



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, DE LA RED Y
RECOPIACIÓN DE IMÁGENES EN VIDEO DE LA
ENFERMEDAD "LEUCOSIS ENZOÓTICA BOVINA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

RUBÉN BARRIENTOS PAWLING

ASESOR: M. en C. VÍCTOR HUGO LEYVA GRADO
COASESOR: M. V. Z. JAVIER HERNÁNDEZ BALDERAS

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Revisión bibliográfica de la red y recopilación de imágenes
a video de la enfermedad "Leucosis Enzootica Bovina"

que presenta el pasante: Rubén Barrientos Pawling
con número de cuenta: 9559727-4 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de enero de 2002

PRESIDENTE Dr. en C. Raúl Arturo Márquez Cruz

VOCAL h.v.z. José Ramón Sánchez Hernández

SECRETARIO h.v.z. Víctor Hugo Leyva Granda

PRIMER SUPLENTE h.v.z. María de Lourdes Jara Ramírez

SEGUNDO SUPLENTE h.v.z. Hugo Ramírez Álvarez

DEDICATORIAS

A mis Papás:

**HILDA Y MANUEL, a ustedes dedico este trabajo, en reconocimiento a todos los años en que me han apoyado y proporcionado soporte sin esperar nada a cambio y por enseñarme el camino hacia la Fe a Dios.
Gracias por todo.**

A mis hermanos:

HILDA LAURA, CLAUDIA Y MANUEL, en agradecimiento a su cariño, amistad y apoyo en todo lo que hemos vivido juntos.

A BARBARA:

A ti te dedico este trabajo como agradecimiento por siempre estar aquí, por no dejarme caer y por todo el amor que me has dado.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco muy especialmente a ustedes por apoyarme en este proyecto de vida.

M. V. Z. Guillermo Morales Olivera
M. V. Z. Javier Torres Cuétara

Ángeles Rovira Menéndez
Carlos Ordóñez Galindo
Edgar de la Rosa Rincón
Manuel Martínez Pavón
Ulises Bonilla Lugo
Verónica Damián Martínez

Agradecimientos por la ayuda prestada para la realización de este trabajo.

M. V. Z. M. en C. Victor Hugo Leyva Grado
M. V. Z. Javier Hernández Balderas
M. V. Z. Carlos García
M. V. Z. Mario Santacruz
M. V. Z. Ernesto Fausto Ríos

Agradecimiento especial a Raúl Torres Ortiz por su tiempo, paciencia y dedicación a la parte visual de esta Tesis.

ÍNDICE.

OBJETIVOS	1
INTRODUCCIÓN	2
Historia	2
Generalidades	2
Sinonimias	2
Especies susceptibles	3
Distribución	3
Etiología	3
Epizootiología	5
Presentación de la enfermedad	8
Signos clínicos	9
Patogénesis	16
Diagnóstico	18
Prevención y control	22
Tratamiento	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
RESULTADOS (GUIÓN)	28
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

OBJETIVOS.

- Recolectar información actualizada concerniente a la **LEUCOSIS ENZOÓTICA BOVINA.**

- Recolectar imágenes gráficas acerca de las principales características de la enfermedad en los animales de producción lechera.

- Filmar y editar material gráfico y transferencia a formato **VHS** con fines didácticos para disposición del alumnado de la **UNAM.**

INTRODUCCIÓN.

El final del siglo XIX trajo consigo el descubrimiento de una enfermedad presente en ganado bovino, referida como Leucosis Bovina. Cerca de un siglo transcurriría antes de que la etiología de dicha enfermedad fuera establecida con la identificación del virus en los linfocitos de animales infectados; y no fue sino hasta la década de los setentas que se desarrolló una prueba capaz de detectar a los animales infectados. (www.lcionline.org, 2001).

La primera descripción de la Leucosis Bovina se publicó en 1878, desde entonces, han aparecido numerosos reportes de la enfermedad en muchos países, reflejando su continua propagación hacia nuevas poblaciones de bovinos. (Gibbons, 1984).

GENERALIDADES

En la República Mexicana, en el año de 1999 la población total de ganado bovino en producción era de 30,177,135 cabezas, de las cuales 1,864,000 se destinaban a la producción de leche y 28,313,000 a la producción de carne; en virtud a este censo poblacional de ganado bovino, es obvio que nuestros centros de producción son altamente susceptibles a **LEUCOSIS ENZOÓTICA BOVINA (LEB)** (CEA, SAGARPA, [1997-1999] 2001). La LEB en su presentación clínica, es un padecimiento neoplásico fatal, caracterizado por la proliferación y la agregación de linfocitos neoplásicos en casi todos los órganos, lo que provoca diversos cuadros clínicos. (Mohanti, Dutta, 1981).

Es una enfermedad perteneciente a la lista B de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), la cuál clasifica enfermedades transmisibles que se consideran importantes desde el punto de vista socioeconómico y sanitario a nivel nacional y cuyas repercusiones en el comercio internacional de animales y productos de origen animal son considerables. (www.oie.int, 2001).

SINONIMIAS

Descrita por Gerlach (1869) en los bovinos, bajo la denominación de Sarcoma Linfomatoso, también ha sido denominada como Leucemia Linfática, Pseudoleucemia, Leucosis (Mascaro, 1975), Linfosarcoma, Linfoma, Hemoblastosis, Linfoblastoma, Linfadenosis, Linfomatosis, Linfoma Maligno, Linfocitoma, Leucosis Viral Bovina, Complejo Viral Leucosis-linfosarcoma, Leucemia bovina y Leucosis Enzoótica bovina. (Ferrer, 1980).

ESPECIES SUSCEPTIBLES

Los ganados pertenecientes al Género *Bos* de la especie *taurus* e *indicus*, son considerados como los hospederos primarios y principales portadores de la LEB. (Dinter, Morein, 1990).

DISTRIBUCIÓN

Desde la década de los ochentas se ha notado que la incidencia de esta enfermedad ha aumentado con una velocidad considerable. Está presente en casi todo el mundo, aunque su presentación es subclínica. (Dimmock, Et al, 1993-2001). Se le ha diagnosticado en México, Alemania, (Correa, 1979), Estados Unidos de Norteamérica (Dargatz, Et al, 1998-2001), Nueva Zelanda (Miller, Et al, 1989), Inglaterra, Holanda, Suiza, Canadá (MacDiarmid, 2001), Noruega, Rusia, Australia y otros países de la Comunidad Económica Europea (CEE), Asia, África y América. (Correa, 1979).

En México, en las áreas enzoóticas, la morbilidad anual puede llegar a ser del 4% al 6% y la mortalidad puede ser del 2% al 5%. (CEA, SAGARPA 2001).

En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia del virus de la Leucosis Enzoótica Bovina es del 43.5% (www.lcionline.org, 2001), mientras que en Canadá, muestran una incidencia del 40%, (Dargatz, Et al, 1998-2001), por lo que presumiblemente en México se puede tener una incidencia similar debido al gran comercio existente entre estos países. En el boletín anual de sanidad animal de la Organización para la Agricultura y Alimentación (Foods and Agriculture Organization, FAO por sus siglas en inglés), la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial para la salud (OMS), marcan que en el año 2000, en México, se conocía la presencia de la enfermedad pero no se dispone de más información; así mismo, denotan que se debe cuarentenar al ganado en la frontera, además de otras medidas preventivas y se considera a la enfermedad de declaración obligatoria en la misma frontera. (Cheneau, Et al, 2000).

ETIOLOGÍA

La LEB es una enfermedad infecciosa causada por un virus ARN, el **virus de la leucosis enzoótica bovina (vLEB)**; es clasificado en el Género Deltaretrovirus, de la Familia Retroviridae, por lo que comparte

características con otros virus leucémicos de diferentes especies. (Van Regenmortel Et al, 2000).

El diámetro del virus envuelto es de 90 a 120 nm, conteniendo un nucleóide central de 60 a 90 nm. La densidad es 1.16 a 1.17 g/ml, y el coeficiente de sedimentación del ARN viral es 60 a 70 S. Los viriones poseen transcriptasa inversa, y maduran por gemación, contienen un antígeno de proteína interna principal con peso molecular de 24 000 Daltons (p24) y un antígeno en la envoltura constituido por una glicoproteína de peso molecular 51 000 Daltons (gp51). (Mohanti, Dutta, 1981).

Estos virus codifican para la enzima polimerasa, que utiliza el ARN del virus para sintetizar un ADN complementario de cadena única y, a su vez, es replicado para formar un ADN de cadena doble. La enzima que lleva a cabo la copia de ARN a ADN también es capaz de degradar el RNA vírico original, esta enzima es llamada transcriptasa inversa y permite a los virus convertir el ARN en ADN para después integrarlo en el ADN cromosómico de la célula hospedadora. (Rebhun, 1999). En este estado integrado el ADN del virus se denomina provirus, (Van Regenmortel Et al, 2000), y puede mantenerse de una manera latente asociado al material genético de la célula hospedadora y multiplicarse cada vez que éste se divide. (Rebhun, 1999). En otros casos el provirus empieza a transcribirse sirviendo el ARN como ARNm para la síntesis de las proteínas víricas y como material genético para su incorporación en nuevos viriones que pueden infectar a células adyacentes. (Mateos, 2001).

El virión es aparentemente frágil y en el laboratorio su infectibilidad se ve ampliamente disminuida por manipulaciones rutinarias tales como ultracentrifugación o a través de someter el virus a un ciclo de congelación-descongelación. (Dinter, Morein, 1990). El virus es fácilmente destruido mediante el calentamiento a 56° C durante 10-30 minutos. (Fenner, Et al, 1987). También se ha demostrado que el vLEB es inactivado cuando se somete en leche calentada a temperaturas de 60° C por más de 1 minuto. (Gibbs, 1981). Está comprobado que la pasteurización con altas temperaturas por corto tiempo (73° C por 30 segundos) destruye por completo al virus. (Chung, Et al, 1986).

La leche acidificada con un pH menor de 4.4 y que se mantiene a 18.3° C durante 24 horas, destruye al virus. (Rebhun, 1999).

El suero fetal bovino contaminado con vLEB, puede ser inactivado por medio del calentamiento a 56° C por 30 minutos antes de ser usado. (Chung, 1980).

Los intentos para preservar el virus mediante liofilización han fallado. Pruebas exhaustivas de los efectos de varios desinfectantes sobre el vLEB no han sido concluyentes, pero la etilenamina binaria y la N-acetiletienamina han mostrado ser efectivas en la inactivación de antígenos. (Dinter, Morein, 1990). Del mismo modo se ha comprobado que el vLEB permanece inactivo en productos lácteos, tales como leche en polvo, queso, mantequilla, crema, etc. (MacDiarmid, 2001).

El papel que desempeña la leche en la transmisión de la enfermedad ha sido objeto de mucha especulación. El vLEB y las células infectadas por el mismo agente se encuentran presentes en el calostro y la leche de la mayoría de vacas infectadas. Se ha sugerido que en condiciones naturales la transmisión de la enfermedad por consumo de leche infectada es considerablemente menor que por contacto directo. (Chung, Et al, 1986).

EPIZOOTIOLOGÍA

El vLEB afecta tejidos linfáticos y se incorpora a los linfocitos infectándolos, debido a esto, cuando estas células maduran la presencia del virus se mantiene. (Doménech, Et al, 1999).

Ahora bien, ya que el vLEB afecta principalmente a los linfocitos, se ha sugerido que el virus podría influir en la actividad del sistema inmunitario, provocando una disminución en la capacidad de respuesta inmunológica; por tanto, la infección puede ser inmunosupresiva, y a pesar de no mostrar la enfermedad, si podría manifestarse con procesos subclínicos como por ejemplo, mastitis. (Doménech, Et al, 1999).

Menos del 5%-10% del ganado infectado con vLEB desarrollará linfosarcoma. (Dimmock, Et al, 1993-2001). Aproximadamente un tercio del ganado infectado con vLEB desarrolla linfocitosis persistente. Los animales con linfocitosis y la mayoría de los animales que se infectan con vLEB no desarrollan enfermedad clínica. En estos animales la producción de leche y la fertilidad no se afectan, (Floss, Randle, 2001); de esta manera podemos concluir que la LEB se presenta bajo las formas de:

1. **Linfosarcoma:** conocida como Leucosis. Es la forma adulta de la enfermedad, de características tumorales, se desarrolla en menos del 10% de animales infectados, luego de meses o años de incubación y puede llegar a ser mortal.

2. Linfocitosis permanente: de condición benigna y asintomática. Los animales afectados permanecen clínicamente sanos desarrollándose aproximadamente en un 30% de los animales infectados.
3. Portadores Asintomáticos: son la gran mayoría de los bovinos infectados (65% a 70%). (www.laopinion-rafaela.com.ar, 2001).

Los animales infectados, presenten signos o no, son fuente de infección. Dicho de otra forma, la fuente de infección es el animal infectado. (Hutchinson, 1999-2001).

La transmisión de la enfermedad se efectúa por la transferencia de células infectadas (Hutchinson, 1999-2001; Whittier, 2001; Murphy, 1999). y por medio de sangre infectada en vehículos y vectores. (Wilesmith, 1980). Debido a que el virus puede estar presente en la sangre, la leche, la orina, el semen y los exudados vaginales, (Ruiz, Samartino, 2001), se puede transmitir por medio de insectos hematófagos, (Dimmock, Et al, 1993-2001), sangría de varios animales con la misma aguja, tectos rectales, (Ruiz, Samartino, 2001), castraciones y descornado con el mismo elemento sin desinfectar, equipo para aretar y tatuar e instrumental quirúrgico no desinfectado, entre otras maniobras clínicas. (Whittier, 1995-2001).

Las garrapatas y las moscas mordedoras han sido implicadas en la transmisión de la enfermedad, pero en consideración a la persistencia de células infectadas por vLEB en la sangre, se puede pensar en otros insectos hematófagos. (Dinter, Morein, 1990).

Menos del 20% de los becerros nacidos con vLEB son hijos de madres infectadas, esto debido a que el virus atraviesa la barrera placentaria infectando al feto en desarrollo. (Ollis, 1996-2001). Otros autores argumentan que el porcentaje de transmisión vertical oscila entre el 3% y el 16%. (www.agrobit.com, 2001). Diversos estudios han indicado que ni el ovocito ni el espermatozoide se ven afectados por el vLEB. Consecuentemente no existe riesgo de diseminación del vLEB por medio de la transferencia de embriones e inseminación artificial, esto, obviamente bajo estrictas medidas de sanidad, ya que los instrumentos obstétricos sin desinfectar podrían ser vehículos de transmisión (Rebhun, 1999). La diseminación del vLEB en animales susceptibles requiere contacto directo y prolongado con animales infectados. (Ollis, 1996-2001; Murphy, 1999). Se ha demostrado que cantidades tan pequeñas como 0.001 ml de sangre pueden contener suficientes linfocitos infectados como para transmitir la enfermedad. (www.cvmb.colostate.edu, 2001).

El periodo de incubación puede ser muy largo, ya que el brote puede aparecer a los 4 o 5 años después del caso original o después de hacer transfusiones sanguíneas con sangre procedente de bovinos afectados. (Rebhun, 1999; Correa, 1979).

Tras la exposición, se necesitan por lo menos dos semanas para que aparezcan anticuerpos demostrables. (Kahrs, 1985).

Cuando un animal se infecta con LEB produce anticuerpos que circulan en la sangre por periodos largos de tiempo. (Kahrs, 1985). La persistencia de estos anticuerpos en el suero es causada por la presencia continua del vLEB en parte de los linfocitos de la sangre. (Extensión cooperativa, 2001).

MECANISMOS DE TRANSMISION LEUCOSIS BOVINA

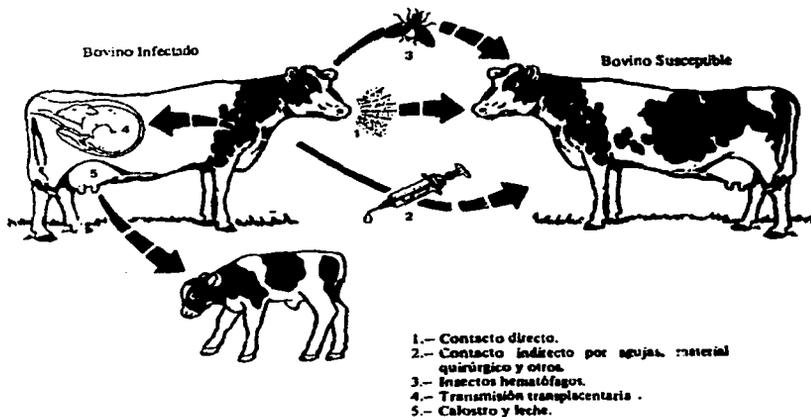


Figura 1. Ciclo de los mecanismos de transmisión de la LEB. (Infortambo, No. 128, 1999-2001)

Los anticuerpos duran de por vida y responden fundamentalmente a dos proteínas del virus (gp51 y p24), mostrando variaciones a lo largo de la vida del animal debido al estado fisiológico e inmunológico del huésped (Licursi, González, 2001).

PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La LEB se presenta en 4 formas diferentes: enzoótica y cutánea en adultos, y tímica y de ternero en bovinos más jóvenes. Sabemos también que tan solo la forma adulta o enzoótica se halla asociada a la infección por el vLEB. (Mohanty, Dutta, 1981).

Ahora bien, al diagnosticar la infección es importante reconocer cuál de las formas clínicas es la que provoca la enfermedad. Tres formas de la enfermedad (tímica, de ternero y cutánea) se encuentran incluidas en una categoría denominada **Leucosis Bovina Esporádica (LBEs)**, debido a que no existe ninguna evidencia epidemiológica que indique que son enfermedades infecciosas relacionadas con vLEB. (Rebhun, 1999). En la presentación de estas enfermedades no se han encontrado anticuerpos contra LBEs ni tampoco contra vLEB, solo la forma adulta o enzoótica de la LEB es causada por el vLEB. (Onuma, Et al, 1979; Kahrs, 1985).

La forma de ternero usualmente se presenta en animales de menos de 6 meses de edad; consiste en una tumoración generalizada y simétrica de los linfonodos externos e internos, frecuentemente se observa una infiltración de células tumorales linfoides en el hígado, bazo (Medina, 1994), y médula ósea. Como resultado de una complicación de la médula ósea, la sangre periférica continuamente muestra un conteo elevado de leucocitos, debido a la presencia de numerosos linfocitos con características malignas. (Dinter, Morein, 1990).

La segunda forma de LBEs, es el linfosarcoma tímico, se presenta en ganado de 6 meses a 2 años de edad; se observa una masiva infiltración linfocitaria del timo caracterizada por una tumoración marcada, (Kahrs 1985), así como de los linfonodos preescapulares y mediastínicos, se presenta una inflamación en la porción anterior del mediastino, comprimiendo posteriormente el esófago, vasos y corazón. Hay edema ventral, hidrotórax y posteriormente falla circulatoria (Medina, 1994) a veces se caracteriza por disnea, taquipnea, colapso de las yugulares y ruidos cardiacos apagados. (Kahrs, 1985). Un considerable número de animales presenta timpanismo. (Kahrs, 1985).

La presentación cutánea es el tercer tipo de la LBEs, es la única forma de linfosarcoma en la que se puede esperar una recuperación de animal enfermo. (Dinter, Morein, 1990). Es el más raro de los linfosarcomas bovinos, suele presentarse en animales de 18-30 meses de edad. Se caracteriza por nódulos circulares blanco-grisáceos o placas distribuidas por todo el organismo. Al principio pueden verse las lesiones como

pequeñas ronchas en cuello y lomo, pueden ser completamente subcutáneas y lisas o bien irregulares y prominentes. Las lesiones tienden a formar costras, con frecuencia son friables y sangran con facilidad. Suele haber aumento de tamaño de los linfonodos superficiales y de algunos internos. Puede haber edema subcutáneo y los tumores subcutáneos pueden desaparecer temporalmente, pero por regla general reaparecen. Hay infiltración linfocitaria del hígado, bazo, riñón y de otros órganos internos. (Kahrs, 1985). La biometría hemática muestra leucemia en el 33% de los casos aproximadamente. Una peculiaridad de esta presentación es la desaparición casi espontánea de las tumoraciones y la recuperación del animal. Para su diagnóstico diferencial es necesario considerar las dermatosis y las tumoraciones por células cebadas. (Medina, 1994).

La forma adulta de linfosarcoma es más frecuente y se observa casi siempre en el grupo de cuatro a ocho años de edad. El periodo de incubación es de meses hasta cuatro o cinco años. En el curso de este padecimiento influyen al parecer factores genéticos, inmunológicos, de estrés y de otra índole, se comprueba también a menudo linfocitosis persistente (LP O PL), con manifestación clínica de aumento de volumen de los linfonodos generalizado; sin embargo, 30% o más de los bovinos adultos activamente infectados con vLEB no tienen linfocitosis persistente, y la formación franca del tumor al parecer es rara. (Mohanti, Dutta, 1981).

SIGNOS CLÍNICOS

Antes del examen clínico de los signos observados en las vacas adultas infectadas que tienen tumores clínicos o linfosarcoma, se deben subrayar dos sucesos. El primero consiste en que menos del 5% de todas las vacas positivas a LEB desarrollan tumores o la enfermedad asociada con el linfosarcoma. La mayoría de las vacas infectadas son asintomáticas, inmunocompetentes y tan productivas, como las compañeras de rebaño seronegativas. El otro suceso consiste en que, si bien en las vacas con linfosarcoma se dan varias presentaciones clínicas debidas a la implicación del órgano blanco afectado, la mayoría requieren de diferenciación cuidadosa de un sinnúmero de otras enfermedades. El linfosarcoma se puede disfrazar de un gran número de otras enfermedades inflamatorias o debilitantes de las vacas. Los signos clínicos rara vez se presentan antes de los 2 años de edad y son más frecuentes en las vacas cuya edad está comprendida entre 3 y 6 años, si bien el linfosarcoma de forma adulta pueda aparecer en los órganos blanco en ganado vacuno de 6 meses de edad, es más probable que el

linfosarcoma en animales con menos de 2 años de edad no esté relacionado con la infección por el vLEB. (Rebhun, 1999).

La enfermedad se inicia con signos muy vagos, solamente después de algunas semanas de la infección comienzan a aparecer algunos signos, tales como enflaquecimiento, mucosas pálidas, cansancio, disnea. (Mascaro, 1975). Los linfonodos estarán aumentados de tamaño, lisos y firmes; en el ganado lechero son fácilmente visibles y, además, habrá edema local; ocasionalmente en todo el tejido subcutáneo tendrá tumores de 5 a 11 cm de diámetro. (Medina, 1994). La afectación de los linfonodos superficiales normalmente corresponde a los signos iniciales. (Correa, 1979).

Por regla general, lo que primeramente se observa es una linfadenopatía superficial al momento del reconocimiento de los animales que se ven afectados. El tamaño y la localización de los linfonodos aumentados de volumen explican con frecuencia los signos observados, sin embargo, no siempre pueden corresponder a las lesiones. (Kahrs, 1985).

Muchos casos se diagnostican después del parto y los ganaderos sospechan de enfermedades frecuentes después del parto, tales como metritis, mastitis o cetosis. A veces de los primeros signos que se observan son cojeras, marchas anormales o parálisis, (Kahrs, 1985); esta parálisis puede tener su origen en la compresión de la región epidural de la médula espinal, esto puede ocurrir a pesar de que el apetito y el estado de carnes del animal sean normales. (Rebhun, 1999).

Ahora bien, es importante comprender que el ganado infectado con vLEB no está necesariamente enfermo. Menos del 5 % del ganado infectado con el virus desarrolla tumores y muere de linfosarcoma. Los signos clínicos de la enfermedad usualmente no se presentan sino hasta después de un tiempo considerablemente largo (más de 4 años y hasta 8 años) después de la infección con vLEB. La causa por la cual solo algunos de los animales infectados presentan la enfermedad es aún una incógnita, pero, como ya se ha aclarado anteriormente, factores genéticos, inmunológicos, de estrés y ambientales solos o en interacción, parecen estar relacionados. (Ollis, 1996-2001).

La localización de las masas neoplásicas determina los signos clínicos y el curso de la enfermedad. (Gibbons, 1984).

Algunos signos muy generales serían:

- Pérdida de peso. (Rebhun, 1999).

- Producción disminuida de leche. (Rebhun, 1999).
- Linfonodos superficiales aumentados de tamaño (al frente de los flancos y los hombros, (prefemorales y preescapulares); los supramamarios y/o maxilares), (Kahrs, 1985).
- Anorexia parcial de origen desconocido. (Kahrs, 1985).
- Linfonodos internos (uterinos y sublumbares) aumentados de tamaño (por palpación rectal y vaginal), (Rebhun, 1999).
- Parálisis parcial de las patas traseras. (Kahrs, 1985).
- Fiebre. (Kahrs, 1985).
- Disnea. (Rebhun, 1999).
- En ocasiones (menos del 10%), el primer síntoma es un "ojo saltón" como consecuencia de un tumor en la parte posterior del globo ocular. (Kahrs, 1985).
- Diarrea o constipación. (Ollis, 1996-2001).

Las lesiones observadas dependen del aparato o sistema afectado, es decir, pueden ser:

- Digestivos. (White, 2001).
- Reproductivos. (White, 2001).
- Nerviosos. (White, 2001).
- Circulatorios. (White, 2001).
- Respiratorios. (White, 2001).
- Renales. (White, 2001).
- Oculares. (White, 2001).
- Mamarios. (White, 2001).

Digestivos:

El tracto gastrointestinal es una ubicación frecuente de los tumores de linfosarcoma. Si bien la zona del cuajar es la más afectada, el preestómago y el intestino también pueden tener lesiones; cuando se afecta el abomaso o cuajar, se presentan obstrucciones, la pared estará muy engrosada (fig. 2) y en ocasiones presentará úlceras (fig. 3) (Heidrich, 1976), el linfosarcoma del abomaso o cuajar puede causar melenas, resultado de la infiltración de linfocitos en la pared, signos de indigestión vaginal o simplemente inapetencia y pérdida de peso. Cuando un tumor importante involucra al píloro, la distensión abdominal típica de la indigestión vaginal es consecuencia de la obstaculización del flujo de salida del cuajar. La pérdida de peso, la anorexia y la baja de producción, pueden ser producto de tumores linfosacomatosos en el rumen o panza, en el retículo o redecilla y en el omaso o librillo. (Rebhun, 1999).



Figura 2. Abomaso. Véase el grosor de la pared. Santa Cruz 1998.



Figura 3. Mucosa abomasal con úlceras. Hernández Balderas 1990.



Figura 4. aparato digestivo; linfonodos mesentéricos aumentados de tamaño. Santa Cruz 1998.

Quando están afectados los linfonodos mediastínicos, puede haber obstrucción esofágica; si se afectan los torácicos habrá timpanismo

crónico; en el caso de que se inflamen los mesentéricos (fig. 4), se presentan signos variables, de los cuales dependerán de que se presione el intestino o los troncos nerviosos. (Correa, 1979).

Reproductivos:

El útero y el tracto reproductor constituyen otra ubicación blanco frecuente del linfosarcoma (fig. 5). Las neoplasias pueden ser focales, multifocales o difusas. Las lesiones clásicas de linfosarcoma uterino están integradas por nódulos duros o masas en el interior de la pared uterina. La palpación de estas masas puede ser comparada con la palpación de las carúnculas y se palpan lesiones nodulares o como lesiones elevadas umbilicadas. Estas lesiones pueden estar presentes en uno o ambos cuernos uterinos, ocasionalmente los ovarios y los oviductos pueden estar afectados. Los tumores focales grandes o los difusos pueden implicar al útero por completo o a todo el tracto reproductor caudal. En la palpación rectal de rutina frecuentemente se puede encontrar al linfosarcoma del tracto reproductor antes de que aparezcan signos manifiestos. (Rebhun, 1999).

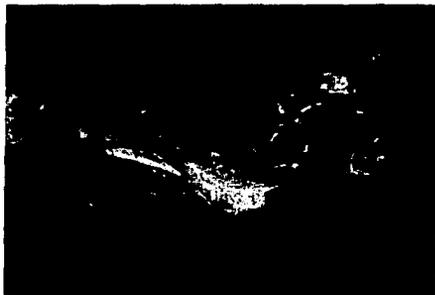


Figura 5. Aparato reproductor; útero con lesiones linfosarcomatosas difusas. Barrientos Pawling 2001.

Nerviosos:

La forma nerviosa de la enfermedad puede presentarse cuando se afecta el plexo lumbo-sacro. Los signos aparecerán de manera gradual; habrá cojera, parálisis posterior progresiva unilateral o bilateral. Hay sensación pero los movimientos están limitados o ausentes. Cuando el tumor presione la parte anterior del plexo, habrá hiperestesia al nivel de la última vértebra lumbar o en la primera sacra. Cuando hay metástasis en las meninges, los signos clínicos dependerán, desde luego, de la localización de las lesiones. En casos de parálisis habrá que hacerse diagnóstico diferencial con la presencia de abscesos en la médula. (Rebhun, 1999; Correa, 1979).

Cardiacos:

Las anomalías cardíacas que incluyen las arritmias, los murmullos, los derrames pericárdicos, el apagamiento de los ruidos cardíacos, la distensión venosa y los signos de insuficiencia cardíaca congestiva, son causas posibles del linfosarcoma que afecta al corazón o al pericardio. (Rebhun, 1999). La aurícula derecha es la que más frecuentemente se ve afectada (fig. 6), lo que da la falla cardíaca congestiva derecha, se observará hidropericardio, hidrotórax, que a su vez ocasiona disnea, las venas yugulares pueden estar aumentadas de volumen, y por tanto, habrá pulso yugular positivo. La infección cardíaca puede provocar taquicardia; en virtud a estas lesiones se debe hacer diagnóstico diferencial con pericarditis traumática y con endocarditis, donde hay fiebre, neutrofilia y toxemia. (Rebhun, 1999; Correa, 1979).



Figura 6. lesiones cardíacas internas.
Hernández Balderas 1990.

Respiratorios:

Los signos respiratorios asociados con masas de linfosarcoma incluyen el estridor inspiratorio, resultante de infiltrados nasales de las vías respiratorias superiores, de agrandamiento de linfonodos o de masas tumorales en la vía respiratoria superior. (Kahrs, 1985).

Oculares:

Los signos oculares reflejan muy frecuentemente la implicación de la región retrobulbar como ubicación blanco frecuente. Por consiguiente el exoftalmos unilateral o bilateral progresivo que avanza hacia exoftalmos patológico y el daño al globo ocular por exposición representa la manifestación oftálmica más frecuente del linfosarcoma en las vacas positivas a LEB que forman tumores. Si bien las masas retrobulbares o el infiltrado progresan durante varias semanas, el aspecto subsiguiente del ojo puede parecer agudo ya que los párpados pierden la facultad de proteger completamente al globo ocular que sobresale (fig. 7). (Rebhun, 1999).

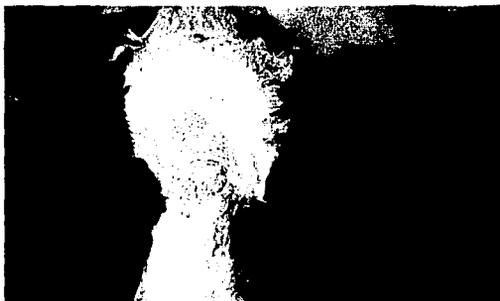


Figura 7. Lesión ocular;
exoftalmos severo.
Hernández Balderas 1990.

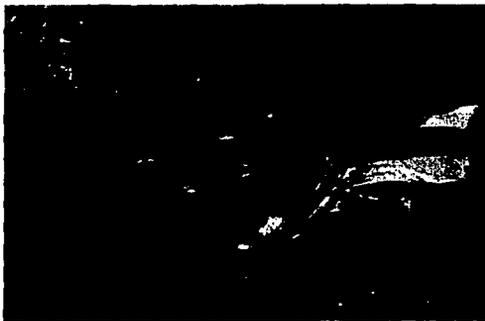


Figura 8. Riñones afectados.
Barrientos Pawling 2001.

Renales:

Los riñones pueden verse afectados de manera directa e indirecta. El agrandamiento de los linfonodos perirrenales pueden provocar perfusión

renal reducida, infartos renales, azotemia prerrenal cuando ambos riñones tienen compromiso vascular. El linfosarcoma difuso en uno o ambos uréteres puede provocar hidronefrosis, hidroureter, hematuria, tenesmo, emisión de orina gota a gota o cólico. Los tumores renales (fig. 8) con frecuencia son palpables por vía rectal o vaginal. (Correa, 1979; Rebhun, 1999; Dinter, Morein, 1990).

Mamarios:

Los tumores del linfosarcoma asociados con la glándula mamaria o con los linfonodos mamarios pueden estar ocultos o manifiestos. Es más probable que los linfonodos estén afectados y no las glándulas mamarias, y es frecuente el agrandamiento neoplásico unilateral o bilateral de los linfonodos supramamarios. (Rebhun, 1999).

PATOGÉNESIS

El curso de la infección por el vLEB sugiere un proceso polifásico, puede ser inaparente o puede evolucionar a Linfocitosis Persistente (LP) y, finalmente al desarrollo tumoral, caracterizado por el aumento de los nodos linfáticos e infiltraciones leucémicas en diferentes órganos y tejidos. Inicialmente se consideró que los linfocitos B circulantes eran las únicas células capaces de ser infectadas por el vLEB. (Fenner, 1992). Actualmente, parece que los linfocitos T y las células de la estirpe monocito-macrófago (m/m) son otras posibles células hospedadoras. También se ha comprobado que el virus es capaz de infectar y expresar antígenos (p24) en el epitelio de la glándula mamaria en vacas infectadas. (Doménech, Et al, 1999).

Los mecanismos moleculares fundamentales que inducen la patogénesis de la LEB aún siguen siendo desconocidos; sin embargo se asume que la homeostasis de las células blanco es perturbada debido a que las células infectadas, se acumulan en el torrente sanguíneo. (Razvi, Welsh, 1995). Hasta hoy la creencia común es que en la leucemia, leucosis y tumoraciones causadas por infecciones virales son, en su mayoría, el resultado de una proliferación descontrolada de linfocitos infectados. (Teodoro, Et al, 1997).

Una vez que el linfocito infectado entra al organismo susceptible, comienza un ciclo de replicación viral en el linfocito recién infectado. Los virus producidos por el linfocito recién infectado hacen contacto con células susceptibles, probablemente de origen linfoide. Existe poca evidencia de la relación de sitios linfoides específicos en esta temprana etapa de replicación. La infección de LEB, aparentemente, se establece en tejidos linfoides durante las primeras semanas y el virus,

ocasionalmente puede ser aislado de linfocitos circulantes entre la tercera y quinta semana después de la inoculación. Los niveles de infectividad varían considerablemente de un animal a otro. Al tiempo que el virus aparece en la sangre del ganado recientemente infectado, o en un periodo de pocos a varios días después, anticuerpos específicos contra LEB pueden ser comúnmente detectados. La infección y la respuesta de los anticuerpos específicos contra LEB, que pueden variar debido a cambios fisiológicos del hospedero, tales como gestación y parto, persisten de por vida. (Dinter, Morein, 1990).

Ahora bien, la mayoría de los estudios se basan en que el mecanismo de transformación maligna de una célula puede estar dado por una alteración en los llamados protooncogenes celulares o en los genes supresores de tumores. (Doménech, Et al, 1999).

Los protooncogenes celulares son genes celulares normales cuyos productos están implicados en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Muchos actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de otros genes. Se denominan así porque la excesiva expresión de estos genes, o la expresión mutada de los mismos o de sus homólogos virales, conduce a la transformación maligna de las células. La primera hipótesis para explicar la transformación de tumores por vLEB se basa en que en algunas leucemias y linfomas de linfocitos B se ha observado que hay una alteración en la regulación de dos protooncogenes, *pim-1* y *c-myc*. En estudios recientes se ha observado que en linfocitos B obtenidos de vacas con (LP) hay mayores cantidades de los RNAm de ambos genes, lo que sugiere que en linfocitos B infectados por vLEB podría haber una alteración en la regulación de los genes, con una sobreexpresión de ambos. Por otra parte, esta alteración en la expresión de los protooncogenes no parece estar limitada a las células completamente transformadas, es decir, tumorales, por lo que podría ser característico de estados pre-neoplásicos en los linfocitos. La segunda hipótesis está basada en la proteína supresora de tumores o p53. Los tumores frecuentemente contienen genes p53 con mutaciones o deleciones, con lo cual no se suprime el crecimiento tumoral. Así, en primer lugar se estudió la presencia de alteraciones del gen p53 en linfocitos B de vacas infectadas por vLEB. En la mitad de los tumores bovinos se encontraron mutaciones en el gen mientras que en vacas con LP solo aparecieron las mutaciones en 1/7 muestras. Estos resultados parecen indicar que las mutaciones en p53 podrían estar relacionadas con el paso de la fase de LP a la tumoral. Se han confirmado la presencia de mutaciones en p53 en líneas celulares transformadas por vLEB, por lo que parece ser un

mecanismo necesario para el desarrollo de la leucosis enzoótica bovina. (Doménech, Et al, 1999).

La hipótesis de que el desarrollo de LP y la presentación de linfosarcoma tienen su origen en diferentes factores genéticos, está sustentada en la observación de que el 35% de ganado con linfosarcoma no tiene una historia previa de LP. (Ferrer, Et al, 1979).

El hecho de que en la mayoría de los casos el desarrollo de linfosarcoma es precedido por LP ha llevado a asumir que esta es una fase subclínica de la enfermedad. La característica básica de la patología del linfosarcoma bovino por vLEB es la transformación maligna o neoplásica de los linfocitos. (Ferrer, Et al, 1979).

Otros estudios han mostrado que la linfocitosis y/o la aparición de células inmaduras son la predicción confiable de la formación de tumores en ovejas, más no en vacas. Hay una leucemia linfoblástica terminal en solo el 43 de 84 vacas con linfosarcoma. Se observan diferencias en la apariencia morfológica y contenido de glicógeno de los linfoblastos leucémicos de ovejas y vacas. No obstante, a estas diferencias, la alta frecuencia en linfocitosis y linfosarcoma en ovejas infectadas experimentalmente, sugieren que puede ser un modelo muy útil en el estudio de las respuestas patológicas e inmunológicas en vacas infectadas con vLEB. (Dimmock, Et al, 1986).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la Leucosis Enzoótica Bovina se sujeta a dos objetivos. El primero es la detección de la infección por el virus de la LEB y, el segundo es la detección del linfosarcoma. (Dinter, Morein, 1990).

Detección de linfosarcoma en bovinos infectados con el vLEB.

El diagnóstico de la enfermedad clínica de LEB requiere una investigación serológica y patológica. Los tejidos seleccionados para estudios histopatológicos, deberán ser tomados por biopsia o necropsia. Deberán ser conservados en formalina al 10% o algún otro conservador y enviados de inmediato al laboratorio de patología veterinaria. Ahora bien, esto detectará linfosarcoma, pero solo será comprobable la infección de LEB con la exploración clínica y con los resultados de las pruebas serológicas, esto debido a las presentaciones de la enfermedad causadas por la Leucosis bovina esporádica, (Dinter, Morein, 1990), además también deben considerarse las pruebas de hematología.

Hematología.

Las alteraciones de los glóbulos blancos en la LEB afectan principalmente a los linfocitos, por lo tanto, el examen sanguíneo consiste principalmente de la evaluación cuantitativa y cualitativa de los linfocitos y las células similares a ellos. Los siguientes cambios son típicos para los animales en la fase subclínica de leucosis: (Gibbons, 1984).

- ✓ Aumento en el número de linfocitos.
- ✓ Aparición de células patológicas de los tipos mononucleares, las llamadas células de la leucosis o linfoidocitos, son grandes, de 18-20 micras, de forma irregular. Citoplasma grande, tamaño y forma del núcleo variable, nucleolos bien diferenciados. (Gibbons, 1984).

En la fase tumoral los cambios serían los siguientes:

- ✓ Incrementa el número de linfocitos y se pueden presentar más células tumorales.
- ✓ Se aprecia el mismo patrón morfológico.
- ✓ De los animales que desarrollaron tumores, el 90-95 % tuvieron linfocitosis previa. (Gibbons, 1984).

Linfocitos / microlitro de sangre

Edad (años)	Normal	Sospechoso	Positivo
0-1	< 10 000	10 000-12 000	>12 000
1-2	<9 000	9 000-11 000	>11 000
2-3	< 7 500	7 500-9 500	>9 500
3-4	<6 500	6 500-8 500	>8 500
>4	<5 000	5 000-7 000	>7 000

Figura 9. Cuadro de interpretación de linfocitosis por el método de Bendixen. (Miller, 1980).

Linfocitos / mm³

Edad (años)	Normal	Dudoso	Patológico
0-1	< 10 000	10 000-13 000	>13 000
1-2	< 9 000	9 000-12 000	>12 000
2-3	< 7 500	7 500-10 000	>10 000
3-6	< 6 500	6 500-9 000	>9 000
> 6	<5 500	5 500-7 500	>7 500

Figura 10. Cuadro de evaluación de linfocitosis por el método Göttinger. (Gibbons, 1984).

La interpretación del conteo de células linfocíticas se lleva a cabo por medio de la utilización de los cuadros de Bendixen y de Göttinger (Figs. 2 y 3). (Gibbons, 1984; Rebhun, 1999; Miller, 1980).

El diagnóstico basado en el conteo de leucocitos, solo detecta una pequeña proporción de los animales seropositivos (Medina, 1988); por este motivo, no es raro pensar que las pruebas hematológicas no son adecuadas para diagnosticar la infección, es por eso, que la detección de linfocitosis carece de valor diagnóstico si no se complementa con serología. (Bendixen, 1970).

Actualmente en Canadá, están desarrollando una prueba que diagnostique la enfermedad en leche. Esta prueba es lo suficientemente sensible para detectar el virus en sangre y en leche; aparentemente una prueba similar ha sido usada satisfactoriamente en Europa y Nueva Zelanda (www.holstein.ca 2001. Una prueba de este mismo principio Dot blot en leche, ha demostrado tener una concordancia del 83.5% comparada con la IDGA. (García, 1998).

Diagnóstico clínico - patológico

Clínico:

- Palpación

Patología:

- Necropsia
- Histopatología

Palpación.

La demostración de linfonodos aumentados de tamaño, resulta de suma importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Pueden estar afectados los linfonodos superficiales a lo largo del tronco; en el surco yugular y en la región prefemoral, se pueden desarrollar masas en cualquier lugar. De especial importancia diagnóstica es el aumento de los linfonodos inguinales e iliacos y del grupo de pequeños nodos bajo la superficie ventral de las regiones lumbar y pélvica de la columna. También pueden palparse las paredes rectal y vaginal, la uretra, la vejiga, el riñón y el útero. (Tyler, 1978).

Necropsia.

Se observa hipertrofia de linfonodos con el doble o el triple de su tamaño normal. Seccionados presentan aspecto homogéneo, compacto,

blanquecino y ligeramente edematoso, (Mascaro, 1975), su superficie es lisa y no muestran ablandamiento. (Gibbons, 1984). Pueden observarse con frecuencia pequeñas manchas hemorrágicas diseminadas. Los límites de las zonas medular y cortical tienen variantes, en algunos casos se observa la invasión de esta última por proliferación de los nódulos linfoides de la zona periférica; en otros contrasta la zona medular, que es más oscura. (Mascaro, 1975).

Se encuentran cambios leucóticos en el corazón, el crecimiento generalmente se inicia en la aurícula derecha y posteriormente se desarrolla en las paredes ventriculares. Rara vez se observan infiltraciones leucóticas en tejido pulmonar, pero con frecuencia se les encuentra en los linfonodos torácicos y en la parte superior del mediastino. (Gibbons, 1984).

Se han comprobado lesiones leucóticas características, blanquecinas, en uno o simultáneamente en diversos órganos internos, como riñones, hígado, pulmones, bazo, músculos, ojos y en la piel. (Mascaro, 1975).

Las lesiones neoplásicas del hígado pueden aumentar de tamaño y deformarlo. Las paredes del abomaso y del intestino están con frecuencia infiltradas, lo que puede provocar úlceras. Los riñones frecuentemente están infiltrados con linfocitos, pero los uréteres y la vejiga resultan afectados con menor frecuencia. Las infiltraciones pueden alcanzar frecuentemente al útero, causando infertilidad, aborto o distocia; la vagina es también observada con cambios leucóticos. El canal espinal puede verse afectado principalmente en la parte caudal de la columna. Las proliferaciones leucóticas alcanzan a las meninges y no al tejido nervioso en sí. (Gibbons, 1984).

Histopatología.

El diagnóstico de linfosarcoma causado por vLEB en su forma adulta está subordinado a la confirmación histológica de que las masas tumorales son realmente linfosarcomas y de que los cambios difusos en los tejidos son realmente consecuencia de la infiltración leucocítica, (Kahrs, 1985), para el diagnóstico de rutina se deberán tomar muestras de corazón, aurícula derecha, riñón, hígado, bazo y linfonodos, en donde se observaran infiltraciones masivas de linfocitos, mitosis aberrantes y cambios en la arquitectura celular normal. (Tyler, 1978).

Las pruebas serológicas empleadas para el diagnóstico de la enfermedad son:

- Inmunodifusión en gel de agar (IDGA O AGID). (Dinter, Morein, 1990).
- ELISA. (Dinter, Morein, 1990).
- Radioinmunoensayo (RIA). (Murphy, 1999).
- Virusneutralización (VN). (Murphy, 1999).
- Fijación de complemento. (Miller, van der Maaten, 1974).
- Inmunofluorescencia directa. (Ferrer, 1980).
- Inhibición de la transcriptasa inversa. (Sorensen, Beal, 1979).

Las pruebas de ELISA, RIA y VN, son más sensibles, pero el IDGA es más usado por su sencillez, además por que en lugares donde se corren pocas pruebas al año, no se justifica la inversión en equipos más sofisticados. (Everman, DiGiacomo, 1987).

Prueba de inmunodifusión en agar (IDGA).

Esta es una técnica específica para la detección de anticuerpos en muestras séricas de ejemplares individuales. Resulta inadecuada para muestras de leche, pues sobre estas carece de especificidad y sensibilidad. Esta prueba ha mostrado ser muy eficaz en programas de erradicación. En el mercado se pueden encontrar "kits" para su realización. (Everman, DiGiacomo, 1987; Simard, Et al, 2000).

Método inmunoenzimático (ELISA).

Es posible utilizar una técnica de ELISA indirecta o una de bloqueo o competitiva. Para ambos casos, comercialmente se encuentran disponibles "kits" para su empleo. Algunas pruebas de ELISA son lo suficientemente sensibles para ser aplicables a mezclas de muestras. Las pruebas se llevan a cabo en microplacas de fase sólida. Se revisten estas placas con el antígeno vLEB de captura. El antígeno se utiliza a una dilución predeterminada en solución salina buferada con fosfato. (www.redyva.com , 2001).

Esta prueba tiene la capacidad de detectar y cuantificar anticuerpos contra el vLEB y, debido a que es muy sensible, específica y sencilla, puede ser adaptada como técnica rutinaria en el diagnóstico de la enfermedad. (Biancifiori, Cenci, 1982).

PREVENCIÓN Y CONTROL

Al no existir tratamiento o vacunas disponibles, (www.ole.int 2001), la profilaxis depende casi exclusivamente de la detección temprana de la enfermedad. (www.hlsvbp.com 2001).

Una vez que un animal se infecta con el vLEB, permanecerá infectado de por vida. (Ollis, 1996-2001).

Algunos consejos prácticos para la prevención de esta enfermedad son:

- Descartar jeringas, agujas y otros materiales una vez que se contaminen con sangre.
- Esterilizar el material quirúrgico, espéculos, pipetas y otros elementos luego de cada intervención.
- Utilizar un método de descorne que impida que el contacto con sangre de animales potencialmente contaminantes.
- Realizar análisis periódicos de sangre y pruebas de diagnóstico para detectar el virus.
- En las vacas gestantes el análisis debe hacerse por lo menos seis semanas antes del parto para evitar falsos positivos.
- En caso de ordeñar, palpar, despalar, hacerlo primero en vacas seronegativas y luego en seropositivas.
- No usar leche de vacas seropositivas para la crianza artificial de terneros, de no haber otra alternativa, pasteurizarla primero.
- No usar vacas seropositivas como nodrizas.
- Intensificar el uso de la inseminación artificial con semen de animales seronegativos.
- Usar guantes desechables para el tacto rectal y utilizar uno por animal.
- No usar vacas seropositivas como recipientes durante la transferencia de embriones.
- Mantener la higiene durante las épocas de partos.
- Mantener un programa de control de insectos eficiente en el hato. (Ollis, 1996-2001).

En algunos países la prevalencia de la enfermedad ha sido drásticamente disminuida mediante el uso de pruebas sanguíneas y los animales que dan positivo a la prueba son enviados a rastro. (www.oie.int; 2001).

La LEB eventualmente, puede ser erradicada, pero el éxito depende de diversos factores. Estos incluyen: la prevalencia de la enfermedad en el ganado, el grado en el que el productor acepte las medidas sanitarias recomendadas y el compromiso de desechar y mandar a rastro a los animales que prueben positivo a la infección. (Tyler, 1980).

Las siguientes recomendaciones, además de las anteriores, han sido efectivas en explotaciones con una prevalencia relativamente baja:

- De ser posible desechar y mandar a rastro a los positivos.
- Becerras con menos de 6 meses de edad pueden ser incluidos en el grupo al cual se le harán pruebas rutinarias, o bien, pueden aislarse del resto del hato y ser probados hasta después de cumplir 6 meses de edad.
- Las pruebas deberán ser repetidas en un intervalo que va de los 3 a los 6 meses. La erradicación es reportada exitosa en un 90% en el hato completo después de la segunda ronda de pruebas y desechos de positivos, pero el hato no debe ser declarado libre de la enfermedad hasta que hayan resultado negativos a las pruebas por lo menos tres veces por animal en un tiempo de 3 a 6 meses.
- Todas las adiciones al ganado deberán de tener por lo menos 2 pruebas negativas a LEB. La primera prueba deberá correrse no más de 30 días a la fecha real de la compra y la segunda deberá ser no mas tarde de 60 días después de la compra. Los animales nuevos deberán ser aislados hasta que resulten negativos en la segunda prueba.
- Usar descornadores eléctricos. (Ollis, 1996-2001).

En hatos con una alta prevalencia de vLEB, desechar a todos los animales positivos sería impráctico y financieramente imposible. El apego a las siguientes recomendaciones reducirá el nivel de infecciones dejando la erradicación como la meta final:

- Correr pruebas a todos los animales y separar a los animales que resulten positivos de los negativos a una distancia de 200 metros por lo menos. Una granja especial para los animales positivos sería una situación ideal. Desechar tantos animales como se pueda del grupo de los positivos a las pruebas.
- Los becerros de madres negativas a las pruebas deberán ser criados por separado de los que tienen madres positivas a las pruebas. Todos los becerros deberán ser alimentados con leche de vacas negativas a las pruebas de detección a LEB.
- Una vez que la prevalencia ha disminuido, se deberá entonces aplicar el plan de erradicación de la LEB expuesto anteriormente. (Ollis, 1996-2001).

Actualmente no existe una vacuna eficaz en contra de esta enfermedad, aunque hay algunos protocolos ya aceptados para la creación de una vacuna comercial. (www.oie.int 2001).

Los anticuerpos gp51 contra vLEB son los más importantes para la protección de la enfermedad. Algunos experimentos en donde se han utilizado vLEB inactivados, células infectadas manipuladas y gp51

purificado, han indicado que solo confieren protección a corto plazo. También fue demostrado que los animales vacunados con células vivas de la línea BL3, obtenidas de animales infectados con leucosis esporádica, proporcionan inmunidad a corto plazo también. La naturaleza de la protección conferida fue posible por un antígeno trasplante asociado a tumores. (Theilen, Et al. 1982). Células ovinas que sintetizan solo los productos genéticos de la envoltura gp51, p30 y la principal proteína estructural p24, inducen respuesta serológica en el ganado bovino. (Altaner, Et al. 1991).

El ganado quedó protegido después de repetir la vacunación con estas células.

La vacunación de borregos con una vacuna recombinante de virus que expresan gp51 de la LEB induce protección también, (Ohishi, Et al, 1991), sin embargo, esta protección es obtenida sin la producción de niveles detectables de anticuerpos neutralizantes. Del mismo modo, se ha descubierto que la vacuna de virus recombinantes protegen a los borregos aún cuando los anticuerpos anti-gp51 se reducen. (Portetelle, Et al, 1991). Ahora bien, debido a esto, se piensa que la respuesta inmune mediada por células juega un papel de protección inmunológica en contra de la infección por el virus de la LEB. (Daniel, Et al, 1993).

Recientemente se publicaron estudios del desarrollo y uso de una vacuna de virus recombinante, la cuál incorpora, ya sea el gen completo de la envoltura o solo un fragmento de esta, consistiendo en la codificación de la secuencia para la gp51 y una parte de p30 del vLEB, esta ha probado ser efectiva en borregos vacunados y posteriormente expuestos a la enfermedad. La evidencia se basa en la deficiencia de la persistencia de altos títulos de anticuerpos anti-gp51 comparado con los animales control infectados con vLEB no vacunados, en la respuesta mejorada de proliferación de CD4 a los péptidos sintéticos gp51 específicos contra vLEB de los borregos vacunados y en la inhabilidad de detectar provirus vLEB por reacción en cadena de polimerasa en los borregos vacunados después de la infección de desafío comparado con la continua detección de borregos no vacunados por un periodo de prueba de más de 16 meses. Se ha sugerido que la respuesta inmune mediada por células pueda ser importante en el aspecto de protección contra vLEB y han sido reportadas que, grandes secuencias de aminoácidos en el interior de la envoltura son conservadas en diferentes aislados de diferentes países, lo cuál es muy importante en la designación de vacunas derivadas de péptidos, (Daniel, 1993); así se puede concluir que los investigadores siguen trabajando en la creación de una vacuna efectiva en contra de la Leucosis Enzoótica Bovina con

algunos buenos resultados. No creemos que pase mucho tiempo para tener comercialmente un biológico capaz de prevenir esta enfermedad. (Llames, 2000).

En otro estudio, se produjeron un total de 59 anticuerpos monoclonales (mAbs) específicos contra el vLEB usando diferentes preparaciones de antígenos. Cinco de estas preparaciones se utilizaron en ratones infectados y fueron las siguientes: células vivas (CEL), células ultracentrifugadas (SOC), células lisadas (LYS), vLEB semipurificado (PV) y células tratadas con formalina (FOR), todas provenientes de 2 líneas celulares infectadas permanentemente con vLEB. Estos componentes virales fueron seleccionados para obtener mAbs en contra de proteínas específicas del vLEB, localizadas en la superficie celular (FOR y CEL), en partículas virales libres (PV) y en proteínas intracelulares virales (SOC y LYS) Dos preparaciones antigénicas fueron letales para los ratones (SOC y LYS) después de su inoculación intravenosa e intraesplénica. Todo esto de manera experimental logró crear mAbs en contra del vLEB, algunos en menor y otros en mayor proporción. (Llames, 2000).

TRATAMIENTO.

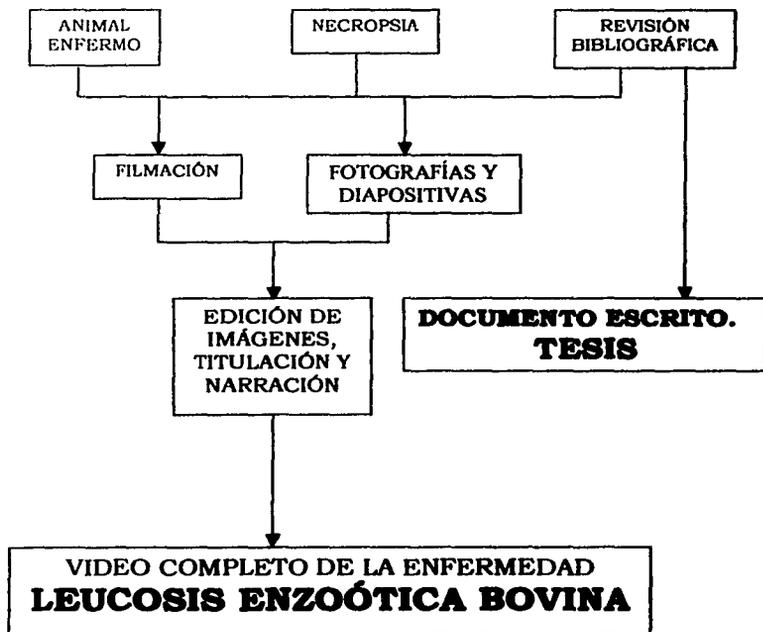
Actualmente no existen tratamientos para animales con linfosarcoma; recordemos que solo menos del 5% del ganado infectado desarrollará esta fase tumoral, (Dimmock, Et al, 1993-2001), mientras que el ganado que resulte seropositivo al vLEB que no presente esta fase, rara vez tendrá signos de la enfermedad. (Daniel, 1993).

En estudios experimentales en ratones atímicos a los que se les implantan células infectadas por vLEB se ha visto el desarrollo de tumores de gran tamaño, que disminuyen considerablemente cuando se añade a las células productoras de los mismos la proteína p53. Esto refuerza la idea de que existe una mutación en este gen que impide el control del proceso tumoral y por otra parte, sugiere la posibilidad de que podría ser una terapia útil en los tumores inducidos por vLEB, tal y como se realiza experimentalmente en ciertos tumores humanos. (Doménech, 1999).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó y seleccionó la Información de libros, revistas y paginas Web. Esta información se describió y ordenó de acuerdo con el programa de estudios de la materia Enfermedades infecciosas I (poligástricos).

Así mismo, se filmaron en la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo, las principales características y presentaciones clínicas de la enfermedad Leucosis Enzoótica Bovina en formato de videocámara de 8mm, se utilizaron también fotos y diapositivas, las cuales se vaciaron en formato VHS, para la edición y locución de los signos clínicos evidenciados gráficamente.



RESULTADOS.

Al ser uno de los propósitos de esta Tesis la creación de un video acerca de la enfermedad, integramos en este documento escrito el guión correspondiente.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

LABORATORIO DE VIROLOGÍA

ENFERMEDADES INFECCIOSAS I (POLIGÁSTRICOS)

P R E S E N T A N

"LEUCOSIS ENZOÓTICA BOVINA"

AUTOR: RUBÉN BARRIENTOS PAWLING.

**PRODUCCIÓN Y DIRECCIÓN: Rubén Barrientos Pawling.
Raúl Torres Ortiz.**

**ASESOR: M. en C. Victor Hugo Leyva Grado.
COASESOR: M. V. Z. Javier Hernández Balderas.**

El final del siglo XIX trajo consigo el descubrimiento de una enfermedad presente en ganado bovino, como Sarcoma Linfomatoso. Sucesivamente ha sido nombrada como: Leucemia Linfática, Pseudoleucemia, Linfosarcoma, linfoma maligno, leucosis viral bovina y leucemia bovina.

Cerca de un siglo transcurriría antes de que la etiología de dicha enfermedad fuera establecida.

En México, la producción de ganado bovino lechero es de suma importancia para la vida económica, por lo cuál no es extraño que se consideren enemigos de alta peligrosidad a las enfermedades infecciosas.

Si tomamos como base la estadística poblacional de esta especie en nuestro país, podremos darnos cuenta de la gran susceptibilidad que enfrentamos ante esta enfermedad y el impacto que esta podría representar economía de los productores.

En 1997 la población de ganado bovino lechero se cifró en 1,720,000 cabezas incrementándose a 1,813,000 cabezas para el año de 1998, la cifra preliminar de 1999 ya sobrepasaba a la del año anterior, lo que indica que el crecimiento de esta especie en nuestro país es positivo.



DISTRIBUCIÓN.

Se le ha diagnosticado en México, Estados Unidos, Canadá, Centro y Sudamérica, África, Europa, Asia y Oceanía.

La incidencia en México oscila entre el 50%, especialmente en centros de producción lechera debido a que la edad productiva de los animales es mas larga, dándole tiempo al virus de causar la enfermedad linfosarcomatosa.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ETIOLOGÍA.

Esta enfermedad es causada por un virus RNA, el cuál es clasificado en el Género Deltarretrovirus, de la Familia Retroviridae.

El diámetro del virus es de 90 a 120 nm, contiene un antígeno de superficie gp51 y un antígeno de proteína interna principal p24; contiene un nucleóide central de 60 a 90 nm y posee transcriptasa inversa.

REPLICACIÓN.

- 1.- **UNIÓN:** El virus se pega al linfocito
- 2.- **FUSIÓN:** Las membranas celulares y el virus se fusionan
- 3.- **DESNUDAMIENTO:** Se liberan los genes y la transcriptasa inversa. Estos virus llevan su propia polimerasa, que utiliza el RNA del virus para sintetizar un DNA complementario de cadena única que, a su vez, es replicado para formar un DNA de cadena doble.
- 4, 5, 6, 7, 8.- El DNA del virus se integra en el DNA de la célula hospedadora. En este estado el DNA del virus se denomina provirus; éste puede mantenerse de una manera latente asociado al DNA de la célula y multiplicarse cada vez que éste se duplica.

VÍAS DE TRANSMISIÓN.

Los mecanismos de transmisión son muy variados; puede ser por medio de vectores y vehículos y de manera vertical y horizontal.

Los animales infectados, presenten síntomas o no, son fuente de infección y la transmisión se efectúa por transferencia de las células infectadas de un animal a otro.

Las garrapatas, moscas mordedoras y otros insectos hematófagos, juegan un gran papel en el contagio de esta enfermedad. La transmisión vertical es producida por la capacidad del virus para atravesar la barrera placentaria.

Se ha demostrado que cantidades tan pequeñas como 0.001 ml de sangre infectada es suficiente para transmitir la enfermedad.

PATOGENIA.

La patogenia de este virus es sumamente compleja. Presenta tropismo por las células linfocitarias y permanece latente en ellas hasta que estas se dividen dando así la replicación del virus.

Se asume que la homeostasis de las células blanco es perturbada debido a que los linfocitos infectados se acumulan en el torrente sanguíneo. Los mecanismos moleculares involucrados en la transformación de células y desarrollo tumoral, aún no son aclarados.

PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

El periodo de incubación es generalmente muy largo, ya que el brote puede aparecer a los 4 o 5 años después del caso original.

Menos del 5% del ganado infectado con el virus desarrollará linfosarcoma. La mayoría de los animales que se infectan no desarrollan enfermedad clínica y la producción de leche y la fertilidad no se afectan de manera adversa.

La Leucosis Enzoótica Bovina se presenta bajo las formas de:

1. **Linfosarcoma:** conocida como Leucosis: de características tumorales, desarrollándose en menos del 5% de animales infectados.
2. **Linfocitosis permanente:** de condición benigna y asintomática. Los animales afectados permanecen clínicamente sanos.
3. **Portadores Asintomáticos:** Son la gran mayoría de los bovinos infectados comprenden del 65% a 70%

CUADRO CLÍNICO.

La LEB se reconoce en 4 formas diferentes: enzoótica y cutánea en adultos, y tímica y de ternero en bovinos más jóvenes, las últimas tres están en una categoría denominada leucosis esporádica bovina.

La forma de ternero usualmente se presenta en animales de menos de 6 meses de edad.

El linfosarcoma tímico, ocurre típicamente en animales de entre 6 y 18 meses de edad. La presentación cutánea es la única forma de linfosarcoma en la que se puede esperar una recuperación de animal enfermo.

La forma enzoótica se observa en el grupo de 4 a 8 años de edad. En el curso de este padecimiento influyen factores genéticos e inmunológicos; se presentará linfocitosis persistente con aumento de tamaño de los linfonodos. Sin embargo, 60% o más de los bovinos adultos activamente infectados con no tienen linfocitosis persistente, y al parecer, la formación del tumor es rara.

Algunos signos muy generales serían:

- Linfonodos superficiales aumentados de tamaño (al frente de los flancos y los hombros)
- Pérdida de peso
- Fiebre
- Ojos saltones
- Diarrea o constipación
- Linfonodos internos aumentados de tamaño, estos detectados por medio de la palpación rectal y vaginal.

Los signos clínicos más específicos dependen del aparato o sistema afectado, es decir, pueden ser:

- **Digestivos**

El tracto intestinal es una ubicación frecuente del linfosarcoma. Si bien la zona del cuajar es la más afectada, el preestómago y el intestino también pueden tener lesiones; cuando se afecta el cuajar, se presentan obstrucciones, la pared presenta engrosamiento y en ocasiones úlceras. El linfosarcoma del cuajar puede causar melenas.

- **Reproductivos**

El útero y el tracto reproductor constituyen otra ubicación frecuente del linfosarcoma.

- **Cardíacos**

Las anomalías cardíacas que incluyen las arritmias, los murmullos, los derrames pericárdicos, el apagamiento de los ruidos cardíacos, la distensión venosa y los signos de insuficiencia cardíaca congestiva, son causas posibles de linfosarcomatosis del corazón o pericardio.

- **Oculares**

Los signos oculares reflejan muy frecuentemente la implicación de la región retrobulbar. Por consiguiente el exoftalmos unilateral o bilateral y daño al globo ocular por exposición.

- **Respiratorios**

Los signos respiratorios asociados con masas de linfosarcoma incluyen el estridor inspiratorio, resultante de infiltrados nasales de las vías respiratorias superiores, de agrandamiento de linfonodos o de masas tumorales en la vía superior.

- **Mamarios**

Los tumores del linfosarcoma asociados con la glándula mamaria o con los linfonodos mamarios pueden estar ocultos o manifiestos. Es más probable que los linfonodos estén afectados y no las glándulas mamarias, aunque esto último no parece ser raro.

DIAGNÓSTICO.

Para llegar al diagnóstico final, se requiere de pruebas diagnósticas clínico-patológicas y de laboratorio clínico.

Palpación.

Durante la palpación se demuestran linfonodos aumentados de tamaño, resulta de suma importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Pueden estar aumentados de tamaño los linfonodos superficiales a lo largo del tronco. También pueden palparse por las paredes rectal y vaginal, la uretra, la vejiga, el riñón y el útero

Necropsia.

Se observa hipertrofia de linfonodos. Seccionados presentan aspecto homogéneo, compacto, blanquecino y ligeramente edematoso; su superficie es lisa y no muestran ablandamiento o fluctuación; pueden observarse con frecuencia pequeñas manchas hemorrágicas diseminadas. Los límites de las zonas medular y cortical tienen variantes, la zona medular contrasta, ya que es más oscura.

Se encuentran cambios leucóticos en el corazón, el crecimiento generalmente se inicia en la aurícula derecha y posteriormente se desarrolla en las paredes ventriculares. Rara vez se observan infiltraciones leucóticas en tejido pulmonar, pero con frecuencia se les encuentra en los linfonodos torácicos y en la parte superior del mediastino. Habrá falla cardiaca congestiva derecha, hidropericardio, hidrotórax, pulso yugular positivo, taquicardia; en virtud a estas lesiones se debe hacer diagnóstico diferencial con pericarditis traumática y con endocarditis.

Se han comprobado lesiones leucóticas características, blanquecinas, en uno o simultáneamente en diversos órganos como, pulmones, ojos y piel.

Si bien las masas retrobulbares o el infiltrado progresan durante varias semanas, el aspecto subsiguiente del ojo puede parecer agudo ya que los párpados pierden la facultad de proteger completamente al globo ocular que sobresale.

Las paredes del abomaso y del intestino están con frecuencia infiltradas, lo que puede provocar úlceras. Cuando están afectados los linfonodos mediastínicos, puede haber obstrucción esofágica, también en caso de que se inflamen los mesentéricos, se presentan signos variables, de los cuales dependerán de que se presione el intestino.

Los riñones frecuentemente están infiltrados, pero los uréteres y la vejiga resultan afectados con menor frecuencia. Las infiltraciones pueden alcanzar frecuentemente al útero, causando infertilidad, aborto o distocia; la vagina es también observada con cambios leucóticos

Las neoplasias pueden ser focales, multifocales o difusas. Las lesiones clásicas de linfosarcoma uterino están integradas por nódulos duros o masas en el interior de la pared uterina. La palpación de estas masas puede ser comparada con la palpación de las carúnculas y se palpan lesiones nodulares o como lesiones elevadas umbilicadas con una depresión central. Estas lesiones pueden estar presentes en uno o ambos cuernos uterinos, ocasionalmente los ovarios y los oviductos pueden estar afectados. Los tumores focales grandes o los difusos pueden implicar al útero por completo o a todo el tracto reproductor caudal.

Hematología.

El examen sanguíneo consiste principalmente en la evaluación cuantitativa y cualitativa de los linfocitos, monocitos y macrófagos. La interpretación del conteo de células linfocíticas se lleva a cabo por medio de la utilización de las tablas de Bendixen y Göttinger.

Linfocitos / microlitro de sangre

Edad (años)	Normal	Sospechoso	Positivo
0-1	< 10 000	10 000-12 000	>12 000
1-2	<9 000	9 000-11 000	>11 000
2-3	< 7 500	7 500-9 500	>9 500
3-4	<6 500	6 500-8 500	>8 500
>4	<5 000	5 000-7 000	>7 000

Linfocitos / mm³

Edad (años)	Normal	Dudoso	Patológico
0-1	< 10 000	10 000-13 000	>13 000
1-2	< 9 000	9 000-12 000	>12 000
2-3	< 7 500	7 500-10 000	>10 000
3-6	< 6 500	6 500-9 000	>9 000
> 6	<5 500	5 500-7 500	>7 500

Los cambios típicos en la hematología son:

- ✓ Aumento en el número de linfocitos
- ✓ Aparición de células patológicas de los tipos mononucleares, las llamadas células de la leucosis o linfoidocitos, de citoplasma grande, tamaño y forma del núcleo variable y nucleolos bien diferenciados.

Serología.

Se deben considerar pruebas como:

- ❖ ELISA
- ❖ IDGA
- ❖ RADIO-INMUNO-ENSAYO (RIA)
- ❖ VIRUS-NEUTRALIZACIÓN (VN)

PREVENCIÓN Y CONTROL.

Al no existir tratamiento o vacunas disponibles el manejo constituye la principal vía de prevención.

Algunos consejos serían:

- Utilizar agujas y jeringas desechables y disponer de ellas correctamente en procesos tales como sangrías e infiltraciones.
- Desinfectar el material quirúrgico y de diagnóstico
- Usar guantes desechables para el tacto rectal y vaginal y utilizar solo uno por animal
- Mantener la higiene de los corrales, evitando que se acumule el estiércol
- Realizar periódicamente pruebas de diagnóstico para detectar el virus.
- En caso de ordeñar, palpar, despalar, hacerlo primero en vacas seronegativas y luego en seropositivas.
- Desinfectar periódicamente los corrales para evitar infecciones.
- Someter a cuarentena a los animales recién llegados

SALUD PÚBLICA.

Esta enfermedad no representa peligro alguno para los seres humanos.

DISCUSIÓN.

La LEB es una enfermedad causada por un agente clasificado en el Género de los Deltarretrovirus de la Familia Retroviridae. Tiene la propiedad de causar tumores linfosarcomatosos en menos del 10% del ganado infectado, debido a la infiltración de linfocitos infectados en tejido sano además de Linfocitosis Persistente (LP). Se presume que la incidencia de esta enfermedad en nuestro país oscila alrededor del 50% teniendo mayor impacto en bovinos de más de 3 años de edad, por consiguiente se presenta con mayor frecuencia en bovinos destinados a la producción de leche.

Las causas por las cuales se desarrollan los tumores no están esclarecidas del todo, ninguno de los autores consultados para este trabajo refieren una causa exacta, pero concuerdan que los factores predisponentes pueden ser del tipo genético, de estrés, ambientales, únicos o en conjunto.

El virus presente en leche se destruye fácilmente por medio de la pasteurización o solo con calentaria a más de 40°C. Es un agente inestable en el medio ambiente en donde es sencillamente inactivado; debido a esto, para su transmisión horizontal se requiere de contacto directo y prolongado. Como puede estar presente en líquidos corporales, los insectos hematófagos han sido incriminados en la diseminación de la enfermedad. Del mismo modo, la transmisión puede llevarse a cabo por medio de vehículos, tales como: instrumentos quirúrgicos, de diagnóstico y de clínica, todos ellos sin desinfectar de un animal a otro.

Los signos de la enfermedad dependerán del sitio donde se causen las lesiones, es decir, pueden ser digestivos, reproductivos, circulatorios, renales, oculares y cutáneos, por lo que se tiene que diferenciar de un sinnúmero de enfermedades, de ahí que el diagnóstico esté constituido por dos fases, la primera será identificar el agente etiológico por medio de serología y la segunda depende de identificar el linfosarcoma, esto también acompañado de hematología, la cuál será evaluada de acuerdo con los cuadros de interpretación de Bendixen y Göttinger.

Al no existir tratamiento efectivo, la profilaxis cobra más importancia que en otras enfermedades, ya que con un buen programa de manejo podremos tener libre a un hato de esta enfermedad.

No existe una vacuna eficaz en contra de esta enfermedad, pero se está trabajando en la creación de biológicos capaces de prevenirla.

CONCLUSIÓN.

En nuestro país no se le ha dado la importancia que este padecimiento requiere a pesar del gran impacto económico que representa para la industria lechera.

La incidencia de la LEB en nuestro país no está muy bien esclarecida, pero suponemos que pueda ser del 40-60% debido al comercio que existe entre los países de América del Norte, los cuáles presentan esta incidencia.

Considero que en México se le debería dar mayor difusión al boletín informativo acerca de la incidencia de enfermedades infecciosas de los animales, ya que ni la FAO en su boletín anual de epizootias que elabora en conjunto con la OIE tiene los datos de incidencia de esta enfermedad en nuestro país; esto serviría para evitar que mediante el comercio interno se siga propagando la enfermedad, ya que tendríamos plenamente identificadas las áreas enzoóticas de la enfermedad.

Al ser esta una enfermedad que carece de tratamiento, se debería establecer un programa nacional de control para disminuir la incidencia y posteriormente llegar a la erradicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altaner, C; Barr, J., Altanero, V; Janik, V.; Protective vaccination against bovine leukaemia virus infection by means of cell-derived vaccine. *Vaccine* vol. 9, 889-895. E.U.A; 1991
2. Bendixen, H; *Bovine medicine and surgery; Am Vet Publ; 1970; 547-560*
3. Biancifiore, F; Cenci, G. ELISA test for detection of antibodies to enzootic bovine leucosis; 1982, *Symposium on bovine leucosis: 167-172*
4. Chung, Y. S; Prior, H. C; Duffy, P. F; Rogers, R. J; MacKenzie, A. R. The effect on pasteurization on bovine leukosis virus-infected milk; *Aus Vet J. 1986 Nov; 63 (11): 379-380*
5. Chung, Y. S; Isolation of bovine leucosis virus from cattle; *Aust Vet J. 1980, Jun; 56 (6): 301-2*
6. Correa, Girón Pablo. *Enfermedades virales de los animales domésticos, poligástricos vol. II. México; 1979*
7. Daniel, R.C.W; Gatei, M.H; Good, M.F; Boyle, D.B; Lavin, M.F. Recombinant viral vaccines for enzootic bovine leucosis. *Immunologic cell biology, vol. 71, 399-404. E.U.A; 1993*
8. Daniel, R; Gatei, M. H, Good, M; Boyle, D, B, Lavin, M. F. Recombinant viral Vaccines for enzootic bovine leucosis; *Immunol Cell Biol, 1993, Oct; 71 (5): 399-404*
9. Dimmock, C. K; Rogers, R. J; Chung, Y. S; MacKenzie, A. R; Waugh, P. D. Differences in the lymphoproliferative response of cattle and sheep to bovine leucosis virus infection; *Vet Immunol Immunopathol. 1986 Apr, 11 (4): 325-31*
10. Dinter, Z; Morein, B. *Virus infections of ruminants. Ed. Elsevier, Holanda; 1990; 419-429*
11. Doménech, A; Viana, M; Gomez-Lucia, E. Nuevas aportaciones al conocimiento de la patogenia por el virus de la leucosis enzoótica bovina. (BLV); *Vet Med, 1999, ene; 16 (1): 10-20*
12. Everman, J. F; DiGiacomo, R. F; Hopkins, S. Bovine leukosis virus: understanding viral transmission and the methods of control; *Vet Med; 1987: 1051-1058*
13. Fenner, F; Bachman, P.A; Gibbs, E.P.J; Murphy, F.A; Studdert, M.J; White, D.O.; *Veterinary virology Academic press, 600 pgs Londres; 1987*
14. Fenner, Frank. *Virología veterinaria; Ed. Acribia, España, 1992; 586-587*

15. Ferrer, J. F; Marshak, R. R; Abt, D. A; Kenyon, S, J. Relationship between lymphosarcoma and persistent lymphocytosis in cattle: a review; J Am Med Assoc. 1979, Oct; 1 175 (7): 705-8
16. Ferrer, J. F. Bovine lymphosarcoma, Adv Vet Sci Comp Med. 1980; 24: 1-68
17. Gibbons, W. J. Medicina y cirugía de los bovinos; Ed. La prensa mexicana, México, 1984; 559-571
18. Gibbs, E.P.J. Virus diseases of food animals Academic press, vol. 11, Londres; 1981
19. Grimshaw, W. T; Wiseman, A; Petrie, L, Selman I, E. Bovine leucosis (lymphosarcoma): a clinical study of 60 pathologically confirmed cases; Vet Rec. 1979, Sep 22; 105 (12): 267-72
20. Heidrich, Hans-Dietrich; Gruner, Johannes. Manual de patología bovina. Ed. Acribia, España; 1976; 222-223
21. Kahrs, Robert F. Enfermedades víricas del ganado vacuno; Ed. Acribia, España, 1985: 97-108
22. Kajikawa, O; Koyama, H; Sasaki, T; Yoshikawa, T; Saite, H. studies on Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies in cattle infected with bovine leukemia virus; Jps J Vet; 1983: 347-353
23. Llames, L; Gomez-Lucia, E, Doménech, A; De Avila, A; Suarez, G; Goyache, J. Production and characterization of monoclonal antibodies against bovine leukaemia virus using various crude antigen preparations: a comparative study; J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health, 2000, Jun, 47 (5): 387-397
24. Mascaró, Luis. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Ed. Albatros, México; 1975
25. McDonald, H. C; Ferrer, J. F. Detection quantitation and characterization of de major internal antigen of the bovine leukaemia virus by radioimmunoassay; J Natl Cancer Inst.; 1976; 57: 875-882
26. Medina, Cruz Mario. Medicina productiva en la crianza de becerras lecheras; Ed. Limusa, México, 1994; 155-156
27. Medina, C. M. Leucosis bovina; Vet Mex. 1988; 19:151-159
28. Meischke, H. R. Isolation of bovine leucosis virus from cattle; aust Vet J. 1980, Jun; 56 (6): 301
29. Miller, L.D; Carpenter, S; Roth, J.A; Van der Maaten, M.J; Whetstone, C.A.; Bovine immunodeficiency-like virus infection in cattle. Proceeding of the US animal health association 93. E.U.A; 1989
30. Miller, J. F; van der Maaten, M. J. A complement fixation test for the bovine leukaemia (C-type) virus; J. Natl Cancer Inst. 1974; 53: 1699-1702

31. Miller L. D; Export testing for enzootic bovine leukosis; J Am Vet Assoc. 1980, Oct 1; 177 (7): 620-2
32. Mohanty, Sashi B; Dutta, Sukanta K. *Virología veterinaria*. Ed. Americana, México; 1981; 353-358
33. Murphy, Frederick A. *Veterinary virology*; Academic press, E. U. A., 1999; 382
34. Ohishi, K; Suzuki, H; Yamamoto, T; Maruyama, T; Miki, K; Ikawa, Y; Numakunai, S; Okada, K; Ohshima, K; Sugimoto, M.; Protective immunity against bovine leukaemia virus (blv) induced in carrier sheep by inoculating with a vaccinia virus-blv env recombinant: association with cell mediated immunity. *Journal of genetic virology*, vol 72, 1887-1892. E.U.A.; 1991
35. Onuma, M; Honma, T; Mikami, T; Ichijo, S; Konishi, T. Studies on the sporadic and enzootic forms of bovine leukosis; J Comp Pathol. 1979, Apr; 89 (2): 159-67
36. Portetelle, D; Limbach, K; Burny, A; Mämmerickx, M; Desmettre, P; Riviere, M; Zavada, J; Paoletti, E.; Recombinant vaccinia virus expresion of the bovine leukaemia virus envelope gene and protection of immunized sheep against infection. *Vaccine* vol. 9, 194. E.U.A.; 1994
37. Razvi, E.S; Welsh, R.M. Apoptosis in viral infections. *Adv. Virus res.* Vol. 45, 1-60. E.U.A; 1995
38. Rebhun, William C. *Enfermedades del Ganado vacuno lechero*; Ed. Acribia, España, 1999; 626-635
39. Simard, C; Richardson, S; Dixon, P; Belanger, C; Maxwell, P. Enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of bovine leukosis; *Can J Vet Res.* 2000 Apr, 64(2): 101-6
40. Sorensen, D. K; Beal, Y. C. Prevalence and economics of bovine leucosis on the USA; *Proceedings bovine leucosis USDA*; 1979: 33-35
41. Teodoro, J.G; Branton, P.E.; Regulation of apoptosis by viral gene products. *Journal of virology* vol. 71, 1739-1746. E.U.A.; 1997
42. Theilen, G.H; Miller, J.M; Higgins, J; Ruppaner, R.N; Garrett, W.; Vaccination against bovine leukaemia virus infection. *Curr. Top. Veterinary Medicine Animal Science.* 15, 547-559. E.U.A.; 1982
43. Tyler, L. Enzootic bovine leucosis; *Vet Rec.* 1978, sep 2; 103 (10): 194-8
44. van Regenmortel V; Fauquet, C. M; Carstens, E; Estes, M; Lemon, S; Maniloff, J; Mayo, M; McGeoch, D, Pringle, C; Wickner, R. *Virus taxonomy, Classification and nomenclature of viruses*, Academic Press, E. U. A., 2000: 369-380

45. Wilesmith, J. W; Straub, O. C; Lorenz, R. J. some observations on the epidemiology of bovine leucosis virus infection in a large dairy herd; Res Vet Sci. 1980, Jan; 28 (1): 10-6

INTERNET

1. Cooperative Extensión, PSU Bovine Leukosis; www.inform.umd.edu; 1993-2001
2. Dargatz, David A., Johnson, Reginald, Wells, Scot J., Koprak, Christine, Alstad, Arnold D., Schmitt, Beverly J. Descriptive epidemiology of bovine leukosis virus in U.S. dairy and beef cattle; www.usaha.org; 1998-2001
3. Floss, Jeanette; Randle, Richard Bovine leukosis <http://muextension.missouri.edu>; 1993-2001
4. Garcia, Castro F. Enrique; Noticias epidemiológicas Programa nacional de epidemiología veterinaria. Producción y variables relacionadas en vacas infectadas con el virus de la leucosis bovina; www.geocities.com/SiliconValley/way/4302/producción2.html; 1998-2001
5. <http://argentina.redlactea.com>; Leucosis bovina; 2001
6. Hutchinson, Larry. Veterinary science information. Bovine leukosis: www.penpages.psu.edu/penpages_reference/29801/2980133.HTM; 1999-2001
7. Licursi, Maria; González, Teresa. Leucosis bovina; www.entremateymate.8m.com; 2001
8. MacDiarmid, Stuart C.; Dairy products and bovine retroviruses: no cause for concern; www.maf.govt.nz; 2001
9. Ollis, Gerard. Enzootic bovine leukosis; www.agric.gov.ab.ca; 1996-2001
10. Ruiz, Marcela L; Samartino, Luis; Leucosis enzoótica en bovinos; www.e-campo.com; 2001
11. Whittier, W. Dee. Bovine leukosis www.ext.vt.edu/news/periodicals/livestock/aps-95_07/aps-81.html; 1995-2001
12. www.agrobit.com; Ganadería, leucosis enzoótica bovina; 2001
13. www.brs.gov.au; The national animal health information system, enzootic bovine leukosis; 1999-2001
14. www.cvmbs.colostate.edu; Update on bovine leukosis; 1996-2001

15. www.hlsvbp.com; Enzootic bovine leukosis, serological diagnosis of enzootic bovine leukosis by ELISA; 2001
16. www.holstein.ca/English/info/Feb01/milk.html Milk testing to detect leukosis; 2001
17. www.icionline.org/chr2.html; Think you know the facts on bovine leukosis virus: look again; 2001
18. www.laopini3n-rafaela.com.ar; Leucosis enzo3tica bovina; 2001
19. www.oie.int; Manual of standards for diagnosis test and vaccines; 2001
20. www.redyva.com; Leucosis enzo3tica bovina; 2001
21. www.vetcornell.edu; Adult multicentric lymphosarcoma; 2001