



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL MAEDI-
VISNA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
PRESENTA:

JUAN APOLO SÁNCHEZ ROMERO

ASESOR

DR. HUMBERTO ALEJANDRO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

DEDICATORIA

A TI PADRE (Mtro. Luciano Sánchez López)

Porque en el oficio de la Albañilería entre trabajo, sudor, polvo y muy gratos momentos me enseñaste que cualquier oficio no es pequeño si se ejerce con orgullo y dedicación.

A TI MADRE (Empresaria Noelia Romero Barraza)

Por permitirme formarme en tu vientre y mostrarme hasta donde se puede llegar al trabajar en lo que aspiramos, aún partiendo desde cero y no acobardarse ante los retos que ello implica.

A TI HERMANA (Q. F. B. Delia Aída Sánchez Romero)

Por ser como eres y por lo que has logrado, que bueno que somos diferentes, pues de lo contrario que aburrida sería la familia sin el picor que tu le das.



A USTEDES, AMIGOS Y COMPAÑEROS EN ESTE MUNDO

AGRADECIMIENTOS

A TI MI DIOS

Por crearme tal como soy, haberme colocado en este mundo y permitirme conocer y gozar de sus bondades, por cada integrante de mi familia, mis amigos y conocidos y por la pequeña caja de herramientas con la que me has equipado para cumplir mi misión en este mundo, gracias por oírme cuando te hablo, gracias por ver con buenos ojos mis planes y proyectos y mostrarte propicio con ellos.

A LA UNAM

Por haberme cobijado en tus aulas y alimentarme del conocimiento, gracias también por darme una nueva visión de mi mismo y mi entorno, logrando así que tome conciencia de mi identidad y lo que mi país espera de mí.

A MI ASESOR DE TESIS (Dr. Humberto Alejandro Martínez Rodríguez)

Por haberme brindado su atención, tiempo, información y motivación necesarios para la elaboración de esta tesis de investigación, de mi parte quedo muy satisfecho pues aquello que comenzó como solo un mero trámite de titulación, se fue convirtiendo en toda una agradable experiencia para mi, que me fue motivando a irme con todo en este trabajo.

A MIS SINODALES

M.A. Pablo Correa Girón
Córdoba Ponce

M.V.Z Rodolfo

Dra. Lucía Angélica García Camacho
Sandoval Rivera

M.C. Hilda Laura

Por sus oportunas observaciones y comentarios que contribuyeron a mejorar la presentación de este trabajo.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	1
I INTRODUCCIÓN.....	2
II ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y PROSPECTIVOS.....	6
III CONCEPTO EPIDEMIOLÓGICO DE MAEDI-VISNA.....	9
IV EL AGENTE INFECCIOSO	
IV-A DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	10
IV-B TAXONOMIA.....	11
IV-C ESTRUCTURA.....	17
IV-D COMPOSICIÓN QUÍMICA Y RESISTENCIA.....	20
IV-E ANTÍGENOS.....	20
IV-F ORGANIZACIÓN GENÓMICA.....	22
IV-G AISLAMIENTO Y CULTIVO.....	25
IV-H INHIBICIÓN DE LOS LENTIVIRUS.....	26
V EL HOSPEDERO.....	28
VI EL AMBIENTE.....	31
VII VÍAS DE TRANSMISIÓN	
VII-A AERÓGENA.....	32
VII-B LACTÓGENA.....	33
VII-C SEMINAL.....	34
VII-D OTRAS VIAS.....	35
VIII EL PROCESO INFECCIOSO	
VIII-A DE LA INFECCIÓN SEROCONVERSIÓN.....	37
VIII-B LATENCIA CELULAR.....	37
VIII-C INICIO DE LAS LESIONES.....	37
VIII-D DE LA GÉNESIS LESIONAL A LA MUERTE.....	38
VIII-E TROPISMO CELULAR DEL VMV.....	38
IX MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
IX-A PRESENTACIÓN PULMONAR (MAEDI).....	41
IX-B PRESENTACIÓN NERVIOSA (VISNA).....	49
IX-C PRESENTACIÓN MAMARIA.....	54
IX-D PRESENTACIÓN ARTICULAR.....	59

X	DIAGNÓSTICO DEL VMV	
	X-A CLÍNICO EPIDEMIOLOGICO.....	63
	X-B ANATOMOPATOLÓGICO.....	64
	X-C INMUNOLÓGICO.....	64
	X-C-1 IDGA.....	65
	X-C-2 ELISA.....	66
	X-D ETIOLÓGICO.....	70
	X-E PCR COMO PRUEBA COMPLEMENTARIA.....	72
XI	CRITERIOS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICOS PARA EL DIAGNÓSTICO.....	74
XII	PREVENSIÓN.....	76
XIII	CONTROL DEL VMV.....	76
XIV	EFFECTOS ECONÓMICOS.....	79
XV	ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO.....	79
XVI	DISCUSIÓN.....	80
XVII	CONCLUSIONES.....	82
XVIII	BIBLIOGRAFÍA.....	83

INDICE DE FIGURAS Y CUADROS

FIGURAS

Fig. 1.- Ovinos Karakul.....	7
Fig. 2.- Alojamiento para ovinos usados en Islandia.....	8
Fig. 3.- La triada epidemiológica.....	9
Fig. 4.- Distribución de los retrovirus y maedi visna.....	10
Fig. 5.- Ubicación taxonómica.....	12
Fig. 6.- La comunidad de los retrovirus.....	13
Fig. 7.- Filogenia entre retrovirus por géneros.....	14
Fig. 8.- Filogenia entre algunos retrovirus.....	15
Fig. 9.- Relaciones entre los grupos de retrovirus.....	16
Fig. 10.- Formación de las partículas virales.....	18
Fig. 11.- Estructura general esquematizada de los retrovirus.....	19
Fig. 12.- Organización genómica.....	24
Fig. 13.- Ciclo de infección celular.....	27
Fig. 14.- Descripción de las especies susceptibles.....	28
Fig. 15.- Susceptibilidad a los lentivirus por razas.....	29
Fig. 16.- El muflón.....	30
Fig. 17.- Ovinos ascinados.....	31
Fig. 18.- El proceso infeccioso.....	36
Fig. 19.- Células diana.....	40
Fig. 20.- Ovinos con maedi.....	41
Fig. 21.- Pulmones de ovino con maedi I.....	43

Fig. 22.- Pulmones de ovino con maedi II.....	43
Fig. 23.- Pulmones de ovino con maedi III	44
Fig. 24.- Detalle de pulmón con maedi.....	44
Fig. 25.- Pulmones de ovino con maedi IV.....	44
Fig. 26.- Pulmones con maedi vistos al microscópio I.....	46
Fig. 27.- Pulmones con maedi vistos al microscópio II.....	46
Fig. 28.- Pulmones con maedi vistos al microscópio III.....	47
Fig. 29.- Ovinos con visna.....	49
Fig. 30.- Encéfalos con visna.....	50
Fig. 31.- Encéfalos con visna vistos al microscópio I.....	51
Fig. 32.- Encéfalos con visna vistos al microscópio II.....	52
Fig. 33.- Glándulas mamarias con maedi-visna vistas al microscópio.....	57
Fig. 34.- Artritis causada por maedi-visna I.....	59
Fig. 35.- Artritis causada por maedi-visna II.....	60
Fig. 36.- Articulación del carpo con maedi-visna vista al microscópio.....	61
Fig. 37.- Indicadores epidemiológicos para maedi-visna.....	62
Fig. 38.- Retrovirus vistos por microscopía electrónica.....	71

CUADROS

Cuad. 1.- Primer periodo en la historia de los retrovirus.....	4
Cuad. 2.- Segundo periodo en la historia de los retrovirus.....	4
Cuad. 3.- Lesiones histológicas observadas con mayor frecuencia en encéfalos afectados Por visna.....	52
Cuad. 4.- Diagnóstico diferencial de los LVPR.....	63
Cuad. 5- Comparación por rebaños de las proporciones de positivos en la IDGA y en el ELISA.....	69
Cuad. 6.- Comparación de las proporciones de positivos en las pbas. De IDGA y ELISA Atendiendo a la edad expresada por el número de partos.....	69
Cuad. 7.- Eficacia de la PCR-LTR en células sanguíneas.....	75
Cuad. 8- Comparación de los resultados ELISA y la PCR en tres grupos de edades diferentes.....	75
Cuad. 9- Cría de corderos y cabritos exentos.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AbMLV	Leucemia murina de Abelson
AKRMLV	Leucemia murina AKR
AVM	Mieloblastosis aviar
APO	Adenomatosis Pulmonar Ovina
BIV	Virus de la inmunodeficiencia bovina
BLV	Bovine leukaemia virus (Virus de la leucemia bovina)
BSV	Virus sincitial bovino
CA	Proteína de la cápside
CAEV	Caprine Arthritis Encephalitis Virus (Virus de la Artritis Encefalitis Caprina)
CSV	Virus sincitial del pollo
DNA	Ácido desoxiribonucleico
EIAV	Virus de la anemia infecciosa equina
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
env	envelope
FBJMSV	Virus del sarcoma murino de Finkel-Biskis-Jinkis
FeLV	Virus de la leukemia felina
FIV	Virus de la inmunodeficiencia felina
FrMLV	Virus de la leucemia murina de Friend
FSV	Virus sarcoma de Fujinami
GAFeSV	Sarcoma felino de Gardner-Amstein
gag	Group specific AntiGen
GALV	Virus de la leucemia del gibón
gag	Group specific AntiGen
GALV	Virus de la leucemia del gibón
GPCOV	Oncovirus C del cobaya
HAART	Highil Active Antirretroviral Therapy (Terapia de Alta Actividad Antirretrovirica)
HaMSV	Virus del sarcoma murino de Harvey
HIV	Human Inmunodeficiency Virus
HSRV	Espumavirus humano
HTLV-1	Virus T linfotrópico de los simios 1
HTLV-2	Virus T linfotrópico humano 2
HZFeSV	Virus del sarcoma felino de Ardí-Zuckerman
IDGA	InmunoDifusión en Gel Agar
IN	Integrasa

KIMSV	Virus del sarcoma murino de Kirsten
LPR	Lentivirus de los pequeños rumiantes
LTR	Long Terminal Repeats (repeticiones Terminales largas)
MA	Proteína matriz
MCV-29	Mielocitomatosis aviar
MHV-2	Virus 2 de Mill Hill
MMTV	Virus del tumor mamario del ratón
Nm	nanómetro
MoMLV	Virus del sarcoma murino de Moloney
MoMuLV	Virus de la leucemia murina de Moloney
MPMV	Virus del mono de Manson-Pfizer
NC	Proteína de la nucleocápside
OPAV	Virus de la adenomatosis pulmonar ovina
PCOV	Virus tipo C porcino
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
pol	Polymerase
pr	Proteasa
rev	regulator of virion protein expression
REV	Virus de la retículo endoteliosis
RNA	Ácido ribonucleico
RSV	Virus del sarcoma de Rous
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SMRV	Retrovirus del mono ardilla
SRLV	Small Ruminant Lentivirus (Lentivirus de los pequeños rumiantes)
SRV-1	Virus tipo D de los simios
STFeSV	Virus del sarcoma felino de Zinder-Theilen
SU	proteína de superficie
TM	Proteína transmembranal
TR	Transcriptasa Reversa
UR2SV	Virus del sarcoma UR2
vif	viral infectivity factor
VRV	Retrovirus de la víbora
VMV	Virus del Maedi-Visna
WMSV	Virus del sarcoma del mono lanudo
Y73SV	Virus del sarcoma Y73

RESUMEN

Este trabajo ofrece al lector información actualizada concerniente a la epidemiología del maedi-visna, la cual se obtuvo a través de artículos, libros y medios electrónicos, en su selección y recopilación se siguieron los cánones de la epidemiología, que engloban lo concerniente al agente infeccioso, el hospedador y el ambiente.

Al inicio se tocará todo lo concerniente a los estudios retrospectivos y prospectivos, que hacen referencia a sucesos pasados y actuales. Haciéndose un especial hincapié en los sucesos ocurridos en Islandia, en donde los factores que favorecieron el ingreso del VMV bien pueden extrapolarse a cualquier país y época. Después se pasará a conocer la distribución mundial, en donde encontramos libres solamente Australia y Nueva Zelanda. Se expondrá una detallada descripción del agente, incluyendo su taxonomía, estructura, sus principales componentes, su composición química, su relación con los demás virus de su mismo género y como es que se replica, entre otras características.

Se hará mención de la especie susceptible, que corresponde a los ovinos y en segundo lugar a los caprinos, se incluye a la fauna silvestre susceptible, que es el muflón (*Ovis musimon*) que es un ancestro de los ovinos actuales.

Se mencionarán las cuatro diferentes presentaciones del maedi-visna que son: pulmonar (maedi), nerviosa (visna), mamaria y articular. En seguida se tocará el diagnóstico, describiendo cada uno de los métodos más usados, a fin de conocerlos y saber elegir los más adecuados.

Finalmente se hablará sobre el control y la prevención, en donde encontraremos que ambos puntos giran alrededor de muestreos periódicos y la eliminación de los seropositivos, no existe una vacuna como método preventivo, se omite el tratamiento como tal, pues para fines prácticos no resulta viable.

I INTRODUCCIÓN

El maedi-visna es un padecimiento infeccioso causado por un virus perteneciente a la familia retroviridae (retro=inverso). Estos virus presentan envoltura, miden de 80 a 100 o hasta 120 nm (nanómetros) de diámetro, su cápside icosaédrica mide unos 60 nm de diámetro. Su genoma diploide esta integrado por dos moléculas de RNA de cadena sencilla. Su peculiar replicación inicia con la replicación del RNA viral en un DNA de cadena doble por acción de la transcriptasa reversa, este DNA lineal y de doble cadena es circularizado, integrado en el DNA cromosómico de la célula huésped y posteriormente usado para transcribir RNA mensajero e incluso el RNA de tamaño genómico. El ensamble viral ocurre por brote o gemación de la membrana plasmática (Ackerman *et al.*, 1998). Los retrovirus se encuentran ampliamente distribuidos en los vertebrados, es probable que su origen haya ocurrido a partir de infecciones muy antiguas de las células germinales, que se heredaron como genes típicos (Murphy *et al.*, 1999).

La familia Retroviridae se divide en dos subfamilias: orthoretrovirinae y spumavirinae, la primera se divide en seis géneros que son: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus y Lentivirus, en tanto que la segunda solo tiene un género, spumavirus (Murphy *et al.*, 1999). El género lentivirus (de lenti=lento en latín) tiene como característica en común que su evolución es lenta. Afectan a un amplio margen de especies de mamíferos entre los que se encuentran bovinos, equinos, ovinos, caprinos, felinos y primates. Son capaces de infectar aquellas células que no se dividen, como los macrófagos, pueden persistir durante toda la vida pues tienen la habilidad de evadir el sistema inmune del hospedador. Su grado de mutación es muy alto, existe variación en el tiempo de inicio de la enfermedad, esta variación depende de la historia genética del huésped, su edad y su grado de stress, en el proceso infeccioso ocurren al menos tres etapas que son:

- 1.- Inicial: Se lleva a cabo una diseminación rápida, con patología transitoria.
- 2.- Establecimiento o latencia: El virus es controlado por el sistema inmune, no hay manifestaciones.
- 3.- Tardía: Después de un tiempo hay un alto índice de replicación viral y se manifiesta la enfermedad.

Maedi-visna toma su nombre de la palabra maedi, que es una palabra islandesa que significa “respiración trabajosa”, refiriéndose a la presentación respiratoria, y a la palabra visna; que en islandés significa “parálisis y caquexia”, refiriéndose a la degeneración progresiva del sistema nervioso central de los animales afectados (Coffin, 1995., Coffin *et al.*, 1995). Este padecimiento, que se observó primero como un proceso de neumonía progresiva en ovinos, fue descrito desde 1915 en Sudáfrica. Tiempo después aparecieron informes similares en Montana en 1923, y posteriormente fueron apareciendo más informes en diversas partes del mundo (Petursson y Jorgensen, 1990). Ingreso a Islandia en 1933, siendo erradicada al implementarse campañas de erradicación y repoblación de ovinos, efectuadas durante la década de los cincuentas, maedi-visna fue identificado plenamente por Bjorn Sigurdsson en 1950, quien baso sus estudios a partir de casos de ovejas asintomáticas en Islandia (Palsson, 1976), las cuales muy probablemente se infectaron por estar en contacto con carneros Karakul, asintomáticos importados de Alemania (Madewell *et al.*, 1987), que además introdujeron la Adenomatosis Pulmonar Ovina. Al principio se pensaba que maedi y visna eran entidades distintas, pero ahora se sabe que ambas son causadas por el mismo agente (González *et al.*, 1983), la presentación mamaria paso desapercibida hasta que fue descrita a mediados de los años setenta (Cross *et al.*, 1975.; Griem y Weinhold, 1976).

Al no haber un tratamiento efectivo, la medida de control más eficaz consiste en realizar muestreos serológicos seguidos del sacrificio de los seropositivos y su descendencia, como se hizo en Islandia. Ante ello es necesario tomar conciencia que aunque oficialmente este padecimiento en México se considere exótico, existe cierto riesgo de que ingrese, pues en Los Estados Unidos si está presente, por lo que se hace necesario planear e implementar las medidas sanitarias adecuadas para evitar su ingreso en nuestro país (Narayan *et al.*, 1982). La historia de los retrovirus comprende dos periodos, que son: antes del descubrimiento de la transcriptasa reversa (TR) o también llamada Transcriptasa inversa (TI), de 1904 a 1970, en este periodo a estos padecimientos se les conocía como tumores ARN (Cuadro 1), y después del descubrimiento de la TR, de 1977 a 1992 (Cuadro 2). Donde se les denominó Retrovirus (Coffin, 1991).

Cuadro 1

PRIMER PERIODO DE LOS RETROVIRUS

AÑO Y AUTOR	ENFERMEDAD	RETROVIRUS / ENZIMA
1904 Valle y Carre	Anemia Infecciosa Equina	Virus de la Anemia Infecciosa equina (EIA)
1908 Ellerman y Bang	Leucemia del pollo	Virus de la leucemia Aviar (ALV)
1911 Peyton Rous	Sarcoma del pollo	Virus del sarcoma de Rous (RSV)
1936 John Bittner	Cáncer de la mama del murino	Virus del Tumor mamario del ratón (MMTV)

(Coffin 1991)

Cuadro 2

SEGUNDO PERIODO DE LOS RETROVIRUS

AÑO Y AUTOR	ENFERMEDAD	RETROVIRUS / INTERACCIONES
1977 k. Takatsuki	Leucemia T adulto endémica	ATTL
1980 B.J. Poiezz	Leucemia T adulto	HTLV-I Virus de la Leucemia
1981 M.S. Gottlieb	Clínica del SIDA	Linfocitos T humanos tipo I
1982 V.S. Kalyanarama	Leucemia de células peludas humanas	HTLV-II Virus de la leucemia humana tipo II
1983 F. Barre-Sinoussi	Leucemia de Celulas Linfadenopatía	LAV Virus asociado a la linfadenopatía
1984 Robert Gallo	SIDA	HTLV.III Virus Linfotrópico Humano de Células tipo III
1984 Jay Levy	SIDA	ARV Retrovirus asociado al SIDA
1985 Danny Daniel	SIDA del simio	VIS MAC Virus de la inmunodeficiencia de los simios(macaco)
1986 ICTV*	SIDA	HIV Virus de Inmunodeficiencia Humana
1986 Francois Chavel	SIDA HIV-I Negativo Tipo 2	HIV-2 Virus de la Inmunodeficiencia humana

1990 M. Lemaitre	SIDA	Interacción de micoplasma con VIH
1990 R. F. Garry	Síndrome de Sjogren	HIARP Partícula intracisternal tipo A
1991 P. Lusso	SIDA	Interacción de HHV-6 con VIH: inducción de CD4 en T8
1992 S. Lagaye	Spumaretrovirus	Secuencias de spumaretrovirus humanos

Comité Internacional de

(Coffin, 1991)

Los retrovirus comprenden un extenso grupo de virus que reciben ese nombre precisamente por poseer la transcriptasa inversa (TI), o bien transcriptasa reversa (TR), que es la enzima que determina una serie de fenómenos biológicos que han logrado ser definidos por Coffin y que a continuación se enlistan:

- 1.- La existencia de una organización genómica y un ciclo de replicación común de distintas cepas virales y efectos patogénicos diferentes.
- 2.- Una amplia variedad de interacciones entre el virus y su respectivo hospedador, que varían desde infecciones benignas (como sucede con los virus endógenos) a infecciones exógenas moderadas o infecciones ya más severas y fatales (como ocurre con el SIDA y los virus oncógenos de evolución rápida).
- 3.- La capacidad de alterar estructuras y funciones derivadas del hospedador, como ocurre cuando se presentan como oncogenes, cuyo estudio revela el conocimiento de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis.
- 4.- La capacidad de insertarse en la línea germinal del hospedador, con consecuencias genéticas que han constituido un factor importante en la evolución de los vertebrados.
- 5.- La capacidad de producir cierto tipo de daño genético, como la activación o desactivación de genes específicos, en los lugares de integración de los provirus.
- 6.- La capacidad de alterar su genoma por mutación o recombinación en respuesta a condiciones ambientales diferentes.
- 7.- La capacidad de servir como vectores de genes extraños en el laboratorio para transportar y expresar estos genes en una gran variedad de células y organismos que posteriormente se han utilizado en la terapia con genes o geneterapia (Coffin, 1990; 1991).

II ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y PROSPECTIVOS

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

La primer descripción conocida data de 1862, en la isla holandesa de Texel, la cual habla de cierto padecimiento respiratorio crónico en ovejas, cuya sintomatología es muy similar a lo que ahora conocemos como maedi-visna (Loman, 1862). Aunque algunos autores opinan que no es hasta 1915 cuando en Sudáfrica se describe un tipo de neumonía progresiva ovina que coincide plenamente con maedi-visna (Mitchel, 1915; Petursson y Jorgensen, 1990). Ahí mismo, en 1929, Kock, en la estación experimental de Graff-Reinet, describió un padecimiento igualmente similar, llamandole enfermedad de Graff-Reinet (Kock, 1929), señalando sus similitudes con la descripción de 1915 y las diferencias con adenomatosis pulmonar ovina (APO). En 1923 en el estado norteamericano de Montana se describe un padecimiento igualmente similar a maedi-visna, llamandosele Enfermedad de Montana (Marsh, 1923; Petursson y Jorgensen, 1990).

En 1942 en Francia, se describe un padecimiento pulmonar ovino que se denominó como lymphomatose pulmonaire maligne, que los ganaderos llamaban “la bouhite”, aquí Lucam ya establece que este padecimiento resulta muy similar al descrito por Kock en 1929 (Lucam, 1942), en 1943 se describe en Holanda otro padecimiento igualmente similar a los anteriores, pero conocido como “Zwoegerziekte” (Ressang, 1968). En 1950, Sigurdsson hizo estudios muy profundos en los que además describía por primera vez a todo el género lentivirus (Sigurdsson *et al.*, 1952; Sigurdsson *et al.*, 1957), y es hasta 1968, en un trabajo de recopilación bibliográfica, cuando se indica que todos los padecimientos resultaban ser el mismo, aunque con diferente denominación y se propuso como nombre único maedi-visna (Ressang, 1968), aunque en Estados Unidos se le conoce como neumonía progresiva ovina, aunque la denominación maedi-visna esta también reconocida (De la Concha-Bermejillo, 1997).

La historia moderna del maedi-visna inicia en Islandia (Palsson 1976; 1985; 1990), al importar en 1933 veinte machos ovinos de la raza karakul (Fig. 1), procedentes de la ciudad de Harle, Alemania, para cruzarlos con el ganado local y hacerlo más productivo, solo que estos ovinos portaban tres padecimientos: paratuberculosis, adenomatosis pulmonar ovina (APO) y lo que ahora conocemos como maedi-visna. Siendo el peculiar sistema de producción ovina islandesa un factor que facilitó la

propagación de estos padecimientos. En este sistema los ovinos son intercambiados en ferias anuales que reunen rebaños de lejanas regiones. A estos ovinos se les confina durante unos seis meses en rediles de reducidas dimensiones (Fig. 2). Al aparecer los casos de paratuberculosis y APO se tomaron las medidas pertinentes para controlarlas, y fue hasta que desaparecieron los casos de APO cuando salieron a relucir dos nuevos padecimientos, cuyo inicio y progreso era mas insidioso que la APO, afectando los pulmones y el sistema nervioso, al padecimiento respiratorio se le llamó maedi, que en Islandés quiere decir disnea o respiración dificultosa (Mornex *et al.*, 1994; Cadoré *et al.*, 1996), y al padecimiento nervioso se le llamaría visna, que quiere decir desgaste o enflaquecimiento (Watt *et al.*, 1994; Dawson, 1980; González *et al.*, 1983; Sigurdsson *et al.*, 1952; Sigurdsson *et al.*, 1957), maedi fue detectado en 1939, y visna hasta inicios de los cuarentas, para ese entonces ya estaban ampliamente diseminadas debido a su periodo de incubación, su inicio insidioso y su solapamiento con la APO, las pérdidas directas en algunos rebaños se cuantificaron en un 15-30% (Luján *et al.*, 2001). Gracias al sistema de control y erradicación que consistió en el sacrificio de todos los animales afectados y su posterior reemplazo por ovinos provenientes de zonas libres, por fin logró erradicarse al visna en 1951, y el maedi hasta 1965, se estima que el número total de victimas, entre muertos por maedi-visna y sacrificados llego a los 8, 000,000, desde entonces existe una ley en Islandia que prohíbe la importación de ovinos. En 1974 se determinó que tanto maedi como visna eran entidades causadas por el mismo agente (Dawson, 1980; Gudnadottir, 1974). La aceptación general de los términos maedi-visna es un tributo a los investigadores islandeses por su contribución al conocimiento de esta enfermedad (Luján *et al.*, 2001).



Fig. 1

OVINOS KARAKUL

(<http://www.wikipedia.com>)



Redil para ferias



Para temporada invernal, en desuso

Fig. 2

ALOJAMIENTOS PARA OVINOS USADOS EN ISLANDIA

(Luján *et al.*, 2001)

ESTUDIOS PROSPECTIVOS

En el caso de España, el VMV se detectó por estudios anatomopatológicos, tanto macro como microscópicos y análisis serológicos. Percibiéndose que la seroprevalencia varía en cada provincia, aunque en cada una de ellas no se sigue una metodología única, incluso en el uso de los kits, ya que no se usa un “kit” comercial único. El inconveniente es que por haber diferentes grados de sensibilidad entre cada uno de los “kits”, hay deficiencias en la uniformidad de la metodología. Incluso hay provincias en las que aún no se ha determinado con exactitud la seroprevalencia, haciéndose solo un análisis serológico único para todo el rebaño, detectando y separando a los positivos de los negativos, y usando solamente a los negativos para la cría, la ventaja del proceso es que no se necesita de mucho manejo, pero exige la vigilancia constante del ganadero (Luján *et al.*, 2001).

En México, maedi visna oficialmente no existe y es de notificación obligatoria, esta enlistada en el Grupo 1 de las enfermedades, plagas exóticas y enzoóticas de notificación obligatoria en Los Estados Unidos Mexicanos (Diario Oficial, 5 de Marzo de 1999). Aunque extraoficialmente hay indicios de una posible presencia, según el reporte de un estudio serológico que detectó anticuerpos contra el virus (Ramírez y Trigo, 1983), y aunque podría tratarse de una reacción cruzada con el virus de la AEC, lo mejor sería usar la detección genética para despejar dudas, (Leroux *et al.*, 1997 B). En otro estudio se detectaron animales seropositivos a lentivirus de los pequeños rumiantes (LVPR) ubicados en la zona central del país, en donde algunos de ellos provenían de Estados Unidos, de ahí la importancia de que los productores soliciten que los ovinos que importan se encuentren certificados como libres de LVPR (Martínez, 2003).

III CONCEPTO EPIDEMIOLÓGICO DE MAEDI-VISNA

Maedi-visna es un padecimiento en el que interactúan tres factores: agente, hospedero y ambiente. La salud de cualquier individuo estriba en el equilibrio de estos factores, de manera que si alguno se altera se rompe este equilibrio, desencadenándose la enfermedad en el individuo. La alteración de estos tres factores constituyen la llamada triada epidemiológica, en donde cada uno tiene características particulares (Fig 3). La importancia de conocer estos tres factores radica en que a partir de ellos se pueden tomar decisiones acertadas en cuanto al diseño de programas de prevención, control y erradicación del maedi-visna, para que resulten verdaderamente efectivos, siendo esto el principal uso práctico de la epidemiología (García, 1990).

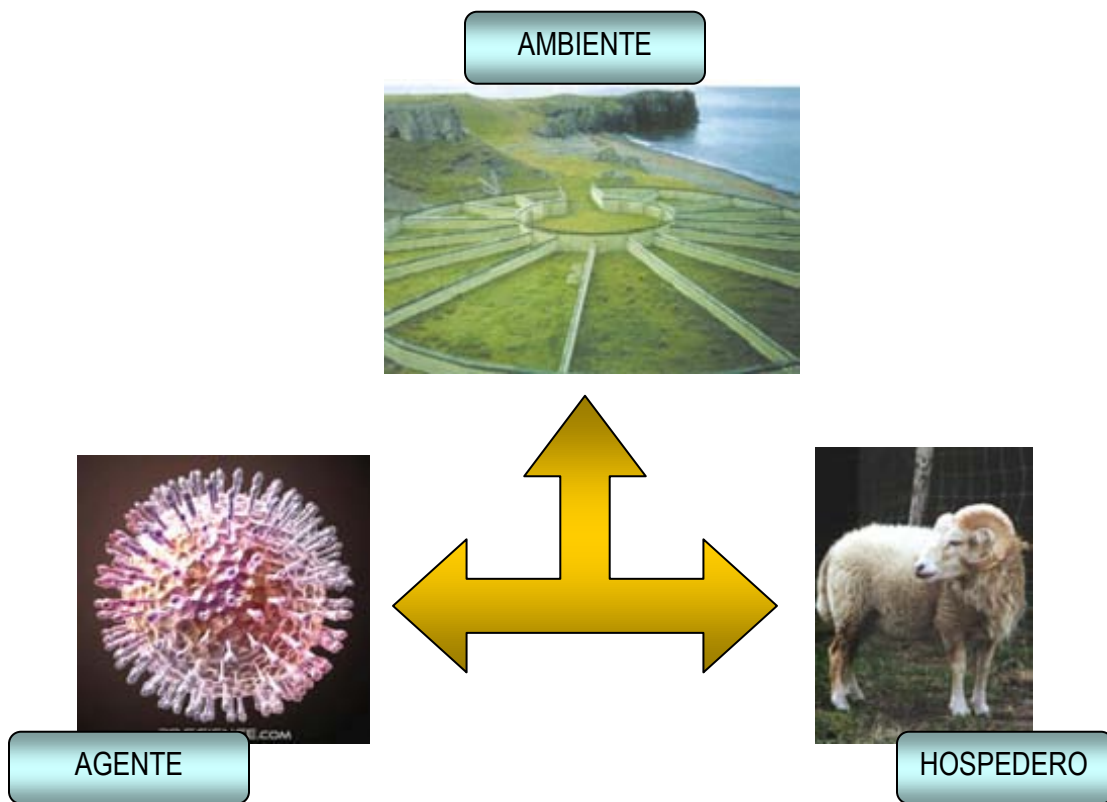


Fig. 3

LA TRIADA EPIDEMIOLÓGICA

(García, 1990)

IV EL AGENTE INFECCIOSO

IV-A DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La epidemiología descriptiva consiste en hacer estudios epidemiológicos, en donde se aplican técnicas cartográficas y encuestas epidemiológicas. Ambas consisten en la elaboración de mapas que muestren la ubicación del maedi-visna. La información para sustentarlos proviene de las encuestas epidemiológicas en sus diferentes modalidades, tales como económicas de investigación, postales, de campo, censos, encuestas por muestreo, de cuota y terminología médica (García, 1990). Maedi-visna es de distribución mundial, muchos de los países que no la han reportado o nunca la han estudiado o bien su población ovina se encuentra demasiado reducida como para ser tomada en cuenta. En esta categoría hay varios países de África, Latinoamérica y algunos asiáticos. Los únicos países que escapan a esta regla casi universal son Australia y Nueva Zelanda, en donde los estudios serológicos y anatomopatológicos no han detectado al maedi-visna (Fig. 4). Al parecer son los dos únicos en donde el maedi-visna nunca ha estado. Sus ovinos descenden de pequeños grupos progenitores importados a principios del siglo XIX, y que al parecer eran libres del padecimiento, su ubicación aislada y las restricciones severas para la importación ovina durante todo el siglo XX, son factores que hasta ahora han prevenido su ingreso (Brodie *et al.*, 1998).

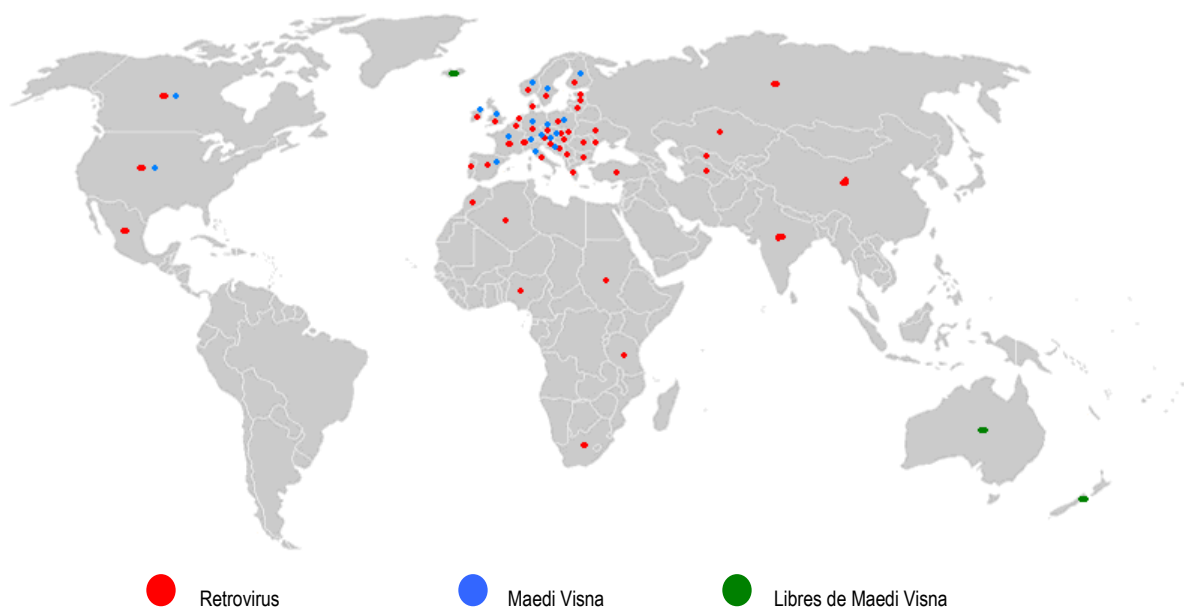


Fig. 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS RETROVIRUS Y MAEDI VISNA

(Brodie *et al.*, 1992; de la Concha-Bermejillo *et al.*, 1995; <http://www.cuencarural.com.>)

IV-B TAXONOMÍA

Maedi-visna es causado por un virus que forma parte de los denominados lentivirus de los pequeños rumiantes (SRLV, "small ruminant lentivirus"), en donde se incluye al virus de la artritis encefalitis caprina (CAEV, "caprine arthritis encephalitis virus"). Aunque se debe señalar que existen claras diferencias entre ambos virus (Narayan *et al.*, 1988). Sin embargo, en la práctica pueden pasar inadvertidas pues ambas son capaces de infectar tanto a ovinos como a caprinos, y ante las pruebas serológicas convencionales e incluso moleculares ambas reaccionan igual. De manera que las técnicas de diagnóstico convencionales no llevarían a una conclusión definitiva (Saman *et al.*, 1999). De ahí que se les denomine dentro de los SRLV, aunque esta denominación carece de reconocimiento taxonómico, pues taxonómicamente pertenecen al género Lentivirus, que entre otros padecimientos incluye a algunos muy importantes tales como el HIV-1, HIV-2, SIV (que son causantes del SIDA en humanos y del de los simios, respectivamente) o bien el virus de anemia infecciosa equina (AIE) (Figs. 5 y 6) (Coffin *et al.*, 1995; Coffin, 1996). Los lentivirus presentan las siguientes características biológicas:

- a.- Poseen similitud en cuanto a estructura vírica (Fig. 8), organización genética (Fig. 9) y ciclo de replicación (Fig. 10), pero son muy diferentes en cuanto a estilos de vida y efectos patógenos.
- b.- Muestran una amplia diversidad en cuanto a la interacción virus-hospedador, que va desde la inocuidad total de los virus endógenos hasta la letalidad producida por virus como el HIV.(Cuad. 4)
- c.- Algunos de ellos son capaces de adquirir y alterar la estructura y función de secuencias derivadas del hospedador y actuar como oncogenes.
- d.- Son capaces de insertarse en la línea germinal y de actuar como elementos transponibles.
- e.- Pueden activar o inactivar algunos genes próximos al lugar de integración.
- f.- Pueden alterar sus genomas rápidamente como respuesta a los cambios del medio que les rodea.
- g.- Se integran y expresan en el genoma de una amplia variedad de células de una manera muy regular (Juste y de la Concha, 2001).

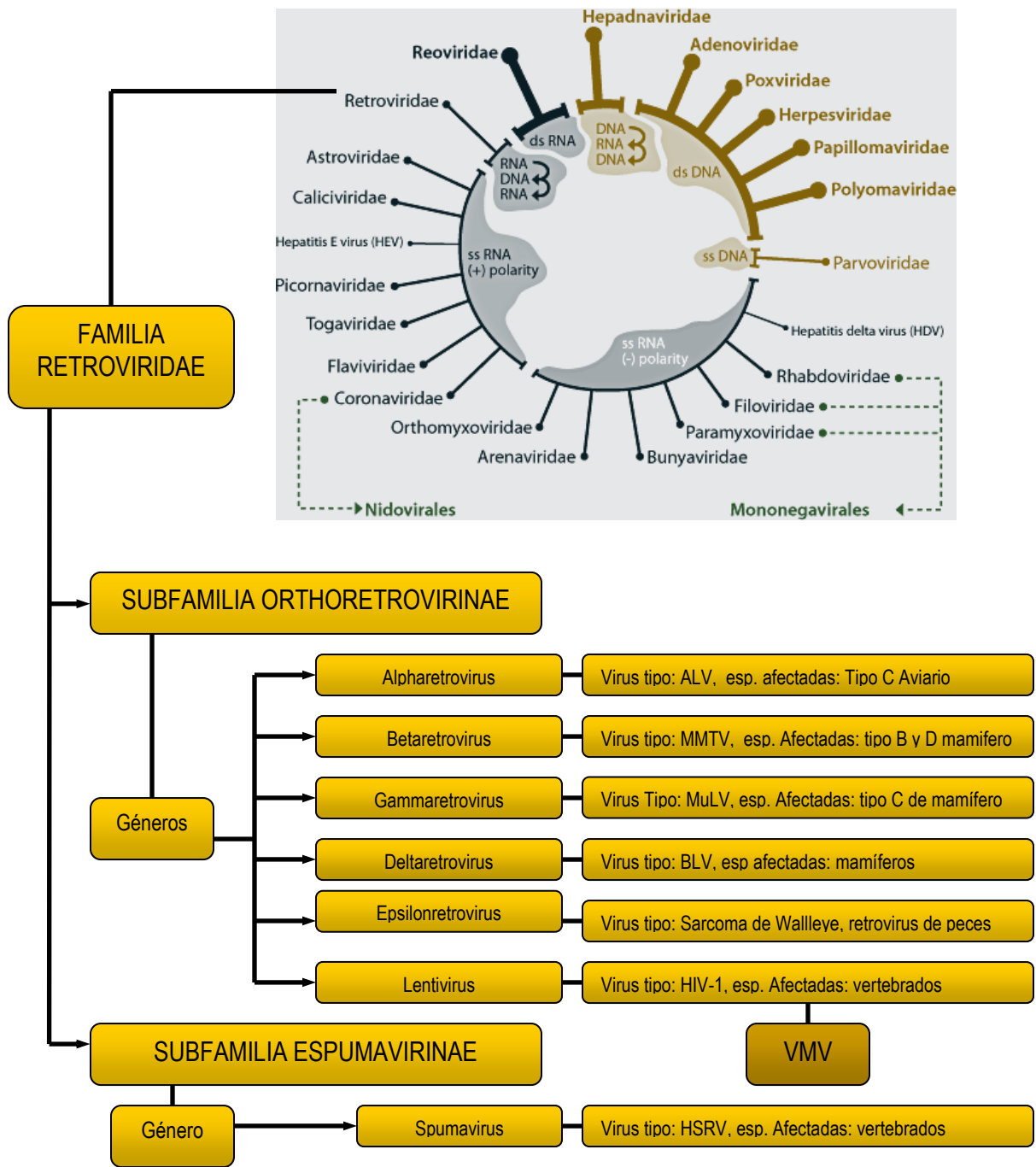


Fig. 5

UBICACIÓN TAXONÓMICA

(Virus taxonomy online 2006; Van Regenmortel *et al.*, 2000)

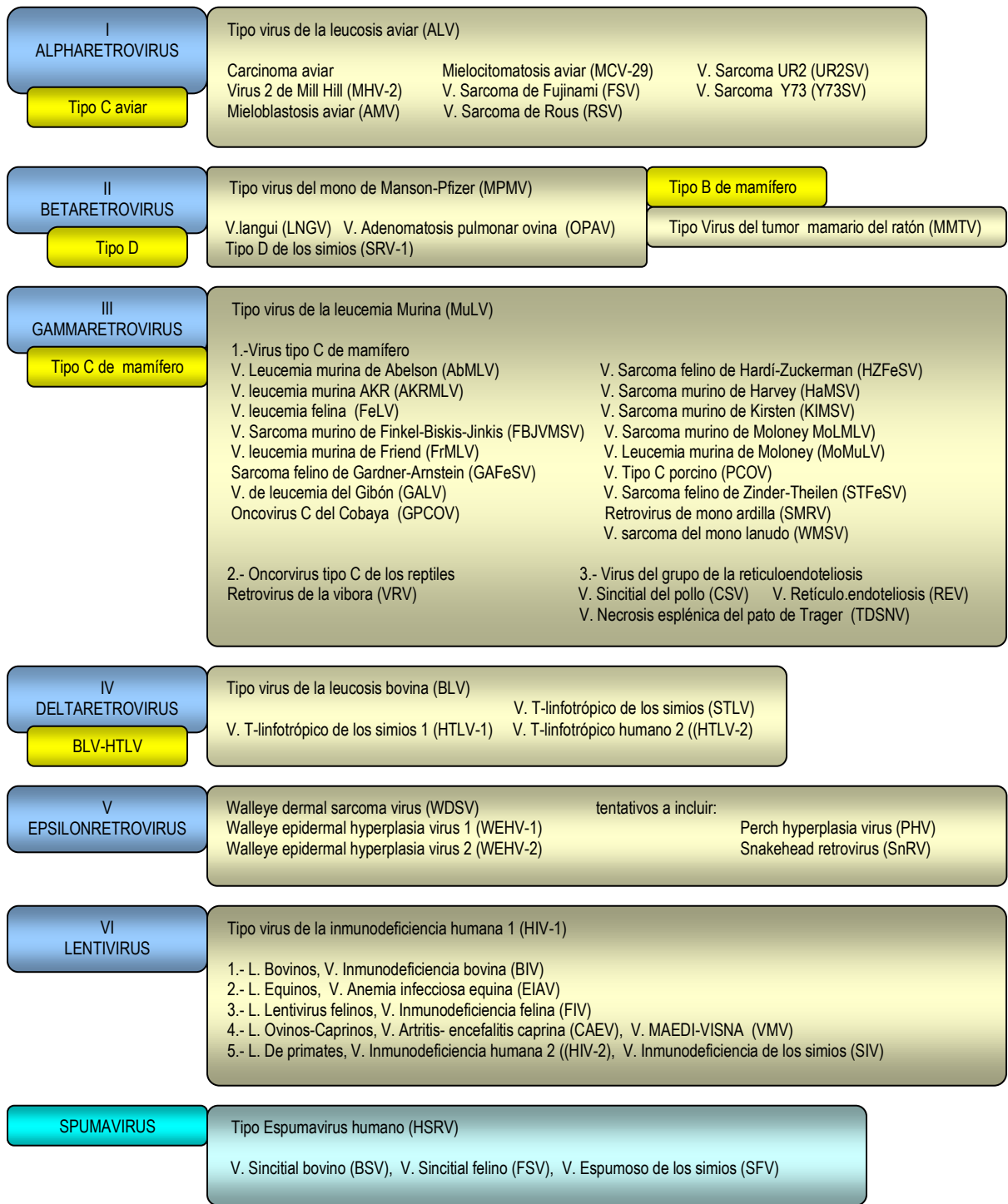


Fig. 6

LA COMUNIDAD DE LOS RETROVIRUS

(Coffin, 1995; 1996)

Dentro de la familia retroviridae, el género lentivirus, que es diferente al resto de toda la familia, integra a dos grandes grupos de dos (HIV, SIV) y cinco (VMV, CAEV, EIAV, BIV, FIV) especies (Fig. 6). Este agrupamiento obedece a similitudes de la transcriptasa inversa, que es la enzima característica de la familia. Ante los análisis filogenéticos muy sensibles se vuelve difícil establecer las diferencias claras entre especies, ya que los aislados pueden agruparse de manera distinta según la región del genoma que se examine, esto es muy relevante en los SRLV, ya que, además se producen agrupamientos entre aislados ovinos y caprinos que revelan una gran facilidad de infección entre especies (Figs. 7, 8 y 9) (Davey *et al.*, 2000). La importancia práctica de esto radica en que al efectuar los programas de control y erradicación de maedi-visna y de artritis encefalitis caprina, y dependiendo del grado de contacto entre especies, el hecho de actuar solamente en contra de una de las dos enfermedades podría resultar inútil si no se actúa al mismo tiempo contra la otra (Juste y de La Concha, 2001).

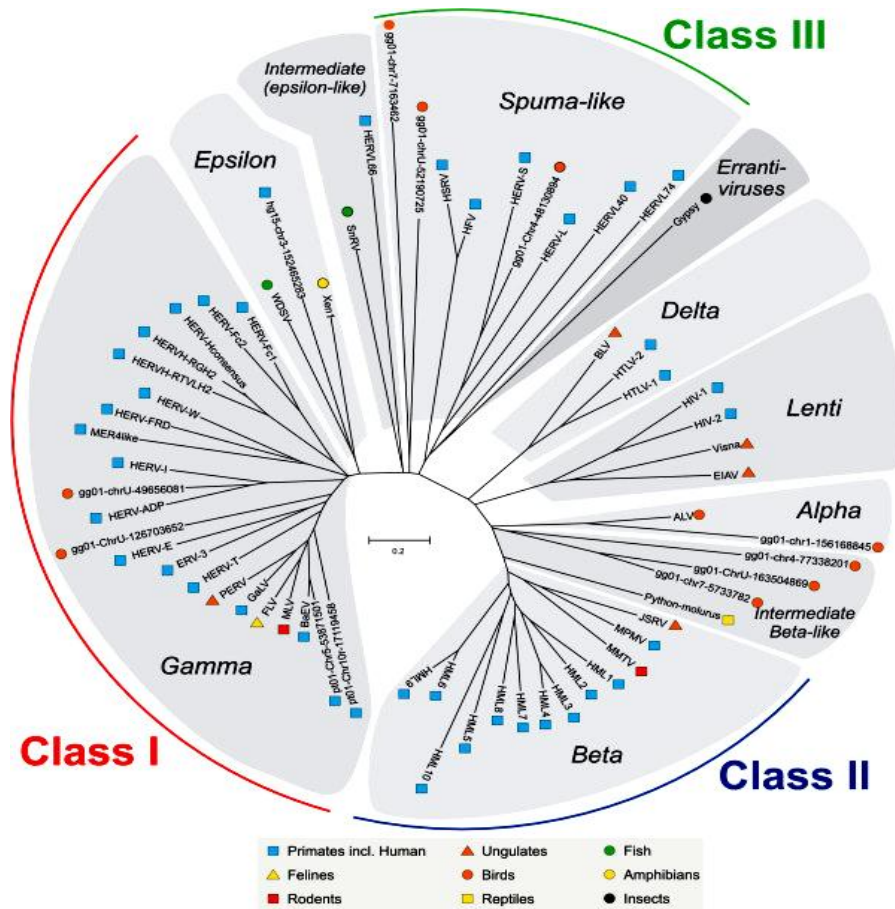
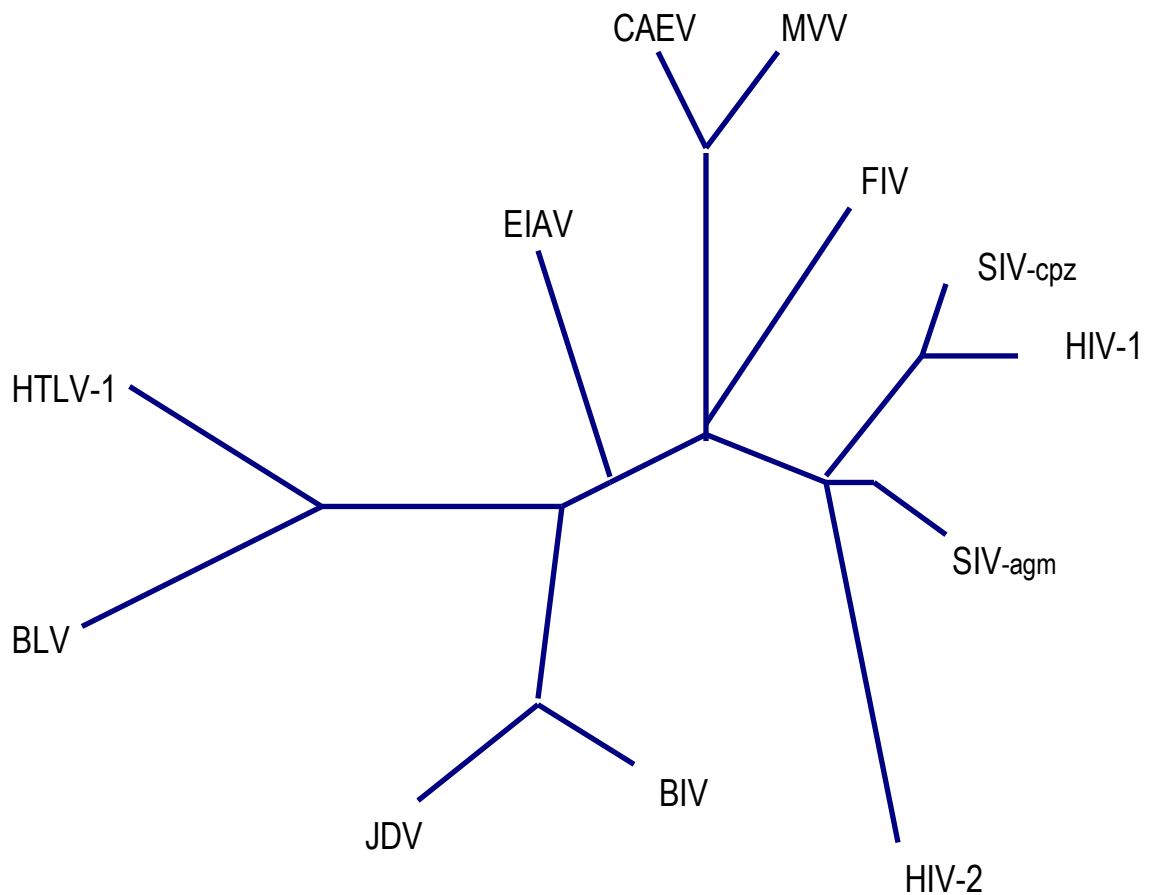


Fig. 7

FILOGENIA ENTRE RETROVIRUS POR GÉNEROS

(www.retrovirology.com)



- HTLV-1: Virus del linfoma humano (human T lymphotropic lymphoma virus)
 BLV: Virus de la leucemia bovina (bovine leukaemia virus)
 EIAV: Virus de la anemia infecciosa equina (equine infectious anemia virus)
 CAEV: Virus de la artritis encefalitis caprina (caprine arthritis-encephalitis virus)
 MVV: Virus del maedi-visna (maedi-visna virus)
 FIV: Virus de la inmunodeficiencia felina (feline immunodeficiency virus)
 SIV-cpz: Virus de la inmunodeficiencia de los simios (simian immunodeficiency virus of chimpanzees)
 HIV-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (human immunodeficiency virus 1)
 SIV-agm: Virus de la inmunodeficiencia del mono verde de África (simian immunodeficiency virus of Africa green monkeys)
 HIV-2: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (human immunodeficiency virus 2)
 BIV: Virus de la inmunodeficiencia bovina (bovine immunodeficiency virus)
 JDV: Virus de la enfermedad de membrana (membrane disease virus)

Fig. 8

FILOGENIA ENTRE ALGUNOS LENTIVIRUS

(Chadwick *et al.*, 1995)

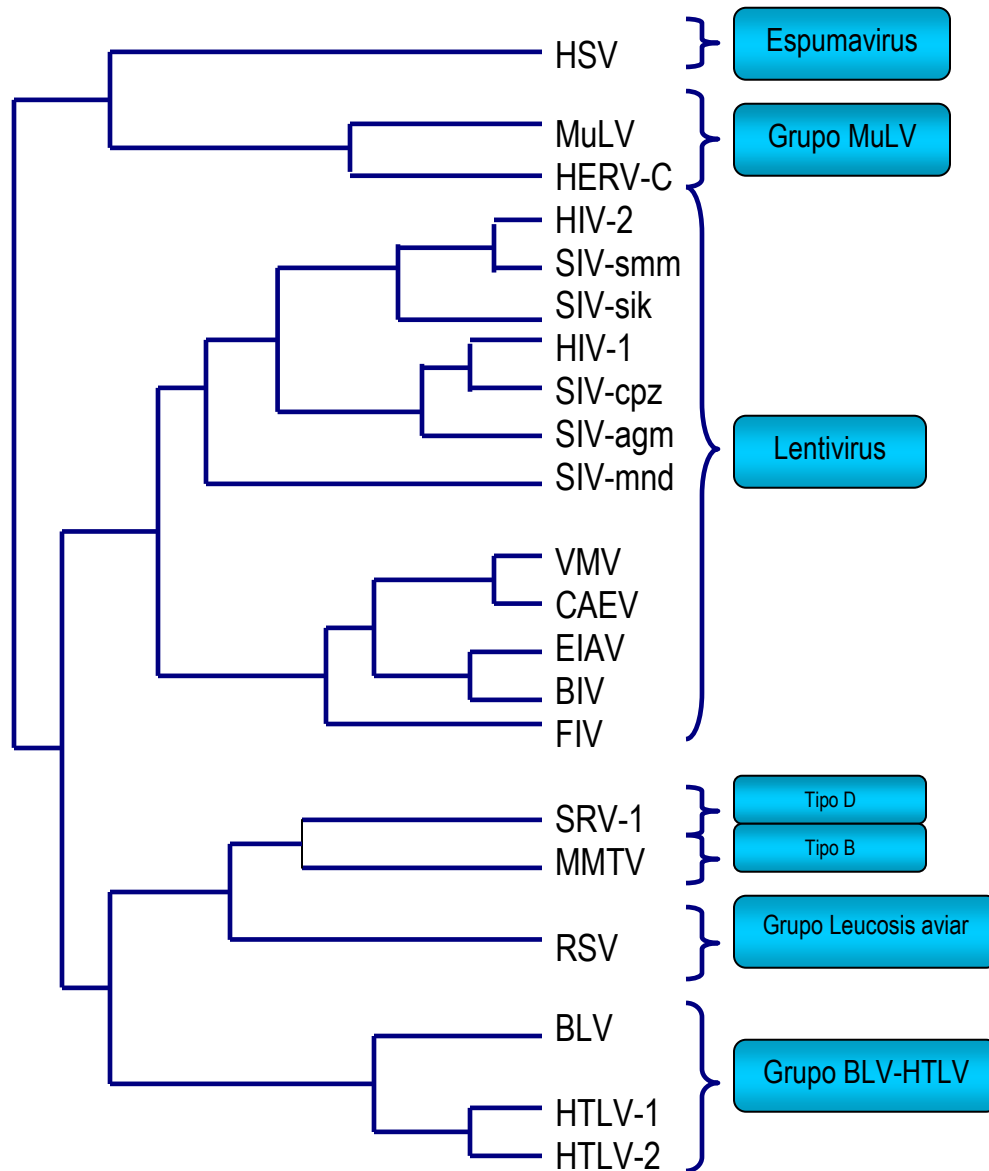


Fig. 9 RELACIONES ENTRE LOS GRUPOS DE RETROVIRUS

Según las similitudes de la secuencia de aminoácidos de la transcriptasa inversa y de los nucleótidos bases del gen de la misma (pol).

(Coffin, 1996; Luciw, 1996)

IV-C ESTRUCTURA

Cada partícula viral mide unos 100 nm, tiene envoltura y una estructura proteíca de superficie, que consiste en un multímero de dos unidades proteínicas. La nucleocápside es una estructura aproximadamente cónica, en ella se encuentran varias enzimas de suma importancia en la replicación, tales como la proteasa, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (Fig. 11) (Coffin, 1996). Los retrovirus se clasifican en tipo A, B, C y D. Los retrovirus de tipo A, intracelulares y no infecciosos, son aquellos que son visibles en su forma inmadura en el interior de las células. Los de tipo B representados por el virus del tumor mamario del ratón (MMTV) miden 125 nm, su núcleo es excéntrico, se forman en el citoplasma y adquiere su cubierta en la membrana celular son partículas formadas completamente con nucleocápside electrodensa y marcadas proyecciones en su superficie, de las que no se observan las formas intracelulares. Los de tipo C, que miden de 80-120 nm, con nucleoide central y que en su mayoría maduran en la membrana plasmática generalmente no se observan hasta que comienzan a gemar en la superficie de la célula y tienen espinas menos prominentes que las de tipo B. Los virus de tipo D cuya estructura es similar a los de tipo C y maduración similar a B, tienen todavía menos marcadas las espículas. El resto de los tipos virales presentan características particulares, tales como diferencias en el aspecto de la envoltura (BLV y HTLV), en la forma troncocónica de la nucleocápside de los Lentivirus, o en la existencia de formas A intracelulares junto con prominentes espículas superficiales, propias de los Espumavirus (Fig. 10) (Juste, de la Concha, 2001; Coffin, 1991).

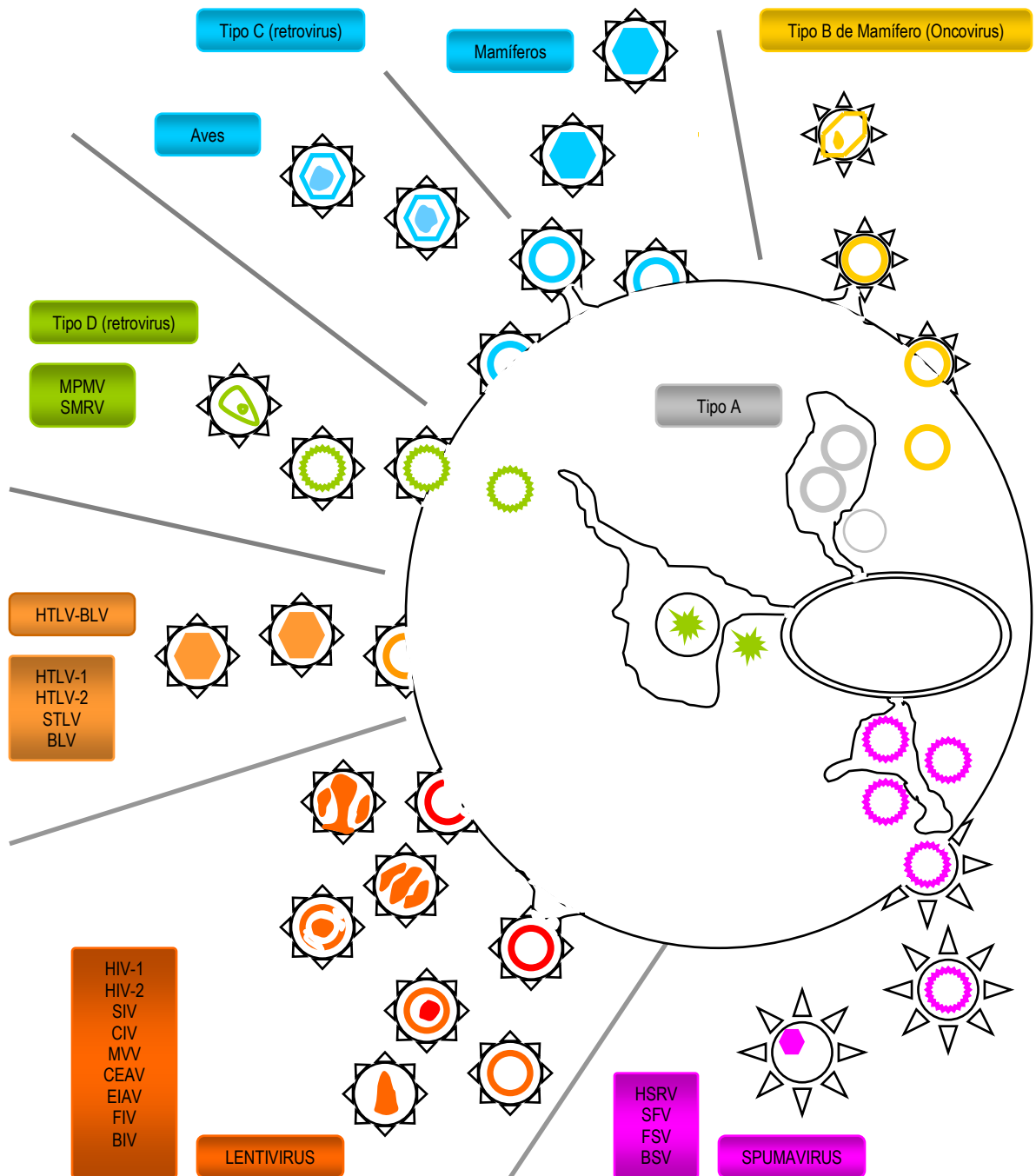
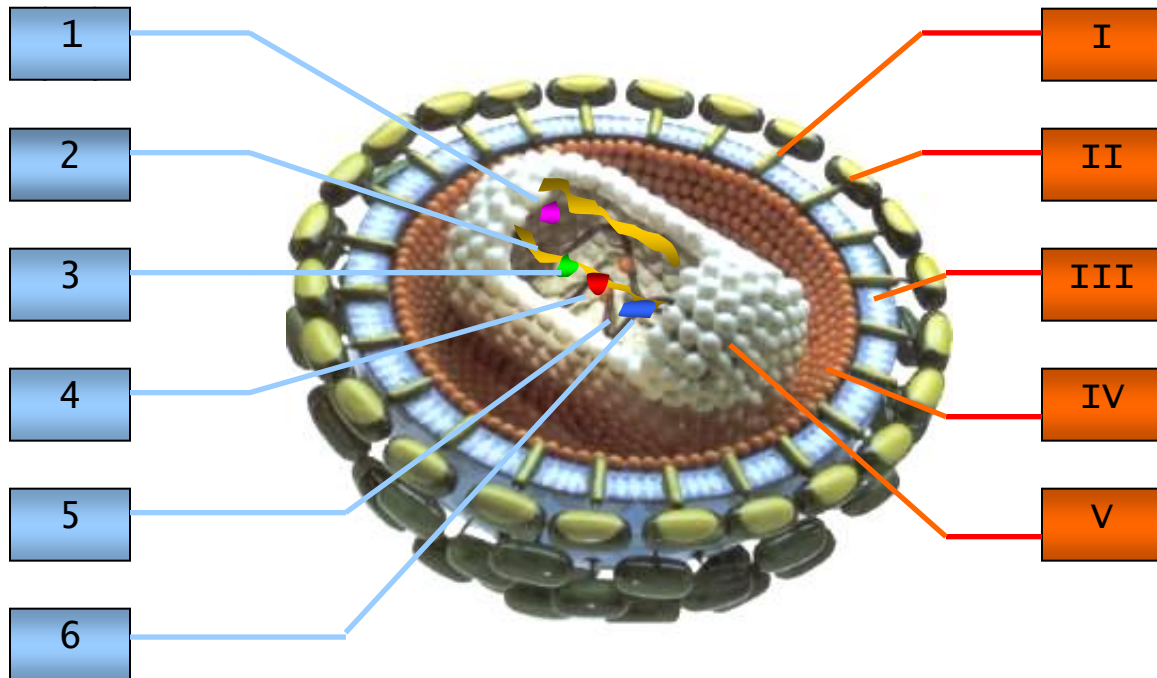


Fig. 10

FORMACIÓN DE LAS PARTÍCULAS VIRALES

(Ackerman *et al.*, 1998)



1.- Cebador tRNA
2.- RNA genómico
3.- Retrotranscriptasa p66 p55 (RT)
4.- Integrasa p32 (IN)
5.- Nucleoproteína p14 (NC)
6.- Proteasa p11 (PR)

I.- Ligando gp46 (TM)
II.- Ligando gp135 (SU)
III.- Envoltura
IV.- Matriz p16 (MA)
V.- Cápside p25 (CA)

Fig. 11 ESTRUCTURA GENERAL ESQUEMATIZADA DE LOS RETROVIRUS

Especificando sus componentes, sus abreviaturas y los pesos moleculares de las proteínas del virus del maedi-visna.

(Carey *et al.*, 1993; Luciw, 1996;)

IV-D COMPOSICIÓN QUÍMICA Y RESISTENCIA

La densidad de los lentivirus en gradiente de sucrosa es de 1.5-1.6 g/ml y un punto isoeléctrico de 6.8. Su composición en proteínas es de un 60%, un 35% de lípidos, un 3% de carbohidratos y un 2% de RNA, esta composición es la que determina su resistencia a los agentes ambientales, pero resulta vulnerable ante agentes químicos como el éter, cloroformo, periodato, etanol, formaldehído, fenol, tripsina y ribonucleasa. Su carencia de DNA le confiere protección contra la radiación ultravioleta y la desoxirribonucleasa, ante los agentes mecánicos resiste a la sonicación y la congelación. A temperaturas de 56 grados centígrados se inactiva en 10 minutos, pero a 37 grados puede resistir 24 hrs. y a 20 grados resiste 9 días; si se encuentran a temperatura de 4 grados pueden mantenerse activos durante 4 a 5 meses; a temperaturas de congelación puede sobrevivir por meses, incluso si se le somete a procesos de congelación-descongelación (Thormar, 1961 A; 1965).

IV-E ANTÍGENOS

Los lentivirus tienen la capacidad de generar tanto respuesta inmune celular como humoral, sus antígenos más característicos son las glicoproteínas que forman las espículas, la gp135, que se une al receptor celular (Carey y Roy 1993), y la gp46 o glicoproteína transmembranal que le sirve de anclaje (Kwang, 1992, 1993), y la proteína de la nucleocápside, la p25 (Reyburn, 1992 A), y las proteínas de la matriz o p16 y las nucleoproteínas o p14 (Torfason *et al.* 1992). El reconocimiento de cada una puede variar a lo largo de la infección debido a la variabilidad antigénica del propio virus, que va cambiando durante el transcurso de la infección de cada individuo. Esta variabilidad se debe a la generación de anticuerpos neutralizantes que eliminan las variantes originales (Joag *et al.*, 1996; Narayan *et al.*, 1981; Torfason *et al.*, 1992.). De ahí que la p25, que es un antígeno de grupo que no genera anticuerpos neutralizantes es una de las proteínas que se reconocen más constantemente, en cambio, las proteínas de envoltura, por inducir anticuerpos neutralizantes, pueden sufrir cambios en su conformación que acaban alterando la especificidad de reconocimiento inmune conforme pasa el tiempo (Joag *et al.*, 1996; Narayan *et al.*, 1977).

Estos antígenos generan anticuerpos que son detectables mediante pruebas de fijación de complemento, neutralización, precipitación, inmunoblot y ELISA (Cutlip *et al.*, 1977; Larsen, 1982; Saman *et al.*, 1999; Thormar *et al.*, 1966; Torfason *et al.*, 1992) y debido a que la infección es de por vida, también lo es la respuesta inmune, salvo en algunos casos en donde el individuo parece mantenerse sin respuesta hasta más de un año después de la infección, u otros que presentan respuestas variables. En infecciones experimentales se detectan desde las dos primeras semanas postinfección, simplemente por inmunodifusión en agar gel (IDGA) (Juste *et al.*, 1995.). La prueba de ELISA resulta mucho más sensible pese de que sólo reacciona ante los IgG, pudiendo detectar hasta un 20% más de seropositivos que la IDGA (Saman *et al.*, 1999). Esta antigenicidad de los lentivirus resulta de gran valor diagnóstico, y de gran interés en el ámbito patogénico, pues forma parte de los factores que han forzado a los lentivirus a desarrollar un sistema capaz de eludir la respuesta inmune, mediante variabilidad antigénica, que hace que los anticuerpos neutralizantes, aunque estén presentes desde muy temprano en la infección, no puedan eliminarla (Juste y de la Concha, 2001).

IV-F ORGANIZACIÓN GENÓMICA

El genoma consiste en dos moléculas normalmente idénticas de RNA monocatenario, de entre 7 y 10 kb y con algunas características de RNAm. Los genes básicos por orden de importancia son gag, pol y env. Aquellos virus que cuentan además con otros genes que regulan la expresión del virus se denominan virus complejos, los que no los poseen se les denomina como virus simples (Coffin, 1996). El genoma del VMV contiene tres genes estructurales (gag, pol y env), tres genes reguladores (vif, tat y rev) y largas repeticiones LTR (terminales largas), en los extremos del ADN proviral (Fig. 12).

Genes esenciales:

A) El gen gag (Group specific Anti Gen) contiene información para tres proteínas siendo su precursor el Pr55, las proteínas de las que tiene información son:

-p25 (CA): proteína de la cápside, es la proteína más abundante de la partícula viral, genera una considerable respuesta inmunológica, es por ello que son usadas como base para desarrollar pruebas diagnósticas.

-p14 (NC): Proteína de la nucleocápside.

-p17 (MA): Proteína matriz que une la cápside y la envoltura

B) El gen pol (polymerase) contiene la información necesaria para la síntesis de los siguientes elementos:

-Transcriptasa inversa (RT): Permite la transcripción del ARN viral en ADN.

-Proteasa (PR): Actúa sobre los precursores proteicos para escindir las proteínas.

-Endonucleasa/Integrasa (IN): Permite la inserción del ADN viral al ADN de la célula huésped.

-UTP: Disminuye la frecuencia de las mutaciones de guanina a adenina.

Cada una de estas proteínas son de vital importancia al momento de efectuarse la replicación viral y la síntesis proteica.

C) El gen env (Envelope) codifica la proteína gp160 en el interior de la célula huésped, esta se escinde en:

-gp135 (SU): Glicoproteína de superficie, con forma de pomo y que sobresale de manera marcada de la partícula viral. Esta es la responsable de la interacción del virus con el receptor de la célula huésped y por lo tanto, de su ingreso a dicha célula, el hospedador por su parte intenta eludir esta interacción mediante la síntesis de Ac (anticuerpos) que fuerzan mutaciones en las bases que codifican gp135 (SU)

-gp44 (TM): Glicoproteína transmembranal, que ancla la gp135 (SU) a la envoltura.

Genes reguladores:

-gen tat: Codifica para las llamadas proteínas transactivadoras, que incrementan los niveles de expresión del virus.

-gen vif ("viral infectivity factor"): Codifica una proteína reguladora gracias a la cual las partículas virales adquieren su poder infectante

-gen rev (regulator of virion protein expresión): Produce una proteína de 19 kDa, capaz de atravesar la membrana celular y ejercer su acción reguladora de la expresión viral en toda su extensión.

LTR

Durante la replicación viral en la célula, y a lo largo del proceso de transcripción del ARN en ADN, se forman a ambos extremos del ácido nucleico repeticiones largas denominadas LTR (long terminal repeats), estas LTR son de vital importancia para la replicación del virus, ya que son los sitios de inserción para factores de transcripción celular (Perdigones, 2004).

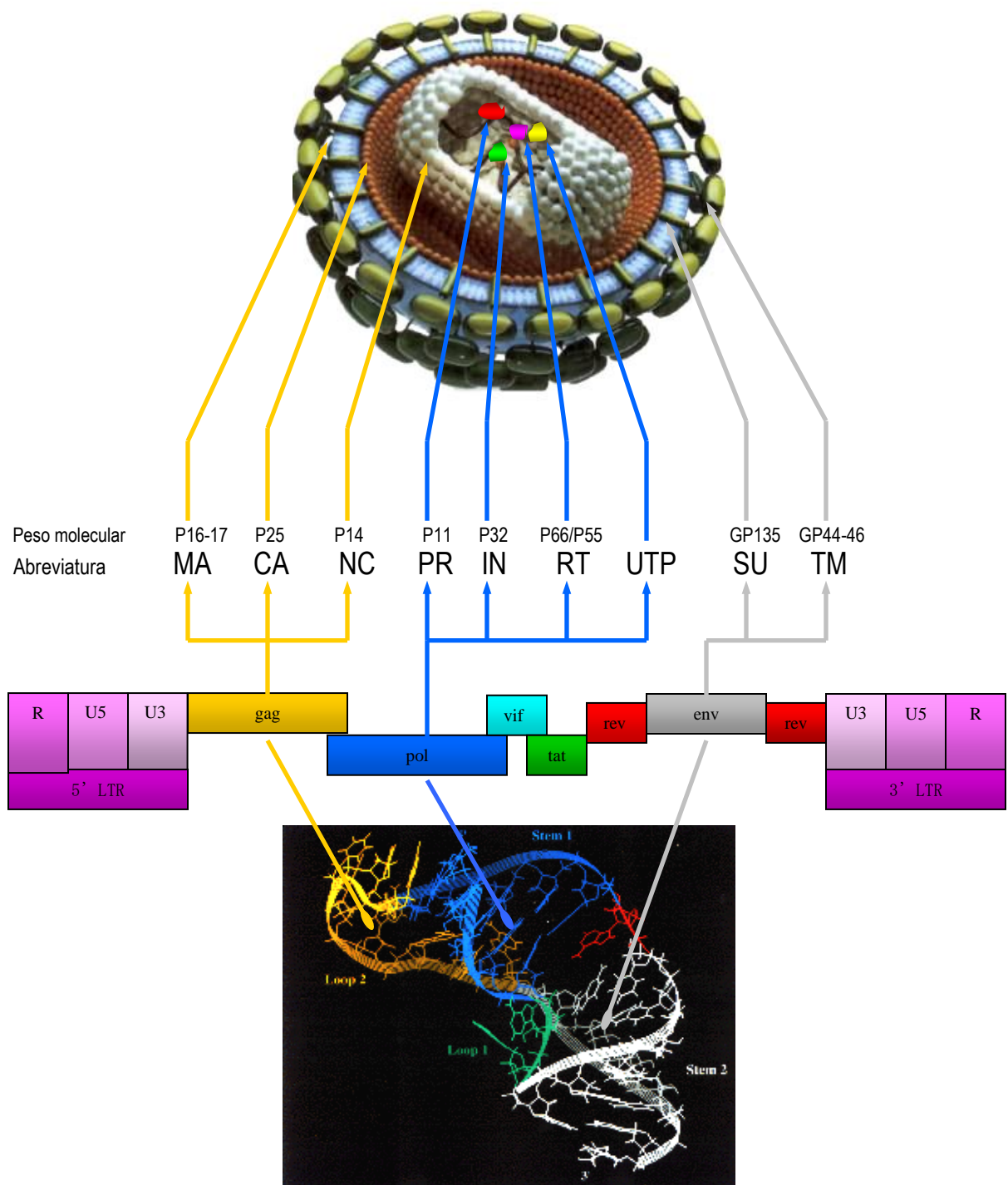


Fig. 12

ORGANIZACIÓN GENÓMICA

(Ackerman *et al.*, 1998; Joag *et al.*, 1996; Carey y Dalziel, 1993; Luciw, 1996)

IV-G AISLAMIENTO Y CULTIVO

El VMV tiene un tropismo muy marcado por las células de la serie monocito-macrófago, en donde al parecer la infección se produce más fácilmente (Carey y Dalziel, 1993; Correll, 1992; Narayan *et al.*, 1982.), aunque en la práctica estas células resultan poco útiles, debido a que no siempre se replican en ellas, además de que pueden no mostrar efectos citopáticos visibles *in vitro*, incluso aunque la infección sea altamente productiva. También se debe considerar que la persistencia del virus está basada en su integración en las células infectadas y que, contrariamente a las infecciones por virus linfotrópicos, como el HIV, que resultan muy productivos, solo en los casos clínicos más avanzados se logran altos niveles de producción de los SRLV (Gendelman *et al.*, 1985; Joag *et al.*, 1996). Lo anterior significa que existe muy poco virus libre en los tejidos y fluidos orgánicos, de modo que los protocolos convencionales de aislamiento que se basan en la filtración no funcionan para los SRLV. Así pues, para asegurar el éxito de su aislamiento se necesita iniciar cultivos celulares provenientes de tejidos del propio animal infectado (explantes primarios) o bien hacer cocultivos a partir de algunas células macrofágicas con líneas celulares sensibles, para cualquiera de las dos alternativas la máxima sensibilidad del aislamiento exige que exista disponibilidad de células viables del animal infectado (Juste y González, 1990).

Las líneas más usadas para el aislamiento y cultivo de VMV son las células primarias derivadas del plexo coroideo de oveja (SCP) (Carroll *et al.*, 1978; De Boer, 1970; Shivonen y Veijalainen, 1981; Sigurdsson *et al.*, 1960; Thormar, 1965.) y las células de membrana sinovial de cabra (GSM) (Joag, 1996; Juste *et al.*, 1998; Russo *et al.*, 1993.), estas células son de tipo fibroepitelial y su eficiencia depende de la cepa vírica (Joag *et al.*, 1996.) y de la forma de inoculación, ya que se ha observado que algunas cepas víricas son capaces de infectar líneas celulares fibroepiteliales cuando se inoculan asociadas con macrófagos no logran provocar la infección de las mismas fácilmente y más cuando se inoculan en forma de partículas víricas libres (Singh *et al.*, 1999). Ante la infección a cultivos celulares se desarrollan dos tipos de efectos citopáticos, la formación de sincitios y la lisis celular, el más característico es el de la formación de sincitios por fusión de las células infectadas, por lo que respecta a la lisis celular esta se observa en mayor o menor escala dependiendo de la cepa viral pero en cualquier caso siempre se encuentra acompañando a la formación de sincitios (Juste y de La Concha, 2001).

Por ser una infección de tipo lento, los efectos no se hacen evidentes de manera inmediata pero gracias a procesos de titulación se ha detectado que el virus comienza a multiplicarse en un lapso de 16 a 20 horas, pudiendo alcanzar su máximo nivel de en un lapso de 3 a 5 días, para poder visualizar los efectos citopáticos, que es la forma habitual de lectura de los cultivos, habrá que aguardar una semana de incubación (Jolly y Narayan, 1989; Palsson, 1972; Shivonen y Veijalainen, 1981; Sigurdsson *et al.*, 1960), se recomienda que de no observarse los cambios citopáticos tras la inoculación se proceda a hacer tres pases ciegos mas antes de que se le descarte a ese cultivo como negativo, una variante de este método es la tripsinización de los cultivos que le brinda una notable mejoría a la sensibilidad a los cocultivos a partir de células mononucleares de sangre periférica, para el caso de los explantes primarios se recomienda al menos un mes de cultivo y la realización de 3 pases para descartarlo como negativo (Juste y de la Concha, 2001). Actualmente con la PCR, que es muy sensible y específica, se reduce la reducción de esos plazos y manipulaciones, hasta el extremo de permitir eliminar el aislamiento en el diagnóstico, la experiencia a permitido concluir que con la PCR de sangre se puede lograr una sensibilidad superior a la del cocultivo (Extramiana *et al.*, 2000).

IV-H INHIBICIÓN DE LOS LENTIRUS

En términos generales, se asume que las infecciones virales no tienen tratamiento, sin embargo, debido ha la gran presión de tipo social para desarrollar tratamientos en contra del SIDA se han realizado estudios con diversas sustancias capaces de bloquear la replicación de los lentivirus en sus distintas fases de su ciclo vital, esto ha dado como resultado la aparición de diversas sustancias altamente efectivas para bloquear la replicación viral sin que causen efectos secundarios graves en el metabolismo celular normal del hospedador, algunas de estas sustancias, como el interferón y las interleucinas, son antivirales naturales usados por los organismos superiores, en tanto que otras son sustancias orgánicas, generalmente análogas de intermediarios del proceso de multiplicación viral, no hay que olvidar que, debido ha la constante mutación de los lentivirus, aquellos antivirales demasiado específicos tales como los sueros inmunes resultan poco eficientes ha mediano plazo (Juste y de la Concha, 2001).

Puesto que la infección por maedi-visna resulta irreversible debido a la integración del DNA viral en el genoma de las células infectadas (Fig. 13), la terapia basada en la aplicación de drogas antivirales que pudiesen prolongar la vida de las ovejas infectadas carece de un sentido práctico debido al alto costo del tratamiento (De la Concha, 1997), sin embargo, por la gran presión social causada por el SIDA, sobre todo en los países de escasos recursos, las estrategias para el tratamiento de infecciones por lentivirus se encuentra actualmente en una evolución acelerada (Davey *et al.*, 2000; Dianzani *et al.*, 2000), gracias al advenimiento de la terapia de alta actividad antirretrovírica (highil active antirretroviral therapy, HAART) en la que simultáneamente se aplican varias drogas capaces de inhibir la transcriptasa reversa y la proteasa del HIV, los índices de mortalidad por SIDA en Los Estados Unidos de América se han visto drásticamente reducidos (Palella *et al.*, 1988). En el caso de Maedi-Visna se ha demostrado que análogos derivados de los 2/3 dideoxinucléotidos (ddN). Ribavirín, fosfonoformatoe interferón-alfa inhiben la replicación viral in vitro (Balzarini *et al.*, 1998; Canivet *et al.*, 1989; Frank *et al.*, 1987; Thormar *et al.*, 1993).

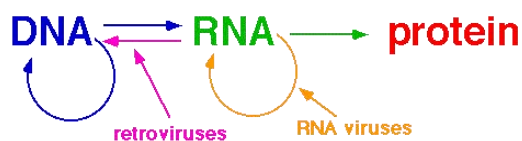
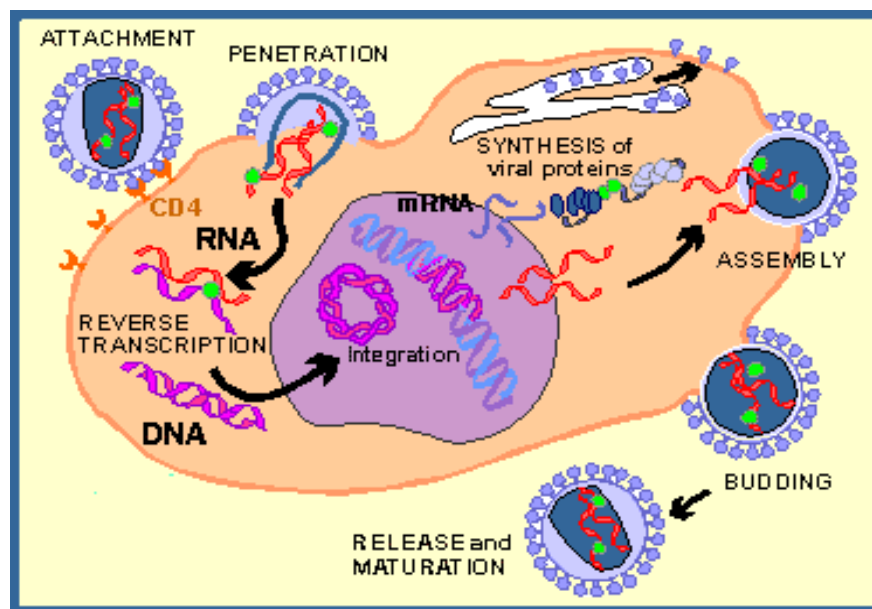


Fig. 13

CICLO DE INFECCIÓN CELULAR

(Juste y de la Concha, 2001; <http://www.brown.edu>.)

V EL HOSPEDERO

Este padecimiento ataca a los ovinos y experimentalmente a los caprinos, pues existen trabajos que indican que este virus salta la barrera de especie entre oveja y cabra con facilidad (Vogt *et al.*, 2000) (Fig. 14), también afecta de manera natural al Muflón (Fig. 16), (*Ovis musimon*) que es un ancestro de los ovinos actuales, fuera de eso no se tiene noticia de que el virus infecte a otras especies salvajes (Morin *et al.*, 2000) tampoco hay reservorios conocidos dentro de la fauna silvestre (Cutlip *et al.*, 1991) y mas bien se considera a las especies domésticas como un peligro potencial para los rumiantes salvajes (Lena *et al.*, 2000).



Fig. 14

DESCRIPCIÓN DE LAS ESPECIES SUSCEPTIBLES

(<http://es.wikipedia.org>; Paulus, 1986)



Rambouillet 30%



Polypay 54%



Cheviot 57%



Ile de France 5.6%



Finnish Landrace 5.6%

Fig. 15

SUCEPTIBILIDAD A LOS LENTIVIRUS POR RAZAS

(Houwers y Nauta, 1989)

DESCRIPCIÓN

- Aspecto de carnero, cuerpo macizo
- ❖ Patas y cuello largo, orejas pequeñas, cabeza pequeña, cola corta
- ❖ Machos con cuernos en forma de espiral, las hembras en general no los tienen, pero algunas presentan unos pequeños cuernecillos
- ❖ Ambos sexos tienen mancha facial blanca, vientre y escudo anal color blanco
- ❖ Presenta dos pelajes diferentes a lo largo del año, en invierno los machos tienen un tono chocolate, con una visible mancha blanca en mitad del lomo
- ❖ Los machos adultos tienen en el pecho una característica pelambreira con pelo más largo que en el resto del cuerpo
- ❖ Las hembras en el invierno presentan un tono uniforme beige y casi no se percibe en ellas la mancha blanca del lomo
- ❖ En verano machos y hembras presentan un pelaje más claro y las manchas blancas apenas se perciben con el pelaje de verano
- ❖ El peso en machos ronda los 50 Kg., en hembras es de 30 Kg.



CONDUCTA

Individuo social, vive en pequeños grupos familiares, en el caso de las hembras y sus crías (a razón de una por parto), a los que se agrega un macho en la época de celo, volviéndose solitario el resto del año, para poder incorporarse a una de estas manadas, primero deben medir sus fuerzas con otros rivales, entrechocando sus cuernos de manera violenta. Su alimentación es puramente vegetariana, la cual suele efectuarla por la noche, los depredadores que más lo acechan son el lobo, y en menor medida el oso, el lince y el águila atacan a los individuos más jóvenes



HÁBITAT

Generalmente se adapta en diferentes terrenos y condiciones, aunque donde mejor se aclimata es en las zonas de bosque mediterráneo, con terrenos algo quebrados, de altitud media y abundante cobertura vegetal, presenta problemas de adaptación en zonas en donde hay nieve de manera significativa en alguna temporada del año.



DISTRIBUCIÓN

Se localiza en Europa, recientemente se ha introducido a las islas Canarias, Estados Unidos, Nueva Zelanda y Hawái.



Fig. 16

EL MUFLÓN

(<http://es.wikipedia.org>; <http://www.vertebradosibericos.org>; <http://www.trofeocaza.Wanadoo.es>)

VI EL AMBIENTE

Alojamiento en condiciones de hacinamiento prolongado en sitios cerrados (Fig. 17), situación que propicia la transmisión por vía aerógena al haber individuos portadores entre el rebaño, tal y como se percibió en Islandia (Houwers y Van der Molen, 1987).



Fig. 17

OVINOS ASCINADOS

(Luján *et al.*, 2001)

VII VÍAS DE TRANSMISIÓN



VII-A AERÓGENA

Esta vía, junto con la lactógena, son las dos principales, sin embargo existen otras vías de menor importancia, las cuales a pesar de ello también deben ser consideradas (Luján *et al.*, 2001). La vía aerógena, que consiste en la transmisión del agente a través de aerosoles y/o secreciones nasales (vehículos activos), se observó desde el episodio Islandés (Pálsson, 1985; Zink y Jonson, 1994; Wat *et al.*, 1994) en donde los animales portadores transmitieron el agente a través de aerosoles, esto favorecido con el confinamiento de los animales durante meses en un recinto cerrado hacía muy probable la contaminación del aire, Otro ejemplo que podemos observar es en la descripción que hicieron Houwers y Van der Molen (Houwers y Van der Molen, 1987) en donde vieron que después de introducir dos ovejas infectadas en un rebaño de veintidós hembras seronegativas, el porcentaje de infectadas totales se elevó al 80%. Por esta vía el agente se disemina, ya sea solo o asociado a células, que en este caso corresponde al macrófago pulmonar (Luján *et al.*, 1994). Sin embargo, nadie pareció percatarse de que la infección también se acompañaba de lesiones mamarias, lo cual indicaría la posible transmisión a través de la leche, que pasaría a ser la vía lactógena (Luján *et al.*, 2001).



VII-B LACTÓGENA

Las lesiones mamarias se asociaron a Maedi-Visna hasta principios de los años ochenta (Oliver *et al.*, 1981) gracias a estudios en los que era posible aislar al agente del fluido lácteo (Lerondelle y Ouzrout, 1990), en el caso mamario podrían ser los macrófagos de la leche, provenientes del parénquima mamario, a través de las cuales se disemina el virus, aunque también puede diseminarse libremente, el virus llega al tejido mamario a través del torrente sanguíneo, aunque también está demostrado que las células epiteliales mamarias, las mismas que producen leche pueden mantener y replicar al agente, gemándolo al exterior y produciendo partículas libres en el fluido lácteo (Bolba, 1998). De ahí que esta vía ha cobrado gran interés y se le considere de gran importancia (Luján *et al.*, 2001).

Hasta ahora no se ha determinado cuál de estas dos vías es la más importante en la transmisión a los corderos. Ya se sabe que la relación oveja-cordero es clave en la transmisión (Howers *et al.*, 1989) y que las crías de ovejas primerizas se infectan menos que las crías de ovejas adultas y crónicamente infectadas (Konig, 1985). También se sabe que la prevalencia de la enfermedad se relaciona con el tiempo de exposición de los corderos con las ovejas infectadas (De Boer *et al.*, 1979) y que la descendencia de ovejas infectadas de manera muy notoria seroconvierte más que la descendencia de ovejas libres de la infección, siempre que ambos grupos se encuentren en el mismo espacio (Houwers *et al.*, 1989). Pero de estos datos no se ha valorado en porcentaje cuál de estas vías es la más importante. Al principio se pensaba que sólo la vía aerógena tenía importancia (Pálsson, 1976; Pálsson, 1985) y se veía además incrementada por infecciones pulmonares concomitantes, especialmente la adenomatosis pulmonar ovina (Dawson, 1990). Sin embargo, al detectarse esta vía y al comprobarse que el virus de la Artritis Encefalitis Caprina también la usa como casi exclusiva en la infección del cabrito (Rowe y East, 1997). La vía lactógena cobró una notoria importancia para el caso de maedi-visna, aún con la ausencia del respaldo científico que avalara esa supuesta importancia, los

planes de control exitosos basados en la cría de madres seronegativas tampoco despejaban la duda (Ferrer, 1995). Se ha observado que en los planes de control basados en la cría de reposición en donde se procura evitar que se ingiera calostro materno no logran que se reduzca drásticamente la prevalencia de la enfermedad. Lo anterior se ha visto reforzado recientemente en un estudio en donde, si bien se demuestra la transmisión vía ingestión de calostro, con el paso del tiempo, si no se previene la infección aerógena entonces la probabilidad de infección es independiente de la toma o no de calostro de madres seropositivas (Berriatua *et al.*, 2000).



VII-C SEMINAL

Esta vía se ha considerado de poca importancia, aunque recientemente se ha visto que cuando la infección de maedi-visna coexiste con otras infecciones crónicas testiculares tales como la epididimitis causada por *Brucella ovis* existe una clara predisposición de liberar virus en el semen, con el riesgo epidemiológico que de ello supone (De La Concha *et al.*, 1996; Preziuso *et al.*, 2000). Este punto debe considerarse en los casos en los que se use semen para inseminación artificial (Blacklaws *et al.*, 2004).

VII-D OTRAS VÍAS

En el caso de otras vías como la iatrogénica, por contaminación de agujas, así como la contaminación de agujas con materia fecal, al parecer no resultan importantes (Dawson, 1987; Sigurdsson *et al.*, 1953), en cambio la vía vertical (en útero), aunque carece de evidencia epidemiológica si parece existir, pues se han visto casos de infección en un 10 % de corderos recién nacidos (Brodie *et al.*, 1994), así como el aislamiento del virus a partir de corderos que no habían ingerido calostro (Cutlip *et al.*, 1981). Esta posible vía puede ser favorecida al presentarse coinfecciones, como la enfermedad de la frontera. Sin embargo, se desconoce la tasa real a la que puede ocurrir (Blackwals, 2004), aunque otros estudios no avalan la existencia de esta vía (De Boer *et al.*, 1979; Woodal *et al.*, 1994), es posible también la transmisión indirecta vía transferencia de embriones (Perdigones, 2004).

Por lo que respecta a los productos animales, tales como lana, carne y derivados, al parecer no representan un riesgo considerable, pues se estima que es improbable que el lentivirus presente en sangre, tejidos o lana de los pequeños rumiantes sobreviva a los procesos a los que se somete a estos productos, aunque hasta ahora no existen estudios que examinen estos casos (Perdigones, 2004). En cuanto a la transferencia mecánica durante el ordeño es una posibilidad que Lerondelle *et al.* confirmaron en 1995 (Lerondelle *et al.*, 1995).

VIII EL PROCESO INFECCIOSO

La infección por maedi-visna se caracteriza por persistir de por vida, en donde los ovinos infectados actúan como reservorios permanentes (Cutlip *et al.*, 1988). Es preciso que transcurra cierto periodo de tiempo que va de algunos meses o hasta años para que se hagan evidentes los primeros signos clínicos. Ocasiona daños a distintos órganos del cuerpo, pero normalmente causa una neumonía intersticial crónica (Maedi), meningoencefalitis (Visna), mastitis intersticial y artritis crónica proliferativa (Luján *et al.*, 2001).

Una vez que ingresa el virus, viaja hasta toparse con sus células diana, para infectarlas y usar sus procesos biológicos para replicarse y posteriormente infectar otras células. Desde que el virus empieza a invadir las células ocurre una serie de eventos inmunopatológicos que llevan al animal a desarrollar lesiones y finalmente los padecimientos clínicos, estos eventos pueden englobarse en varios periodos secuenciales (Fig. 18) (Amorena *et al.*, 2001).

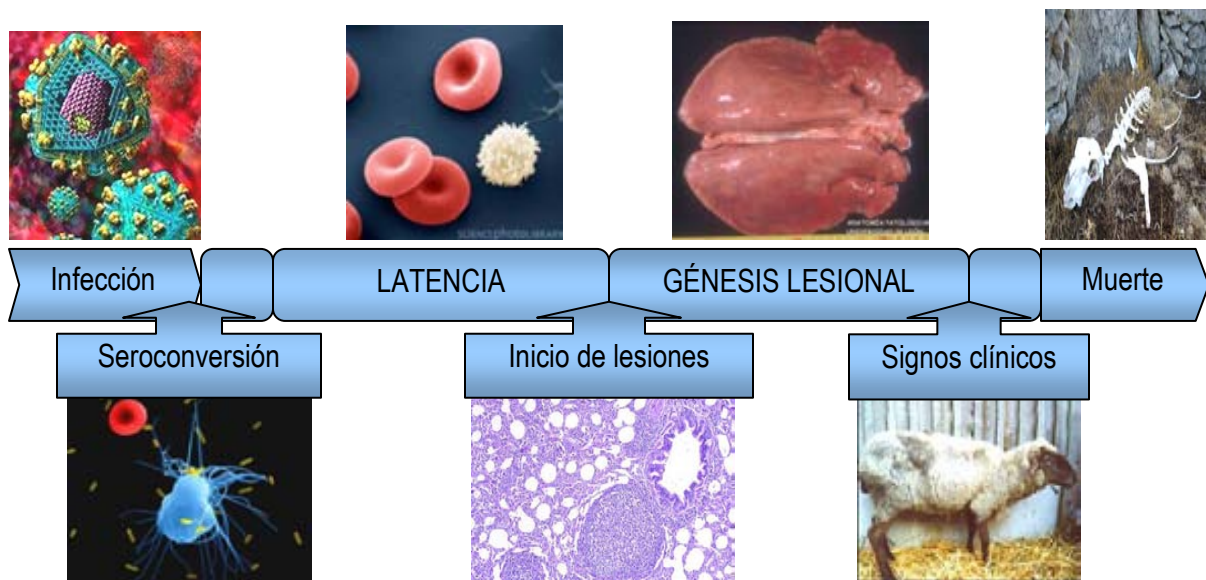


Fig. 18

EL PROCESO INFECCIOSO

(Amorena *et al.*, 2001)

VIII-A DE LA INFECCIÓN A LA SEROCONVERSIÓN

Tras la infección, el virus desarrolla una breve fase de viremia a fin de localizar a sus células diana, penetrando en ellas para integrarse en su genoma, esta primera fase va acompañada de ciertas alteraciones clínicas e inmunopatológicas características transitorias, pero que casi ocurren igual en las infecciones por lentivirus, incluido SIDA (Begara *et al.*, 1996; Clements y Zink, 1996; Fauci, 1993; Pantaleo *et al.*, 1993). En esta fase hay una respuesta inmune muy intensa que controla la replicación, reduciendo la carga viral hasta llegar a niveles indetectables, pero insuficiente para eliminar por completo al virus, la respuesta inmune origina la producción de anticuerpos específicos contra el virus detectables en la sangre, de modo que aquí el animal infectado seroconvierte (Amorena *et al.*, 2001). El tiempo que ocurre desde el ingreso del virus hasta que los anticuerpos aparecen en la sangre es variable, pues depende de la dosis viral, la cepa viral, la edad del animal y la vía de inoculación. Pero por lo general va una a dos semanas (Saman *et al.*, 1999), sin pasar de los seis meses (Larsen *et al.*, 1982; Oliver *et al.*, 1981; Terpstra y De Boer, 1973). De los infectados solo un pequeño porcentaje seroconvierte en un lapso de años después de la infección o nunca lo hacen (Jonson *et al.*, 1992; Sihvonen, 1981), esto indica puede haber latencia serológica, este riesgo epidemiológico debe considerarse sobre todo en las campañas de erradicación (De la Concha, 1997)

VIII-B LATENCIA CELULAR

El final de la viremia y la seroconversión indican que el virus se encuentra bajo control, es entonces cuando se pasa a la fase de latencia celular, la cual llega a prolongarse por un largo periodo de tiempo, en donde el VMV persiste en sus células diana, evadiendo así la inmunidad humoral y celular (Larsen *et al.*, 1982). Esta fase no se encuentra del todo comprendida, pero se sabe que aquí se lleva a cabo una compleja interacción de factores de transcripciones virales y celulares que regulan la expresión del RNA viral (Clements y Payne, 1994; Davis y Clements, 1988).

VIII-C INICIO DE LESIONES

Las primeras lesiones aparecen gradualmente, si bien es sabido que el lapso que transcurre durante la fase de latencia celular depende en cierta forma de la cepa viral (Lairmore *et al.*, 1988), hoy se sabe con certeza que el factor más determinante en esta fase es la carga genética individual. Esto lo

sustenta experimentos en los que se usaron corderos artificialmente creados con carga genética idéntica, en los cuales el grado de alteración pulmonar era independiente de la cepa infectante (De la Concha, 1997). Esto explicaría porque algunos animales permanecen infectados pero sin presentar lesiones por años, mientras que otros las presentan al corto plazo, en el caso de las cabras que adquieren la artritis-encefalitis, se ha observado que el mecanismo de resistencia a la enfermedad está ligado a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clases I y II (Pepin *et al.*, 1998; Ruff *et al.*, 1993). Todos estos datos concuerdan con la aparente resistencia a desarrollar la enfermedad demostrada por algunas razas ovinas (Begara *et al.*, 1996; Sigurdson *et al.*, 1955).

VIII-D DE LA GÉNESIS LESIONAL A LA MUERTE

La fase final inicia al momento en el que las lesiones adquieren la entidad suficiente como para hacer evidente a la enfermedad clínica en cualquiera de sus presentaciones, en las presentaciones pulmonar, articular y nerviosa este periodo suele ser corto, pues sólo se prolonga por unos cuantos meses, y todos ellos culminan con la muerte. No así en la presentación mamaria, pero siempre y cuando no exista otra forma concomitante producida por el virus, en estos casos a las ovejas se les deshecha por no ser aptas para la cría o bien por su escasa producción láctea que trae como consecuencia el pobre desarrollo del cordero (Amorena *et al.*, 2001).

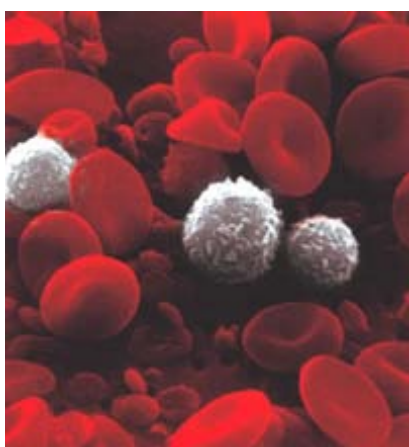
VIII-E TROPISMO CELULAR DEL VMV

In vivo las células diana del virus son del tipo monocito-macrófago (Fig. 19), o bien sus precursores de la médula ósea (Carey *et al.*, 1993, Gendelman *et al.*, 1985). Aunque bien podrían ser las células dendríticas las encargadas de transportar al virus por torrente sanguíneo y circulación linfática. Sin embargo, esto aún no a podido ser comprobado por la dificultad de separar a los monocitos de esta población celular (Correl *et al.*, 1992). Pero de alguna u otra forma lo cierto es que existe una escasa o nula expresión vírica en los monocitos infectados circulantes en sangre, ya que sólo se detecta una célula infectada por cada 10⁵-10⁶ leucocitos, incluso los monocitos que contienen RNA viral, detectable por hibridación in situ, en la sangre de animales infectados no expresan proteínas virales (Gendelman *et al.*, 1985). La función de estas células consiste en actuar como “caballo de Troya”, en donde el virus las usa como medio de transporte para llegar a distintos órganos y tejidos y a la vez,

dentro de ellas, evitando así al sistema inmune (Peluso *et al.*, 1985). En el momento en el que los monocitos maduran a macrófagos, el virus aprovecha los mecanismos que intervienen en el proceso de diferenciación celular, para su replicación (Carey *et al.*, 1993; Gendelman *et al.*, 1985; Peluso *et al.*, 1985). De modo que la expresión del virus está regulada por el estadio de activación celular de sus células portadoras en sangre periférica y por su diferenciación en macrófagos maduros en los diferentes órganos. Este paso es clave para que el virus pueda esquivar las fuertes reacciones celulares y humorales, que para ese entonces se encuentran ya activadas. Contrariamente a los demás retrovirus, los lentivirus como el VMV no necesita de la división celular para replicarse, en vez de ello usan la activación o diferenciación celular (Narayan y Corck, 1985).

Los órganos blanco por orden descendente de importancia son: los pulmones, glándulas mamarias, las articulaciones y el sistema nervioso central, en ese orden de frecuencia (Luján, 1991; Pepin *et al.*, 1998). Aunque esto no es absoluto, pues intervienen diversos factores, tales como la información genética de cada individuo y la raza, así como la cepa viral y la dosis infectante. En estos órganos pueden detectarse partículas virales, el número de células infectadas aumenta de manera dramática, para darse una idea, en el caso pulmonar se estima que aproximadamente el 12% de los macrófagos alveolares expresan al virus (Luján *et al.*, 1994), pero en el hígado, sus macrófagos no lo expresan, sin saberse por que (Brodie *et al.*, 1995; Pepin *et al.*, 1998). Pese a esta especificidad, también puede infectar a otros tipos de células *in vivo*. En el sistema nervioso central se han detectado proteínas virales en pericitos, linfocitos, células plasmáticas, fibroblastos y células epiteliales (Georgsson *et al.*, 1989). Sin embargo, la infección verdaderamente productiva ocurre en las células de la estirpe monocito/macrofágica (Brodie *et al.*, 1995; Correll *et al.*, 1992). En el caso mamario, se ha demostrado que las células del epitelio mamario pueden ser infectadas tanto *in vivo* como *in vitro*, y que además son capaces de emitir partículas virales completas hacia la luz alveolar, mediante el mecanismo de gemación (Bolea, 1998). Desde el punto de vista epidemiológico esta peculiaridad resulta ser esencial, pues así el VMV asegura su ingreso en el recién nacido por vía mamaria (Amorena *et al.*, 2001). También se sabe que el tropismo celular del VMV puede variar según la estirpe viral, (Clements y Zink, 1996). Pues las estirpes neurotrópicas son diferentes, o al menos en parte en sus secuencias ENV y LTR. Además de que muestran una mayor capacidad de crecimiento viral en las células del plexo coroideo (Andresdóttir *et al.*, 1998).

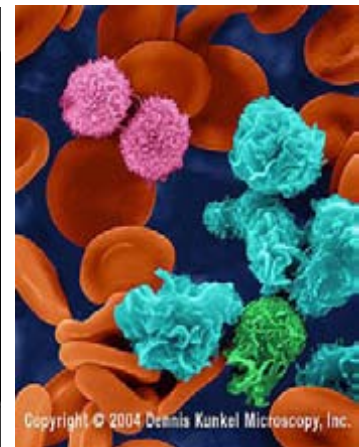
In vivo, el virus puede infectar a un grupo más amplio de células, tales como las células derivadas del plexo coroideo ovino, fibroblastos, células corneales, células epiteliales y endoteliales ovinas o fibroepiteliales de la membrana sinovial caprina y células musculares lisas de la aorta. Siendo las derivadas del plexo coroideo ovino las más usadas para el aislamiento, causando efecto citopático de fusión celular (efecto fusogénico) con la formación de células multinucleadas (Andresdóttir *et al.*, 1998; Bolea, 1998; Chebloune *et al.*, 1996; Da Silva *et al.*, 1997; Leroux *et al.*, 1995; Narayan y Clemets, 1989; Pepin *et al.*, 1998; Thormar, 1963). El receptor es un tema controvertido, pues sólo ha sido identificado parcialmente y aún no se sabe cual es la estructura que facilita el ingreso del virus a la célula, aunque se ha logrado demostrar la unión del virus a los antígenos de clase II del MHC (Dalziel *et al.*, 1991), al parecer la expresión de las moléculas de clase II no es suficiente como para que las células no permisivas resulten susceptibles a la infección. Otros datos señalan hacia un proteoglicano de membrana de 30 kDa como receptor (Amorena *et al.*, 2001).



a) Monocito



b) Macrófago



c) Monocito (verde), Macrófagos (azul)
Linfocitos (rosa)

Fig. 19

CÉLULAS DIANA

(<http://www.qntmtech.jp>)

IX MANIFESTACIONES CLÍNICAS

IX-A PRESENTACIÓN PULMONAR (MAEDI)

Esta fue la primera en ser estudiada (Pálsson, 1985; Pálsson, 1990; Sigurdsson, 1957), y a sido siempre la más importante por la multitud de trabajos que hay, en los que incluyen aspectos anatomopatológicos, patogénicos inmunológicos, etc. (Carey *et al.*, 1993; Pepin *et al.*, 1998; Watt, 1992). Clínicamente se observa siempre en animales adultos, de más de dos años de edad, los signos aparecen de manera insidiosa, es decir, lenta, progresiva y no evidente, los factores externos como la alimentación deficiente, frío, gestación, parto y lactación, facilitan la aparición de los primeros signos. La primer evidencia es la intolerancia al ejercicio, habiendo retraso en la marcha, observandose cuando el rebaño marcha mas de prisa o en terrenos con desniveles, incluso cuando el rebaño se desplaza en periodos cortos (Fig. 20 a). Después hay disnea, polipnea o aumento en la frecuencia respiratoria (de 30-40 a 110-120 respiraciones por minuto), respiración marcadamente abdominal, extensión del cuello, ollares dilatados, y respiración con la boca abierta (Watt 1992; Luján *et al.*, 1991). Conforme progresan las lesiones la sintomatología se hace mas evidente, y al final la disnea se percibe incluso en estado de reposo, el animal permanece alerta y no deja de comer, pero conforme pasa el tiempo va perdiendo condición pasando a un proceso de adelgazamiento crónico que termina en caquexia (Fig. 20 b). La auscultación pulmonar no revela nada, no hay fiebre, ni tos y flujo nasal, aún en los casos mas graves, si no hay complicación bacteriana. Esta presentación siempre conduce a la muerte o el sacrificio prematuro (Luján *et al.*, 2001).



a) renuencia al ejercicio



b) adelgazamiento

Fig. 20

OVINOS CON MAEDI

(<http://www.edicionestecnicasunidas.com>; <http://www.cuencarural.com>)

LESIONES MACROSCÓPICAS

Solo se aprecian en ovinos afectados en grados de medio a grave, y solo se detectan en los pulmones y sus linfonodos regionales. A la necropsia, inmediatamente después de abrir la cavidad torácica puede percibirse la escasez o ausencia de colapso pulmonar, la cual se puede verificar al observar que los pulmones ocupan prácticamente todo el espacio de la cavidad torácica, además del volumen también hay un incremento en el peso, elevándose hasta tres veces su peso normal (Fig. 21) (Luján 1991; Luján *et al.*, 1991).

Para darse una idea, tomemos por ejemplo a la raza aragonesa, de la que se estima que su pulmón tiene un peso normal de 730 gr., con un rango de 450 a 800 gr., mientras que el pulmón procedente de casos de Maedi con presencia de lesiones macroscópicas presenta un peso de 1.650 Kg. Con un rango de 1.000 a 2.550 Kg. Este aumento de peso en los pulmones también se manifiesta en aquellos casos en donde no se perciben lesiones macroscópicas pero si microscópicas. En donde se ha tomado como parámetro que un peso aproximado a 1Kg. es un indicio significativo de infección por Maedi Visna (Luján, 1991; Luján *et al.*, 1991). Además del peso y el volumen incrementados hay un acampanamiento generalizado, presentando además un aspecto tumefacto, a la vista se aprecian los bordes redondeados, sobre todo el borde dorsal de los lóbulos diafragmáticos (Figs. 22 y 23). Su consistencia es gomosa y homogéneamente firme, de tal manera que después de presionar prolongadamente a un pulmón afectado este recupera de inmediato su forma original. También se percibe un cambio en la tonalidad encontrándose más clara de lo normal, distribuída uniformemente, el color que presentan se puede describir como amarillento grisáceo (Figs. 21 y 22 a). Otra característica que incluso puede apoyar al diagnóstico morfológico, es la frecuente aparición de un puntilleo grisáceo subpleural, que suele ser muy notorio. aunque a veces solo puede observarse en la superficie de un determinado lóbulo, este puntilleo también puede percibirse en secciones del parénquima pulmonar aunque esto ya no resulta tan sencillo de apreciarse (Fig. 24) (Luján *et al.*, 2001).

También se percibe la ausencia del fluido en las vías respiratorias y/o los alveolos, de haberlos entonces estaríamos ante un caso con complicaciones bacterianas y/o parasitarias. Si es de tipo bacteriano veremos además del fluido una serie de áreas consolidadas con un color rojizo más o menos oscuro localizadas en la zona craneoventral del pulmón (Fig. 25), su consistencia es firme en la superficie, de aspecto húmedo y con un dibujo reticular lobulillar característico. A veces estas

consolidaciones son morfológicamente similares a ciertas formas de la Adenomatosis pulmonar ovina (que es una neoplasia retroviral poco frecuente en el ganado ovino). Siendo esta la causa de confusiones históricas en el pasado, esta similitud es tal que solamente con un estudio histopatológico se puede llegar a una conclusión correcta (Luján *et al.*, 2001). En cuanto a los linfonodos regionales, estos están homogéneamente tumefactos, algo muy característico es que los linfonodos mediastínicos caudales presentan un tamaño mucho mas grande de lo normal, e incluso pueden llegar a sobresalir del borde caudal del pulmón, presentan un color blanquecino, su superficie de sección es húmeda y no es posible establecer la delimitación cortical y medular (Figs. 21 y 22 a)) (Luján *et al.*, 2001).



Tres pulmones de ovinos de raza aragonesa adultos de la misma edad y similar conformación, los pulmones de los extremos se encuentran afectados, vease el aumento de tamaño, sus respectivos linfonodos se encuentran también aumentados de tamaño.

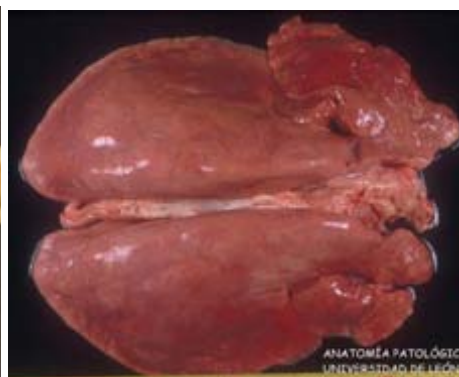
Fig. 21

PULMONES DE OVINO CON MAEDI I

(Luján *et al.*, 2001)



a)



b)

Aspecto acampanado y tumefacto, el redondeamiento del borde dorsal de los lóbulos diafragmáticos y la coloración mas clara de lo normal homogéneamente distribuida, vease también el marcado aumento de tamaño de los linfonodos.

Fig. 22

PULMONES DE OVINO CON MAEDI II

(<http://www.edicionestecnicasunidas.com>.)

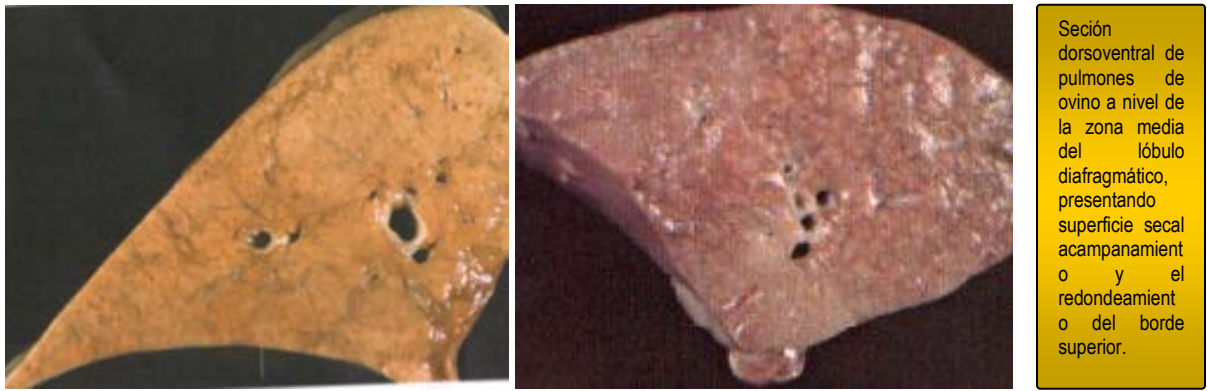


Fig. 23 PULMONES DE OVINO CON MAEDI II

(Luján *et al.*, 2001., <http://www.cuencarural.com>.)

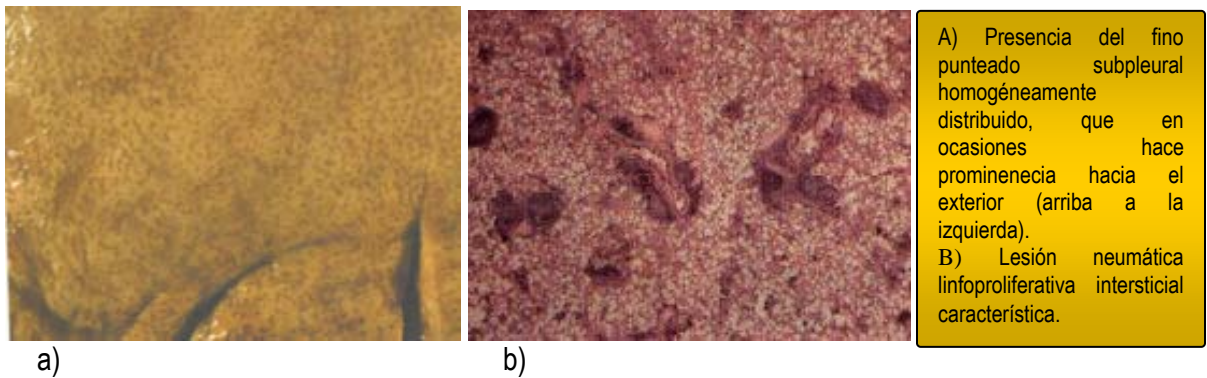


Fig. 24 DETALLE DE PULMÓN CON MAEDI

(Luján *et al.*, 2001)

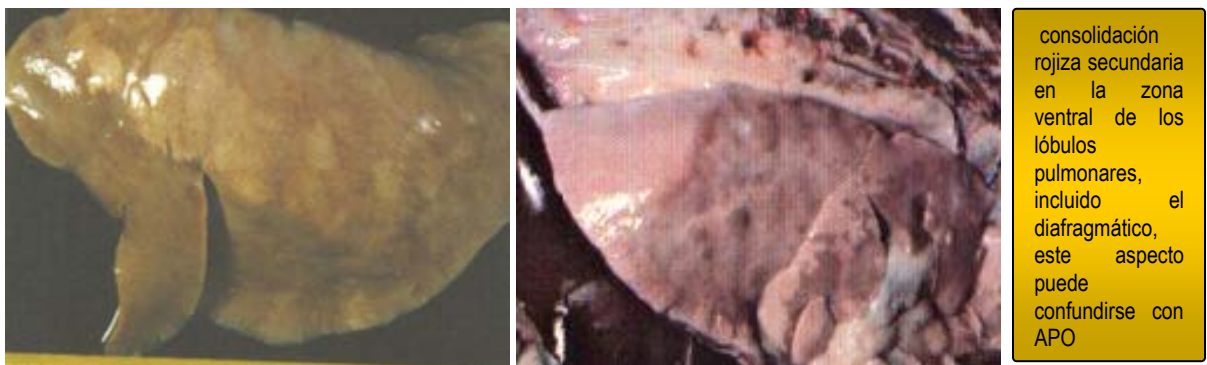


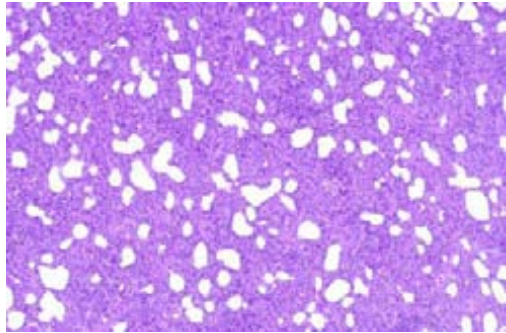
Fig. 25 PULMONES DE OVINO CON MAEDI IV

(Luján *et al.*, 2001., <http://www.cuencarural.com>.)

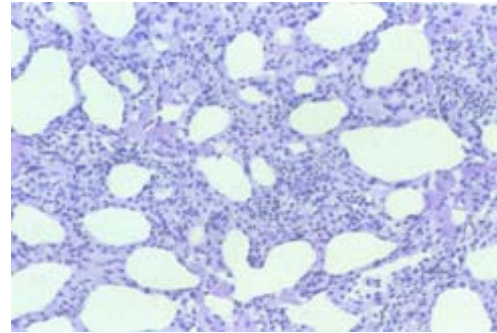
LESIONES MICROSCÓPICAS

Las lesiones características presentes en las áreas no consolidadas, corresponden a una neumonía intersticial crónica, en ella puede identificar el acúmulo disperso o infiltración de linfocitos, monocitos, macrófagos y algunas células plasmáticas en el intersticio de los septos interalveolares (Fig. 26). Este acúmulo de células es la causa de un aumento de tamaño de estos septos, lo que lleva a una alteración en el intercambio normal de gases entre los capilares y los alveolos. Este incremento de células redondas (llamadas así por su núcleo esférico) está acompañado de una hiperplasia difusa de las fibras musculares lisas normales del pulmón (Fig. 28 a)). Este tipo de hiperplasia también puede apreciarse en los Septos interalveolares, siendo esto lo que contribuye adicionalmente a su engrosamiento generalizado y a la alteración funcional. Este incremento de células musculares lisas es de suma importancia, pues actualmente se sabe que este es el primer cambio detectable, incluso se presenta antes de que ocurra la infiltración difusa de las células redondas (Luján *et al.*, 2001).

Otro hallazgo frecuente es la agregación de linfocitos a estructuras similares a folículos linfoides, denominándosele a esta lesión como hiperplasia linfoide difusa (Fig. 27). A este tipo de folículos linfoides normalmente se les localiza alrededor de las vías respiratorias y/o vasos sanguíneos, aunque también es posible observarlos aislados en el parénquima pulmonar. La aparición de estas estructuras linfoides con el agregado de linfocitos son el origen de la aparición del puntilleo grisáceo subpleural que se observa a la necropsia, sobre todo si estos folículos se localizan directamente debajo de la pleura (Fig. 28 b) (Luján *et al.*, 2001). En los casos avanzados hay la presencia de fibras de colágena y fibrocitos en número variable. Siendo esto la causa de la fibrosis pulmonar parcial y el endurecimiento de algunas zonas afectadas, sobre todo en aquellas áreas donde se instauran las zonas de consolidación. Estas zonas se caracterizan por la presencia de fenómenos de epitelización alveolar, fibroplasia y la presencia de células polimorfonucleares que indican la existencia de complicaciones sobreimpuestas (Luján *et al.*, 2001). En cuanto a los linfonodos regionales del pulmón, la lesión que presentan corresponde a una linfadenitis reactiva crónica no específica (Cotran *et al.*, 1999) en donde se incluye a un grupo de alteraciones histológicas del linfonodo. Aquí sobresale una marcada hiperplasia de los folículos linfoides corticales, así como hiperplasia de las células fagocíticas de los senos medulares, también llamada histiocitosis de los senos medulares. Estas lesiones microscópicas explican el marcado aumento de tamaño de los linfonodos regionales (Luján *et al.*, 2001).



A) Engrosamiento de tabiques interalveolares por la presencia de células inflamatorias mononucleares, las luces alveolares están libres de exudados.

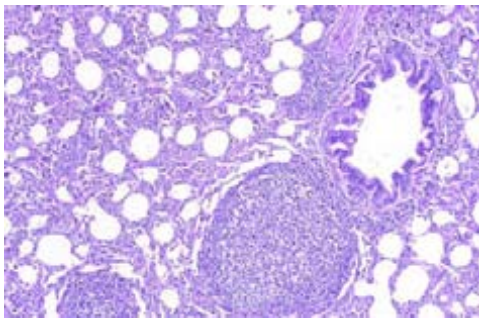


B) Infiltrado generalizado de células inflamatorias mononucleares en los septos interalveolares y aumentos en número de las fibras musculares lisas, causando reducción en la luz alveolar, hematoxilina-eosina, 200x.

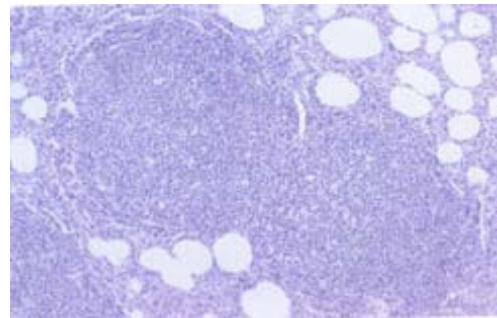
Fig. 26

PULMONES CON MAEDI VISTOS AL MICROSCOPIO I

(<http://www3.unileon.es.>, Luján *et al.*, 2001)



A) Engrosamiento de tabiques interalveolares, presencia de células inflamatorias mononucleares, hiperplasia linfóide peribronquiolar interseptal (foliculos).

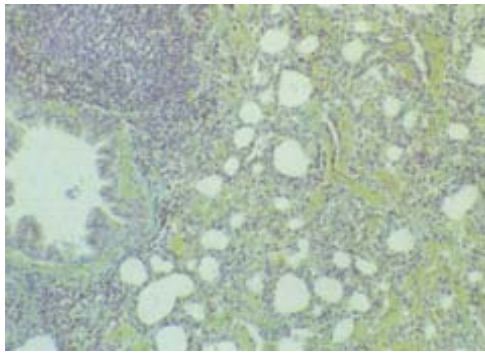


B) Presencia de foliculos linfoides en parénquima pulmonar, y vasos sanguíneos que están a su periferia, vease también la presencia de un tercer foliculo localizado en la parte inferior izquierda de la imagen y la reducción de la luz alveolar. hematoxilina-eosina 100x.

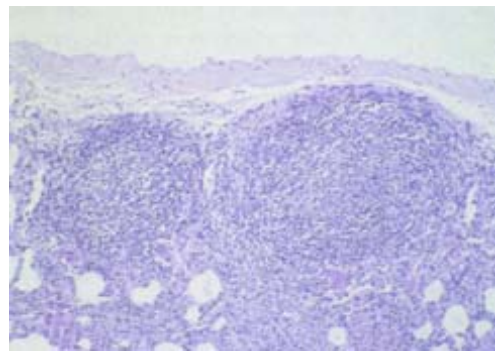
Fig. 27

PULMONES CON MAEDI VISTOS AL MICROSCOPIO II

(<http://www3.unileon.es.>, Luján *et al.*, 2001)



A).-Exceso de fibras musculares lisas, teñidas en color verde, el puntillero rojo corresponde a los núcleos de las células mononucleares infiltradas en los septos, vease el folículo cercano al bronquiolo en la parte superior izquierda de la imagen. Tricromica de Gallego, 100X



B).- presencia de dos folículos subpleurales, el de el lado derecho hace prominencia hacia el exterior, siendo esto la explicación del puntillero gris subpleural. Hematoxilina-eosina 100x

Fig. 28

PULMONES CON MAEDI VISTOS AL MICROSCOPIO III

(Luján *et al.*, 2001)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Habrá que hacerlo principalmente con adenomatosis pulmonar ovina (APO), que produce signos similares y que afecta el mismo rango de edad. Como puntos de diferenciación se puede destacar que la APO se hace presente en animales adultos pero también en animales jóvenes de un año de edad e incluso en corderos de pocos meses de edad. Algunas veces la APO produce un acúmulo de fluido en las vías respiratorias que se puede identificar como un murmullo respiratorio a la auscultación pulmonar, este fluido causa tos en el paciente y a veces puede verse al ser expulsado hacia el exterior por los ollares (Luján *et al.*, 2001).

Ante la ausencia de elementos histopatológicos de interés, el método de diagnóstico más útil sería el anatomopatológico post mortem, en donde pueden apreciarse masas blanquecinas que son claramente diferenciadas y endurecidas, cuya distribución es de manera multifocal y la presencia de un característico fluido pulmonar espumoso y blanquecino presente en las vías respiratorias. Debe tenerse siempre presente que algunas características de la APO pueden ser muy similares a las que causa de manera exclusiva el maedi, siendo esta la razón de un análisis histopatológico obligado. Es

muy importante tener en consideración que la APO y el maedi pueden coexistir en un mismo pulmón, incluso se sabe que la presencia de la APO es un elemento que favorece la infección por maedi (Dawson *et al.*, 1990). Otros padecimientos que es necesario descartar son las parasitosis pulmonares, que se pueden detectar por análisis coprológicos. En el caso de las neumonías bacterianas crónicas como la pasteurelisis o la neumonía gangrenosa que suelen cursar con tos, pirexia y otros síntomas que el MV no causa, para todos estos casos el diagnóstico post mortem es de gran ayuda (Luján *et al.*, 2001).

IX-B PRESENTACIÓN NERVIOSA (VISNA)

Estudios en España revelan un alto índice del visna (Gómez *et al.*, 1999), sobre todo en rebaños estabulados, aunque las referencias son esporádicas (García *et al.*, 1995; García *et al.*, 1998; González *et al.*, 1991), este aparente incremento en el diagnóstico puede deberse a la realización de un estudio profundo de las lesiones histopatológicas, en donde puede haber confusión de estas formas atípicas de visna con las formas crónicas o atípicas de listeriosis (Gómez, 1998; Gómez *et al.*, 1998).

Clínicamente aparece en ovinos mayores de dos años (García *et al.*, 1995; González *et al.*, 1991; Palsson, 1985), aunque también puede verse en individuos más jóvenes, como la raza assaf, en la que ha sido posible diagnosticarla con cierta frecuencia en individuos cuya edad está por debajo de los dos años (Gómez *et al.*, 1999). Como principales signos hay incoordinación de movimientos, que ocasionan ataxia del tercio posterior y que va progresando hacia el tercio anterior para terminar finalmente con decúbito, postración e incapacidad para levantarse del suelo (Fig. 29). Aunque el animal continúa alerta y sigue respondiendo a los estímulos externos, es raro que haya ceguera. Otros signos son la incapacidad para realizar la extensión completa de la articulación del menudillo, apoyando la parte distal del metatarso en el suelo, causando dificultad para caminar. La duración de los signos puede prolongarse de seis meses a un año, hay adelgazamiento progresivo que en ocasiones conduce a la caquexia (Luján *et al.*, 2001). El número de individuos afectados es variable, en el caso islandés ésta fue la más importante, aunque por lo regular los casos de visna aparecen en un 3-4 % del total de ovinos afectados (Gómez *et al.*, 1999).



Fig. 29

OVINOS CON VISNA

(Luján *et al.*, 2001., <http://www.osel.cz>.)

LESIONES MACROSCÓPICAS

Este tipo de lesiones se observan en el sistema nervioso central y solo en un número reducido de individuos, aquí pueden apreciarse áreas grisáceas de malacia en la sustancia blanca periventricular, sobre todo en el cuerpo calloso y fórnix, en la corteza frontotemporal y en el hipocampo, en algunos casos esta malacia es tan intensa que provoca una marcada necrosis por licuefacción de la sustancia blanca afectada. Los plexos coroideos en ocasiones presentan un engrosamiento granular que histológicamente corresponde a la formación de folículos linfoides en dichos plexos (Fig. 30). A veces es posible observar un enturbamiento meníngeo que histológicamente corresponde a una meningitis a nivel histológico (Luján *et al.*, 2001).



A) Encéfalo de oveja afectado por Visna, nótese la necrosis por licuefacción de la sustancia blanca de la corteza frontal (Zona enrojecida por debajo de la corteza, que es la capa mas externa).



B) Encéfalo de oveja afectado por Visna, en donde se percibe el engrosamiento granular de los plexos nerviosos del ventrículo IV.

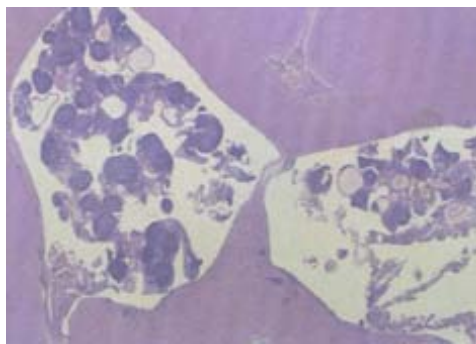
Fig. 30

ENCÉFALOS CON VISNA

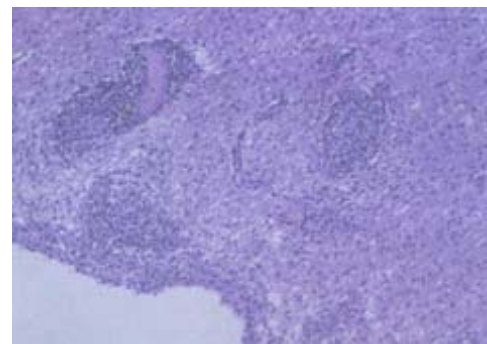
(Luján *et al.*, 2001)

LESIONES MICROSCÓPICAS

Aquí se aprecia una encefalomiелitis no purulenta desmielinizante crónica. Las lesiones se observan principalmente en el sistema nervioso central, sobre todo en el encéfalo y en menor intensidad en la médula espinal. Histopatológicamente los hallazgos más importantes son la presencia de una encefalitis no purulenta de distribución uni o bilateral, asociada ha una desmielinización secundaria con diferentes grados de intensidad (Figs. 31 y 32). De manera predominante estas lesiones se localizan en las zonas periventriculares del ventrículo IV y acueducto de Silvio, correspondientes al tronco encefálico, así como en la sustancia blanca cerebelar y cerebral esta última próxima a los ventrículos laterales. A veces es posible apreciar una mielitis no purulenta de distribución uni o bilateral, localizada en los cordones medulares espinales, tanto dorsales como laterales o ventrales, llegando a afectar a diversas áreas de la sustancia gris, cuando la inflamación es especialmente intensa (Luján *et al.*, 2001). Las lesiones inician con la aparición de pequeños infiltrados inflamatorios subependimarios, integrados por linfocitos, monocitos y macrófagos en menor número, también hay gliosis e infiltración perivascular, en la que el tipo celular predominante en primera fase es el de los linfocitos, y en la segunda fase los macrófagos, los cuales llegan a formar verdaderos granulomas. En cuanto ha su intensidad, gravedad y extensión presentan un progreso constante al transcurrir del tiempo, en donde los procesos de desmielinización y malacia comienzan a aparecer. En los plexos coroideos puede percibirse con relativa frecuencia la formación de folículos linfoides (Fig. 31 a) (Luján *etal*,2001).



A) Coroiditis linfoplasmocitaria severa, vease la masiva formación de folículos linfoides en el interior del plexo coroideo y la dilatación ventricular, Hematoxilina-eosina 10x.

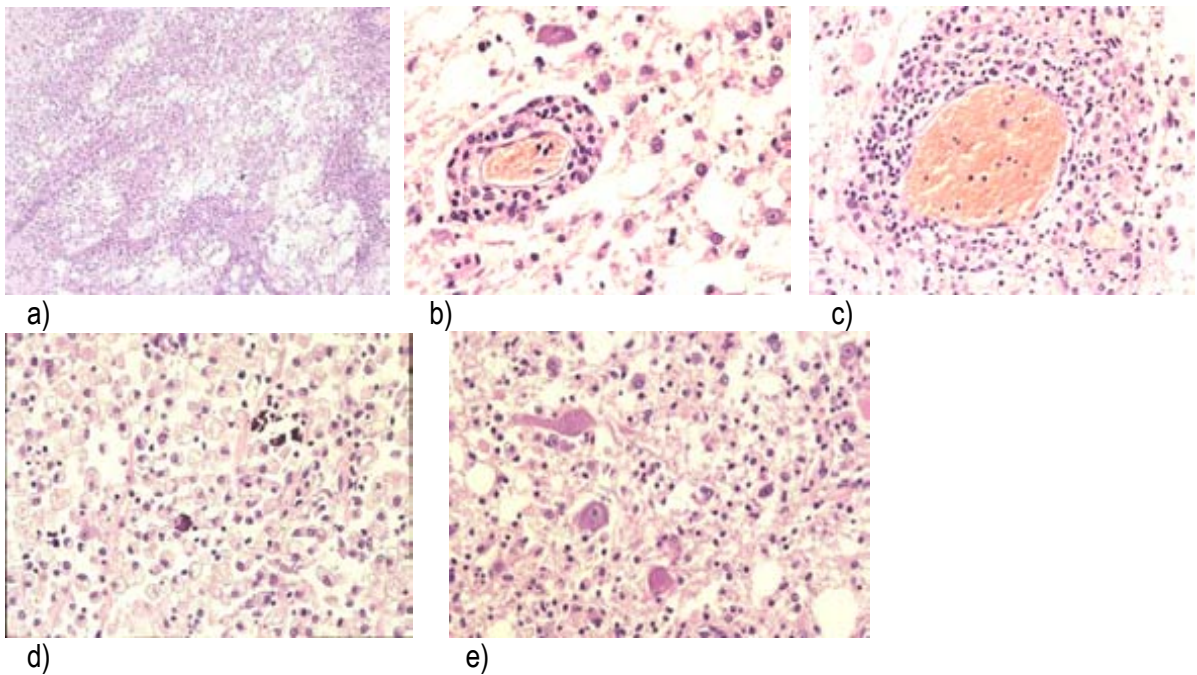


B) Encefalitis periventricular lno purulenta, vease la gliosis difusa y grave, la infiltración perivascular compuesta por linfocitos y macrófagos y la aparición de desmielinización secundaria Hematoxilina.eosina 100x.

Fig. 31

ENCÉFALOS CON VISNA VISTOS AL MICROSCÓPIO I

(Luján *et al.*, 2001)



- a).- Encefalitis no purulenta difusa, malacia, vacuolización del neuropilo infiltrado inflamatorio mononuclear y manguitos perivascuales.
- b).- Manguitos perivascuales formados por macrófagos y linfocitos.
- c).- Manguito perivascular, pueden verse también gemistocitos (astrocitos reactivos).
- d).- Infiltrado inflamatorio de linfocitos y abundantes células espumosas (macrófagos que han fagocitado restos de mielina), depósitos de calcio.
- e).- Infiltrado inflamatorio mononuclear y degeneración de neuronas y axones

Fig. 32 ENCÉFALOS CON VISNA VISTOS AL MICROSCÓPIO II

(<http://www.unileon.es>)

Cuad. 3

LESIONES HISTOLÓGICAS OBSERVADAS CON MAYOR FRECUENCIA EN ENCÉFALOS AFECTADOS POR VISNA

TIPO DE LESION	FRECUENCIA
Encefalitis no purulenta con desmielinización	+++
Mielitis no purulenta (Exclusivamente)	+/-
Coroiditis linfocitaria	++
Encefalitis más mielitis	+
Encefalitis más coroiditis	++

(Luján *et al.*, 2001)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Listeriosis: frecuente en explotaciones en las que se suele alimentar con ensilados o con alto contenido en tierra. Se caracteriza por su marcada aparición estacional que solo ocurre en otoño-primavera. Presenta un curso rápido en donde los animales llegan a morir en un lapso de 24-72 hrs. El número de animales que afecta es mayor, y de todas las edades. Las lesiones que causa son de tipo purulento, estas lesiones pueden percibirse como microabcesos los cuales se presentan de manera numerosa, histopatológicamente pueden verse en ellos polimorfonucleares, neutrófilos, necrosis neuronales y neuronofagia. Aparecen en el tronco del encéfalo, sobre todo en la médula oblonga y el puente, asociadas a los núcleos neuronales y raíces nerviosas del trigémino. En aquellas raras ocasiones en las que esta infección avanza hacia áreas más craneales en el encéfalo, estas lesiones se tornan menos purulentas, volviéndose similares a las del visna.

Aujesky y Scrapie: Lo característico es el prurito o comezón tan intensa que, en ocasiones puede causar que el animal llegue a morderse hasta arrancarse la lana, en el caso de Aujesky presenta un curso más agudo y se asocia con la presencia de ganado porcino o cualquier otro tipo de suino, o bien por el uso de material sin desinfectar como jeringas, vacunadores, material quirúrgico, etc. En el caso de Scrapie o tembladera, su curso es más lento, el tipo de prurito también puede llevar al animal a que se arranque la lana además de que presenta hiperexcitabilidad marcada, aquí no se presentan alteraciones inflamatorias de ningún tipo viéndose solamente vacuolización neuronal y del tejido nervioso adyacente.

Cenurosis y Louping-ill: En el caso de la cenurosis las lesiones coinciden con la presencia de trayectos parasitarios, sin una localización definida, aquí puede apreciarse la presencia de polimorfonucleares y eosinófilos. En el caso de Louping-ill las lesiones principales que desarrolla son la necrosis neuronal y la neuronofagia sin desmielinización además de una discreta meningitis y la formación de infiltración perivascular (Luján *et al.*, 2001).

IX-C PRESENTACIÓN MAMARIA

Esta presentación fue descrita hasta mediados de los años setenta (Cross *et al.*, 1975; Griem y Weinhold, 1976), para después ser tomada con la importancia que merecía gracias a los estudios que se le realizaron durante los años ochenta y noventa (Cutlip *et al.*, 1985). Algunas investigaciones señalan que el tejido mamario resulta ser más susceptible al maedi-visna que otros órganos blanco (Smith, 1992), incluso señalan que la presentación mamaria es la más frecuente de la enfermedad, aunque dependiendo de la raza (Houwens *et al.*, 1988; Luján *et al.*, 1991). En el caso de la raza ovina aragonesa, esta presentación es de suma importancia puesto que un alto número de animales infectados por el maedi-visna desarrolla esta presentación. Aunque se ha notado que sólo en algunos rebaños sin importancia de España esta presentación es más frecuente que la respiratoria (Bolea *et al.* 1996; Luján *et al.*, 1991).

Clínicamente esta presentación se observa en individuos de edad de 3 a 5 años, aunque puede presentarse desde el primer año de vida (Bolea, 1998; Molen *et al.*, 1985), regularmente no lleva al individuo a la muerte, por lo que la oveja afectada puede vivir por un periodo de años si es que solamente presenta dicha presentación (Luján *et al.*, 2001). El signo más evidente consiste en una mastitis indurativa crónica, la cual se caracteriza por el endurecimiento de las ubres. Esta mastitis es difusa, bilateral e indolora, esto acompañado por la inflamación de los ganglios retromamarios (Smith, 1992), estos signos sólo pueden apreciarse después del parto, puesto que en el periodo seco, en donde la glándula mamaria se encuentra involucionada, no es posible poder apreciar la dureza de las ubres, ni siquiera aún en los casos más graves. Generalmente este padecimiento pasa desapercibido por el ganadero, debido a que los cambios morfológicos que presenta la ubre no son muy notorios, incluso resultan muy similares a los cambios fisiológicos que se presentan en la ubre tras el parto (Luján, 1991; Smith, 1992), la mastitis indurativa solo es posible detectarla si se cuenta con una amplia experiencia en el manejo del ganado ovino (Watt *et al.* 1992; Watt *et al.*, 1994). Las lesiones presentes en la ubre son la causa de un descenso más o menos intenso en la producción láctea. En algunos casos puede ocurrir la agalactia total, sin que exista un cambio significativo en las características organolépticas de la leche (Anderson, *et al.*, 1985). Así pues, la presentación mamaria suele detectarse por su efecto más que por su causa, de modo que este proceso se hace evidente ante la presencia de corderos con escaso crecimiento o su muerte por inanición, esto por la escasa

producción láctea de sus madres tras el parto (Anderson *et al.*, 1985; Houwers *et al.*, 1988), los corderos provenientes de madres que padecen esta presentación son débiles, aunque esto es mas notorio en los casos en donde los partos son dobles o triples (Palsson, 1990).

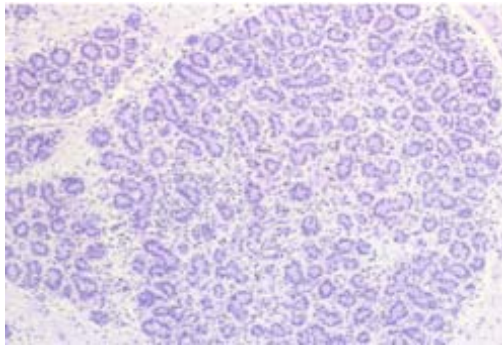
LESIONES MACROSCÓPICAS

La consistencia que presentan las ubres afectadas es firme y tersa, ha veces muy endurecida, aunque hay ausencia de alteraciones macroscópicas evidentes, en la sección presentan un aspecto no glandular, de superficie húmeda, lisa y uniforme, la inflamación de los ganglios retromamarios también esta presente (Molen *et al.*, 1985). Sin embargo, estas alteraciones son difíciles de valorar debido a la gran variabilidad morfológica que presenta la ubre según el estado fisiológico en el que se encuentre (Luján *et al.*, 1991). Sin embargo, un elemento característico sería la presentación difusa de la lesión, que bien podría servir para descartar a las mastitis bacterianas (Georgsson, 1990).

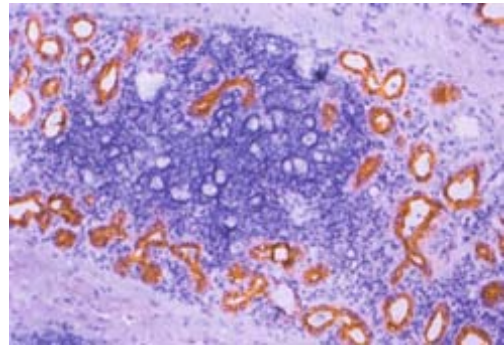
LESIONES MICROSCÓPICAS

Las lesiones bien podrían ser comparadas con las pulmonares, pues se trata de una mastitis intersticial crónica en la que sobresale la infiltración linfocitaria, en donde se concentran por lo general células redondas y la hiperplasia de los folículos linfoides, en los acinii mamarios es posible detectar una infiltración linfocitaria que se ubica alrededor de las células epiteliales productoras de leche, las cuales estan infiltradas de manera masiva al grado de causar su descamación, eliminación y el reemplazo de la estructura histológica normal de los acini (Fig. 33) (Georgsson, 1990). Estas lesiones también se hacen presentes alrededor de los conductos galactóforos pero no en el intersticio conjuntivo, lo cual indica claramente que la mayor carga viral se ubica en los epitelios (Bolea, 1998); otra evidencia importante es la hiperplasia de los folículos linfoides, que puede notarse tanto en el interior de los propios acini como alrededor de los conductos galactóforos. Esto último hace recordar al desarrollo de los folículos alrededor del árbol bronquial (Molen *et al.*, 1985).

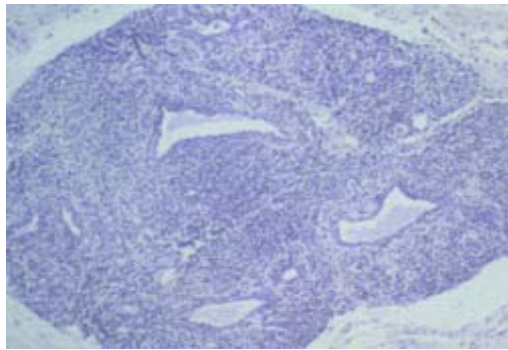
En cuanto a los folículos linfoides periductales, estos hacen protusión hacia la luz ductal y producen hiperplasia, vacuolización, necrosis y descamación del epitelio ductal cercano (Cutlip *et al.*, 1985), aunque existen hipótesis que respaldan la idea de que los folículos linfoides obliteran la luz ductal y que eso es la causa de la agalactia característica de la presentación mamaria del VMV, es evidente que esta agalactia se debe en gran parte a la infiltración que destruye a los acini, los encargados de sintetizar la leche. Pueden identificarse a los macrófagos en los acini y en la luz de los conductos galactóforos, aunque los neutrófilos no son característicos del infiltrado, otro hallazgo que es muy sobresaliente es la marcada fibrosis que puede verse en el estroma mamario. Esta fibrosis es la que colabora en la induración mamaria y la estenosis y obliteración ductal (Anderson *et al.*, 1985; Houwers *et al.*, 1988). Debe aclararse que no existe correlación alguna entre la intensidad de la lesión y la duración de la infección, aunque puede relacionarse de manera directa esta presentación mamaria del maedi-visna con la pérdida de peso de los corderos procedentes de las ovejas infectadas (Pekelder *et al.*, 1994).



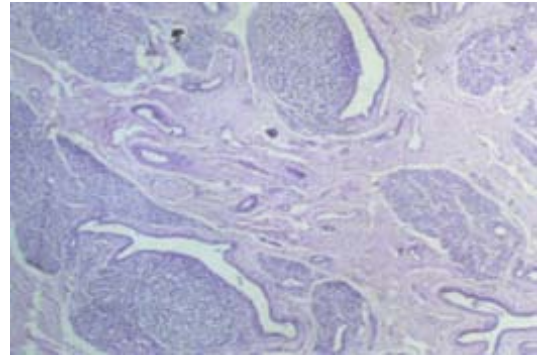
A) Glándula mamaria de oveja sana, los acini secretores se encuentran regulares y ordenados, rodeados de una ligera infiltración linfocitaria fisiológica, puede notarse además la presencia de fluido lácteo en el interior de los acini en color rosáceo homogéneo (Ematoxilina-eosina 100x)



B) Sección de una mama afectada de mastitis indurativa por el VMV, en donde puede notarse como los conglomerados celulares linfocitarios en tono azul desplazan y eliminan a las células epiteliales mamarias en color marrón. Técnica de la avidina-biotina-peroxidasa frente a citoqueratinas, contrastada con hematoxilina, 100x



C) Glándula mamaria de oveja infectada con el VMV, en donde puede apreciarse la intensa infiltración linfocitaria (punteado azul difuso) que elimina la estructura normal de los acini, vease también la escasa presencia de leche y la formación de un folículo linfoide cerca de un conducto galactóforo (al centro). Hematoxilina-eosina, 100x



D) Glándula mamaria de una oveja infectada con el VMV, notese la hiperplasia de folículos linfoides alrededor de los conductos galactóforos, así como la marcada fibrosis del tejido conjuntivo que rodea a los acini mamarios. Hematoxilina-eosina, 40x

Fig. 33 GLÁNDULAS MAMARIAS CON MAEDI-VISNA VISTAS AL MICROSCÓPIO

(Luján *et al.*, 2001)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial es la agalactia contagiosa, causada por *Mycoplasma agalactiae*, el cual infecta al ganado ovino y caprino. Aunque aquí esta agalactia esta acompañada por artritis y queratoconjuntivitis, la presentación mamaria es muy similar en ambos procesos, excepto la presencia de alteraciones en las características organolépticas de la leche. Ante este caso se recomienda proceder con el aislamiento del micoplasma y el diagnóstico serológico para ambas enfermedades (Luján *et al.*, 2001).

Histológicamente las diferencias se basan en la ausencia de lesiones necróticas en el caso del VMV. Las mastitis bacterianas son en cierta forma mas fácilmente detectables, incluso ante individuos en vida, ya que suelen ser de presentación unilateral, producen nódulos únicos o múltiples, causan alteraciones organolépticas en la leche y se acompañan de la presencia de exudados purulentos en la ubre infectada (Luján *et al.*, 2001).

IX-D PRESENTACIÓN ARTICULAR

De las cuatro presentaciones es ésta la menos frecuente a nivel mundial, se le observó por vez primera durante la década de los ochenta (Narayan y Cork, 1985) y pese a que se ha sugerido que esta manifestación clínica depende de la cepa y/o del hospedador (Georgson, 1990) actualmente se sabe que es mucho más frecuente de lo que se cree, de manera constante se han detectado diferencias significativas con respecto a las control en parámetros tales como el número de células presentes y su fenotipo (Anderson *et al.*, 1994; Harkiss *et al.*, 1991; Watt *et al.*, 1995.). Lo que sí es claro es que esos cambios llevan muy pocas veces a la clínica en los animales infectados (Luján *et al.*, 2001).

Clínicamente las articulaciones más afectadas presentan inflamación, a veces muy notoria, a la altura del carpo y el tarso, en ese orden, hay presencia de edema en las áreas y estructuras ligamentosas cercanas (Fig. 34), algunas veces es posible observar alteraciones de la bolsa sinovial atlantal y/o del ligamento de la nuca (Cutlip *et al.*, 1985). Con frecuencia los únicos signos clínicos detectables son la cojera caracterizada por la marcha envarada y la renuencia del animal a caminar, este padecimiento no disminuye ante cualquier tipo de tratamiento, siendo este elemento una pista que conduzca hacia la etiología del padecimiento (Cutlip *et al.*, 1985; Narayan y Cork, 1985).

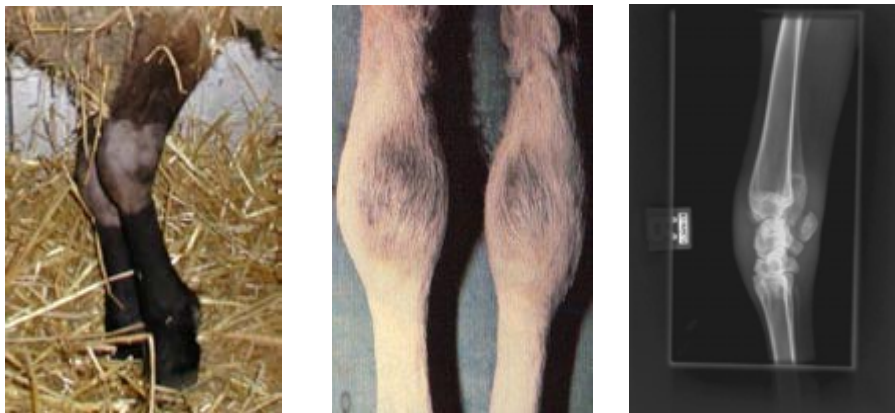


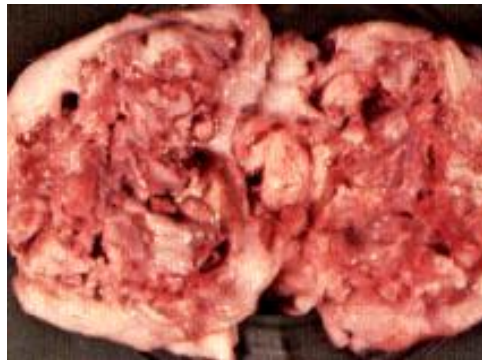
Fig. 34

ARTRITIS CAUSADA POR MAEDI-VISNA I

(<http://www.cuencarural.com.>, <http://www.medvet.umontreal.ca.>)

LESIONES MACROSCÓPICAS

Ante la apertura de la articulación se puede apreciar el aumento de tamaño de las membranas sinoviales y de la cápsula articular, las cuales pueden percibirse congestivas y engrosadas. Igualmente se aprecia un engrosamiento difuso de los tejidos periarticulares. También se aprecia la erosión y destrucción del cartílago articular, el líquido articular puede verse turbio (Fig. 35). Debe considerarse que en la mayoría de los casos los cambios resultan poco evidentes o simplemente no existen (Luján *et al.*, 2001).



Notese la fibrosis y degeneración, así como la ausencia de líquido o pus

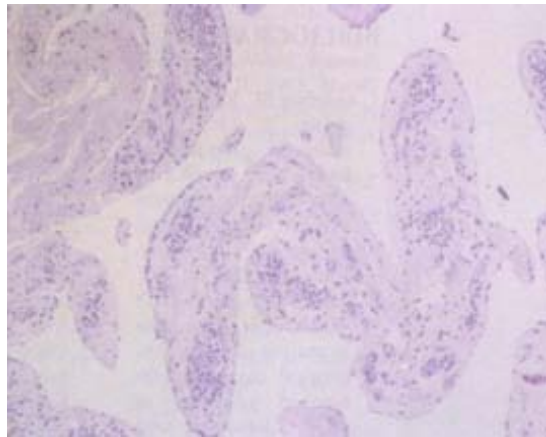
Fig. 35

ARTRITIS CAUSADA POR MAEDI-VISNA II

(<http://www.cuencarural.com>)

LESIONES MICROSCÓPICAS

Lo más sobresaliente es la perforación de la membrana sinovial y la infiltración subsinovial de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, localizadas normalmente alrededor de los vasos sanguíneos, en ocasiones es posible detectar depósitos de fibrina por encima o en la misma membrana sinovial (Fig. 36). Estas lesiones suelen extenderse hacia las estructuras periarticulares, o sea, a la cápsula articular y al tejido conjuntivo periarticular, en donde se pueden detectar áreas necróticas y calcificaciones. Todo este conjunto de lesiones puede progresar hacia la necrosis y la calcificación, o bien hacia la fibrosis, lo que conduce hacia la anquilosis de la articulación afectada (Cutlip *et al.*, 1985).



Articulación carpal de una oveja infectada con el VMV, en donde puede apreciarse la sinovitis proliferativa y la infiltración de células redondas (Linfocitos principalmente) alrededor de los vasos subsinoviales. Hematoxilina-eosina 100x

Fig. 36 ARTICULACIÓN DEL CARPO CON MAEDI-VISNA VISTA AL MICROSCOPIO

(Luján *et al.*, 2001)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como ya se indicó, esta presentación es la menos frecuente, de modo que habrá de percibirse sólo en casos esporádicos, pero nunca ante un brote más o menos frecuente dentro del rebaño. De manera que ante la presencia de inflamaciones a la altura de las articulaciones del carpo y del tarso no se debe sospechar en primera instancia de la presencia del maedi-visna. Ante esta situación será el diagnóstico etiológico bacteriano el que señale la causa en la mayoría de los casos. Mas si el padecimiento persiste en un determinado grupo de animales a los que se les da el tratamiento adecuado y cuyo proceso no puede asociarse a bacterias de manera concreta, entonces se recomienda recurrir a estudios histopatológicos de las articulaciones afectadas (Luján *et al.*, 2001).

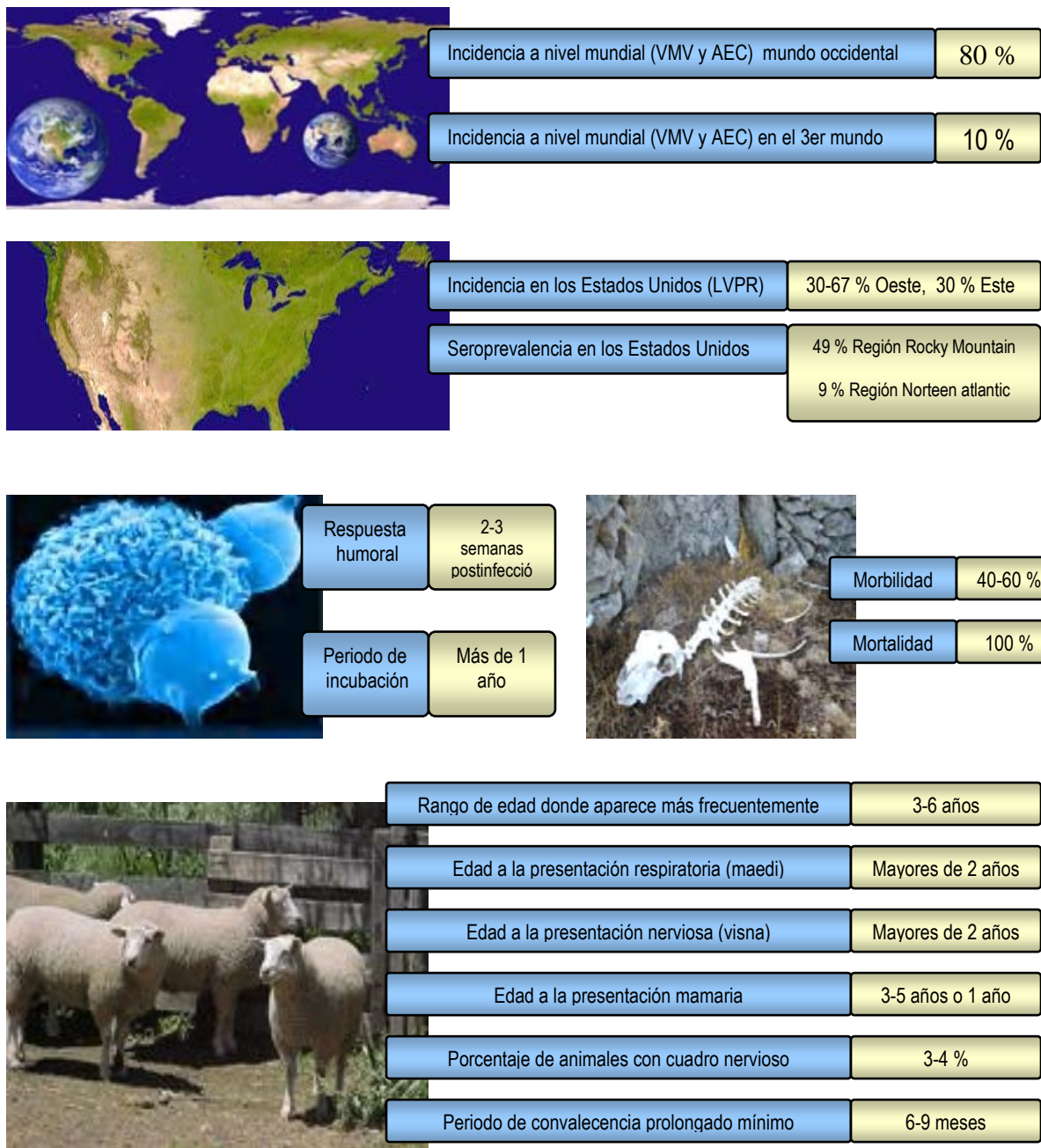


Fig. 37

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS PARA MAEDI-VISNA

(Cutlip *et al.*, 1977; Gates *et al.*, 1978; Huffman *et al.*, 1981; <http://www.veterinarios@ole.com>)

X DIAGNÓSTICO DEL MAEDI-VISNA

X-A DIAGNÓSTICO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO

Consiste en el listado y análisis de los signos detectados en la anamnesis, incluyendo frecuencia de aparición, siendo la disnea el signo más frecuente, y en segundo lugar las alteraciones locomotoras, en ambos casos ocurre una evolución irreversible que lleva al agotamiento de las reservas del paciente, que termina muriendo por consunción. Otra manera más sutil de manifestación es la mastitis indurativa, que raramente se detecta si no se indaga objetivamente (Juste *et al.*, 2001). Las dos primeras presentaciones no se consideran patogénicas, su presencia se vuelve endémica en el rebaño, perjudicando su ritmo productivo de tal manera que los encargados o dueños de los rebaños perciben el problema, lo recomendable es solicitar ayuda profesional ante la sospecha de maedi-visna y descartar otros padecimientos como la adenomatosis pulmonar, neumonía atípica, neumonía enzoótica, o las neumonías verminosas, entre otros padecimientos (Cuad. 4) (González *et al.*, 1990).

Cuad. 4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS LVPR

SIGNO	MAEDI-VISNA	ARTRITIS ENCEFALITIS CAPRINA
Adelgazamiento crónico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad de Johne • Linfadenitis caseosa 	
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Scrapie • Listeriosis • Encefalopatía espongiiforme • Intoxicación por metales Pesados ▪ Cenurosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos en columna vertebral • Abscesos en vértebras • Listeriosis • Toxoplasmosis • Enterotoxemia • Poliencefalomalasia • Deficiencia de cobre
Aparato locomotor	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis nutricionales • Artritis traumáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis bacterianas por <i>Corynebacterium</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Erisipelothrix</i>, <i>Brucella</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Clamidas</i>. • Artritis nutricionales • Artritis traumáticas
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Adenomatosis pulmonar ovina • Neumonía verminosa • Neumonía crónica purulenta • Linfadenitis caseosa • Neumonía por inmersión • Neumonía enzoótica 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por otros virus, bacterias, parásitos, y micoplasmas
Glándula mamaria	Agalactia contagiosa	

(Martín, 1988; Rowe *et al.*, 1992; Smith y Sherman, 1994; Brodie *et al.*, 1988; Pépin *et al.*, 1988)

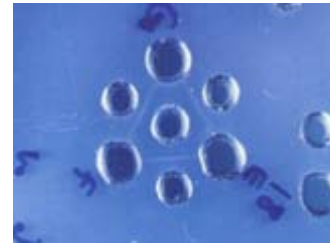
X-B DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

La presentación pulmonar, la más frecuente, es relativamente fácil de detectar a la necropsia, pues sus características saltan a la vista, como son la consistencia gomosa del pulmón, aumento de peso y volumen, y ahunado esto a la caquexia y el historial del animal y el rebaño, toda esta información permite sugerir la presencia del virus con alta confiabilidad. No así con las otras tres presentaciones, en donde o bien no causan lesiones macroscópicas claramente evidentes, como es el caso de la presentación nerviosa, o bien resultan poco específicas, como ocurre en la presentación mamaria. En todos los casos se recomienda realizar estudios histopatológicos de los órganos afectados para llegar a un diagnóstico definitivo (González *et al.*, 1990). La necropsia es un método de diagnóstico económico y sencillo, ya que se efectúa en individuos cuyo valor comercial se encuentra disminuido a causa de el alto grado de caquexia, y que además no exige de equipo e instalaciones costosas, pudiéndose hacer dentro de la misma explotación. Este método deberá complementarse con la toma de las muestras que habrán de someterse a los análisis histopatológicos (Juste *et al.*, 2001).

X-C DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO

Al contrario de otras infecciones lentas, como es el caso de la adenomatosis pulmonar o la paratuberculosis, el maedi-visna resulta ser muy efectivo para inducir la respuesta humoral, pues se ha visto que en condiciones experimentales puede lograr esta respuesta en un lapso de 2-3 semanas postinfección (Juste *et al.*, 1995). Y logra mantenerla durante el resto de vida del paciente (Brahio y Hasse, 1981), pese a que esta respuesta resulta inútil para la eliminación del virus, resulta en cambio de gran utilidad para su diagnóstico. La respuesta celular que en cambio podría resultar más eficaz para eliminar al virus (Extramiana *et al.*, 2000; Larsen *et al.*, 1982; Reyburn *et al.*, 1992 B) resulta ser mucho menos constante, y por lo tanto de bajo interés diagnóstico, a grado tal que no es posible obtener información de campo sobre sus posibles beneficios (Juste *et al.*, 2001). Puesto que el VMV es capaz de inducir la producción de anticuerpos séricos específicos no protectores contra la cápsula proteica y el núcleo viral, se han desarrollado diferentes pruebas serológicas, tales como la seroneutralización (Sigurdadottir y Thormar, 1964), la fijación del complemento (Gudnadottir y Kristindotti, 1967), la hemoaglutinación pasiva (Karl y Thormar, 1971), la inmunofluorescencia indirecta

(DeBoer, 1970), el “Western blotting” (Houwers y Nauta, 1989), la inmunodifusión en gel de agar o IDGA (Winward *et al.* 1979), y el ensayo inmunoenzimático o ELISA (Houwers y Gielkens, 1979). De todas ellas hasta hace poco solo la IDGA gozaba de una amplia aceptación a nivel mundial por sus niveles de eficiencia, pero recientemente gracias a las mejoras en las pruebas de los ELISA de tercera generación, se a logrado su expansión rápida, para pasar a ser el sustituto de la IDGA (McConnell *et al.*, 1998; Rosati *et al.*, 1994).

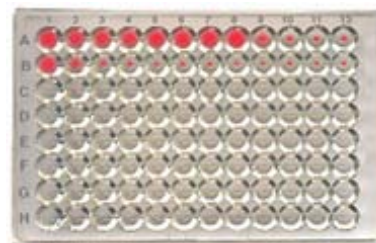


X-C-1 IDGA

La inmunodifusión en gel de agar o IDGA es la prueba más ampliamente aplicado siendo hasta el momento la prueba de referencia en Europa (Pepin *et al.*, 1998), fue precisamente este método el primero en ser usado para la detección de anticuerpos contra el VMV, siendo Terpstra y De Boer quienes comenzaron a usarlo (Terpstra y De Boer, 1973), posteriormente fue mejorado por Cutlip y colaboradores (Cutlip *et al.*, 1977) y por Windward y colaboradores (Winward *et al.*, 1979). Para esta prueba el antígeno más comunmente usado es un concentrado de cultivo infectado con la cepa WLCI del VMV, que contiene dos proteínas estructurales de mayor tamaño que son: la p25 del núcleo viral y la gp135 de la envoltura viral (Dawson *et al.*, 1996). Este antígeno es soluble y no fraccionado, por lo que da lugar a dos bandas de precipitado, las cuales se corresponden con cada una de las proteínas antes citadas, a veces los animales infectados suelen presentar ya sea una o bien las dos bandas (Cutlip *et al.*, 1977; Klein *et al.*, 1985; Kennedy *et al.*, 1968). Debido a la similitud antigénica y genómica del VMV con el virus de la artritis encefalitis caprina (Zanoni ,1998) es posible la detección de dicha enfermedad en ell ganado caprino, siendo esta la razón por la que el IDGA se haya venido aplicando para detectar infecciones por lentivirus en pequeños rumiantes (Juste *et al.*, 2001).

La ventaja de esta prueba es su alta especificidad que se aproxima al 100%. Sin embargo, ha sido demostrado que aunque su correlación con los resultados de algunas pruebas de ELISA es buena (Cuad. 5) (Dawson *et al.* , 1982), su sensibilidad es inferior a la que presentan otros métodos diagnósticos más recientes como los test ELISA, el “Western blotting” o la técnica de PCR (Juste *et*

al., 2001). Por otro lado, la elevada demanda de mano de obra y la subjetividad de la interpretación de la IDGA ocasionan que cualquier intento de automatización resulte difícil y que de lugar ha considerable variabilidad, lo cual se traduce en costos muy elevados relativamente y una limitada reproducibilidad en los casos dudosos (Saman *et al.*, 1999).



X-C-2 ELISA (DETECCIÓN MASIVA)

El desarrollo de las pruebas ELISA a mejorado el diagnóstico de las infecciones por VMV y CAE (Houwens y Wensvoort, 1986; Houwers y Schaake, 1987), permitiendo la precoz detección de anticuerpos (Russo *et al.*, 1998) y la posibilidad de una valoración semicuantitativa de la tasa de anticuerpos (Houwens *et al.*, 1982; Russo, 1998; Vitu *et al.*, 1982). Otras ventajas adicionales serían sus amplias posibilidades de automatización y su alta reproducibilidad, haciendo que sean la mejor opción para la aplicación de un diagnóstico a gran escala que requieren los programas de erradicación (Juste *et al.*, 2001). Actualmente varios métodos de ELISA han sido desarrollados desde 1971, año en que fue aplicado por vez primera por Engvall y Perlmann, aunque no todos han proporcionado resultados satisfactorios. Siguiendo la ruta de la evolución de esta prueba hacia su optimización, veremos tres fases o generaciones que se distinguen unas de otras de acuerdo a las características de los antígenos y los conjugados usados (Juste *et al.*, 2001).

La primera generación comprende a los denominados ELISA de virus completo, en los que se usaba precisamente virus completo como antígeno, que se obtenía a partir de los sobrenadantes de cultivos virales altamente purificados, en este grupo los conjugados que se usaban eran sueros policlonales (Houwens *et al.*, 1982; Houwers y Gielkens, 1979; Vitu *et al.*, 1982). Debido la presencia de proteínas celulares copurificadas con las virales, con frecuencia se producían reacciones inespecíficas (Houwens y Shaake, 1987), falsos positivos que solo podían evitarse mediante la realización de diluciones consecutivas, que ha su vez reducían la sensibilidad del test, y falsos negativos debidos a una escasa

concentración de la proteína viral (Houwens y Wensvoort, 1986). La obtención de un antígeno más puro la hizo más laboriosa y costosa, y estaba sujeta a la variabilidad de la producción del virus a partir de los cultivos, haciéndolo poco adecuado para su aplicación a gran escala (Juste *et al.*, 2001).

La segunda generación, que mejoró su especificidad, se basaba en la utilización de anticuerpos monoclonales (Houwens y Shaake, 1987), y en la aplicación de ELISA con antígenos de elevada pureza. Esto era posible gracias a técnicas de recombinación de DNA en cultivos bacterianos de *Escherichia coli*, mediante los cuales es posible la obtención de grandes cantidades de proteína viral altamente purificada. Entre estas proteínas recombinantes se encuentran las derivadas de proteína p25, proteínas transmembranales o TM, glicoproteína o gp46 y la glicoproteína externa de envoltura (Kwang y Cutlip, 1992; McConnell *et al.*, 1998; Zanoni *et al.*, 1991). Las proteínas del núcleo viral o p25 y de membrana o gp40-gp46, codificadas por los genes *env* y *gag* respectivamente, fueron seleccionadas a partir de observaciones que sugerían que estas daban lugar a fuertes respuestas inmunes (Kajikawa *et al.*, 1990), además, los epítomos *gag* p25 y TM permitían una detección más fiel de la infección (Keen *et al.*, 1995; Kuang *et al.*, 1993). Ya que en un principio la respuesta inmune se dirige frente a la proteína p25, mientras que en los estadios más avanzados de la enfermedad la respuesta es predominantemente frente a las proteínas transmembranales (Houwens y Nauta, 1989; Kajikawa *et al.*, 1990). Así pues, si se combinan ambos epítomos para constituir antígenos se lograrían mejorar los resultados en el diagnóstico serológico, como lo constataron Boschhoff y colaboradores en 1997 (Boschhoff *et al.*, 1997).

La tercera generación de ELISA comprende el uso de oligopéptidos sintéticos, cuya pureza estructural es mayor, este tipo de oligopéptidos de la envoltura viral forman parte de epítomos inmunodominantes TM (gp40) (Kwang y Torres, 1994). Estos métodos mejoran de manera considerable la especificidad de la prueba, aunque se reduce su sensibilidad, ante esto lo que se hace es asociarlas a proteínas recombinantes del núcleo viral (Saman *et al.*, 1999). Este tipo de métodos muestran una mayor precocidad de detección (Cuad. 6), ya que no hay más que un 4% de aumento entre la tasa de infección de los animales más jóvenes y la de los de cuarto parto. Por el contrario, con la IDGA se percibe un aumento del 80% entre los de primer parto y los de cuarto (Juste *et al.*, 2001).

Para concluir, podemos afirmar que si bien los métodos de ELISA han ido reduciendo sus rangos de error aumentando su sensibilidad y especificidad, aún no alcanzan el 100% de estos parámetros, en

los de segunda generación todavía suelen presentarse falsos positivos y negativos, por lo que se hace necesario testar la prueba por duplicado para hacerla más confiable (Pepin *et al.*, 1998). En los de tercera generación Kwang y Torres (Kwang y Torres, 1994) argumentan que son costosos y que la diferencia entre los valores positivos y negativos es inferior, aumentando el número de sueros dudosos. El último ELISA desarrollado (Saman *et al.*, 1999) combina los péptidos sintéticos de la TM con la proteína recombinante p25. Este nuevo ELISA ha dado resultados excelentes en sensibilidad y especificidad al ser usada en diferentes razas en países europeos, de hecho parece mejorar con mucho al ser comparada con otros métodos. Debe señalarse que esta prueba logra aproximadamente un 25% más de sensibilidad que la prueba de inmunodifusión, este incremento en la sensibilidad sobre la IDGA representa un avance que permite explicar en parte ha cerca del limitado éxito de algunos programas de erradicación que se basan en la eliminación de positivos a la prueba de IDGA. Aunque ha pesar de que se sabe que la prueba de ELISA tampoco cuenta con una confiabilidad del 100%, es de esperarse que al menos sólo un reducido número de falsos positivos siga en el rebaño entre los intervalos de prueba y prueba (normalmente se practica de manera anual), resultando este pequeño grupo incapaz de mantener la tasa de infección dentro del rebaño (Juste *et al.*, 2001).

En conclusión, se puede afirmar que son una herramienta fundamental en la detección del VMV dentro del rebaño, pero además de confirmar la presencia del virus permite también establecer una estimación acerca de la prevalencia de la infección de manera rápida y económica, esto gracias ha la facilidad con que se obtienen las muestras de suero y el relativamente bajo costo de cada prueba (Juste *et al.*, 1987). Estas características son cruciales al poner en marcha programas de control y erradicación, pues permite realizar controles periódicos y comprobar el estado de los animales que han de agregarse al rebaño. Estas pruebas deberían ser implementadas de manera obligatoria para controlar la sanidad de los animales que ingresan a nuestro país (Juste *et al.*, 2001).

Cuad. 5 COMPARACIÓN POR REBAÑOS DE LAS PROPORCIONES DE POSITIVOS EN LA IDGA Y EN EL ELISA

REBAÑO	TAMAÑO	IDGA	ELISA	DIFERENCIA
A	207	21.7%	33.8%	21.1%
B	74	23.0%	59.5%	36.5%
C	69	55.1%	94.2%	39.1%
D	39	0.0%	28.2%	28.2%
E	69	0.0%	0.0%	0.0%
F	183	0.0%	1.6%	1.6%
G	151	41.1%	53.6%	12.5%
TOTAL	792	20.5%	34.6%	14.1 (20.2%)

(Juste *et al.*, 2001)

Cuad. 6

COMPARACIÓN DE LAS PROPORCIONES DE POSITIVOS EN LAS PRUEBAS DE IDGA Y ELISA ATENDIENDO A LA EDAD EXPRESADA POR EL NÚMERO DE PARTOS

PARTO	TAMAÑO	IDGA	ELISA	DIFERENCIA
1	174	15.5%	35.6%	20.1
2	200	21.5%	34.0%	21.5
3	176	23.3%	36.9%	13.6
4	127	28.4%	37.0%	8.7
5	115	13.0%	27.8%	14.8
TOTAL	792	20.5%	34.6%	14.1 (20.2%)

Notese que las mayores diferencias tienen lugar en los animales más jóvenes, lo cual indica una mayor precocidad del ELISA. Los datos para animales de cinco o más partos no son representativos de rebaños en los que no se llevan a cabo medidas de control basadas en el reemplazo dirigido.

(Juste *et al.*, 2001)

X-D DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Hasta antes de la aparición de la PCR se basaba exclusivamente en aislar de virus, El cual se hacía ha partir de explantes primarios de los propios animales infectados o bien por cocultivo de células de dichos animales con líneas celulares primarias (González *et al.*, 1990). La observación directa del virus por microscopía electrónica en los tejidos de animales infectados aunque posible en teoría (Coward *et al.*, 1970; Cutlip y Laird, 1976; Thormar, 1961A) no a sido un método de interés (Fig. 38), ya que los niveles de expresión del virus siempre resultan muy bajos, y por lo tanto, hacen muy improbable el que coincidan imágenes características en la mínima fracción examinada en una preparación para microscopio electrónico. El uso de la PCR en el diagnóstico del VMV representa una alternativa muy acertada, que aunque carece de un alto índice de sensibilidad, constituye la única alternativa práctica del aislamiento para la confirmación etiológica de la infección por el VMV (Juste *et al.*, 2001).

El VMV no necesita de métodos especiales para su cultivo en líneas celulares, de hecho se usan medios convencionales sin necesidad de agregar ningún suplemento especial, además existe una amplia variedad de líneas celulares que son capaces de mantener la replicación del virus, aunque esto no significa que el cultivo con fines diagnósticos resulte sencillo, ya que, por un lado, el virus en estado libre no resulta altamente infectante, y por otro lado, no todas las líneas celulares son capaces de sostener una multiplicación fácilmente detectable (Singh *et al.*, 1999). Este tipo de condiciones le imponen al cultivo ciertas limitaciones haciendo de esta una técnica muy delicada y de escaso interés diagnóstico práctico (González *et al.*, 1990).

Los primeros aislamientos del VMV se llevaron ha cabo en explantes primarios de células del plexo coroideo de ovejas con cuadros nerviosos (Sigurdsson *et al.*, 1960). La demostración de esta capacidad en comparación con otros tejidos llevó a superar durante muchos años la casi totalidad de las técnicas de aislamiento en este tipo celular (Sargan *et al.*, 1992; Shivonen, 1981; Sigurdardottir y Yhormar, 1964). La ausencia de casos nerviosos en la variante estadounidense indujo que en Estados Unidos los aislamientos por explante primario se hicieran básicamente en células de pulmón ovino, en donde este tipo de líneas celulares fuesen usadas también para el aislamiento y cultivo in vitro (Simard y Briscoe, 1990; Kennedy *et al.*, 1968; Cutlip y laird, 1976). De igual forma, el uso de células de la membrana sinovial, en el cultivo del virus de la artritis encefalitis caprina hizo que este

tipo celular se hiciera de gran popularidad tanto para el virus CAE (Cheevers *et al.*, 1998; Dahlberg *et al.*, 1981), como para el VMV (Blondin *et al.*, 1989; Juste, 1988; Juste *et al.*, 1996). Otro tipo celular también usado ha sido el de las células corneales ovinas (Surman *et al.*, 1987; Brodie *et al.*, 1992; Cutlip y Laird, 1976; Cutlip *et al.*, 1985).

La limitante del método del explante primario es que exige disponer de tejidos frescos y viables del animal infectado, aunque para superar esta limitante y a la vez para poder hacer trabajos *in vitro*, los laboratorios suelen disponer de líneas celulares de alguno de los tipos mencionados anteriormente, provenientes de animales libres de la infección, y que por lo regular son fetos ovinos o caprinos. Este tipo de líneas se prestan al cultivo durante 20-30 pases y permiten la infección directa con material de cultivos previos, o el llamado cocultivo. En este método del cocultivo, las células (leucocitos, lavados broncoalveolares o macerados de tejidos (Cutlip y Laird, 1976; Juste *et al.*, 1998; Juste *et al.*, 2000 B, Shivonen, 1984) de los animales a los que se desea investigar se inoculan en cultivos celulares de alguna de estas líneas, de manera que durante un tiempo convivan las células del animal sospechoso con las células de la línea de laboratorio, las cuales servirán como indicador de los efectos de la infección (formación de sincitios y lisis celular), (Juste *et al.*, 2001). Estas técnicas resultan de gran interés para trabajos de investigación (Juste *et al.*, 1998; Juste *et al.*, 2000 B), e incluso, en teoría, para el trazado epidemiológico, más su aplicación práctica con fines de diagnóstico no pasaría, como mucho, de la confirmación inicial de un nuevo brote o del resurgimiento de casos tras la erradicación.

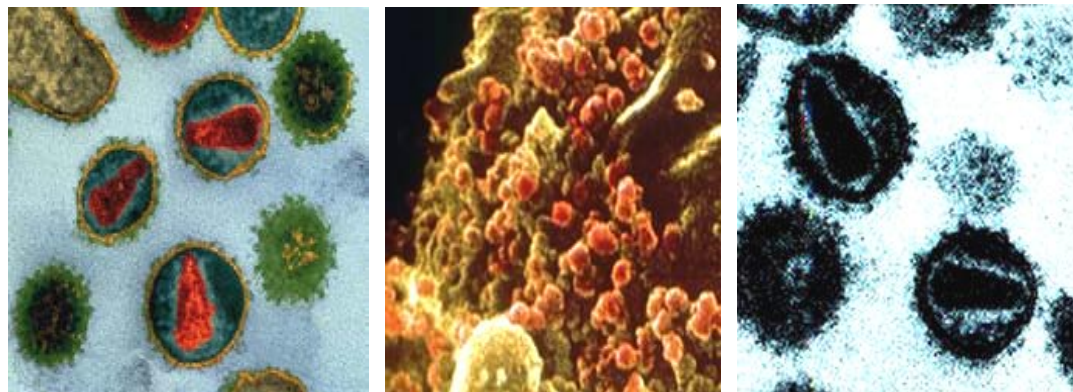


Fig. 38 RETROVIRUS VISTOS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

(<http://www.brittanica.com>, <http://www.post.queensu.ca>)

X-E PCR COMO PRUEBA COMPLEMENTARIA

Este sistema es ampliamente usado para la detección del VIH en medicina humana, debido a la abundancia del virión en forma libre en las fases de viremia (Anastos *et al.*, 2000; Clewey, 1989; Pan *et al.*, 1993; Swanson *et al.*, 2000) y ha sido ensayado para los SRLV o lentivirus de los pequeños rumiantes, pero sin demasiada aceptación práctica (Leroux *et al.*, 1997b; Woodall *et al.*, 1994). La baja eficacia se debe a que la cantidad de partículas virales libres en los tejidos y fluidos de los animales infectados por los SRLV resulta ser muy baja, y por lo tanto, no proporciona suficiente material de partida como para conferirle una sensibilidad aceptable. Una propuesta para superar esta limitación, de manera especial para el diagnóstico en sangre, que es el de mayor interés práctico, fue la de estimular la producción de virus por los monocitos infectados transformándolos en macrófagos, antes de proceder a la extracción de RNA de la muestra. Aunque, aparentemente, es posible aumentar de manera considerable la sensibilidad de la técnica, las exigencias de viabilidad de las muestras, la complejidad técnica del cultivo, los costos y el retraso en la obtención de resultados, han sido causa de que esta opción no haya logrado desarrollarse rutinariamente en forma práctica (Griffin y Griffin, 1994; Hayashi, 1994; Mullis, 1990; Mullis *et al.*, 1986.; Hayashi, 1994; Kawasaki, 1990; Perkin, 1996.; Singer y Berg, 1991; Juste *et al.*, 2001).

En consecuencia, el mayor esfuerzo de desarrollo de la PCR para el diagnóstico del VMV se ha centrado en aprovechar una característica específica de los lentivirus que es su integración en el genoma de las células huésped. Así pues, se han desarrollado técnicas de PCR orientadas a la amplificación de diversas regiones del genoma. Siendo el criterio de elección de unas u otras, fundamentalmente, la especificidad y la conservación entre aislados de la secuencia diana de los cebadores (Barlough *et al.*, 1994; Brodie *et al.*, 1993; Celer *et al.*, 2000; De María *et al.*, 1992; Juste *et al.*, 2000; Wagter y Houwers, 1997; Zaroni *et al.*, 1992; Zaroni *et al.*, 1990). Por otro lado, y con la finalidad de incrementar también la sensibilidad, se ha utilizado bastante como diana al segmento LTR del virus, integrado o circularizado. El cual es el único que se encuentra repetido en todo el genoma viral, el uso de este segmento implica que se puede duplicar la sensibilidad posible con cualquier otro. Es esta precisamente la estrategia a seguir en el laboratorio, en el que, además de buscar en las bases de datos genómicos las secuencias más conservadas dentro de la LTR, se verificó que los cebadores finalmente fuesen los más eficientes para la detección de todas las cepas europeas

disponibles, en un estudio de colaboración mutua entre laboratorios, y de igual manera de cepas de otros orígenes (Rosati *et al.*, 1995). Como resultado, se ha desarrollado un protocolo, que, con un 100% de especificidad, puede brindar hasta un 85% de sensibilidad en casos clínicos y subclínicos (Extramiana *et al.*, 2000). Con esta PCR se ha demostrado que aunque en animales adultos sólo es posible detectar unos pocos individuos infectados que no reaccionan ante ELISA (mientras que ésta identifica hasta un 11% que no reaccionan en la PCR). En animales menores de un año sucede todo lo contrario, o sea, que la PCR detecta hasta un 50% más que el ELISA. Además, la PCR puede aplicarse a animales con anticuerpos calostrales, en los que ELISA siempre resulta positivo, para determinar su verdadero estado de infección (Cuads. 7 y 8) (Juste *et al.*, 2000). Es por ello que esta prueba es muy útil para certificar a animales libres de infección por maedi-visna, o bien para confirmar la eliminación del virus de una explotación en donde se ejecutó un plan de erradicación (Juste *et al.*, 2000).

XI CRITERIOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Una vez que se establece la sospecha de la presencia del VMV por criterios clínicos epidemiológicos, se recomienda proceder a confirmar la presencia del virus mediante la realización de necropsias en animales que se hayan encontrado en las fases avanzadas de la infección. acto seguido se impone realizar una evaluación de la situación epidemiológica general del rebaño mediante una técnica serológica, que podría ser la IDGA, si es que no se puede disponer de otra, pero que en la actualidad, no debería ser otra que un ELISA debidamente acreditado. Sólo en caso de estar frente a circunstancias especiales de control del VMV sería necesario entonces echar mano de una prueba más sofisticada que nos lleve a un resultado perfectamente confirmado. Este tipo de prueba bien podría ser una PCR que contara con la máxima sensibilidad posible. Es recomendable que en los futuros estudios se use ELISA a base de proteínas recombinantes a fin de homogenizar resultados entre diferentes zonas geográficas (Juste *et al.*, 2001).

En cuanto al concepto de causa y efecto en maedi-visna citaremos los postulados de Koch, que son el criterio médico usado para probar la asociación causal de las enfermedades.

- 1.- En todos los casos del padecimiento debe encontrarse el mismo agente.
- 2.- Debe aislarse del paciente y crecer en un cultivo puro.
- 3.- Cuando este cultivo se inocula a individuos susceptibles el padecimiento se reproduce.
- 4.- El agente causante debe aislarse de nueva cuenta de estos individuos a los que se les inoculó el cultivo de manera experimental.

Después de haber conocido dentro de los métodos de diagnóstico el aislamiento y cultivo de los retrovirus, podemos afirmar que el VMV cumple cabalmente con estos preceptos, de manera que la relación de la causa (el retrovirus) y el efecto (maedi-visna) no deja ninguna duda (Juste *et al.*, 2001).

Cuad. 7

EFICACIA DE LA PCR-LTR EN CÉLULAS SANGUINEAS

INFECCIÓN	MANIFESTACIÓN	TOTAL	ELISA	EFICACIA
SI (sensibilidad)	ERC	41	37	90% (89-92%)
	Sin ERC/en contacto	50	39	78% ((69-100%)
	TOTAL	91	76	83% (75-93%)
NO (especificidad)	Negativos	24	24	100%

Entre paréntesis valores de sensibilidad en dos fases sucesivas de refinamiento de protocolo de extracción y amplificación. ERC: enfermedad respiratoria crónica.

(Juste *et al.*, 2001)

Cuad. 8

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS ELISA Y LA PCR EN TRES GRUPOS DE EDADES DIFERENTES

	Corderos (> de 4 meses)	Corderos (< de 4 meses)	Ovejas
Tamaño de la Muestra	107	93	105
ELISA	59*	13	69
PCR	18	20	51
Sensibilidad complementaria de l ELISA	288.9%*	50.0%	51%
Sensibilidad complementaria de la PCR	18.6%*	130.8%	11.6%

* Indiferencia de los cuerpos calostrales, notese el descenso en el grupo de más de cuatro meses. Número de positivos en cada técnica y a cada edad. Sensibilidad complementaria ELISA o PCR: proporción de positivos exclusivos en cada técnica en relación al número total de positivos en la otra.

(Juste *et al.*, 2001)

XII PREVENSIÓN

Ante la ausencia de vacunas, las medidas consisten en muestreos serológicos de todo aquel ovino o caprino que ingrese al país, puesto que el virus suele saltar la barrera entre especies. De manera que debe evitarse tanto al VMV como al de AEC, por cuestiones prácticas, para eliminar confusiones por sus similitudes, evitando así la entrada de animales seropositivos a retrovirus de pequeños rumiantes (Dion, 1991). La prueba recomendable es ELISA, que es la idónea para programas de erradicación, gracias a sus amplias posibilidades de automatización y su alta reproductividad que la hacen indicada para diagnósticos a gran escala. (Houwens *et al.*, 1989; Russo *et al.*, 1988; Vitu *et al.*, 1982).

Considerando la vía mamaria, debe separarse de inmediato a los corderitos de la madre infectada o sospechosa, a fin de evitar que ingieran calostro contaminado (Cuad. 9). O bien puede recurrirse a la pasteurización de la leche, a la exposición del calostro a temperatura alta, siendo lo recomendado la exposición a 56 C por 60 min. (Houwens *et al.*, 1982).

XIII CONTROL DEL VMV

Como en todos los casos de padecimientos provocados por lentivirus, el tratar la infección no resulta económicamente viable y tampoco existen vacunas para prevenirla. Lo que sí puede hacerse es implementar medidas de control y erradicación. Desde los sucesos en Islandia el VMV ha sido objeto de diversas campañas que en su mayoría se basan en diversas medidas de cuarentena y sacrificio, a continuación describiremos estos métodos con sus pros y sus contras (Luján *et al.*, 2001). En primer término, el método más efectivo fue el Islandés, en donde al no existir pruebas de diagnóstico confiables, el sistema para combatir la infección consistía en el sacrificio de todo el rebaño en el que se detectaban animales enfermos. La ausencia de población por un tiempo variable y posteriormente la repoblación con individuos provenientes de áreas no infectadas (Pálsson, 1985). Este es un sistema efectivo, por los resultados que han llevado a Islandia a ser un país libre de la enfermedad. Para asegurar la efectividad de este método es preciso contar con rebaños libres de la enfermedad, que habrán de usarse como rebaño de repoblación, de no contarse con ellos entonces este método resultaría inadecuado (Luján *et al.*, 2001).

Ante la aparición de nuevas pruebas de diagnóstico, fué posible crear nuevos métodos basados en la detección de animales seropositivos. El primer sistema consiste en el análisis de todos los individuos adultos del rebaño, incluyendo a las corderas de reposición y el sacrificio de todos los positivos (Cutlip y Lehmkuhl, 1986). Este sistema deberá continuar hasta que el rebaño este confirmado plenamente como libre del VMV. Como acción complementaria se recomienda el sacrificio de su progenie debido a la alta posibilidad de que estén infectados (Houwens *et al.*, 1989). Este sistema es efectivo siempre y cuando la tasa de infección no sea muy alta, si se tienen los recursos económicos para cubrirla y se cuente con los reemplazos debidamente acreditados. Si esto último no es posible, como variante de este sistema, se sugiere la formación de dos rebaños, uno formado por todos los seropositivos y el otro formado por todos los seronegativos (Schipper *et al.*, 1985), el análisis se lleva a cabo cada seis meses o anualmente reagrupando a los que vayan saliendo seropositivos del rebaño de los seronegativos, el objetivo consistie en ir eliminando el rebaño seropositivo de manera gradual y estabilizar el rebaño seronegativo hasta lograr el número de cabezas deseadas. Este método es aplicable en rebaños con alta tasa de infección, en donde los seropositivos no pueden eliminarse de una sola vez. Su inconveniente es que implica un cambio en el manejo al crear dos rebaños, viéndose necesario aumentar la mano de obra (Luján *et al.*, 2001).

Otro método altamente efectivo consiste en retirar de inmediato al cordero tras el parto, para evitar cualquier contacto con la madre infectada y criarlo de manera artificial, puesto que las vías uterina y trasplacentaria son de poca eficiencia en la transmisión de la enfermedad, el sistema resulta altamente efectivo y puede conducir al control de la infección al corto plazo (Houwens, 1990). Desde luego que este método puede aplicar solamente en aquellos casos en los que el valor genético de los progenitores lo justifique, puesto que su implementación implica una atención prácticamente individualizada de las madres gestantes (Luján *et al.*, 2001).

Cuad. 9

CRÍA DE CORDEROS Y CABRITOS EXENTOS



Este plan puede implementarse tanto a ovinos como a caprinos para erradicar problemas de lentivirus y micoplasmas

- 1.- Retirar de inmediato a los corderos tras el parto y trasladarlos a otra sala.
- 2.- Durante las primeras 24 Hrs. alimentarlos con calostro bovino, a razón de 200-400 ml. por cordero al día, para preparar este calostro se recomienda mantenerlo congelado a -20 grados centígrados en botes de 250-500 ml. Y al momento de usarla se deje descongelar a temperatura ambiente sin calentar, deberá suministrarse a temperatura ambiente y mantener en congelación la cantidad que se necesite para todo el rebaño.
- 3.- Agrupar a los corderos en lotes que contengan 10-15 corderos como máximo, a estos lotes habrá de suministrárseles leche *ad libitum*, de hacerse mal, esta cría acarreará problemas de diarreas. De no contarse con la experiencia necesaria en estos sistemas se aconseja probar inicialmente con pequeños lotes, deberá colocarse una pezonera por cada dos corderos y suministrar heno y concentrado a partir de los 14 días.
- 4.- Destetar a las corderas a las 6 semanas, reemplazando la leche por agua de manera brusca.
- 5.- Estas corderas deberán mantenerse separadas del resto del rebaño, por un espacio físico de al menos dos metros.
- 6.- Evitar siempre que las corderas puedan tomar leche de alguna oveja.
- 7.- Realizar exámenes periódicos de todos los corderos a partir de los 6 meses y sacrificar a todos los seropositivos.
- 8.- Antes de dar inicio a este protocolo, debe considerarse que esta tarea es dura y que de implementarla deberá prolongarse durante al menos 3-4 años. Es por esta razón y al menos en algunas circunstancias, una buena alternativa podría ser el cambiar todo el rebaño por otro libre de estos procesos (Gelabert *et al.*, 1985).

(<http://www.exopol.com>)

XIV EFECTOS ECONÓMICOS

Este punto ha sido ampliamente discutido, ya que cabe diferenciar entre la enfermedad clínica con pérdidas directas y la infección subclínica. Tal vez la dificultad de este padecimiento radica en que no causa pérdidas inmediatamente detectables por el ganadero, situación que ocasiona la idea de que no vale la pena su control, ante ello debe considerarse que esta idea no es válida debido a que carece de sustento científico (Luján *et al.*, 2001).

Por lo que respecta a las pérdidas directas es indudable su importancia, pues ha sido demostrada en multitud de ocasiones, desde su aparición en Islandia hasta nuestros días (Pálsson, 1985). Estas pérdidas se pueden cuantificar si se suman los conceptos de los animales muertos por la enfermedad o usando diferentes planteamientos metodológicos y epidemiológicos (Luján *et al.*, 2001).

XV ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO

La incansable búsqueda de tratamientos contra el HIV ha resultado favorable para la investigación sobre agentes inhibidores de la replicación de los lentivirus. Así se sabe que los análogos derivados de los 2/3 dideoxynucleótidos, ribavirín, fosfonoformato e interferón alfa, logran inhibir la replicación del VMV *in vitro*.

El interferón TAU reduce *in vitro* un 95% de la replicación viral en células de la membrana sinovial de cabra, comparada con controles tratados con placebo, en tanto que, *in vivo*, la eficacia de este producto varía según el momento de la infección en el que se aplique: parece ser que su acción principal es reducir el pico de viremia inicial y, por lo tanto, la posterior difusión del virus a los tejidos. Además, no solamente es un agente antiviral, sino que también aumenta el número de linfocitos T CD8, es decir, también ejerce una función inmunomoduladora. El principal problema de este eficaz tratamiento es su aplicación, pues se debe aplicar al animal todos los días. Por ello se estudia la posibilidad de crear clones moleculares del VMV con capacidad de replicación y que expresen el gen interferón TAU, lo cual se conseguirá probablemente creando una delección en la región que codifica para la dUTPasa (Zhang *et al.*, 2000).

XVI. DISCUSIÓN

Cada uno de los puntos que se abordaron tienen un porqué, pues cada uno nos da elementos necesarios para implementar en la práctica las medidas necesarias para evitar el ingreso del VMV al país, así pues, estudiando las propiedades del VMV sabemos que es un padecimiento de aparición lenta, de modo que el someter a un lote de ovinos a cuarentena no es suficiente si no se someten a muestreos serológicos. Aunque esencialmente el VMV afecta a los ovinos, no se debe olvidar que esta condición no es del todo absoluta, ya que el virus puede saltar la barrera entre especies afectando también a los caprinos, de no considerarse este punto, habría confusiones al diagnosticar, lo conveniente en estos casos sería correr pruebas para detectar LPR tanto a ovinos y caprinos. El tema de especies susceptibles no debe concentrarse solo en especies domésticas, recordemos que se ha detectado al virus en el muflón, un ovino silvestre que habita en Europa. Por lo tanto, se debe tomar conciencia de lo que significa el tráfico ilegal de especies salvajes, que no solo atenta contra su preservación, sino que además representa una vía fuera de control para muchos padecimientos exóticos en nuestro país, entre ellos el VMV. Pero aún en los casos de tráfico legal, habrá que estar atentos con los controles en las aduanas, verificando que sean eficaces, si los hay, de no haberlos entonces habrá que implementarlos.

En cuanto a resistencia, sabemos que a diferencia del virus del VIH, el VMV resiste al medio ambiente, a razón de veinte grados centígrados por nueve días. De ahí que la estabulación de ganado en lugares fríos le resulte favorable, de igual manera resiste a los rayos ultravioleta, pero no resiste a los agentes químicos. Al considerar esto, comprenderemos que debe evitarse la estabulación en alojamientos fríos y mejor aún si se hace desinfección con agentes químicos a razón de una vez por semana. En cuanto a su estructura viral, es un tema de gran interés en el campo de la investigación que busca encontrar en cada uno de sus componentes el posible talón de Aquiles que conduzca a la eliminación del virus del organismo. Este campo ha tenido un gran auge a raíz de la aparición del VIH, pues aparte del impacto social, también ha provocado una intensa movilización en el área de investigación de los retrovirus, por lo que hoy por hoy, los retrovirus son de los microorganismos que más intensamente se han estudiado, incluso al VMV, al cual se le llegó a tomar como modelo en la investigación del VIH, debido a su gran similitud, con el fin de encontrarse algún fármaco o terapia que elimine a los retrovirus de un organismo, o bien desarrollar una vacuna eficiente.

Aparentemente la historia es un tema sin importancia, mas al conocer sucesos documentados, podemos tomar como lección acerca de lo que puede suceder si no se cuenta con el conocimiento de una enfermedad exótica. Asi pues, comprendiendo los sucesos pasados sabremos que hacer y que no hacer para evitar el ingreso del VMV a México. Esto es, entre otros puntos, el evitar el contacto de nuevos individuos con los individuos locales, si no hay certeza de que los individuos de nuevo ingreso estan libres del VMV. Y hacer de la cuarentena un método totalmente eficiente al implementarse simultaneamente un programa de muestreo para detectar LPR.

Las vías de transmisión es tema esencial en la epidemiología del VMV, al conocerlas sabremos entonces como eliminar la diseminación del virus. Por lo que respecta a los signos, nos ayudan mucho para sospechar de casos de VMV, aunque ninguno es patognomónico, por lo que habría que recurrir a las pruebas de laboratorio pertinentes, que son la única alternativa segura para confirmar o descartar al VMV. En este caso, antes de recurrir a dichas pruebas, serían los hallazgos patológicos, tanto en macro como en micro los que reforzarían un poco más la sospecha. Pero más aún se reforzaría la sospecha al hacer el diagnóstico diferencial, con el que descartamos otros posibles padecimientos.

Es conveniente conocer las repercusiones económicas, que es el argumento de más peso hacia el ganadero, a quien le interesa que ante todo su actividad sea lo mas rentable posible. Para el caso de algunas otras enfermedades otro argumento sería la zoonosis, pero el VMV no afecta a los humanos. La alternativa de tratamiento no es viable por su alto costo, ademas de que no elimina al virus, y solo prolonga la vida del individuo. Además este individuo portador pasaría a ser un foco de diseminación de la enfermedad, por lo tanto lo mejor sería eliminarlo. También se mencionaron los métodos de diagnóstico y a las diferentes pruebas de laboratorio idóneas para detectar al VMV. Esto a fin de conocer a cada una de ellas y en base a sus características tales como sensibilidad, tiempo para la obtención de resultados, disposición de equipo, tipo de instalaciones, técnicos calificados, etc. sabremos elegir la más adecuada, que para este caso la mas conveniente serían ELISA, que es para detección masiva, la PCR se recomienda en situaciones en las que se precise certificar que se ha eliminado por completo al VMV despues de haberse efectuado los programas de control y erradicación. La distribución geográfica nos previene acerca de los países que oficialmente reconocen que tienen al VMV, y que a travez de alguno de ellos bien podría ingresar el VMV a nuestro país. Dentro de este marco, al analizar el mapa de distribución mundial, nos damos una idea de dónde más factible que venga el problema, que para México, el país más probable sería Estados Unidos.

XVII CONCLUSIONES

Después de haber analizado toda la información, podemos concluir que el término enfermedad exótica no es de ninguna manera un sello de garantía que garantice que el VMV no va a ingresar al país. Y mucho menos ahora que el mundo experimenta una apertura comercial como nunca antes se había visto. Por lo que se recomienda estar alertas para hacer de la apertura comercial mundial una oportunidad para el desarrollo de la agroindustria ovina y no la causa de su deterioro. De hecho se ha observado que últimamente la ovinocultura en nuestro país ha experimentado cierto crecimiento.

Para combatir y evitar cualquier mal que obstaculice el máximo rendimiento de los animales, es indispensable contar con toda la información necesaria que nos ilustre acerca de todos y cada uno de los factores que intervienen en la aparición y desarrollo de cualquier enfermedad. Pero además debe tenerse cuidado al interpretarla, para que al momento de implementar los programas de prevención estos resulten verdaderamente efectivos. En este punto la aparición del VIH tiene varias lecciones de las que podemos aprender, como por ejemplo el hecho de que durante los primeros años en que se hacía campaña de información a la población acerca del VIH se hablaba mucho de los llamados grupos de "alto riesgo" y tiempo después se llegó a la conclusión de que tal concepción fue un error, debido a que mucha gente que se infectó no tomaba medidas de prevención. De modo que el conocimiento debidamente entendido es la herramienta más eficaz para evitar al VMV, pero esta concepción puede entenderse como universal para evitar cualquier otro padecimiento sin importar si afecta a animales, seres humanos e incluso plantas, en donde cada uno de estos grupos al ser afectados por algún padecimiento originan repercusiones económicas, sociales y hasta ecológicas.

La epidemiología del VMV nos dice mucho en cuanto al impacto que puede causar a la economía del país, el tomar conciencia de todo esto, nos hace ver que no se debe tomar a la ligera al VMV u otra enfermedad exótica, y al mismo tiempo justifica el porqué en las universidades y otros centros de investigación se estudian de manera tan intensa cada uno de los factores que intervienen en la epidemiología de las enfermedades, endémicas o exóticas, de humanos, animales y plantas. Es esto precisamente una razón del existir de las universidades, quienes para contribuir al desarrollo del país, ejercen la investigación, forman el conocimiento y lo difunden para beneficio de todos, este beneficio se puede traducir en industrias eficientes generadoras de empleos y una población con un mejor poder adquisitivo. Floreciendo así una economía dinámica que beneficie al pueblo.

XVIII. - BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman, H.,W.,Bthiaume, L. Tremblay. (1998). Virus life in diagrams. CRC Pres., USA.. pp 135.
- Amorena, B., González, B., Andrés, S., De Andrés, D, Vargas, A., Luján, L. (2001). Monografía Maedi-Visna, Mecanismos patógenos y respuesta inmune. Ed. Luzán. Rev. Ovis No. 72. Madrid. pp 27-40.
- Anastos, K., Gange, S.,J., Lau, B., Weiser, B., Detels, R., Giorgi, J.,V., Margolick, J.,B., Cohen, M., Phair, J., Melnick, S., Rinaldo, C., R., Kovacs, A., Levine, A., Landesman, S., Young, M., Muñoz, A., Greenblatt, R.,M. (2000). Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. J. AIDS. 24 :218-226.
- Anderson, A.,A., Harkiss, G.,D., Watt, N.,J. (1994). Quantitative analysisof immunohistological changes in the synovial membrane of sheep infected with maedi-visna virus. Cin. Immunol. Immunopathol. 72 : 21-29.
- Anderson, B.,C., Bulgin, M.,S., Adams, S. (1985). Firm udder in periparturient ewes with lymphocitic accumulations, retrovirus infection, and milk unavailable at the teat. J .A .V .M .A. 186: 391-393.
- Andresdóttir, V., Tang, X., Agnarsdóttir, G., et. Al. (1998). Biological and genetic differences between lungand brain-derived isolates of maedi-visna virus. Virus Genes. 16:281-293.
- Balzarini, J., Cahard, D., Wedgwood, O., Salgado, A., Velázquez. S., Yarnold, C., J., De Clerq, E., McGuigan, C., Thormar, H. (1998). Marked Inhibitory Activity of Masked Aryloxy Aminoacyl Phosphoramidate Derivatives of Dideoxynucleoside Analogues Against Visna Virus Infection. J. Acquir. Immune. Def. Syndr., 17: 296-302.
- Barlough, J., East, N., Rowe, J.,D., Van Hoosear, K., DeRock, E., Bigornia, L., Rimstad, E. (1994). Duoblenested polymerase chain reaction for detection of Caprine Arthritis-Encephalitis virus proviral DNA in blood, milk and tissues of infected goats. J. Virol. Meth., 50:101-114.
- Begara, I., Luján, L., Collie, D., D., S., Miller, H., R., P., Watt, N., J. (1996). Early pulmonary cell response during experimental maedi-visna virus induced pneumonia. Vet. Immunol. Immunopathol. 45:197-210.
- Berriatua, E., Álvarez, V., Arranz, J., Juste, R. (2000). The relative importance of colostrum in the transmisión of maedi-visna virus in newborn lambs. International Conference and Workshop on animal Retroviruses. Cambridge, UK.
- Blacklaws, B.,A., Berriatua, E., Torsteindottir, S., Watt, N.,J., de Andrés, D., Klein, D., Harkiss, G.,D. (2004). Transmission of small ruminant lentiviruses. Vet. Microbiol. 101:199-208.
- Blondin, J., Grillet, C., Thiogane, Y. (1989). Formation de syncytia en culture et analyse de la composition proteique de plusieurs souches de virus de l'arthritieet de l'encephalite de la chevre (CAEV). Ann. Rech. Vet.,20:153-158.

Bolea, R. (1998). Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza.

Bolea,R.,M., Monleón,E., Ferrer, R.,M., Vargas,R.,A., Luján,L., Badiola, J.,J. (1996). Aspectos clinicopatológicos de la mastitis ovina asociada al virus del maedi-visna. VIII Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria. Córdoba, España.

Bolba, R. (1998). Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza.

Boschoff, C., H., Dungu, B., Williams, J., Vorster, J., D., Conradie, I., D., Verwoerd, D., W., York, D., E. (1997). Detection of Maedi-Visna virus antibodies using a single fusion transmembrane-core p25 recombinant protein ELISA and a Modified receiver-operating characteristic analysis to determine cut-off values. *J. Virol. Methods.*, 63:47-56.

Brahio, M., Hasse, A., T. (1981). *Lentivirinae: Maedi-Visna virus group infections*. Comparative diagnosis of viral diseases. Academic Press.

Brodie, S.,J., Pearson, L.,D., Snowden, G.,D., DeMartini, J.,C. (1993). Host-virus interaction as defined by amplification of viral DNA and serology in lentivirus-infected sheep. *Arch. Virol.*, 130:413-428.

Brodie, S., J., Pearson, L., D., Zink, M., C., et. Al. (1995). Ovine lentivirus expression and disease: virus replication, but not entry, is restricted to macrophages of specific tissues. *Am. J. Pathol.* 146:1-13.

Brodie SJ, de La Concha Bermejillo A., Snowden GD, De Martín JC. (1998). Current concepts in the epizootiology diagnosis and economic importance of ovine progressive pneumonia in North America: A review. *Small Ruminant. Res.* 27:1-17.

Brodie, S., J., de la Concha Bermejillo, A., Koenig, Snowden, G., D., DeMartini, J., C. (1994). Maternal factors associated with perinatal transmisión of ovine lentivirus. *J. Infect. Dis.* 169:653-657.

Brodie, S.,J., Marcom, K.,A., Pearson, L.,D., Anderson, B.,C., de la Concha Bermejillo, A., Ellis, J.,A., DeMartini, J.,C. (1992). Effects of virus load in the pathogenesis of lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 166:531-541.

Cadoré, J., L., Greenland, T., Cordier, G., Guiguen, F., Mornex, J., F. (1996). Histogenesis of the pulmonary lesions in the course of Visna Maedi Virus induced pneumonia. *Vet. Res.* 27:419-426.

Canivet, M., Hurpin, C., Frozain, F., Tanaka, A., Lasneret, J., Debons-Guillemain, M., C., Péries, J. (1989). Effect of recombinant human alpha A interferon on Visna virus multiplication in acutely infected ovine cells. *J Biol Reg Homeos Ag*, 3:122-127.

Carey, N., Dalziel, R., G. (1993). The biology of Maedi-Visna virus-an overview. *Brit Vet J*, 149:437-454.

Carey, N., Roy, D., J., Dalziel, R., G. (1993). Use of recombinant gp135 to study epitope-specific antibody responses to maedi visna virus. *J. Virol. Meth.*, 43:221-232.

Carroll, P., Ventura, P., Haase, A.,T., Rinaldo, C., R., Overralli, J., C., Glasgow, L., A. (1978). Resistance of Visna virus to interferon. *Journal of Infection Diseases*, 138:614-617.

- Celer, V.,J., Celer, V., Nejedla, E., Bertoni, G., Peterhans, E., Zanoni, R.,G. (2000). The detection of proviral DNA by semi-nested Polymerase chain reaction and phylogenetic analysis of Czech Maedi-Visna isolates based on gaga genes sequences. *J. Vet. Med. B.*, 47:203-215.
- Chadwick, B.,J., Coelen, R.,J., Sammels, L.,M., Kertayadnya, G., Wilcox, G.,E. (1995). Genomic sequence analysis identifies jembrana disease virus as a new bovine lentivirus. *J. Gen. Virol.*, 76:189-192.
- Chebloune, Y., Sheffer, B., M., Karr, E., Narayan, O. (1996). Restrictive type of replication of ovine/caprine lentiviruses in ovine fibroblast cellcultures. *Viol.* 222:21-30.
- Cheevers, W.,P., Knowles, D.,P., McGuire, T.,C., Cunningham, D.,R., Adams, D.,S., Gorham, J.,R.. (1988). Chronic disease in goats orally infected with two isolates of the caprine arthritis encephalitis lentivirus. *Lab. Invest.*, 58:510-517.
- Clements, J., E., Payne, S., L. (1994). Molecular basis of the pathobiology of lentiviruses. 60:589-600.
- Clements, J., E., Zink, M., C. (1996). Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 9:100-117.
- Clewey, J.,P. (1989). The polimerase chain reaction, a review of the practical limitations for human immunodeficiency virus diagnosis. *J. Virol. Methods*, 25:179-188.
- Coffin, J.,M. (1990). Retroviridae and their replication. *VirologyBN Fieldsand DM Nipe, Eds Raven Pres. Vol. 2:1437-1500.*
- Coffin, J.,M. (1991). Retroviridae. Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of the International Committeein Taxonomia of viruses. *Arch. Virology: Suplementaum 2. Springer Verlag.*
- Coffin, J., M. (1996). Retroviridae. The viruses and their replication. En: Fields, B., N., Knipe, D., M., Howley, P., M., Chanock, R., M., Melnick, J., L. ,Monath, T., P., Roizman, B. y Strauss, S., E. editors. *Fields Virology. 2*, pp 1767-1848. Lippincot-Raven Publishers. Philadelphia.
- Coffin, J.,M. (1995). *Viral dinamycs. Science.* 267-483
- Coffin, J., M., Essex, M., Gallo, R., C., Graf, T., M., Inhuma, Y., Hunter, E., Jaenisch, R., Oroszlan, S., Svoboda, J., Teich, N., Toyoshima, K., Varmus, H., E. (1995). Family Retroviridae. *ICTV Report. ICTV Report. VI.*
- Correll, M., D., Brandon, M., R., Sheffer, D., et al. (1992). Ovine lentivirus is macrophagetropic and does not replicate productively in T lymphocytes. *J. Virol.* 66:2679-2688.
- Cotran, R.,S., Kuman, V., Collins, T. (1999). *Robbins pathologicbasis of disease. 6 ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp.84 y 649-650.*
- Coward, J.,E., Harter, D.,H., Morgan, C. (1970). Electron microscopic observations of Visna virus infected cell. *Virology*, 40:1030-1038.

- Cutlip, R., C., Jackson, T., A., Laird, G., A. (1977 A). Immunodifusion Test for Ovine Progressive Pneumonia. *Am J Vet Res*, 38:1081-1084.
- Cutlip, R., C., Jackson, T., A., Laird, G., A. (1977 B).prevalence of ovine progressive pneumonia in a sampling of cull sheep from western and midwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 38: 2091-2093.
- Cutlip, R.,C., Jackson, T.,A., Lehmkuhl, H.,D. (1979). Lesions of ovine progressive pneumonia: Interstitialpneumonitis and encephalitis. *Am. J. Vet. Res.* 40:326-328.
- Cutlip, R.,C., Laird, G.,A. (1976). Isolation and charecterization of a virus associated with progressive pneumonia (Maedi) of sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 37:1377-1382.
- Cutlip, R.,C., Lehmkuhl, H.,D. (1986). Erradication of ovine progressive pneumonia from sheep flocks. *JAVMA*, 188:1026-1027.
- Cutlip, R.,C., Lehmkuhl, H.,D., Brodgem, K.,A., Bolin, S.,R. (1985). Mastitis associated with ovine progressive pneumonia virus infection in dheep. *Aqm. J. Vet. Res.* 46: 326-328.
- Cutlip, R., C., Lehmkuhl, H., D., Brodgen, K.,A., Schnerr, M.,J. (1991). Seroprevalence of ovine progressive pneumonia virus in various domestic and wild animal species, and species susceptibility to the virus. *Am J. Vet. Res.* 52: 976-979.
- Cutlip, R., C., Lehmkuhl, H., D., Jackson, T., A. (1981). Intrauterine transmission of ovine progressive pneumonia virus. *Am. J. Vet. Res.* 42:1795-1797.
- Cutlip, R., C., Lehmkuhl, H, D., Schmerr, M., J., Brodgen, K., A. (1988). Ovine progressive pneumonia (maedi-visna) in sheep. *Vet. Microbiol.* 17:237-250.
- Cutlip, R.,C., Lehmkuhl, H.,D., Wood, R.,L., Brogden, K.,A. (1985). Arthritis associated with ovine progressive pneumonia. *Am. J. Vet. Res.*, 46:65-68.
- Cross, R., F., Smith, C., K., Moorhead, P., D. (1975). Vertical transmission of progressive pneumonia of sheep. *Am. J. Vet. Res.* 36:465-468.
- Dahlberg, J.,E., Gaskin, J.,M., Perk, K. (1981). Morphological and immunological comparison of Caprine Arthritis Encephalitis and Ovine progressive Pneumonia viruses. *J. Virol.*, 39:914-919.
- Dalziel, R., G., Hopkins, J., Watt, N., J., Dutia, B., M., et. al. (1991). Identification of a putative receptor for the lentivirus visna virus. *J. Gen virol.* 72:1905-1911.
- Da Silva, F., Lambert, V., Mselli-lakahl, L., Chettab, A., Chebloune, Y., Mornex, J.,F. (1997). Immortalization of caprine fibroblasts permissive for replication of small ruminants lentiviruses. *Amer. J. Vet. Res.*, 58:579-584.
- Da Silva-Teixeira, M., F., D., Lambert, V., Msellilakahl, L., et. Al. (1997). Immortalization of caprine fibroblasts permissive for replication of small ruminant lentiviruses. *Am. J. Vet. Res.* 58:579-584.

- Davey, R., T., J., Murphy, R., L., Graziano, F., M., Boswell, S., L., Pavia, A., T., Cancio, M., Nadler, J., P., -Chaitt, D., G., Dewar, R., L., Sahner, D., K., Duliege, A., M., Capra, W., B., Leong, W., P., Giedlin, M., A., Lane, H., C., Khan, J., O. (2000). Immunology and virology effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *J Amer Med Assn*, 284:183-189.
- Davis, J.,L., Clements, J., E. (1988). Complex gene expression of lentiviruses. *Microb. Pathog.* 4:239-245.
- Dawson, M., (1980). Maedi/Visna: A review. *Vet. Rec.* 106:212-216.
- Dawson, M. (1987). Pathogénesis of Maedi-Visna. *Vet. Rec.* 120:451-454.
- Dawson, M., Biront, P., Houwers, D.,J. (1982). Comparison of serological test used in three state veterinary laboratories to identify Maedi-Visna virus infection. *Vet. Rec.*, 111:432-434.
- Dawson, M., Done, S., H., Venables, C., Jenkins, C.,E. (1990). Maedi-visna and sheep pulmonary adenomatosis: a study of concurrent infection. *Br. Vet. J.* 146: 531-538.
- Dawson, M., Lysons, R., E., Nowels, D., E. (1996). Caprine Arthritis Encephalitis and Maedi-Visna. Manual of standars for diagnostic test and vaccines. 3d, pp. 369-371. OIE. Paris.
- De Boer, G., F. (1970). Antibody formation in Zwoegerziekte, a slow infection in sheep. *J. Immunol.*, 104:414-422.
- De Boer, G., F., Terspira, C., Houwers, D., J., Hendriks, J. (1979). Studies in epidemiology of maedi-visna in sheep. *Res. Vet. Sci.* 26: 202-208.
- De la Concha-Bermejillo A. (1997). Maedi-Visna and ovine progressive pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.* 13:13-33.
- De la Concha-Bermejillo, A., Brodie, S., J., Magnus-Corral, S. Et. Al. (1995). Pathologic and serologic responses of isogeneic twin lambs to phenotypically distinet lentiviruses. *J. Acquir. Defic. Syndr. Human. Retrovirol.* 8:116-123.
- De la Concha-Bermejillo A., Magnus Corral, S., Brodie, S., J., DeMartini, J., C. (1996). Veneral shedding of ovine lentivirus in infected rams. *Am. J. Vet. Res.* 57:684-685.
- De María, A., Ferrazin, A., Ferrini, S., Ciccone, E., Terragna, A., Moretta. L. (1992). Selective increase of a subset of T cell receptor gamma delta T lymphocytes in the peripheral blood of patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Infect. Dis.*, 165:917-919.
- Dianzani, F., Antonelli, G., Aiuti, F., Turriziani, O., Riva, E., Capobianchi, M., R., Pandolfi, F., D'Offizi, G. (2000). The number of HIV DNA-infected mononuclear cells is reduced under HAART plus recombinant IL-2. *Iran Study Group. Antiviral Research*, 45:95-99.
- Diario oficial de la Federación. (1999). México.

- Dion, F., (1991). Misc en place et evolution de la prophylaxiedu visna-aedi en France. Point vet.23. pp 699-711.
- Extramiana, A., B., Cortabarría, N., García, M., González, L., Juste, R., A. (2000). Evaluation of a PCR assay for the detection of MVV proviral DNA in blood and tissue cells. Vet Microbiol.
- Fauci, A., S. (1993). Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science. 262:1011-1018
- Ferrer, L., M. (1995). Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza.
- Frank, K., B., Mckerman, P., A., Smith, R., A., Smee, D., F. (1987). Visna Virus as an in vitro model for human immunodeficiency virus and inhibition by ribavirin, phosphonoformate, and 2', 3' dideoxynucleosides. Antimicrob agents cheinother, 31:1369-1374.
- García, V., Z. (1990). Epidemiología veterinaria y salud animal. Ed. Llimusa. México.
- García Marín J.,F., Ferreras, M.,C., García Iglesias, M.,J., Pérez, V., et al. (1995). Encefalitis Ovina. VII Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria. León.
- García Marín, J.,F., Gómez García, N., González, J., García Fernández R.,A., et al. (1998). Diagnóstico de enfermedades nerviosas en ganado ovino, entre 1994 y 1998, en el Servicio de Diagnóstico Anatomopatológico de la Facultad de Veterinaria de León. XXIII Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia. En: producción ovina y caprina XXIII: 355-358.
- Gates, N.,L., Winward, L.,D., Gorham, J.,R., Shen, D.,T. (1978). Serologic survey of prevalence of ovine progressive pneumonia in idaho range sheep. J. Am. Vet. Med. Assoc. 173: 1575-1577.
- Gelabert, J.,L., Marco, J.,C., Sáez de Ocariz, C., González, L. (1985). Artritis-Encefalitis Caprina. 2. Estudio serológico y microbiológico. Med. Vet., 2:161-167.
- Gendelman, H., E., Narayan, O., Molineaux, S., Clements, J., E., Ghotbi, Z. (1985). Slow persistent replication of lentivirus: Role of tissue macrophages and macrophage precursors in bone marrow. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:7086-7090.
- Georgsson, G., Houwers, D., Palsson, P., A., Petursson, G. (1989). Expresion of viral antigens in the central nervous system of visna infected sheep: an immunohistochemical study on experimental visna induced by virus strains of increased neurovirulence. Acta. Neuropathol. 77:299-306.
- Gómez, N. (1998). Estudio lesional e inmunohistoquímicode casos naturales de listeriosis ovina. Tesina de licenciatura. Facultad de Veterinaria. Universidad de león.
- Gómez, N., González, J., Barandica, J.,R., Pérez, V., García Marín, J.,F. (1998). Diagnóstico de casos naturales de listeriosis en ovino de aptitud lechera. En: Producción Ovina y Caprina XXIII. 359-362.
- Gómez, N., González, J., Corpa J.,M., Geijo, M.,V. et al. (1999). Diagnóstico de la forma nerviosa del Maedi Visna en ovinos de aptitud lechera. En: Producción Ovina y Caprina XXIV: 303-397.

- González, L., Badiola, J., Gelabert, G., (1983). Demonstration of Maedi in Spain: clinical serological and pathological observations. CEC rept EUR 8076EN, 223.233.Luxembourg. 1 :271-278.
- González, L., Cuervo, L.,A., Idígoras, I., Arrieta, B., Juste, R.,A. (1991). Descripción de cuatro casos de visna en oveja de raza latxa. III Reunión de la Sociedad española de Anatomía patológica Veterinaria. Cáceres.
- González, L., Juste, R.,A., Cuervo, L.,A., Marco, J.,C., Sáez de Ocariz, C. (1990). Diagnóstico. En: Badiola J.J. y González L. editores. Ovis. 10. pp.37-57. Luzán 5. Madrid.
- Griem, W., Weinhold, E. (1976). Zur pathologie der Maedi krankheit der schafe, Berl. Munch. Tierarztl. Wschr. 89 :214-219.
- Griffin, H.,G., Griffin ,A.,M. (1994). PCR technology. CRC Press. Bca Ratón.
- Gudnadottir, M., Kristindottir, K. (1967). Complement fixing antibodies in sera of sheep affected with Visna and Maedi. J. Immunol., 98 :663-667.
- Gudnadottir M, (1974). Visna-Maedi in Sheep. Progr. Med. Virol. 18:336-349.
- Harkiss, G.,D., Williams, J., Hopkins, J. (1991). Retroviral arthritis: phenotypic analysis of cells in the synovial fluid of sheep with inflammatory synovitis associated with visna virus infection. Clin. Immunol. Immunophatol. 60: 106-117.
- Hayashi, K. (1994). Manipulation of DNA by PCR. En: Mullis, K.,B., Ferre, F., y Gibbs, R.,A. Editores. The Polymerase Chain Reaction. Pp. 3-13. Birkhauser. Boston.
- Houwers,D.,J. (1990). Economic importance, epidemiology and control. En: Maedi-Visna and related diseases. Ed. G. Pétursson y R. Of.-Jorgensen. Kluwer Academic Publishers. Pp.83-117.
- Houwers, D.,J., Nauta, I., M. (1989). Immunoblot analysis of the antibody response to ovine lentivirus infections. Vet. Microbial. 19:127-139.
- Houwers, D.,J., Pekelder, J.,J., Akkermans, J.,W.,P.,M., Van Der Molen, F.,J., Schreuder, B.,E.,C. (1988). Incidence of indurative lymphocytic mastitis in a flock of sheep infected with maedi-visna virus. Vet. Rec. 122: 435-437.
- Houwers, D., J., Van der Molen, E., J. (1987). A five-year serological study of natural transmisión of maedi-visna virus in flock of sheep, completed with post mortem investigation. J. Vet. Med. 34: 412-431.
- Houwers, D., J., Visscher, A., H., Defize, P., R. (1989). Importance of ewe/lamb relationship and breed in the epidemiology of maedi-visna virus infection. Res. Vet. Sci. 46: 5-8.
- Houwers, D., J., Gielkens, A., L.,J., Schaake, J. (1982). An indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to Maedi-Visna virus. Vet. Microbiol., 7:209-219.

Houwers, D.,J., Gielkens, L.,U. (1979). An ELISA for the detection of Maedi-Visnaantibody. *Vet. Rec.*, 611.

Houwers, D.,J., Nauta, I.,M. (1989). Immunoblot analysis of the antibody response to ovine lentivirus infections. *Vet. Microbiol.*, 19:127-139.

Houwers, D.,J., Schaake, J. (1987). An improved ELISA for the detection of antibodies to ovine and caprine lentiviruses, employing monoclonal antibodies in a one-step assay. *Journal of Immunological Methods*. 98:151-154.

Houwers, D.,J., Visscher, A.,H., Defise, P.,R. (1989). Importance of ewe lamb relationship and breed in the epidemiology of maedi-visna virus infections. *Res. Vet. Sci.* 46:5-8.

Houwers, D.,J., Wensvoort, G. (1986). Application of monoclonal antibodies in ELISAs: complex trapping blocking (CTB) novel one-step assays for the detection of antibodies to Maedi-Visna and classical swine fever virus. *Int. Sinip. Vet. Lab. Diag.* IV.

<http://www.cuencarural.com>

<http://www.edicionestecnicasunidas.com>

<http://www.exopol.com>

<http://www.medvet.umontreal.ca>

<http://www.osel.cz>

<http://www.3.unileon.es>

<http://www.qntmtech.jp>

<http://www.trofeocaza.wanadoo.es>

<http://www.veterinarios@ole.com>

<http://www.vertebradosibericos.org>

http://es.wikipedia.org/wiki/Ovis_musimon

Huffman, E., M., Kirk, J., H., Winward, L., Gorham, J., R. (1981). Serologic prevalence of ovine progressive pneumonia in a western range flock of sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178: 708-710.

Joag, S., V., Stephens, E., B., Narayan, O. (1996). Lentiviruses. in: Fields, B., N., Knipe, D., M., Howley, P., M., Chanock, R., M., Melnick, J., L., Monath, T.- P., Roizmar, B., Strauss, S., editors. *Fields Virology*. 2, pp 1977-1996. Lippincot-Raven Publishers. Philadelphia.

- Johnson, L., K., Meyer, A., L., Zink, M., C. ((1992). Detection of ovine lentivirus in seronegative sheep by in situ hybridization, PCR, and cocultivation with susceptible cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 65:254-260.
- Jolly, P., E., Narayan, O. (1989). Evidence for interference, coinfections, and intertypic virus enhancement of infection by ovine-caprine lentivirus. *J. Virol.*, 63:4682-4688.
- Juste, R.,A., de La Concha-Bermejillo, A. (2001). Etiología del Maedi-Visna. Monografía Maedi-Visna. Ed. Luzán. Rev. Ovis No. 72. Madrid. pp 9-26.
- Juste, R.,A., Extramiana, A.,B., Garrido, J.,M., García-Goti, M., González, I., Berriauta, E. (2000). Application of new diagnostic methods (ELISA and PCR) to improve the knowledge on pathogenesis and epidemiology of small ruminant lentivirus infections. Comparison and standardisation of diagnostic test for small ruminant lentiviruses. WG 3 meeting. 834 COST action.
- Juste, R.,A., Gelabert, J.,R., Saez de Ocariz. (1987). Aspectos epizootiológicos de algunas enfermedades del ganado ovino latxo en la C.A.V.:I. Metodología y enfermedades crónicas (Maedi y Paratuberculosis). ITEA, 7:230-232.
- Juste, R.,A., González, L. (1990). El virus Maedi-Visna. En: Badiola, J., J., González, L. Editores. OVIS. 10 pp.11-20. Luzán 5.
- Juste, R., A., Kwang, J., De la Concha-Bermejillo, A. (1995). Comparative evaluation of the agar gel immunodiffusion test and recombinant ELISA tests for the diagnosis of ovine progressive pneumonia. 99, pp. 536-544.
- Juste, R., A., Kwang, J., De la Concha-Bermejillo, A. (1998). Dynamics of cell associated viremia and antibody response during the early phase of lentivirus infection in sheep. *Am J Vet Res*, 59:563-568.
- Juste, R.,A., Ott, T.,L., Kwang, J., Bazer, F.,B., De la Concha Bermejillo, A. (2000). Effect of recombinant ovine interferon tau on ovine lentivirus replication and progression of disease. *J gen. Virol.*, 81:525-532.
- Juste, R.,A., Ott, T.,L., Kwang, J., Bazer, F.,W., De la Concha Bermejillo, A. (1996). Effects of recombinant ovine interferon tau on ovine lentivirus replication. *J. Interferon Cytok. Res.*, 16:989-994.
- Juste, R.,A., Varea, R., Monleòn, E. (2001). Diagnòstico del Maedi-Visna. Monografía Maedi-Visna. Ed. Luzán. Rev. Ovis no. 72. Madrid. pp 59-80.
- Kajikawa, O., Lairmore, M.,D., De Martini, J.,C. (1990). Analysis of antibody responses to phenotypically distinct lentiviruses. *J. Clin. Microbiol.*, 28:764-770.
- Karl, S.,C., Thormar, H. (1971). Antibodies produced by rabbits immunized with Visna virus. *Infect. Immun.*, 6:715-719.
- Kawasaky, E.,S. (1990). Amplification of RNA. En: Innis, M.,A., Gelfand, D.,H., Sninsky, J.,J., White, T.,J., editors. *PCR Protocols*, pp. 21-27. Academic Press. San Diego.

- Keen, J., Kwang, J., Rosati, S. (1995). Comparison of ovine lentivirus detection by conventional and recombinant serological methods. *Vet. Immunol. Immunop.*, 47:295-309.
- Kennedy, R.,C., Eklund, C.,M., López. C., Hadlow, W.,J. (1968). Isolation of a virus from the lungs of Montana sheep affected with Progressive Pneumonia. *Virology*, 35:483-484.
- Klein, J.,R., Martin, S., Griffing, S., Nathanson, N., Gorham, R.,J., Shen, D.,T., Péturson, G., Georgsson, G., Palsson, P.,A., Lutley, R. (1985). Precipitating antibodies in experimental Visna and natural progressive pneumonia of sheep. *Research Veterinary Science*, 38:129-133.
- Kock. (1929). /.../ *Ann. Rep. Dir. Vet. Sci.* 38:129-133.
- Konig, C., D., W. (1985). Tesis doctoral. Universidad de Utrecht, p. 386.
- Kwang, J., Cutlip, R., C. (1992). Detection of antibodies to ovine lentivirus using a recombinant antigen derived from the env gene. *Biochem Bioph Res Co*, 183:1040-1046.
- Kwang, J., Keen, J., Cutlip, R., C., Littledike, E., T. (1993). Evaluation of an ELISA for detection of ovine progressive pneumonia antibodies using a recombinant transmembrane envelope protein. *J. Vet. Diag. Invest.*, 5:189-193.
- Kwang, J., Torres, J.,V. (1994). Ligopeptidase based immunoassay for ovine lentivirus detection. *J. Clin. Microbiol.*, 32:1813-1815.
- Lairmore, M., D., Poulson, J., M., Adduci, T., A. (1988). Lentivirus induced lymphoproliferative disease: comparative pathogenicity of phenotypically distinct ovine lentivirus strains. *Am. J. Pathol.* 130:80-90.
- Larsen, H.,J., Hyllseth, B., Krogsrud, J. (1982). Experimental Maedi virus infection in sheep: cellular humoral immune response during three years following intranasal inoculation. *Am. J. Vet. Res.*, 43:384-389.
- Larsen, H., J., Hyllseth, B., Krogsrud, J. (1982). Experimental maedi virus infection in sheep: early cellular and humoral immune response following parenteral inoculation. *Am. J. Vet. Res.* 43:379-383
- Larsen, H., J., Hyllseth, B., Krogsrud, J. (1982). Experimental maedi virus infection in sheep: cellular and humoral immune during three years following intranasal inoculation. *Am. J. vet. Res.* 43:384-389.
- Lena, R., Guiguen, F., Mselli-Lakhal, L., Durand, J., Grezel, D., Alogninouwa, T., Balleydier, S., Chebloune, Y. (2000). Experimental infection of wild ruminants with CAEV. *International Conference and Workshop on Animal retroviruses*. Cambridge, p. 78.
- Lerondelle, C., Ouzrout, R. (1990). Expression of maedi-visna virus in mammary secretions of a seropositive ewe. *Develop. Biol. Standard.* 72:223-227.
- Leroux, C., Cordier, G., Mercier, I., et. al. (1995). Ovine aortic smooth muscle cells allow the replication of visna- maedi virus in vitro. *Arch. Virol.* 140:1-11.

- Leroux, C., Chastalang, J., Greenland, G., Mornex, J.,F. (1997). Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses; existence of heterogeneous populations in sheep and of the same lentiviral genotypes in sheep and goats. *Arch. Virol.* 142:1125-1137.
- Leroux. C., Lerondelle, C., Chastang, J., Mornex, J.,F. (1997). RT-PCR detection of lentiviruses in milk or mammary secretions of sheep or goats from infected flocks. *Vet. Res.*, 28:115-121.
- Loman DC. (1862)./.../. *Magazijn voor Landbouw en kruidkunde.* 11:66-70. Citado por Houwers D. (1990). Economic importance, epidemiology and control. En: *Maedi-Visna and related diseases.* Ed. G. Pétursson y R. Hoff.-Jorgensen. Kluwer Academic Publishers. pp. 83-117.
- Lucam, F.,(1942). La bouhite ou lymphomatose pulmonaire du mouton. *Rec. Med. Vet.* 118:273-285.
- Luciw, P.,A. (1996). Human immunodeficiency viruses and their replication. En: Fields, B.,N., Knipe, D.,M., Howley, P.,M., Chanock, R.,M., Melnick, J.,L., Monath, T.,P., Roizman, B., Straus, S.,E. editors. *Fields Virology.* 2, pp. 1881-1952. Lippincot-Raven Publishers. Philadelphia.
- Luján, L.(1991). Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza
- Luján, L., Begara, I., Collie, D.,D.,S., Watt, N.,J. (1994). Ovine lentivirus (maedi-visna virus) protein expresión in sheep alveolar macrophages. *Vet. Pathol.* 31: 695-703.
- Luján, L., García Marín, J.,F., Fernández de Luco, M., Vargas, A., Badiola, J.,J.. (1991). Pathological changes in the lungs and mammaryglands of sheepand their relationship with maedi-visna infection. *Vet. Rec.* 129:51-54.
- Luján, L., Gómez, N., Bolea, R., García-Marín, F., Varea, R., Vargas, A., Badiola, J.,J. (2001). Cuadro clínico y lesional, Monografía Maedi-Visna. Ed. Luzán. *Rev. Ovis* No. 72. Madrid. pp 41-57.
- Luján, L., Juste, R.,A., Berriatua, E., Badiola, J.,J. (2001). Epidemiología y control. El virus maedi-Visna en España. Monografía Maedi-Visna. Ed. Luzán, *Rev. Ovis* No. 72, Madrid, pp 81-93.
- Madewel, B.,R.,Amegino, E., Rivera, H., Inope, I., DeMartini, J.,C. (1987). Seroreactivity of peruvian sheep an goats to smallruminant entivirus ovine progressive. *Vet. Res.* 48:370-374.
- Marsh H. (1923). Progressive pneumonia in sheep. *JAVMA* 62:458-473.
- Martín, W., B., (1988). Enfermedades de la oveja. *Acribia.* Zaragoza España.
- Martínez, R., H., A. (2003). Diseminación del virus de Artritis encefalitis caprina (AEC) a partir de machos caprinos infectados experimentalmente y su efecto en el aparato reproductor. Tesis doctoral. Cuautitlán Izcalli, Edo. De Méx., UNAM.
- McConnell, J., Peterhans, E., Zanoai, R.,G. (1998). Concordance with reference sera of a recombinant protein ELISA for Maedi-Visna antibody detection. *Vet. Rec.*, 142:431-433.
- Mitchel DT. (1915). /.../.*Ann. Rep. Dir. Vet. Ser. South Africa.* Pp. 585-614.

- Molen, E.,J.,V.,D., Vecht, U., Houwers, D.,J. (1985). A chronic indurative mastitis in sheep, associated with maedi-visna virus infection. *Vet. Quart.* 7: 112-119.
- Morin, t., Miselli-Lakhal, L., Guiguen, F., Grezel, D., Bouzar, B., et. Al. (2000). Evolution of experimental CAEV cross-species infection in muflons and clavez. International conference and Workshop on Animal retroviruses. Cambridge. P. 73
- Mornex, J.,F., Lena, P., Loire, R., Cozon, G., Greenland, T., Guiguen, F., Jacquier, M., F., Cordier, G. (1994). Lentivirus –induced intestinal lung disease: pulmonary pathology in sheep naturally infected by the visna-maedi virus. *Vet. Res.* 25:478-488.
- Mullis, K.,B. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American.* Pp. 36-43.
- Mullis, K.,B., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., Erlich. H. (1986). Specific amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 51:260.
- Murphy, A.,F., Gibbs, E.,P.,J., Horzinek, MC., Suddert, M.,J. (1999). *Veterinary virology.* Ch 23: Retroviridae in veterinary virology. Third edition. Academic press. New Cork and London. pp. 363-369.
- Narayan, O., Clements, J., E. (1989). Biology and pathogenesis of lentiviruses. *J. Gen. Virol.* 70:1617-1639.
- Narayan, O., Clements, J., E., Griffin, D., E., Wolinsky, J., S. (1981). Neutralizing antibody spectrum determines the antigenic profiles of emerging mutants of visna virus. *Infect Immun.*, 32:1045-1050.
- Narayan, O., Cork, L., C. (1985). Lentiviral disease of sheep and goats: chronic pneumonia, leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev. Infect. Dis.* 7:89-98.
- Narayan, O., Griffin, D., E., Silverstein, A., M. (1977). Slow virus infection: Replication and Mechanisms of persistence of Visna virus in sheep. *J. Infect. Dis.*, 135:800-806.
- Narayan, O., Sheffer, D., Clements, J., Strandberg, J., Griffin, D., Cok, L. (1982). Slow virus replication: The role of macrophages in the persistence and expression of visna virus of sheep and goat. *J. gen. Virol.* 59:345-356.
- Narayan, O., Wolinsky, J., S., Clements, J., E., Strandberg, J., D., Griffin, D., E., Cok, L., C. (1982). Slow viruses replication: The role of macrophages in the persistence and expression of Visna viruses of sheep and goats. *J. Gen. Virol.*, 59:345-356.
- Narayan, O., Zink, M., C., Huso, D., Sheffer, D., Crane, S., Kennedy-Stoskopf, S., Jolly, P., E., Clements, J., E. (1988). Lentivirus of animals are biological models of the human immune deficiency viruses. *Microb. Pathog.*, 5:149-157.
- Oliver, R.,E., Gorham, J.,R., Parish, S.,F., Hadlow, W., J., Narayan, J. (1981). Ovine progressive pneumonia: pathologic and virologic studies on the naturally occurring disease. *Vet. Res.* 42: 1554-1559.

- Oliver, R., E., Gorham, J., R., Perryman, L., E., Spencer, G., R. (1981). Ovine progressive pneumonia: experimental intrathoracic, intracerebral, and intra-articular infections. *Am. J. Vet. Res.* 42:1560-1564.
- Palella, F., J., Moorman, A., C., Loveless, M., O., Satten, G., A., Aschman, D., J., Holmberg, S., D. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *New Eng. J. Med.*, 338:853-860.
- Palsson, P., A. (1972). Maedi-Visna. *J. Clin. Path.*, 6:115-120.
- Palsson, P.,A. (1976). Maedi-Visna in sheep. In:Kimberlin, R.,H. (Ed). *Slow virus diseases of animal and man.* Amsterdam. Pp 17-43.
- Palsson, P.,A. (1976). Maedi-Visna in sheep. En: *Slow virus diseases of animals and man.* Ed. R.H. Kimberlin North Holland Publishing Company. Amsterdam. Pp. 17-43.
- Pálsson PA. (1985). Maedi-Visna of sheep in Iceland. Introduction of the disease to Iceland, clinical features, control measures and eradication. En: *Slow viruses in sheep, goats and cattle.* Ed. JM. Sharp y R. Hoff-Jorgensen. CEC Report EUR 8076 EN, pp.3-19.
- Pálsson PA: (1990). Maedi-Visna. History and clinical description. En: *Maedi-Visna and related diseases.* Ed. G. Pétursson y R. Hoff.-Jorgensen. Kluwer Academic publishers. pp. 3-17.
- Pan, L.,Z., Werenr, A., Levy, J.,A. (1993). Detection of plasma viremia in hmman immunodeficiency virus infected individuals at all clinical stages. *J. Clin. Microbiol.*, 31:283-288.
- Pantaleo, G., Graziosi, C., Fauci, A., S. (1993). The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 328:327-335.
- Pekelder, J.,J., Veenik, G.,J., Akkermans, J.,P.,W.,M.,Eldik, P., Elving, L., Houwers, D.,J. (1994). Ovine lentivirus induced indurative lymphocytic mastitis and its affect on the growth of lambs. *Vet. Rec.* 134: 348-350.
- Peluso, R., Haase, A., Stowring, L., Edwards, M., Ventura, P. (1985). A trojan horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology.* 147:231-236.
- Pepin, M., Vitu, C., Russo, P., et. al. (1998). Maedi-Visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.* 29:341-367.
- Pepin, M., Vitu, C., Russo, P., Mornex, J.,F. (1998). Maedi-Visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.*, 29:341-367.
- Pepin, M., Vitu, C., Russo, P., Mornex, J., F., Peterhans, E. (1996). Maedi-Visna virus infections in sheep: a review. *Vet. Res.*, 29:341-367.
- Perdigones, B., (2004). Seguimiento de la infección por el virus de Maedi-Visna en una explotación de ganado ovino. Tesina de licenciatura. pp. 15-25.

Perkin Elmer. (1996). Gene-Amp. Thermostable rTth. Reverse transcriptase RNA PCR kit. Applied Biosystems División. Foster City.

Petursson, G., Hoff Jorgensen, R., (1990). Developments in veterinary immunology: maedi-visna and related diseases. Kluwer Academic Publishers. pp 1657-1661.

Prezioso, S., Sanna, e., Cerri, D., Rossi, G., Loddo, C., Taccini, E., Renzoni, G., Braca, G. (2000). Maedi-visna virus in young rams experimentally infected with *Brucella ovis*. Localization of p25 antigen and proviral genome in epididymitis in lung by immunohistochemistry and in-situ polymerase chain reaction. International conference and workshop on Animal Retroviruses. Cambridge, p. 42.

Ramírez, C., Trigo, F., J. (1983). Informe preliminar sobre la seroprevalencia de la neumonía progresiva ovina en México. Reunión de investigación pecuaria. México.

Ressang AA. (1968). The lung in Zwøegerziekte. Path. Vet. 5:363-369.

Reyburn, H., T., Roy, D., J., Blacklaws, B., A., Sargan, D., R., McConell, I. (1992). Expression of Maedi-Visna virus major core protein, p25: development of a sensitive p25 antigen detection assay. J. Virol. Meth., 37:305-320.

Reyburn, H.,T., Roy, D.,J., Blacklaws, B.,A., Sargan, D.,R., Watt, N.,J., McConell, I. (1992). Characteristics of the T cell-mediated immune response to Maedi-Visna virus. Virology. 191:1009-1012.

Rosati, S., Kwang, J., Keen, J. (1995). Genome analysis of North America small ruminant lentiviruses by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. J. Vet. Diagn. Invest., 7:437-443.

Rosati, S., Kwang, J., Tolari, F., Keen, J. (1994). A comparison of whole virus and recombinant transmembrane ELISA and immunodiffusion for detection of ovine lentivirus antibodies in Italian sheep flocks. Vet. Res. Commun, 18:73-80.

Rowe, J., D., East, N., E.(1997). Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis encephalitis virus infection. Vet. Clin. North America: Food Anim. Pract. 13. 35-53.

Ruff, G., Regli, J., G., Lazary, S. (1993). Occurrence of caprine leucocyte Class I and II antigens in Saanen goats affected by caprine arthritis (CAE). Short. Communications. 285-288.

Russo, P., Vitu, C., Fontaine, J., J., Vingnoni, M. (1993). Arthrite-encephalite caprine: essai d'une preparation vaccinale adjuvée-I. Etude clinique et virologique. Comp Immun Microbiol Infect Dis, 16:131-136.

Russo, P., Vitu, C Vigne, R., Filippi, P., Giauffret, A. (1988). Recherches experimentales sur le Maedi-Visna. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 11:35-41.

Saman, E., Van-Eynde, G., Luján, L., Extramiana, A., B., Harkiss, G., Tolari, F., González, L., Amorena, B., Badiola, J., J. (1999). A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants. Clin. Diag. Lab. Immunol.. 6:734-740.

- Sargan, D.,R., Watt, N.,J., McConell, I. (1992). Characterization of Visna virus reverse transcriptase: a micro scale reverse transcriptase assay adapted for use with an automated cell harvester. *J. Virol. Meth.*, 36:129-140.
- Schipper, I.,A., Ligth, M., Ludeman, L. (1985). Control of ovine progressive pneumonia (OPP). *North Dakota Farm. Res.*, 43:30-31.
- Shivonen, L. (1984). Late immune responses in experimental Maedi. *Vet. Microbiol.*, 9:206-213.
- Shivonen, L., Veijalainen, P. (1981). Kinetics of Maedi virus production in sheep choroid plexus cells. *Vet. Microbiol.* 6:1-8.
- Sigurdsson, B. (1954). Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: an epizootological and a pathological study. *Brit. Vet. J.* 110: 255-270.
- Sigurdardottir, B., Thormar, H. (1964). Isolation of a viral agent from the lungs of sheep affected with Maedi. *J. Inf. Dis.*, 114:55-60.
- Sigurdsson B., Grimsson H., Palsson PA. (1952). Maedi, a chronic progressive infection of sheep's lungs. *J. Infect. Dis.* 90:233-241.
- Sigurdsson B., Palsson PA., Grimsson H. (1957). Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 16:389-403.
- Sigurdsson, B., Palsson, P., A., Tryggvadottir, A. (1953). Transmission experiments with maedi . *J. Infect. Dis.* 93:166-175.
- Sigurdsson, B., Thormar, H., Palsson, P., A. (1960). Cultivation of Visna virus in tissue culture. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 10:368-381.
- Sihvonen, I. (1981). Early immune responses in experimental maedi. *Res. Vet. Sci.* 30:217-222.
- Simard, C.,L., Briscoe, M.,R. (1990). An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to Maedi-Visna virus in sheep. II. Comparison to conventional agar gel immunodiffusion test. *Can. J. Vet. Res.*, 54:451-456.
- Smith, C. (1992). Ovine lentivirus: a real or imagined threat?. *J.A.V.N.A.* 200:139-143.
- Singer, M., Berg, F. (1991). The recombinant DNA breakthrough. The products: Characterizing and manipulating recombinants. *Genes and genomes*, pp.369-431. University Science Books. Mill Valley. CA.
- Singh, D., K., Chebloune, Y., Mselli-Lakahl, L., Karr, B., M., Narayan, O. (1999). Ovine lentivirus-induced macrophages mediate productive infection in cell types that are not susceptible to infection with cell free virus. *J. Gen. Virol.*, 80:1437-1444.
- Smith, M., C. Sherman, D., M. (1994). *Goat medicine*. USA: lea & febiger.

- Surman, P.,G., Daniels, E., Dixon. B.,R. (1987). Caprine arthritis-encephalitis virus infection of goats in South Australia. *Aust. Vet. J.*, 64:266-271.
- Swanson, P., Harris, B.,J., Holzmayer, V., Devare, S.,G., Schochetman, G., Hackett, J. (2000). Quantification of HIV-1 group M (subtypes A-G) and group O by the LCx HIV RNA quantitative assay. *J. Virol. Methods.*, 89:97-108.
- Terpstra, C., De Boer, G., F. (1973). Precipitating antibodies against maedi-visna virus in experimentally infected sheep. *Arch. Ges. Virusforsch.* 43:53-62.
- Thormar, H. (1961 A). An electron microscope study of tissue cultures infected with Visna virus. *Virology*, 14:463-475.
- Thormar, H. (1961 B). Stability of Visna virus in infectious tissue culture fluid. *Arch. Ges. Virusforsch.*, 10:501-509.
- Thormar, H. (1963). The growth cycle of visna virus in monolayer cultures of sheep cells. *Viol.* 19:273-278.
- Thormar, H. (1965). A comparison of visna and maedi viruses. 1.-Physical, chemical and biological properties. *Res. Vet. Sci.* , 6:117-129.
- Thormar, H., Balzarini, J., Holy, A., Jindrich, J., Rosemberg, I., Debyser, Z., Desmyter, J., De Clerq, E. (1993). Inhibition of Visna virus replication by 2', 3'- dideoxynucleosides and acyclic nucleoside phosphate analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37:2540-2544.
- Thormar, H., Gislason, G., Helgadottir, H. (1966). A survey of neutralizing antibodies against Maedi virus in sera from flocks of sheep affected with Maedi and from Healthy flocks. *J. Infect. Dis.*, 116:41-47.
- Torfason, E., G., Gudnadottir. M., Lowe, A. (1992). Comparison of immunoblots with neutralizing and complement fixing antibodies in experimental and natural cases of Visna-Maedi. *Arch. Virol.*, 123:47-58.
- Wagter, L.,H.,A., Houwers, D.,J. (1997). PCR detection of lentiviral gag segment DNA in white blood cells of sheep and goats.
- Watt, N.,J., King, T.,J., Collie, D., McConnell, I. (1992). Clinicopathological investigation of primary , uncomplicated maedi-visna virus infection. *Vet. Rec.* 131: 455-461.
- Watt, N., J., Scott, P., Collie, D., D., S. (1994). Maedi-Visnavirus infection in practice. In *Practice* September. Pp. 239-247.
- Watt, N., Scott. P., Collie, D. (1995). La infección por el virus Maedi-Visna en la práctica. *Veterinary Record* (versión en español). 1:21-27.

- Winward, L., Leendersten, L., Shen, D., T. (1979). Microimmunodiffusion test for diagnosis of Ovine Progressive Pneumonia. *Am. J. Vet. Res.*, 40:564-566.
- Woodall, C., J., Mylbe, J., McKelvie, W., A., C., Watt, N., J. (1994). A technique for the sequential isolation of RNA and DNA from embryos developed for screening for viruses. *J. Virol. Methods.* 46:263-274.
- Van Regenmortel, M., H., V., Fauquet, C., M., Bishop, D., H., L., Carstens, E., B., Estes, M., K., Lemon, S., M., Maniloff, J., Mayo, M., A., D., J., McGeoch, Pringle, C., R., Wichner, R., B. (2000). *Virus Taxonomy Classification and Nomenclature of viruses. Seventh report of the international committee on taxonomy of viruses ICTV.* Academic press. San Diego, Cal. USA. pp. 369-387.
- Vitu, C., Russo, P., Filippi, P., Vigne, R., Querat, G., Giauffret, A. (1982). Une technique ELISA pour la detection des anticorps anti-virus Maedi-Visna. Etude comparative avec l' immunodiffusion en gelose et la fixation du complement. *Comp. Immunol. Microb. Infect. Dis.*, 5:469-481.
- Vogt, H., R., Herting, C., Stalder, H., P., Zanoni, R., Cordier, G., Chastang, J., Peterhans, E., Bertoni, G. (2000). Does the eradication of caprine arthritis encephalitis virus from a goat population enhance the risk of maedi-visna virus cross the species barrier. *International Conference and Workshop on Animal Retroviruses.* Cambridge. P. 76.
- Zanoni, R., G. (1998). Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses. *J. Gen Virol.*, 79:1951-1961.
- Zanoni, R., G., Nauta, I., M., Pauli, U., Peterhans, E. (1991). Expression in *Escherichia coli* and sequencing of the coding region for the capsid protein of Dutch Maedi-Visna virus strain ZZV T050: application of recombinant protein in Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of caprine and ovine lentiviruses. *J. Clin. Microbiol.*, 29:1290-1294.
- Zanoni, R., G., Nauta, J., M., Pauli, U., Pohl, B., Peterhans, E. (1992). Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses detected by PCR. *Vet. Microbiol.*, 33:341-351.
- Zanoni, R., G., Pauli, U., Peterhans, E. (1990). Detection of Caprine Arthritis- Encephalitis and Maedi-Visna viruses using the polymerase chain reaction. *Experientia*, 46:316-318.
- Zhang, Z., Guo, J., Ermel, R., W., Bazer, F., B., Giavedoni, L., de la Concha Bermejillo, A. (2000). Construction and characterization of a recombinant ovine lentivirus carrying the optimised green fluorescent protein gene at the dUTPase locus. *Ann. Meet Am.Soc. Virol.* 19:144.
- Zink, M., C., Johnson, L., K. (1994). Pathobiology of lentivirus infections of sheep and goats. *Virus Res.* 32: 139-154.