, M.; DE KLERK, L.** 2018. Efficacy and safety of BCG vaccine for control of tuberculosis in domestic livestock and wildlife. *Front Vet Sci*. 5:259.
- **BUTKEVICIUTE, E.; JONES, C.; SMITH, S.** 2018. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol*. 13(10): 1193-1208.
- **CAMINITI, A.; PELONE, F.; LA TORRE, G.; DE GIUSTI, M.; SAULLE, R.; MANNOCCI, A.; SALA, M.; DELLA MARTA, U.; SCARAMOZZINO, P.** 2016. Control and eradication of tuberculosis in a systematic review of economic evidence. *Vet Rec*. 179: 70-75.
- **CLASEN, J.; FIKSE, W.; KARGO, M.; RYDHMER, L.; STRANDBERG, E.; OSTERGAARD, S.** 2020. Economic consequences of dairy crossbreeding in conventional and organic herds in Sweden. *J Dairy Sci*. 103(1): 514-528.
- **DABDOUB, S.M.; SHOOK, G. E.** 1984. Phenotypic relations among milk yield, somatic cell count and clinical mastitis. *J Dairy Sci*. 67:163-164.
- **FATIMA, S.; KUMARI, A.; DAS, G.; PRAKASH, V.** 2020. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci*. 252:117594.
- **FERREIRA, F.; CLAY, J.; DE VRIES, A.** 2020. Distribution of seasonality of calving patterns and milk production in dairy herds across the United States. *J Dairy Sci*. 103(9): 8161-8173.
- **GOUDOURIS, E.; SANCHEZ, C.; SOLÉ, D.** 2023. Implications of the non-specific effect induced by *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccine on vaccine recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 99(1): S22-S27.
- **GUSTAVSSON, F.; BUITENHUIS, A.; JOHANSSON, M.; BENDIXEN, C.; PAULSSON, M.; ANDRÉN, A.** 2014. Effects of breed and casein genetic

- variants on protein profile in milk from Swedish Red, Danish Holstein, and Danish Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 97(6): 3866-3877.
- **HECHT, J.; SULIMAN, S.; WEGIEL, B.** 2021. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination to treat endometriosis. *Vaccine.* 39:(50). 7353-7356.
  - **ICAR. International Committee for Animal Recording.** 2020. Procedure 2 of section 2 of ICAR guidelines – computing of accumulated lactation yield. [en línea].< <https://www.icar.org/Guidelines/02-Procedure-2-Computing-Lactation-Yield.pdf>>. [consulta: 30-11-2022].
  - **KÜHTREIBER, W.; TRAN, L.; KIM, T.; DYBALA, M.; NGUYEN, B.; PLAGER, S.; HUANG, D.; JANES, S.; DEFUSCO, A.; BAUM, D.; ZHENG, H.; FAUSTMAN, D.** 2018. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *Diabetes.* 67:2339.
  - **MARAIS, B.; BUDDLE, B.; DE KLERK-LORIST, L.; NGUIPDOP, P.; QUINN, F.; GREENBLATT, C.** 2018. BCG vaccination for bovine tuberculosis; conclusions from the Jerusalem One Health workshop. *Transbound Emerg Dis.* 66(2): 1037-1043.
  - **MINISTERIO DE SALUD (MINSAL).** 2020. Programa nacional de inmunizaciones. [en línea] <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/> [consulta:10-06-2022].
  - **MOORLAG, S.; ARTS, R.; VAN CREVEL, R.; NETEA, M.** 2019. Non-specific effects of BGC vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect.* 25(12): 1473-1478.
  - **NISSEN, T.; BIRK, N.; KJAERGAARD, J.** 2018. Nonspecific effects of neonatal Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination - from West African observations to a Danish randomized clinical trial. **In:** *The Value of BCG and TNF in Autoimmunity.* 2nd ed. Elsevier. Boston, USA. pp 91-108.
  - **OLDE, R.; BARKEMA, H.; STRYHN, H.** 2007. The Effect of season on somatic cell count and the incidence of clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 90(4): 1704-1715.
  - **ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).** 2021. Tuberculosis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [08-06-2022].
  - **RANI, S.; KUMAR, G.** 2023. Chapter 6 - Natural therapy: an alternative strategy to treat bovine mastitis. **In:** *Green Products in Food Safety.* Academy Press. pp 155-178.
  - **PETRES, C.; MUJICA, F.; URIBE, H.** 2015. Influencia de la época de parto sobre la producción y calidad de leche de un predio con estabulación completa en la Región de los Ríos, Chile. *Agro Sur.* 43(1): 61-66.
  - **RETAMAL, P.; ABALOS, P.; ALEGRÍA, R.; VALDIVIESO, N.; VORDERMEIER, M.; JONES, G.; SAADI, K.; PÉREZ, C.; SALINAS, C.; ÁVILA, C.; PADILLA, V.; BENAVIDES, B.; ORELLANA, R.** 2021. Vaccination of Holstein heifers with Mycobacterium bovis BCG strain induces protection against bovine tuberculosis and higher milk production yields in a natural transmission setting. *Transbound Emerg Dis.* 69(3): 1419-1425.

- **SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO (SAG).** 2011. Procedimiento proyecto nacional de control y erradicación de tuberculosis bovina. [en línea] < [http://www.sag.cl/sites/default/files/p-pp-ve-009\\_proyecto\\_nacional\\_tbc.pdf](http://www.sag.cl/sites/default/files/p-pp-ve-009_proyecto_nacional_tbc.pdf)> [consulta: 28-05-2022].
- **SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO (SAG).** 2019. Lista de enfermedades de denuncia obligatoria (EDO) al SAG. [en línea] < [https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/enfermedades\\_denuncia\\_obligatoria\\_ag\\_9-10-2019.pdf](https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/enfermedades_denuncia_obligatoria_ag_9-10-2019.pdf) > [consulta: 28-05-2022].
- **SERVICIO AGRICOLA Y GANADERO (SAG).** 2020. Informe de vigilancia de tuberculosis bovina 2020. [en línea] < [https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/informe\\_programa\\_tuberculosis\\_bovina\\_2020.pdf](https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/informe_programa_tuberculosis_bovina_2020.pdf)> [consulta: 25-05-2022].
- **SPICKLER, A.** 2019. Zoonotic tuberculosis in mammals, including bovine and caprine tuberculosis. [en línea] < [https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine\\_tuberculosis.pdf](https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_tuberculosis.pdf) > [consulta:15-06-2022].
- **SOTO, J.; GALVEZ, N.; ANDRADE, C.; RAMIREZ, M.; RIEDEL, C.; KALERGIS, A.; BUENO, S.** 2021. BCG vaccination induces cross-protective immunity against pathogenic microorganisms. *Trends Immunol.* 43(3):322-335.
- **SRINIVASAN, S.; CONLAN, A.; EASTERLING, L.; HERRERA, C.; DANDAPAT, P.; VEERASAMI, M.; AMENI, G.; JINDAL, N.; DHINAKAR, G.; WOOD, J.; JULEFF, N.; BAKKER, D.; VORDERMEIER, M.; KAPUR, V.** 2021. A meta-analysis of the effect of Bacillus-Calmette-Guérin vaccination against bovine tuberculosis: Is perfect the enemy of good?. *Front Vet Sci.* 8:637580.
- **VORDERMEIER, M.; GORDON, S.; HEWINSON, R.** 2011. Mycobacterium bovis antigens for the differential diagnosis of vaccinated and infected cattle. *Vet Microbiol.* 151: 8-13.
- **WILLIAMS, G.; SCOTT, E.; NUÑEZ, A.; SALGUERO, F.; MADERA, E.; HOUGHTON, S.; VORDERMEIER, M.** 2022. The safety of BCG vaccination in cattle: results from good laboratory practice safety studies in calves and lactating cows. 8(12): e12356.

## ANEXOS

**Anexo 1.** Producción de leche (litros) acumulada a los 100 y 180 días en vacas vacunadas con BCG y vacas control.

	100 días			180 días		
	BCG	Control	Valor p	BCG	Control	Valor p
Razas						
HFRS F1	2311,05	2339,44	0,74	4066,74	4052,22	0,92
HF	2432,92	2343,33	0,37	4148,65	4085,86	0,70
Estación de parto						
Frío	2377,77	2371,67	0,94	4145,87	4246,55	0,45
Calor	2305,26	2314,64	0,91	3959,09	3859,78	0,50
Total de individuos	2380,39	2372,83	0,90	4051,71	4060,70	0,93

**Anexo 2.** Presentación de endometritis en vacas vacunadas con BCG y vacas control durante los primeros 180 días de lactancia.

	BCG (%)	Control (%)	Valor p
Razas			
HFRS F1	39/72 (54,2)	38/66 (57,6)	0,68
HF	25/51 (49)	21/47 (44,7)	0,67
Estación de parto			
Fría	36/82 (43,9)	40/80 (50)	0,44
Cálida	30/65 (46,2)	30/52 (57,7)	0,16
Total de individuos	76/147 (52,1)	70/132 (53)	0,88

**Anexo 3.** Presentación de retención placentaria en vacas vacunadas con BCG y vacas control en los primeros 180 días de lactancia.

	BCG (%)	Control (%)	Valor p
Razas			
HFRS F1	9/72 (12,5)	13/66 (19,7)	0,25
HF	7/51 (13,7)	11/47 (23,4)	0,21
Estación de parto			
Fría	13/82 (15,9)	16/80 (20)	0,49
Cálida	9/65 (13,8)	11/52 (21,2)	0,30
Total de individuos	22/147 (15)	27/132 (20,5)	0,19