



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**ESTUDIO SOBRE LA SEROPREVALENCIA
DE LA ARTRITIS-ENCEFALITIS CAPRINA
EN SISTEMAS LECHEROS INTENSIVOS
EN LA REGIÓN DEL ALTIPLANO MEXICANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

NORMA CONCEPCIÓN VÁZQUEZ FRANCO

Asesores:

MVZ, MC Alicia Soberón Mobarak
MVZ, MPA Abel Manuel Trujillo García
QFB, Dra. Carolina Segundo Zaragoza



México, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

...a ti por que me ayudaste a centrar mis fuerzas en esto...

...a ti por luchar incansablemente, a pesar de todo...

...a ti por ser mi angelito de la guarda personal...

...a ti por aconsejarme siempre sabiamente...

...a ti por tener el bello don de razonar...

...a ti por simplemente estar...

ο αντροπος εστι μεγασ χοσμος

AGRADECIMIENTOS

A TODOS AQUELLOS QUE:
ME ANIMARON,
ME APOYARON,
ME AYUDARON,
ME ENTENDIERON,
RIERON CONMIGO,
VIVIERON CONMIGO,
SUFRIERON CONMIGO,
ESTUVIERON CONMIGO,
SE ALEGRARON CONMIGO,
ME TUVIERON PACIENCIA,
Y ME JALARON LAS OREJAS
CUANDO LO NECESITABA...

A LA NATURALEZA, A LOS ANIMALES POR EXISTIR.

A LAS CHIVAS POR REGALARME UN POCO DE SU SANGRE.

A MI FACULTAD.

A LA UNAM.

La naturaleza y el destino nunca se equivocan...

CONTENIDO

	Página
ABREVIATURAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
ÍNDICE DE CUADROS.....	XI
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Antecedentes históricos y situación mundial de la AEC.....	3
1.1.1. Situación en México de la enfermedad.....	5
1.1.1.1. Reportes de seroprevalencia.....	5
1.1.1.2. Identificación y aislamiento.....	7
1.1.1.3. Legislación.....	7
1.2. Descripción de la enfermedad.....	8
1.2.1. Etiología.....	8
1.2.1.1. Morfología y genética viral.....	9
1.2.1.2. Ciclo de replicación viral.....	10
1.2.2. Epidemiología.....	12
1.2.2.1. Susceptibilidad del hospedero.....	12
1.2.2.2. Factores de riesgo.....	14
1.2.2.3. Vías de transmisión del VAEC.....	15
1.2.2.3.1. Transmisión vertical.....	16
1.2.2.3.2. Transmisión horizontal.....	17
1.2.2.4. Salud pública.....	19
1.2.3. Patogenia.....	19
1.2.3.1. Infección celular.....	19
1.2.3.2. Respuesta inmune celular.....	21
1.2.3.2.1. Mediadores inmunológicos.....	21
1.2.3.3. Respuesta inmune humoral.....	23
1.2.3.3.1. Producción de anticuerpos.....	23
1.2.3.3.1. Serorreversión.....	24
1.2.3.4. Lesiones microscópicas.....	25

	Página
1.2.4. Presentaciones clínicas de la enfermedad.....	25
1.2.4.1. Presentación artrítica.....	26
1.2.4.2. Presentación mamaria.....	28
1.2.4.3. Presentación nerviosa.....	28
1.2.4.4. Presentación respiratoria.....	29
1.2.4.5. Otros órganos.....	29
1.3. Diagnóstico de la enfermedad.....	30
1.3.1. Examen físico para la detección de signología.....	31
1.3.2. Pruebas de laboratorio.....	31
1.3.2.1. Técnicas directas.....	33
1.3.2.1.1. Aislamiento del virus en cultivo celular.....	33
1.3.2.1.2. Reconocimiento del ECP.....	33
1.3.2.1.3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	33
1.3.2.2. Técnicas indirectas.....	34
1.3.2.2.1. Inmunodifusión en gel agar (ID).....	35
1.3.2.2.2. Ensayo inmunoenzimático (ELISA).....	35
1.3.2.2.3. Inmunofluorescencia indirecta (IFI).....	37
1.3.2.2.4. Western blot (WB).....	37
1.4. Prevención y control de la enfermedad.....	38
1.4.1. Programas de control y erradicación.....	38
1.4.2. Manejo dirigido a la prevención y el control de AEC.....	40
1.4.2.1. Monitoreo serológico.....	40
1.4.2.2. Eliminación de animales.....	40
1.4.2.3. Separación de animales.....	41
1.4.2.4. Selección genética.....	41
1.4.2.5. Lactancia artificial.....	42
1.4.2.6. Control de ingreso.....	43
1.4.2.7. Control reproductivo.....	43
1.4.2.8. “Línea de ordeño”.....	43
1.4.2.9. Material y equipo.....	44
1.5. Efectos de la AEC sobre la caprinocultura.....	44
1.6. Justificación.....	46
2. OBJETIVOS.....	47
3. HIPÓTESIS.....	48
4. PROCEDIMIENTO.....	49

	Página
4.1. Material biológico.....	49
4.2. Obtención de muestras.....	49
4.3. Obtención de información adicional.....	50
4.4. Desarrollo de la prueba de ELISAc.....	50
4.4.1. Fundamento de la prueba ELISAc.....	50
4.4.2. Procedimiento de la prueba ELISAc.....	52
4.4.3. Validación de la prueba ELISAc.....	53
4.4.4. Interpretación de los resultados.....	53
4.5. Análisis de datos.....	54
5. RESULTADOS.....	56
5.1. Efecto del sexo.....	59
5.2. Efecto de la raza.....	60
5.3. Efecto de la edad.....	62
5.4. Efecto de la procedencia.....	64
5.5. Efecto sobre la producción láctea.....	65
6. DISCUSIÓN.....	68
7. CONCLUSIONES.....	73
8. SUGERENCIAS.....	74
9. REFERENCIAS.....	76

ABREVIATURAS

ADNc	ADN copia
AEC	Artritis-Encefalitis Caprina
ARNm	ARN mensajero
CA	Proteína viral: Cápside
CCL2	Quimiocina L2 de la familia CC
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MHC-II	Complejo mayor de histocompatibilidad tipo II
CONASA	Consejo Técnico Consultivo Nacional de Sanidad Animal
D.O.	Densidad óptica
ECP	Efecto citopático característico
ELISA	Ensayo inmunoenzimático
ELISAc	ELISA competitivo
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
ID	Inmunodifusión en gel agar
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN	Interferón
IFN-γ	Interferón gamma
IL-1β	Interleucina 1 β (también IL-6, L-8, etc.)
IN	Proteína viral: integrasa
LVPR	Lentivirus de Pequeños Rumiantes
MA	Proteína viral: matriz
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1, nombre alternativo para la CCL2
NC	Proteína viral: nucleocápside
NOM	Norma Oficial Mexicana
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal

ABREVIATURAS (*continuación*)

ORF's	Marcos abiertos de lectura
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RV-LV	Retrovirus – Lentivirus
SENASICA	Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria
SP	Seroprevalencia
SU	Proteína viral: de superficie
TGF-β1	Factor de crecimiento transformador β 1
TR	Proteína viral: transcriptasa reversa
VAEC	Virus de Artritis-Encefalitis Caprina
VAEC-h	Variante del VAEC encontrada en humanos
VAIE	Virus de Anemia Infecciosa Equina
VIB	Virus de Inmunodeficiencia Bovina
VIF	Virus de Inmunodeficiencia Felina
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VIS	Virus de Inmunodeficiencia de los Simios
VMV	Virus de Maedi-Visna
WB	Western blot
%I	Porcentaje de inhibición

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura de un Retrovirus-Lentivirus.....	10
Figura 2. Ciclo de replicación de un Retrovirus-Lentivirus.....	11
Figura 3. Fundamento del sistema comercial estandarizado de técnica ELISAc.....	51
Figura 4. Placas duplicadas de ELISAc después de agregar la solución para detener la reacción.....	54
Figura 5. Seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina por granja evaluada.....	58
Figura 6. Porcentaje de animales positivos (seroprevalencia de AEC) y animales negativos según el sexo.....	59
Figura 7. Porcentaje de animales positivos según la raza.....	61
Figura 8. Probabilidad estimada de que un animal tenga un resultado positivo o negativo de acuerdo a la edad.....	63
Figura 9. Porcentaje de animales negativos y positivos según la edad.....	63
Figura 10. Porcentaje de animales negativos y positivos según su procedencia.....	64
Figura 11. Cantidad de animales por rango de producción láctea.....	65
Figura 12. Porcentaje de animales positivos por rango de producción láctea.....	66

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Estudios sobre la seroprevalencia de AEC más recientes en México.....	6
Cuadro 2. Mediadores inmunológicos.....	22
Cuadro 3. Presentaciones clínicas de AEC, enfermedades de diagnóstico diferencial y tratamiento paliativo.....	27
Cuadro 4. Pruebas diagnósticas para detección del VAEC.....	32
Cuadro 5. Animales muestreados por granja evaluada.....	32
Cuadro 6. Animales negativos y positivos por granja evaluada.....	58
Cuadro 7. Animales negativos y positivos según el sexo de éstos, por granja evaluada.....	60
Cuadro 8. Animales positivos y negativos según la raza.....	61
Cuadro 9. Razas evaluadas en las granjas.....	62
Cuadro 10. Prácticas de manejo realizadas en las granjas evaluadas.....	67

RESUMEN

VÁZQUEZ FRANCO NORMA CONCEPCIÓN. Estudio sobre la seroprevalencia de la Artritis-Encefalitis Caprina en sistemas lecheros intensivos de la región del Altiplano Mexicano (bajo la dirección de: MVZ, MC Alicia Soberón Mobarak, MVZ, MPA Abel Manuel Trujillo García y QFB, Dra. Carolina Segundo Zaragoza)

La Artritis-Encefalitis Caprina (AEC) tiene una dinámica epidemiológica y patológica compleja. Como primer paso fundamental en su control dentro del territorio mexicano, se realizó un estudio epidemiológico en la región del Altiplano donde se encuentra una alta concentración de sistemas lecheros intensivos, en los cuales existe una gran aportación de material genético de zonas que pueden verse afectadas por la AEC. El objetivo principal de este trabajo fue estimar la seroprevalencia de la AEC en rebaños mantenidos bajo sistemas lecheros intensivos ubicados en el Altiplano Mexicano. Se obtuvieron 1211 muestras de suero de caprinos mayores a 4 meses de edad, de diferentes razas y ambos sexos, que se analizaron utilizando un sistema comercial estandarizado de ensayo inmunoenzimático competitivo (ELISAc) para la detección de anticuerpos. Los resultados revelaron una seroprevalencia general del 39.55%. Exceptuando uno, todos los caprinos positivos son de razas lecheras introducidas o sin definir y han tenido contacto con animales importados o descendientes de éstos. El análisis estadístico mostró que existe evidencia significativa para señalar que la seroprevalencia se ve afectada por el sexo ($p < 0.01$), la raza ($p < 0.001$), la edad ($p < 0.01$), y la procedencia del animal ($p < 0.01$). Los resultados obtenidos indican la

necesidad de utilizar y observar la correcta aplicación de prácticas de manejo que ayuden en los programas de prevención y control de la AEC, así como oficializar éstos para vigilar y asegurar su aplicación en los sistemas de producción del país, principalmente en aquéllos dedicados a la producción lechera y/o con importación de material genético caprino.

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis-Encefalitis Caprina (AEC) es una enfermedad incurable, crónica, no oncogénica, multisistémica.¹⁻⁴ Anteriormente se le denominaba como leucoencefalomielitis artritis de las cabras o leucoencefalomielitis caprina.^{5,6} La AEC es producida por un Lentivirus perteneciente a la familia Retroviridae,^{1,2,7} grupo al que pertenecen los virus de la Anemia Infecciosa Equina (VAIE), el virus de Maedi-Visna de los ovinos (VMV) y los virus de las inmunodeficiencias: felina (VIF), bovina (VIB), de los simios (VIS) y humana (VIH).^{3,8} Se ha reportado que esta enfermedad presenta una gran prevalencia e incidencia en la mayoría de los países desarrollados con sistemas intensivos altamente tecnificados de producción caprina lechera, por lo que se podría asumir la extensión global de la enfermedad.⁹⁻¹³

1.1. Antecedentes históricos y situación mundial de la AEC

El virus causante de la AEC fue reconocido por primera vez en Suiza en 1959 por Stûnzi *et al.*^{2,14} en una granja caprina que presentaba artritis crónica en adultos; en 1964 fue identificada en India por Rajya y Singh y les siguió Nakagawa en Japón en 1971.² El virus fue aislado por primera vez en 1978 por Weinhold *et al.*, seguido por Narayan *et al.* en 1980; en ambos estudios se utilizaron animales infectados naturalmente y con sintomatología nerviosa. En 1980, en otro estudio

realizado por Crawford *et al.* en los Estados Unidos de América (E.U.A.) los animales de los que se aisló el agente presentaban signología artrítica y previamente habían sufrido de encefalitis.^{2,8,9,15,16} Dichos estudios contribuyeron al reconocimiento internacional del agente, denominándose a partir de ese momento como Virus de Artritis-Encefalitis Caprina (VAEC).^{2,13}

En un estudio global realizado en 1984 se obtuvieron resultados de una alta prevalencia, mayor al 65%, en países como Francia, Italia, Suiza, E.U.A y Canadá; Alemania se encontraba en un punto medio entre los países de alta y baja prevalencia con un 31.5%; mientras que en Fidji, Gran Bretaña, Kenia, Nueva Zelanda y Perú se reportó una baja prevalencia (igual ó menor al 10%).^{3,13}

Para 1985, en Gran Bretaña se presentaba una seroprevalencia (SP) del 10.3%; en 1986 en Australia se reportó un 82% de SP,¹⁶ y en 1998 en Noruega se detectó un 42% de SP.¹⁷

La enfermedad fue introducida en Canadá y en E.U.A. durante la década de los años 80 a través del material genético europeo importado para mejorar la producción lechera de las razas caprinas de esos países.¹⁸ En 1981 la SP en E.U.A. era mayor al 80%.^{19,20} En Brasil, a través de diferentes estudios realizados en 1995 y en 2002, se reportó una alta SP en animales de raza pura, mientras que en las cruza fue muy baja.²¹ En el caso de Argentina, en 1999 se notificó una SP nula en el ganado caprino criollo y en 2003 una prevalencia del 0.12% en cabras de raza Angora mantenidas bajo sistemas de pastoreo.^{22,23} En Perú, en 2002, se reporta que el VAEC ingresó con la importación de cabras de alto valor genético.¹⁰

Los países miembros de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) tienen obligación de compartir con ésta la información sobre la presencia de la

enfermedad, su estado epidemiológico y las campañas o programas de prevención, control y erradicación establecidos en cada uno de ellos; actualmente los reportes de SP de AEC indican su presencia en los cinco continentes del mundo.²⁴

1.1.1. SITUACIÓN EN MÉXICO DE LA ENFERMEDAD

1.1.1.1. Reportes de seroprevalencia

En México, en un estudio realizado en 1983, se evaluaron sueros provenientes de varios estados del país (desde el norte hasta el sur de México), reportándose una SP del 27.1% únicamente en animales importados y una SP del 0% considerando sólo animales mestizos, generando una SP general del 9.33%, dato reportado dentro del estudio serológico global antes mencionado.^{6,13,14,25} De esta forma el VAEC fue descrito por primera vez en México en cabras de granjas establecidas en los estados de México y Guanajuato, donde la importación de animales se realizaba con fines de mejoramiento genético^{6,25} de países con sistemas de producción más tecnificados, principalmente de E.U.A.^{14,16,26} Además del reporte de 1983, existen tres estudios recientes sobre la SP de la AEC en México (Cuadro 1).^{16,27,28} A diferencia de San Luis Potosí (donde se evaluaron granjas altamente tecnificadas que importan semen y pie de cría), en Puebla y Yucatán se reporta un baja SP de la enfermedad. En el estudio realizado en Puebla se menciona que esto puede estar influenciado por el tamaño de muestra y porque la enfermedad se encuentra en sus primeras fases de presentación.²⁸ En Yucatán, en cambio, se cree que el resultado se debe a que en esta región se le

da poca importancia a la producción caprina, resultando en animales que han permanecido aislados a los programas de desarrollo rural y mejoramiento genético, a pesar de las importaciones hechas en las producciones particulares que pueden costearlas.¹⁶

Cuadro 1

**ESTUDIOS SOBRE LA SEROPREVALENCIA DE AEC
MÁS RECIENTES EN MÉXICO^{16,27,28}**

	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
Lugar	Puebla	San Luis Potosí	Yucatán
Año	2002	2003	2003
Autor	Resendiz, <i>et al.</i>	IPICYT*	Torres-Acosta <i>et al.</i>
Seroprevalencia encontrada	0.75%	19% y 43%	0.4%
Raza de los animales evaluados	Saanen, Alpino-Francés, mestizos	No especificado	Alpino-Francés y Anglo-Nubia
Prueba diagnóstica**	Western blot (WB)	ELISA	ID
Características de los animales positivos	4 de raza Saanen y 2 de raza Alpino Francés con signología clínica de artritis	Animales de ambos sexos, mayores a 3 años de edad, con signos clínicos de artritis	1 de raza Anglo-Nubia importada de E.U.A. y 3 de raza Alpino-Francés procedentes de Campeche, 1 de ellas con signos clínicos

* Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.

** ELISA: Ensayo inmunoenzimático; ID: Inmunodifusión en gel agar

Actualmente, en México se carece de evidencias relacionadas a la frecuencia y prevalencia de la enfermedad. La detección de casos aparentemente ha sido mínima o casi nula,⁹ esto puede verse representado en la base de datos del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), donde sólo se mencionan 15 casos en 1997, 12 casos en 1999 y 10 casos en 2002.^{29,30} En términos generales se desconoce la distribución e impacto de la AEC sobre el ganado mestizo, debido a que éste recibe poca atención sanitaria en nuestro país e invariablemente puede verse afectado, ya que todos los estudios realizados sustentan la presencia de la enfermedad en algunos rebaños nacionales.³¹

1.1.1.2. Identificación y aislamiento

La identificación del virus en México fue realizada por primera vez en 1998 por Leyva *et al.*, en tejidos de cabras de razas introducidas dedicadas a la producción de leche, determinadas seropositivas por la prueba de ID.^{9,31} El aislamiento del VAEC en México fue realizado en 1999 por Databuilt *et al.*, a través del cultivo de muestras de sangre de caprinos infectados naturalmente y seropositivos por la prueba de ID, confirmándose la presencia del VAEC por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y por su aislamiento en cabras infectadas experimentalmente.^{9,25}

1.1.1.3. Legislación

A pesar del estudio de SP en México en 1983, fue en 1991 que la AEC se consideró en la lista de notificación obligatoria incluida dentro de las enfermedades

exóticas y hasta 1996 que el gobierno empezó a regular la importación de animales, permitiendo únicamente la introducción de aquéllos con un resultado negativo a AEC en pruebas inmunológicas o que provinieran de un rebaño con certificado de “Libre de la Enfermedad”. A pesar de esta disposición, la importación en México tanto de animales como de semen y embriones no ha sido monitoreada.^{16,32}

1.2. Descripción de la enfermedad

1.2.1. ETIOLOGÍA

El VAEC es un Retrovirus Lentivirus (Rv-Lv) que causa enfermedades específicas en órganos, mediado por el sistema inmune.⁷ Es considerado Retrovirus ya que en su replicación utiliza la enzima transcriptasa reversa (TR) y Lentivirus porque causa enfermedades crónico-degenerativas y una infección persistente.^{7,33-37} Los Rv-Lv en general, son sensibles a la deshidratación, la luz solar, el calor, los solventes lipídicos y los detergentes, pero relativamente resistentes a daños por luz ultravioleta.^{1,38}

El VAEC y el VMV se denominan como Lentivirus de Pequeños Rumiantes (LVPR) debido a la gran semejanza genética entre ellos determinada a través de estudios filogenéticos que se han enfocado básicamente en evaluar los principales genes virales.^{18,25,34,39,40} Shah *et al.* propusieron que los LVPR deberían ser divididos en cuatro grupos, dos de ellos con subtipos, pudiendo ser encontrados

en una o ambas especies.⁴¹ La homología genética entre los LVPR lleva a características análogas como: morfología, tropismo por células del linaje mononuclear-fagocítico, mecanismo de replicación, infección persistente *in vivo*, interacciones biológicas con el hospedero y características epidemiológicas y antigénicas (puede existir infección cruzada entre ovinos y caprinos tanto de VMV como de VAEC);^{2,18,25,37} se cree también que existe la posibilidad de recombinación entre ambos virus sin conocerse las consecuencias de esto.²

1.2.1.1. Morfología y genética viral

El VAEC posee una envoltura lipídica cuya superficie presenta proteínas estructurales (SU) y grandes cantidades de ácido siálico. Al interior, se encuentra el dominio proteínico matriz (MA) que rodea al “core” viral, el cual está integrado por el conjunto CA-NC-ARN (cápside, nucleocápside y genoma de ARN) y por las enzimas TR e IN (integrasa) (Figura 1).^{2,7} La envoltura y el ácido siálico protegen al VAEC contra los anticuerpos neutralizantes;^{2,42} se ha visto que la desialilación de la envoltura viral, promueve su exposición a los anticuerpos.⁴² El genoma del VAEC es de tipo diploide, en éste se localizan los genes principales *gag*, *pol* y *env* codificantes para proteínas estructurales y enzimas virales^{1,2,7-9} y los marcos abiertos de lectura (ORF's)⁴³, donde se ubican los genes accesorios (*tat*, *vif*, *rev*), que dan características especiales a su ciclo de replicación y su patogénesis.^{2,7,39,44,46}

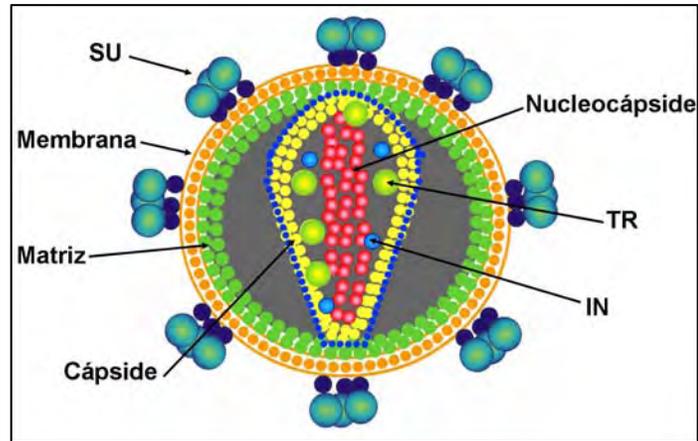


Figura 1. Estructura de un Retrovirus-Lentivirus. SU: Proteínas superficiales de la envoltura; TR: Transcriptasa reversa; IN: Integrasa. Tomado de Universidad de Belgrano, Argentina.⁷ Modificado por Norma Vázquez.

1.2.1.2. Ciclo de replicación viral

Son varias las características del ciclo de replicación (Figura 2) que se consideran una “vía de escape” al sistema inmune, promoviendo la persistencia del VAEC en los animales y dificultando su diagnóstico y control.^{2,25,42,46,47}

La entrada del “core” viral a la célula blanco (monocito) activa la transcripción viral, sintetizándose un ADN copia (ADNc) con ayuda de la TR;^{1,2,7} esta enzima no corrige los errores en la nueva secuencia, dando como resultado una variabilidad genética que afecta la diversidad, persistencia, tropismo, capacidad de replicación, citopatogenicidad y desarrollo de la enfermedad; favoreciendo además la producción insuficiente de anticuerpos neutralizantes. La acumulación de mutaciones permite la coexistencia de subpoblaciones virales heterogéneas y de más de una muestra viral favorable para la recombinación genética.^{2,8,46}

El ADNc ingresa al núcleo integrándose al ADN celular formando el provirus;^{2,7} de esta forma el VAEC preserva su genoma, asegura su replicación y produce una infección persistente.^{2,9,18,20,25}

Después, el provirus permanece latente hasta que la célula madura, siendo entonces “estimulado” a generar ARN mensajeros (ARNm) que producirán proteínas virales; de este modo las células infectadas pasan desapercibidas al sistema inmune y su infección persistente se favorece ya que es un virus no citocida.^{1,2,7}

Las proteínas virales generadas y la acumulación de ARN darán como resultado el ensamblado de nuevas partículas virales para ser liberadas al exterior. En algunas ocasiones la acumulación excesiva de proteínas produce viriones inmaduros, su reorganización interna da como resultado la maduración del virus.⁷

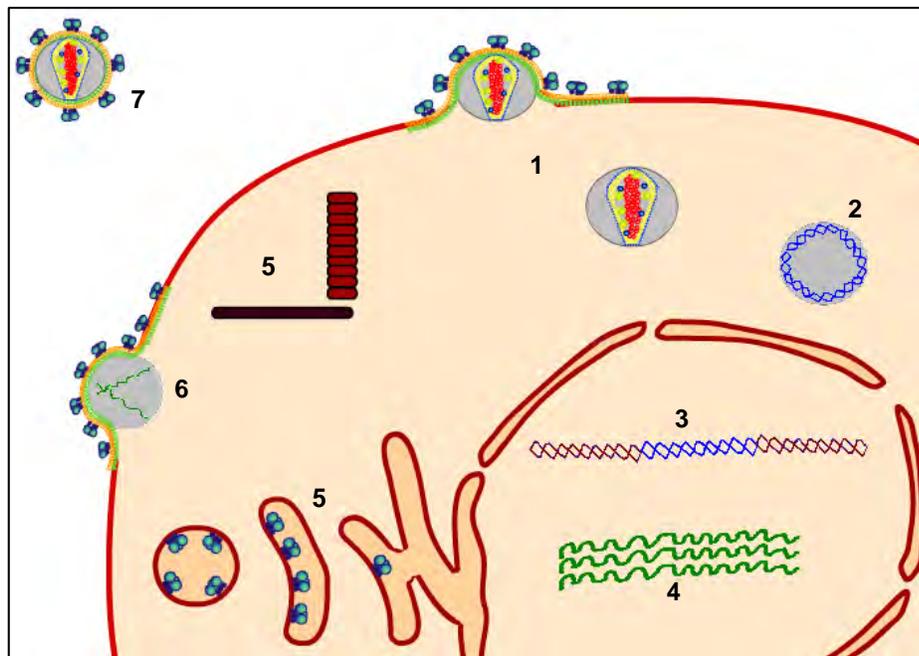


Figura 2. Ciclo de replicación de un Retrovirus-Lentivirus. Después de la unión del virus a la célula, las membranas viral y celular se fusionan, permitiendo la entrada del “core” al citoplasma (1). La TR sintetiza el ADNc (2) que ingresará al núcleo para integrarse al genoma celular (3). La maquinaria celular produce ARNm virales (4) que generarán proteínas virales (5) para ser ensambladas junto con ARN genómico (6) originando una nueva estructura viral (7). Tomado de Universidad de Belgrano, Argentina.⁷ Modificado por Norma Vázquez.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA AEC

La determinación de la prevalencia de la AEC siempre va a estar influenciada por los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica utilizada.¹² Aún así, se ha visto que la detección de AEC sigue un patrón común: la prevalencia es más alta en caprinos importados, seguida por la de aquéllos locales que tienen contacto con los importados y la más baja o nula en los nativos, mestizos y/o criollos mantenidos en producciones de tipo doméstico y/o con crianza extensiva o trashumante y que no han tenido contacto con animales importados.^{9,11,13,23,26} En este último caso la baja prevalencia detectada es debido a que: a) estos animales son dedicados a la producción de carne, lo que asegura su rápido consumo y eliminación del rebaño; b) al tener generalmente un manejo extensivo no se les confina y no tienen contacto con animales infectados (importados o no); c) los animales son desechados fácilmente ya que los signos clínicos de la enfermedad (artritis) no les permiten adecuarse a este tipo de manejo (pastoreo), afectando la capacidad de producción del animal y de mantenerse a sí mismo.^{6,10,22,32}

1.2.2.1. Susceptibilidad del hospedero

La infección por AEC puede afectar animales de ambos sexos y de cualquier edad o raza.^{1,2,10,11} En algunos estudios se ha reportado una mayor prevalencia en sementales, así como en las razas lecheras Saanen, Toggenburg y Alpino-Francés.^{1,2,11,12,35} También se ha sugerido la susceptibilidad de los caprinos a la enfermedad con base en características genéticas. Dolf *et al.* observaron que

existe una asociación entre la presencia de una región específica en el ADN caprino y la susceptibilidad de presentar artritis en las razas Saanen y Toggenburg.⁴⁸ Ruff *et al.* por su parte, sugieren que la susceptibilidad a presentar artritis puede estar genéticamente influenciada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).⁴⁹ En otro estudio, De la Concha-Bermejillo *et al.* mencionan la existencia de factores genéticos en borregos que regulan la activación de macrófagos y modulan los mediadores inmunológicos modificando el desarrollo de la patogenicidad del VMV.⁵⁰

La frecuencia y prevalencia de AEC siempre son más elevadas en los animales mayores a 5 años de edad^{2,11,12,17,44} debido a: la evolución lenta de la enfermedad,¹¹ el tiempo de exposición de los animales al agente^{2,17} y, el de latencia del virus; ya que éstos determinan el tiempo necesario para la seroconversión, variando desde 2 semanas hasta 2 años,^{11,34} por lo que las posibilidades de la misma aumentan con la edad. Se ha visto que en rebaños con una alta tasa de infección, el tiempo de seroconversión se acorta en comparación con aquéllos en los que ésta es baja, ya que la exposición de los animales al agente se ve favorecida, originando una alta seroprevalencia en caprinos menores a 2 años de edad.^{2,11,12,16,38}

El estado fisiológico del animal también se considera importante porque puede interferir en la respuesta inmune.²¹ Algunos autores han indicado que la alta producción lechera es un factor significativo de estrés que induce la expresión del antígeno, elevando la presencia de anticuerpos.^{51,52} Castro *et al.*, confirmaron esto al demostrar que algunas de las hormonas responsables del desarrollo de la glándula mamaria y el mantenimiento de la lactación son capaces de activar o

incrementar el grado de replicación de los retrovirus.²¹ De igual manera, se ha observado que el estrés sufrido durante el último tercio de gestación origina la seroconversión tardía dada antes del primer parto sin presentarse una serorreversión^{21,38} y que, la SP es mayor en cabras con un ciclo productivo completo, comparada con aquéllas en las que el ciclo se detiene después del período de monta.²¹ Un ejemplo más, sería algún proceso inflamatorio o infeccioso en el animal que pudiera propiciar la migración de monocitos al área afectada ocasionando un aumento en la producción de anticuerpos y su presencia en las secreciones.⁴⁴

1.2.2.2. Factores de riesgo

La utilización de sistemas de mapeo geográfico ha ayudado a visualizar la distribución y la ocurrencia de la AEC, a formular hipótesis sobre los factores de riesgo y a visualizar la dinámica epidemiológica, favoreciendo un planeamiento más efectivo en la aplicación de programas de control y erradicación.⁵³⁻⁵⁵

Un rebaño con alta prevalencia de la enfermedad será un factor de riesgo importante para los animales mestizos.¹¹ La importación de animales por productores que buscan el mejoramiento genético de sus rebaños (generalmente especializados en producción lechera) representa el principal factor de riesgo y el más importante.^{10,11,18,54,56} Otro factor de riesgo significativo es el tránsito interestatal, el cual incluye situaciones de venta, préstamo e intercambio de animales, semen y embriones entre las granjas del país y el contacto con animales de otras granjas favorecido por el pastoreo y la trashumancia.^{11,15,35,54} En México

es común observar tanto la importación como el tránsito interestatal de los animales.^{16,27,35}

La eliminación de animales positivos, la transmisión vertical y la cría de animales en un grupo relativamente restringido, podría favorecer la creación de nichos geográficos y/o raciales para nuevas variantes del VAEC, dando como resultado la variación de los reportes de SP a causa de la adaptación del virus a poblaciones genéticamente homogéneas.⁵⁷ En México, por ejemplo, se considera conveniente realizar la caracterización del VAEC con el fin de conocer si las variantes virales son provenientes de otros países o no,⁹ ya que éstas podrían tener efectos negativos sobre los reportes epidemiológicos.^{2,8}

1.2.2.3. Vías de transmisión del VAEC

El reservorio y la fuente de infección del VAEC siempre son los animales infectados.^{2,4,58,59} Aunque la infección persista de por vida, algunos individuos nunca llegan a seroconvertir ni mostrar signos clínicos o tardan un largo período en presentar ambas o una situación, permaneciendo como portadores dentro del rebaño.^{19,21,25,39,44,60,61} East *et al.* determinaron en 1993 la dosis mínima infectante por vía oral e intramamaria como de 2×10^7 TCID₅₀^{*} y como de 2×10^6 TCID₅₀ por vía intravenosa.⁵⁸ Dependiendo de la situación de cada granja las vías de transmisión tendrán diversos impactos sobre la diseminación de la AEC.²

* Dosis infectante 50%, en cultivo de tejido celular.⁵⁸

1.2.2.3.1. Transmisión vertical

La infección ocurre principalmente por la vía oral a través de la ingesta de calostro o leche de cabras infectadas,^{1,2,15,34,36,62} ya sea por lactancia natural o a través de un sistema de lactancia artificial donde se mezcla el calostro y leche proveniente de varios animales del rebaño.^{36,37,52,62-64} Se ha demostrado que la ingestión repetida de leche contaminada es un factor infeccioso en el 80% al 100% de los casos.⁵⁸ El calostro sin tratamiento térmico y la leche sin pasteurizar de hembras negativas de un rebaño afectado por la AEC son considerados también como un factor potencial de riesgo.⁶⁴ La transmisión se facilita porque el aparato digestivo del recién nacido durante las primeras 48 horas de vida es altamente permeable al paso de moléculas grandes,⁶⁵ favoreciendo la entrada de anticuerpos contra el VAEC, de provirus y de virus en forma extracelular.^{36,52,62-64} Desde el punto de vista epidemiológico esta vía de transmisión es la más importante y la de mayor impacto.³⁸

La transmisión por vía intrauterina y la que ocurre durante el proceso de parto^{*} han sido difíciles de comprobar.^{15,34,38,44,66} Algunos autores mencionan que con el retiro del cabrito por cesárea o inmediatamente después del parto y el uso de calostro y leche de hembras no infectadas se evita el riesgo de transmisión.^{10,67} Sin embargo, otros investigadores reportan que la seroconversión de cabritos aún separados inmediatamente después del parto es posible.^{2,55,68} Aunque el retiro por cesárea podría diferenciar la transmisión intrauterina de aquella ocasionada durante el proceso de parto, en ambos casos puede existir la inhalación o

* A través de secreciones vaginales o por el contacto con secreciones respiratorias o saliva de la hembra durante la limpieza de los cabritos por parte de ésta.⁴⁴

ingestión de fluidos maternos⁵⁸ o la transmisión horizontal por contacto entre los cabritos.⁵⁵

1.2.2.3.2. Transmisión horizontal

La más importante, se da cuando los residuos de leche de cabras infectadas en pezoneras de ordeñadoras mecánicas entran por reflujo a glándula mamaria.^{2,44,52,58,62,63} El aumento de macrófagos en leche durante el período de secado y una respuesta viral y de anticuerpos más rápida de las cabras que se han infectado durante dicho período, podrían favorecer la transmisión por esta vía.⁵² Lerondelle *et al.* reportaron que cabras infectadas experimentalmente en sólo un medio por instilación intramamaria de células infectadas, seroconvirtieron y presentaron el virus y las lesiones típicas en ambos medios de la glándula mamaria y en articulaciones.⁵²

La introducción de animales adultos reproductores a los rebaños, realizada sin un control adecuado y su permanencia en éstos*, contribuye en la diseminación y mantenimiento del virus, aumentando el riesgo de infección de los animales nativos, mestizos y/o criollos.^{11,35,55,69} Se ha detectado en semen de caprinos infectados la presencia del provirus y del VAEC en su forma libre,^{11,34,35,38,66} tanto en la fracción no celular como en la fracción celular no espermática de éste[†].^{35,34,56} La presencia del VAEC en semen se explica a causa de: a) la migración de células mononucleares al aparato reproductor del macho, de manera normal o favorecida por algún proceso inflamatorio,^{35,38,56,66} b) las glándulas anexas del aparato

* Las hembras de un rebaño por lo general son desechadas tempranamente con base en la producción de leche. Los sementales en cambio, pueden permanecer por varios años dependiendo de su valor genético.⁵⁵

† La fracción no celular es líquido seminal libre de células; la fracción celular no espermática del semen está constituida por monocitos, macrófagos, células germinales inmaduras y células epiteliales.⁵⁶

reproductor masculino funcionan como zonas multiplicadoras del virus.^{34,35,56} Además, se han detectado anticuerpos en el semen.³⁵ Los estudios sobre la tasa de seroconversión en hembras caprinas reproducidas con machos positivos, no han sido definitivos.^{55,68} En cuanto a las hembras reproductoras caprinas, se ha demostrado también la presencia del provirus en la secreción mucosa presente durante el estro.⁴⁴ En el caso de la transferencia de embriones, además de la situación serológica de la hembra donadora, existe la posibilidad de que el material utilizado esté contaminado con el VAEC y favorezca su transmisión.⁷⁰ Así, aunque estas vías de transmisión no han podido confirmarse, no se descartan.^{11,34,35,56}

Una vía de transmisión posible es el contacto directo a través de equipo, instrumental, material de curación, instalaciones, tatuadores, material de descorne, alimento y agua de bebida contaminados con secreciones de animales infectados^{38,44,62,66,69} y de las secreciones por sí solas,^{15,34,38,44,66} favorecida por la convivencia prolongada entre los animales,^{11,15,25,34,44,60} ya que las secreciones contienen abundantes células del sistema mononuclear-fagocítico.^{2,15} No obstante, se señala que la transmisión por contacto ha sido difícil de comprobar.²⁰ En un estudio donde se inocularon cabritos por vía intranasal con el VAEC, los resultados sugieren que la vía aérea es una probable ruta de infección al observarse alteraciones en el tejido pulmonar.⁶⁰ En otro estudio, la seroconversión del 100% de cabritos inoculados por vía intramuscular con calostro o leche de cabra infectada o con el uso de tatuadores con sangre contaminada, demostró la posibilidad de la transmisión iatrogénica de la enfermedad.⁶²

En cuanto a la infección cruzada entre especies (ovinos y caprinos) se cree que las secreciones respiratorias son el principal mecanismo de transmisión dadas las patogenicias de ambas enfermedades; en este caso los ovinos funcionarían como reservorios de LVPR que puedan ser transmitidos a las cabras por vía horizontal y viceversa, afectando los reportes epidemiológicos y los programas de control.⁴¹

1.2.2.5. Salud pública

La enfermedad no es contemplada como zoonosis,^{7,15} ya que no existe evidencia epidemiológica a pesar de la estrecha convivencia entre el ser humano y los caprinos, por lo que la leche y sus derivados no se consideran dentro de la transmisión.¹⁵ Sin embargo se han detectado variantes virales (VAEC-h) que no han sido asociadas a algún signo clínico en humanos. El VAEC-h es endémico en México y puede ser transmitido al hombre por sangre de animales infectados. Estudios experimentales han demostrado que la infección por VAEC en humanos puede ayudar en el desarrollo de anticuerpos contra el VIH.^{65,71}

1.2.3. PATOGENIA

1.2.3.1. Infección celular

El VAEC tiene tropismo por células del linaje mononuclear-fagocítico (monocitos y macrófagos), las cuales son responsables de eliminar a aquéllas que han sido infectadas.^{7,25,42,47,72} Su replicación presenta un patrón latente o restringido, dando como resultado un período de latencia de hasta 2 años.^{34,42,46,64,73-75} En 1986, Gendelman *et al.* observaron que el ciclo viral es dependiente de la maduración de

las células blanco, ya que únicamente cuando los monocitos comienzan a madurar como macrófagos ocurre el incremento en la replicación viral debido a que las células se vuelven menos restrictivas; también observaron que a pesar de los altos niveles de transcripción y translación viral en los macrófagos, existe un número bajo de virus que son ensamblados y liberados.⁷⁵

El número de células infectadas que pueden permanecer como una fuente persistente del antígeno¹ no es mayor al 10% de la población total, lo que se sospecha es a causa del tipo de pro-monocito que puede ser infectado;⁷⁶ como es el caso de aquéllos que madurarán como macrófagos en hígado en los cuales no se ha detectado el virus.^{73,75} Gendelman *et al.* estudiaron, en 1985, el mecanismo de persistencia del VAEC, observando que la médula ósea funciona como un reservorio al existir grupos de células infectadas precursoras de monocitos que participarán en la patogenia a partir de que dejen la médula ósea, concluyendo que la expresión viral es restringida por factores de tejidos específicos.⁷³ Se han encontrado también células infectadas que pueden actuar como reservorios en glándula mamaria, membrana sinovial, cerebro, pulmón, útero, criptas intestinales, folículos tiroideos, riñón y bazo.^{5,35,36,46,56,64,70} Experimentalmente, las células endoteliales, células epiteliales intestinales, células epiteliales del oviducto y células de la granulosa, pueden ser infectadas.^{35,56,70} La presencia en neutrófilos de ARN viral se atribuye a la fagocitosis de partes virales,⁷⁵ en tanto que los linfocitos no son infectados por el VAEC a diferencia de los demás Rv-Lv.¹⁵

1.2.3.2. Respuesta inmune celular

El área afectada por un proceso inflamatorio presenta una infiltración de células inflamatorias (linfocitos, monocitos, macrófagos y células plasmáticas), llevando a la maduración de las mismas;¹ activando la replicación del virus y produciendo una viremia que permite el desarrollo de una respuesta inmune que no protege contra la infección al no eliminar al virus, ni tampoco resuelve la inflamación crónica debido a la persistencia del antígeno;^{1,2,69} sin embargo, se observa como vigorosa y capaz de limitar la replicación viral.⁶⁹

1.2.3.2.1. Mediadores inmunológicos

Se ha sugerido que el aumento en la replicación viral puede modular la respuesta inmune celular y las funciones accesorias de los macrófagos infectados, afectando la producción de citocinas y quimiocinas (Cuadro 2); y del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), aumentando la secreción de interferón gamma (IFN- γ).^{47,69,72,74,77-79}

El resultado conjunto de la producción de citocinas y quimiocinas es una disminución en la presencia de los linfocitos T CD4+,^{46,77,81,82} afectando la cantidad de linfocitos T CD8+ presentes en el área afectada^{46,81} y ocasionando que éstos no puedan destruir las células infectadas latentemente.² Aunado a esto, la presencia de diversas ramas virales y la variación en la sensibilidad de los linfocitos deriva en una pérdida en el control de la replicación.^{79,82}

Cuadro 2**MEDIADORES INMUNOLÓGICOS^{72,78,80}**

Mediador*	Efecto del VAEC**	Funciones
C TNF α	V ^{72,78}	Relevancia en la patogénesis de caquexia ocurrida al principio de la infección.
C IL-1 β	D	Activación de células T, maduración de células B.
C IL-6	D	Activación de células T, maduración de células B,
C IL-8	A	Quimiotáctico de neutrófilos, sin embargo este tipo de células no es comúnmente encontrado en la AEC.
C IL-12	D	Induce proliferación y producción de IFN γ
C IL-16	A	Quimiotáctica de linfocitos, monocitos y eosinófilos, induce MHC de tipo II
C TGF- β 1	D	Supresor de linfocitos T y B y de citocinas, promueve el crecimiento de células mesenquimatosas y la formación de matriz extracelular resultando en una inflamación persistente.
Q MCP-1 (CCL2)	A	Aumenta la secreción de citocinas, atrae monocitos y linfocitos e incrementa su infiltración y activación en sitios donde el virus no es expresado.

* Q: Quimiocina; C: Citocina. ** A: Aumento; D: Disminución; V: Variable.

El IFN γ juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad: a) retarda la proliferación y maduración de los monocitos, afectando indirectamente la replicación del virus;^{74,75} b) estimula la respuesta inmunoproliferativa a través de la expresión en macrófagos del MHC-II;^{47,64,74,78,83} c) reduce la capacidad de fusión celular del virus mediante la estabilización de membranas celulares, evitando la diseminación del VAEC a otras células, lo que explicaría la razón por la que en algunas ocasiones se encuentran pocos sincitios* en los tejidos blanco;^{37,47,74,83} d)

* Células gigantes de hasta 6 a 8 núcleos.^{8,84}

induce la secreción de prostaglandina E₂, asociada a la activación de macrófagos y con funciones inmunosupresoras, al estimular la maduración de linfocitos T CD8+ y disminuir la proliferación de linfocitos T CD4+;⁷⁴ e) tiene además un efecto inhibitorio directo al bloquear el ciclo de replicación a nivel de la transcripción viral.^{74,75} Contrario a esto último Daltabuit⁴⁷ menciona, que el IFN estimula al provirus, aumentando la replicación viral.

1.2.3.3. Respuesta inmune humoral

1.2.3.3.1 Producción de anticuerpos

De la Concha-Bermejillo *et al.* mencionan que en ovinos infectados con VMV la primera respuesta humoral ocurre alrededor de la 2^a semana post-infección, produciéndose anticuerpos dirigidos contra la proteína p25 y después contra las proteínas p14, p16 y gp105.^{2,50} En el caso de la AEC, los anticuerpos van dirigidos principalmente contra la proteína externa gp135 de la envoltura y en segundo lugar contra la proteína de la cápside p28;^{4,42,59} existe también una producción importante de anticuerpos contra p14 de la cápside.⁸⁴ La gp135 es considerada como la región inmunodominante del VAEC, por interactuar con los receptores de las células blanco, por ser contra la que se produce una mayor cantidad de anticuerpos⁴² y por tener reacción cruzada con el VMV; razón por la que las pruebas diagnósticas se basan en su detección al considerarla como un reactivo potencial.^{42,59} Se pueden encontrar respuestas inmunes neutralizantes o promovedoras de la infección, dependiendo del epitopo* contra el que van

* Regiones variables del antígeno donde se unirán los anticuerpos, por lo general suelen ser cadenas de aminoácidos.⁸⁰

dirigidos los anticuerpos.^{42,57,85} En el caso de la AEC no se controla la infección ni la persistencia viral, ya que los anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes pueden favorecer la diseminación del VAEC a través de su unión a monocitos y macrófagos contribuyendo en el desarrollo de la enfermedad clínica.^{61,79,85,86} El fenotipo viral presente no está basado en la variante viral resistente a la unión con anticuerpos neutralizantes, ni en aquella unida a anticuerpos no neutralizantes promotores de la infección.⁸⁶

Los anticuerpos que la hembra pueda pasar a la cría no protegen contra la infección, su detección en cabritos de hasta 3 meses de edad es debido a la transferencia a través del calostro ya que la producción de anticuerpos en caprinos comienza a partir de los 84 días de edad o más.^{2,38,60} En adultos infectados experimentalmente, se observó que la producción de anticuerpos alcanza un nivel máximo dentro de los 49 a 77 días postinfección para después caer a títulos más bajos y estables. Se ha observado también una serorreversión en animales naturalmente infectados.²¹

1.2.3.3.2. Serorreversión

Los resultados indefinidos o que denotan serorreversión, pueden ser causados según Nord *et al.*, por una baja producción de anticuerpos sin importar el estado de infección del animal, un estado terminal de la enfermedad con exceso de antígeno, o por reacciones inespecíficas,⁵¹ De Andrés *et al.* mencionan también que pueda deberse a la producción de anticuerpos contra diferentes proteínas virales o por una baja de anticuerpos al inicio de la presentación de signos clínicos.⁸⁷ Se indica además como causante el hecho de que alrededor de la fecha

de parto los anticuerpos circulantes en suero disminuyen mientras que su cantidad en el calostro y leche se ve aumentada*.⁶⁴

1.2.3.4. Lesiones microscópicas

La infiltración celular, la alteración de la producción de mediadores inmunológicos y la formación y acumulación de inmunocomplejos (complejos antígeno-anticuerpo)^{2,10,33,35,60,72,85} son los responsables de la infiltración crónica de células mononucleares, fibrosis y lesiones crónico-degenerativas producidas en tejidos específicos como cerebro, pulmones, timo, articulaciones y glándula mamaria, alteraciones inflamatorias en riñones, infiltración de mononucleares en endometrio, proliferación de células linfoides en bazo y linfonodos,^{2,5,33,34,46} hiperplasia de linfonodos en útero con infiltrado de linfocitos⁴⁹ y la formación de efecto citopático característico (ECP): formación de sincitios.^{8,64,84} En cuanto a éstos últimos, se ha detectado la presencia de variantes virales poco inductoras (raros y pequeños sincitios) o fuertemente inductoras (numerosos y grandes sincitios) de ECP, relacionándose con la severidad de las lesiones.^{8,50} La ausencia de lesiones puede deberse a la falta de respuesta inmune en los animales.⁶⁰

1.2.4. PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La vía de entrada del VAEC, su heterogeneidad genética, la genética del huésped, la intensidad de estrés, el estado fisiológico y factores de manejo como

* El estado fisiológico del animal toma un papel importante en los casos de serorreversión. Ver capítulo 2.2. Epidemiología.

nutrición, características de las instalaciones, condiciones de higiene, condiciones climáticas, presentación de otras enfermedades y el ordeño intensivo, ejercen un papel determinante en la patogenia de AEC;^{2,35,37} como sería: el período de latencia e incubación,^{25,59,60} la intensidad de las lesiones, la presentación de ciertos signos clínicos y la tasa de SP y mortalidad de la enfermedad.^{2,15,37,61,64} El período de incubación puede ir desde los 2 meses hasta los 7 años;^{2,12,33,52,59} donde sólo del 30% al 35% llega a desarrollar signos clínicos^{15,44} y de éstos entre el 5% y el 75% serán animales adultos.¹² Se han detectado rebaños positivos con ausencia de historial clínico, indicando la presencia de muestras poco inductoras de lesiones y/o el uso de prácticas de manejo que minimizan la incidencia de éste.⁸ Desde el punto de vista clínico-anatomo-histopatológico, se tienen cuatro tipos de presentaciones clínicas: artrítica, mamaria, nerviosa y respiratoria,² se menciona que las principales son la nerviosa y la artrítica (Cuadro 3).³

1.2.4.1. Presentación artrítica

Afecta de manera simétrica o unilateral la articulación de los carpos, pero puede llegar a dañar las articulaciones femoro-tibio-patelar, tibio-tarsiana, metacarpo-falángica, coxofemoral y atlanto-occipital, aunque no todas son detectadas clínicamente.^{25,36,46,64,69,88} Las lesiones producen dolor principalmente en época de frío,⁶⁵ aumento del tamaño de la articulación con cambios en su consistencia,^{2,8,88} claudicación,^{14,36,88} posiciones anormales,^{46,64,69} debilidad, pobre condición corporal y pelaje hirsuto debido a que la cabra se niega a moverse aún para obtener su alimento;^{6,14,25,36,46,65} las cabras con lesiones severas pueden caminar apoyadas sobre los carpos^{5,64} y finalmente llegar a la muerte.^{2,65} Se observa

periartritis, mineralización de membrana sinovial y tejidos blandos adyacentes, higromas, osteofitos, sinovitis con hiperplasia crónica moderada, hipertrofia severa difusa de las vellosidades sinoviales, aumento en la viscosidad del líquido sinovial y colapso de los huesos de la articulación; produciendo erosión y destrucción del hueso subcondral, desviación de articulaciones, anquilosis y necrosis.^{5,25,36,46,61,64,69}

Cuadro 3

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE AEC, ENFERMEADES DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO PALIATIVO^{5,36,46,47,64,69,88}

Presentación	Edad	Prevalencia	Diagnóstico diferencial	Tratamiento paliativo
Artrítica	Animales mayores a 8 meses	12% a 40% ó más	Artritis por <i>Chlamydophyla psitacci</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., traumatismos y factores nutricionales	Meglumina de flunixin y carprofen
Mamaria	Adultos	Alrededor de un 7%	Edema de ubre, obstrucción de pezones	Antibióticos, cortisona y fibrinolíticos
Nerviosa	Animales menores a 6 meses	No más del 2%	Intoxicación por organofosforados, listeriosis, ataxia enzoótica, encefalitis verminosa, abscesos en vértebras o médula espinal, enterotoxemia, rabia, toxoplasmosis y polioencefalomalacia	Ninguno
Respiratoria	Adultos y jóvenes	Es la menos común de la enfermedad	Neumonías causadas por otros virus, bacterias, parásitos y <i>Mycoplasma</i> spp.	Antibióticos, meglumina de flunixin y carprofen

1.2.4.2. Presentación mamaria

Se observa una mastitis aguda con un endurecimiento no edematoso de la glándula mamaria y una baja o nula producción láctea al parto. Al volverse crónica, se presenta una mastitis intersticial indurativa, observándose cambios durante las siguientes lactaciones; la leche conserva su aspecto normal, sin embargo existe un endurecimiento del medio afectado y una asimetría ocasionada por la sustitución del tejido glandular por tejido linfoide o de cicatrización.^{1,2,36,52,59,64,88} Algunos autores señalan que la leche presenta una consistencia más líquida.^{46,69} Se observa una hipertrofia de los linfonodos retromamarios e hiperplasia folicular linfoide alrededor de los conductos galactóforos ocasionando obstrucción.^{1,5,52,64,89} Pueden presentarse cambios indurativos nodulares en las partes más internas del tejido, incluso antes de la pubertad.^{51,88}

1.2.4.3. Presentación nerviosa

Los cabritos afectados se mantienen activos y con apetito durante el desarrollo de la enfermedad^{2,5,36} aunque también se menciona depresión.^{6,14} Por lo general se presenta una paresia progresiva,^{2,6,14,59} ésta comienza con una parálisis unilateral o bilateral de miembros posteriores que evoluciona a tetraparesia.^{2,46,59} En otros casos se observa debilidad muscular, movimientos opistótonos, vueltas en círculos, ceguera, nistagmo, temblores, inclinación de la cabeza, respuesta pupilar anormal, parálisis facial, disfagia, hiperestesia, ataxia y pedaleo.^{5,6,14,36,64,69,88} En ambas situaciones la enfermedad puede prolongarse hasta por un mes,⁵ momento en el que sobreviene la muerte.⁵⁹ Se ha mencionado que los caprinos pueden presentar una enfermedad neurológica subclínica por el

resto de su vida³⁷ o presentarse en adultos,^{2,14,64,90} ambas en asociación con artritis.^{2,36} Cork³⁷ ha propuesto que debido a que la barrera hematoencefálica está mal desarrollada al nacimiento, existe la entrada de células infectadas al SNC, favoreciendo la presentación nerviosa de AEC. Se observa malacia en cerebelo, tallo cerebral y la porción cervical y lumbosacra de la médula espinal,⁵ meningoencefalitis y desmielinización difusa de la sustancia blanca,^{1,14,69} y el líquido cefalorraquídeo presenta una alta cantidad de proteína.⁶⁹

1.2.4.4. Presentación respiratoria

Se le conoce con el nombre de neumonía progresiva de las cabras.³ Se considera como de baja gravedad² ya que por lo general se encuentra asociada a otros agentes etiológicos.⁶⁴ Se presenta como una neumonía broncointersticial e intersticial crónica^{1,2,8,14,88} que puede afectar tanto a adultos como a cabritos,¹⁴ siendo un hallazgo a la necropsia en los animales con signología nerviosa.⁶⁴ Los signos clínicos son los típicos de un problema respiratorio: pérdida de peso, tos seca crónica, disnea y taquipnea después del ejercicio físico^{2,64,88} y aún con el animal en reposo.⁶¹ Se observa la formación de folículos linfáticos impidiendo la circulación de sangre y aire en pulmones;⁵⁰ consolidación pulmonar, adherencia pleural, áreas rojo-grisáceas;² y aumento en el tamaño de los linfonodos mediastínicos.⁶⁴

1.2.4.5. Otros órganos

La pérdida de peso en los animales es por lo general asociada a la presencia de artritis y neumonía, sin embargo puede presentarse de manera aislada a estos

casos, a pesar de los niveles normales de ingestión de alimento, posiblemente debida a la liberación de citocinas endógenas.^{64,72}

En la evaluación del tracto reproductor de machos infectados natural y experimentalmente, Martínez *et al.* reportan que no se observaron alteraciones que sugirieran enfermedad.³⁵

Se han reportado también, casos de glomerulonefritis difusa y amiloidosis en los glomérulos de cabras que han padecido la enfermedad de manera crónica así como alteraciones en bazo y sinusoides hepáticos.⁵

1.3. Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de la AEC se dificulta principalmente por dos situaciones: a) los caprinos infectados no siempre presentan signos clínicos evidentes,³ b) las “estrategias” adoptadas por el VAEC para evadir el sistema inmune,² por lo que el diagnóstico debe basarse en: a) antecedentes históricos,^{3,5,14} b) examen físico para la detección de signología,^{1,3,5,14} c) alguna prueba diagnóstica que evidencie la presencia del virus en un período corto de tiempo.^{3,5,14,33} Todas estas herramientas resultarán en un diagnóstico confiable durante los programas de prevención, control y erradicación de la enfermedad,⁹ evitando la presencia de portadores asintomáticos no detectados como tal.^{3,59}

La detección de casos en México ha sido prácticamente nula, probablemente por el diagnóstico erróneo a causa de que la enfermedad no produce signos

clínicos característicos y a que existe una baja difusión de información sobre ésta.^{9,27}

1.3.2. EXAMEN FÍSICO PARA LA DETECCIÓN DE SIGNOLOGÍA

En esta parte deben evaluarse situaciones de artritis, mastitis, neumonías y encefalitis en los animales de la granja. Ponce⁶¹ ha propuesto además el uso del índice clínico, el cual se basa en la diferencia obtenida entre la circunferencia de la articulación carpal más engrosada y la circunferencia del metacarpo del miembro opuesto; sin embargo, el índice clínico por sí sólo no es un criterio satisfactorio en el diagnóstico de la enfermedad.

1.3.3. PRUEBAS DE LABORATORIO

Deben considerarse tres aspectos críticos: el tejido muestreado, la carga viral en el caprino al momento del muestreo y el virus con su composición genética y propiedades biológicas.¹⁵ Se tienen técnicas directas e indirectas de detección del antígeno³ (Cuadro 4), además estas pruebas pueden complementarse con la evaluación histopatológica de tejidos blanco^{5,14,84} y el estudio microbiológico negativo para el caso de encefalitis y artritis^{*},^{5,14,84} en este último caso el estudio completo del líquido sinovial y los resultados de estudios radiológicos tienen un alto valor diagnóstico.^{5,14} Leyva *et al.* consideran que la observación al microscopio electrónico y la determinación del antígeno mediante

* Ver Capítulo 1.2.4. Presentaciones clínicas de la enfermedad.

inmunohistoquímica pueden considerarse como métodos adicionales de diagnóstico.³¹ El diagnóstico basado en pruebas de laboratorio siempre será importante, considerándose sobre todo a los animales importados con presentación de problemas artríticos.¹⁴ Dadas las características de las pruebas y de la enfermedad, se considera que el diagnóstico más práctico es por serología (especialmente ID, ELISA e IFI), aunque en algunos casos puede ser acompañado por PCR.^{19,25,66}

Cuadro 4

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA DETECCIÓN DEL VAEC^{2,3,19,20,35,44}

	Técnicas Directas	Técnicas Indirectas
Detectan	Virus libre o ADN proviral	Anticuerpos contra el VAEC
Muestras utilizadas	Líquido sinovial, células mononucleares de sangre periférica, semen, leche o calostro, células obtenidas por lavado bronquioalveolar o por tripsinización de monocitos	Suero, semen y leche o calostro
Pruebas*	Aislamiento del virus en cultivo celular, reconocimiento del efecto citopático característico, PCR	ELISA, ID, IFI, WB
Ventajas	Determinación de animales realmente infectados aún con ausencia de anticuerpos contra el VAEC y de signología clínica	Practicidad en la colecta de las muestras y costos reducidos

* PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; ID: Inmunodifusión en gel agar; ELISA: Ensayo inmunoenzimático, IFI: Inmunofluorescencia indirecta; WB: Western blot.

1.3.3.1 Técnicas directas

1.3.3.1.1. Aislamiento del virus en cultivo celular

Generalmente se utilizan para el cultivo monocapas de membrana sinovial de caprino, aunque también se han utilizado cultivos celulares primarios de testículo de caprino.^{1,35,84} Esta técnica es generalmente usada para investigación ya que por el tipo de replicación viral se considera como laboriosa y difícil, aún teniendo células de linajes permisibles a la infección.^{1-3,59,69} La identificación del virus a partir de un cultivo celular puede realizarse de dos maneras: a través de microscopía electrónica y observando el ECP.^{3,18,59}

1.3.3.1.2. Reconocimiento del ECP

Se observa la formación de sincitios en los cultivos celulares postinoculación, el tiempo requerido para su formación se ha reportado variable dependiendo del tipo de cultivo celular y el origen del inóculo utilizado, obteniéndose variaciones desde los 3 a 5 días hasta los 6 meses postinoculación.^{15,18,25,39,47,59,84} Se recomienda su complementación con otras técnicas.¹⁵

1.3.3.1.3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se identifica la presencia del ADN proviral,^{15,87,91} inclusive transcurrido apenas un día postinfección⁶¹ y hasta 2 meses antes de que exista una seroconversión,^{20,87} siendo una alternativa en la identificación de animales con serología negativa o dudosa.^{2,15,33,91,92} La realización con muestras de líquido sinovial y leche puede representar una ventaja en cuanto al muestreo²⁰ además de que se ha detectado que la concentración viral puede ser mayor que en la

sangre.⁹¹ Se han observado valores de 91% de sensibilidad y de 97% a 100% de especificidad.^{20,87} Una desventaja de esta prueba podría ser que se obtengan resultados falsos negativos debido a que la cantidad de células infectadas en la muestra es demasiado baja como para poder ser detectada⁸⁷ o porque la carga viral es baja en función del alto título de anticuerpos presentes o por el alto número de variantes virales;³³ este último caso, dificulta la obtención de oligonucleótidos (cebadores) universales para ser utilizados en la detección del VAEC;² por lo que Rutkoski *et al.* recomiendan el uso de cebadores de regiones virales menos variables o la elaboración de “cebadores modificados” para detectar una mayor cantidad de virus,³³ sirviendo a la vez como una herramienta para evaluar la variación genética viral.²⁰ Después de la amplificación del ADN, la presencia de éste se comprueba mediante la hibridación *in situ*, electroforesis en gel agar o Southern blot,^{3,15,20,33,35} el uso de esta última se reduce a la investigación a pesar de que contribuye a obtener una alta especificidad y sensibilidad en comparación con los otros métodos.²⁰

1.3.3.2. Técnicas indirectas

Son pruebas serológicas.^{2,3} Éstas pueden llegar a tener varias desventajas; una es que la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas dependerá del antígeno usado, ya sea la proteína p28 o la gp135,⁸⁷ esta última aumenta la sensibilidad de la prueba utilizada.^{4,64} Otra es que las pruebas elaboradas con antígeno de VMV detectan hasta un 35% menos de animales positivos a AEC, a pesar de la reacción cruzada entre los virus, por lo que tienen un valor limitado en el diagnóstico y programas de control.^{2,4,16,40} Una desventaja más es que, debido

al patrón de replicación viral restringido, puede que la cantidad de anticuerpos en suero sea muy baja y esto favorezca la presentación de animales falsos negativos.^{21,59,91,92,93} Además de estas situaciones, la diferencia en los resultados de seroprevalencia de AEC también pueden verse afectados por las variaciones mecánicas en la realización de las pruebas^{2,4,36,59} y por la pobre definición de los mecanismos de transmisión del virus.^{21,56,91,93} A pesar de las desventajas evidentes de esas pruebas, no ha sido posible sustituir su uso con técnicas directas de diagnóstico debido al costo elevado de estas últimas y a que son más laboriosas.^{2,91,92}

1.3.3.2.1. Inmunodifusión en gel agar (ID)

Esta prueba es recomendada por la OIE para la comercialización internacional de animales.^{10,94} Se ha reportado con un 72% de sensibilidad y un 78% de especificidad en comparación con la prueba WB;¹² con un 56% de sensibilidad y un 100% de especificidad comparada con la prueba de inmunoprecipitación¹⁰ y, con un 91% de sensibilidad y 100% de especificidad cuando fue comparada con radio-inmunoprecipitación.^{4,87} Aunque Cortez-Moreira *et al.* consideran que puede ser utilizada como una prueba tamiz en rebaños grandes,⁹³ Reddy *et al.* y Saman *et al.* la califican como una prueba no apta para tomarla como la base en estudios serológicos.^{20,90}

1.3.3.2.2. Ensayo inmunoenzimático (ELISA)

Es considerada en la Unión Europea como una prueba tamiz que podría complementarse en algunos casos con las pruebas de WB, PCR o

inmunoprecipitación.^{33,66} En Brasil, Canadá y Nueva Zelanda se prefiere como la prueba básica en estudios serológicos, al estimarse de fácil aplicación y bajo costo;^{3,59,94} sin embargo, Saman *et al.* la estiman como de alto costo debido a la producción de los antígenos virales utilizados, lo que no se observa como conveniente cuando se evalúa un alto número de muestras.⁹⁰ El ELISA puede detectar tanto virus (considerándose entonces como un método de diagnóstico directo) como anticuerpos.⁹⁵ Para obtener una mayor posibilidad de cuantificación en la detección de anticuerpos, en la elaboración del ELISA puede utilizarse el virus completo o diversas variantes recombinantes del virus (proteínas de la cápside, de la envoltura y transmembranales)^{19,87} y de los anticuerpos (preparados a partir de proteínas internas o transmembranales recombinantes).^{2,15,87} Se han detectado porcentajes de sensibilidad que van desde un 98.3% hasta un 100% y una especificidad desde un 70.8% hasta un 99.3% comparada con ID.^{3,59,90-93} En comparación con WB se encontró un 97.3% de sensibilidad y un 96.7% de especificidad.¹² Lara *et al.* mencionan que los anticuerpos pueden ser detectados al mismo tiempo por ELISA e ID,³ por el contrario, Saman *et al.* mencionan que ELISA puede detectar anticuerpos en suero hasta dos meses antes de lo que se hace por ID.⁹⁰ La prueba de ELISA competitivo (ELISAc) utilizada en el presente estudio fue evaluada en 2003 por Herrmann *et al.*, esta prueba detecta la presencia de anticuerpos en suero contra la gp135 del VAEC y fue comparada con resultados obtenidos por radio-inmunoprecipitación para lograr su validación, obteniéndose un 100% de sensibilidad y un 96.4% de especificidad. La detección de anticuerpos ocurrió 2 semanas antes de que se hiciera por inmunoprecipitación, indicando que ELISAc tiene la habilidad para detectar sueros

positivos con un bajo título de anticuerpos. Esta característica le da una cierta ventaja sobre el ELISA indirecto, ya que para éste se necesita diluir las muestras de suero, dando como resultado una gran cantidad de falsos negativos. Otra ventaja detectada del ELISAc es que puede realizarse con muestras de calostro y leche, además de que no depende de la evaluación subjetiva de una persona para obtener los resultados. Con estas características, el autor considera al ELISAc como una prueba más confiable que las pruebas de ID e inmunoprecipitación.¹⁹

1.3.3.2.3. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Recomendada por la OIE como una prueba alternativa y complementaria a la prueba de ID.^{2,94} Para esta prueba se han obtenido valores de 98.25% de sensibilidad y 79.28% de especificidad.³

1.3.3.2.4. Western blot (WB)

Considerada como una prueba complementaria,^{15,87} realiza una detección cualitativa de anticuerpos o de proteínas específicas virales (gag-env), separándolas según su peso molecular.^{2,9,35,80} Se han reportado valores del 100% de especificidad y 86% de sensibilidad.⁹ Es considerada, junto con el radioinmunoanálisis y la radioinmunoprecipitación, como una prueba “de oro” (“gold standard”), sin embargo los valores de sensibilidad y especificidad no han sido totalmente establecidos.⁸⁷

1.4. Prevención y control de la enfermedad

La vigilancia epidemiológica debe basarse en la revisión de la legislación sobre los programas que aseguren el control de la AEC, el muestreo serológico nacional y el registro de los casos de AEC;²² siempre en conjunto con una base de datos (considerada como esencial);¹⁰ y con el objetivo de mantener los hatos libres de la enfermedad.⁹

1.4.1. PROGRAMAS DE CONTROL Y ERRADICACIÓN

Con el fin de escoger la mejor estrategia en el proceso de eliminación de la enfermedad deben considerarse varias situaciones: el tamaño de la población caprina y su distribución en la región a evaluar; la incidencia de la enfermedad en diferentes regiones y el mecanismo de transmisión entre éstas; y los resultados obtenidos de los programas de control y prevención en otras regiones.¹⁵ También debe considerarse su aplicación en caprinos y ovinos, en países afectados con Maedi-Visna y AEC o con sólo una de ellas, debido a la reacción cruzada entre ambos virus;^{15,29,41} en el caso de México esto se traduciría a ovinos portadores del VAEC.^{15,41}

Un rebaño seronegativo no es garantía de que es realmente negativo a la infección; la respuesta inmune, la replicación viral, el manejo de los animales y las limitaciones de las pruebas disponibles, hacen difícil lograr las metas de erradicación del virus.⁴⁴ Los objetivos básicos de un programa de prevención y

control serán determinar y reducir la SP de la enfermedad, eliminar la enfermedad de la población analizada y consolidar el estado negativo alcanzado en el rebaño; aunados al manejo integral del rebaño y la determinación de las vías de transmisión;¹⁵ siempre acompañados de una legislación apropiada donde se instauren acciones como: difundir información sobre la enfermedad, regular el tránsito de animales, promover la investigación sobre la AEC, desarrollar pruebas serológicas más sensibles con el objetivo de identificar a un mayor número de animales infectados y crear laboratorios de diagnóstico acreditados (laboratorios de referencia nacional).^{9,20,21,34}

En el caso de México, el Comité de Enfermedades Infecciosas de los Ovinos y Caprinos del Consejo Técnico Consultivo Nacional de Sanidad Animal (CONASA) actualmente se encuentra trabajando en el establecimiento de una Norma Oficial Mexicana (NOM), donde se instauren medidas estrictas de prevención y control de la enfermedad^{16,32} y se establezca: el diagnóstico de la AEC con carácter de obligatorio en granjas con tecnificación media a alta^{*}, la difusión de información sobre AEC, la creación de laboratorios autorizados para emitir un diagnóstico oficial, la aprobación del ELISA específico para el VAEC como único método de diagnóstico, la constatación de rebaños, la identificación oficial de los animales y, el cumplimiento de los requisitos para la movilización de los caprinos.³²

^{*} Por ser aquéllos que pueden costear la importación de caprinos de países con incidencia de AEC.³²

1.4.2. MANEJO DIRIGIDO A LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE AEC

El desarrollo de vacunas contra el VAEC ha tenido resultados negativos; ya sea, porque las variaciones del virus no permiten una respuesta inmune neutralizante^{2,8} o porque las cabras inoculadas con el biológico, desarrollan la enfermedad con reacciones más severas.^{44,64,69} Por tal motivo, es necesario considerar la adopción de prácticas de manejo, que se mencionan a continuación, enfocadas a la prevención y control de la enfermedad.²

1.4.2.1. Monitoreo serológico

Varios autores recomiendan el muestreo de todos los animales mayores a 6 meses de edad, cada 6 meses o cada año dependiendo de la situación de cada granja.^{44,55,64,69,68,91} Los animales detectados como seronegativos o sospechosos representarán un peligro constante como fuente de infección continua en cualquier rebaño.^{9,10,23,26,55,91} Nord *et al.* sugieren el muestreo de cabritos para detectar anticuerpos maternos contra el VAEC en una etapa temprana, con el fin de eliminar rápidamente del rebaño a los positivos.³⁸

1.4.2.2. Eliminación de animales

En este caso se tienen varias desventajas: a) pérdida de material genético importante,^{44,55} b) sólo es económicamente viable en granjas con una SP del 1% al 5%,^{44,55} c) en algunas granjas existe un riesgo potencial de introducir nuevamente la AEC.⁴⁴ Algunos productores no apoyan los programas de muestreo y eliminación de animales, debido a las desventajas mencionadas, a la poca

información sobre la enfermedad y al no conocer las consecuencias ocasionadas a largo plazo por el VAEC.^{44,61}

1.4.2.3. Separación de animales

Incluye la separación de los animales positivos y con signos clínicos evidentes y de los cabritos de madres positivas inmediatamente después del parto.^{2,15,44,68,69} East *et al.* recomiendan incluso: a) la eliminación de todas las instalaciones compartidas; b) el uso de paredes sólidas y dobles a lo largo de todos los corrales que compartan estos límites y que contengan caprinos con diferente situación epidemiológica; c) observar y corregir meticulosamente las fallas dentro de estas implementaciones.⁴⁴

1.4.2.4. Selección genética

Se ha propuesto realizar el control a través de la selección de animales que responden a la infección con bajos títulos de anticuerpos o que seroconvierten tardíamente, buscando la selección y expansión de animales genéticamente resistentes y la identificación de los genes relacionados con el desenvolvimiento de la resistencia al VAEC con la finalidad de producir caprinos transgénicos;² aunque se menciona que esto puede favorecer la selección de “ramas” virales que no produzcan signos clínicos evidentes, interfiriendo negativamente en el control y erradicación.²¹

1.4.2.5. Lactancia artificial

Se considera como la base principal de los programas de prevención y control.^{2,34,38,62} Su implementación junto con el muestreo serológico constante y la separación de los animales produce mejores resultados en el control.^{44,46,55} Se implementa administrando a los cabritos lactantes calostro y leche de cabras negativas o de vaca, pasteurizando la leche y tratando el calostro a 56°C durante 60 minutos cuando provienen de cabras positivas,^{64,68,69} utilizando sustitutos de leche,² o a través de un banco de calostro y leche de animales negativos;⁶³ en todos los casos debe evitarse el contacto del cabrito con las secreciones de la madre.⁶ Sin embargo se tienen varias desventajas: a) el tratamiento del calostro con calor excesivo desnaturaliza las inmunoglobulinas, al administrarlo puede originar casos de diarrea osmótica y predisponer a enfermedades secundarias;^{38,63} b) representa un aumento en la mano de obra al ser difícil su aplicación en condiciones de campo;⁶¹ c) se ha demostrado la presencia del VAEC en bajas cantidades en calostro tratado a 56°C durante 60 minutos;⁶⁸ d) en el caso del banco de calostro y leche, es difícil determinar a los animales realmente negativos debido al tiempo de seroconversión;⁶³ e) la administración de calostro y leche de vaca priva a los cabritos de anticuerpos maternos predisponiendo a infecciones secundarias^{38,63} o puede resultar en isoeritrolisis.^{36,38,63} Se ha examinado como posible alternativa el uso de la inactivación fotodinámica del virus combinada con el uso de colorantes (azul de metileno y violeta de metileno), sin embargo, no existen reportes sobre los efectos de la ingestión de éstos en pequeños rumiantes, sus propiedades oxidativas y mutagénicas hacen dudoso el uso de éstas.⁶³

1.4.2.6. Control de ingreso

Se debe evitar en lo posible la introducción de animales, semen y embriones de rebaños positivos a AEC, a aquéllos donde se tienen animales altamente susceptibles.^{1,15,23,56} Puede exigirse algún documento con validez oficial donde se indique que los animales son “seronegativos” o que la granja de origen posee un Certificado de “Libre de la enfermedad”.⁶ Para la obtención de dicho certificado, deben realizarse pruebas diagnósticas a intervalos de 6 a 12 meses, en 3 ó 4 ocasiones o preferencialmente en un mínimo de 5 años, obteniendo siempre resultados negativos.^{36,38,69} En Brasil por ejemplo, para el ingreso a territorio nacional, los animales deben contar con un Certificado Zoosanitario Internacional de Origen firmado por un Médico Veterinario oficial; además, para la participación en ferias ganaderas, los caprinos deben provenir de rebaños que no han presentado signos clínicos en los 180 días anteriores al evento.⁵⁴

1.4.2.6. Control reproductivo

A pesar de que no se ha podido comprobar la transmisión por esta vía, algunos autores recomiendan evitar la monta con machos positivos y el uso de hembras positivas como vientres y reemplazos.^{2,11,35,44}

1.4.2.7. “Línea de ordeño”

Se refiere a que las cabras negativas deben ser ordeñadas antes que las positivas a AEC, para evitar la contaminación de las pezoneras de la máquina ordeñadora con residuos de leche de animales infectados. Esta medida de control y prevención debe realizarse también en las salas de ordeño comunitarias.^{2,44,58}

1.4.2.8. Material y equipo

Se recomienda el uso de material estéril o desinfectado (jeringas, tatuadores, entre otros) con el fin de evitar la transmisión iatrogénica; incluso el tener dos paquetes de material y equipo, uno para los animales negativos y otro para los positivos, teniendo un estricto control en el uso de éstos.^{2,44}

1.5. Efectos de la AEC sobre la caprinocultura

El Sistema Nacional de Vigilancia Epizootiológica clasifica la AEC como una “Enfermedad Enzótica de Reporte Obligatorio Mensual” de acuerdo a la NOM-046-ZOO-1995, considerada como “transmisible, que se encuentra presente en el territorio nacional y que representa menos riesgos epizootiológicos y económicos para el país”.³⁰ Sin embargo, se considera que puede llegar a tener una importante repercusión económica,^{2,11,15,45,90} la cual estará determinada directamente por: a) la SP general en el rebaño, b) la proporción de animales con signos clínicos, c) el promedio de edad de los animales afectados.⁴⁴ Dichas repercusiones pueden ser: muerte de animales jóvenes, bajo peso al nacimiento, retardo en el crecimiento y ganancia de peso, predisposición a infecciones secundarias, disminución de la vida productiva, bajo aprovechamiento genético, gastos por programas de control y por manutención de animales enfermos, disminución de la producción y calidad de la leche, desvalorización comercial de los caprinos y de sus productos y subproductos.^{15,45,89} Mientras más alta sea la SP de la enfermedad en el rebaño, mayor será el impacto económico.^{15,44}

El desecho prematuro de las cabras debido a los signos clínicos de mastitis y artritis (del 5 a 10%) puede llegar a ser hasta de un año de diferencia comparado con animales no infectados.^{15,27,46,51} Otra causa de desecho es el aumento en fallas reproductivas entre hembras multíparas.⁴⁵

La presentación de infecciones secundarias se da principalmente en animales con mastitis,^{2,92} aunque se ha reportado un aumento en la incidencia de queratoconjuntivitis, diarrea, abscesos podales y paratuberculosis.⁴⁵

En cuanto a la producción láctea, se ha observado una disminución en la duración de la lactación y en la producción promedio y un aumento en el conteo de células somáticas, sin embargo los resultados varían en cuanto al contenido de grasa y proteína en leche. Los estudios sugieren que las diferencias potenciales en la lactación aumentan con la edad y en situaciones de una nutrición de mala calidad.^{15,45,88,89} La elevación en el conteo de células somáticas es debido al aumento de células inflamatorias, principalmente neutrófilos.^{96,97} Se ha detectado también que este incremento se da únicamente en la primera lactación de la hembra afectada, disminuyendo en las siguientes⁶⁴ e interfiriendo en el diagnóstico de mastitis bacterianas.^{65,89} Peterhans *et al.* mencionan que un aumento en la demanda de productos provenientes de animales en las mejores condiciones de salud, originaría una situación de desvalorización comercial de la leche de origen caprino.¹⁵

Se ha demostrado que la presencia de mastitis indurativa disminuye la ganancia de peso en las crías.^{15,45} En caprinos infectados con VAEC se ha observado además, bajo peso al nacimiento y una baja tasa de crecimiento antes y después del destete.⁴⁵

1.6. Justificación

La AEC tiene una importante repercusión económica al afectar el estado de salud y la producción de los rebaños.^{15,45} La baja detección de casos en México,^{9,27} el tránsito interestatal y el uso de programas de desarrollo rural basados en el mejoramiento genético a través de la importación de animales; favorece la diseminación de AEC a rebaños de cabras de razas mestizas.^{16,27,35} La falta de una legislación apropiada que regule estas situaciones³⁵ y la escasa realización de investigaciones sobre la AEC y su SP en el país²⁷ limita la validación e implantación de medidas profilácticas.¹¹ Por lo anterior, es importante realizar un estudio epidemiológico como primer paso en el control de la enfermedad y reportar su SP actual, al menos en la región del Altiplano que es donde se encuentra una de las concentraciones más altas de sistemas intensivos de producción de leche de cabra y que por sus condiciones son aquéllos en los que existe una mayor aportación de material genético ya sea del extranjero o de otras regiones del país, zonas que también pueden verse afectadas por la AEC.

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Estimar la seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina en rebaños caprinos lecheros bajo sistemas intensivos de producción en la zona del Altiplano Mexicano.

Objetivos Particulares

Estimar la seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina en rebaños caprinos mediante la utilización de la prueba serológica de ELISA competitivo.

Obtener datos de raza, edad, sexo, procedencia y promedio de producción láctea de los animales a muestrear y evaluar posibles relaciones de causalidad entre los datos.

3. HIPÓTESIS

1. La seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina en rebaños representativos de sistemas especializados en la producción de leche caprina de manera intensiva en el Altiplano Mexicano, ha aumentado con respecto al 10% reportado en 1983 por Nazara *et al.*
2. La seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina involucra animales importados, hijos de importados y mestizos, a diferencia de lo reportado en 1983 por Nazara *et al.*
3. Existe asociación entre la seropositividad a AEC y las variables raza, sexo, edad, procedencia y producción láctea.

4. PROCEDIMIENTO

4.1. Material biológico

Se evaluaron caprinos de ambos sexos, de diferentes razas y mayores a 4 meses de edad, provenientes de 5 granjas particulares con objetivo de producción lechero ubicados en la región del Altiplano (estados de Querétaro y Guanajuato) y de tres Centros de Enseñanza pertenecientes a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México: CEIEPAA (Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano), ubicado en Santillán, Tequisquiapan, Querétaro; CEIPSA (Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Salud Animal) ubicado en San Miguel Topilejo, Delegación Tlalpan, México D.F.; y CEIEPASP (Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Agro-Silvo Pastoril) ubicado en Dongú, Chapa de Mota, Estado de México. El presente estudio fue financiado a través del Proyecto PAPIIT IN214406.

4.2. Obtención de muestras

Se colectaron 1211 muestras de sangre de diferentes caprinos por punción en vena yugular (5ml) utilizando tubos al vacío sin anticoagulante; posteriormente, éstas se centrifugaron dentro de los tubos al vacío a 1200/rpm durante 15 minutos

para la obtención de por lo menos 500 µl de suero. Una vez obtenidas las muestras de suero, se almacenaron en congelación a -20°C hasta su análisis por duplicado en el laboratorio.

4.3. Obtención de información adicional

Se obtuvo el dato de sexo de todos los animales muestreados; los datos de raza, edad, procedencia y producción láctea, se adquirieron cuando los registros individuales de cada granja lo permitieron.

4.4. Desarrollo de la prueba de ELISAc

Para el análisis en laboratorio, se utilizó un sistema comercial estandarizado de técnica ELISA competitivo para la detección en suero de anticuerpos contra el Virus de Artritis-Encefalitis Caprina*.

4.3.1. FUNDAMENTO DE LA PRUEBA ELISAc

El antígeno (VAEC) se encuentra adherido en la superficie interna de los pozos de la placa. Cuando se utiliza el control negativo incluido en el sistema comercial o una muestra de suero de un caprino negativo a la infección, la ausencia de anticuerpos en éstos no inhibirá la unión del antígeno a anticuerpos monoclonales ligados a peroxidasa de rábano (conjugado); la adición de una enzima sustrato en

* VMRD, Inc. Caprine Arthritis-Encephalitis Virus Antibody Test Kit, cELISA.

estas condiciones producirá un cambio de coloración en la muestra, considerándose como una inhibición de la reacción baja o nula. En cambio, si se utiliza el control positivo incluido en el sistema o muestras de suero de caprinos infectados se inhibe la unión entre el antígeno y el conjugado, por lo que la enzima sustrato no podrá unirse al conjugado originando una ausencia de coloración, considerándose como inhibición de la reacción alta. La cantidad de anticuerpos contra el antígeno que contenga la muestra dará una variedad en la coloración de las muestras evaluadas, por lo que la lectura de la placa debe realizarse con un espectrofotómetro para obtener un porcentaje de inhibición de la reacción (Figura 3).

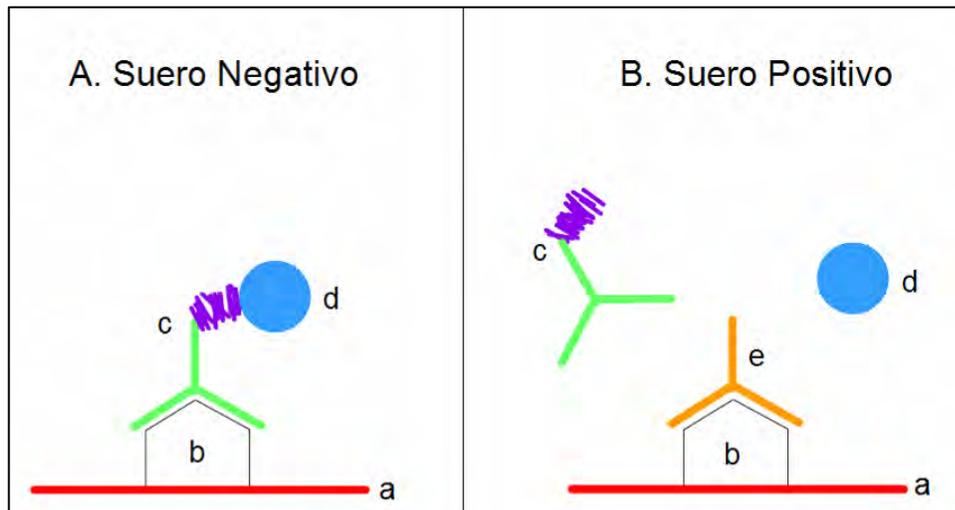


Figura 3. Fundamento del sistema comercial estandarizado de técnica ELISAc, VMRD, Inc., para la detección de anticuerpos contra el VAEC. a: pozo; b: antígeno; c: conjugado; d: sustrato; e: anticuerpo presente en suero. Contrario a la Figura A, en la Figura B se representa un anticuerpo presente en suero unido al antígeno e impidiendo la unión del conjugado y el sustrato, causando una coloración ligera o ausente en el pozo. Diseño: Norma Vázquez.

4.3.2. PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA ELISA_c

Se agregaron 50µl de cada muestra de suero y de los controles positivo y negativo incluidos en el sistema. Se realizó la primera incubación de la placa a 25°C durante una hora.

En este lapso, se preparó de acuerdo a las instrucciones del fabricante: a) la solución de lavado diluyendo (para una placa) 18ml de la solución de lavado concentrada 10X en 162ml de agua destilada y se almacenó a temperatura ambiente en un matraz de Erlenmeyer hasta su utilización; b) el conjugado diluyendo 60µl del conjugado peroxidasa-anticuerpo 100X en 5.94ml de la solución amortiguadora para diluir.

Después de la primera incubación, se desechó el contenido de la placa y ésta fue lavada 3 veces con la solución de lavado, en cada ocasión los pozos se llenaron con 150µl de la solución de lavado; el contenido se desechó de una sola intención después de agitarse ligeramente, por último la placa fue colocada hacia abajo y secada sobre una toalla de papel golpeándola ligeramente varias veces.

Se agregaron 50µl del conjugado ya preparado en todos los pozos de la placa y se realizó una segunda incubación a 25°C durante 30 minutos.

Después de la segunda incubación, se desechó el contenido de la placa y se realizó un segundo lavado, siguiendo el mismo procedimiento del anterior.

Se agregaron 50µl de la solución sustrato en todos los pozos de la placa y se realizó la tercera incubación a 25°C durante 20 minutos.

Se agregaron 50µl de la solución para detener la reacción en todos los pozos de la placa (Figura 4).

La lectura se realizó inmediatamente después, en un lector de microplacas por absorbancia* a una longitud de onda de 630nm.

4.3.4. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA ELISAc

Para la validación de la prueba, la media de los resultados de densidad óptica de los sueros control negativo debió ser mayor o igual a 0.300; para los sueros control positivo se calculó el porcentaje de inhibición a través de la siguiente fórmula, según las especificaciones del fabricante:

$$\%I = 100 - [(M.D.O.C.P. \times 100) / (M.D.O.C.N.)]$$

Donde %I: Porcentaje de Inhibición; M.D.O.C.P.: Media de los valores de densidad óptica de los sueros control positivo; M.D.O.C.N.: Media de los valores de densidad óptica de los sueros control negativo. El porcentaje de inhibición resultante debió ser mayor o igual al 35%.

4.3.5. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Para la obtención de los porcentajes de inhibición de las muestras de suero evaluadas se utilizó la siguiente fórmula, según las especificaciones del fabricante:

$$\%I = 100 - [(D.O.S. \times 100) / (M.D.O.C.N.)]$$

Donde %I: Porcentaje de Inhibición; D.O.S.: Densidad óptica de la muestra de suero evaluada; M.D.O.C.N.: Media de los valores de densidad óptica de los sueros control negativo. El porcentaje de inhibición resultante indicó: menor al 35%, el suero evaluado tiene un resultado negativo; mayor o igual al 35%, el suero evaluado tiene un resultado positivo (Figura 4).

* BioTek®, Modelo ELx800.

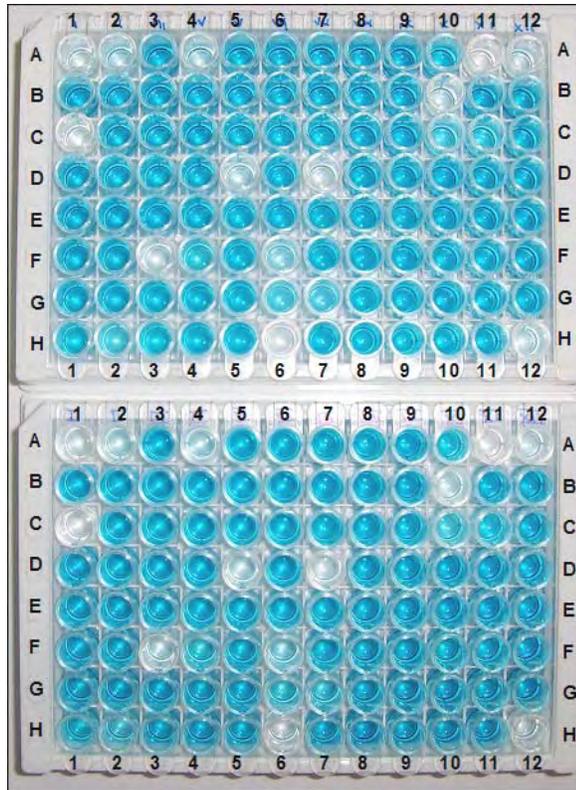


Figura 4. Placas duplicadas de ELISAc después de agregar la solución para detener la reacción. La coloración azul indica una D.O. mayor y un %I menor, una coloración ligera o ausente indica una D.O. menor y un %I mayor. En ambas placas: control positivo, pozos 1A, 7D y 12 H; control negativo, pozos 1B, 7E y 12G; pozos restantes: análisis de 90 de las muestras obtenidas. Fotografía: Norma Vázquez.

4.5. Análisis de datos

Para la evaluación estadística se realizó un listado donde se incluyó: número de suero, granja de procedencia, número de identificación del animal al que corresponde la muestra de suero, resultado obtenido con la prueba de ELISAc, sexo del animal, raza del animal, edad del animal y producción lechera (cuando

correspondían los datos y después de su ajuste). El análisis de la información se llevó a cabo con el uso del paquete JMP versión 5.1^{*}, utilizándose distintos tipos de análisis estadísticos. Para los datos de sexo, raza y procedencia se realizó un análisis de chi cuadrada (χ^2) para evaluar la correlación entre éstas y el resultado obtenido con la prueba de ELISAc, con la finalidad de establecer una relación de causalidad entre las variables y la seropositividad de los animales. En el caso de la edad, se utilizó un modelo de tipo logístico para evaluar el efecto de la edad sobre la probabilidad de obtener cierto resultado en la prueba diagnóstica y un análisis estadístico descriptivo donde los rangos de edades se establecieron con base en el criterio de Nord *et al.*;¹⁷ debido al considerable número de animales mayores a 7 años de edad, los rangos se aumentaron a cuatro para observar mejor los resultados obtenidos; la evaluación de animales a partir de los 4 meses de edad se realizó con el objetivo de detectar animales seropositivos a una edad temprana. Para el caso de los valores de producción láctea (kg/lactación), éstos fueron procesados para obtener una media de producción de todas las lactaciones efectuadas hasta el momento de recabar los datos, después fueron ajustados a 270 días de lactación realizándose por cada una de las hembras evaluadas de las que se obtuvo algún dato; para realizar el análisis estadístico descriptivo se establecieron valores mínimos y máximos de rangos y la cantidad de éstos (número de intervalos) con la finalidad de elaborar un histograma (estadística descriptiva); se realizó por último un análisis de los resultados con base en la producción láctea, con el objetivo de establecer algún tipo de relación entre la seropositividad de los animales y la cantidad de kilogramos producidos.

^{*} SAS Institute Inc., 1985-2003.

5. RESULTADOS

Se obtuvieron 1211 muestras de suero de diferentes caprinos de ambos sexos y diferentes razas de todas las granjas particulares y centros evaluados. En general, el número de animales muestreados en cada una de ellas varía, obteniéndose un rango desde 30 hasta 333 animales muestreados por granja (Cuadro 5).

Cuadro 5	
ANIMALES MUESTREADOS POR GRANJA EVALUADA	
Granja Evaluada	Animales muestreados
Granja 1	333
Granja 2	203
Granja 3	45
Granja 4	64
Granja 5	37
Granja 6	30
Granja 7	281
Granja 8	218
Total	1211

La evaluación pareada de los sueros obtenidos mediante la técnica diagnóstica de ELISAc dio como resultado 723 animales negativos, 473 animales positivos y 15 animales en los que no se pudo determinar el estado de infección, estos últimos no fueron tomados en cuenta para obtener los valores de SP general e individuales de cada granja, ni para realizar el análisis estadístico a partir del cual se evaluaron las relaciones de causalidad entre los datos de los animales obtenidos y el resultado de laboratorio.

A partir de las 1196 muestras evaluadas, la prueba diagnóstica arrojó un resultado del 39.55% de SP general (Cuadro 6). La SP observada por granja tuvo una alta variación, sin embargo, con base en los resultados se puede ordenar a las granjas en 3 grupos según el criterio de Adams *et al.*,¹³ el Grupo 1 (G1) abarca granjas con baja SP ($\leq 10\%$) y está conformado únicamente por la granja 6; en el Grupo 2 (G2) se encuentran aquéllas con mediana SP (de $>10\%$ a $<50\%$) y dentro de éstas tenemos las granjas 1, 3, 4, 5 y 8; y finalmente el Grupo 3 (G3) son granjas con alta SP, para las que en este caso el límite inferior se ha modificado estableciéndose en un 50%, agrupando así las granjas 2 y 7; esto puede verse representado en la Figura 5.

El análisis estadístico de los datos obtenidos sobre los animales (sexo, raza, edad, procedencia y producción láctea) se describe a continuación. Debe considerarse que en la mayoría de los casos los registros individuales y de producción no se encontraban completos.

Cuadro 6

**ANIMALES NEGATIVOS Y POSITIVOS
POR GRANJA EVALUADA**

Granja evaluada	Negativos (%)	Positivos (%)	n
Granja 1	57.53	42.47	332
Granja 2	49.75	50.25	203
Granja 3	75.56	24.44	45
Granja 4	77.78	22.22	63
Granja 5	58.33	41.67	36
Granja 6	90.00	10.00	30
Granja 7	46.04	53.96	278
Granja 8	82.30	17.70	209
Total	60.45	39.55	1196

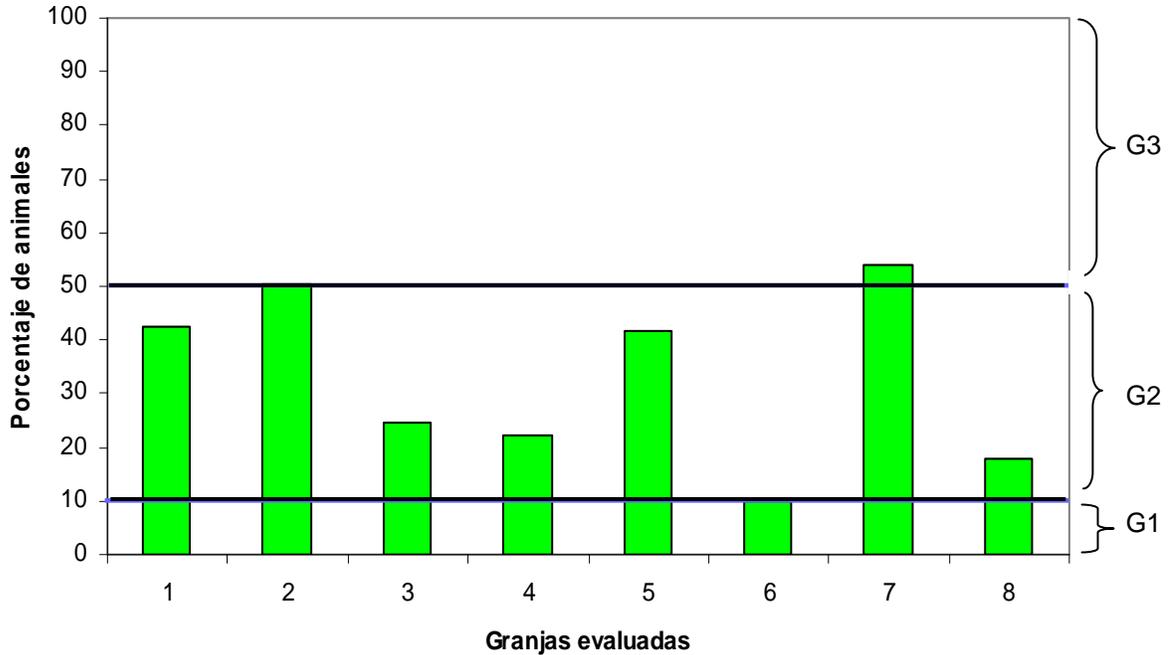


Figura 5. Seroprevalencia de Artritis-Encefalitis Caprina por granja evaluada. G1: seroprevalencia $\leq 10\%$; G2: seroprevalencia de $>10\%$ a $\leq 50\%$; G3: seroprevalencia $>50\%$. Los grupos fueron establecidos a partir del estudio de Adams *et al.*¹³

5.1. Efecto del sexo

Se observó un 40.23% de SP en hembras y un 22.22% de SP en machos (Figura 6); el valor de $p < 0.01$ indica que existe una diferencia significativa entre los resultados de seropositividad entre hembras y machos, sugiriendo la posibilidad de que se pueda encontrar un mayor número de resultados positivos dependiendo del sexo del animal.

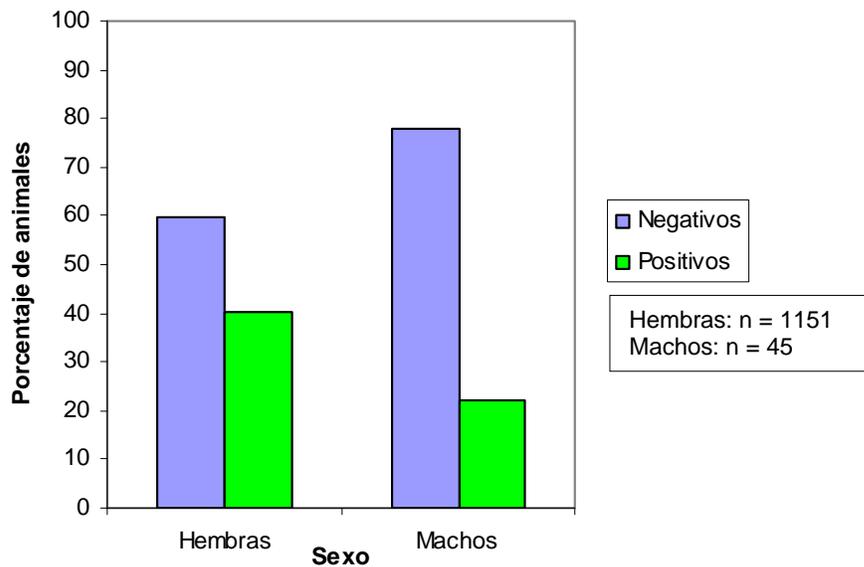


Figura 6. Porcentaje de animales positivos (seroprevalencia de AEC) y animales negativos según el sexo.

El análisis de acuerdo al sexo del animal por granja evaluada se realizó solamente en las granjas 1, 2, 3, 6, 7 y 8, ya que en las granjas 4 y 5 no se muestreó ningún macho cabrío juvenil o adulto (Cuadro 7). Únicamente en la granja 7 se encontró una diferencia altamente significativa ($p < 0.001$), donde en

este caso se tiene un 56.44% de hembras positivas contra un 7.14% de machos positivos. Este resultado influye en el análisis general.

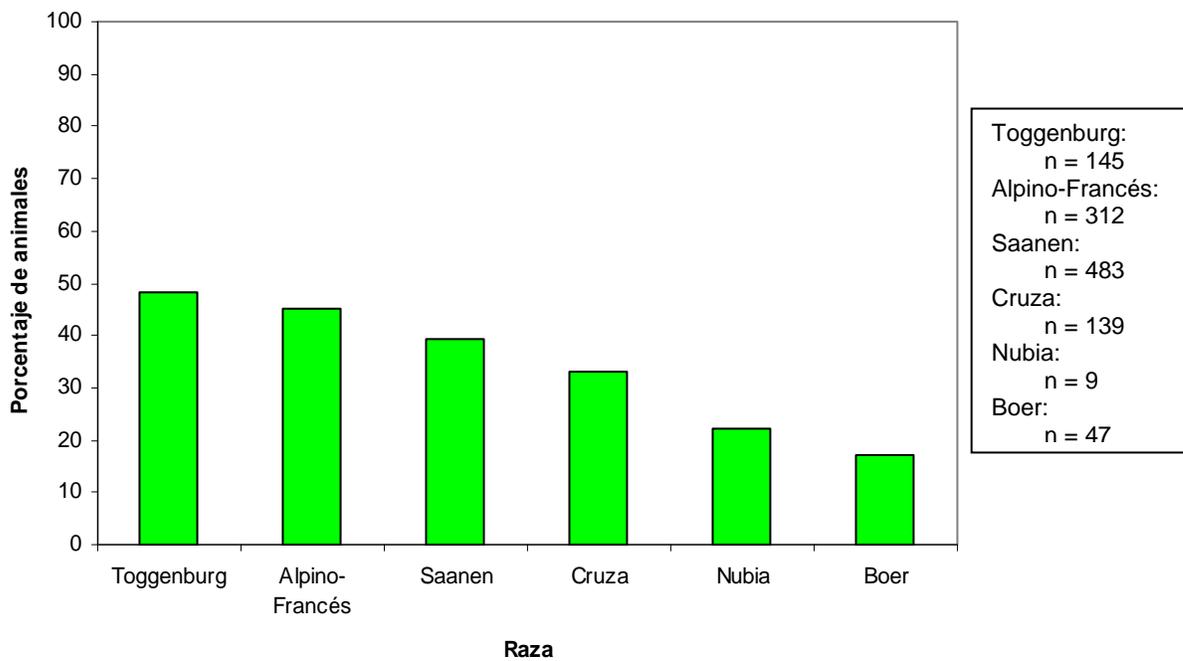
Cuadro 7						
ANIMALES NEGATIVOS Y POSITIVOS SEGÚN EL SEXO DE ÉSTOS, POR GRANJA EVALUADA						
Granja evaluada	Hembras			Machos		
	Negativos (%)	Positivos (%)	n	Negativos (%)	Positivos (%)	n
Granja 1	56.83	43.17	322	80.0	20.0	10
Granja 2	49.74	50.26	191	50.0	50.0	12
Granja 3	75.61	24.39	41	75.0	25.0	4
Granja 4	77.78	22.22	63	-	-	0
Granja 5	58.33	41.67	36	-	-	0
Granja 6	89.29	10.71	28	100.0	0.0	2
Granja 7	43.56	56.44	264	92.86	7.14	14
Granja 8	82.04	17.96	206	100.0	0.0	3

5.2. Efecto de la raza

En el análisis de los resultados generales (1196 muestras) se considera que existe un efecto significativo ($p < 0.0001$) entre la seroprevalencia y la raza de los caprinos, observándose a las razas Alpino-Francés, Saanen y Toggenburg como las más afectadas (Cuadro 8, Figura 7)

Cuadro 8**ANIMALES NEGATIVOS Y POSITIVOS
SEGÚN LA RAZA**

Raza	Negativos (%)	Positivos (%)	n
Alpino-Francés	54.81	45.19	312
Boer	82.98	17.02	47
Cruza	66.91	33.09	139
Nubia	77.78	22.22	9
Saanen	60.66	39.34	483
Toggenburg	51.72	48.28	145

**Figura 7.** Porcentaje de animales positivos según la raza.

Cuando se intentó realizar el análisis de manera individual por granja evaluada se encontró que “la raza del animal” y “la granja de procedencia” se encuentran confundidas debido a que no todas las granjas evaluadas poseen todas las razas muestreadas (Cuadro 9).

Cuadro 9						
RAZAS EVALUADAS EN LAS GRANJAS						
Granja evaluada	Razas					
	Alpino-Francés	Boer	Cruza	Nubia	Saanen	Toggenburg
Granja 1	X	X	X		X	X
Granja 2	X	X	X	X	X	X
Granja 3	X	X	X			X
Granja 4						X
Granja 5					X	
Granja 6	X	X			X	
Granja 7	X				X	X
Granja 8	X				X	

5.3. Efecto de la edad

Se encontró que existe un efecto significativo de la edad ($p < 0.005$) sobre la seroprevalencia, indicando una menor probabilidad de obtener un resultado negativo a mayor edad del animal (Figura 8). La estadística descriptiva muestra una disminución en el número de animales seronegativos conforme aumenta la edad (Figura 9).

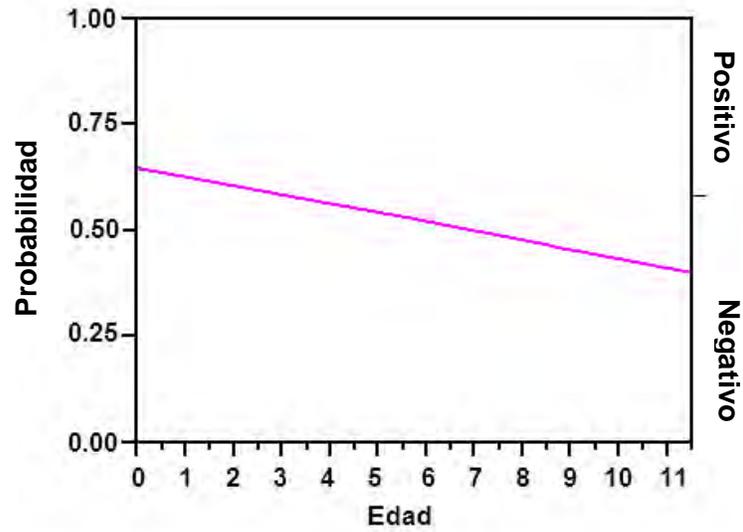


Figura 8. Probabilidad estimada de que un animal tenga un resultado positivo o negativo de acuerdo a la edad; $p < 0.01$.

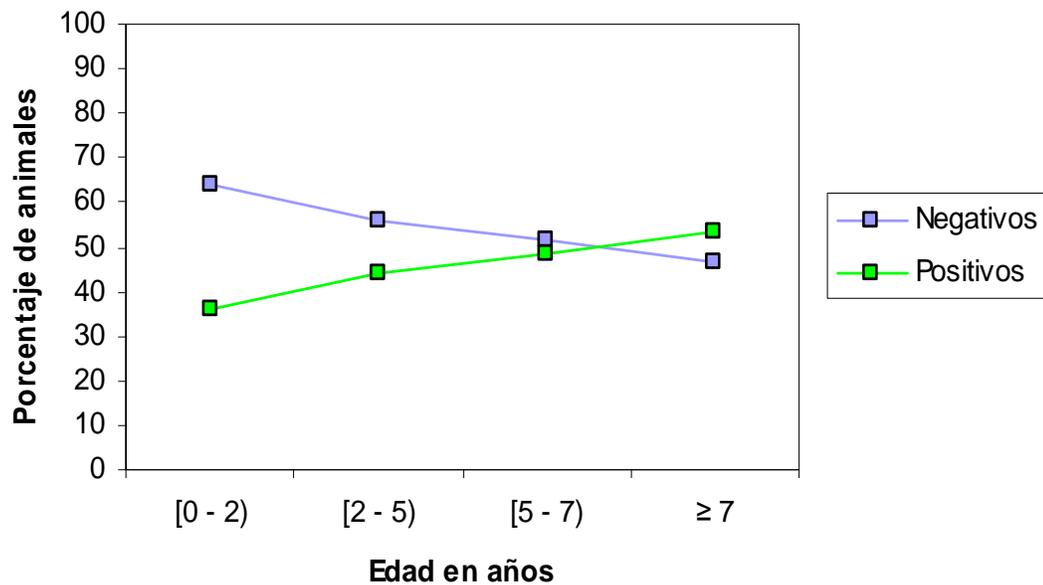


Figura 9. Porcentaje de animales negativos y positivos según la edad. Los grupos de edad fueron establecidos y modificados a partir del estudio de Nord *et al.*¹⁷ Animales con rango de edad de [0-2): $n = 416$; animales con rango de edad de [2-5): $n = 457$; animales con rango de edad de [5-7): $n = 78$; animales con rango de edad ≥ 7 : $n = 64$.

5.4. Efecto de la procedencia

En este caso se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) indicando que el resultado de SP se ve influenciado por la procedencia del animal, ya sea importado o nacional; en este caso los animales descendientes de importados, los animales mestizos y sus descendientes, se agrupan dentro de la categoría nacional. La SP en animales importados fue de un 6.25% contra un 40.07% determinado en los animales considerados como nacionales (Figura 10).

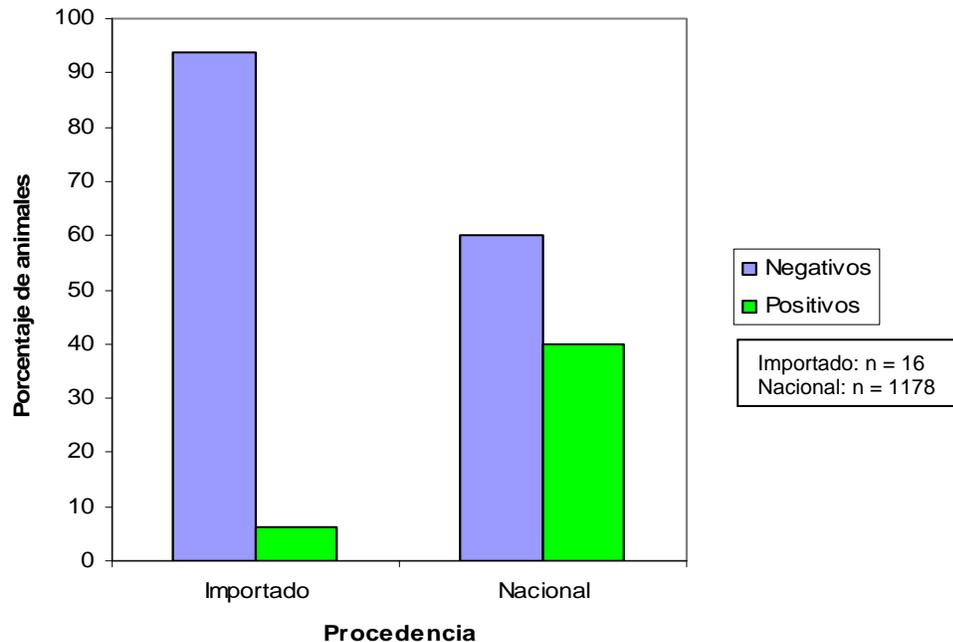


Figura 10. Porcentaje de animales negativos y positivos según su procedencia.

5.5. Efecto sobre la producción láctea

En el análisis estadístico descriptivo se observó que los valores obtenidos presentan una distribución bimodal, lo que indicaría que existe la posibilidad de que se estén muestreando dos o más poblaciones;⁹⁸ esto se ve representado en la Figura 11, donde se muestra la cantidad de hembras caprinas evaluadas por cada rango de producción láctea, la unidad es en kg/lactación. En la Figura 12 se observa el porcentaje de hembras seropositivas dentro de cada uno de los rangos de producción láctea, la unidad es en kg/lactación. Mediante el análisis logístico se determinó que existe una variación significativa ($p < 0.01$) entre la producción de leche de hembras caprinas negativas y positivas. Sin embargo, los valores se encuentran confundidos con la raza de las hembras caprinas y la granja a la que pertenecen.

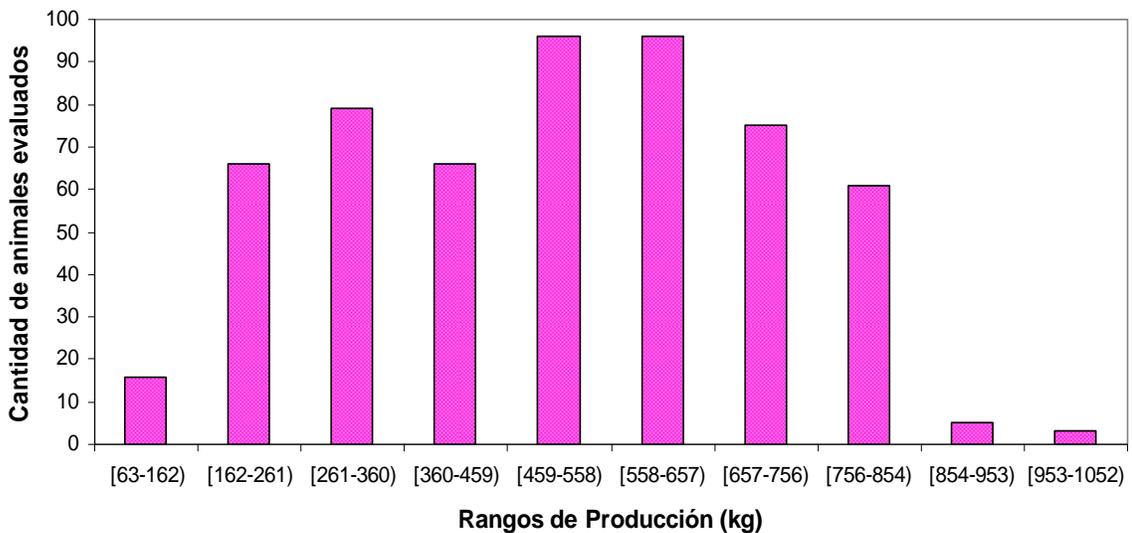


Figura 11. Cantidad de animales por rango de producción láctea, la unidad es en kg/lactación. Animales muestreados: $n = 563$.

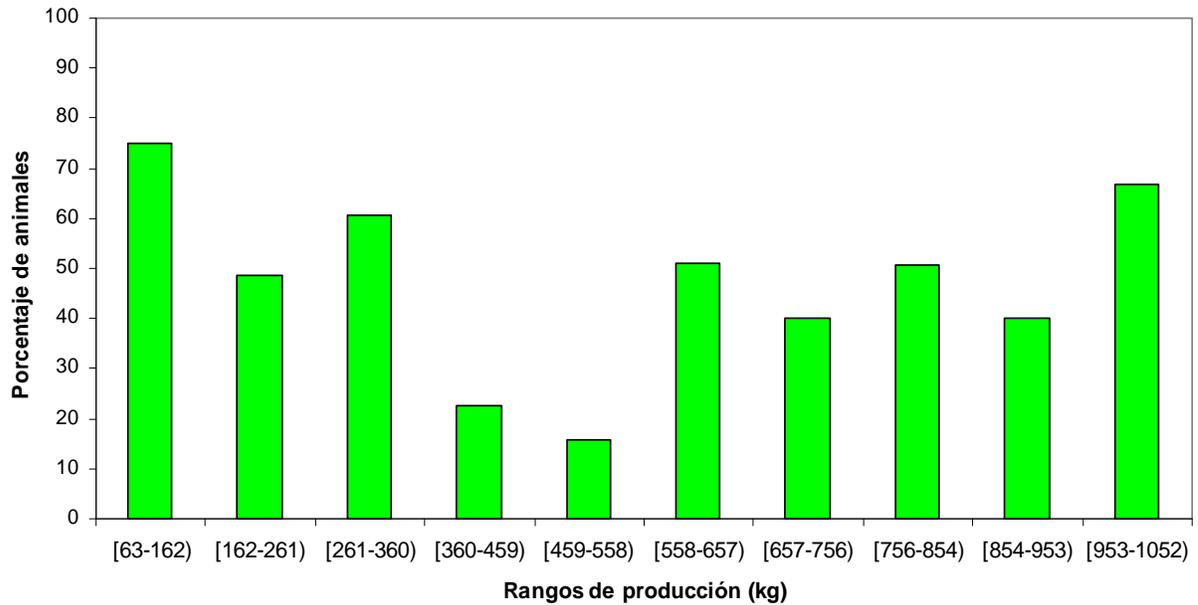


Figura 12. Porcentaje de animales positivos por rango de producción láctea, la unidad es en kg/lactación. Animales positivos: n = 236; animales con producción [63-162): n = 12; animales con producción [162-261): n = 32; animales con producción [261-360): n = 48; animales con producción [360-459): n = 15; animales con producción [459-558): n = 15; animales con producción [558-657): n = 49; animales con producción [657-756): n = 30; animales con producción [756-854): n = 31; animales con producción [854-953): n = 2; animales con producción [953-1052): n = 2.

Además de los valores analizados se obtuvo información sobre las prácticas de manejo utilizadas en las granjas evaluadas que pueden ser consideradas dentro de los métodos de control y prevención de la enfermedad y/o repercutir en los resultados obtenidos (Cuadro 10).

Cuadro 10

**PRÁCTICAS DE MANEJO REALIZADAS
EN LAS GRANJAS EVALUADAS**

Granja evaluada	Práctica de Manejo*								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Granja 1	X			X		X		X	
Granja 2	X			X				X	X
Granja 3		X			X			X	
Granja 4	X			X				X	
Granja 5	X	X	X	X	X	X		X	X
Granja 6				X				X	
Granja 7	X	X	X	X	X	X		X	X
Granja 8				X	X			X	X

*Prácticas de manejo realizadas como medidas de prevención y control en las granjas evaluadas. A: Monitoreo serológico constante de todos los animales de la granja; B: Eliminación de animales positivos a AEC; C: Aislamiento de animales positivos a AEC en instalaciones diferentes; D: Lactancia artificial; E: Control de ingreso de animales importados o de otras granjas del país; F: Uso de la "Línea de ordeño"; G: Separación del equipo y material usado para los grupos de animales infectados y no infectados; H: Tránsito interestatal en sus diferentes variaciones; I: Importación de sementales y hembras de reemplazo.

6. DISCUSIÓN

La seroprevalencia (SP) detectada de la Artritis-Encefalitis Caprina (AEC) en las granjas evaluadas dentro de este estudio (39.55%) se encuentra por arriba del porcentaje reportado por Nazara *et al.* en 1983 en los estados de Querétaro y Guanajuato (0% y 6% respectivamente),^{6,14} sugiriendo que la enfermedad continúa distribuyéndose dentro del territorio mexicano a través de la importación de animales procedentes de países afectados, como lo menciona Martínez *et al.*³⁵

A pesar de existir una SP considerable de la enfermedad, en general, las granjas evaluadas muestran un comportamiento heterogéneo a causa de dos razones posibles; una de ellas es que existe una gran diferencia entre el número de animales evaluados en cada granja, es decir el tamaño de muestra varía, teniendo granjas en las que se obtuvieron pocas muestras (30 para la Granja 5) hasta granjas en la que todos los animales fueron evaluados y además se posee un alto número de caprinos (333 para la Granja 2). Otra de las causas por las que se puede dar la variación de la SP, es que en cada una de las granjas se realizan diferentes manejos o prácticas generales de control de la enfermedad, por ejemplo, en la Granja 3 se elimina a la totalidad de los animales reportados como positivos, siendo éste el único manejo preventivo; en las demás granjas, no se elimina totalmente a los animales con resultado positivo, pero esta práctica de manejo se complementa con otras como lo son aislamiento en grupos de animales positivos y negativos (Granjas 2, 5 y 7), monitoreo serológico constante de la

enfermedad (Granjas 1, 2, 4 y 7), separación de los cabritos de madres positivas y negativas acompañado por el uso de lactancia artificial (todas excepto la Granja 3), la realización de la “línea de ordeño” (Granjas 1, 5 y 7); así como la importación de animales (Granjas 2, 5, 7 y 8). Un manejo que no es realizado en ninguna granja, es la separación en dos paquetes del equipo utilizado (tatuadores, instrumental, material de curación, etc.), para el grupo de animales positivos y el grupo de animales negativos, siendo esto posiblemente una fuente constante de infección dentro de las granjas evaluadas, como lo mencionan Rowe *et al.*³⁵ La combinación de varias prácticas de manejo, según Peterhans *et al.* y Smith *et al.* favorecerá la disminución de la prevalencia de la enfermedad en las granjas;^{15,64} dependiendo del tipo de manejo utilizado y su combinación, se tendrá un avance mayor o menor en la baja del número de animales infectados, así como lo menciona Rowe *et al.* y Radostits *et al.* para la implementación de la lactancia artificial acompañada de la separación de animales y el muestreo serológico constante.^{46,55}

La diferencia significativa encontrada en el análisis del efecto del sexo puede ser causado por: a) el número de animales muestreados para cada sexo, siendo menor la cantidad de machos evaluados; b) los valores obtenidos en la Granja 7. En este último caso es más probable que las hembras presenten anticuerpos contra el VAEC que los sementales, contrastando con los resultados obtenidos por Rowe *et al.*⁵⁵ Para el caso de esta granja en particular los resultados con base en el sexo del animal están influenciados a su vez por la procedencia de éstos; posiblemente por dos razones, la primera de ellas es que la diseminación de la enfermedad dentro de las hembras caprinas puede deberse a que el uso de la

lactancia artificial con medidas dirigidas hacia el control de la AEC es de reciente aplicación en la granja, favoreciendo la principal vía de transmisión que es a través del consumo de calostro y leche de hembras infectadas;^{1,2,15,36,34,62} la segunda razón se abarca más adelante, dentro de la discusión del efecto de la procedencia.

El efecto significativo de la raza del animal puede ser por dos situaciones: una es que la mayoría de los animales evaluados pertenecen a las razas encontradas como las más afectadas (Alpino-Francés, Toggenburg y Saanen),^{1,11,12,30} la segunda es que las granjas que realizan habitualmente la importación de animales únicamente poseen estas razas, como lo es el caso de las Granjas 5, 7 y 8. La presencia de la enfermedad en las otras razas probablemente sea a causa de una transmisión de tipo horizontal ya que no se realizan manejos adecuados de separación de los animales, favoreciendo situaciones de contacto estrecho y prolongado entre los animales positivos y negativos, como lo menciona Cunha *et al.* y Nord *et al.*,^{2,17} otra razón, aplicable a todas las razas evaluadas, pudiera ser la susceptibilidad individual o racial de los animales como lo indica Dolf *et al.* y Ruff *et al.*^{48,49}

En el análisis del efecto de la edad, la detección de un mayor número de animales positivos a partir de los 5 años de edad, coincide con la información proporcionada por Nord *et al.*¹⁷ En este caso el factor principal es el período de latencia prolongado dado en la patogenia de la enfermedad, esto se traduce en que mientras más edad tenga un animal, mayor oportunidad ha tenido para seroconvertir, hablando en términos de tiempo.^{11,34} Como las granjas evaluadas no observan una SP de la enfermedad severa, es factible encontrar aún una baja cantidad de animales jóvenes infectados como lo indica Peterhans *et al.*¹⁵

En cuanto al efecto de la procedencia, una mayor SP de la enfermedad en animales mestizos puede deberse a que la mayoría de las granjas realizan como prácticas de manejo rutinario, el préstamo o “rotación” y el intercambio o venta de los sementales entre las mismas granjas evaluadas u otras ubicadas dentro de la región; Martínez *et al.* sugieren que el tránsito de animales entre las granjas vecinas, por lo general de aquéllas que tienen capacidad de costear una importación hacia otras con menos recursos económicos, favorece la diseminación de la enfermedad sobre grupos de animales susceptibles.³⁵ En la Granja 3 se utiliza además el pastoreo fuera de las instalaciones generales, favoreciendo el contacto con animales de otras granjas del lugar y que realizan el pastoreo en agostaderos naturales; Peterhans *et al.* menciona que se debe prestar atención a esta situación, ya que puede ser una causa importante de diseminación de la enfermedad hacia otros rebaños.¹⁵ En cuanto a la SP en los animales importados, los resultados de la Granja 7 influyen en la diferencia significativa encontrada, ya que esta granja es la única en la que se evaluaron animales importados. En dicha granja se conservan pocos machos de los nacidos en ella y se realiza la importación de un número considerable de sementales provenientes de granjas con certificado de “Libre de la Enfermedad” localizadas en E.U.A., haciendo posible que se presente sólo un macho importado positivo. La requisición de este certificado es una herramienta básica en los programas de control y erradicación como lo sugiere Nazara *et al.*,⁶ sin embargo, en años anteriores los sementales importados no contaban con él, por lo que de esta manera pudo haberse diseminado la enfermedad dentro de la granja. La importación de sementales con un certificado oficial, no impide la entrada de la enfermedad a la granja, tanto

porque puede darse una seroconversión tardía,^{11,34} como por el contacto con otros animales durante el traslado, favoreciendo la transmisión por secreciones respiratorias y urogenitales.^{11,15,25,34,44,60} Es posible que alguna de estas dos situaciones sea la causa de que uno de los sementales importados y con certificado de “Libre de la Enfermedad” resultara positivo a la enfermedad. Al determinarse la presencia de animales mestizos positivos y animales importados negativos en su mayoría, se coincide con Torres-Acosta *et al.* y Martínez *et al.*,^{16,35} sugiriendo que es necesario aplicar programas de control de la AEC donde se establezca el monitoreo de los animales (sementales o vientres), semen y embriones que se importan o movilizan dentro del territorio mexicano.

Los resultados en la variación de la producción de leche están influenciados de manera inherente por la raza y la edad del animal; en este caso, el rancho al que pertenece el animal también influye de manera significativa observándose que en los ranchos 2, 5 y 8 existe una mayor probabilidad de que exista alguna hembra caprina con una alta producción de leche y que tenga un resultado positivo a Artritis-Encefalitis Caprina, sin olvidar el efecto de la raza y la edad.

7. CONCLUSIONES

La seroprevalencia de la Artritis-Encefalitis Caprina en las granjas evaluadas fue de un 39.55%, confirmándose un incremento constante de la enfermedad desde 1983 a la fecha.

La presencia de la enfermedad se ha extendido en animales mestizos que tienen contacto con los importados.

La seroprevalencia de la enfermedad se ve influenciada por la edad y el manejo de los animales, éste último influirá a su vez sobre los valores más frecuentemente observados de raza, sexo y procedencia en los animales positivos. No se pudo determinar la asociación entre la producción láctea y la seroprevalencia de la enfermedad por lo que se considera debe realizarse un estudio orientado, utilizando animales provenientes de una sola granja, de la misma raza y con un número igual de lactaciones y crías.

8. SUGERENCIAS

Con el objetivo de que la prevención y el control de la Artritis-Encefalitis Caprina en México sean satisfactorios debe buscarse que su aplicación sea correcta y acertada, por lo que a continuación se enlistan varias sugerencias.

- a) Se recomienda ampliamente la utilización de registros generales, de producción y reproductivos (de progenie) ya que es una herramienta básica que permite conocer los resultados obtenidos tanto del manejo general de la granja como de los programas de prevención y control aplicados.
- b) En el muestreo rutinario de los animales se considera necesario establecer un protocolo de “obtención y procesamiento de muestras”, con el objetivo de evitar resultados erróneos de prevalencia de la enfermedad.
- c) Una vez detectada la enfermedad en un rebaño, las medidas de prevención y control deberán aplicarse continua y minuciosamente, corrigiendo de manera oportuna e inmediata los errores en su aplicación y tomando en cuenta a todos los animales de la granja afectada.
- d) Para la separación de animales como práctica de manejo de control, el estado de infección de un animal no deberá ser subestimado o sobrestimado, la razón de esto son las situaciones de seroconversión tardía que pueden darse en el rebaño a causa de la patogenia de la enfermedad.

- e) El reporte oportuno de los animales detectados positivos, ante las autoridades correspondientes, fundamentará la oficialización de los programas de prevención y control de la Artritis-Encefalitis Caprina asegurando su aplicación en los sistemas de producción del país; principalmente en aquéllos cuyo objetivo es la producción lechera, por ser los que generalmente importan material genético al contar con recursos económicos suficientes y además, realizan el intercambio, préstamo y venta de animales como pie de cría con granjas cercanas pero de menor capacidad económica y productiva.

9. REFERENCIAS

1. International Veterinary Information Service [homepage on the Internet] USA: IVIS, Ithaca, NY [updated 2005 Jul; cited 2007 Dic 17] A concise review of veterinary virology. [about 5 screens] Available from: <http://www.ivis.org/advanced/carter/Part2Chap15/chapter.asp?LA=1>
2. Cunha AKC, Soares R, Da Silva MFT. Lentivírus de pequenos ruminantes (CAEV e Maedi-Visna): revisão e perspectivas. *Pesq. Vet. Bras.* 2001;21(3):87-97.
3. Lara SH, Birgel Jr. EH, Reischak D, Moojen AC, Gregory L, Oliveira JFC, *et al.* Identificação imuno-sorológica de anticorpos anti-vírus da artrite-encefalite dos caprinos: comparação das técnicas de imunodifusão em gel de ágar, ensaio imunoenzimático e imunofluorescência indireta. *Arq. Inst. Biol.* 2002;69(4):1-5.
4. Knowles DP, Evermann JF, Shropshire C, VanderSchalie J, Bradway D. Evaluation of agar gel immunodiffusion serology using caprine and ovine lentiviral antigens for detection of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Clin. Microbiol.* 1994;32(1):243-245.
5. Trigo JF. La artritis-encefalitis caprina. *Ciencia Veterinaria.* 1991;5:49-66.
6. Nazara SJ, Trigo FJ, Suberbie E, Madrigal V. Estudio serológico de la artritis-encefalitis caprina en México. *Tec Pec. Méx.* 1985;48:98-101.
7. Universidad de Belgrano [homepage on the Internet] Argentina: Publicaciones de la Universidad de Belgrano, Argentina, 2006 [updated 2005; cited 2007 Dic 17] Raudí ML. Capacidad de unión al ARN genómico viral de mutantes de la proteína nucleocápside del virus de inmunodeficiencia de felinos (tesina de grado). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. 2005. [about 3 screens] Available from: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones/default.htm>.
8. Castro RS, Leite RC, Resende EM, Martins A, Gouveia AMG. Isolamento e identificação pela imunofluorescência direta e reação em cadeia de polimerase do vírus da artrite-encefalite caprina. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Brasil.* 1999;51(3):235-240.
9. Tesoro EC, Hernández RG, Martínez AR, Ramírez HA, Trujillo MEO, Kretschmer RS, *et al.* Detección de anticuerpos contra artritis-encefalitis caprina (AEC) mediante inmunoelectrotransferencia. *Vet. Méx.* 2003;34(2):119-127.
10. Callapiña EE, Rivera HG. Seroprevalencia de artritis-encefalitis viral caprina en el noroeste de la provincia de Yauyos, Lima. *Rev. Invest. Vet. Perú.* 2002;13(1):87-90.

11. Pinheiro RR, Guimarães AMG, Fernández FSA. Prevalência da infecção pelo vírus da artrite encefalite caprina no estado do Ceará, Brasil. *Ciência Rural*. 2001;31(3):449-454.
12. George ME, Jiménez C, Villalobos P. Estudio seroepidemiológico de la artritis-encefalitis caprina en Costa Rica. *Ciencias Veterinarias*. 1994;17(1-2):15-24.
13. Adams DS, Oliver RE, Ameghino D, De Martini JC, VelWocrd DW. Global survey of serological evidence of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Vet. Rec*. 1984;115:493-495.
14. Nazara SJ, Trigo FJ, Suberbie E, Madrigal V. Estudio clínico patológico de la artritis-encefalitis caprina en México. *Vet. Méx*. 1985;16(2):91-100.
15. Peterhans E, Greenland T, Badiola J Harkiss G, Bertoni G, Amorena B, *et al*. Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (LVPRs) infection and eradication schemes. *Vet. Res*. 2004;35:257-274.
16. Torres-Acosta FJ, Gutiérrez-Ruiz EJ, Butler V, Schmidt A, Evans J, Babington J, *et al*. Serological survey of caprine arthritis-encephalitis virus in 83 goats herds of Yucatan, Mexico. *Small Rumin. Res*. 2003;49(2):207-211.
17. Nord K, Rimstad E, Storset AK, Loken T. Prevalence of antibodies against caprine arthritis-encephalitis virus in goat herds in Norway. *Small Rumin. Res*. 1998;28:115-121.
18. Lima PP, Rocha MA, Stancek D, Gouveia AMG, Oliveira GDR. Virus da artrite encefalite caprina: isolamento e caracterização de parte do gene gag. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Brasil*, 2004;56(2):135-142.
19. Herrmann LM, Cheevers WP, McGuire T, Scott DA, Hutton MM, Gavin WG, *et al*. Competitive-inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus: diagnostic tool for successful eradication. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. 2003;10(2):267-271.
20. Reddy PG, Sapp WJ, Heneine W. Detection of caprine arthritis-encephalitis virus by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol*. 1993;31(11):3042-3043.
21. Castro RS, Leite RC, De Azevedo EO, Resende EM, Gouveia AMG. Seroconversion and seroreactivity patterns of dairy goats naturally exposed to caprine arthritis-encephalitis virus in Brazil. *Ciência Rural*. 2002;32(4):603-607.
22. Robles CA, Layana JA, Cabrera RF, Raffo F, Cutlip R. Estudio serológico retrospectivo de maedi (neumonía progresiva) en ovinos y de artritis-encefalitis caprina en caprinos de Patagonia, Argentina. *Rev. Med. Vet. (B Aires)*. 2003;84(3):96-99.
23. Robles CA, Lanari MR, Pérez-Centeno M, Domingo E. Relevamiento de brucelosis y artritis-encefalitis en caprinos criollos de la provincia de Neuquén. *Vet. Arg*. 1999;16(160):740-746.

24. Organisation Mondiale de la Santé Animale [homepage on the Internet]. Paris: OIE 2006 [updated 2008; cited 2008 Apr 27] World Animal Health Situation. [about 3 screens] Available from: http://www.oie.int/eng/info/en_infold.htm/e1d5
25. Test MD, De la Concha-Bermejillo A, Espinosa LEL, Rubio EL, Setién AA. Isolation of caprine arthritis encephalitis virus from goats in Mexico. *Can. J. Vet. Res.* 1999;63:212-215.
26. Nazara SJ, Trigo FJ, Suberbie E, Madrigal V. Informe preliminar sobre la seroprevalencia de la artritis-encefalitis caprina en México. *Memorias de la Reunión de Investigación Pecuaria en México*; 1983; México, D.F. Centro Médico Nacional, 1983;550-552.
27. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica [homepage on the Internet] México: Eventos y Noticias del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica [updated 2003; cited 2007 Dic 17] Salazar-Olivo L, Rangel C, Flores N, López-Revilla R. La artritis-encefalitis caprina: amenaza la caprinocultura potosina. 2003. [about 4 screens] Available from: http://www.ipicyt.edu.mx/eipicyt/eventosy_noticias/pulso_diciembre_03.pdf.
28. Reséndiz-Martínez R, Barreto-Argilagos G, Campal-Espinosa A, Cornejo-Flores EK, Villarreal-EspinoBarros OA, Aguilar-Setién A. Estudio clínico y serológico de la artritis encefalitis caprina en el estado de Puebla, México. *Rev. Prod. Anim.* 2002;14(2):53-55.
29. Organisation Mondiale de la Santé Animale [homepage on the Internet]. Paris: OIE 2006 [updated 2006 Nov 09; cited 2007 Nov 17] Handistatus II: Situación zoonosaria plurianual de México. [about 3 screens] Available from: http://www.oie.int/esp/info/es_infold.htm?e1d5
30. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación [homepage on the Internet] México: SAGARPA 2006 [updated 2006 Sept; cited 2007 Nov 17] Servicio Nacional de Sanidad Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Vigilancia Epidemiológica. Situación zoonosaria de México respecto a las enfermedades de las listas A, B, y C de la OIE. [about 4 screens] Available from: http://senasicaw.senasica.sagarpa.gob.mx/portal/html/salud_animal/vigilancia_epidemiologica/vigilancia_epidemiologica.html
31. Leyva GVH, Martínez RHA, González RMG, Cornejo CMA, Rosales ME, Garrido FG, *et al.* Identificación del virus de la artritis-encefalitis caprina mediante el estudio histopatológico, inmunohistoquímico y ultraestructural, en tejidos de cabras seropositivas en México. *Rev. Lat.-Amer. Microbiol.* 1998;40:33-38.
32. Cuellar-Ordaz JA. Reglamentación en materia sanitaria en caprinos de México. *Memorias de la XV Reunión Nacional sobre Caprinocultura*; 2000; México. Mérida, 2000;24-35.
33. Rutkoski JK, Werenicz R, Reischak D, Wendelstein AC, Mojen V, Ravazzolo AP. Detecção da infecção pelo vírus da artrite-encefalite caprina:

- imunodifusão em ágar e reação em cadeia da polimerase com “primers” degenerados. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Brasil.* 2001;53(6):635-640.
34. Blaklaws BA, Barriatua E, Torsteindottir S, Watt NJ, De Andres D, Klein D, *et al.* Transmission of small ruminant lentiviruses. *Vet. Microbiol.* 2004;101(3):199-208.
 35. Martínez HA, Ramírez H, Tórtora J, Aguilar A, Garrido GI, Montaraz JA. Efecto del virus de la artritis-encefalitis caprina en el aparato reproductor de machos caprinos. *Vet. Méx.* 2005;36(2):159-176.
 36. Matthews JP. Enfermedades de la cabra. Trad. Jaime Esaín Escobar. 2^a ed. Ed. Acribia, S.A., España, 2002.
 37. Cork LC. Pathology and epidemiology of lentiviral infection in goats. In: Petursson G, editors. *Maedi-Visna and related diseases.* USA:Kluwer-Academic Publishers, 1990:119-127.
 38. Nord K, Løken T, Orten Å. Control of caprine arthritis-encephalitis virus infection in three norwegian goat herds. *Small Rumin. Res.* 1998;28(2):109-114.
 39. Castro RS, Greenland T, Leite RC, Gouveia AMG, Mornex JF, Cordier G. Conserved sequence motifs involving the tat reading frame of brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and visna-maedi virus. *J. Gen Virol.* 1999;80:1583-1589.
 40. Pasick J. Use of a recombinant maedi-visna virus protein ELISA for the serologic diagnostic of lentivirus infections in small ruminants. *Can. J. Vet. Res.* 1998;62:307-310.
 41. Shah C, Huder JB, Böni J, Schönmann M, Mülherr J, Lutz H, *et al.* Direct evidence for natural transmission of small-ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *J. Virol.* 2004;78(14):7518-7522.
 42. Özyörük F, Cheevers WP, Hullinger GA., McGuire T, Hutton M, Knowles DP. Monoclonal antibodies to conformational epitopes of the surface glycoprotein of the caprine arthritis-encephalitis virus: potential application to competitive-inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibodies in goat sera. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001;8(1):44-51.
 43. Lewis, B. *Genes VII.* Oxford University, Oxford 2000;26-27.
 44. Rowe JD, East NE. Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1997;13(1):35-53.
 45. Greenwood PL. Effects of caprine arthritis-encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia. *Prev. Vet. Med.* 1995;22:71-87.
 46. Radostits OM, Hinchcliff KW, Gay CC, Blood DC. *Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, caprino y equino.* Vol. 2. 9^a ed. Mc Graw-Hill – Interamericana. México. 2002.

47. Daltabuit TM. Aislamiento del virus de artritis-encefalitis caprina a partir de cabras seropositivas y estandarización de una técnica de PCR para su diagnóstico. (tesis de licenciatura) D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2001.
48. Dolf G, Ruff G. A DNA fingerprinting band associated with the susceptibility to CAE virus-induced arthritis in goats. *Br. Vet. J.* 1994;150:349-353.
49. Ruff G, Lazary S. Evidence for linkage between the caprine leucocyte antigen (CLA) system and susceptibility to CAE virus-induced arthritis in goats. *Immunogenetics.* 1988;28:303-309.
50. De la Concha-Bermejillo A, Brodie SJ, Magnus-Corral S, Bowen A, DeMartini JC. Pathologic and serologic responses of isogeneic twin lambs to phenotypically distinct lentiviruses. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Human Retrovirol.* 1995;8:116-123.
51. Nord K, Ådnøy T. Effects of infection by caprine arthritis-encephalitis virus on milk production goats. *J. Dairy Sci.* 1997;80:2391-2397.
52. Lerondelle C, Greenland T, Jane M, Mornex JF. Infection of lactating goats by mammary instillation of cell-borne caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Dairy Sci.* 1995;78:850-855.
53. Martin SW, Meek AH, Willberg P. *Epidemiología Veterinaria. Principios y métodos.* España: Ed. Acribia, S.A., 1997.
54. Leite BLS, Modolo JR, Padovani CR, Stachissini AVM, De Castro RS, Simões LB. Avaliação da taxa de ocorrência da artrite-encefalite caprina a vírus pelas regionais do Escritório de Defesa Agropecuária do estado de São Paulo, Brasil, e seu mapeamento por meio de sistema de informações geográficas. *Arq. Inst. Biol.* 2004;71(1):21-26.
55. Rowe JD, East NE, Thurmond NC, Franti CE, Pedersen NC. Cohort study of natural transmission and two methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats on a California dairy. *Am. J. Vet. Res.* 1992;53(12):2386-2395.
56. Travassos CE, Benoît C, Valas S, Da Silva AG, Perrin G. Caprine arthritis-encephalitis virus in semen of naturally infected bucks. *Small Rumin. Res.* 1999;32:101-106.
57. Bertoni G, Hertig C, Zanho ML, Vogt HR, Dufour S, Cordano P, *et al.* B-cell epitopes of the envelope glycoprotein of caprine arthritis-encephalitis virus and antibody virus response in infected goats. *J. Gen. Virol.* 2000;81:2929-2940.
58. East NE, Rave SD, Dahlberg JE, Theilen GH, Pederson NC. Modes of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Small Rumin. Res.* 1993;10:251-262.
59. Heckert RA., McNab WB, Richardson SM, Briscoe MR. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to caprine

- arthritis-encephalitis virus in goat serum. *Can. J. Vet. Res.* 1992;56(3):237-241.
60. Guedes MI, Souza JCA, Gouveia AMG. Infecção experimental em cabritos pelo vírus da artrite encefalite. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2001;53(1):15-20.
 61. Ponce GG. Relación entre la prueba del índice clínico y la prueba de inmunodifusión en gel agar utilizadas en el diagnóstico de la AEC. (tesis de licenciatura) D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México, 1997.
 62. Lara MCCSH, Birgel Jr EH, Fernandes MA, Birgel EH. Infecção experimental do vírus da artrite-encefalite dos caprinos em cabritos. *Arq. Inst. Biol.* 2003;70(1):51-54.
 63. Washburn KE, Streeter RN, Saliki JT, Lehenbauer TW. The use of phenothiazine dyes to inactivate bovine viral diarrhea virus in goat colostrum. *Can. J. Vet. Res.* 2004;68:105-111.
 64. Smith MC, Sherman DM. *Goat Medicine.* Lea and Febiger. USA. 1994.
 65. García CCG. Estudio de la prevalencia de artritis-encefalitis caprina en 3 rebaños mexicanos y exploración de los factores de riesgo asociados (tesis de maestría). D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2000.
 66. Martínez RHA. La artritis-encefalitis caprina, peligro latente para México. Cuautitlán, Estado de México: UNAM. Comunidad, Órgano Informativo de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 2006;19(13):20-21.
 67. Lara SH, Birgel-Junior EH, Birgel EH. Possibility of vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis virus in neonate kids. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2005;57(4):553-555.
 68. Adams DS, Klevjer-Anderson P, Carlson JL, McGuire TC, Gorham JR. Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis virus. *Am. J. Vet. Res.* 1983;44:1670-1675.
 69. Pugh DG. *Sheep and goat medicine.* Saunders Company. USA. 2002.
 70. Lamara A, Fieni F, Mselli-Lakhal L, Tainturier D, Chebloune Y. Epithelial cells from goat oviduct are highly permissive for productive infection with caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Virus Res.* 2002;89:69-77.
 71. DeNoon D, (AW) Conference Coverage (NCVDG): Goat virus may protect against HIV. *AEGIS, Aids weekly plus,* 1997, junio 2.
 72. Lechner F, Machado J, Bertoni G, Seow HF, Dobbelaere DAE, Peterhans E. Caprine arthritis encephalitis virus dysregulates the expression of cytokines in macrophages. *J. Virol.* 1997;71(10):7488-7497.
 73. Gendelman HE, Narayan O, Molineaux S, Clements JE, Ghotbi Z. Slow persistent replication of lentiviruses: role of tissue macrophages and macrophage precursors in bone marrow. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985;82:7086-7090.

74. Zink MC, Narayan O. Lentivirus-induced interferon inhibits maturation and proliferation of monocytes and restricts the replication of caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Virol.* 1989;63(6):2578-2584.
75. Gendelman HE, Narayan O, Kennedy-Stoskopf S, Kennedy PGE, Ghotbi Z, Clements JE. Tropism of sheep lentivirus for monocytes: susceptibility to infection and virus gene expression increase during maturation of monocytes to macrophages. *J. Virol.* 1986;58(1):67-74.
76. Narayan O, Kennedy-Stoskopf S, Sheffer D, Griffin DE, Clements JE. Activation of caprine arthritis-encephalitis virus expression during maturation of monocytes to macrophages. *Infect. Immun.* 1983;41(1):67-73.
77. Sharmila C, Williams JW, Reddy PG. Effect of caprine arthritis-encephalitis virus infection on expression of interleukin-16 in goats. *Am. J. Vet. Res.* 2002;63(10):1418-1422.
78. Werling D, Langhans W, Geary N. Caprine arthritis encephalitis virus infection changes caprine blood monocyte responsiveness to lipopolysaccharide stimulation in vitro. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1994;43:401-411.
79. Lichtensteiger CA, Cheevers WP, Davis WC. CD8+ cytotoxic T lymphocytes against antigenic variants of caprine arthritis-encephalitis virus. *J. Gen. Virol.* 1993;74:2111-2116.
80. Roitt IM, Delves PJ. *Inmunología. Fundamentos.* 10ª ed. Argentina: Ed. Médica Panamericana, 2003.
81. Blacklaws BA, Bird P, Allen D, McConnell I. Circulating cytotoxic T lymphocyte precursors in maedi-visna virus-infected sheep. *J. Gen. Virol.* 1994;75:1589-1596.
82. Reyburn HT, Roy DJ, Blacklaws BA, Sargan DR, Watt NJ, McConnell I. Characteristics of the T cell-mediated immune response to Maedi-visna virus. *Virology.* 1992;191:1009-1012.
83. Lugo LB. Estudio de la frecuencia de asociación entre los factores de riesgo consumo de calostro y leche contaminadas con el virus de la AEC y la seroconversión en cabritos alimentados en lactancia artificial. (tesis de licenciatura) D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2000.
84. George ME, Jiménez C. Aislamiento y caracterización del virus de la artritis-encefalitis caprina en Costa Rica. *Ciencias Veterinarias.* 1994;17(1-2):1-14.
85. Bertoni G, Zahno ML, Zanoni R, Vogt HR, Peterhans E, Ruff G, *et al.* Antibody reactivity to the immunodominant epitopes of the caprine arthritis-encephalitis virus gp38 transmembrane protein associates with the development of arthritis. *J. Virol.* 1994;68(11):7139-7147.
86. Cheevers WP, McGuire TC, Norton LK, Cordery-Cotter R, Knowles DP. Failure of neutralizing antibody to regulate CAE Lentivirus expression in vivo. *Virology.* 1993;196:835-839.

87. De Andrés D, Klein D, Watt NJ, Berriatua E, Torsteinsdottir S, Blacklaws BA, *et al.* Diagnostic test for small ruminant lentiviruses. *Vet. Microbiol.* 2005;107:49-62.
88. Lara SH, Birgel-Junior EH, Gregory L, Birgel EH. Clinical features of caprine arthritis-encephalitis infections. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2005;57(6):737-740.
89. Martínez-Navalón B, Peris-Ribera C, Roche Julian ML, Caballero Galván C. Efecto del virus de la artritis-encefalitis caprina sobre la producción y composición de la leche en cabras murciano-granadinas. Available from: http://www.capraispana.com/enfermedades/cae/efecto_artritis_encefalitis.htm
90. Saman E, Van Eynde G, Lujan L, Extramiana B, Harkiss G, Tolari F, *et al.* A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999;6(5):734-740.
91. Rimstad E, East NE, Torten M, Higgins J, DeRock E, Pedersen NC. Delayed seroconversion following naturally acquired caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats. *Am. J. Vet. Res.* 1993;54(11):1858-1862.
92. Castro RS, Leite RC, Resende EM, Gouveia AMG. A labelled avidin-biotin ELISA to detect antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus in goats' sera. *Vet. Res. Comm.* 1999;23:515-522.
93. Cortez-Moreira M, Oelemann WMR, Lilenbaum W. Comparison of serological methods for the diagnostic of caprine arthritis-encephalitis (CAE) in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz. J. Microbiol.* 2005;36(1):48-50.
94. Organisation Mondiale de la Santé Animale [homepage on the Internet]. Paris: OIE 2006 [updated 2006 Nov 09; cited 2007 Nov 17] Lista de datos por enfermedad. [about 3 screens] Available from: http://www.oie.int/esp/maladies/es_alpha.htm.
95. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SSA. Manual de técnicas de modernas en inmunología. Teoría y práctica. México: SSA, OPS, 2000.
96. Ryan DP, Greenwood PL, Nicholls PJ. Effect of caprine arthritis-encephalitis virus infection on milk cell count and N-acetyl- β -glucosaminidase activity in dairy goats. *J. Dairy Res.* 1993;60:299-306.
97. Paape MJ, Capuco AV. Cellular defense mechanisms in the udder and lactation of goats. *J. Anim. Sci.* 1997;75:556-565.
98. Johnson R, Kuby P. Estadística elemental. Lo esencial. Trad. Hugo Villagómez. 2 ed. International Thomson Editores, México 1998.