

Nº 23
REV.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

NEUMONIA PROGRESIVA OVINA:
ESTUDIO RECAPITULATIVO.

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a

JUAN CARLOS BARRON ESPARZA



ASESORES:

M.V.Z. Antonio Ortiz Hernández
M.V.Z. Rosa Berta Angulo Mejorada

México, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O :

	<u>Páginas:</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
PROCEDIMIENTO.....	5
HISTORIA.....	7
ETIOLOGIA.....	9
EPIZOOTIOLOGIA.....	16
PATOGENIA.....	23
SIGNOLOGIA.....	29
ANATOMIA PATOLOGICA.....	31
INMUNIDAD.....	38
DIAGNOSTICO.....	41
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	44
TRATAMIENTO.....	47
PREVENCION Y CONTROL.....	48
SALUD PUBLICA.....	53
ANALISIS DE LA INFORMACION.....	54
LITERATURA CITADA.....	59

La instrucción es la primera base de la prosperidad de un pueblo, a la vez que el medio más seguro de hacer imposible los abusos del poder.

Benito Juárez.

R E S U M E N

BARRON ESPARZA, JUAN CARLOS. Neumonía Progresiva Ovína: tEstudio Recapitulativo. (Bajo la dirección de: Antonio Ortiz Hernández y Rosa Berta Angulo Mejorada).

El desconocimiento de las diversas investigaciones relacionadas con la Neumonía Progresiva Ovína (N. P. O.) en México se debe principalmente a que no se conocen las fuentes de información adecuadas en las cuales se pueden obtener los datos más actualizados respecto a esta enfermedad. El presente trabajo pretende integrar por medio de la revisión de la literatura de los últimos 10 años la información más relevante en relación a la etiología, epizootología, patogenia, signos, lesiones, diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad; con el fin de que la información obtenida pueda ser aplicada en las explotaciones ovinas; así como proporcionar un instrumento de apoyo para el estudiante, profesor e investigador.

Los reportes de los últimos 10 años mencionan como el agente etiológico de la N. P. O. a un virus clasificado dentro de la familia Retroviridae y que pertenece a la subfamilia Lentiviridae. La mayoría de los datos publicados mencionan como la principal vía de transmisión a la ingestión del calostro; aunque también se puede transmitir por medio de aerosoles e inclusive se ha reportado la posibilidad de transmisión intrauterina. La N. P. O. se observa

principalmente en animales mayores de 2 años aunque también es posible la presentación en corderos. La patogenia se basa en un prolongado periodo de incubación y de acuerdo con los diversos estudios respecto a este punto los principales mecanismos que se observan son la persistencia del virus y su limitada expresión en el huésped. La infección progresa a pesar de presentarse la respuesta inmunitaria. La signología principal es la pérdida paulatina de peso y la disnea. La presentación nerviosa de la enfermedad es menos frecuente observándose ataxia y posteriormente parálisis. Se puede observar cojera de los animales relacionado esto con artritis; así como el endurecimiento de la glándula mamaria. El desarrollo de las lesiones en teoría esta mediado inmunologicamente e independientemente del sitio en que se presenten estas son de tipo linfoproliferativo. El diagnóstico debe conjugar la historia clínica, la signología y la realización de pruebas serológicas así como la posibilidad de el aislamiento viral. Ningún reporte menciona un tratamiento adecuado ni tampoco se ha logrado la elaboración de una vacuna que prevenga la enfermedad.

INTRODUCCION

La producción y explotación de los ovinos está relacionada con la prevención de las enfermedades, evitando así que se presenten pérdidas económicas y el permitir un adecuado desarrollo de esta especie.

La Neumonía Progresiva Ovína (N.P.O.), conocida también como Maedi-Visna es una enfermedad de los ovinos adultos, provocada por un retrovirus no tumoral que pertenece a la subfamilia de los lentivirus. La enfermedad se caracteriza por provocar una neumonía linfocítica de curso crónico, encefalitis, artritis, mastitis y vasculitis. Se observan también pérdida progresiva de peso y disnea. La transmisión del virus se realiza principalmente a través del calostro. No existe tratamiento para la enfermedad. (6, 13, 15, 36, 39, 41, 57, 68, 72.).

En los últimos años, la Neumonía Progresiva Ovína ha representado un problema importante para la especie ovina en diversos países de Europa, Canadá, y E.U., en los cuales ha comenzado a provocar gran confusión e incertidumbre. (6, 22, 23, 29, 39, 57.).

En México algunos estudios demuestran la presencia de la Neumonía Progresiva Ovína, por lo cual se debe de considerar que se está a tiempo para evitar que esta enfermedad provoque serios daños al hato nacional. (24, 55, 68, 72.).

El objetivo del presente trabajo es el de realizar una investigación documental y reunir la mayor cantidad posible de información referente a la Neumonía Progresiva Ovína en forma breve y concisa que ayude al lector a tener un conocimiento más amplio sobre esta enfermedad.

PROCEDIMIENTO.

Para la realización de este trabajo se utilizó la información más relevante de 1981 a 1991 obtenida de publicaciones como: Current Contest de los años 1989, 1990, 1991, Index Veterinarius de los años de 1981 a 1991; así como de revistas y libros referentes al tema, los cuales se obtuvieron y consultaron en la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y del Centro de Enseñanza e Investigación y Extensión en Producción Ovina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se consultó el Banco de Información Veterinaria (BIVE) de la F.M.V.Z. el cual cuenta con bancos de información a partir del año de 1984 a 1991. Además se solicitó la recuperación de información bibliográfica retrospectiva de el Banco de Información del Centro de Investigación Científica y Humanística de la U.N.A.M.; el cual utiliza los siguientes bancos a nivel mundial: Applied Science and Technology, Agrícola, Bios, C.A.B. Abstracts, Biological Abstracts y a el Sistema Internacional de Información Sobre Investigaciones Agronómicas (C.A.R.I.S.) de la F.A.O.

Posteriormente se procedió a la obtención de las referencias bibliográficas obtenidas y analizar la información de las mismas para desarrollarla en forma ordenada y sistémica como a continuación se describe:

- 1.- Historia.
- 2.- Etiología.
- 3.- Epizootiología.
- 4.- Patogenia.
- 5.- Signología
- 6.- Anatomía patológica.
- 7.- Inmunidad.
- 8.- Diagnóstico.
- 9.- Diagnóstico diferencial.
- 10.- Tratamiento.
- 11.- Prevención y control.
- 12.- Salud pública.

1.- HISTORIA:

El primer reporte de Neumonía Progresiva Ovína (N.P.O.) fue realizado en 1915 en Sudáfrica por Mitchell, denominandola como Enfermedad de Graaf-Reinet. En los Estados Unidos fue reportada por Marsh en 1923 denominandola como Neumonía Progresiva de Montana o como Neumonía Progresiva Crónica. Las enfermedades observadas en los Estados Unidos y en Sudáfrica fueron comparadas y posteriormente consideradas como idénticas. En los Estados Unidos, el virus fue aislado en 1968. (13, 62, 63, 64).

La N.P.O. fue reportada en Francia en 1940, donde se le conoce como La Bouhite. En Holanda se ha reconocido desde 1918 con el nombre de Zuogerziekte y el virus fue aislado en este mismo país en 1969 por De Bóer. (13, 64, 66).

En Islandia la forma pulmonar de la enfermedad fue descrita en 1947 con el nombre de Maedi que en islandés significa disnea y también en Islandia en 1957 se reporta por primera vez la forma nerviosa o paralítica de la enfermedad la cual se conoce con el nombre de Visna que significa agotamiento. (13, 64, 66).

En Canadá el primer reporte se realizó a principios de 1970; en la Gran Bretaña fue diagnosticada por primera vez en 1979 y en España hasta 1984. (31, 51, 47, 72, 85).

En Kenia se le conoce como Laikipia y en Alemania se utilizan las siglas P. I. P. para mencionarla como Progressive Interstiziale Pneumonia. (26, 39, 64).

Según Houvers la primera descripción escrita de la enfermedad se realizó en 1862. (80).

2.- ETIOLOGIA:

A) CLASIFICACION:

De acuerdo con el comité internacional sobre la taxonomía de los virus la N.P.O. es causada por un virus que pertenece a la familia Retroviridae y a la subfamilia Lentiiviridae. (54).

El virus que provoca la N.P.O. fue aislado en los E.U. y el virus que provoca la enfermedad conocida como Maedi-Visna fue aislado en Islandia y en otros países de Europa; sin embargo la realización de pruebas serológicas, bioquímicas y morfológicas demuestran que ambos agentes están estrechamente relacionados y solo difieren en la secuencia de sus ácidos nucleicos. (9, 10, 12, 13, 14, 28, 63, 65).

Tanto Maedi y Visna fueron inicialmente reconocidos como síndromes diferentes los cuales involucran al aparato respiratorio y al sistema nervioso central respectivamente y fue solo mediante pruebas comparativas como la morfogénesis viral, hibridación molecular y experimentos en animales que se logró establecer que ambas enfermedades son causadas por el mismo virus. (64).

B) CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS:

El virus de la N.P.O. presenta un diámetro de aproximadamente 100 nm; posee una envoltura lipoproteica que incluye un núcleo electrodensito de alrededor de 30 a 40

nm; su núcleo es icosaédrico y contiene una nucleocápside helicoidal. (54, 64, 66).

La membrana está cubierta por proyecciones de alrededor de 10 nm de largo y que se caracterizan por presentar una estructura interna en forma de "luna en creciente" o semicírculo. Al madurar el virus, las proyecciones sobresalen en el espacio extracelular. Es notable la cercana posición del nucleoide viral hacia la membrana externa. (54).

C) PROPIEDADES FISICOQUIMICAS:

El virus de la N.P.O. posee una cadena simple de RNA en su génoma, el cual contiene una enzima conocida como Transcriptasa Inversa (Polimerasa de DNA dependiente de RNA). (3, 12, 62, 79).

Este virus posee un coeficiente de sedimentación de 60 a 70 S; una densidad en gradiente de 1.15 a 1.19 g/ml en sucrosa y su punto isoelectrico es de 3.8. (62, 64, 68).

Las proyecciones de la superficie están compuestas por una glicoproteína denominada gp 135 la cual presenta una masa de 135.000 Daltones y la cual induce la formación de un tipo específico de anticuerpos neutralizantes. (64, 66).

De acuerdo con las investigaciones realizadas por Perk los viriones contienen tres principales polipéptidos estructurales internos denominados P30, P16 Y P14. (64). En

relación a estos polipéptidos Narayan los denomina P27, P16 Y P14. (59).

El P30 es una proteína simple de 25.000 a 30.000 Daltones siendo el mayor componente viral (el cual ocupa aproximadamente el 40% de la masa total del virión) y constituye el núcleo del virus. (66).

Este virus provoca la formación de sincitios y produce efecto citopático que provoca lisis celular. No se ha observado que el virus tenga la capacidad de hemoaglutinar. (13, 59, 64, 66).

D) PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS LENTIVIRUS*

Los lentivirus se consideran virus exógenos tumorales. El genoma viral contiene varios genes pequeños que regulan la expresión de los genes estructurales durante la replicación viral.

El gene denominado ENV codifica una glicoproteína la cual forma la envoltura del virus. Esta estructura contiene determinantes que fijan a los viriones a los receptores de las células y pueden también ocasionar fusión celular. También contiene determinantes múltiples que inducen la formación de anticuerpos neutralizantes. Las mutaciones en ciertas regiones de este gene tiene como resultado un nuevo arreglo o disposición de los determinantes provocando mutantes que escapan a la neutralización.

Los lentivirus presentan tropismo por los macrófagos *in vivo*. La expresión genética del virus es cortada a un grado mínimo en células precursoras y se incrementa cuando las células se han diferenciado y/o actuado inmunológicamente.

Los lentivirus se replican continuamente *in vivo* y escapan a la defensa del huésped por una variedad de mecanismos incluyendo el secuestro o aislamiento de los epitopos neutralizantes por moléculas de carbohidratos; resistencia a la inactivación por enzimas proteolíticas, variación antigénica o la infección marcada de macrófagos por anticuerpos no neutralizantes.

Las enfermedades provocadas por los lentivirus se caracterizan por un prolongado periodo de incubación y un curso progresivo crónico. (59).

E) REPLICACION VIRAL:

El virus de la N.P.D. utiliza en su replicación una enzima conocida como Transcriptasa inversa o reversa (Polimerasa de DNA dependiente de RNA). El RNA viral es transcrito en un círculo de enlaces covalentes de DNA provistos de una doble tira (provirus) que se integra en el interior del DNA celular; el RNA viral que actúa como RNA mensajero y el RNA del virión para partículas de descendencia son transcritos desde el provirus de DNA integral. (3, 12, 62, 79).

En general los retrovirus tienen un requerimiento, marcado por células en división constante, las cuales proporcionan condiciones óptimas para la síntesis del DNA viral y la integración del DNA proviral. En contraste con los retrovirus los lentivirus se replican eficientemente en células que no están en división y en etapas finales de las células, tanto en animales como en cultivos celulares. En lugar de depender de la división celular, los lentivirus requieren de la activación y/o diferenciación de las células huésped para producir la replicación. Desde que estos virus utilizan enzimas celulares para completar la síntesis del DNA viral y desde que la integración en el genoma de la célula huésped es similar a la de los retrovirus oncogénicos, los lentivirus deben de proporcionar una codificación viral adicional de las funciones de replicación o activar células sin división para sintetizar proteínas y otros factores que son requeridos para la replicación e integración del DNA. (59).

Otra diferencia de la replicación de los lentivirus con los retrovirus tumorales u oncogénicos es la localización celular de la síntesis del DNA viral. La síntesis del DNA proviral de los retrovirus tumorales tiene lugar en el citoplasma de las células infectadas. El virus de la N.P.D. replica su DNA proviral casi siempre en el núcleo. Esto puede ser una propiedad común de los lentivirus y probablemente se asocie a la habilidad para replicarse en células sin división. Ya que el núcleo es el

sitio para la síntesis del DNA celular, las enzimas y cofactores necesarios deben esperar ser localizadas justo cuando las células no se dividen. De esta manera, por replicarse en el núcleo, los lentivirus deben evitar la necesidad de células en división o exceder alguna función que simule la expresión de enzimas celulares requeridas para terminar la síntesis e integración de DNA viral. (59).

F) CULTIVO DEL VIRUS:

Los estudios in vitro del virus de la N.P.O. se han realizado en su mayoría en células de plexo coroideo y de pulmón fetal de ovinos; pero también se puede cultivar en células de plexo coroideo de bovino, cerdo y humano así como en células traqueales de bovino. La infección en los cultivos celulares es seguida por efectos citopáticos localizados; específicamente la fusión celular dentro de sincitios gigantes los cuales contienen grupos de núcleos. Además hay formación de células gigantes multinucleadas con forma de estrella y de células refractiles mononucleadas con forma de huso. Con el desarrollo de la infección se presenta lisis celular. (13, 59,43 ,64).

G) REACCION A LOS AGENTES QUIMICOS Y FISICOS:

Este virus se inactiva fácilmente con alcohol etílico, éter, cloroformo, formaldehído, etanol, fenol y tripsina. Se produce inactivación rápida a 56°C por 10 minutos. También se inactiva a un pH de 2 a 4.2, pero es estable a un pH de 5.1 a 10. La radiación ultravioleta lo

inactiva con mayor lentitud. El virus es estable en temperaturas de -50°C por varios meses y es relativamente resistente a la congelación y descongelación constante. En el cerebro de borregos infectados el virus permanece viable a 25°C durante mas de 3 años. (30, 66).

3.- EPIZOOTIOLOGIA:

A) DISTRIBUCION GEOGRAFICA:

La enfermedad pulmonar (Maedi) se ha diagnosticado en los siguientes países: Alemania, Bulgaria, Canadá, Dinamarca, Grecia, Sudáfrica, Holanda, Hungría, India, Islandia, Israel, Kenia, Noruega, Rumania, U.R.S.S., Francia, E.U., Bélgica, España, Italia, Suiza, Perú, Suecia, Gran Bretaña y Marruecos. (3, 38, 47, 64, 65, 66, 85).

En los Estados Unidos se ha reportado principalmente en los estados del oeste y del medio oeste con prevalencias superiores al 67%. En Canadá la incidencia promedio es de 36%. (3, 13, 27, 74, 77, 85).

La presentación nerviosa de la enfermedad (Visna) solo se ha observado en Islandia, Holanda y en un rebaño de cabras en Alemania. (54, 66)

Algunos estudios mencionan que países como Australia, Nueva Zelanda e Islandia se encuentran libres del virus de la N.P.O. (13, 15, 47).

En México aunque no se ha aislado el virus, se han realizado muestreos serológicos en hatos del D.F. y del Estado de México utilizando la técnica de inmunodifusión con resultados que fluctúan entre 14 y 25%. (73). Otro muestreo serológico realizado en hatos del D.F. en el cual

se utilizó la técnica de inmunodifusión en gel agar tuvo como resultado un 8.2% de animales seropositivos. (55).

B) ESPECIES AFECTADAS:

Los ovinos y los caprinos son especies susceptibles de infectarse de forma natural y/o experimental con el virus de la N.P.O. (11, 13, 15).

El virus ha sido aislado de conejos inoculados experimentalmente; pero no se ha observado ninguna respuesta en bovinos, cerdos, venados, ratas, ratones, perros, hámster, pollos, y humanos.(11).

C) RAZAS:

Algunas razas de ovinos son más susceptibles de desarrollar la enfermedad. En los E.U. estas razas son la Border Leicester, Finnsheep, Finn-crosses, Corriedale, Dorset y North County Cheviot; así como en la raza Suffolk, Hampshire y Clun Forest. (13, 15, 59, 77).

En Canadá las razas con mayor prevalencia son la Dorset, Suffolk, Half-Breed, Hampshire y Oxford. (77).

En Europa la raza Texel es la más susceptible. (59). En la Gran Bretaña se ha observado principalmente en razas nativas como la raza Cluns, Lleins, Swaledales, Mashams, cruza de razas escocesas, cruza de Suffolk, cruza de North County, cruza de Border Leicester con Cheviot; así como en ovinos Lincoln Long-crosses. (70, 71).

Experimentalmente se ha observado que la raza Border Leicester es más susceptible que la raza Columbia.(9)

Estudios epidemiológicos realizados en Islandia indican que algunos animales de la raza Islandesa son más resistentes de padecer la enfermedad que otras razas; así como los animales obtenidos de la cruce de ovinos de raza Islandesa con ovinos Border Leicester han demostrado ser particularmente resistentes. También la raza Ile de Francia ho mostrado resistencia a la infección y a la enfermedad. (9, 13, 15).

D) TRANSMISION:

De acuerdo con la mayoría de los datos publicados, la más importante y frecuente ruta de transmisión natural es a través de la ingestión del calostro de las borregas infectadas, ya que el virus se encuentra presente en los macrófagos de la glándula mamaria. (3, 6, 13, 27,32, 39, 59, 62).

Las células mononucleares son infectadas por el virus en el calostro y la leche y probablemente pasan a través del epitelio intestinal de los corderos estableciendo la infección. (3, 13, 32).

Otras infecciones que provocan mastitis tienen como resultado la extrusión de un número elevado de macrófagos en la leche, lo que provoca un aumento en la cantidad de lentivirus infectantes en la leche. (59).

La transmisión entre animales adultos no es muy común. Esta se presenta cuando los animales son confinados estrechamente durante un largo periodo. La ruta de adulto a adulto se presenta por la inhalación de secreciones respiratorias, la cual es poco frecuente ya que en la N.P.O. estas son poco abundantes. (6, 13, 15, 38).

Otras formas de infección incluyen la contaminación del agua y el alimento con heces de animales infectados. Diversas prácticas de manejo como son el alojamiento, la alimentación en el piso, humedad excesiva y la falta de cuidados higiénicos pueden facilitar la diseminación de la enfermedad. (15, 38, 77).

Un problema adicional en relación a la diseminación del virus entre animales adultos es el largo retraso en la presentación de la enfermedad posterior a la infección inicial, lo que dificulta el saber si el virus realmente fue adquirido antes del destete. (6).

La transmisión a través del útero puede producirse experimentalmente, pero en condiciones naturales es poco común. (3, 46, 13, 15).

Se ha demostrado experimentalmente que el virus de la N.P.O. se puede transmitir antes del nacimiento. La ruta exacta de la transmisión intrauterina es aún desconocida y teóricamente se cree que esta se realiza por medio de las células germinales o bien por medio de una ruta transplacentaria. (12).

El virus de la N.P.D. puede causar la muerte, reabsorción y la expulsión de fetos antes de la mitad de la gestación y la infección posterior a mitad de la gestación puede resultar en el nacimiento de corderos clínicamente normales, los cuales sin embargo son portadores del virus. (14).

La transmisión por medio del semen no ha sido comprobada. (6, 15, 17). Se ha realizado la inoculación intraperitoneal con semen de carneros infectados sin que se observe seroconversión incluso en un periodo de 3 años. (17).

Algunos autores establecen la transmisión del virus por medio de la sangre, ya sea por la utilización de agujas contaminadas o bien por las heridas provocadas por el aretado, descole, tatuaje y castración de los animales. (1). Sin embargo algunos estudios demuestran que la sangre no es causa de infección. En el primero de estos experimentos no se presentó seroconversión durante 21 meses de monitoreo en 3 ovinos inoculados por vía subcutánea después de que la aguja utilizada fue puesta en contacto con sangre de un ovino infectado con el virus. En una prueba similar se tomaron muestras sanguíneas de 3 ovinos durante 38 meses sin presentarse seroconversión. (17).

Es poca la evidencia que muestre que los ovinos puedan contraer la infección por medio del contacto con caprinos bajo condiciones naturales. Estudios realizados en

Noruega y Australia indican que la enfermedad de las cabras puede existir por un número de años en una región, sin que sea transmitida a los ovinos. Aún no está comprendido como se transmite el virus de ovinos a caprinos. (66).

No se ha reportado que otras especies animales diferentes a los ovinos y los caprinos actúen como reservorios del virus, ni se conocen vectores que puedan transmitir la enfermedad. (54, 66).

Experimentalmente se ha realizado la inoculación del virus por vía intratorácica, intracerebral e intraarticular; así como por diversas vías parenterales como son la vía intratraqueal, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea y también se ha realizado la inoculación intranasal. (45, 46, 63).

Los animales infectados actúan como portadores y transmiten el virus a pesar de tener altos niveles de anticuerpos circulantes. Muchos animales permanecen como portadores asintomáticos de por vida. (27)

E) EDAD:

De forma natural y debido a la naturaleza del virus la presentación de la enfermedad es más común en ovinos de 2 a 4 años de edad, pero puede presentarse en cualquier edad adulta. (6, 13, 15, 27, 49, 59, 68).

La presentación natural de la N.P.O. rara vez se observa en animales menores a los 2 años; sin embargo si se ha reportado la enfermedad en corderos, además de que se han descrito lesiones en fetos y corderos inoculados experimentalmente. (6, 13, 14).

La prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad; de 11% a la edad de 1 año, hasta 93% a la edad de 7 años o más. (77).

Los porcentajes de un muestreo serológico realizado en Canadá mostraron que la prevalencia de la N.P.O. fue de +/-45% en ovinos de 8 años de edad; +/-42% en ovinos de 7 años de edad; +/-36% a los 6 años; +/-31% a los 5 años; +/-37% a los 4 años y de +/-38% a los 3 años. (44).

4.- PATOGENIA:

A) PERIODO DE INCUBACION:

El periodo de incubación es usualmente de 2 años (3, 38, 77); sin embargo se han reportado periodos que van desde los 3, hasta 4 años (27) e inclusive periodos de 10 años.(57).

El virus de la N.P.O. provoca una infección denominada lenta; término que se utiliza principalmente para referirse al largo periodo de incubación y al el prolongado curso de la enfermedad. (59, 66).

B) PERSISTENCIA VIRAL:

La persistencia viral es uno de los principales mecanismos en las infecciones persistentes y se refiere a las fallas en los mecanismos de defensa del huésped. La persistencia de la infección en el huésped es fundamental para el desarrollo de la patogenia de todas las enfermedades provocadas por lentivirus y en el caso de la N.P.O. esta se realiza por que el virus permanece de manera latente y es transportado en una pequeña porción de los macrófagos. (17, 53, 60).

El virus de la N.P.O. presenta un tropismo natural por células de la línea de los macrófagos, pero la replicación en esas células in vivo es limitada ya que solo se producen pequeñas cantidades del virus. (30). De cualquier forma el virus permanece en los macrófagos a

pesar de la presencia de los anticuerpos neutralizantes en el animal. (40). La mayoría de los lentivirus infectan a los linfocitos T auxiliares y esto probablemente compromete la habilidad de estas células para realizar sus funciones inmunológicas. (59).

La patogenia o el mecanismo por el cual el virus de la N.P.O. infecta al huésped ha sido comparada con la historia del Caballo de Troya; esto es debido a que el virus primeramente infecta a las células del sistema inmunológico, lo que le permite ocultarse y por consiguiente no es detectado. (17, 32, 41).

C) PRODUCCION LIMITADA DEL VIRUS:

Otra característica en la patogenia de la N.P.O. es la restricción en la expresión del DNA proviral, ya que las células no expresan antígenos virales además, de que el virus persiste intracelularmente, lo que dificulta aún más la posibilidad de que los mecanismos de defensa inmune eliminen la infección. (5).

La mayoría de las células infectadas protegen al virus en estado latente en el cual los antígenos virales no son producidos en cantidades suficientes para detectar y destruir a las células infectadas. La expresión genética está estrechamente relacionada con la detección de antígenos virales, la intensidad de la respuesta inflamatoria y el daño de los tejidos. (32, 53).

Análisis cuantitativos de la replicación viral en células de plexo coroideo demostraron que los niveles de RNA viral expresado en esas células es mínimo; lo que demuestra que la restricción para la expresión del DNA proviral está regulada al menos en una parte a nivel de la transcripción viral. La producción mínima del virus se debe a la limitación de una pequeña fracción de las células y por la presencia en esas células de un bloqueo a nivel de la transcripción del DNA proviral; por lo que provoca que sea suministrado un mecanismo amortiguador el cual previene la diseminación de la infección evitando que esta sea aguda y también limita el daño causado por la replicación viral en células individuales. (1, 5, 40, 53).

D) VARIACION ANTIGENICA:

En la patogenia de las enfermedades producidas por los lentivirus en ocasiones se observa un mecanismo conocido como Variación Antigénica la cual es una forma adicional o alternativa que permite la persistencia y diseminación del virus; siendo un ejemplo de esta la mutación viral por la alteración de la envoltura glicoproteica, lo cual permite que el virus escape temporalmente a la activación inmunológica. Se ha demostrado que los lentivirus tienen la capacidad de mutar a altas velocidades. El virus de la N.P.D. posee múltiples epítomos para la neutralización, y la variación es determinada genéticamente ocasionando una nueva disposición

de los epítomos en la envoltura viral. (32, 41, 53, 59, 81).

De cualquier modo la importancia biológica de la variación antigénica aún no ha sido totalmente comprendida y al parecer no tiene relevancia en el desarrollo de la patogenia de la N.P.O., ni parece ser esencial para la persistencia viral en esta enfermedad. Además este fenómeno solo ocurre en infecciones en la que el los virus inducen la formación de anticuerpos neutralizantes y los lentivirus activan escasamente a este tipo de anticuerpos. (32, 41, 53, 59, 81).

E) MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS:

En respuesta a la infección, el sistema inmune prolifera y es por esto que la N.P.O. se clasifica como una enfermedad linfoproliferativa. (41). Aún no ha sido posible identificar los factores que inician o mantienen la respuesta linfoproliferativa, ni tampoco se conoce el mecanismo exacto que permite la compatibilidad entre el agente y el huésped. Algunos hallazgos apoyan la teoría de que los cambios patológicos son mediados inmunológicamente. (17, 31, 39, 41).

Posteriormente a la entrada del virus, las células blanco son invadidas y en algunos animales el virus se disemina en los nódulos linfáticos bronquiales y mediastínicos, sangre, bazo y riñones. De cualquier forma, sin tener en cuenta el sitio de las lesiones inflamatorias:

los componentes básicos son una hiperplasia linfoide y una infiltración intersticial de células mononucleares. (17, 39).

Las células pulmonares invadidas, probablemente células reticulares y linfocitos B no son seriamente dañadas, pero son estimuladas a proliferar. Consecuentemente, el espacio interalveolar aumenta su grosor por la presencia de numerosos histiocitos nuevos y de algunos fibrocitos; así como de fibras de colágeno. Los septos aumentan de tamaño y el epitelio escamoso que tapiza a los alveolos se transforma en células cuboidales. La proliferación es tan marcada que se llega a un punto en que el pulmón parece más un nódulo linfático que un órgano de intercambio gaseoso. (41). Además los tejidos peribronquial y parivascular linforeticular pueden sufrir una hiperplasia y formación de centros germinales activos. (39, 41).

La combinación en los cambios de los septos, bronquiolos y de los vasos sanguíneos reducen y obliteran a los alveolos, disminuyendo la eficiencia en el intercambio gaseoso lo que se incrementa gradualmente hasta la presencia de una hipoxia fatal. La aparente reducción de los capilares septales probablemente causen hipertensión arterial en el pulmón y esto puede provocar hipertrofia del ventrículo derecho. La muerte puede ocurrir de manera rápida dentro del curso prolongado de la enfermedad por una neumonía bacteriana aguda. (39).

En el Sistema Nervioso Central la producción de las lesiones también son mediadas inmunológicamente. En el cerebro, las células blanco son los oligodendrocitos los cuales contienen un antígeno viral que probablemente provoca y mantiene una respuesta inflamatoria, lo cual ocasiona daño tisular por mecanismos aún no comprendidos pero se puede implicar a la acción de la interleucina la cual provoca la amplificación de la respuesta lo que puede dañar incluso a células no infectadas el resultado final de la infección en el S.N.C. es la desmielinización desarrollandose además efectos como meningitis linfocítica, pleocititis, coroiditis, leucoencefalitis y arteritis meníngea. En algunos experimentos, la pleocititis eventual disminuye sin desarrollar los signos clínicos pero en otros las lesiones del S.N.C. son persistentes y eventualmente provocan la muerte del animal. (32, 39).

Actualmente se sabe que la patología de la N.P.O. no solo está relacionada con los pulmones y el S.N.C. ya que las células inflamatorias mononucleares pueden afectar a un amplio grupo de órganos y tejidos particularmente las articulaciones y la glándula mamaria. En algunos casos se observa vasculitis afectando a pequeñas arterias y arteriolas del riñón. (39).

5.- SIGNOLOGIA:

La mayoría de los ovinos infectados no exhiben signos clínicos al menos hasta los 2 años de edad e incluso los animales pueden permanecer infectados de por vida y nunca mostrar signos de la enfermedad. (3, 22, 31, 41, 77). El primer caso de N.P.O. en Inglaterra no mostró signología evidente durante tres meses en que se tuvo en observación y otro ovino sospechoso no manifestó signología alguna durante los 9 meses en que se tuvo en observación. (2).

Los signos clínicos se desarrollan insidiosamente progresando lentamente. (6, 13, 47).

Uno de los primeros signos es la pérdida progresiva de peso a pesar de que el animal mantiene un apetito normal. Posteriormente se presenta disnea como el principal problema respiratorio; hay intolerancia al ejercicio lo cual se manifiesta por el agotamiento del animal, el cual es más notable en las primeras etapas de la enfermedad. El incremento de la frecuencia respiratoria puede ir de 80 a 129 respiraciones por minuto. Los ojos se observan dilatados, los animales mantienen la cabeza en alto y en ocasiones se observa respiración abdominal. Comúnmente se desarrolla una neumonía bacteriana secundaria, la cual invariablemente es fatal. La muerte del animal se presenta entre 3 y 18 meses. (3, 6, 13, 15, 23, 39, 41, 47, 49, 72).

A la auscultación y percusión del tórax se revela la presencia de aire en la parte dorsal de los pulmones y consolidación de la parte ventral de los mismos. (39).

La presencia de tos no es predominante y no se observa descarga nasal (73, 79); sin embargo cuando estos signos se llegan a observar se asocian a una infección bacteriana. (58). Tampoco se observa fiebre como un signo característico. (6, 13, 39, 71).

Los signos que involucran al S.N.C. son menos frecuentes; observándose ataxia, la cual progresa hasta la parálisis de los miembros posteriores. Los músculos extensores son los que se afectan primeramente teniendo como resultado la flexión involuntaria. La tetraplegia completa el cuadro clínico. También se ha observado marcha temblorosa, marcha en círculos y tropiezos constantes del animal. (3, 15, 23, 41, 84).

Algunos animales desarrollan endurecimiento difuso de la glándula mamaria, la que se aprecia en ambos medios de la ubre, variando la consistencia de carnosa a muy dura. La cantidad de leche secretada es mínima pero el color y la apariencia de la leche es normal. (13, 15, 22, 47).

La signología que involucra la presencia del virus en las articulaciones se manifiesta principalmente por la inflamación de las articulaciones carpales y tarsales observándose a los animales cojear. La artritis presente es no supurativa. (3, 13, 15, 41, 57)

6.- ANATOMIA PATOLOGICA:

A) PULMONES:

Macroscópicamente los pulmones se observan aumentados de tamaño, no colapsados y de consistencia firme. Presentan áreas de color gris, rosa o café-grisáceo. Su peso aumenta de 3 a 4 veces en relación al peso normal. Se observan áreas de consolidación, particularmente en los lóbulos diafragmáticos, pero esta se puede presentar en todos los lóbulos pulmonares. En algunas ocasiones se aprecia la impresión de las costillas en los lóbulos caudales. Al corte la superficie se observa seca y en ocasiones de consistencia esponjosa. Se ha reportado la presencia de múltiples focos de color gris por debajo de la pleura. (13, 17, 24, 25, 31, 47, 56, 62, 64, 71, 84).

Las lesiones macroscópicas no son patognomónicas y las lesiones iniciales pueden dificultar la evaluación, especialmente en pulmones infectados con gusanos pulmonares. Se han reportado lesiones provocadas por Muellerius capilaris y por Dictyocaulus spp. (31, 72, 84).

Los hallazgos microscópicos más consistentes son la hiperplasia linfoide caracterizada por la presencia de folículos, los cuales contienen centros germinales. Estos folículos se distribuyen por todo el parénquima pulmonar o se concentran tanto en sitios perivasculares y peribronquiales. (13, 17, 25, 31, 47, 62, 64, 72, 84).

La presencia de monocitos, linfocitos y macrófagos en el intersticio pulmonar provoca un engrosamiento del espacio interalveolar. Se observa también hiperplasia de fibras de músculo liso, ligera fibrosis e hiperplasia epitelial; lo que incrementa aún más el grosor de los septos interalveolares. (13, 17, 25, 31, 47, 62, 64, 71, 84).

Los nódulos linfáticos hiperplásicos de los pulmones contienen menos folículos activos, se observan más dispersos, la arquitectura de su centro germinal es menos definida y el manto de linfocitos que los rodea es menos desarrollado. Además estos folículos contienen una acumulación irregular de un material eosinófilo homogéneo en el centro germinal. (25).

La presencia de polimorfonucleares se observa solo cuando la hiperplasia linfoide se asocia a procesos de bronconeumonía (25). En algunas ocasiones se observa un ligero incremento en las fibras de colágeno. (62).

B) GANGLIOS LINFÁTICOS:

Los ganglios linfáticos que están involucrados con mayor frecuencia son los bronquiales y los mediastínicos; los cuales macroscópicamente se observan edematosos, aumentados de tamaño y su peso aumenta de 3 a 5 veces más en relación a su peso normal. Al corte se observan protuberancias de color café-grisáceo en todo el ganglio y

las cápsulas de los mismos generalmente aparecen disminuidas en su grosor. (13, 25, 39, 62, 64, 71).

Microscópicamente se observa hiperplasia folicular del tejido linfático, el cual presenta centros germinales. Se aprecia una marcada expansión de la corteza ganglionar con numerosos folículos linfoides en diferentes estados de actividad. Los folículos con actividad secundaria presentan centros germinales con dos zonas diferentes: una zona basal densa que consiste en grandes linfoblastos, muchos de estos en mitosis; además de presentar macrófagos dispersos. La zona apical se observa desordenada y contiene una mezcla de grandes linfocitos y células dendríticas. Un manto compuesto principalmente por pequeños linfocitos rodea a los centros germinales más desarrollados. (13, 25, 62, 63, 64).

El marcado grado de hiperplasia folicular en los ganglios linfáticos pulmonares no permite la definición entre las áreas cortical y paracortical. Las áreas interfoliculares presentan linfocitos de varios tamaños incluyendo grandes linfoblastos con nucléolos prominentes y con mitosis ocasionales. (25).

C) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Generalmente no se aprecia ningún cambio macroscópico. (54, 56, 68). Sin embargo en un reporte realizado en la Gran Bretaña se mencionan alteraciones macroscópicas mínimas como áreas focales rojizas y franjas

en la materia blanca del tálamo, cerebro, mesencéfalo y zonas adyacentes a los ventrículos laterales; así como un escaso achatamiento de los surcos cerebrales. (12). Se han observado también focos de leucoencefalomalasia de más de 10 mm de diámetro; edema alrededor de la convexidad de los hemisferios cerebrales y de los lóbulos piriformes. (39).

Microscópicamente las meninges presentan ligeros acúmulos de linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos. Engrosamiento de los plexos coroideos con presencia de células mononucleares. En ocasiones se presenta infiltración subependimal de linfocitos. La materia blanca presenta algunas células de la microglía. (13, 17, 62, 63, 84).

En casos severos se observa desmielinización y necrosis; esta última puede ser de tipo licuefactiva y ocasionalmente coagulativa. (13, 17, 64).

En los tejidos nerviosos, las etapas iniciales muestran focos de astrocitosis alrededor de los vasos sanguíneos; en etapas avanzadas los focos se unen y forman láminas. (39).

D) ARTICULACIONES:

Macroscópicamente se observa una inflamación no supurativa principalmente en las articulaciones carpales y tarsales. Las cápsulas articulares y sinoviales están engrosadas y presentan fibrosis periarticular. Los

cartilagos articulares se aprecian erosionados extensamente. Hay un aumento en el volumen del liquido sinovial el cual presenta una coloración café-rojiza. El examen radiológico muestra calificación ósea de los huesos carpales y reorganización del hueso trabecular. (13, 31, 62).

Las lesiones observadas cuando se inocula experimentalmente por via intraarticular son: cartilagos articulares lisos y la membrana sinovial presenta relieves irregulares de color café, placas aterciopeladas, focos hiperhémicos dispersos y hemorragias petequiales; así como vellosidades sinoviales prominentes. Se presenta también un incremento en el liquido sinovial presente en la articulación del carpo y tendones relacionados; además de que el mismo liquido presenta una apariencia turbia, carente de fibrina o exudados. (63).

Las lesiones microscópicas en las articulaciones son hiperplasia con grados variables de infiltración linfoide subsinovial, además de células plasmáticas. Se observa también hiperplasia de las vellosidades sinoviales y en algunas ocasiones se aprecia la formación de centros germinales en la membrana sinovial. Se presentan áreas focales necróticas y mineralizadas. (13, 31, 62, 63).

E) GLANDULA MAMARIA:

Macroscópicamente solo se ha reportado el endurecimiento de la glándula, así como una disminución en la secreción de la leche; pero el color y la apariencia de la leche son normales. (8, 13, 15, 22, 47, 82).

Puede apreciarse un aumento de tamaño variable de los nódulos linfáticos mamarios; y al corte de la superficie de los mismos, la textura granular desaparece observándose en su lugar una estructura suave y homogénea. (82).

Microsscópicamente se observa una hiperplasia linfóide periductal y una infiltración linfocítica difusa del tejido glandular. Infiltración de células mononucleares, así como de células plasmáticas y macrófagos. En ocasiones se presenta algo de fibrosis. Se puede apreciar algunas veces la presencia de folículos linfoides, los cuales poseen centros germinales. Se ha reportado la descamación del epitelio ductal y protrusión de los folículos linfoides dentro del lumen de la glándula mamaria. (2, 8, 13, 17, 21, 47, 82, 83).

F) ARTERIAS:

La arteritis provocada por el virus de la N.P.D. se caracteriza por una necrosis segmental fibrinoide en la túnica media de pequeñas arterias musculares; así como acumulación de linfocitos en la túnica adventicia y media

de los vasos sanguíneos de las cápsulas articulares,
riñones y del cerebro. (13).

7.- INMUNIDAD:

En la N.P.O. aparentemente tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral funcionan normalmente; sin embargo el virus es capaz de evadir los sistemas inmunes del huésped. (6)

El tiempo en que se presenta la respuesta inmunitaria celular o humoral dependerá del tipo de infección: natural o experimental. Cuando se realizan infecciones experimentales la respuesta inmune dependerá de la vía de inoculación y la cantidad de virus inoculado. (42, 46).

En infecciones naturales la respuesta inmune es menos consistente y los anticuerpos precipitantes se detectan con mayor frecuencia que los anticuerpos para fijación de complemento y que los anticuerpos neutralizantes. En infecciones experimentales, los anticuerpos para fijación de complemento y los anticuerpos neutralizantes aparecen tempranamente, alcanzando títulos elevados, mientras que los anticuerpos precipitantes son detectados en cantidades mínimas. (42).

Ha sido reportado que la presencia de los anticuerpos precipitantes pueden detectarse en los animales expuestos al virus 6 meses después de la infección y estos mismos anticuerpos pueden detectarse en corderos mayores de 6 meses. (27).

El virus de la N.P.O. se caracteriza por presentar una baja inducción de anticuerpos neutralizantes así como una baja afinidad por los mismos. Este fenómeno ha sido estudiado particularmente cuando el virus afecta al S.N.C. (Visna); observandose la formación de anticuerpos neutralizantes se presenta de 1 a 2 meses después de la infección. Para que la neutralización se lleve a cabo, los anticuerpos requieren de una prolongada incubación de al menos 30 minutos con el virus. Además los anticuerpos requieren de más de 20 minutos de incubación para ligar partículas virales; mientras que estas partículas se fijan a las células en solo dos minutos. (59).

Después de la inoculación experimental en el tracto respiratorio de ovinos, se observó la presencia de linfocitos (inmunidad celular) entre las 2 y 7 semanas post-inoculación y los anticuerpos para fijación de complemento (inmunidad humoral) entre 7 semanas y 3 meses post-inoculación. La inoculación intracerebral del virus provoca la presentación de linfocitos entre 5 y 9 semanas y anticuerpos para fijación de complemento entre 9 semanas y 4 meses. (75).

Los ovinos inoculados por vía parenteral con grandes dosis de virus muestran una marcada respuesta inmune celular en un lapso de 3 a 7 semanas, y anticuerpos para fijación de complemento entre 15 y 19 semanas post-inoculación. (45).

El seguimiento de la respuesta inmune durante tres años post-inoculación de ovinos inoculados por vía intranasal tuvo como resultado la presencia de una respuesta inmune celular transitoria y recurrente. La naturaleza de la respuesta celular transitoria puede ser explicada en parte por la falta de una continua exposición con el virus, o la falta de una cantidad suficiente del mismo antígeno viral que este en contacto con los linfocitos. La respuesta recurrente quizá se debe a la estimulación de linfocitos por la activación del provirus o posiblemente por reinfecciones posteriores. (46, 76). Los anticuerpos para fijación de complemento aparecieron entre las 3 y 4 semanas; y los anticuerpos neutralizantes de 2 a 3 meses posteriores a la inoculación intranasal. (46).

Por razones aún desconocidas, un pequeño porcentaje de animales infectados nunca producen niveles detectables de anticuerpos. (15).

8.- DIAGNOSTICO:

El diagnóstico presuntivo de la enfermedad se hace con base en los signos clínicos y en la detección de animales seropositivos. (13, 15).

El diagnóstico definitivo se hace con base en los hallazgos a la necropsia tanto macroscópicos como microscópicos y por la identificación del virus o de anticuerpos en la sangre. Sin embargo la presencia de anticuerpos solo implica que el animal está infectado, pero no significa que posea inmunidad. (13, 15).

Principalmente se utilizan 3 diferentes pruebas serológicas: inmunodifusión en gel agar (IDGA); el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la inmunofluorescencia. (18, 41). La comparación de estas tres pruebas ha mostrado una sensibilidad y especificidad similar entre las tres, sin embargo la sencillez de la IDGA hace de esta la prueba de elección. (15, 18, 27, 55).

La IDGA ha demostrado ser la prueba mas satisfactoria para detectar la seroprevalencia de la N.P.O. debido a su facilidad de realización por que después de la inoculación experimental del virus aparecen primero los anticuerpos precipitantes que los anticuerpos neutralizantes. También por que sus resultados son reproducibles, no así las pruebas de hemoaglutinación y fijación de complemento, las cuales proporcionan resultados inconsistentes. Su importancia en diagnóstico se debe a que la N.P.O. es

8.- DIAGNOSTICO:

El diagnóstico presuntivo de la enfermedad se hace con base en los signos clínicos y en la detección de animales seropositivos. (13, 15).

El diagnóstico definitivo se hace con base en los hallazgos a la necropsia tanto macroscópicos como microscópicos y por la identificación del virus o de anticuerpos en la sangre. Sin embargo la presencia de anticuerpos solo implica que el animal está infectado, pero no significa que posea inmunidad. (13, 15).

Principalmente se utilizan 3 diferentes pruebas serológicas: inmunodifusión en gel agar (IDGA); el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la inmunofluorescencia. (18, 41). La comparación de estas tres pruebas ha mostrado una sensibilidad y especificidad similar entre las tres, sin embargo la sencillez de la IDGA hace de esta la prueba de elección. (15, 18, 27, 55).

La IDGA ha demostrado ser la prueba mas satisfactoria para detectar la seroprevalencia de la N.P.O. debido a su facilidad de realización por que después de la inoculación experimental del virus aparecen primero los anticuerpos precipitantes que los anticuerpos neutralizantes. También por que sus resultados son reproducibles, no así las pruebas de hemoaglutinación y fijación de complemento, las cuales proporcionan resultados inconsistentes. Su importancia en diagnóstico se debe a que la N.P.O. es

fácilmente encubierta por infecciones bacterianas como Mycoplasmosis y Pasteurelisis, lo que dificulta su diagnóstico; además la detección de anticuerpos específicos puede ser tomada como prueba de infección viral. (55).

La realización de una comparación posterior entre la IDGA y la prueba de ELISA, demostró que esta última es ligeramente más sensible para la detección temprana de la infección que la IDGA. (15, 33). De cualquier manera, las pruebas serológicas no son interpretables durante los primeros 6 meses de vida ya que un resultado positivo puede significar que el animal está infectado y produce anticuerpos, o bien que está infectado y presenta anticuerpos pasivos; mientras que un resultado negativo puede indicar que el animal puede no estar infectado, o bien que está infectado y no produce anticuerpos. (15).

Según las investigaciones realizadas por Chauin la presencia de anticuerpos significa que el virus está presente en el animal, pero esto no indica que el animal está clínicamente enfermo. (6).

Se puede utilizar el aislamiento del virus en cultivos de células primarias preparadas de tejidos infectados, o por cultivo de tejidos infectados y desmenuzados con cultivos de células de ovino o bovino en capa única. (54).

El plexo coroideo y el tejido pulmonar infectados constituyen muestras adecuadas para el aislamiento viral e.

plexo coraideo de ovino normal o en cultivos de células primarias de pulmón embrionario de ovino. Los cultivos de células deben someterse a pases y mantenidos cuando menos durante 6 semanas antes de considerar que son negativos. (54).

9.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Por la signología respiratoria la N.P.O. se debe diferenciar principalmente de la Pasteurelosis (*Pasteurella haemolítica* y *Pasteurella multocida*). (20, 39). La principal diferencia es la presentación de la Pasteurelosis es de tipo aguda; el animal presenta fiebre y descarga nasal. Además de afectar ovinos adultos afecta también a animales de 5 a 7 meses de edad e incluso los corderos de 0.5 a 2 meses de edad desarrollan mayor incidencia. A la necropsia se observa en los pulmones un exudado de color verde y de consistencia gelatinosa. En casos hiperagudos los pulmones se observan inflamados y edematosos con amplias zonas púrpuras y brillantes las cuales al ser incididas se aprecian sólidas y edematosas, pero presentan hemorragias y un líquido espumoso teñido de sangre. Histológicamente se observa principalmente necrosis alveolar, presentandose congestión de los alveolos además de que están llenos de un fluido que contiene a la bacteria. Como hallazgo patognomónico, en la Pasteurelosis neumónica se observan células con forma de huso las cuales presentan un núcleo intensamente basófilo y se les denomina células de avena. (20).

La N.P.O. se debe diferenciar también de neumonías parasitarias; en las cuales se observa tos persistente y disnea, pero se comprueban estertores bronquiales intensos en los lóbulos diafragmáticos y su curso no es tan

prolongado como el de Maedi; pero es más crónico que la pasteurelisis neumónica. (4).

Con respecto a las diferencias entre la N.P.O. y la Adenomatosis Pulmonar Ovína (A.P.O.); esta última se caracteriza por presentar una abundante secreción nasal y por tos progresiva. También se presentan estertores bronquiales húmedos, detectados por auscultación al comienzo de la enfermedad y posteriormente se aprecian sin la utilización del estetoscopio. Los estertores se originan por la copiosa secreción de líquido mucoso proveniente de las zonas afectadas de los pulmones. (53). En la A.P.O. las lesiones van desde pequeños nódulos grises o púrpura claros; los cuales presentan consistencia blanda y friable; hasta tumores extensos y expansivos. Al corte la superficie es húmeda y deja escapar líquido al aplicar una ligera presión. Microscópicamente la A.P.O. muestra formaciones multinodulares en las cuales los alveolos están llenos de células columnares o cuboides, presentando la apariencia de una glándula. Las proyecciones papilares se ven generalmente en la luz de los alveolos y en los bronquiolos resultando en formaciones adenomatosas. (56).

Se ha reportado la presentación simultánea de A.P.O. con N.P.O. y se ha demostrado que el virus de la N.P.O. se replica con facilidad en ovinos afectadas con A.P.O. (5, 7, 8, 11). En el Perú la asociación entre las dos enfermedades fue hallada en 9 ovinos, los cuales mostraron mediante el análisis histológico padecer ambas enfermedades. (79).

Algunos estudios mencionan que la presentación de la A.P.O. puede contribuir a la diseminación de la N.P.O. (17, 51); y se ha demostrado que aproximadamente un 50% de ovinos seropositivos al virus de la N.P.O. se asocian a la presencia de la A.P.O. (17).

En relación a la signología nerviosa de la N.P.O.; esta se debe diferenciar principalmente de la enfermedad conocida como Scrapie, en la cual el signo característico es el prurito; el cual no se observa en la N.P.O. (4).

Es necesario mencionar que el virus de la Artritis Encefalitis Caprina es un Retrovirus relacionado antigénicamente con el virus de la N.P.O.; aunque ambos comparten menos del 20% de secuencia homóloga en su genoma y sus determinantes antigénicos muestran reacción cruzada con el virus de la N.P.O. (73).

10.- TRATAMIENTO:

Debido al tipo de infección persistente que el virus establece el virus, no existe tratamiento para la N.P.O. (3, 13, 15, 39).

Unicamente se puede utilizar tratamiento sintomático; utilizando antiinflamatorios para reducir el dolor en las articulaciones; así como antibióticos para prevenir una infección bacteriana secundaria en los pulmones. (13). Sin embargo el tratamiento paliativo de los ovinos infectados, posiblemente incremente la diseminación de la enfermedad. (39).

11.- PREVENCIÓN Y CONTROL:

En la actualidad no se cuenta con una vacuna que prevenga la infección en contra de la N.P.O. (13, 39, 66). Se ha demostrado que la utilización de vacunas con virus inactivo estimulan con facilidad la producción de anticuerpos precipitantes en los ovinos, pero estos anticuerpos no previenen la infección. La causa por la cual se presenta una falla en la neutralización es aún desconocida, y teóricamente se piensa que quizá sea el resultado de la escasez de anticuerpos neutralizantes, la variación antigénica del virus o la dosis y vía de inoculación. (10, 67).

La prevención de la enfermedad es evitar la introducción de animales infectados, para lo que se debe exigir por medio de un certificado que los ovinos adquiridos estén libres de la enfermedad. (35, 55, 56, 61).

Si en un hato se presenta la enfermedad, se pueden practicar diversos métodos para el control y la erradicación de la enfermedad:

El primer método consiste en el muestreo serológico cada 6 o 12 meses y posteriormente la eliminación de los ovinos seropositivos (13, 15, 23, 37). Para este método los pasos a seguir son los siguientes:

- 1.- Sangrar a todos los animales del hato de alrededor de los 6 meses de edad y realizar pruebas serológicas de

los mismos para la detección de anticuerpos para el virus de la N.P.O.

- 2.- Separar del hato a todos los animales que resulten seropositivos y a cualquiera de su progenie de por lo menos de 1 año de edad.
- 3.- Aislar el hato libre tanto de los animales, así como de el personal y equipo que haya tenido contacto reciente con borregos infectados.
- 4.- Introducir solo animales seronegativos al hato, sobre todo cuando se trate de ovinos originarios de otros hatos. (Una alternativa que implica un alto riesgo es la obtención de ovinos de padres seronegativos de un hato infectado y aislar a estos durante 1 año, realizando pruebas serológicas antes de introducirlo a un hato libre de la enfermedad).
- 5.- Realizar pruebas anualmente hasta que se obtenga un 100% de animales seronegativos durante 2 o 3 pruebas consecutivas.
- 6.- Monitorear el hato observando la presentación de los signos de la enfermedad, así como realizar pruebas sanguíneas y necropsias de cualquier caso sospechoso. (13, 15, 23, 37).

Después de que se logra la erradicación del virus, se puede probar al azar un 10% del hato anualmente, lo que

puede ayudar a garantizar que el hato permanece libre de la enfermedad. (7, 13).

Este método se lleva de al menos de 3 años o más para lograr establecer un hato en el que no se presenten animales positivos y solo se aconseja en hatos en los que las pruebas iniciales son menores al 50% de animales infectados. (13).

Cuando los ovinos seropositivos son separados completamente tan rápido como se detecta el virus es más rápida la eliminación del mismo. (74).

La realización de este método en un hato canadiense demostró una disminución gradual en la seroprevalencia y la obtención de un hato seronegativo se logró 30 meses después. (85).

Este programa se recomienda para garantizar la detección temprana de la infección. Sin embargo en hatos altamente infectados este método se aplica con dificultad ya que la pérdida de el potencial genético se encuentra relacionada con la separación de animales valiosos. (35, 85). Además el separar a todos los ovinos seropositivos puede ser poco práctico para la mayoría de los productores. (74).

El segundo método para el control y la erradicación de la enfermedad implica la separación de los corderos de las borregas infectadas antes de que estos ingieran

calostro y realizando la crianza artificial de los corderos. (13, 15, 33, 37). Para este método los pasos a seguir son:

1.- Separar a los corderos antes de que entren en contacto con su madre evitando que sean lamidos por las hembras, así como evitar la ingestión de calostro. Los corderos serán criados artificialmente y en aislamiento. No se deberá alimentar a los corderos con calostro de hembras seropositivas. Para la alimentación se deberá utilizar calostro de hembras seronegativas o bien pasteurizando la leche. Si se utiliza calostro de cabra este debe estar libre de el virus de la Artritis Encefalitis Caprina. Se puede utilizar también calostro y leche de vaca así como substitutos lácteos. Cuando exista la duda de que si el cordero ingirió calostro, se deberá dejar a el cordero con la hembra asumiendo que ha ingerido el virus.

2.- Realizar los pasos 3 y 4 del método anterior (Prueba y separación de seropositivos); y de igual forma probar a todos los animales anualmente hasta que se obtengan 2 o 3 resultados negativos consecutivos. (13, 15, 23, 37).

Este método es mas costoso y requiere de una labor mas intensiva; pero la obtención de un hato libre es mas rápida que el primer método; y ademas es de mayor utilidad

cuando se requiera salvar animales valiosos genéticamente.
(35).

Se reportado también un plan de contención el cual indica que los animales de hatos infectados no deben ser vendidos vivos, ni deben llevarse a pasturas comunes ni ser presentados en exposiciones. (39, 56).

En Inglaterra, los requerimientos del certificado de importación son los siguientes:

- 1.- Un periodo en que el hato este libre de signos que sugieran N.P.O.
- 2.- Resultados negativos a las pruebas serologicas practicadas en los ovinos que van a ser importados y en los ovinos adultos en el hato de origen.
- 3.- El hato al cual ingresen los ovinos, tiene que haber estado cerrado a la importación de animales que no sean del país en cuestión durante un periodo de 5 años. (56).

En Islandia, donde la enfermedad asumió proporciones epizooticas, la erradicación se efectuó a través del sacrificio de todos los ovinos en las áreas afectadas y repoblando con ovinos libres de la enfermedad. En dicho país aproximadamente 105,000 ovinos murieron por la enfermedad y 650,000 fueron sacrificados; y no ha sido diagnosticada desde 1965. La desventaja de este método positivo son los altos costos de su ejecución. (56).

cuando se requiera salvar animales valiosos genéticamente.
(35).

Se reportado también un plan de contención el cual indica que los animales de hatos infectados no deben ser vendidos vivos, ni deben llevarse a pasturas comunes ni ser presentados en exposiciones. (39, 56).

En Inglaterra, los requerimientos del certificado de importación son los siguientes:

- 1.- Un periodo en que el hato este libre de signos que sugieran N.P.O.
- 2.- Resultados negativos a las pruebas serologicas practicadas en los ovinos que van a ser importados y en los ovinos adultos en el hato de origen.
- 3.- El hato al cual ingresen los ovinos, tiene que haber estado cerrado a la importación de animales que no sean del país en cuestión durante un periodo de 5 años. (56).

En Islandia, donde la enfermedad asumió proporciones epizooticas, la erradicación se efectuó a través del sacrificio de todos los ovinos en las áreas afectadas y repoblando con ovinos libres de la enfermedad. En dicho país aproximadamente 105,000 ovinos murieron por la enfermedad y 650,000 fueron sacrificados y no ha sido diagnosticada desde 1965. La desventaja de este método positivo son los altos costos de su ejecución. (56).

12.- SALUD PUBLICA:

No existen reportes de que la N.P.O. sea una zoonosis. Se ha realizado el muestreo seriológico en personal de laboratorio que ha trabajado constantemente con el virus sin observarse ningún tipo de respuesta. (11).

ANALISIS DE LA INFORMACION.

La necesidad de conocer los datos más actualizados dentro de cualquier área de la Medicina Veterinaria y Zootecnia es muy importante, ya que por medio de la información más reciente se podrá obtener un mejor conocimiento de lo que las investigaciones científicas aportan.

Después de realizar la recuperación de información bibliográfica retrospectiva se puede concluir que sí existe información respecto a la N. P. O. ; pero el problema principal es el desconocimiento que se tiene en relación a las fuentes de información existentes.

De los diversos aspectos analizados en este trabajo se pueden tomar como los más significativos los siguientes:

El virus de la N.P.O. es actualmente clasificado como un retrovirus no tumoral que pertenece a la familia de los lentivirus. Anteriormente se reportaba un virus para la enfermedad pulmonar conocida como Maedi y otro para la enfermedad nerviosa conocida como Visna. Sin embargo la realización de pruebas como la hibridación molecular o la morfogénesis viral han demostrado que se trata del mismo virus y la única diferencia está en el sistema al cual afecta este virus. Relacionado también con la etiología se creía que el virus de la Artritis Encefalitis Caprina representaba una variante del virus de la N.P.O., pero la

realización de pruebas comparativas han demostrado que se trata de agentes que presentan diferencias mínimas.

Las vías de transmisión son múltiples; es posible el contagio de un ovino a otro por la vía respiratoria, sin embargo no suele ser tan común como la transmisión a través del calostro. La posibilidad de la transmisión intrauterina ha sido comprobada experimentalmente, sin llegar a identificar la ruta exacta por la que esta ocurre; tampoco se sabe exactamente por que el virus provoca la muerte del feto y es aún desconocida la importancia de los anticuerpos maternos en relación a la protección del feto. La transmisión por medio de la sangre es aún controvertida ya que existen autores que mencionan la posibilidad de esta, mientras que otros reportan que la sangre no es causa de infección.

La N.P.O. afecta principalmente a ovinos adultos, lo que se puede corroborar con diversos estudios en los cuales se observa que la prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad. A pesar de esto si se ha reportado la enfermedad en corderos, además de que se han observado lesiones en fetos inoculados experimentalmente.

Con respecto a la patogenia, una vez que se ha establecido la infección, se produce en diversos órganos una infección duradera a pesar de la respuesta inmunitaria tanto celular

como humoral. Las principales características relacionadas con la patogenia de la enfermedad son la persistencia viral y la limitación en la expresión viral. Otro mecanismo observado en la patogenia de la N.P.O. es la variación antigénica la que de acuerdo con diversos estudios a pesar de que se puede presentar, no parece ser un mecanismo esencial en el desarrollo de la enfermedad.

El curso clínico de la enfermedad es muy prolongado; el ovino muere de 3 a 18 meses después de presentar los primeros signos, que consisten en la pérdida progresiva de la condición junto con disnea. Aunque con menor frecuencia también es posible observar signología nerviosa manifestandose parálisis e incoordinación. Tanto la forma respiratoria como la nerviosa puede presentarse conjuntamente en un mismo animal. También se puede observar artritis la cual se manifiesta por la cojera de los animales; y se ha reportado también el endurecimiento de la glándula mamaria.

El desarrollo de las lesiones teóricamente es mediado inmunológicamente pero el mecanismo exacto por el cual se inicia y mantiene la respuesta linfoproliferativa no ha sido comprendido totalmente.

Si se presenta respuesta inmune, pero la naturaleza del virus permite a este evitar los sistemas inmunes del

huésped; sin embargo a pesar de esto y por razones aún desconocidas se ha observado que un pequeño porcentaje de animales infectados nunca desarrollan niveles detectables de anticuerpos.

Con respecto a el diagnóstico de la N.P.O. este cuenta con múltiples dificultades. La signología no puede tomarse como definitiva y las lesiones no son patognomónicas. La presentación multisistémica de la enfermedad puede ocasionar un diagnóstico equivocado. Se debe tomar en cuenta que la N.P.O. se puede asociar con la Adenomatosis Pulmonar Ovína. Además la presencia de bacterias puede enmascarar a la N.P.O. El diagnóstico en el laboratorio también puede presentar dificultades, principalmente por la estrecha relación del virus de la N.P.O. con el virus de la Artritis Encefalitis Caprina, el cual puede provocar reacción cruzada ocasionando resultados erróneos.

Las investigaciones acerca de las formas adecuadas de inmunización contra la N.P.O. no han podido culminar en una vacuna adecuada y confiable. Debido a esto la principal forma de prevención es el evitar la introducción de animales infectados en los hatos nacionales; esto principalmente en relación a la constante importación de ovinos que nuestro país realiza; para lo que es necesario que todo animal que entre a México cuente con un certificado que garantice que el mismo este libre de N.P.O.

A pesar de que la N.P.O. es considerada en México como una enfermedad exótica de reporte obligatorio inmediato, existe la duda de que si realmente no está presente o bien que no ha sido diagnosticada, por lo que la realización de un diagnóstico oportuno y adecuado permitirá la diferenciación de la N.P.O. con otras enfermedades que presenten signología similar evitando la utilización de un tratamiento incorrecto así como la diseminación de la enfermedad en las explotaciones ovinas.

Es recomendable que en el futuro se elaboren trabajos similares no solo en el área de las enfermedades virales, sino también tomar en cuenta problemas micóticos, parasitarios, metabólicos y bacterianos de esta especie, con lo que se dará un gran paso en el diagnóstico, tratamiento, prevención, control y erradicación de las enfermedades de los ovinos en México.

Literatura Citada.

- 1.- Bhearn, Pam.: DPP update and safety tips: The Shepherd: 32: 21 (1987).
- 2.- Anderson, B.C., Bulgin, M.S., Adams, S. and Duclke, G.: Firm udder in periparturient ewes with lymphocytic accumulations, retrovirus infection, and milk unavailable at the teat. J.A.U.M.A.: 186: 391-392 (1985).
- 3.- Anson, M.A. and Eness, P.G.: Ovine progressive pneumonia: A brief overview: Iowa State University Veterinarian: 47: 129-131 (1985).
- 4.- Blood, D.C., Henderson, J.A. and Radostitis, O.M.: Medicina Veterinaria. 6^a. Ed., Interamericana: México: (1990).
- 5.- Brahic, M., Stouring, L., Ventura, P. and Haase, A.T.: Gene expression in visna virus infection in sheep: Nature: 292: 240-242 (1981).
- 6.- Chavin, S.I.: Ovine progressive pneumonia: A survey of our current knowledge: The Shepherd: 31: 10-15 (1986).
- 7.- Cutlip, R.C., and Lehmkuhl, H.D.: Eradication of ovine progressive pneumonia from sheep flocks.: J.A.U.M.A.: 188: 1026-1027 (1986).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 8.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Brogden, K.A. and Bolin, R.S.: Mastitis associated with ovine progressive pneumonia virus infection in sheep.: Am. J. Vet. Res.: 46: 326-328 (1985).
- 9.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Brogden, K.A. and Sacks, J.M.: Breed susceptibility to ovine progressive pneumonia (Maedi-visna) virus.: Vet. Microbiol.: 12: 283-288 (1986).
- 10.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Brogden, K.A. and Schmerr, M.J.F.: Failure of experimental vaccines to protect against infection with ovine progressive pneumonia (Maedi-visna) virus.: Vet. Microbiol.: 13: 201-204 (1987).
- 11.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Brogden, K.A. and Schmerr, M.J.F.: Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus in various domestic and wild species, and species susceptibility to the virus.: Am. J. Vet. Res.: 52: 189-191 (1991).
- 12.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., and Jackson, T.A.: Intrauterine Transmission of ovine progressive pneumonia.: Am. J. Vet. Res.: 42: 1795-1797 (1981).
- 13.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Schmerr, M.J.F. and Brogden, K.A.: Ovine progressive pneumonia (Maedi-visna) in sheep.: Vet. Microbiol.: 17: 237-250 (1988).

- 14.- Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Whipp, S.C. and Mc Clurkin, A. W.: Effect on ovine fetuses of exposure to ovine progressive pneumonia virus.: Am. J. Vet. Res.: 43: 82-85 (1982).
- 15.- Cutlip, R.C. and Wolf, C.: General fact sheep on ovine progressive pneumonia.: The Shepherd: 36: 20-21 (1991).
- 16.- Dahlberg, J.E., Gaskin, J.M. and Kalman, P.: Morphological and immunological comparison of caprine arthritis encephalitis and ovine progressive pneumonia viruses.: J.Virol.: 39: 914-919 (1981).
- 17.- Dawson, M.: Pathogenesis of Maedi-visna.: Pathogenesis of Maedi-visna: Vet. Rec.: 120: 451-454 (1987).
- 18.- Dawson, M., Biront, P. and Houwers, D.J.: Comparison of serological test used in three state veterinary laboratories to identify Maedi-visna virus infection.: Vet. Res.: 111: 432-434 (1982).
- 19.- Dawson, M., Venables, C. and Jenkins, C.E.: Experimental infection of a natural case of sheep pulmonary adenomatosis with Maedi-visna virus.: Vet. Rec.: 116: 588-589 (1985).

- 20.- Delgado, F.J.: Manual de enfermedades bacterianas de los ovinos. Tesis de licenciatura: Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México: México: D.F. (1987).
- 21.- Deng, P., Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D. and Brogden, K.A.: Ultrastructure and frequency of mastitis caused by ovine progressive pneumonia virus infection in sheep: Vet. Pathol.: 23: 184-189 (1986).
- 22.- Dignum, S.: Maedi-visna (OPP) experience. The Shepherd: 34: 26-27 (1989).
- 23.- Dignum, S.: observations on OPP.: The Shepherd: 35: 24-25 (1990).
- 24.- Egulluz, C. y Aluja, S. A.: Neumonía intersticial progresiva (Maedi) y adenomatosis pulmonar en vísceras de ovinos decomisadas.: Vet. Méx.: 12: 235-237 (1981).
- 25.- Ellis, J.A. and De Martini, J. C.: Immunomorphologic and morphometric changes in pulmonary lymphnodes of sheep with progressive pneumonia.: Vet. Pathol.: 22: 32-41 (1985).
- 26.- Fraser, A. y Stamp, J.T.: Ganado ovino 6ª. Ed.: Ediciones Mundi Prensa: Madrid: (1989).

- 27.- Froeling, J.: Review and case report on ovine progressive pneumonia: Agri. Practice: 13: 35-38 (1992).
- 28.- Fulton, N.R. and Simaro, C.: Control of Maedi-visna in sheep through blood testing and artificial rearing of ewe lambs. The Shepherd: 33: 24-25 (1988).
- 29.- Gates, N.: ovine progressive pneumonia - Enough is too much! The Shepherd: 35: 15 (1990).
- 30.- Gendelman, H.E., Narayan, O., Kennedy, S.S., Kennedy, G.E., Ghotbi, Z., Clements, J.E., Stanley, J. and Pezeshkpour, G.: Tropism of sheep lentivirus for monocytes: Susceptibility to infection and virus gene expression increase during maturation of monocytes to macrophages: J. Virol.: 58: 67-74 (1986).
- 31.- Grimshaw, W.T.R., Allan, E.M., Armour, J. and Petrie, L.: Pathologically confirmed maedi in the United Kingdom: Vet. Rec.: 108: 445 (1981).
- 32.- Haase, A.T.: Pathogenesis of lentivirus infections: Nature: 322: 130-136 (1986).
- 33.- Houwers, D.K., Gielkens, A.L.J. and Schaafe, Jr., J.: An indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to Maedi-visna virus: Vet. Microbiol.: 7: 209-219 (1982).

- 34.- Houwers, D.K., Köning, C.D.W., Bakker, J., De Boer, M.J., Pekelder, J.J., Sol, J., Vellema, P. and De Vries, G.: Maedi-visna control in sheep III: Results and evaluation of a voluntary control program in the netherlands over a period of four years.: Vet. Quart.: 9[suppl 1]: 295-365 (1987).
- 35.- Houwers, D.K., Köning, C.D.W., De Boer, G.F. and Schaake, Jr., J.: Maedi-visna control in sheep I : Artificial rearing of calostrum-deprived lambs.: Vet. Microbiol.: 8: 179-185 (1983).
- 36.- Houwers, D.K., Pekelder, J.J., Akkermans, J.W.P.M., Van Der Molen, E.J. and Schreuder, B.E.C.: Incidence of indurative lymphocytic mastitis in a flock of infected with Maedi-visna virus.: Vet. Rec.: 122: 435-437 (1988).
- 37.- Houwers, D.J., Schakee, Jr., J. and De Boer, G.F.: Maedi-visna control in sheep II Half-yearly serological testing with culling of positive ewes and progeny.: Vet. Microbiol.: 9: 445-451 (1984).
- 38.- Huffman, E.M., Kirk, J.H., Winward, L. and Gorham, J.R.: Serological prevalence of ovine progressive pneumonia in a western range flock of sheep.: J.A.U.M.A.: 178: 708-710 (1981).

- 39.- Jensen, R. and Sulfts, B.: diseases of sheep. 3rd Ed.: Lea and Febiger: Philadelphia: (1988).
- 40.- Kennedy, S.S. and Narayan, O.: Neutralizing antibodies to visna lentivirus: Mechanism of action and possible role in virus persistence: J. Virol.: 59: 37-44 (1986).
- 41.- Kiarpes, A.: Ovine progressive pneumonia.: Sheep Breeder: 109: 202 y 206 (1988).
- 42.- Klein, J.R., Martin, J., Griffing, S. and Nathason, N.: Precipitating antibodies in experimental visna and natural progressive pneumonia of sheep: Res Vet. Sci.: 38: 129-133 (1985).
- 43.- Kucera, L.S. and Myrvik, Q.N.: Fundamentals of medical virology. 2nd Ed.: Lea and Febiger: Philadelphia: (1985).
- 44.- Lamontagne, L., Roy, R., Girard, A. and Samagh, B.S.: Seroepidemiological survey of maedi-visna virus infection in sheep and goat flock in Quebec.: Can. J. Comp. Med.: 47: 309-315 (1983).
- 45.- Larsen, H.J., Hyliseth, B. and Krogsrud, J.: Experimental maedi virus infection in sheep: Early cellular and humoral immune response following parenteral inoculation.: Am. J. Vet. Res.: 43: 379-383 (1982).

- 46.- Larsen, H.J., Hyllseth, B. and Krogsrud, J.:
Experimental maedi-visna infection in sheep: Cellular
and humoral immune response during three years
following intranasal inoculation. Am. J. Vet. Res.
43: 384-389 (1982).
- 47.- Luján, L., García Marín, J.F., Vargas, A. and Badiola,
J.J.: Pathological changes in the lungs and mammary
glands of sheep and their relationship with maedi-
visna infection. Vet. Rec.: 129: 51-54 (1991).
- 48.- Lutley, R., Peterson, G., Pálsson, P.A., Georgson, G.,
Klein, J. and Nathanson, N.: Antigenic drift in visna:
Virus variation during long-term infection of
Icelandic sheep. J. Gen. Virol.: 64: 1433-1440 (1983).
- 49.- Madewell, B.R., Gill, D.B. and Evermann J.F.:
Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus
and other selected pathogens in California cull sheep.
Prev. Vet. Med.: 10: 31-39 (1990).
- 50.- Magee, B., Smith, M.C.: Effects of DPP on a highly
productive accelerated sheep management system.
Symposium on diseases of small ruminants. Corvallis,
Oregon. Oregon State University: College Veterinary
Medicine: 61-63 Junio 7-9 (1990).

- 51.- Markson, L.M., Spence, J.B. and Dawson M.:
Investigations of a flock heavily infected with maedi-
visna virus. Vet. Rec.: 112: 267-271 (1983).
- 52.- Martín W.B.: Enfermedades de la oveja. 3a. Ed.
ACRIBIA: Zaragoza, España.
- 53.- Mims, A.C. and White, D.O.: Viral Pathogenesis and
Immunology. 1st. Ed. Blackwell Scientific
Publications: Great Britain: 1984.
- 54.- Mohanty S.B. y Dutta, S.K.: Virología Veterinaria 3^a
Ed. Interamericana: México: (1988).
- 55.- Molina R.M., Trigo, F.J. y Cutlip, R.C.: Estudio
serológico de la neumonia progresiva ovina en México.
Vet. Mex.: 17: 269-273 (1986).
- 56.- Morlán, J.B. y Duran del Campo, A.: Enfermedades de los
lanares-Tomo III. 1^a Ed.: Hemisferio Sur: Montevideo
Uruguay: (1987).
- 57.- Muller, J.E.: OPP: The Silent Scourge (Part. I). The
Shepherd: 31: 10-12 (1986).
- 58.- Muller, J.E.: OPP: The Silent Scourge (Part. II). The
Shepherd: 31: 12-14 (1986).
- 59.- Narayan, O. and Clements, J.E.: Biology and
Pathogenesis of lentiviruses. J. Gen. Virol.: 70:
1617-1639 (1989).

60.- Narayan, D., Wolinsky, J.S., Clements, Stranberg, J.D., Gittiffin D.E. and Cork, L.C.: Slow Virus replication: The role of macrophages in the persistence and expression of visna viruses of sheep and goats. J. Gen Virol.: 59: 345-356 (1982).

61.- Nathanson, N., Martin, J. R., Georgson, G., Palsson, P.A., Lutley, R.E. y Petursson, G.: The effect of post-infection immunization on the severity of experimental visna J. Comp. Path.: 91: 185-191 (1981).

62.- Oliver, R.E., Gorham J.R., Parish, S.F., Haolow, W.J. and Narayan, D.: Ovine Progressive Pneumonia: Pathologic and Virologic Studies on the naturally occurring disease. Am. J. Vet. Res.: 42: 1554-1559 (1981).

63.- Oliver, R.E. Gorham, J.R., Perryman, L.E. and Spencer, G.R.: Ovine Progressive Pneumonia: Experimental Intrathoracic, Intracerebral and intra-articular infections. Am. J. Vet. Res.: 42: 1560-1564 (1981).

64.- Perk, K.: Slow virus infections of ovine lung. Advan. Vet. Sci. Comp. Med.: 26: 267-284 (1982).

65.- Perk, K., Irving, S.G., Vaniv, A. and Gazit, A.: Apperearence of ovine progressive pneumonia virus outside the United States. Am. J. Vet. Res.: 46: 2133-2135 (1985).

- 66.- Petursson., G., Georgsson, G. and Palsson, P.A.: Maedi-Visna Virus In: Virus Infection Ruminants. Edited by Dinter, Z. and Morein, B. Elsevier Science Publishers. Amsterdam.: 431-440 (1990).
- 67.- Pettursson, G., Hoff, R., Dalsgard, K., Palsson, P.A. and Georgsson, G.: Vaccination attempts against infection with maedi-visna ovine lentivirus. Acta Neurol. Scand.: 81: 286 (1990).
- 68.- Pijoan, P. y Tórtora, J.: Enfermedades de los ovinos y caprinos. Editado por Pijoan, P. y Tórtora J. 2a Ed.: México: (1986).
- 69.- Pritchard, G. C. and Dawson, M.: Maedi-Visna infection in commercial flocks of sheep in east anglia. Vet. Rec.: 120: 208-209 (1987).
- 70.- Pritchard. G.C. and Done S.H.:Concurrent maedi-visna virus infection and pulmonary adenomatosis in a commercial breeding flock in east anglia. Vet. Rec.: 127: 197-200 (1990).
- 71.- Pritchard, G.C., Spence, J.B., Arthur, M.J. and Dawson, M.: Maedi-visna Virus infection in commercial flocks of indigenous sheep in britain. Vet. Res.: 115: 427-429 (1984).

- 72.- Ramirez C. y Trigo, F.G.: Informe preliminar sobre la seroprevalencia de la neumonia progresiva ovina en México. Memorias de la investigación pecuaria. México, D.F. 1983: SARH-UNAM México, D.F. : 553-555 (1983).
- 73.- Roberson, S.M., McGuire, T.C., Klevjer, P., Gorham, J.R. and Cheevers, W.P.: Caprine Arthritis-Encephalitis virus is distinct from visna and progressive pneumonia viruses as measured by genome sequence homology. J. Virol. : 44: 755-758 (1982).
- 74.- Schipper, I.A., Light, M. and Ludeman, L.: Control of ovine Progressive Pneumonia (OPP). North Dakota Farm Research. : 43: 30-35 (1985).
- 75.- Sihnoven, L.: Early immune responses in experimental maedi. Res. Vet. Sci. : 30: 217-222 (1981).
- 76.- Sihnoven, L.: Late immune responses in experimental maedi. Vet. Microbiol. : 9: 205-213 (1984).
- 77.- Snouder, G.D., Gates, N.L., Glimp, H.A. and Gorham J.R.: Prevalence and effect of subclinical ovine progressive pneumonia virus infection on ewe wool and lambs production. J.R.U.M.A. : 197: 475-479 (1990).
- 78.- Snouder, G.D., Glimp, H.A., Gates, N.L., and Gorham, J.R.: Effect of ovine progressive pneumonia on ewe milk production. J. Anim. Sci. : 67(suppl. 2): 171- (1989).

- 79.- Snyder, S.P., DeMartini, J.C., Ameghino, E. and Caletti, E.: Coexistence of pulmonary adenomatosis and progressive pneumonia in sheep in the central sierra of Peru. Am. J. Vet. Res.: 44: 1334-1338 (1983).
- 80.- The veterinary record: Maedi-Visna update in the Netherlands. Vet. Rec.: 127: 158 (1990).
- 81.- Thormar, H., Barshatky, M.R., Arnessen, and K. Kozlowski, P.B.: The emergence of antigenic variants is a rare event in long-term visna infection in vivo. J. Gen. virol.: 64: 1427-1432 (1983).
- 82.- Van Der Molen, E.J. and Howers, D.J.: Indurative lymphocytic mastitis in sheep after experimental infection with maedi-visna virus. Vet. Quart.: 9: 193-202 (1987).
- 83.- Van Der Molen, E.J., Vetch, U. and Howers, D.J.: A chronic indurative mastitis in sheep, associated with maedi-visna virus. Vet. Quart.: 7: 112-119 (1985).
- 84.- Watt, N.J., Roy, D.J., McConnec, I. and T.J. King.: A case of visna in the United Kingdom. Vet. Rec.: 126: 600-601 (1990).
- 85.- Williams, F.N.R. and Simard, C.L.: Evaluation of two management procedures for the control of maedi-visna. Can. J. Vet. Res.: 53: 419-423 (1989).