

Nº 282
2/1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**EFEECTO TERATOGENICO CAUSADO POR VIRUS EN RUMIANTES
DOMESTICOS: ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

T E S I S

**QUE, PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

Myrna Alicia Vicencio Mallén

ASESORES:

MVZ. Greta Ruiz Largo

MVZ. Ma. de Jesús Tron Fierros

1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
Factores genéticos	3
Factores ambientales	5
Interacción feto-virus	9
Rutas de infección	14
Propagación viral en el feto	17
Respuesta inmune fetal a la infección	17
Diagnóstico	19
ENFERMEDADES QUE AFECTAN A BOVINOS, OVINOS Y CAPRINOS:	
Enfermedad de Akabane	22
Fiebre del Valle de Rift	38
ENFERMEDADES QUE AFECTAN A BOVINOS:	
Diarrea Viral Bovina	51
ENFERMEDADES QUE AFECTAN A OVINOS:	
Enfermedad de Border	117
Enfermedad del Valle Cache	130
Lengua Azul	134
Enfermedad de Wesselsbron	166
DEFINICION DE TERMINOS	171
LITERATURA CITADA	175

RESUMEN

VICENCIO MALLEN MYRNA ALICIA. Efecto teratogénico causado por virus en rumiantes domésticos: Estudio recapitulativo (bajo la dirección de: MMVVZZ. Greta Ruiz Largo y Ma. de Jesús Tron Fierros).

El objetivo principal de este trabajo es el de elaborar un estudio recapitulativo de las enfermedades virales productoras de efectos teratogénicos más importantes y poner esta información al alcance de los estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Médicos Veterinarios Zootecnistas y productores de ganado bovino, ovino y caprino. Ya que la falta de una fuente de información relacionada a este tema, hace imposible tener un amplio conocimiento del mismo, es necesario contar con trabajos de tesis que puedan ser usados en algunos casos como textos de información.

Para realizar este trabajo se revisaron revistas de los años de 1955-1990 las cuales fueron recopiladas directamente de las bibliotecas de las siguientes facultades e institutos: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Biología, Instituto de Ciencias Biomédicas y Facultad de Medicina, todas pertenecientes a la Universidad Nacional Autónoma de México.

EFFECTO TERATOGENICO CAUSADO POR VIRUS EN RUMIANTES
DOMESTICOS: ESTUDIO RECAPITULATIVO

INTRODUCCION

La Teratología es una rama de la Embriología que estudia el desarrollo anormal y las causas de malformaciones congénitas, las cuales pueden ser macroscópicas o microscópicas (griego: Teratos = monstruo; logos = estudio de) (111,117)

Estas malformaciones ocasionan pérdidas económicas graves en los rumiantes domésticos pues, sumado a la pérdida del producto y de todo el ciclo reproductivo de la madre, acarrear como consecuencia la disminución del suministro de proteína de origen animal a la población humana afectada.

Las causas de estas malformaciones pueden clasificarse en 2 tipos: 1) factores genéticos, refiriéndose éstos a las anomalías cromosómicas o bien a genes mutantes y 2) factores ambientales (111,117).

Dentro de las anomalías cromosómicas puede haber dos clases de cambios en el complemento cromosómico:

- 1) Numérico: aneuploidía, monosomía, trisomía, tetrasomía y pentasomía, mosaicismo y poliploidía.
- 2) Estructural: translocación, pérdida, duplicación, inversión e isocromosoma.

Los factores genéticos son agentes etiológicos que inician mecanismos de malformación por medios bioquímicos o de otra índole a nivel subcelular, celular o tisular. El mecanismo puesto en marcha por el factor genético puede ser idéntico al mecanismo causal desencadenado por un teratógeno ambiental (111,117).

Se considera que de un 10% a un 15% de las malformaciones genéticas dependen de genes mutantes. Dado que algunas de estas manifestaciones se heredan según las leyes mendelianas, puede predecirse la probabilidad de que se presenten en la descendencia de sujetos afectados. Las mutaciones de genes que causan malformaciones son mucho menos frecuentes que las anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas (117).

Muchas de las malformaciones congénitas no tienen un patrón de herencia o alguna anomalía cromosómica identificable y se describen como "multifactoriales" e incluyen malformaciones congénitas como (123):

- Anormalidades del sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida, encefalocele, hidrocefalia, microcefalia).
- Defectos congénitos de corazón.
- Anormalidades de ojos.
- Atresia traqueo-encefálica.
- Atresia anal.
- Defectos de reducción de miembros.
- Anormalidades de riñón.
- Defectos en la pared abdominal (hernia diafragmática).

En un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá se encontró que la especie que con más frecuencia presenta defectos congénitos son los cerdos, siguiendo en menor proporción los canideos, equinos, bovinos y finalmente los felinos. Los órganos o sistemas más frecuentemente afectados son el musculoesquelético y urogenital, así pues para bovinos el orden de frecuencia fue: hernia umbilical, defectos de pene y prepucio, hidrocefalia y contracción de tendones (142).

Los factores ambientales mecánicos, químicos, térmicos e infecciosos, pueden transformar la nidación del blastocisto, causar muerte temprana y reabsorción del embrión o ambas cosas durante las dos semanas siguientes a la fecundación. En la mayoría de los casos estos factores actúan conjuntamente provocando defectos congénitos (84,111,114,117,124,133,157).

Un ejemplo de la interacción de estos factores es la artrogrifosis la cual se caracteriza por curvatura de los miembros, rigidez articular múltiple y displasia de los músculos. En varias razas de ganado se presenta asociada con uno o varios de los siguientes defectos: hidroamnios, discondroplasia, hidrocefalia, espina bifida, paladar hendido, escoliosis, tortícolis y xifosis, encontrándose involucradas causas genéticas (gene recesivo simple autosomal hereditario con penetración incompleta) y ambientales tales como plantas (Nicotiana glauca, Lupinus sericeus, L. caudatus y Conium maculatum), deficiencias alimenticias (sobre todo de manganeso y fósforo así como la ingestión de plomo antes y durante la gestación) y agentes infecciosos virales (virus causantes de Lengua Azul, Aino, Akabane, Enfermedad de Wesselsbron y Diarrea Viral Bovina entre otras) (22, 30, 68, 84, 111, 122, 124, 125, 133, 152, 157, 158, 171).

Generalmente, el medio ambiente intrauterino protege a los fetos de agentes teratógenos, de modo tal que el feto disfruta de cierto aislamiento dado por las membranas circundantes y la circulación fetal, la cual se encuentra separada de la circulación materna (114).

Sin embargo, los virus pueden actuar indirectamente sobre el feto causando deficiencias generales de algunas enzimas, vitaminas o afectando la salud materna o la función placentaria, iniciando con ésto la malformación de algunos órganos sensitivos (111,114).

Muchos virus producen infección leve o asintomática en las madres pudiendo resultar en el desarrollo de anormalidades letales en el feto, por ejemplo Lengua Azul (hidroencefalia) y el virus de la enfermedad de los corderos peludos temblorosos (hipomielinogénesis). Algunas plantas contienen toxinas que tienen un efecto directo sobre el feto como Veratrum californicum cuyo efecto es la formación de ciclopes. Una deficiencia de cobre bajo ciertas circunstancias puede resultar en hidroencefalia (114).

Estas malformaciones se originan cuando la exposición se lleva a cabo en el momento en que se están desarrollando tejidos y órganos siendo éstos más susceptibles durante los periodos de diferenciación rápida. Durante la segmentación pueden producir falta de disyunción mitótica lo que origina anomalías cromosómicas que sí producen malformaciones congénitas. Cuando hay depresión general de la disyunción mitótica, el resultado es la formación de órganos de tamaño pequeño (114,117).

Algunos virus pueden tener efecto citopático para las células fetales provocando diferentes grados de daño. Por ejemplo si las células infectadas detienen la división o se dividen en menos tiempo, esto podría iniciar cambios serios en la formación de órganos de crecimiento rápido o primordial (114).

Durante el periodo de organogénesis, el embrión es más susceptible a los teratógenos que pueden ser mortales en esta etapa, pero lo más común es que causen anomalías morfológicas mayores. Después de este periodo, cuando los órganos se han definidos y no se malformaron completamente por acción de los teratógenos, el daño fetal resultante se manifiesta como lesiones patológicas más que malformaciones (114,117).

Ciertas estructuras sufren la morfogénesis en periodo fetal tardío o en la vida postnatal temprana (ojo en caninos, felinos y algunos roedores) y pueden ser malformados por la acción de teratógenos en ese momento (114).

La respuesta inflamatoria también contribuye a la producción de daño por virus en animales adultos. Hay indicios de que esta respuesta está ausente o es menos marcada en el feto pero depende del agente infectante y el estado de la gestación (114).

Las células infectadas también muestran enfermedad entendiéndose que los cambios en la susceptibilidad a otros virus y la posibilidad de otros cambios podrían afectar la diferenciación e iniciar malformaciones (114).

Probablemente el momento en que las malformaciones se producen, se encuentra entre una alteración en la proporción de crecimiento de las células y la muerte celular. Un retardo en la proporción de crecimiento en tejidos de desarrollo rápido puede tener el mismo efecto que la muerte celular, e igual, un aumento en la proporción de crecimiento puede causar malformaciones (114).

Estos fetos posteriormente podrán sobrevivir con o sin anomalías congénitas. Esto dependerá de los mecanismos que limitan el crecimiento viral en el feto (interferón, respuesta inmune y la no susceptibilidad de los tejidos) y de la habilidad del feto para reparar el daño, compensando la pérdida de tejidos y manteniendo el proceso de desarrollo normal (114).

La interacción feto-virus puede llevarse a cabo de diferentes maneras (114):

1. Que no cause efecto sobre el feto. Lo más común es que el virus infecte a la madre sin que exista una influencia detectable sobre el crecimiento y desarrollo del embrión, es decir, algunos virus cuando se inoculan a las hembras gestantes no causan daño o infección significativa para el feto, pero cuando se inoculan directamente al feto, estos virus pueden alcanzar un título alto y causar la enfermedad o muerte fetal.

2. Que causen muerte fetal. La muerte fetal puede deberse a que el feto sea infectado o como resultado secundario de daños a la salud materna o, a la función placentaria. La muerte embrionaria sucede antes de que finalice la implantación, es decir, antes de que los cambios hormonales y estructurales se hayan iniciado.

Las muertes posteriores a esta etapa se asocian con reabsorción de la concepción o por expulsión de la concepción (aborto), o sea que el feto es expulsado porque esté muerto o muere porque es expulsado (114).

Cuando hay una acción indirecta sobre el feto, la muerte se presenta como resultado de daños en fisiología de la madre. El aborto característico de la Fiebre del Valle de Rift en ovinos y bovinos pertenece a esta categoría así como el producido por Rinderpest que se produce ya sea por la enfermedad en sí o después de la vacunación con virus lapinizado. Los abortos en este caso pueden deberse a la fiebre severa que se presenta (114).

La fiebre puede ser perjudicial. Se ha observado que en estados tempranos de la gestación, un aumento en la temperatura ambiental, es suficiente para causar daño cerebral al feto a partir de una hipertermia. Las crías de ovejas expuestas experimentalmente a hipertermia en los últimos 2/3 de la gestación desarrollaron microcefalia leve. Así mismo, el traer y llevar diario a las ovejas al corral en los primeros 28 días después del apareamiento puede acarrear un aumento en la temperatura corporal produciéndose el mismo efecto (22,68,114,152).

Los mecanismos de muerte fetal o expulsión pueden ser muy complejos, se ha visto que el ayuno en ratones propicia fallas en la ovulación, muerte del huevo, fallas en la implantación y muerte del huevo implantado, aparentemente debido a que la función pituitaria se ve afectada debido a la hipoglicemia (114).

La circulación de toxinas o cambios bioquímicos en la sangre tiene acción sobre la contracción muscular. Los cambios en la circulación placentaria como vasoconstricción, congestión o hemorragias pueden tener efectos rápidos y severos sobre el feto. Las endotoxinas probablemente inducen el aborto al causar congestión y hemorragias en los vasos sanguíneos de la placenta y decidua (114).

Durante la gestación, el estado fisiológico de la hembra puede favorecer en muchas formas las infecciones. Primero, hay un cambio hormonal importante que altera la respuesta a las infecciones. Segundo, hay un órgano nuevo: la placenta. En algunas infecciones virales el útero y la placenta son los órganos blanco, por ejemplo el agente del aborto enzoótico en ovinos se localiza y reproduce en la placenta de ratas preñadas produciendo cambios patológicos y aborto del feto no infectado (114).

Durante la respuesta inmune hay infiltración de células maternas en el foco de infección de la placenta, siendo estas lesiones aparentemente la causa de la muerte fetal (114).

La infección viral de la placenta puede iniciar la infección al feto y el daño fetal puede ser más severo si las lesiones en la placenta están presentes (114).

El tejido fetal en general es particularmente susceptible a la infección y daño viral, conduciéndolo a una enfermedad generalizada severa y provocando aborto, mortinatos o muerte neonatal. Ocasionalmente otros virus infectan al feto poco antes del nacimiento y posteriormente el neonato presenta la enfermedad clínicamente o la desarrolla poco tiempo después (114).

3. Infección fetal y sobrevivencia. El feto, aún infectado puede llegar a término y vivir (114):

a) Sin anomalías. Este es un grupo de virus que regularmente infectan al feto y se replican en muchas células sin producir aparentemente efectos.

Un grupo de éstos ha sido difícil de relacionar con la presentación de malformaciones teratogénicas ya que sus efectos se aprecian meses después del parto sin producir signos clínicos en la madre, ejemplos son algunos miembros de la Familia Bunyaviridae como Akabane (serogrupo Simbu) y

Fiebre del Valle de Rift (serogrupo Phlebotomus fever)
(108,133).

b) Con lesiones y con o sin malformaciones. Los neonatos pueden mostrar otros cambios patológicos además de los que se presentan como resultado de anomalías en el desarrollo. El daño en un feto completamente formado produce lesiones antes que la verdadera malformación congénita.

En los rumiantes domésticos y el hombre, algunos virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) han sido asociados con defectos congénitos, aborto, muerte fetal, nacimientos prematuros y cambios teratogénicos (22,36,133,152).

Los cambios patológicos que no son letales in utero a menudo resultan letales en la vida independiente al nacimiento, por ejemplo, un gran daño al cerebro puede permitir al feto sobrevivir y crecer in utero pero no puede ser compatible con la vida postnatal, por lo tanto, las muertes neonatales son más comunes ya sea porque las lesiones adquiridas in utero sean incompatibles con la vida extrauterina o porque el proceso de enfermedad se desarrolla después del nacimiento. Las malformaciones intracraneales y especialmente la hidrocefalia, se han reportado en relación a infecciones virales de diferentes familias: Parvoviridae

(virus de la rata y panleucopenia felina), Reoviridae (Lengua Azul, después de vacunar a las madres), Bunyaviridae (Akabane, Fiebre del Valle de Rift), Togaviridae a) Flavivirus (Enfermedad de Wesselsbron) b) Pestivirus (Cólera Porcino, Diarrea Viral Bovina y Enfermedad de los corderos peludos y temblorosos) (5,22,114,152).

RUTAS DE INFECCION

Los factores importantes en la migración viral incluyen la migración de las células infectadas, el tropismo del virus circulando en sangre, el comportamiento de las células que recubren el sistema vascular y la presencia de barreras que funcionan limitando el acceso a órganos y tejidos (114).

El feto puede infectarse por varias rutas (114):

1. A partir del epitelio germinal del ovario o del huevo.
2. El trofoblasto y por lo tanto el embrión puede infectarse ya sea antes o después de la implantación por virus provenientes de las células o glándulas endometriales.

3. En muchas infecciones, los virus circulan en la sangre materna infectando la placenta. El sistema vascular de este órgano se encuentra en constante crecimiento, las terminales o pequeños vasos sanguíneos de nueva formación podrían ser permeables al paso de partículas virales. Si se producen lesiones en los vasos sanguíneos de la placenta, pueden haber consecuencias graves sobre el feto.

El paso transplacentario de virus se realiza más fácilmente en animales con uno o dos estratos celulares (hombre y mono), que en aquellos con tres o cuatro estratos celulares (caballo, vaca, gato, perro, rata y conejo).

Experimentalmente se han inoculado diferentes cantidades de bacteriófagos por vía intravenosa a animales gestantes y se ha visto que estas partículas son capaces de atravesar la placenta. Tal vez después de alguna lesión vascular de la placenta podría iniciarse la infección fetal por virus circulantes en la sangre materna. También es importante una falta de continuidad en la barrera placentaria como resultado de una lesión viral.

El establecimiento de un foco de infección en las células de unión de la placenta parece ser el camino más eficiente de los virus para llegar al feto. Esto se ha descrito con el virus de Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB).

4. El saco vitelino es la más variable de todas las estructuras. En algunos mamíferos (ruminantes, cerdos, equinos, caninos y felinos), al principio es grande y se reduce a un vestigio después de la gestación. Es una estructura importante en la gestación y se desconoce como lo pueden infectar los virus, pero se considera como una probable ruta a la circulación fetal de la sangre materna o de la cavidad uterina. Los virus pueden ser transportados pasivamente a través del saco vitelino y probablemente replicarse e iniciar un foco de infección.

5. El amnios, teóricamente puede infectarse vía corion por virus presentes en la cavidad uterina. Si el virus se disemina en la cavidad amniótica, la piel, el tracto respiratorio y digestivo pueden infectarse. Es más común la infección del amnios con bacterias que las infecciones transplacentarias. Generalmente son perinatales y son a causa de la migración ascendente de bacterias vaginales a la cavidad amniótica después de la ruptura de las membranas.

En mamíferos esta vía de infección es menos importante que la placentaria pero no puede excluirse especialmente en el desarrollo temprano del embrión.

PROPAGACION VIRAL EN EL FETO

En estados tempranos de desarrollo, cuando no hay circulación sanguínea o linfática, la propagación viral podría llevarse a cabo por contacto a través de las células del embrión. En estados posteriores, la propagación de la infección sigue los mismos principios generales que en animales neonatos (114).

RESPUESTA INMUNE FETAL A LA INFECCION.

1. Respuesta Inmune: Los anticuerpos maternos, en el caso de los rumiantes, no pueden atravesar la placenta siendo transferidos éstos por el calostro. El feto por si mismo puede responder inmunológicamente, dependiendo de la especie animal, estado de desarrollo y antígeno. El feto de cordero produce anticuerpos semejantes a la IgM contra bacteriófagos x 174 a los 60 días (114,164).

2. Tolerancia: Si el virus se encuentra presente en el feto durante el desarrollo y maduración del sistema inmune, se puede presentar tolerancia inmunológica. Se piensa que la tolerancia depende de la conducción o manejo del antígeno y es más probable que se presente cuando el antígeno se encuentra en las células linfoides directamente antes que en macrófagos. También se sabe que la infección es controlada y limitada por

algunas células in utero ya que se ha intentado el aislamiento viral a partir de órganos de animales nacidos con malformaciones, no pudiéndose lograr lo que sugiere que la infección se controla en el útero. Algunos animales son capaces de desarrollar una respuesta de hipersensibilidad en la vida fetal, pero aún en animales recién nacidos, la respuesta es débil (114,164).

En cualquier caso, la respuesta puede ser importante en la génesis de las lesiones virales, siendo su papel principal la recuperación en infecciones silenciosas (114).

También posiblemente el interferón es de importancia en el feto, tanto en el control de la infección como en la recuperación, ya que el interferón puede pasar de la sangre materna al feto y además, el feto mismo puede producir interferón (114,164).

La degeneración embrionaria no necesariamente significa infección embrionaria. La infección de un cuerno uterino puede provocar cambios en el desarrollo uterino con subsecuente afección en el desarrollo embrionario (159).

DIAGNOSTICO

Debido a las pérdidas económicas que causan a la industria ganadera los abortos, mortinatos y anormalidades congénitas debidas a infecciones virales, es necesario contar con pruebas diagnósticas eficientes para determinar las causas e intentar prevenir su presentación (151).

El camino tradicional para diagnosticar las enfermedades virales en el feto incluye (151):

1. Examen macroscópico e histológico de los tejidos fetales, incluyendo la placenta.
2. Toma de por lo menos dos muestras de suero de la madre.
3. Intentar el aislamiento microbiológico a partir de tejidos fetales.

La contribución en los últimos tiempos en el diagnóstico de infecciones fetales son los métodos inmunológicos que incluyen la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas por medio de pruebas serológicas específicas. En estas también se determina la actividad de los anticuerpos fetales antes de que tome calostro (151).

La introducción de la prueba de anticuerpos fluorescentes o inmunofluorescencia contribuyó enormemente dando información adicional sobre las causas de las enfermedades fetales e incrementando el porcentaje de diagnósticos positivos (151).

También se han utilizado algunos sistemas in vitro para detectar componentes mutágenos. Estos sistemas proveen de pruebas simples para detectar metabolitos mutagénicos de componentes que no son mutagénicos por sí mismos es decir, aunque algunos agentes teratogénicos pueden ser mutágenos y alterar el DNA celular, otros probablemente actúan en otro nivel. Las células o tejidos embrionarios que sufren diferenciación en cultivo podrían constituir sistemas apropiados para detectar esta actividad teratogénica (174).

Se ha utilizado el embrión de pollo vía saco vitelino para ver la acción teratogénica de los virus. En relación a los arbovirus, estadísticamente se han encontrado tres grupos principales (108,114):

1. Virus que causan tanto muerte como deformaciones: Akabane BB935, Aino, Tinaroo y Belmont.
2. Virus que principalmente causan muerte: Peaton, Thimiri y virus Facey's Paddock.
3. Virus que requieren dosis muy altas para causar muerte con deformaciones: Douglas y Akabane CSIRO16.

La actividad teratogénica puede detectarse por las alteraciones en el crecimiento y diferenciación celular. Estas alteraciones incluyen la separación de las células del sustrato, disminución en la proliferación celular, cambios en la morfología celular y fallas de la diferenciación en el fenotipo esperado así como destrucción de la población celular específica. Se cree que esta última es la causa de las anomalías en fetos expuestos a teratógenos ya que hay una relación entre teratogenicidad in vivo y las alteraciones en el cultivo celular en relación al criterio morfológico (174).

AKABANE

(Síndrome de artrogriposis e hidranencefalia congénita, Síndrome A-H, Síndrome epizootico de A-H congénito bovino (42))

Definición:

Es una enfermedad infecciosa de los fetos de bovinos, caprinos y ovinos, causada intrauterinamente por el virus Akabane y probablemente por otros virus antigénicamente relacionados del grupo Simbu de arbovirus transmitidos por jejenes o mosquitos (42).

La infección fetal causa abortos, mortinatos y nacimientos prematuros, así como fetos momificados y varias disfunciones o deformidades en los fetos o becerros recién nacidos (42,74,87,115,134).

Los animales adultos no son afectados clínicamente, excepto por distocias debidas a las deformaciones fetales (42).

Historia:

Fue descrita por primera vez en becerros, en 1956 en Australia. Durante los veranos e inviernos de 1972 y 1973 se presentó una epidemia de abortos, mortinatos y becerros deformes con artrogriposis-hidroencefalia congénito en el centro y occidente de Japón, siendo involucrado serológicamente en los brotes el virus Akabane, el cual ya había sido aislado de mosquitos Aedes y Culex spp previamente, dándosele el nombre del pueblo de Japón donde se llevó a cabo el aislamiento (2, 42, 67, 69, 76, 88, 89, 91, 92, 113, 115, 121, 132, 133, 134).

Posteriormente fue aislado de la sangre de vacas y fetos infectados naturalmente y se utilizó para reproducir experimentalmente el síndrome congénito de A-H en fetos de vacas, borregas y cabras, demostrándose la transmisión vertical (42,91,92,115,134).

Se ha reportado un síndrome congénito de A-H, atribuible a Akabane o a otros virus del grupo Simbu en Argentina, Sudafrica, Zimbabwe e Israel así como en otros países del Medio Oriente. También en Inglaterra: en el sureste de New South Wales (1974), Meseta Central (1956), Valle del Cazador (1969) y Meseta del Norte (1975) (2, 39, 42, 67, 69, 76, 91, 92, 113, 121, 132, 154).

Etiología:

El agente etiológico pertenece a la Familia Bunyaviridae, Género Bunyavirus, Grupo Simbu, Especie Virus Akabane (2,42,69,74,87,89,90,91,92,93,113,115,134).

El virus Akabane fue el primero relacionado con el síndrome congénito Artrogriposis-Hydranencefalia (A-H); sin embargo también se han involucrado como agentes causales a los virus AINO, PEATON, TINAROO, DOUGLAS, INGWAUUMA, SABO, SATHUPERI, SHAMODA y SHUNI solamente por bases serológicas. Los virus OROPOUCHE y SHUNI se han asociado con infecciones en el hombre (42,67,87,115,133).

Los virus del grupo Simbu se caracterizan por tener un genoma de ácido nucleico de una banda simple de RNA que comprende tres segmentos. Tienen un peso molecular de 6-7 millones de daltons (2,42).

Son partículas esféricas con envoltura, de simetría helicoidal y de 90 a 100 nm de diámetro. Internamente puede observarse una estructura filamentosa con estriaciones regulares con secciones delgadas y una ribonucleoproteína compuesta de partículas interrumpidas (desorganizadas) que con la tinción negativa se observan como una trenza de 2 a 3 nm de diámetro y más de 1 µm de longitud (2,42).

La morfogénesis de algunos virus de esta familia se lleva a cabo por gemación de la membrana citoplásmica hacia el interior de vesículas o cisternas asociadas con el aparato de Golgi. La liberación viral se realiza por exostosis (lo contrario de fagocitosis) o por lisis celular (2,42).

La densidad del virión es de 1.17 a 1.19 g/ml en sucrosa y 1.20 g/ml en Cloruro de Cesio (CsCl). El coeficiente de sedimentación es de 410 a 475 S. Peso molecular de los viriones = 2.8×10^6 a 3.2×10^6 . Es estable en pH entre 6 y 10, se inactiva fácilmente con solventes de lípidos, el desoxicolato de sodio y rayos ultravioleta (2,42).

La mayoría de los virus tienen hemoaglutininas activas sobre los glóbulos rojos de ganso o de pollos de 1 día de edad. La tripsinización de eritrocitos de gallo aumenta la aglutinación de algunos virus. La producción de hemoaglutininas por sonicación y tratamiento con tripsina se describió por Ardoin et al en 1969. La actividad hemoaglutinante está asociada con la envoltura (2).

La delimitación de los grupos dentro de la familia se basa en las reacciones serológicas cruzadas. Las pruebas de fijación de complemento e inhibición de la hemoaglutinación muestran más reacciones cruzadas que la seroneutralización. La

inmunodifusión en agar es utilizada para diferenciar a los virus (2).

Puede utilizarse el embrión de pollo para el cultivo del virus. Miah y Spradbrow, y Yonaiyama e Ikeda inocularon embriones de pollo a los 4 días de edad, vía saco vitelino y observaron que el virus producía deformaciones y muerte, dependiendo de la dosis utilizada, semejantes a las observadas en rumiantes (74,113,133,134).

El método más comúnmente utilizado para el aislamiento viral es la inoculación intracerebral de ratones recién nacidos. La mayoría de los virus crecen bien en cultivo celular produciendo efecto citopático y placas. Los cultivos celulares de línea más comúnmente utilizados son de humano (HeLa), mono (Vero, LLC-MK2) y hamster (BHK-21). También se pueden encontrar cuerpos de inclusión intracitoplásmicos basófilos en las células infectadas con el virus de la Enfermedad Ovína de Nairobi y el relacionado con el virus Dugbe también pertenecientes al grupo Simbu (2,42,93,115).

Epizootiología:

Distribución geográfica. Se encuentra en forma enzoótica (y probablemente otros virus del grupo Simbu) en el norte de Australia desde 1955. Se han presentado brotes epizooticos ocasionales al sur de Australia. En Japón se han presentado

brotos periódicos desde 1949. También en la última década en Israel, Argentina, Gales, Zimbabwe y Sudafrica (2,42,133).

Este síndrome se presenta en dos episodios separados, de modo que ocurre artrogriposis a finales de otoño y en invierno, e hidroencefalia en primavera, cuando son más abundantes los vectores (67,115,154).

Transmisión. Su presentación es estacional y geográfica. La localización y el período de infección del feto durante el primer tercio de la gestación es simultáneo a la transmisión estacional con insectos hematófagos. El virus Akabane se ha aislado de Aedes vexans y Culex tritaeniorhynchus en Japón, Anopheles funestus en Kenya y de jejenes Culicoides brevitarsis en Australia en donde es considerado el principal vector. En Sudafrica el virus se aisló de Culicoides spp. (2,42,67,69,93,115,133,134,154).

Huéspedes susceptibles. Se ha reportado solamente en ganado bovino, ovino y caprino. Aunque se han detectado anticuerpos contra el virus en caballos, no se ha reportado ningún signo clínico de infección fetal (2,42,115).

Patogenia:

Tiene transmisión vertical (transplacentaria), la cual está influenciada por la afinidad celular del virus, estado inmunológico de la madre, periodo de desarrollo de la placenta y del feto (74,91,92).

Hay dos hipótesis acerca del mecanismo de producción de las encefalopatías (121):

1. La tensión provocada por un estado de anoxia resulta en oclusión vascular o hemorragias
2. Efecto citopático del virus sobre las células neurales inmaduras.

Signología:

Periodo de incubación. En animales adultos no produce ningún signo clínico, aunque generalmente hay fiebre y viremia entre 1 y 6 días postinfección (42).

Experimentalmente en borregas gestantes se ha demostrado que el periodo crítico para la producción de anomalías fetales varía de 30 a 50 días de la gestación. Esta variación depende de (42,69,132,133):

a) las diferencias entre la virulencia de las cepas de virus utilizadas.

b) las diferencias en el nivel de los pases de la cepa de virus utilizada.

c) las diferencias causadas después del crecimiento del virus en artrópodos vectores.

La infección de animales gestantes durante el primer trimestre de la gestación puede dar como resultado infección fetal que no es aparente sino hasta el momento del parto. Para el desarrollo de efectos patológicos en el feto es importante en qué momento de la gestación se lleva a cabo la infección, tipo de cepa viral y ruta de inoculación (42, 87, 91, 92, 121, 133, 134).

La inoculación de vacas gestantes entre los 62 y 96 días de gestación produce lesiones fetales. Experimentalmente se encontró que la incidencia más alta de anomalías se presenta durante el tercero y sexto mes de gestación, mientras que en cabras gestantes el periodo crítico del ciclo gestacional fue aproximadamente a los 40 días (42, 87, 89, 133, 134).

Clinicamente se manifiesta estacionalmente como una epizootia esporádica de abortos, mortinatos, nacimientos prematuros así como fetos o neonatos deformes o anómalos de bovinos, ovinos y caprinos (42,113,115,154).

La hembra gestante no presenta ninguna manifestación clínica al tiempo de la infección con el virus. Se detecta viremia 7 días después de la infección (la que persiste de 1 a 4 días) y leucopenia. Si la infección se presenta durante el primer trimestre de la gestación, el daño fetal ocurre dentro del útero. La distocia puede presentarse al momento del parto debido a los tipos de lesiones que se producen en el feto (42,69,87,89,91,92,115,131,134,154).

Los animales muy deformados generalmente mueren al nacimiento, o presentan artrogrifosis, en la cual las articulaciones de uno o más miembros están anquilosadas en una posición de flexión o extensión. La torticolis, escoliosis, microcefalia, braquiagnatia y xifosis pueden coexistir con la artrogrifosis (42,69,88,91,92,115,121,134,154).

La mayoría de los neonatos que viven tienen el sistema nervioso central y músculos degenerados lo que les impide pararse o mamar. Las lesiones del sistema nervioso central se manifiestan clínicamente por ceguera, nistagmo, sordera, atontamiento, mamar lento, parálisis e incoordinación y

ataxia. Los animales con polioencefalomielitis muestran incoordinación, no pueden mantenerse en pie debido a que hay parálisis total o parcial de uno o más miembros. Esta parálisis generalmente es flácida pero en algunos casos puede haber grados variables de espasticidad. En ocasiones, los miembros afectados pueden estar rotados y asociados con atrofia muscular. Los reflejos de retracción de éstos miembros son débiles o se encuentran ausentes. Algunos muestran movimientos de carrera ("paddling"), movimientos peculiares de la cabeza, grados variables de exoftalmia con inyección de los vasos de la esclerótica y lagrimación excesiva. Los signos vitales (temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria) son normales, generalmente estos animales tienen el pelo lustroso y están alertas (42,67,69,87,89,134,154).

La hidrocefalia podría describirse como el síndrome del becerro falso. Estos animales muestran depresión del sistema nervioso central, respuesta pobre a los estímulos externos, cabeza presionada, grados variables de incoordinación, ceguera e imposibilidad para mamar. Los rangos de comportamiento anormal van desde una leve depresión hasta hiperexcitabilidad. Otro signo que muestran es el lamerse constantemente la región nasolabial causando enrojecimiento y escoriación (87, 91, 92, 154).

La mayoría no pueden mamar normalmente pero se les puede dar con la mano la comida y consiguientemente tratan de mamar. Sin embargo algunos no presentan el reflejo de succión (87,154).

En la microcefalia los becerros presentan una incoordinación severa, generalmente no pueden mantenerse en pie y responden con movimientos erráticos a los estímulos externos (154).

Cambios Patológicos:

Lesiones macroscópicas. Las lesiones están asociadas con el daño a la musculatura y al sistema nervioso central. La artrogrifosis e hidroencefalia son las lesiones más frecuentemente observadas. Las articulaciones afectadas no pueden ser extendidas aún utilizando la fuerza, debido a la anquilosis de la articulación en las posiciones de extensión o flexión. También se observa torticollis, escoliosis, lordosis toracolumbar y braquignatia (la mandíbula inferior se encuentra más saliente que la superior) (42, 87, 88, 115, 132, 134, 154).

Pueden presentarse hemorragias en la placenta y en la cabeza, cuello, garganta y extremidades del feto, puntos blanquecinos turbios en el amnios, pequeñas erosiones superficiales de la fosa nasal, hocico y entre los digitos distales, hocico pequeño o acortado. También hipoplasia de los pulmones y músculos esqueléticos, sinovitis fibrinosa poliarticular, infección fibrinosa del ombligo, oftalmia, cataratas y esteasis preesternal (42,89,132,154).

Los daños del sistema nervioso central son: hidrocefalia, hidroencefalia, agénesis del cerebro, microcefalia, porencefalia y la cavitación cerebral, así como leptomeningitis fibrinosa, ependimitis fibrinosa y la agénesis o hipoplasia de la médula espinal (42, 87, 88, 132, 134, 154).

Lesiones microscópicas. Atrofia muscular esquelética de origen neurogénico que va de leve a moderada y polimiositis. Las lesiones del sistema nervioso central incluyen encefalomielitis, desmielinización secundaria de la médula espinal y de los nervios espinales motores, microencefalia, focos necróticos caracterizados por picnosis, gran cantidad de células mononucleares en leptomeninges, vacuolización de la materia blanca, cavitación cerebral y edema generalizado, gliosis subependimal, infiltración perivascular, neuronofagia y placas de mineralización en el cerebro, ausencia de células

en las astas de la médula espinal y en los terneros con hidroencefalia no existe cerebro o tan solo quedan vestigios, y el espacio vacío se halla repleto de líquido cubierto por las meninges normales, siendo normales el bulbo raquídeo y el cerebelo. En la médula del timo se encuentran los corpúsculos de Hassall's prominentes y contienen mucha queratina y material hialino eosinofílico (39, 42, 87, 88, 89, 115, 121, 131, 132, 134).

Diagnóstico:

De campo presuncional. Puede llevarse a cabo con base en el cuadro clínico, las lesiones macroscópicas patológicas y la epidemiología. Presencia repentina de fetos abortados, momificados, prematuros o mortinatos con artrogrifosis e hidroencefalia, además de que la madre no tendrá historia clínica de enfermedad (42).

Un estudio retrospectivo demostrará la presencia de actividad de insectos voladores picadores durante el primer trimestre de la gestación (42).

De laboratorio. El aislamiento viral debe intentarse de la placenta (amnios y alantoides), músculo, riñón, corazón, intestino o tejido nervioso fetal (cerebro), así como de la sangre de vacas enfermas. Este aislamiento se lleva a cabo con

la inoculación intracerebral de ratones lactantes y en cultivo celular (2,42,69,91,92,115).

Los virus aislados se identifican por medio de la prueba de inmunofluorescencia, la cual también puede aplicarse directamente sobre los tejidos fetales para identificar el antígeno viral (42,115).

En ausencia del aislamiento también pueden realizarse pruebas serológicas para demostrar la presencia de anticuerpos en sueros precalostrales o en muestras de suero fetal. En animales adultos la seroconversión o un aumento demostrable en el título de anticuerpos indicaría una infección. Para detectar los niveles de anticuerpos se cuenta con pruebas de seroneutralización, inhibición de la hemoaglutinación, inhibición de la hemólisis, así como inmunofluorescencia (2,42,115).

Diagnóstico Diferencial:

La pérdida del feto y las deformaciones son producidas por una gran variedad de enfermedades nutricionales, tóxicas e infecciosas. Las lesiones fetales producidas por el virus de Lengua Azul son muy semejantes a las producidas por el síndrome congénito de A-H, por lo tanto es con esta enfermedad con la que se presentan más problemas para hacer el diagnóstico diferencial (42,115,134,154).

Inmunidad:

El virus induce títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en el suero de las crías y de sus madres, ésto se comprobó al muestrear sueros de animales congénitamente deformes antes de que tomaran calostro, comprobándose la infección in utero por el virus Akabane. El tipo de inmunoglobulinas encontradas en los sueros de fetos probados fueron IgG e IgM (39,67,69,76,87,89,91,92,115,133,131,134).

Prevención y Control:

1. Control del vector: ésto depende de la aniquilación de sus lugares de reproducción, reducción de las poblaciones de vectores con pesticidas y la protección de los animales de los vectores que se alimentan con ellos (42).

2. En Japón se ha desarrollado una vacuna inactivada con formalina, absorbida con un gel de fosfato de aluminio, así como una vacuna atenuada (42,90,133).

3. En forma general, la enfermedad de Akabane puede prevenirse y controlarse, hasta cierto punto, por medio del manejo de los animales y la vacunación. Los brotes en el sur de Gales están asociados con la práctica de aparear a las hembras en verano para obtener crías en primavera, lo que

proporciona un grupo de animales preñados susceptibles cuando los vectores se encuentran presentes en abundancia (verano y principios de otoño), lo que sugiere cambiar la época de apareamiento y vacunar, de acuerdo a la epizootiología del virus Akabane, a las crías y ganado gestante (90,133).

En muchos animales los títulos de anticuerpos neutralizantes bajan rápidamente después de varios meses pero aplicando una dosis de refuerzo años después se produce una respuesta anamnésica (133).

Pronóstico:

Esta enfermedad no produce ningún daño a la hembra infectada. La mayoría de los becerros, carneros o cabras pequeñas mueren rápidamente después del nacimiento o bien deben ser sacrificados (42).

FIEBRE DEL VALLE DE RIFT

Definición:

Enfermedad viral aguda transmitida por insectos, produce alta mortalidad en animales jóvenes y afecta principalmente a ovinos, bovinos, caprinos y al hombre. Los signos clínicos principales consisten en hepatitis y aborto (2, 38, 42, 109, 115, 172).

Historia:

Esta enfermedad se describió por primera vez en Kenya en 1912, y el virus se aisló en 1932 de ovejas y carneros jóvenes en las orillas del lago Naivasha en el Valle de Rift de Kenya. En 1977 apareció en Egipto causando una epizootia extensa y una epidemia severa e incluso fatal en humanos. En 1987 se presentó en Mauritania (38,97,109,115).

Etiología:

El agente causal es un virus RNA perteneciente a la Familia Bunyaviridae, género Phlebovirus. Este virus madura por gemación de partículas localizadas dentro de vesículas del aparato de Golgi que posteriormente son liberadas por exocitosis o por muerte celular (2,42,115,116,135,166,172).

Es estable en soluciones que contengan proteínas con un pH cercano a lo neutral sin embargo se inactiva en un pH ácido, con solventes de lípidos, detergentes y desinfectantes comunes (42).

Epizootiología:

Esta enfermedad es enzoótica y epizootica en Africa al sur del Sahara, aunque se han reportado epizotias en Egipto (2,38,40,42,115).

Los animales más susceptibles son los corderos, becerros y cabritos y se observa un claro aumento en la resistencia a la enfermedad en animales adultos (42).

Las descripciones de la enfermedad en otras especies animales domésticas son limitadas, pero las pérdidas debidas a los abortos en cabras, camellos y búfalos africanos son extensas (42,172).

La Fiebre del Valle de Rift ha sido considerada como una enfermedad de tipo rural, cuyas epizootias se relacionan con una alta actividad y densidad de los vectores potenciales y la existencia de huéspedes susceptibles que sirven como huéspedes amplificadores (incluyendo, probablemente al hombre). Hay aproximadamente 25 especies de 5 géneros de mosquitos implicados como vectores, dentro de los que se encuentran Eratmopodites chrysoqaster en Uganda, Aedes caballus en el Sur de Africa, Culex theileri, Phlebotomus duboscqi y garrapatas Hyalomma truncatum (2,42,97,115,166).

Los brotes se presentan con más frecuencia en la época de lluvias, cuando la actividad de los mosquitos se incrementa, manteniéndose en ellos a través de la transmisión vertical durante los periodos interepizooticos (42,115).

Patogenia:

Las vías de entrada incluyen la inoculación subcutánea, intraperitoneal, intratesticular, intracerebral, intravenosa, intramuscular e intranasal así como por la piel escarificada y conjuntiva (42).

Los primeros cambios tisulares perceptibles se presentan en el hígado así, los corderos, becerros, ratones y hamsters mueren de una necrosis hepática fulminante, con una viremia severa, presumiblemente originada principalmente en el hígado (2,42,115).

Signología:

Esta enfermedad puede ser hiperaguda, aguda, subaguda o inaparente. El cuadro clínico varía considerablemente dependiendo de la especie y edad de los animales afectados. El aborto es el signo clínico principal en muchas especies y se presenta durante la fase aguda o convaleciente de la enfermedad (42,115,172).

La forma hiperaguda que se describe en corderos, becerros y cabritos menores de 7 días, presenta un periodo de incubación de 12 horas, seguido de colapso y muerte en 24-48 horas. La enfermedad se inicia con fiebre de 40.5 a 41.5 °C. Los animales mueren sin signos clínicos definidos aunque las 24 horas precedentes a la muerte se muestran débiles, indiferentes e inapetentes (2,42,115).

La forma aguda de la enfermedad se presenta normalmente en corderos mayores y a veces en borregos adultos. Se observa un aumento rápido de la temperatura (de 40.0 a 41.1 °C.), acompañada de signos clínicos variables que incluyen vómito, diarrea hemorrágica, paso inseguro y pulso rápido. Adicionalmente puede haber estomatitis catarral aguda, con erosiones en los labios, lengua, mucosa de los carrillos, así como necrosis en la piel de la ubre y escroto. La muerte puede presentarse en 1 a 4 días (42).

La forma subaguda es común en borregos adultos, se caracteriza por fiebre que dura entre 24 a 96 horas acompañada de inapetencia y debilidad general. La tasa de mortalidad es baja (42).

En la forma inaparente sólo se observa fiebre ligera y la infección solamente se detecta por medio de pruebas serológicas (42).

En estudios de campo se ha observado que después de un brote de la enfermedad entre el 90 y 100% de los corderos menores de 7 días de edad mueren, del 10 al 30% de los corderos viejos y adultos también mueren y del 95 al 100% de las hembras getantes abortan (42).

En bovinos, los signos clínicos de la enfermedad son más obvios en becerros recién nacidos que en corderos, encontrándose fiebre acompañada de respiración fatigosa, postración lateral y muerte. Experimentalmente la mortalidad es del 70%. En adultos frecuentemente no se observan signos clínicos claros de la enfermedad a excepción de los abortos. En los casos en que se observan signos clínicos, éstos consisten en fiebre, salivación, diarrea fétida y descenso en la producción láctea. Bajo condiciones de campo, entre el 10 y 70% de los becerros y entre 5 y 10% de los adultos mueren, mientras que del 80 al 100% de las hembras abortan (42).

Cuando se aplica la vacuna atenuada a hembras gestantes puede presentarse hidroamnios en la madre y/o artrogrifosis e hidranencefalia en la cría, o bien microencefalia y mineralización severa del cerebro asociada a artrogrifosis (33).

La transmisión viral tiene lugar a través de la placenta ya que el virus se ha aislado de cerebros fetales y después del nacimiento, de animales que abortaron después de la inoculación de una cepa neurotrópica. Weiss indica que la inmunización de hembras gestantes con virus neurotrópicos de Fiebre del Valle de Rift puede resultar en la muerte del feto con o sin aborto. El cordero puede nacer aparentemente normal y morir dentro de algunos días, o bien puede nacer un cordero activamente inmunizado (33).

En humanos se presentan petequias, lesiones purpúreas y hemorragias de las superficies mucosas, incluyendo epistaxis, hematemesis y melena; frecuentemente hay ictericia. Un alto porcentaje de estos pacientes mueren, detectándose viremia al momento de la muerte. Algunos estudios han demostrado que la aplicación de pequeñas dosis de interferón rIFN- A podría ayudar a limitar las serias complicaciones de la enfermedad en humanos (38,116).

Cambios patológicos:

Lesiones macroscópicas. El cambio más notable en todas las especies es la necrosis focal del hígado que, aunque no es patognomónico, es muy característico (2,42,115,172).

Otros cambios patológicos se asemejan a aquellos producidos por una septicemia con hemorragias subcutáneas, viscerales y de la serosa, ictericia leve o moderada, abomasitis y enteritis hemorrágica, linfadenopatía generalizada y ocasionalmente hemoperitoneo (42).

Las lesiones en los fetos abortados, becerros y bovinos adultos varían en magnitud pero pueden resultar semejantes a las observadas en corderos y borregos adultos (42).

Lesiones microscópicas. Histológicamente la necrosis focal del hígado es característica de la enfermedad en todas las especies. Los focos primarios de necrosis involucran células hepáticas individuales o grupos de 2 a 5 células, generalmente de la zona media o centrolobular. Estas áreas crecen gradualmente hasta abarcar más de las dos terceras partes de un lóbulo completo. En borregos adultos las áreas de necrosis permanecen focales y están infiltradas de leucocitos polimorfonucleares e histiocitos, en la vecindad de éstos se desarrollan focos de hemorragias distribuidas ampliamente (42).

En el 50% de los casos con lesiones avanzadas pueden presentarse, en los hepatocitos degenerados, cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos. En la corteza adrenal, ganglios linfáticos y bazo frecuentemente se observan focos de necrosis y hemorragias. Las lesiones gastrointestinales van desde una enteritis mucocatarral leve hasta una gastroenteritis hemorrágica extensa (42).

No existen reportes sobre la patología de la placenta, pero los fetos abortados pueden presentar lesiones semejantes a las observadas en la enfermedad severa en animales adultos (42).

Diagnóstico:

De campo. En áreas endémicas el comportamiento clínico de la enfermedad es altamente sugestivo de la misma. Los signos indicativos incluyen (38,42,115,116,172):

- 1) Alta incidencia de abortos entre vacas y borregos.
- 2) Una enfermedad hiperaguda febril con altas tasas de mortalidad en corderos, becerros y cabritos menores de 7 días de edad.
- 3) Una enfermedad leve o asintomática en adultos con un 10 a 30% de mortalidad.
- 4) A la necropsia, presencia de necrosis focal extensa del hígado.
- 5) Un cuadro gripal (tipo influenza) entre los humanos expuestos a los animales afectados o a muestras de laboratorio, con secuelas, poco frecuentes, de una enfermedad hemorrágica, encefalitis o lesiones oculares. Otros animales, incluyendo camellos, gatos y roedores pueden afectarse y abortar o morir.

De laboratorio. La combinación de varias técnicas de laboratorio pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico como son: aislamiento e identificación viral, seroneutralización e histopatología (42).

En casos fatales, el virus se encuentra presente en altos títulos en la sangre, hígado y tejidos fetales. Las muestras para el aislamiento viral deberán ser recolectadas durante el período febril o en la necropsia y mantenerse en congelación (-70 °C). El diagnóstico en animales recuperados se lleva a cabo por medio de la detección de un aumento en el título de anticuerpos o por la presencia del tipo IgM. Fuera de Africa, la presencia de anticuerpos específicos es altamente significativa (42).

Las líneas celulares que pueden emplearse para la replicación viral incluyen Vero, LLC-MK2, BHK, CER, embrión de borrego, testículo de cordero o becerro. Dependiendo del inóculo, el efecto citopático es evidente dentro de las 12 a 96 horas posteriores a la inoculación. El virus crece también en varias líneas celulares de mosquitos, mosca de arena y reptiles, en los cuales generalmente no producen efecto citopatogenico (42,135).

Las cepas aisladas de los cultivos pueden identificarse por medio de las pruebas de Inhibición de la Hemoaglutinación, Inmunofluorescencia Indirecta, Prueba de Reducción de Placas, Técnica de Neutralización en ratón y ELISA la que se acepta como una prueba rápida para detectar antígenos o anticuerpos en humanos y en algunas enfermedades animales (42,109).

Diagnóstico Diferencial:

En caso de que no haya vacuna y malformaciones, el diagnóstico debe hacerse con Lengua Azul, Wesselsbron y Middleburg, así como enterotoxemia (42).

Como el aborto es el signo más frecuente entre bovinos y borregos, deberá diferenciarse de Brucelosis, Vibriosis, Tricomoniasis, Leptospirosis, Enfermedad Ovífera de Nairobi y Aborto Enzootico Ovífera (42).

En los bovinos, la Fiebre Efímera también puede confundirse (42).

Inmunidad:

En animales recuperados se han detectado anticuerpos por fijación del complemento, seroneutralización e inhibición de la hemoaglutinación durante largos periodos (115).

Resulta eficiente la aplicación de suero de un animal convalesciente a borregos, roedores y primates no humanos. La cepa Smithburn que tiene 103 pases intracerebrales en ratón lactante es utilizada como antígeno para la preparación de una vacuna atenuada en cultivo celular. Esta vacuna se utiliza ampliamente en Africa con resultados satisfactorios ya que

proporciona una inmunidad sólida y duradera; sin embargo, la mitad de los borregos vacunados desarrollan una viremia detectable. No hay reportes de la transmisión de un animal vacunado a otro vacunado por medio de artrópodos. El virus vacunal atenuado es fuertemente teratogénico cuando se aplica a animales gestantes (33,42,115).

Las vacunas producidas en cultivos celulares e inactivadas con formalina se han utilizado exitosamente, ya que son seguras tanto para el animal vacunado como para el feto, resultando inmunogénicas y no reactogénicas. Tanto la vacuna Smithburn atenuada como la inactivada han sido utilizadas en bovinos y ovinos (42).

Prevención y control:

En las áreas enzoóticas, la vacunación de los animales susceptibles en los periodos interepizoóticos, puede prevenir la presentación de la enfermedad. Se utilizan las vacunas Smithburg atenuada y la inactivada con formalina en ovinos y bovinos con excelentes resultados. No debe aplicarse la vacuna Smithburg a animales gestantes (2,42,115).

En humanos se utiliza una vacuna inactivada (115).

Las medidas de control para los mosquitos pocas veces son de valor práctico, pero el aplicarlas podría aminorar la transmisión (2,42).

Aspectos de Salud Pública:

Se ha detectado la infección a granjeros, matanceros, veterinarios y otro personal en alto riesgo por contacto directo con sangre o tejido procedente de animales infectados o por la inhalación de aerosoles. No hay evidencias de que la carne o leche de animales infectados pueda constituir un riesgo así como no se ha reportado la transmisión de hombre a hombre. La mayoría de las infecciones humanas se producen durante epizootias o en el laboratorio (42).

DIARREA VIRAL BOVINA

(Diarrea Viral Bovina por virus, Enfermedad Mucosa, Enteritis Epizootica. Actualmente se ha designado como Diarrea Viral Bovina-Enfermedad de las Mucosas (2,115,171,172))

Definición:

Enfermedad contagiosa del ganado bovino que se caracteriza por viremia persistente, fiebre, depresión, descarga nasal, gastroenteritis, diarrea, lesiones erosivas en tracto digestivo, respiración dolorosa, pérdida de peso y muerte. Cuando se presenta en hembras gestantes puede afectar al feto provocando aborto y defectos congénitos (3, 12, 13, 21, 54, 78, 103, 107, 115, 152, 171).

La Diarrea Viral Bovina-Enfermedad de las Mucosas causa graves pérdidas económicas en el ganado debidas al bajo rendimiento reproductivo causado por la infertilidad y muerte embrionarias así como por los abortos, mortinatos, defectos congénitos, retardo en el crecimiento en la vida postnatal y muertes por la Enfermedad de las Mucosas (47,107,145,165).

Esta enfermedad tiene un amplio espectro de presentaciones que incluyen infecciones subclínicas las cuales son las más comunes, diarrea viral bovina y la enfermedad mucosa aguda y crónica (3,12,13,14,43,48,81,83,85,115,145,152,155,165,172).

La Diarrea Viral Bovina es el resultado de una infección en ganado susceptible, puede presentarse a cualquier edad en la vida postnatal y generalmente tiene una duración de pocos días, con mortalidad muy baja y alta morbilidad (13,14,47).

En contraste, su presentación como Enfermedad de las Mucosa es invariablemente fatal pero de baja morbilidad. Se presenta en ganado que ha tenido infección persistente del virus de Diarrea Viral Bovina adquirida durante la vida fetal y se caracteriza por una tolerancia específica hacia la cepa viral infectante y por consecuencia sin anticuerpos contra éste (13,14,47).

Historia:

La infección del ganado lechero por el virus de Diarrea Viral Bovina fue descrita por primera vez en Nueva York en 1946, y se aisló el virus en cultivos de células de riñón de bovino en 1957 (3,85,103,115,165).

En los siguientes 25 años la enfermedad se ha diagnosticado en todo Estados Unidos, Tanzania, Kenya, Uganda y otros países (14,85,118).

Por algún tiempo, las dos enfermedades fueron consideradas entidades separadas; actualmente se sabe que son causadas por el mismo virus (85,102,145).

Guillespie, et al. en 1960 aislaron e identificaron un virus citopático del bazo de un becerro que había muerto de Diarrea Viral Bovina, en Oregon. Esta cepa (C24V) ha sido el virus prototipo en los laboratorios de todo el mundo (102,145).

Etiología:

Este virus pertenece a la Familia Togaviridae, Género Pestivirus, Especie virus de la Diarrea Viral Bovina. Corapi et al. sugieren que, en base a los estudios realizados sobre su organización genética y estrategias de replicación, puede clasificarse dentro de la Familia Flaviviridae, Género Flavivirus (3,11,35,46,47,81,115,145,161,165,172).

Los virus pertenecientes a esta familia no se multiplican en invertebrados (artrópodos) pero pueden utilizarlos para perpetuarse en la naturaleza como transmisores biológicos (3,47,115).

Son muchas las variantes serológicas y están antigénicamente relacionadas dentro del género (3,27,55,115).

La variación antigénica entre las cepas del virus de Diarrea Viral Bovina varía se refieren a su habilidad de inducir efecto citopatogénico en cultivo celular, reconociéndose cepas citopatogénicas y no citopatogénicas (3,37,81,155).

En cultivo celular, las cepas no citopatogénicas no causan cambios microscópicos observables, por lo que son detectadas por técnicas indirectas tales como inmunofluorescencia o incremento del efecto citopático del virus de la enfermedad de Newcastle en cultivos de células testiculares de bovino. Ambas cepas (citopáticas y no citopáticas) pueden ser virulentas para el ganado. La infección con cepas no citopatogénicas puede provocar animales inmunotolerantes o infectados en forma permanente con el virus de Diarrea Viral Bovina (2,3,115,126,155,161).

El virus de Diarrea Viral Bovina se encuentra antigénicamente relacionado con el virus de Peste Porcina Clásica y con la enfermedad de Border (enfermedad limitrofe, "hairy shaker disease" o enfermedad de los corderos peludos tembladores) (2,3,35,46,47,102,115,145,152,165).

Los viriones tienen una nucleocápside con simetría cúbica, de 20 a 40 nm de diámetro y están envueltos por una capa de lípidos. El genoma viral es una molécula continua de banda simple de RNA con un peso molecular de 4×10^6 que puede actuar como RNA mensajero (2,3,35,47,102,152,161,165).

La replicación se lleva a cabo en el citoplasma y la maduración es por gemación (2).

Este virus tiene un coeficiente de sedimentación de 100 S y una densidad de 1.15 g/ml en Cloruro de Cesio, habiéndose separado del mismo tres proteínas estructurales. Adquiere resistencia a la acriflavina, propiedad que ha sido utilizada como marcador para las cepas de vacuna atenuada (115,152).

Se inactiva rápidamente a 56°C, es sensible a los solventes orgánicos, detergentes y desinfectantes comunes como cloroóxidina, Lysol, iodoformas, aldehídos e hipocloritos. Es estable a bajas temperaturas (menos de 10°C) y pH entre 3 y 9; y probablemente no persiste en el medio ambiente más de 2 semanas (2,3,47,102,152,165).

Crece en cultivos de células de origen bovino y ovino. Son susceptibles las líneas de células de bazo embrionario, tráquea y cornetes de bovino y en células de riñón de cerdo. Casi todos los aislamientos de este agente inducen un escaso o nulo efecto citopático. Algunas cepas crecen en embrión de

pello produciendo pústulas en la membrana corioalantoidea (2,102,115).

Epizootiología:

Distribución geográfica. Mundial (3,14,35,48,115,145,165,172).

Mortalidad. Varía entre un 4 a 8%. En los animales que nacen infectados en forma permanente los rangos de mortalidad durante el primer año exceden el 50%. La mayoría de las muertes se presentan entre los 6 y 18 meses y los signos más importantes son los de la Enfermedad de las Mucosas. Cerca del 1% de los animales aparentemente normales que son llevados al rastro están infectados en forma permanente por el virus de Diarrea Viral Bovina (47,115).

Transmisión. El virus se transmite horizontalmente por medio de la inhalación o ingestión de partículas virales presentes en saliva infectada, descargas oculonasales, orina, heces, secreciones uterinas, fluido amniótico o placentas infectadas. La transmisión indirecta se lleva a cabo a través de vectores mecánicos como el alimento, agua, basura, equipo, vacunas contra otras enfermedades contaminadas con el virus y el humano. La transmisión vertical transplacentaria se realiza por el semen y después de los 58 días de gestación. Los ovinos y caprinos sirven como transmisores de la enfermedad hacia animales susceptibles. Puede presentarse en cualquier época

del año siendo más frecuentes los meses de invierno (3,47,115,145,165,172,173).

El suero fetal bovino utilizado en ciertos procedimientos como el trasplante de embriones, es una fuente de contaminación. Probablemente el virus no infecte directamente al embrión siendo más factible que la hembra receptora se infecte y que posteriormente infecte al embrión después de la implantación (145).

Huéspedes susceptibles. Bovinos, ovinos, caprinos y rumiantes salvajes que sirven como reservorios (3,47,115,145,172).

Experimentalmente son susceptibles los conejos, ovinos, crías porcinas, ciervos y antílopes (3,115).

Los hallazgos serológicos indican que del 60 al 80% de los animales mayores de 1 año de edad tienen anticuerpos neutralizantes contra el virus de Diarrea Viral Bovina. La prevalencia de los animales seropositivos dentro de los hatos afectados puede ser muy alta y, excluyendo a los portadores, se aproxima al 100% (en áreas donde no se practica la vacunación) (145).

Patogenia:

Las principales fuentes de infección del virus son el ganado que se encuentra clínicamente enfermo o asintomático, y elimina el virus principalmente en secreciones nasales, saliva, sangre, heces, orina, esperma, secreciones uterinas, fluidos fetales y placenta (143,165).

Las vías de entrada son: oral, intranasal, intratraqueal, intravenosa, intramuscular e intrauterina (2,115,165).

El virus de Diarrea Viral Bovina causa enfermedad en el ganado infectado al dañar el tejido epitelial, tracto gastrointestinal y sistema respiratorio. Los antígenos virales se han detectado en el epitelio de la lengua, esófago, criptas y vellosidades intestinales, bronquios y la capa basal de la piel del ganado clínicamente afectado con las formas crónica y aguda (36,81,103,139,143,165).

También se han detectado en las células fagocíticas del timo, nódulos linfoides, placas de Peyer, tonsilas y bazo. Las células mononucleares fagocíticas del tejido linfoide infectadas probablemente representen las células presentadoras de antígeno de estructuras linfoides como timo, nódulos linfoides, placas de Peyer, tonsilas y bazo (139,165).

Infección venérea. El semen de toros con infección persistente contiene virus que es infectante en hembras susceptibles. El semen de toros inmunocompetentes, infectados en forma aguda y recuperados de la infección, puede ser infectante transitoriamente. La calidad del semen se ve afectada por el virus de Diarrea Viral Bovina lo que se caracteriza por una disminución en la motilidad y por anomalías morfológicas de los espermatozoides (3).

En las hembras seronegativas inseminadas con semen contaminado, generalmente falla la concepción, hasta que desarrollan una respuesta inmune hacia el virus. El daño de la infección venérea es mayor en el servicio natural (monta directa). Por otro lado, el virus de Diarrea Viral Bovina no parece inhibir la concepción de los animales seropositivos o seronegativos cuando se inocula por infusiones en el útero de animales en el tiempo de la cruce o de empadre. El efecto adverso que presenta este virus sobre la concepción se atribuye a fallas en la fertilización (3,63,140,145).

Infección transplacentaria (ver cuadros 1 y 2). Después de la infección a un animal gestante no inmune, el virus es capaz de atravesar la barrera placentaria e invadir al feto, radicando en ésto la importancia de esta forma de infección (3,36,145).

La infección congénita da como resultado un amplio espectro de anomalías que van desde muerte fetal, defectos congénitos hasta infecciones durante toda la vida del becerro (tolerantes), el cual puede presentarse sin signos clínicos. El resultado depende principalmente, del estado de desarrollo fetal en que tuvo lugar la infección, siendo mayor el riesgo en los estadios tempranos de la gestación (3,47,145).

El feto bovino adquiere inmunocompetencia hacia el virus de Diarrea Viral Bovina aproximadamente hacia el día 180 de la gestación, aunque puede producir inmunoglobulinas sin una respuesta específica detectable hacia la infección por este virus, antes de adquirir inmunocompetencia (145).

No se ha reconocido enfermedad fetal como resultado de la infección en estados avanzados de la gestación, después de que se ha desarrollado el sistema inmunocompetente. Los becerros pueden ser normales al nacimiento y tener anticuerpos neutralizantes contra el virus de Diarrea Viral Bovina. Estos anticuerpos pueden detectarse antes de que el animal tome calostro (3,98,145).

El virus juega un papel muy importante en las hembras repetidoras o infértiles de un hato no inmune, pero solamente cuando es utilizada la monta directa. La infección intrauterina experimental ha mostrado que el virus interfiere con la fertilización del ovario por el espermatozoide (63,165).

Aborto fetal y momificaciones (ver cuadros 1 y 2). Durante el primer trimestre de la gestación (50 a 120 días), el virus puede cruzar la placenta, infectar al feto y causar muerte fetal lo que resulta en aborto o momificaciones de 30 a 50 días después de la infección. En la enfermedad crónica el aborto se presenta debido a cambios fisiológicos en el feto. El reconocimiento de la glándula adrenal fetal tiene un papel importante en el inicio del parto. Hay una hipótesis que sugiere que la tensión producida por la infección puede activar la corteza adrenal y en consecuencia estimular el parto prematuramente (3,21,23,46,47,85,98,104,165,173).

No se sabe exactamente por qué algunos fetos pueden ser abortados y otros momificados, sin embargo hay una explicación razonable del por qué de un feto momificado. Una infección viral en ausencia de infección bacteriana no causa necesariamente maceración de los tejidos. La secuencia de eventos puede ser: muerte del feto y, durante los siguientes días la absorción, por él mismo, de fluidos. Después de algunos días, si el aborto no se presenta, los fluidos pueden

reabsorberse del útero y feto dando como resultado el parto de fetos momificados. En este caso el útero no es, aparentemente, estimulado en forma apropiada para provocar reabsorción del cuerpo lúteo conduciendo ésto a que el feto permanezca en el útero (85).

Las concentraciones necesarias de progesterona para mantener la preñez se derivan del cuerpo lúteo y no de la placenta (durante la gestación temprana), por lo tanto la muerte de la placenta no cambia los niveles de progesterona y el cuerpo lúteo sigue funcionando, razón por la cual el feto no es expulsado. Experimentalmente, los fetos momificados se presentan cuando se inocula a la madre en el día 81 de la gestación y la edad estimada del feto al momento de la muerte es del 9 al 19 día postinoculación. La momificación se detecta a los 40 días después de haber inoculado a la madre (85).

El aborto también se ha observado por efecto de la vacunación con vacunas atenuadas. Se ha aislado el virus de fetos abortados, y la inoculación intrafetal ha causado aborto, mortinatos y momificación del feto. Actualmente se sabe que el virus de Diarrea Viral Bovina puede infectar simultáneamente con Campylobacter fetus causando también aborto (2,46,78,83,85,115,165).

En general, el virus de Diarrea Viral Bovina es el causante del 2 al 7% de los abortos bovinos, pero en hatos no inmunes hasta un 25% de las vacas gestantes pueden abortar como resultado de la infección (165).

La expulsión del feto puede presentarse después de varios meses de la infección. La prevalencia global del virus de Diarrea Viral Bovina como causa de aborto es baja (3).

Defectos congénitos (ver cuadros 1 y 2). La infección fetal entre el día 100 y 150 de la gestación puede resultar en una variedad de defectos congénitos. Este periodo de desarrollo fetal abarca los estados finales de la organogénesis del sistema nervioso central así como del desarrollo del feto para montar una respuesta inflamatoria. A esa edad, el virus puede dañar y destruir las células de división de varios órganos del feto causando defectos congénitos al nacimiento. Las lesiones teratogénicas reconocidas en asociación con la infección fetal por el virus de Diarrea Viral Bovina incluyen microencefalia, hipoplasia cerebelar, hidranencefalia, hidrocefalia, mielinización defectuosa de el cordón espinal, cataratas, degeneración retiniana, neuritis óptica, microftalmia con displasia retinal, aplasia del timo, hipotricosis, braquignatismo, retardo en el desarrollo, necrosis o hipoplasia pulmonar (3,23,47,85,145,155,161,165).

Al nacimiento, los becerros son pequeños, débiles y tienen alguna combinación de defectos o anomalías anteriormente descritas, sin que se afecte por ello la gestación en sí. Estudios realizados con el virus de Diarrea Viral Bovina y con el de Rinotraqueitis Infecciosa Bovina en vacas gestantes, indican que la madre, la placenta, y el feto o la placenta y el feto -como unidad- pueden sufrir la infección independientemente uno del otro (47,85,165).

Los folículos pilosos se forman por eversión ventral de las células basales dérmicas y pueden observarse en el feto aproximadamente al día 90, sin embargo la histogénesis de la piel fetal se termina hasta el tercer trimestre de la gestación. El desarrollo temprano de los folículos pilosos se presenta alrededor del morro, ojos, yema de los cuernos, región coronaria y en la punta de la cola. Si la infección se realiza en el día 93 de la gestación se presenta alopecia parcial, resultado de la dermatitis fetal causada por la infección del virus (85).

Si la infección se presenta después de los 6 meses de gestación normalmente no hay malformaciones congénitas debido a que, en general, las células ya no se encuentran en estado mitótico (23).

El virus se replica en una amplia variedad de tejidos fetales, la extensión de daño depende de la actividad de división celular, estado de la organogénesis fetal, desarrollo del sistema inmunocompetente fetal y la habilidad del feto de montar una respuesta inflamatoria (47).

La aplicación de vacuna de virus "vivo" modificado a hembras gestantes entre el día 90 y 118 de la gestación produce en los becerros hipoplasia cerebelar congénita e hidranencefalia. Los efectos teratogénicos de la vacuna están restringidos a este periodo (145).

Infección persistente del virus de Diarrea Viral Bovina (ver cuadros 1 y 2). Si el feto es infectado por un virus no citopatogénico antes del día 125 de la gestación, se desarrolla el fenómeno de inmunotolerancia específica debido a la cual no produce anticuerpos neutralizantes contra el virus permaneciendo como portador de éste. Estos animales llegan a término de la gestación, nacen clínicamente normales o "redrojos" presentando inmunotolerancia y viremia permanente por lo que eliminan constantemente al virus en sus secreciones, a pesar de poseer anticuerpos maternos (145).

Aunque son inmunotolerantes hacia cepas no citopatogénicas homólogas, son inmunocompetentes hacia otros antígenos desarrollando títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de RIB, Parainfluenza-3 y P. hemolytica (145).

También producen anticuerpos después de la administración de vacunas comerciales con virus "vivo" de Diarrea Viral Bovina de diferente serotipo así como de otras cepas de laboratorio. Aún así y a pesar de la formación de anticuerpos, el virus original puede persistir (145).

Enfermedad de las Mucosas (ver cuadros 1 y 2). La infección transplacentaria del feto con un virus no citopatogénico de Diarrea Viral Bovina durante estados tempranos de la gestación puede resultar en el nacimiento de becerros inmunotolerantes e infectados en forma permanente con el virus de Diarrea Viral Bovina. La Enfermedad Mucosa clínica fatal se desarrolla solamente cuando los animales infectados en forma permanente se reinfectan con un virus citopatogénico de Diarrea Viral Bovina (3,14,35,96,145,155,165).

Las muertes generalmente se presentan dentro de las 2 semanas en que empezaron los signos y tanto las cepas citopatogénicas como no citopatogénicas se han recuperado de los tejidos de estos animales (145).

Debido a que los anticuerpos calostrales persisten alrededor de 6 a 8 meses, es interesante suponer que estos anticuerpos protegen al becerro portador, de la Enfermedad de las Mucosas clínica, cosa que aún se desconoce. Estos animales permanecen seronegativos y no responden a la infección experimental con un virus no citopatogénico homólogo (145).

No se han reconocido portadores de virus citopatogénico. Brownlie et al. sugieren que es más probable que se lleve a cabo una mutación de un virus no citopatogénico dentro del animal, a que éste se introduzca al hato por medio de un animal infectado. Por otro lado, la identificación serológica entre el virus original y el superinfectante no siempre es necesaria, lo que aumenta la posibilidad de que el virus superinfectante solamente contribuya a determinar la citopatogenicidad de la infección, tal vez como un agente subviral. Una hipótesis alternativa sugiere la infección por un agente defectivo, el cual es incapaz de replicarse independientemente, por lo que utiliza a los pestivirus para poder llevar a cabo ésta (145).

Trabajos recientes muestran que la Enfermedad de las Mucosas típica se presenta dentro de 2 a 3 semanas de la superinfección de becerros virémicos permanentemente con un virus citopatogénico homólogo, al cual no responden serológicamente. La superinfección con un virus citopatogénico serológicamente diferente, no resulta en Enfermedad de las

Mucosas dentro de las 2-3 semanas posteriores, pero estos animales podrían desarrollar la Enfermedad de las Mucosas no fatal varios meses después y responder serológicamente a virus citopatogénicos heterólogos (145).

Existe una gran variedad de facetas patológicas de la Enfermedad de las Mucosas por lo que deben considerarse varios mecanismos patogénicos para las diferentes facetas. Algunas lesiones pueden ser causadas por efectos citolíticos directos del virus, especialmente cuando están involucradas las cepas citopatogénicas, pero la glomerulonefritis y otros hallazgos de enfermedad por complejos inmunes son paradójicos en una enfermedad que generalmente está dominada por inmunotolerancia (145).

En animales inmunocompetentes que sufren la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina (subclínica o no), el rango de diseminación o transmisión de la infección parece ser bajo, en contraste al del ganado infectado permanentemente, en el que la diseminación del virus es rápida hacia el ganado susceptible que está en contacto. El ganado infectado en forma permanente parece ser el mejor mecanismo por el cual el virus persiste entre la población (3).

Si el ganado infectado permanentemente alcanza la edad de apareamiento, la descendencia puede estar infectada en forma permanente. Por lo tanto, familias de animales con esta característica pueden desarrollar así hatos infectados por medio de la transmisión del virus a la descendencia en estados tempranos de la gestación (ver cuadro 3) (3).

Las epizootias de Enfermedad de las Mucosas después de la vacunación con virus "vivo" modificado de Diarrea Viral Bovina puede ser el resultado de la vacunación de animales infectados en forma permanente. El desarrollo de la Enfermedad de las Mucosas puede depender de una respuesta inmunológica provocada por diferencias antigénicas o similares entre dos virus de Diarrea Viral Bovina y por lo tanto no todas las combinaciones de virus citopatogénicos y no citopatogénicos resultan en Enfermedad de las Mucosas (3).

Cuando un animal presenta diseminación viral rápida y daño tisular severo, generalmente se convierte en un animal inmunotolerante, infectándose así permanentemente. Si este animal es infectado con un segundo virus de campo, puede desarrollar la Enfermedad Mucosa fatal y morir de diarrea severa, deshidratación y acidosis o de infecciones bacterianas secundarias severas. Experimentalmente este mecanismo de infecciones duales resulta en Enfermedad Mucosa fatal (165).

Signología:

Diarrea Viral Bovina. De acuerdo a los conceptos actuales, del 70 al 90% de los animales adultos seronegativos e inmunocompetentes esta forma de presentación representa la infección subclínica o benigna. En algunas ocasiones la infección se vuelve clínica y generalmente se presenta en ganado entre 6 meses y 2 años de edad. La enfermedad clínica severa (aguda) afecta aproximadamente el 1-5% de los animales infectados que mueren al cabo de algunos días. El período de incubación es de 5 a 7 días seguido de fiebre tranciente, leucopenia y viremia hasta por 15 días. Los signos clínicos incluyen depresión leve, inapetencia, descargas oculonasales y ocasionalmente, lesiones orales caracterizadas por erosiones o ulceraciones superficiales. Los hatos susceptibles pueden presentar diarrea, con alta morbilidad y baja mortalidad (incluso "0" mortalidad), seguido de recuperación en pocos días con la presencia de anticuerpos neutralizantes. En hembras lactando la producción de leche puede disminuir (3,13,47,95,143,145,155).

Infección de Diarrea Viral Bovina en becerros. El virus de Diarrea Viral Bovina generalmente no causa enfermedad en animales menores de 6 meses de edad. Los fetos pueden ser infectados durante la gestación o bien los becerros pueden infectarse en el período neonatal pudiendo desarrollar enteritis severa, que en algunas ocasiones es fatal.

Experimentalmente se ha inducido la enteritis fatal en becerros neonatos que han tomado calostro así como en becerros que no lo han tomado. En becerros de 4 a 6 meses de edad, la infección experimental resultó en una enfermedad clínica leve con recuperación rápida. Esto sugiere que el virus de Diarrea Viral Bovina puede tener un papel importante en diarreas neonatales en combinación con otros patógenos ya que se ha visto que se incrementan los efectos por infecciones con Salmonella spp (dublin y typhimurium) (3,145).

Si los becerros son infectados poco después del nacimiento pueden desarrollar la enfermedad severa con resultados mortales en los primeros tres meses de vida. Esto dependerá de la edad que tenga en el momento de la infección, de las características biológicas de la cepa viral, estado inmune del huésped y variaciones en la cruce (2,22,46,47,83,85,103,115,161,165,171,172).

Infección venérea. El virus de Diarrea Viral Bovina puede causar un gran número de alteraciones reproductivas en el hato. Se ha aislado del semen de toros infectados crónicamente afectando así la calidad del mismo. Si la infección es por la ruta venérea en animales seronegativos, el hallazgo más notable sería la presencia de hembras repetidoras lo que se caracteriza por un aumento en el número de servicios por concepción, debido a que causa muerte embrionaria temprana. Este es un problema que puede ser pasajero (hasta que se

presenta una respuesta inmune), y es difícil de incriminar al virus de Diarrea Viral Bovina si no hay algún otro signo de infección en el hato (3,47,103,165,173).

Los trastornos reproductivos generalmente son asintomáticos a excepción de los abortos y problemas de hembras repetidoras. Estas alteraciones reproductivas pueden presentarse cuando el hato está afectado por la enfermedad mucosa clásica (47,165).

Infección transplacentaria. Durante la infección de vacas preñadas, el parto puede presentarse normal cuyo producto son becerros inmunotolerantes infectados en forma permanente (esto sucede si la infección se presenta antes de los 125 días de gestación) o bien puede haber reabsorción fetal, aborto, momificaciones, malformaciones congénitas, nacimiento de becerros bajos de peso y tamaño, becerros afectados crónicamente y el nacimiento de becerros sanos con anticuerpos homólogos (2, 3, 22, 43, 46, 47, 83, 85, 96, 103, 115, 145, 161, 165, 171, 172).

La manifestación de la enfermedad está directamente relacionada con la edad y estado inmunocompetente del feto al momento de la infección así como la cepa y biotipo del virus. Las lesiones principales resultado de la infección fetal son vasculitis diseminada, erosión de la mucosa oral, atrofia cerebelar y retinal (43).

Cuando se presenta hipoplasia cerebelar con ataxia los becerros adquieren una postura "abierto de patas", estos animales tienen el tono muscular y fuerza normal, mentalmente se mantienen alertas y responden a los estímulos sensoriales. Pueden mamar de la madre si coordinan lo suficiente para pararse y en algunas ocasiones se observan temores, nistagmos y varios grados de ceguera (2, 22, 46, 47, 83, 85, 103, 115, 145, 161, 165, 171, 172).

Infección persistente. Recientemente, el virus de Diarrea Viral Bovina ha mostrado permanecer como una infección inaparente persistente en el ganado. El virus ha sido aislado de diferentes fluidos corporales, no produce anticuerpos seroneutralizantes y no se observa la enfermedad clínica. Se han encontrado hallazgos histopatológicos y de inmunofluorescencia en animales clínicamente sanos infectados en forma permanente (14,36,43).

La mortalidad de animales infectados en forma permanente puede ser hasta del 50% durante el primer año de vida. Los animales infectados permanentemente son más pequeños al nacimiento, tienen un rango de crecimiento bajo y se les denomina "hatos de bajo rendimiento o hatos rojo". No todos los animales infectados en forma permanente están afectados, por lo que pueden alcanzar la edad de empadre o de matanza. La razón o razones por las cuales algunos animales infectados en

forma permanente son "redrojos" y otros permanecen normales no ha sido determinada con exactitud. La enfermedad subclínica puede presentarse en los animales infectados en forma permanente los cuales aparentan estar normales. En estos animales se ha descrito la glomerulonefritis y encefalitis así como la supresión de la función de los neutrófilos y linfocitos (3,45,145).

En un hato, el 1 y 2% de los animales están infectados permanentemente desarrollando la enfermedad crónica, las manifestaciones clínicas se presentan entre los seis meses y tres años de edad. Estos animales son inmunotolerantes al virus y pueden eliminarlo continua o esporádicamente durante toda su vida (165).

No todos los animales infectados en forma permanente presentan la enfermedad crónica, algunos pueden estar asintomáticos por mucho tiempo y otros pueden tener exacerbaciones de la enfermedad (104,165).

Enfermedad de las Mucosas aguda. Esta forma se caracteriza por un repentino brote de signos clínicos severos entre animales de 6 meses a 2 años de edad (infectados durante la vida fetal temprana). La morbilidad es baja pero la mortalidad generalmente es del 100%. Dentro de los hatos afectados, del 5-25% de los animales en esta edad pueden desarrollar la enfermedad durante algunos días, o en los casos esporádicos

durante semanas o meses. Los animales bien alimentados clínicamente sanos también pueden afectarse (3,83,145,165).

Tiene un período de incubación de 1 a 3 semanas y se caracteriza por fiebre difásica (40 a 41°C), viremia que puede persistir 15 días después de la infección, depresión, baja de peso, anorexia e hipersalivación por lo que tienen mojado el pelo alrededor del hocico. La frecuencia cardiaca y respiratoria se encuentran elevadas encontrándose polipnea y taquicardia, los movimientos ruminales están asuertes y puede haber timpanismo de leve a moderado, hay diarrea acuosa profusa de 2 a 4 días después de iniciados los signos, las heces son fétidas y pueden contener moco, ocasionalmente se presenta con sangre fresca o grandes manchones de sangre y pequeños trozos de fibras intestinales; es común el esfuerzo al defecar y el área perianal se encuentra manchada con heces. Estos animales se deshidratan progresivamente y caen en un estado de acidosis y emaciación, muriendo generalmente en la fase aguda de 5 a 7 días después de que empezaron los signos, resultado de una destrucción extensa de células epiteliales del tracto digestivo. Ocasionalmente en casos hiperagudos, cuando la muerte se presenta algunos días después, la diarrea no es evidente aunque los intestinos estén distendidos con exceso de fluido. Presumiblemente hay parálisis del ileon y los fluidos no pueden ser desalojados del tracto intestinal. En ganado lechero puede acompañarse de una baja considerable

en la producción láctea (2, 3, 11, 43, 47, 83, 102, 103, 115, 143, 145, 165, 167, 172).

Experimentalmente el virus se ha detectado en pequeñas concentraciones en secreciones y excreciones lo que sugiere que en general no se disemina rápidamente (47,165).

El examen cuidadoso de la cavidad oral revela lesiones erosivas poco profundas que involucran a los labios y comisura de los mismos, margen gingival, lengua, cojinete dental, parte posterior del paladar duro y faringe, así como la papila oral puede estar despuntada. Estas lesiones cuando se unen forman grandes áreas de necrosis y descamación que se acompaña de hipersalivación en un 75 a 80% de los casos. La cavidad oral puede tener apariencia de "carne cocida" con epitelio necrótico grisáceo y la base cubierta por carne viva de color rosa profundo. Las lesiones erosivas se desarrollan también sobre los orificios nasales externos (morro) y en la cavidad nasal cubriéndose de costras y desechos. Las lesiones orales son muy significativas en la identificación de la enfermedad, pueden estar ausentes o visualmente son difíciles de apreciar en más del 20% de los animales infectados, especialmente en las últimas fases del brote. Hay reportes de lesiones semejantes en la vulva y tetas (3,11,47,83,103,143,145,165).

Otra observación es la presencia de descarga nasal mucopurulenta, tos seca no productiva, lagrimación y opacidad con edema corneal, dermatitis queratolítica y cambios en el tejido linfoide. En algunos animales se presenta cojera, rechazo al movimiento y postración debido a las lesiones erosivas y necrosis de la piel en el espacio interdigital y generalmente están afectadas los cuatro miembros. Esto puede acompañarse de laminitis y coronitis (2, 3, 36, 83, 102, 103, 115, 143, 145, 165, 167, 172).

Se presenta leucopenia severa en estados tempranos de la enfermedad, neutropenia sin desviación a la izquierda y trombocitopenia, siendo comunes las infecciones bacterianas secundarias lo que resulta en neumonía, mastitis y metritis. Algunos animales sobreviven a esta fase pero desarrollan la forma crónica de la enfermedad (2, 3, 47, 83, 102, 103, 115, 137, 143, 165, 167, 172).

Las erosiones producidas por el virus de Diarrea Viral Bovina pueden diferenciarse de las producidas por el virus de Estomatitis vesicular porque éstas son proliferativas y frecuentemente contienen cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos (83).

Los animales desarrollan anticuerpos séricos neutralizantes entre 3 y 4 semanas después de la infección. Estos niveles de anticuerpos se mantienen y persisten durante toda la vida del animal. El descenso en el título de anticuerpos se presenta después de algunos años (47).

Enfermedad de las Mucosas crónica. Una pequeña porción de los animales que tienen la Enfermedad de las Mucosas aguda no mueren dentro del tiempo esperado afectándose crónicamente (tal caso se ha denominado Diarrea Viral Bovina crónica, pero el término Enfermedad de las Mucosas crónica es más descriptivo). Esta enfermedad se caracteriza por inapetencia, pérdida de peso, emaciación progresiva y una apariencia global de bajo rendimiento. La diarrea puede ser continua o intermitente debido al daño permanente o recurrente que causa en el tracto gastrointestinal con timpanismo crónico. Es frecuente encontrar descarga nasal y ocular persistente. Se desarrollan áreas sin pelo y de hiperqueratinización generalmente sobre la nariz. Las lesiones erosivas crónicas se encuentran generalmente en la boca, involucrando la piel. Las áreas más comunmente afectadas son área perianal, abertura prepucial, alrededor del escroto, vulva, la piel de la unión con el cuerno, alrededor de los espolones, espacio interdigital y talones. La imposibilidad de la piel para cicatrizar las lesiones es un importante hallazgo en los casos de Enfermedad de las Mucosas crónica. La laminitis, necrosis

interdigital y las deformaciones del casco pueden dar como resultado cojera crónica. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias. También puede suprimir la hematopoyesis dando como resultado pancitopenia que se caracteriza por anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia (3,35,47,103,145,165,167).

Los animales afectados crónicamente están generalmente infectados antes del nacimiento y no sobreviven más de 18 meses y mueren por debilidad severa debida a la inanición crónica. Estos animales se pueden diferenciar de los becerros infectados en forma permanente con un virus no citopatogénico de Diarrea Viral Bovina, ya que son de bajo rendimiento desde el nacimiento y pueden potencialmente desarrollar la Enfermedad de las Mucosas pero también sufrir otras infecciones, en tal caso los signos y lesiones de la Enfermedad de las Mucosas no son observados, además estos animales no producen anticuerpos seroneutralizantes contra el virus y tienen disminuida la mitosis de los linfocitos periféricos (3,43,145).

El virus de Diarrea Viral Bovina y el complejo de la enfermedad respiratoria. El papel que juega este virus en este complejo no es claro aún. Algunos reportes indican que este virus puede ser un patógeno importante en el tracto respiratorio. Se ha aislado de pulmones neumónicos en casos de Septicemia Hemorrágica y generalmente se encuentra asociado

con P. hemolytica tipo 1. Los becerros nacidos con signos de Enfermedad Muñosa, presentan neumoenteritis y con frecuencia mueren rápidamente. Bacterias como Salmonella y Pasteurella complican el cuadro (3,81,138,165).

Experimentalmente, la infección inicial con el virus de Diarrea Viral Bovina altera la habilidad de los animales para eliminar al virus de RIB de los sitios de infección en los pulmones. Las cepas del virus de Diarrea Viral Bovina difieren en su neumopatogenicidad ya que las cepas citopatogénicas son más severas que las cepas no citopatogénicas (3,138).

Cambios patológicos:

La distribución de las lesiones en la Enfermedad de las Mucosas está relacionada a la afinidad y efectos necrotizantes del virus de Diarrea Viral Bovina sobre el tejido epitelial del tracto digestivo, respiratorio y tegumentario, siendo semejantes a las producidas por el virus de la peste bovina (Rinderpest) en el tubo digestivo y sistema linfático. También tiene afinidad por las células endoteliales de los vasos (particularmente del intestino) y tejido linfoide (3,14).

Lesiones macroscópicas. Los hallazgos postmortem incluyen congestión, hemorragia, edema y erosiones a través del tracto digestivo, siendo más común en esófago, pilares ruminales, omaso, abomaso (casi siempre inflamado y edematoso) e

intestino. Las lesiones de la boca a menudo superficiales e irregulares, pueden encontrarse en el morro, lengua y cojinete dental. Las papilas ruminales pueden estar reducidas en tamaño. La porción pilórica del abomaso también está edematosa y hemorrágica. El contenido intestinal es oscuro, acuoso y maloliente; es frecuente la enteritis catarral que puede progresar e incluir hemorragias, erosiones y úlceras en la mucosa intestinal. Las placas de Peyer también están inflamadas, necróticas, hemorrágicas y a veces desprovistas por completo de tejido linfoide, los ganglios linfáticos del tubo digestivo pueden estar aumentados de tamaño y edematosos (3,14,47,95,115,143,152,167,172).

En la piel pueden encontrarse erosiones en el espacio interdigital y banda coronaria. Un hallazgo constante en animales infectados con este virus es la depleción linfoide con daño a las células inmunocompetentes (11, 47, 115, 143, 167, 171, 172).

En las crías bovinas con defectos congénitos puede encontrarse hipoplasia cerebral, cataratas, degeneración retiniana e hipoplasia y neuritis de los nervios ópticos (21,115,152,171).

En la vagina produce lesiones semejantes a pústulas, se ha observado ovaritis (143,160,165).

Lesiones microscópicas. Se presenta hipoplasia granuloprivativa en becerros de madres inoculadas a los 79 días de gestación. Una ausencia de neuronas en la capa granular y ectopia de las células de Purkinje son cambios secuenciales observados después de un ataque viral a la capa germinal externa mitóticamente activa. También se ha observado hipoplasia de los nervios ópticos, falta de maduración de los oligodendrocitos y mielinización deficiente de la materia blanca (21,22,43,45,83).

Las células de Purkinje en estado inmaduro de diferenciación, derivadas de la capa germinal adyacente al cuarto ventrículo, están localizadas en la región destinada a lo que será la capa celular de Purkinje, aproximadamente el día 92 de la gestación. La capa germinal externa aparece en el feto bovino a los 57 días de edad, alcanzando su máximo grosor el día 183, y desaparece durante los primeros meses de vida. Si un feto bovino se infecta entre los días 57 y 183 de edad con un virus cuya afinidad sea por las poblaciones celulares con actividad mitótica, la capa germinal es altamente susceptible al daño viral. La destrucción viral de células de esta capa puede explicar la hipoplasia granuloprivativa observada en cerebelos de becerros infectados (22,83).

Una alteración vascular (infartos, hemorragias o edema) en el desarrollo del cerebelo puede ser responsable de la destrucción de tejido neural con la subsecuente formación de cavidades en el parénquima cerebral (21,22).

Se sabe que algunos virus son capaces de disparar los mecanismos de coagulación in vivo lo que resulta en coagulación intravascular diseminada. El cerebro es uno de los órganos que con más frecuencia se ven involucrados en este tipo de lesiones observándose infartos focales y hemorragias perivasculares. Otros virus tienen predilección por las células endoteliales del sistema nervioso central, especialmente de capilares. Este daño puede ir seguido de la formación de trombos e infartos (21,22).

El virus de Diarrea Viral Bovina, de alguna manera, causa daño vascular directo o bien induce la coagulación intravascular, causando anomalías vasculares importantes en el desarrollo del cerebro bovino. Es decir, en los cerebros de animales infectados a los 79 días de gestación el virus afecta solamente las células de la capa germinal externa y en becerros inoculados después de los 100 días de gestación aparentemente tiene un efecto detrimental tanto en la capa germinal externa como en el sistema vascular en desarrollo (22,43).

En animales persistentemente infectados asintomáticos se han encontrado lesiones histológicas de encefalitis. Las lesiones del sistema nervioso central se caracterizan por neuronas picnóticas rodeadas de células inflamatorias, lo que sugiere que el virus es capaz de causar daño subclínico al cerebro (43,165).

Las lesiones renales se consideran mediadas por el sistema inmune incluyendo glomerulonefritis y engrosamiento eosinofílico irregular de la membrana basal glomerular. Esto sugiere tolerancia viral incompleta de una reacción antígeno-anticuerpo (43,165).

Si bien, el virus de Diarrea Viral Bovina ataca primariamente el sistema digestivo, observándose grados variables de edema e infiltración de células inflamatorias en todo el tracto gastrointestinal, tiene también una estrecha afinidad por el tejido linfo-reticular. Después de la infección, pueden encontrarse grados variables de necrosis en los centros germinales de los nódulos linfoides y bazo, pérdida de la diferenciación entre la área medular y cortical de los nódulos linfoides, y atrofia general del tejido linfoide (3).

Diagnóstico:

Para establecer un diagnóstico se requiere de la ayuda del laboratorio así como de un completo entendimiento de todo el espectro de enfermedades que pueden manifestarse en el hato, ya que la Diarrea Viral Bovina es una de las enfermedades más complejas que pueden encontrarse en la Medicina Veterinaria (3).

Historia clínica. Ya que el diagnóstico puede ser difícil especialmente en casos leves o subclínicos, el primer paso para el mismo consiste en obtener una historia completa del hato. La historia deberá cubrir los 2 años anteriores e incluir información detallada de todas las edades y grupos de animales existentes en el hato. Debe ponerse particular atención en la introducción de nuevos animales que podrían portar el virus si es que éstos estuviesen infectados en forma permanente, así como en abortos, periodos de mortalidad neonatal excesiva, animales con periodos de enfermedad entérica, becerros con anomalías congénitas y muertes no diagnosticadas. El graficar los datos de servicios y partos y el subsecuente destino de las crías de los animales implicados, podría ayudar a definir si el hato está exento del problema (3,47,85,115,172).

Examen físico y clínico. Un examen clínico completo debe seguirse de un examen físico de los animales seleccionados (identificados en el examen clínico) para determinar la presencia de signos compatibles con la infección por el virus de Diarrea Viral Bovina (3).

Diagnóstico de laboratorio (ver cuadro 4). Un diagnóstico definitivo depende de la confirmación del laboratorio, el cual se basa en la colección, manejo y transporte apropiado de las muestras así como la elección de la prueba correcta. Generalmente el laboratorio dispone de pruebas que incluyen el aislamiento viral, detección del antígeno viral en cultivo celular (técnicas de Inmunofluorescencia), y diagnóstico serológico (Seroneutralización y ELISA). Estas pruebas son de desarrollo rápido y de bajo costo para detectar a los infectados en forma permanente. La prueba de Inmunofluorescencia se ha utilizado exitosamente para detectar al virus en la capa de leucocitos y frotis de linfocitos de animales inmunocompetentes, bajo infecciones experimentales con virus citopatógenicos de Diarrea Viral Bovina. Para detectar a los animales infectados en forma permanente, con este procedimiento se detecta el antígeno viral en las células endoteliales de los vasos sanguíneos de varios tejidos, en contraste, la distribución del antígeno en los vasos sanguíneos del ganado con la enfermedad mucosa clínica está asociado con la migración de las células mononucleares antígeno positivas. El tejido linfóide de las venas

postcapilares presenta cambios degenerativos sin que existan células endoteliales antigeno positivas (3,48,81,145).

Se ha desarrollado un método in vitro de producción de anticuerpos contra el virus de Diarrea Viral Bovina de células mononucleares de la sangre periférica que podría ser utilizado para diferenciar entre anticuerpos adquiridos pasivamente y aquellos que se inducen en forma activa (96).

Debido a la antigenicidad cruzada que hay entre el virus de Diarrea Viral Bovina y el virus de Peste Porcina Clásica, en la prueba de inmunofluorescencia se han utilizado sueros conjugados contra el virus de Peste Porcina Clásica para detectar al antígeno. Las pruebas de seroneutralización viral se utilizan para comprobar un incremento de cuatro veces del título de anticuerpos en muestras de suero, ya que en ocasiones es el único indicio de enfermedad. Los anticuerpos neutralizantes generalmente se detectan en el suero de 3 a 4 semanas después de la infección y probablemente persistan por años. La prueba de difusión en agar se realiza con tejidos tomados a la necropsia. Pueden realizarse pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en suero de fetos abortados o de becerros con sintomatología (ataxia) antes de que éste haya tomado calostro (3,47,83,85,103,115,172).

Con la utilización de las pruebas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa (ELISA) se describió la distribución de antígenos de Diarrea Viral Bovina, utilizando secciones de tejido embebidas en parafina, fijadas en alcohol y cortadas con un criostato. En base a estos hallazgos se dedujo que las células pertenecientes al sistema mononuclear fagocitario hospedan al virus, resisten su replicación y sirven como vehículo de diseminación para otros sistemas celulares susceptibles (11).

La identificación de células infectadas con el virus en tejido linfoide ha sido difícil, mientras que la identificación en otro tipo de células (no linfoides y parenquimatosas) es relativamente fácil aún en especímenes conservados en condiciones no óptimas. Para solucionar este problema se ha intentado la utilización de la inmunocitoquímica combinada con la microscopía electrónica y de luz para identificar al virus en células inmunes infectadas (11).

La utilización de la prueba de ELISA y los anticuerpos monoclonales ha tenido amplia aplicación con la inmunocitoquímica pudiéndose disponer de anticuerpos monoclonales con especificidad en la identificación de antígenos y otros marcadores de leucocitos bovinos logrando con ésto una mejor identificación de células infectadas en

sangre y tejido linfoide de animales enfermos y persistentemente infectados (11,47,48).

El aislamiento viral puede intentarse de las secreciones nasales, heces, sangre, ganglios linfáticos, bazo, cornetes e intestino así como en cultivos de leucocitos en casos subclínicos; también de hígado y riñón fetal inoculándose líneas celulares originadas de tráquea de embrión bovino. En muchas ocasiones no es fácil el aislamiento viral a partir de los fetos abortados debido a que la autólisis destruye al virus en los tejidos haciendo imposible su aislamiento (47,85,102,103,115,161,172).

La selección de las muestras y prueba de laboratorio apropiada depende de qué forma de presentación del virus, de Diarrea Viral Bovina, se sospeche. Con respecto al diagnóstico de la Enfermedad de las Mucosas, es difícil demostrar la presencia simultánea de las cepas citopáticas y no citopáticas del virus. Generalmente, muchos laboratorios de diagnóstico no tienen de rutina intentar tal procedimiento. Esto podría hacerse por bloqueo de un virus citopatogénico con suero inmune específico para demostrar la presencia de un virus no citopatogénico por interferencia y por anticuerpos fluorescentes (3).

Algunos puntos muy importantes que se debe recordar en el diagnóstico de Diarrea Viral Bovina son (3):

1. La infección transplacentaria no siempre resulta en aborto, por lo que la demostración del virus, antígeno viral o anticuerpos de un feto abortado no prueba que el virus de Diarrea Viral Bovina sea la causa del aborto.
2. Si el feto es infectado en estados posteriores de la gestación, el becerro puede nacer con anticuerpos contra el virus de Diarrea Viral Bovina. Para detectar esta respuesta el suero debe colectarse antes de la ingestión de calostro.
3. Los animales inmunotolerantes e infectados en forma permanente, generalmente no tienen anticuerpos contra el virus de Diarrea Viral Bovina y raramente los presentan en títulos bajos.
4. Un becerro infectado en forma permanente que ingiere calostro puede tener anticuerpos contra el virus de Diarrea Viral Bovina adquiridos en forma pasiva. La disminución de los anticuerpos pasivos parece ser rápida en los animales infectados en forma permanente y éstos pueden interferir con el aislamiento viral. Además, esto dificulta la determinación de cuáles becerros están infectados en forma permanente hasta que los anticuerpos pasivos declinen.
5. Los animales afectados con la Enfermedad de las Mucosas pueden infectarse con virus tanto citopatogénico como no citopatogénico. Muchas veces estos animales son seronegativos,

pero rara vez pueden detectarse niveles bajos de anticuerpos contra el virus de Diarrea Viral Bovina.

6. La prueba de seroneutralización realizada en animales infectados en forma permanente puede dar reacciones falsas positivas por la interferencia de altos niveles de virus no citopatogénico en el suero de los animales.

7. El hecho de que las hembras gestantes o vacas sean seropositivas e inmunes no excluye la posibilidad de que estén infectadas en forma permanente. La madre y el feto pueden haberse infectado en estados tempranos de la gestación, por lo que el becerro puede ser inmunotolerante e infectado en forma permanente.

Diagnóstico Diferencial:

Debe realizarse con (3,115):

- a) Enfermedades que producen lesiones orales y diarrea (RINDERPEST Y FIEBRE CATARRAL MALIGNA).
- b) Enfermedades que producen lesiones orales sin diarrea (FIEBRE AFTOSA, ESTOMATITIS VESICULAR, LENGUA AZUL, ESTOMATITIS PAPULAR BOVINA Y ESTOMATITIS NECROTICA).
- c) Enfermedades con diarrea pero sin lesiones orales (SALMONELOSIS, DISENTERIA DE INVIERNO, PARATUBERCULOSIS, DEFICIENCIAS DE COBRE O EXCESO DE MOLIBDENO, PARASITOSIS INTESTINAL, COCCIDIOSIS Y ENVENENAMIENTO CON ARSENICO).

Inmunidad:

Respuesta inmune fetal. Cuando en los bovinos, el feto llega a ser inmunocompetente, lo que sucede entre los días 180 y 200 de la gestación, puede responder a la infección del virus de Diarrea Viral Bovina. Estos fetos superan la viremia ya que desarrollan anticuerpos neutralizantes y fijadores de complemento. También se ha visto que en las infecciones transplacentarias el feto es capaz de producir interferón, que se ha detectado en tejidos fetales (timo, bazo y riñón) entre los 4 y 21 días postinoculación, en suero fetal desde el día 13; y hasta el día 21 en madres infectadas entre 149 y 150 días de gestación (a mediados del segundo trimestre), esto es, el feto es capaz de producir interferón si la madre se infecta empezando el segundo trimestre de la gestación (95 días de la misma) (23,85,148,165).

Experimentalmente se ha visto que la primer seroglobulina fetal detectable es la IgM. Si la madre se inocular el día 150 de la gestación, se detectan pequeñas cantidades de esta inmunoglobulina 12 días postinoculación. Tres semanas después se encuentra IgG₁ en el suero fetal, la cual, con el tiempo, se presenta en mayores cantidades que la IgM. También se detectan pequeñas cantidades de IgG₂ predominando siempre la IgG₁ (23,21).

La inmunidad humoral pasiva de los becerros parece protegerlos contra la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina. El tiempo que persiste la concentración de inmunoglobulinas adquiridas pasivamente se ve afectado por la concentración de anticuerpos seroneutralizantes presentes en la madre y la cantidad de calostro ingerido por el becerro. Los anticuerpos del calostro persisten hasta 200 días de edad en las crías, éstos declinan constantemente hasta alcanzar niveles no detectables cuando los becerros tienen aproximadamente 230 días, pero cuando las concentraciones iniciales son altas, los anticuerpos pueden persistir hasta por 398 días por lo que generalmente éstos no se vacunan antes de los 9 meses de edad. Los becerros no inmunotolerantes pueden responder activamente a la vacuna o virus de campo, pero si la vacunación se lleva a cabo antes, los anticuerpos dados en el calostro impedirán una buena inmunidad por lo que será necesario revacunar para asegurar la inmunización de estos animales (3,19,54,85,86,110,115,165,171,172).

Los becerros de hembras infectadas con virus no citopático antes del día 125 de la gestación, están infectados en forma permanente con el virus. Si estos animales posteriormente llegan a infectarse con un virus citopático, después de perder la inmunidad pasiva, podrán desarrollar la enfermedad mucosa fatal. Una infección dual se presentará en el periodo neonatal si el becerro no tomó calostro o si estuvo expuesto a una gran dosis de desafío con el virus de campo. Todavía no se ha

determinado la secuencia de eventos que explican la forma neonatal de la enfermedad (165).

En resumen, la respuesta inmune fetal se presenta como respuesta a la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina. Esto se asume bajo las siguientes observaciones (23,152):

1. Las madres seronegativas desarrollan anticuerpos neutralizantes contra el virus durante las 2 semanas después de la infección.
2. La presencia de inmunoglobulinas séricas fetales y el proceso de inflamación aguda del sistema nervioso fetal se observan simultáneamente.
3. La respuesta inmune humoral fetal es una respuesta inmune primaria típica en la que la IgM se presenta primero seguida de la IgG1 e IgG2.
4. Los anticuerpos específicos contra el virus de Diarrea Viral Bovina están presentes en el suero fetal después del día 200 de la gestación.

El virus de Diarrea Viral Bovina y la inmunosupresión. El virus de la Diarrea Viral Bovina suele inducir altos títulos de anticuerpos neutralizantes en el suero de las madres y fetos afectados después del día 100 de gestación, que persisten largo tiempo y son detectables alrededor del día 200 de la misma. Sin embargo, en ocasiones el virus perdura sin

anticuerpos circulantes, probablemente debido a la tolerancia inmunológica (la cual está asociada a los virus no citopatógenicos) o a la destrucción de células inmunocompetentes (23, 36, 46, 80, 83, 85, 103, 104, 115, 126, 161, 165, 171, 173).

Hay evidencias que indican que muchas infecciones leves o subclínicas en animales inmunocompetentes seronegativos se vuelven enfermedades severas debido a la actividad inmunosupresora del virus sobre el huésped. Para este efecto el virus puede potencializar o enaltecer la patogenicidad de microorganismos coinfectantes, por ejemplo estudios in vivo con virus de Diarrea Viral Bovina mostraron un aumento de patógenos bacterianos secundarios del pulmón con cepas citopáticas que con las no citopáticas tales como Pasteurella sp., Haemophilus somnus (septicemia), virus de Parainfluenza tipo 3, Rinotraqueítis Infecciosa Bovina, Coronavirus, Rotavirus, patógenos entéricos como Salmonella sp., coccidia y los agentes bacterianos que causan metritis y mastitis (47,95,138,146,165).

Si la inmunosupresión conduce al desarrollo de enfermedades, indudablemente es el medio de la compleja interacción entre el huésped, medio ambiente y agentes infecciosos. Si el manejo y las condiciones medioambientales son subóptimas y los animales están en contacto con una variedad de patógenos potenciales, la infección por el virus

de Diarrea Viral Bovina puede fácilmente aumentar el desarrollo de una epizootia severa de enfermedades secundarias (3).

Las vacunas "vivas" modificadas también han demostrado ser inmunosupresoras. Aunque el uso de tales vacunas en animales o hatos con buen manejo y sin tensión proporciona bajos títulos, su uso en animales recién destetados, recién agrupados, transportados o sometidos a algún otro tipo de tensión en el corral de engorda, puede ser un causa de enfermedad (3).

Este virus puede infectar al sistema inmune de diferentes maneras. La información que se tiene acerca de los mecanismos precisos por los que produce inmunosupresión incluyen neutropenia, disminuyendo la función de los neutrófilos de interferir con mecanismos que destruyen a las bacterias, supresión de la producción de interferón, inhibe la blastogénesis de linfocitos, provocando una disminución de la respuesta de células B y T a otros patógenos, disminución de la respuesta de los linfocitos periféricos a una gran variedad de mitógenos, disminución en el número absoluto de linfocitos T y B circulantes y en porcentaje de linfocitos T y daño en la producción de anticuerpos. Así mismo disminución de la quimiotaxis de los monocitos, alteración en la función de las células polimorfonucleares, alteración en la secreción de inmunoglobulinas por los linfocitos periféricos, disminución de la capacidad de los macrófagos de migrar, ingerir y matar

organismos extraños debilitando así los mecanismos de defensa inmunológica no específica. De esta manera predispone al ganado infectado con el virus a otros patógenos, por lo que más del 65% de los animales infectados con el virus de Diarrea Viral Bovina pueden también estar bacterémicos, alteraciones en la limpieza de bacterias en la sangre, alteración en la limpieza del virus de RIB en los pulmones y sinergismo entre el virus de Diarrea Viral Bovina y P. hemolytica en la producción de enfermedades del tracto respiratorio (3,13,47,80,95,96,115,120,137,139,146,165).

Hay 2 teorías de cuál es el mecanismo por el que produce inmunosupresión (120):

a) Los linfocitos B, que se derivan de la médula ósea en los mamíferos, son los únicos linfocitos susceptibles en el proceso de infección dando como resultado anomalías en el sistema inmune humoral.

Los becerros con la enfermedad crónica (Diarrea Viral Bovina) presentan una carencia general de la función de los linfocitos B en la sangre periférica así como en otros órganos, habiendo una hipogammaglobulinemia. Los defectos en las células B en el tejido linfoide periférico podrían deberse a falta de un blastocisto o célula primitiva o a defectos en la maduración del mismo hacia la total diferenciación de células B funcionales y por lo tanto en la producción de inmunoglobulinas (120).

b) Todos los linfocitos, incluyendo las células T, pueden ser alterados por la infección viral ocasionando una disminución en la función de las células T y B y por lo tanto una inmunosupresión de ambos sistemas inmunes (humoral y celular).

El frecuente aislamiento del virus de Diarrea Viral Bovina, en combinación con otros patógenos bacterianos de mastitis, metritis y enteritis confirma la importancia de la inmunosupresión viral (165).

Al inocular experimentalmente becerros con virus de Diarrea Viral Bovina y Rinotraqueítis Infecciosa Bovina, la infección por el virus de Diarrea Viral Bovina incrementa el número de tejidos en los cuales el virus de Rinotraqueítis Infecciosa Bovina puede ser aislado, lo que sugiere que la acción inmunosupresora del virus de Diarrea Viral Bovina aumenta la patogenicidad de otros agentes virales (47,137,165).

Inmunotolerancia al virus de Diarrea Viral Bovina. La infección en estados tempranos del desarrollo fetal, antes de que termine la maduración del sistema inmune dá como resultado inmunotolerancia hacia el virus infectante de Diarrea Viral Bovina. El feto se vuelve inmunocompetente aproximadamente de los 150 a 200 días de la gestación. La inmunotolerancia al virus, resultado de la infección persistente se presenta naturalmente y se ha producido en forma experimental (3,95).

La inmunotolerancia y la infección persistente parecen estar asociadas con las cepas no citopatógenicas del virus de Diarrea Viral Bovina. El ganado inmunotolerante, infectado en forma permanente y virémico, constantemente elimina el virus al medio ambiente, no presenta bajas concentraciones de anticuerpos neutralizantes específicos y puede parecer sano. Aunque los animales infectados en forma permanente son inmunotolerantes hacia el virus de Diarrea Viral Bovina, son inmunocompetentes en relación a otros antígenos (por ejemplo RIB, PI-3 y P. hemolytica). La inmunotolerancia parece ser específica a la infección de cepas no citopatógenicas del virus, en tanto que los animales infectados en forma permanente son capaces de una respuesta inmune a cepas heterólogas del virus de Diarrea Viral Bovina (3).

Becerras infectadas en forma permanente con el virus que muestran signos clínicos de la enfermedad crónica también han mostrado defectos del sistema inmune. En contraste a los virus citopáticos, muchos de estos becerros infectados crónicamente fueron infectados con virus no citopáticos (165).

Becerras infectadas constantemente con el virus pueden tener deprimida la blastogénesis de linfocitos en el estado avanzado de la enfermedad pero esto es provocado más por lo avanzado de la enfermedad que por el virus. También pueden tener disminuidos niveles de inmunoglobulinas específicas, sin embargo el hallazgo más importante que se ha observado en

estos animales es una inmunotolerancia específica para los virus de Diarrea Viral Bovina homólogos (47,80,165).

Todavía se desconoce la razón por la cual un porcentaje de animales inmunotolerantes infectados persistentemente están afectados crónicamente con enfermedad recurrente y otros permanecen asintomáticos. En ambos casos, la muerte por infección dual o enfermedad crónica generalmente se presenta después de los seis meses de edad cuando la inmunidad pasiva del becerro se pierde (165).

No todos los animales seronegativos son incapaces de producir anticuerpos seroneutralizantes. Del 20 al 30% de los animales seronegativos, entre el 1-5% pueden producir anticuerpos seroneutralizantes al desafío (165).

Los animales incapaces de producir anticuerpos seroneutralizantes son inmunotolerantes. El resto de animales inmunocompetentes seronegativos son una buena razón para vacunar al pie de cría anualmente para prevenir infecciones fetales provocadas por la viremia durante la gestación (165).

El ganado que no respondió a la seroconversión después de la vacuna deberá ser considerado infectado en forma permanente e inmunotolerante al virus, siendo éste una fuente de infección para el hato por lo que deberá ser sacrificado (47,161,165).

El mejor control se obtiene previniendo infecciones en animales sometidos a tensión así como infecciones transplacentarias e identificando y eliminando a los animales infectados en forma permanente (3,145).

Vacunación. Generalmente están disponibles las vacunas con virus "vivo" modificado y virus "muerto". La administración de vacunas "vivas" atenuadas por pasajes seriados en conejo o cultivos celulares, solas (incluyendo diferentes variantes serológicas del virus de Diarrea Viral Bovina) o combinadas con Rinotraqueítis Infecciosa Bovina y Parainfluenza 3 tienen la ventaja de inducir altos títulos de anticuerpos sin necesidad de una dosis de refuerzo. Sin embargo pueden ocurrir infecciones postvacunales. Debe tomarse en cuenta que las vacunas "vivas" están contraindicadas en animales gestantes ya que los virus tienen la habilidad de atravesar la placenta e inducir todas las consecuencias conocidas de una infección fetal (2,3,12,27,46,47,83,94,107,115,126,145,162,172,149,176).

Las vacunas con virus "vivo" modificado han mostrado ser inmunosupresoras. Algunos estudios revelan que la vacunación contra la Diarrea Viral Bovina en ganado de carne está asociada con un aumento en la mortalidad atribuible a enfermedades respiratorias. Hay informes de epizootias de Enfermedad de las Mucosas después de la vacunación con virus "vivo" de Diarrea Viral Bovina. Debe considerarse la

posibilidad de que con el uso de las vacunas con virus "vivo", éste se elimine o disperse durante la vacunación (3,145).

En 1984 se reportó la elaboración de una vacuna desarrollada a partir de una cepa natural del virus de Diarrea Viral Bovina, la cual fue tratada químicamente para producir una mutante sensible a la temperatura y genéticamente estable, designándosele RIT 4350. La replicación de esta cepa está restringida a tejidos con temperatura no mayor a la normal de los bovinos (39.5°C), es no infectante y puede recuperarse de la sangre de los bovinos vacunados aún en el caso de que el animal se encuentre inmunosuprimido artificialmente. Esta vacuna posee un alto grado de seguridad ya que induce anticuerpos séricos y no está asociada con signos clínicos o leucopenia en animales sanos ni en hembras gestantes. Esta cepa vacunal no causa infección fetal (3,98,145,162).

Las vacunas con virus "muerto" tienen la ventaja de que pueden utilizarse en animales gestantes, no causan enfermedad ni inmunosupresión. La desventaja es que se necesita una dosis de refuerzo para conferir inmunidad protectora. La duración de la inmunidad generalmente no es tan larga como la inducida por las vacunas con virus "vivo" (3,12,115).

Se han informado epizootias de la enfermedad después de la vacunación con virus "vivo" modificado. A menudo, los signos clínicos son compatibles con los de la Enfermedad de las

Mucosas. Algunas de las posibles explicaciones de estas epizootias postvacunales incluyen (3,12,25,98,110,126):

1. El antígeno viral "vivo" puede ser virulento y causar la enfermedad. La vacuna puede estar contaminada con cepas virulentas de virus de Diarrea Viral Bovina no citopatogénico.
2. La tensión que produce los cambios de temperatura y el manejo de los animales durante la vacunación produce efectos adversos.
3. La respuesta del huésped. Los becerros inmunológicamente defectuosos son incapaces de responder a la vacunación y en éstos los virus normalmente avirulentos producen la enfermedad.
4. Que en el momento de la vacunación, el virus de campo se encuentre en periodo de incubación.
5. Que coincida la enfermedad con la vacunación.
6. Presencia de la enfermedad después de la vacunación pero causada por una cepa de Diarrea Viral Bovina diferente a la utilizada en la vacuna.
7. Inmunosupresión inducida por la cepa vacunal dando como resultado infecciones secundarias.

La explicación posible de la presencia de Enfermedad de las Mucosas después de la vacunación es que los animales se encontraban infectados en forma permanente y desarrollaron la enfermedad favoreciendo la superinfección con las cepas vacunales.

Las vacunas elaboradas con una sola cepa antigénica no protege contra todas las cepas del virus de Diarrea Viral Bovina, o bien la inmunidad inducida hacia las cepas heterólogas puede ser de poca duración (3).

Prevención de la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina en animales sometidos a tensión. Aunque la prevención de la infección transplacentaria es un área extremadamente crítica como foco de control, es importante considerar el papel del virus como causa de inmunosupresión, particularmente en ganado sometido a tensión.

Se piensa que la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina en animales inmunocompetentes, sin tensión, puede ser intrascendente. La infección en ganado sometido a tensión predispone a infecciones secundarias por una variedad de organismos oportunistas. El mejor ejemplo sobre esto son los becerros que llegan al corral de engorda. Esto podría ser ventajoso teniendo establecida una inmunidad hacia el virus de Diarrea Viral Bovina por medio de la vacunación antes de esta época. Una infección con el virus de Diarrea Viral Bovina en

este periodo podría sumarse a la inmunosupresión que ya se había desarrollado en asociación con la tensión del destete, transporte y demás procedimientos que sufren los becerros para engorda (3).

Si es necesario utilizar vacunas en animales sometidos a tensión, deben ser perfectamente aplicadas dentro de un programa de condiciones previas. Si los becerros son vacunados en cuanto llegan al corral de engorda, se prefiere utilizar la vacuna con virus inactivado (3).

Identificación y desecho de ganado infectado en forma persistente. Hay muchas ventajas para identificar y eliminar a los animales infectados en forma permanente de un hato que lleva un programa de control contra la Diarrea Viral Bovina (3).

Tales animales se encuentran constantemente virémicos y eliminan continuamente grandes cantidades de virus en las secreciones y excreciones corporales (3,145).

Las madres persistentemente infectadas pueden tener crías infectadas en forma persistente, desarrollándose así líneas familiares de animales infectados en forma permanente. Estos animales son los primeros en desarrollar la Enfermedad de las Mucosas. Esta situación no ayuda en la prevención de la Diarrea Viral Bovina, ya que periódicamente introducen el

virus al hato. Una vez eliminados estos animales, se elimina una fuente continua de virus y debe enfatizarse en el control de las infecciones transplacentarias garantizando una inmunidad al momento de la procreación o crianza, previniendo así el desarrollo de inmunotolerancia e infecciones permanentes (12,47,145,3,165).

La selección de infecciones persistentes requiere de pruebas para determinar al antígeno viral así como para el título de anticuerpos. Muchos laboratorios de diagnóstico veterinario ofrecen procedimientos de aislamiento viral y pruebas de seroneutralización para determinar el título de anticuerpos. La prueba de Inmunofluorescencia se aplica para detectar al antígeno viral, y la prueba de ELISA ofrece la ventaja de ser rápida además de detectar tanto antígenos como anticuerpos (3).

Los animales infectados en forma permanente que son positivos al antígeno viral muchas veces son seronegativos. Ocasionalmente pueden encontrarse bajos niveles de anticuerpos. Después de que se ha identificado a un animal como infectado en forma permanente, es necesario repetir la prueba para asegurarse que el animal no está sufriendo una infección aguda. De este modo al repetir las pruebas, el animal podría ser seropositivo y virus negativo, si la infección aguda fuese en un animal inmunocompetente. Si el

animal es identificado como infectado en forma permanente deberá eliminarse del hato (3).

Otro método para seleccionar a los animales y reducir los costos de las pruebas podría ser la vacunación de todos los animales mayores de 6 meses de edad con vacuna de virus inactivado, seguido de una vacunación de refuerzo al tiempo recomendado. Los títulos de anticuerpos podrían determinarse, y aquellos animales que resulten seronegativos o respondan solamente con bajos títulos de anticuerpos podrían ser considerados como sospechosos y deberá probarse la presencia del antígeno viral (3).

Deben considerarse varios factores en los hatos a seleccionar. Los terneros infectados permanentemente pueden probarse y ser seropositivos debido a la presencia de anticuerpos obtenidos pasivamente. La inmunidad pasiva también puede interferir con la habilidad para detectar al virus en estos animales hasta que tengan 6 meses de edad, tiempo en que la inmunidad pasiva adquirida declina (los terneros infectados en forma permanente puede perderla en edad temprana). También, todos los terneros nacidos en los nueve meses posteriores a la época en que se probó el hato pueden estar infectados en forma permanente. Cuando un animal es clasificado en esta forma, debe ponerse particular atención a la madre y volver a probar solamente las líneas familiares que valgan la pena (3,47,145).

Una vez que el hato es considerado libre de animales infectados en forma permanente, todos los animales nuevos que se introduzcan al mismo deberán aislarse y probarse. En hatos con hembras gestantes deberá probarse a los terneros al momento del nacimiento contra el virus (antes de que tomen calostro) ya que podrían estar infectados en forma permanente a pesar de la condición de la madre (3).

Prevención de las infecciones transplacentarias. Esto se puede lograr asegurando que todos los animales listos para el empadre se encuentren inmunes antes del mismo. Esto se logra vacunando tanto a hembras como machos con vacuna de virus "vivo" modificado de 3 a 4 semanas antes de la cruce. Al igual, las vacunas de virus inactivado podrían utilizarse para estimular la inmunidad al tiempo del empadre o cuando la gestación se confirme en estados tempranos. La vacunación de becerros y novillas de reemplazo entre 8 y 12 meses de edad, podría dar como resultado un hato inmune, evitando así la vacunación de los animales adultos (3,12,63,94,172,176).

La inmunidad puede ser adecuada en respuesta a la vacunación contra cepas homólogas, no proteger contra cepas heterólogas o bien, la duración de la inmunidad puede ser corta con respecto a las cepas heterólogas. Pueden caracterizarse hasta los determinantes antigénicos precisos siendo una ventaja en el uso de vacunas que contengan cepas

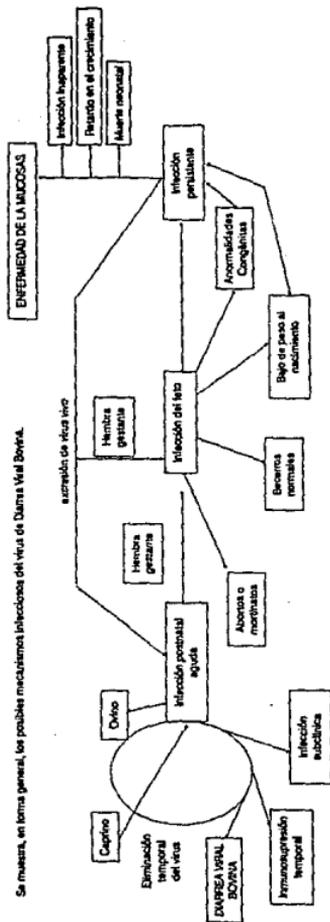
antigénicas múltiples del virus de Diarrea Viral Bovina para proteger contra la infección transplacentaria (3).

El virus de Diarrea Viral Bovina posee un papel importante en las enfermedades neonatales debido a los efectos supresivos sobre las células del sistema inmune. Este problema puede superarse en un hato por medio de un programa de vacunación en las madres, seguido de medidas apropiadas que garanticen una adecuada ingestión de calostro de alta calidad (3).

Cuadro No. 2

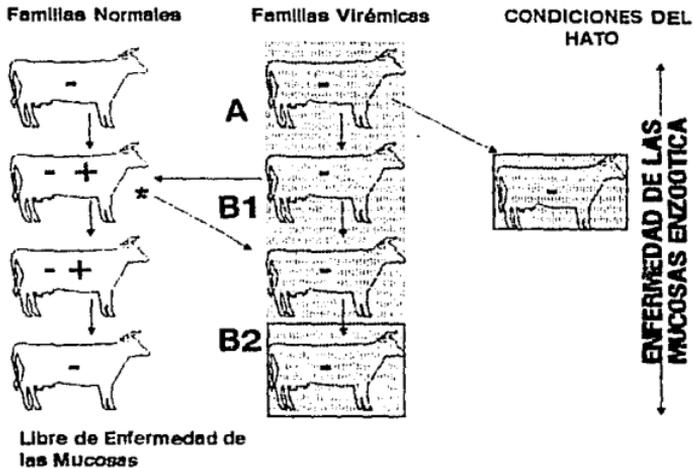
CICLOS DE INFECCION DE LA DIARREA VIRAL BOVINA-ENFERMEDAD DE LAS MUCOSAS

Se muestra, en forma general, los posibles mecanismos infecciosos del virus de Diarrea Viral Bovina.



Basado en (47)

CUADRO No.3
ESTRUCTURA DE UN HATO CON ENFERMEDAD DE LAS MUCOSAS ENDEMICA

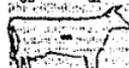


Normal clínicamente, nunca se infectó, anticuerpos negativo.



Normal clínicamente, inicialmente anticuerpos negativos
 Infección post-natal pasajera volviéndose anticuerpos positivo

* Si está gestante y se infecta entre el día 40 y 125 puede haber aborto o tener becerros portadores.



Normal clínicamente, portador, anticuerpos negativo.



Caso clínico (fatal), portador, anticuerpos negativo.

Estructura de un hato con enfermedad de las mucosas endémica.
Se muestran las alterativas por las que el virus se mantiene dentro del mismo. Las familias virémicas en forma permanente, representadas en el lado derecho de las figuras, pueden ser importantes para que la enfermedad se mantenga verdaderamente endémica.

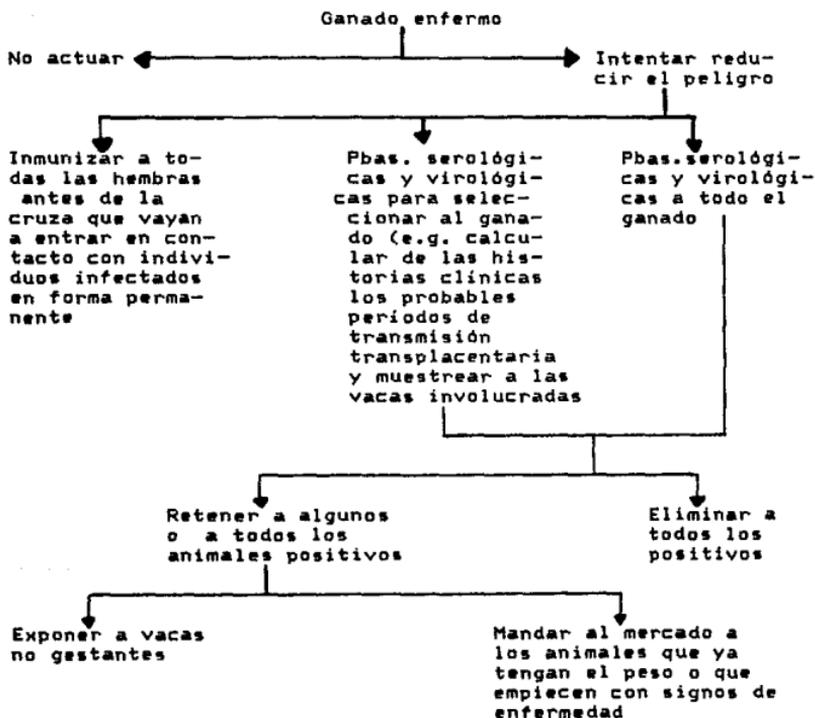
Las flechas claras representan la reproducción en una familia normal libre de la infección. Las flechas oscuras representan la transmisión viral, tanto la transmisión horizontal como la postnatal o transplacentaria de hembras infectadas en estados tempranos de la gestación o dentro de familias portadoras.

- a) Las hembras portadoras son generalmente malas reproductoras y mantienen al virus durante generaciones, esto depende de la transmisión horizontal y transplacentaria a un miembro de la familia normal en estados tempranos de la gestación.
- b) Los portadores pueden, independientemente de que su origen sea de una familia normal o portadora:
 - 1) Reproducirse y establecer familias portadoras continuamente, ó
 - 2) Desarrollar la Enfermedad de las Mucosas y morir.

Síndrome Clínico	Muestra	Prueba de laboratorio	Comentarios
Diarrea Viral Bovina Subclínica Diarrea Viral Bovina, Infección que resulta en inmunosupresión.	Dos muestras simultáneas de suero de 3-4 semanas de intervalo. Lavados nasales, conjuntivales y heces.	Seroneutralización Aislamiento viral Inmunofluorescencia	Una muestra no es suficiente
Hembras repetidoras	Ninguna	Ninguna	Es necesario examinar cuidadosamente al hato para detectar otros signos de enfermedad
Abortos o fetos momificados	Flúidos fetales, Glándula tiroidea, Bazo, Glándulas salivales	Seroneutralización, Aislamiento viral, Inmunofluorescencia, Aislamiento viral	La presencia de anticuerpos o virus no confirma que el virus de Diarrea Viral Bovina sea la causa
Madre	Dos muestras de suero de 3-4 semanas de intervalo	Seroneutralización	A menudo aumenta el título en el momento del aborto
Defectos congénitos	Suero precalostroal	Seroneutralización, Aislamiento viral	
Inmunotolerancia-infectados en forma permanente	Suero, Capa de leucocitos	Seroneutralización, Aislamiento viral, Aislamiento viral.	Los animales serán virus positivo y anticuerpos negativo.
Enfermedad de las Mucosas (Antemortem)	Cual cualquier expresión o secreción corporal. Suero Capa de leucocitos.	Aislamiento viral, inmunofluorescencia Seroneutralización, aislamiento viral Aislamiento viral.	Los animales serán positivos a virus citopatogénicos y no citopatogénicos pero anticuerpo negativo.
Postmortem	Secreciones o expresiones corporales. Glándula Tiroidea, Bazo, Riñón, lesiones intestinales, glándulas salivales, Nódulos Linfoides.	Aislamiento viral, Inmunofluorescencia. Aislamiento viral. Inmunofluorescencia.	Los animales serán positivos a virus citopatogénicos y no citopatogénicos Selección de tejidos con lesiones macroscópicas.

Basado en (3, 47)

Cuadro No. 5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR AL GANADO INFECTADO CON DIARREA VIRAL BOVINA-ENFERMEDAD DE LAS MUCOSAS (47)



ENFERMEDAD DE BORDER

(Enfermedad de Border, Enfermedad B, "Hairy Shaker Disease", Enfermedad de los "corderos peludos tembladores" y corderos velludos (8,32,115,127,128,172))

Definición:

Es una enfermedad que afecta a los ovinos y se caracteriza por aborto, muerte fetal y neonatal, defectos congénitos y nacimiento de corderos con temblores y anormalidades en el pelo. Es el resultado de la infección en útero de un Pestivirus antigénicamente relacionado con el virus de Diarrea Viral Bovina (1,8,66,95,115,127,128,141,145,175).

Historia:

Fue observada por primera vez en Estados Unidos (Welsh), de ahí su nombre (2).

En 1940, se reconoció en el Reino Unido, reportándose en 1959 como Enfermedad de Border, en 1962 se reportó en Nueva Zelanda pero esta enfermedad ha sido diagnosticada en los laboratorios de este país desde 1957. En 1970 se confirmó un brote en Escocia (1,32,168).

En 1972 algunos investigadores indicaron que el agente causal de la placentitis estaba relacionado con el de la enfermedad de Border, el cual era de tamaño pequeño (27 nm) y sensible al calor y eter (136,170).

Acland et al. (1972) fueron los primeros en mostrar, por medio de las pruebas de Precipitación en agar, la relación existente entre el virus de la Enfermedad de las Mucosas y la enfermedad de Border. En ese mismo año Hamilton y Timoney basándose en la neutralización hacia el virus de Diarrea Viral Bovina por un suero obtenido durante la transmisión experimental de la enfermedad de Border, y que posteriormente probaron con un suero obtenido de un brote natural, implicaron al virus de la Diarrea Viral Bovina dentro de la etiología de la enfermedad de Border (136).

Etiología:

Este virus es RNA de tira única que puede actuar como RNA mensajero, pertenece a la familia Togaviridae, género Pestivirus, especie Enfermedad de Border. Este género no se multiplica en invertebrados y existe inmunidad cruzada dentro del mismo, pero no con otros miembros de la familia Togaviridae. Hay varias cepas del virus de la enfermedad de Border (8,115,141,169,172,175).

Los viriones son esféricos de 40 a 70 nm de diámetro, con envoltura lipídica y glucopéptidos específicos de virus firmemente unidos a la nucleocápside icosaédrica del virus (115).

La densidad del virus en sacarosa es de 1.11 g/ml y en Cloruro de cesio es de 1.25 g/ml. Desde el punto de vista antigénico se encuentra relacionado con los virus de la Diarrea Viral Bovina y el de Peste Porcina Clásica (2, 8, 66, 95, 115, 127, 136, 141, 145, 168, 170, 172, 175).

Este virus no sobrevive por mucho tiempo en la cama de los animales infectados o en el local una vez que se han retirado las excretas (168).

Se propaga en riñón fetal de cordero y en cultivo de células musculares de feto ovino, así como en cultivo primario de testículo de becerro, en los que produce efecto citopático y placas. En líneas PK-15 se han obtenido los títulos más altos del virus (2,115,141).

En ovinos gestantes, se ha reproducido experimentalmente inoculando por vía intraperitoneal o subcutánea una suspensión de tejido de corderos recién nacidos infectados (6, 32, 44, 66, 127, 136).

Se multiplica en el citoplasma celular y madura por gemación (115,141).

Epizootiología:

Distribución. Esta enfermedad se presenta en Gran Bretaña y se ha identificado en Nueva Zelanda, Irlanda, Gales, Eire, Alemania y Australia. También se encuentra en otros países incluyendo a los Estados Unidos en donde se han reportado epizootias esporádicas de la enfermedad (2, 65, 127, 128, 136, 141, 169, 172).

Transmisión. Ocurre verticalmente en el feto y también horizontalmente entre ovejas. Las condiciones de la época de partos son ideales para la diseminación del agente hacia hembras sanas o corderos recién nacidos en los que podría esperar el desarrollo de tejidos convenientes como son la placenta o el feto para replicarse, ya que el virus puede permanecer en forma latente hasta la gestación, desarrollándose el proceso de enfermedad. En bovinos causa aborto por inoculación experimental, también es potencialmente patógeno para los caprinos pero no se ha tenido éxito con la transmisión a animales de laboratorio (2,57,115,170).

Patogenia:

En la enfermedad de Border, el agente interactúa con 2 huéspedes: el feto y la madre. En la madre, los mecanismos inmunes previenen la reaparición de la enfermedad y, aunque en el feto normal la respuesta inmune se ha demostrado a los 53 días de gestación, en corderos afectados tales mecanismos son inoperantes (7,57).

Experimentalmente, se ha observado que el momento de la inoculación es muy importante, por ejemplo cuando se inocula a los 120 días de gestación se obtienen lesiones restringidas a la cría, así pues la enfermedad de Border se ha reproducido cuando se inocula entre los 5 y 50 días de gestación (169).

La inoculación antes de los 50 días de gestación generalmente causa muerte fetal (32).

Este virus, al parecer inhibe directamente la mielinización o causa al mismo tiempo desmielinización de las nuevas fibras de mielina, ya que ataca las fases de premielina en desarrollo (6).

Los cambios en la materia blanca de la espina es una evidencia general de alteraciones en la homeostasis dando como resultado frecuentemente la muerte fetal entre 30 y 35 días después de haber inoculado a la madre. También se ha observado un aumento en los niveles de aminoácidos 24 horas antes de la muerte fetal (6).

Signología:

La enfermedad se manifiesta clínicamente sólo cuando una hembra gestante se infecta en la primera mitad de la gestación, en donde se presenta carunculitis necrótica, muerte fetal y/o aborto (ya que el virus atraviesa la placenta e infecta al feto) o el nacimiento de corderos con temblor congénito y con anomalías esqueléticas y en el vellón (2,66,115,127,128,141,145,169,170,172).

En los corderos recién nacidos afectados se observa al nacimiento una capa de pelo anormal o bien con anomalías en la pigmentación del mismo, una proporción significativa de éstos presentan espasmos clónicos rítmicos que pueden ser severos causando incoordinación asociada a mielinización defectuosa del sistema nervioso central presentándose además ataxia y sacudimiento de la cabeza. Destaca en los mismos falla en la ganancia de peso y la baja viabilidad (1,2,6,57,65,66,115,127,128,141,145,172,175).

En general, en la madre y ovinos adultos la enfermedad es subclínica (aún bajo condiciones experimentales en donde se les ha inoculado macerado de cerebro y bazo de corderos enfermos recién nacidos) pudiendo haber un aumento transitorio de la temperatura con viremia y neutropenia así como cambios en los aminoácidos, lo que sugiere que el agente causal ataca directamente al feto (6,141,169).

Experimentalmente se ha logrado reproducir la enfermedad inoculando hembras gestantes con suspensiones de cerebro, bazo y médula espinal de corderos afectados, observándose en la madre fiebre en el día 11 postinoculación e hipomielinogénesis congénita en el feto. El 30% de las infecciones experimentales terminan en aborto de fetos momificados o macerados, presentándose la muerte fetal 35 días postinoculación (6,7,32,127,169).

Los animales que llegan a sobrevivir y se utilizan para crianza, procrean corderos que nacen afectados (2,57,145,175).

La suerte de una gestación en particular está influenciada por factores bien conocidos como son dosis y cepa del agente infeccioso, resistencia del huésped y tiempo de la gestación en que se presente la infección (6).

Cambios Patológicos:

Lesiones macroscópicas. Experimentalmente, cuando se inoculan hembras a los 54 días de gestación, por vía intraperitoneal o subcutánea, se observan cambios neuropatológicos en el feto (a las 3 semanas postinoculación) entre los que se encuentran fetos descoloridos así como sus membranas y fluidos, desarrollo de hidropesía, cambios en los vasos sanguíneos de las membranas fetales y a los 90 días de gestación una diferencia de peso significativa entre éstos y los fetos control (6,7).

En corderos recién nacidos los nódulos linfoides mediastínicos, bronquiales, hepáticos, iliaco interno y sublumbar se encuentran hipertrofiados hasta 2 o 3 veces el tamaño normal (128).

Lesiones microscópicas. Histopatológicamente se observa en cerebro y médula espinal grados variables de deficiencia de mielina y acúmulo de células de la sustancia blanca, con muchas células de neuroglía de aspecto anormal (hipergliosis) e hidranencefalia (1, 2, 32, 44, 57, 65, 66, 115, 127, 128, 141, 145, 170).

Experimentalmente se observa inclusión de gotitas de lípidos en la red interfascicular sin mielina del cordón espinal y/o un estado de desmielinización inconsistente, los cuales se han podido reconocer en los fetos entre 16 y 21 días postinoculación (en fetos normales, el cordón espinal cervical puede reconocerse histológicamente entre 63 y 70 días de gestación) (6).

En la placenta (a los 10 días postinoculación aproximadamente) hay necrosis del placentoma que inicia aparentemente en las paredes de los capilares maternos, extendiéndose e involucrando el revestimiento de las criptas con hemorragia subsecuente y separación de la unión entre el trofoblasto y el revestimiento de la cripta por detritus celulares (7,8).

Las lesiones que quedan pueden ser pequeñas y focales mostrando tendencia a cicatrizar por proliferación del tabique del estroma con calcificación de los residuos de tejido necrosado o bien, continúa en necrosis difusa de la zona de la cripta habiendo atrofia local del trofoblasto (7).

En borregas infectadas a los 54 días de la gestación y observadas 21 días después, la lesión severa (difusa) es menos frecuente que en aquellas inoculadas en estados tempranos de la gestación y revisadas en el mismo intervalo de tiempo (7).

En algunos fetos la mineralización de las neuronas y el agrupamiento de la microglía alrededor de las neuronas se observa en los cuernos ventrales de la médula. Las lesiones en fetos son de tipo inflamatorio y degenerativo. La fase más activa de la respuesta inflamatoria tiene lugar entre 12 y 14 días después de la inoculación entre 50 y 100 días de gestación con subsecuente astrocitosis. La respuesta de astrocitos en corderos recién nacidos se considera como un proceso de reparación a la degeneración y necrosis producida en el estado de inflamación más activo de la enfermedad. Los fetos ovinos en este rango de gestación son más susceptibles siendo éste el periodo más favorable para efectos adversos en el huésped (32).

En la médula espinal es más marcada la astrocitosis con una concomitante disminución de neuronas (32).

La respuesta inflamatoria se presenta primeramente alrededor de las neuronas y los vasos sanguíneos del cerebro y médula espinal. Esto se ve más consistente en los cuernos ventrales y menos frecuente en las regiones del núcleo trigémino y raíz o base sensorial de la médula espinal. La implicación de estos cambios en las neuronas estimula una respuesta quimiotáctica resultando en una respuesta inflamatoria. La primer agresión puede ser en la neurona o en

el axon o en ambos, con cambios en la funda de mielina secundarios a la degeneración axonal (32).

La severa hidroencefalia e hidrocefalo presentes en los fetos puede ser el resultado de la inoculación cuando el parénquima cerebral es particularmente susceptible al agente causal presentándose una respuesta inflamatoria extensa y un proceso necrótico dentro del parénquima cerebral. El mecanismo de esta respuesta puede ser análogo al que se presenta en fetos infectados con el virus de Lengua Azul (32).

La displasia cerebral severa es otra manifestación de la infección viral congénita. Algunos cambios similares pueden observarse en corderos congénitamente infectados con el virus de Diarrea Viral Bovina (32).

El agente permanece en los tejidos fetales al menos hasta el nacimiento lo que produce una enfermedad transmisible caracterizada por encefalomiелitis in utero con lesiones neuronales y axonales en fetos ovinos al menos a los 65 días de gestación. La infección puede resultar en muerte fetal y aborto o en el nacimiento de corderos con tembor clónico y débiles. Muchos corderos recién nacidos presentan incoordinación lo bastante severa como para comprometer su viabilidad (32).

Diagnóstico:

En 1965 se propusieron los siguientes criterios para diagnosticar la enfermedad en el Reino Unido (8,44):

1. Anormalidades en el pelo, algunas veces la pigmentación del pelaje en los corderos es normal y uniforme como el perteneciente a la raza.
2. Historia de pobre desarrollo y viabilidad de los corderos. Una proporción de los mismos muestran movimientos de espasmos clónico rítmicos.
3. La presencia en corderos menores de 6 meses de edad de hipomielinogénesis y agrupamiento anormal de glía interfascicular inflamatoria en el sistema nervioso central.

Los animales infectados producen anticuerpos que pueden detectarse por medio de las pruebas de fijación del complemento, inmunodifusión, seroneutralización e inmunofluorescencia la que puede realizarse en muestras de leucocitos periféricos, células de descamación en la orina y líquido cerebroespinal de corderos mayores de un año de edad. Puede utilizarse como antígeno los virus de Diarrea Viral Bovina y Peste Porcina Clásica (115,169,170).

El antígeno se ha detectado en el citoplasma de células infectadas del sistema nervioso central y bazo, por lo que el aislamiento puede realizarse en cultivos celulares de tejido cerebral (115,141).

Inmunidad:

Animales con títulos de anticuerpos neutralizantes de 1:100 a 1:1000 contra el virus de Diarrea Viral Bovina o la enfermedad de Border están sólidamente inmunes si se desafían con cepas homólogas de la enfermedad de Border pero son muy susceptibles al desafío con cepas heterólogas del mismo. Esto es importante porque la vacuna debe tener más de una cepa del virus (169).

Los corderos afectados no presentan anticuerpos neutralizantes; a los borregos recuperados después de una infección no se les detecta el virus en los leucocitos y tienen anticuerpos seroneutralizantes (145).

Prevención y Control:

Deben aislarse las ovejas recién paridas, evitar el contacto con ovejas en los primeros estados de la gestación y sacrificar a los corderos enfermos eliminando las canales (2,115)

ENFERMEDAD DEL VALLE CACHE

Definición:

Enfermedad viral de los ovinos caracterizada por anomalías que incluyen mortinatos, fetos momificados, defectos del sistema nervioso central y problemas musculoesqueléticos (31).

Historia:

En 1956 fue aislado de Culiseta inornata en el estado de Utah, Estados Unidos de América, posteriormente en 1970 se aisló de cerebro y sangre de un caribou (Rangifer tarandus terraenovae) en Wisconsin en 1987 se presentó un brote en San Angelo, Texas (27,31,105).

Etiología:

Es un virus RNA que pertenece a la Familia Bunyaviridae, Género Bunyavirus (31,49,105).

Es sensible a solventes de lípidos, temperatura (56 °C) y pH 3 (105).

Mide entre 50 y 100 nm (por filtración) y 70 nm (por microscopía electrónica) (105).

Produce efecto citopatogénico o placas en cultivos celulares Vero, LLC-MK, testículo de embrión bovino y células PS. Es patogénico cuando se inocula intracerebralmente e intraperitonealmente a ratones lactantes y destetados (105).

Epizootiología:

Distribución. Se ha reportado como el bunyavirus más distribuido en Norteamérica, también se ha encontrado en Sudamérica, África, Europa y Asia. Su distribución geográfica está limitada a la distribución de sus vectores y huéspedes vertebrados, siendo la época de lluvias la más propicia para la presentación de los brotes (27,31,73,105)

Huéspedes susceptibles. Algunos autores han aislado un virus que se presume es el del Valle Cache en caballos, elk (Cervus elaphus), venado cola blanca (Odocoileus virginianus) y conejos, también de ovinos y bovinos enfermos. Los hallazgos serológicos demuestran que puede infectar al humano (24,27,105).

Transmisión. En el ciclo de transmisión se incluyen pequeños mamíferos como el conejo, así como los mosquitos dentro de los que se encuentran Culiseta inornata, Anopheles quadrimaculatus, Aedes sollicitans, Aedes taeniorhynchus, Anopheles grabhamii, Anopheles crucians, Psorophora columbiae y Culicoides spp (24,27,31,49,105).

Patogenia:

Los anticuerpos encontrados en la sangre de corderos mortinatos y en el suero de corderos afectados en el brote de Texas, hacen suponer que el agente causal de la artrogriposis congénita con hidrocefalia o hidranencefalia en ovinos tiene una patogenia semejante a la descrita para la enfermedad de Akabane (31,49).

Signología:

Experimentalmente se ha observado que al inocular ovinos y caprinos por vía intravenosa e intraperitoneal produce fiebre, depresión, temores, espasmos musculares, desorientación, anormalidades en la alimentación, convulsiones u otros signos de alteraciones del sistema nervioso central parecidas a las observadas en la enfermedad de Akabane (49,105).

Cambios patológicos:

Las anomalías esqueléticas y lesiones del sistema nervioso central observadas en fetos ovinos son semejantes a aquellas producidas por la enfermedad de Akabane (49,105).

Diagnóstico:

Aislamiento viral por inoculación en ratones, pueden utilizarse las pruebas de Inmunofluorescencia indirecta y seroneutralización viral (105).

Diagnóstico Diferencial:

Debe realizarse principalmente con la enfermedad de Akabane (49).

Inmunidad:

Se han detectado anticuerpos contra el virus en suero de ovinos afectados.

LENGUA AZUL

(Morro Adolorido, Pseudoaftosa, Fiebre Catarral Ovína y Enfermedad del Morro (42,115))

Definición:

Enfermedad viral transmitida por insectos que afecta principalmente a los ovinos. Todas las razas de ovinos son susceptibles pero en grados variables. Las razas indígenas de Africa del Sur tales como Afrikander y Persian son menos susceptibles que los Merino, pero las razas exóticas son más susceptibles que éstos. Se caracteriza por presentar un curso agudo o subagudo en rumiantes susceptibles. Ha sido asociada con enfermedades congénitas de los ovinos y bovinos. En ovinos y algunos rumiantes silvestres causa una inflamación catarral de las membranas mucosas de la boca, tracto digestivo, fosas nasales, bandas coronarias y de las láminas sensibles de las pezuñas. Existen cambios degenerativos en la musculatura esquelética y cardiaca que llevan al debilitamiento, emaciación y convalecencia larga. Las pérdidas económicas que ocasiona esta enfermedad en la industria ovina y bovina son graves reconociéndose en Africa desde 1652 (18,28,42,50,51,58,59,60,70,71,79,99,101,106,115,129,144,16317 2,177).

En bovinos, la Lengua Azul causa inflamación catarral de las membranas mucosas de la boca y nariz, dermatitis vesicular e hiperemia de la banda coronaria. Los animales adultos que se recuperan generalmente desarrollan inmunidad hacia el virus (42,70,106).

También afecta a los caprinos, los cuales son considerados como importantes reservorios para ovinos y rumiantes silvestres (115).

Historia:

En 1906 se demostró por primera vez que la causa de la Lengua Azul era un agente filtrable. Subsecuentemente el virus fue aislado de la sangre de ovinos y bovinos. En 1971 fue clasificado como virus prototipo del género Orbivirus (15,42,51,70,99,106,133).

El virus de Lengua Azul probablemente se originó en el Continente Africano. Los primeros reportes fueron en ovinos Merino y europeos muy susceptibles introducidos en la Colonia del Cabo en Africa en 1870. Hutcheson le llamó a la enfermedad Fiebre o Catarro Epizoótico. Más tarde la enfermedad se llamó fiebre malarial catarral de los ovinos y finalmente Lengua Azul. Spruell fue el primero que demostró que la enfermedad podía ser transmitida con un filtrado de sangre libre de células, y Theiler sugirió que el agente causal era un virus. Inicialmente la Lengua Azul era considerada una enfermedad

exclusiva de borregos. Sin embargo, la infección experimental en becerros se reportó desde 1902 y posteriormente fueron identificadas las infecciones de campo (15,42,51,70,99,106,133).

En 1949, Gamble notificó el primer brote de Lengua Azul fuera del Africa, en la Isla de Chipre; sin embargo, probablemente la enfermedad estaba presente en los borregos desde 1924. Posteriormente la enfermedad se reportó en Israel, Siria, Turquía, Pakistán, India, Portugal, España, Perú y en dos de las Islas Griegas. Recientemente el virus ha sido aislado de animales de Australia, Brasil y noreste de México (15,42,41,58,60,64,115,133,153,163,177).

En Texas se describió por primera vez en 1948, en California. McKercher y col. fueron los primeros en aislarlo e identificarlo en 1952. En 1959 se aisló en Oregon y en 1968 se presentó un brote en el norte de California y sur de Oregon (2,4,9,26,42,56,58,64,70,71,77,99,106,112,129,133,147,156,163).

Se reconoció por primera vez como causa de enfermedad en venados cola blanca (Odocoileus virginianus) en el noroeste de los Estados Unidos en 1955. Los aislamientos posteriores del virus se han llevado a cabo en Alberta, Canadá en 1962; en Nigeria en 1974 y en Australia en 1977 y 1983 (15,42,106,133).

Hutcheon (1902) y Spruell (1902, 1905) fueron los primeros en dar una descripción detallada de la enfermedad en ovinos (51).

Etiología:

Virus perteneciente a la Familia Reoviridae, Género Orbivirus, Especie virus de la Lengua Azul. Se han identificado en el mundo 23 serotipos de Lengua Azul. En Estados Unidos se han identificado 5 serotipos y el serotipo 2 se ha encontrado solamente en Florida. Todos los miembros de esta familia se multiplican en insectos y varios en vertebrados (2,4,17,18,42,59,60,72,79,115,129,144,163,172).

Los viriones presentan doble capa de proteína, la externa sin capsómeras fácilmente definida; la interna consta aproximadamente de 32, 42 y 92 capsómeras anulares con simetría icosaédrica. Genoma con doble banda de RNA. La nucleocápside posee actividad de transcriptasa (temperatura óptima 28°C). Son virus sin envoltura. Los virus miden entre 55, 80 y 100 nm de diámetro (2,42,72,115,144).

Están formados por 4 proteínas mayores y 3 menores no glicosiladas. Las proteínas mayores son las P2, P3, P5 y P7 con pesos moleculares de 110000; 101000; 61000 y 29500 respectivamente. La cápside externa consiste de P2 y P5, y rodea al cápside interno que está compuesto de P1, P3, P4, P6

y P7. La proteína P5 parece jugar un papel importante en la absorción viral en las membranas celulares, mientras que el P2 es importante en la neutralización del virus. La proteína 7 es importante como un antígeno específico de grupo. Dos proteínas virales no estructurales son la P5a (con 54000 de peso molecular) y la P6a (de 40000 de peso molecular). La P5a forma complejas macromoléculas intracelulares o macrotúbulos (42).

La morfogénesis se lleva a cabo completamente en el citoplasma aunque se han descrito inclusiones en el núcleo. Los cambios ultraestructurales asociados con la multiplicación viral incluyen aumento de volumen del retículo endoplásmico, inclusiones granulares yuxtancleares, alteraciones mitocondriales y presencia de un haz de filamentos de elementos tubulares con subestructura regular que son considerados como acúmulos de proteína viral. El virus es expulsado más por estrusión que por gemación (2).

El virus de Lengua Azul contiene 20% de doble banda de RNA obteniéndose por centrifugación con gradiente de densidad en 5 componentes y en gel de poliacrilamida en 10 componentes (2).

Tiene un gradiente de concentración en Cloruro de Cesio de 1.38 g/ml., coeficiente de sedimentación de 470 S. Son resistentes a los solventes de lípidos, lo cual es típico de los virus sin envoltura. Son relativamente lábiles a los ácidos y al calor; siendo letal la congelación lenta entre -10

ácidos y al calor; siendo letal la congelación lenta entre -10 y -20°C. Conserva su capacidad infectante durante muchos años en sangre descompuesta. No hemoaglutina o hemoadsorbe (2,42,115).

Es inestable pero se estabiliza con suero, glicerol y liofilización (2).

Crece en el saco vitelino de embriones de pollo y en una amplia variedad de cultivos celulares, se ha propagado en riñón de ovino y bovino, células testiculares y en líneas celulares HeLa, BHK-21 y L-929 en donde produce efecto citopático, también se ha adaptado para crecer en cerebro de ratón lactante y cricetos (2,62,115,172).

Epizootiología:

Distribución geográfica. Esta se basa en la presencia de algunas especies de Culicoides. Las infecciones por orbivirus son comunes en regiones con climas tropicales, subtropicales o templados (la distribución aproximada se encuentra a 40° norte y 30° sur). Las zonas con actividad de vectores durante todo el año pueden mantener fácilmente al virus en un ciclo constante de vector-hospedador. La persistencia del virus en zonas con inviernos severos todavía se desconoce, probablemente es debida a la introducción del virus en esta zona en los meses calurosos por medio de la transportación de

infectados que son llevados por el viento. Se cree que la sobrevivencia del virus en estas zonas puede llevarse a cabo por medio de los siguientes mecanismos (17, 42, 53, 61, 115, 147, 177):

a) Las viremias prolongadas (por varios meses) en algunos animales.

b) La transmisión transplacentaria del virus a los fetos que se están desarrollando durante los meses de otoño.

c) Los recién nacidos con viremia en los meses de primavera.

d) La transmisión transovarica del virus en el vector.

Las pruebas virológicas y serológicas sugieren que el virus existe en América del Norte, Central y del Sur, Africa, algunas partes de Asia, Europa, Oriente Medio y Pacifico del Sur (2,42,172).

Transmisión (ver cuadro 6). Los mosquitos son los vectores y la enfermedad la transmiten por lo menos 22 especies de Culicoides incluyendo Culicoides variipennis, C. pallidipennis, C. imicola, C. marksi, C. dycei, C. victoriae, C. schultzei, C. peregrinus, C. marmoratus, C. multimaculatus, C. milnei, C. toroensis y C. brevitarsis. También se ha aislado de otros insectos hematófagos como Aedes aegypti, A. lineatopennis, Tabanus y Stomoxys calcitrans que son considerados como potentes vectores mecánicos; del piojo del ganado Hematopinus

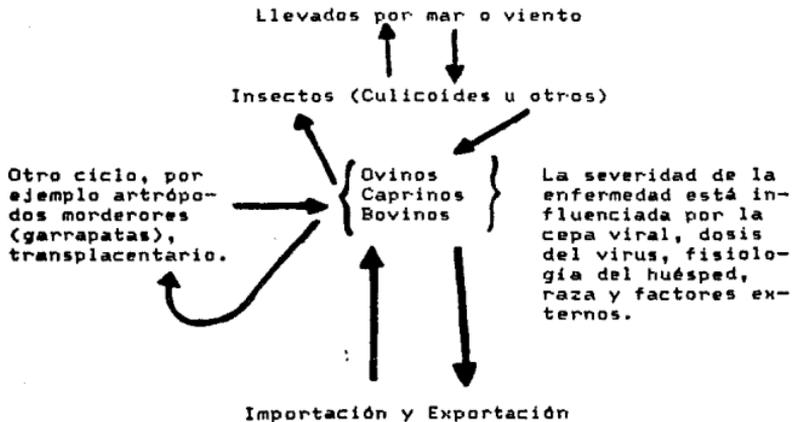
survysternus y del parásito del ovino conocido como Melophagus ovinus, también se ha demostrado que las garrapatas pueden servir como transmisores mecánicos o biológicos. Además el virus puede ser transmitido por medio de (2, 16, 18, 21, 42, 50, 51, 52, 53, 56, 58, 61, 62, 70, 71, 82, 99, 101, 106, 112, 115, 119, 129, 130, 133, 159, 172, 177):

- a) Semen contaminado: los animales infectados experimentalmente por medio de la picadura de C. variipennis presentaron el virus a los 106 días postinfección. El virus fue aislado de semen de toros con infección subclínica después de 300 días de la exposición. También se ha aislado cuando el animal presenta viremia. Cuando hay tolerancia inmunológica los animales excretan el virus por el semen perpetuando la transmisión vertical.
- b) De ovejas preñadas al feto en desarrollo.
- c) Las prácticas de mal manejo como la utilización de la misma aguja o material quirúrgico infectado, puede transmitir el virus de animal a animal.
- d) Los ovinos pueden ser infectados por inoculaciones orales repetidas.

e) Los caprinos sirven como portadores inaparentes. Se ha descrito la persistencia del virus en ganado por periodos mayores a 3 años. Cuando un vector pica a un animal tolerante, el virus se encuentra presente en la circulación periférica por algunas horas siendo disponible para que el vector lo tome y lo transmita.

Cuadro No. 6 MECANISMOS DE TRANSMISION DE LA ENFERMEDAD DE LENGUA AZUL

Se muestra como interactúan insectos, garrapatas y otros mecanismos para transmitir el virus de Lengua Azul a huéspedes susceptibles (62).



Huéspedes susceptibles. El rango de hospedadores del virus de Lengua Azul es muy amplio, sin embargo, la expresión clínica de la enfermedad es variable de acuerdo a la especie (42).

Patogenia:

Las células endoteliales de los vasos sanguíneos son dañados por la multiplicación viral con cambios degenerativos y necróticos subsiguientes. El mecanismo patogénico del virus es al parecer la coagulación intravascular diseminada. Thomas y Neitz (1947) consideraron las lesiones vasculares como la primer lesión causada por el virus (26,51,115).

Bekker, et al. (1934) fue el primero en determinar que los tejidos sujetos a una gran cantidad de tensión mecánica eran los más lesionados, por ejemplo abajo de los labios frente a los incisivos, en la región dorso-lateral de la lengua frente a la prominencia de los molares y en ciertas partes del estómago anterior (pilares y surco esofágico) y piloro (51).

Algunos trabajos han mostrado que cuando la infección ocurre naturalmente o con vacunas de Lengua Azul en estados tempranos de la gestación (aproximadamente entre el día 40 y 100 de la gestación), el virus puede atravesar la placenta y causar anormalidades congénitas (específicamente encefalopatías) en corderos y becerros en un 80% de los casos

o bien tolerancia inmunológica. La producción de anticuerpos por el feto no interfiere necesariamente con la persistencia del virus, ya que el virus puede permanecer en la sangre de bovinos y ovinos en presencia de anticuerpos séricos (26,61,99,100,101,133,156).

El virus de lengua Azul es incapaz de atravesar la zona pelúcida de embriones bovinos y tener acceso a las células embrionarias, por lo que los embriones anormales son resultado de cambios en el medio ambiente uterino causado por una infección del mismo por el virus (Lengua Azul, Akabane y DVB) (17,159).

Se realizó un trabajo en el cual se comprobó que las prostaglandinas, tromboxane A², histamina y algunos mediadores exógenos están involucrados en la regulación de la respuesta inmune y/o en el inicio de los signos clínicos de esta enfermedad (50).

Signología:

Período de incubación. Generalmente en ovinos y venados es de 7 a 10 días y en la mayoría de los otros ruminantes es entre 4 y 7 días. Se ha informado de periodos de hasta 131 días (42,51,115).

La viremia puede aparecer entre 3 y 4 días después de la infección. En bovinos la viremia ocurre 4 días postinfección, sin embargo los signos clínicos no son frecuentes, a menos que el animal haya estado expuesto y sensibilizado previamente al virus. El ganado hipersensible mostrará signos clínicos entre los 10 y 12 días después de su reexposición al virus. Se ha visto que algunos corderos presentan viremia al momento del nacimiento (2,42,61,70,99,101,130).

La descripción clásica de Lengua Azul en borregos es la de una infección aguda o subaguda causada por una cepa virulenta en animales completamente susceptibles pertenecientes a razas que producen lana fina o carne. No todas las cepas de Lengua Azul que infectan a los borregos pueden causar los signos clínicos de la enfermedad. En algunos hatos no aparecen signos clínicos, mientras que en otros, la manada puede mostrar evidencia clínica hasta en un 30% (42,51,106).

El primer signo clínico de la enfermedad es un aumento de la temperatura entre 40.6 y 41.7°C, iniciándose entre 7 u 8 días después de la infección. La temperatura puede mantenerse elevada durante los 4 a 12 días después de su incremento inicial. Dentro de las 24 horas siguientes al inicio del incremento de la temperatura se desarrolla una salivación excesiva y espuma en la boca la cual se asocia con una hiperemia de las membranas mucosas de la boca y nariz. El exudado nasal al inicio es seroso y progresa a mucopurulento.

Eventualmente se desarrolla un material seco y con costra que se adhiere a los orificios nasales. Se observan erosiones y úlceras en la mucosa bucal. En casos severos las ulceraciones extensivas pueden cubrirse de un tejido necrótico gris en el rodete dental y en la superficie dorsal de la lengua la que adquiere color azul púrpúreo siendo imposible retraerla (2,42,51,64,70,106,115,172).

La hiperemia se presenta comúnmente alrededor de las bandas coronarias de las pezuñas. A menudo las pezuñas están sensibles provocando diversos grados de cojera aparente. En los casos más severos los animales se mantienen parados con el lomo arqueado (2,9,42,51,115,172).

Las lesiones en la boca, el rechazo del animal a moverse y la necrosis de la musculatura estriada, llevan a la debilidad, depresión y rápida pérdida de peso. Esto se puede asociar con la postración y la muerte de algunos casos de animales severamente afectados. En borregos que se recuperan de lesiones severas, de 3 a 4 semanas después de la desaparición de la fiebre, puede aparecer debilidad de la lana, llevando a una pérdida total o parcial de la misma (42,51,106,172).

En bovinos causa una infección inaparente en la mayoría de los casos. En algunos brotes ocasionales se ha encontrado hasta un 30% de animales con signos clínicos así como en forma experimental (42,50,70,172).

La mayoría de los animales desarrollan una enfermedad subclínica después de la inoculación del virus, ésto se ha detectado por las alteraciones leucocitarias y linfocíticas de la sangre periférica. En la piel se pueden notar cambios microscópicos que van de dermatitis eosinofílica leve a aguda. Las fluctuaciones en la temperatura son indicativas de viremia (42,50,82,115).

La manifestación clínica se presenta con mayor frecuencia en aquellos animales que previamente han sido expuestos al virus o a una cepa muy similar. En la exposición secundaria los signos son aparentes entre los 10 y 12 días postinfección, presentándose una hiperemia leve en la cavidad bucal, úlceras en boca y nariz y exceso de salivación. Las lesiones vesiculares que se transforman en ulceraciones se manifiestan entre el día 10 y 11. También hay hiperemia alrededor de la banda coronaria, laminitis y rigidez (42,50,51,82,106,115).

El pelo que recubre las áreas cervicales o torácicas se observa hirsuto y existe una hiperestesia definitiva en el 11 día postinfección. La dermis llega a ser gruesa con arrugas prominentes muy aparentes en la zona cervical, las que pueden persistir de 10 a 20 días. Se han reportado lesiones similares en las ubres (tetras) de bovinos con Lengua Azul clínica (42,51).

Las lesiones en las patas consisten en una hiperemia que puede estar asociada con cojera. En ocasiones puede haber ruptura severa de las pezuñas entre los 40 y 60 días después de la infección que son seguidas de pododermatitis (42).

El virus de Lengua Azul puede causar fallas reproductivas. A veces los toros después de la infección aguda se vuelven estériles temporalmente y se han encontrado anomalías en sus espermatozoides como vesiculación acrosomal. Una vez recuperados de la infección la producción de esperma se normaliza pudiendo nuevamente servir vacas. La vacunación dentro de los efectos secundarios que presenta es una esterilidad temporal de los machos o bien interrupciones del período normal de presentación de calores de las hembras (42,70,106,156).

Algunas cepas virales son capaces de causar muerte fetal, reabsorciones y/o aborto o lesiones teratogénicas. Los factores críticos incluyen la etapa de desarrollo embrionario o fetal en que ocurre la infección; estado inmune de la madre, grado de respuesta inmunológica del feto y la cepa viral que está causando la infección, su capacidad para ser transmitida al feto así como para causar daño fetal. El período fetal más susceptible para las infecciones por el virus de Lengua Azul se presenta entre los 60 y 140 días de gestación en hembras no inmunes. La muerte fetal, reabsorción y aborto se presentan entre el 15 y 20% de hembras gestantes susceptibles, no

inmunes. En zonas donde el virus es endémico para ciertos serotipos existe poca evidencia de que el virus tenga efectos adversos en la reproducción. Los efectos teratogénicos del virus en bovinos son: hidroencefalia y quistes cerebrales dando como resultado los "becerros tontos" (dummy calves). Otros problemas que se presentan son la artrogrifosis, el "ojo blanco" y becerros débiles. La infección en cabras generalmente es inaparente y similar a la descrita para bovinos (42,51,70,99,106,115,133,147).

Cambios Patológicos:

Lesiones macroscópicas. En ovinos varían de acuerdo a (42):

1. Cepa de virus.
2. Susceptibilidad del individuo y raza.
3. Factores ambientales.

Las lesiones principales son edema facial, orejas edematosas y exudado seco que forma costras sobre las fosas nasales. En la cavidad oral hay edema de los labios, hemorragias petequiales focales que progresan a detritus grises necrosados los cuales recubren las erosiones y las úlceras que se encuentran en los labios y superficie dorsal, lateral y ventral de la lengua; en el cojinete dental la mucosa puede observarse cianótica así como en el omaso se presenta hiperemia que en ocasiones se observa en la subserosa que rodea al piloro, papilas ruminales, pilares del rumen, en

las láminas y pliegues reticulares. Se encuentran presentes hemorragias petequiales en la mucosa del abomaso y en la mucosa de la vesícula biliar. Es frecuente encontrar paresia esofágica ya que cuando intentan beber agua se presenta vómito, lo que coincide con neumonía por aspiración (2,42,51,115).

En el sistema respiratorio la mucosa nasal y faringe se observa cianótica y edematosa, puede haber hiperemia traqueal y congestión. La espuma en la tráquea se presenta sólo cuando hay edema y congestión en los pulmones. El tabique nasal puede estar congestionado (2,42,51,115).

Las lesiones en el sistema vascular consisten en hiperemia, edema y hemorragias. Una lesión característica y que se considera como **PATOGNOMONICA** es la hemorragia en la túnica media de la base de la arteria pulmonar, que puede variar entre 2 a 15 mm. Las hemorragias petequiales y equimóticas se pueden observar en algunas ocasiones en el endocardio. Las lesiones focales blanco-grisáceas de necrosis, con frecuencia se encuentran en los músculos papilares y con menos frecuencia en otras zonas del miocardio. Puede observarse leve hidropericardio e hidrotorax (42,51,115).

Los nódulos linfoides, particularmente aquellos que drenan tejidos del corazón, se encuentran agrandados, edematosos y hemorrágicos. El bazo puede estar un poco agrandado y el timo con hemorragias petequiales subcapsulares (51).

Comúnmente los riñones están congestionados y hay hemorragias petequiales en la mucosa de la vejiga urinaria, uretra, vulva o prepucio (51).

En la piel, los cambios más prominentes son edema dérmico y subcutáneo en la cabeza y orejas. En algunas ocasiones se observan erupciones irregulares exantematosas que pueden progresar a exudados serosos o formar costras en la piel. Alrededor de la pezuña la hiperemia es prominente en la banda coronaria. Con frecuencia este enrojecimiento se acompaña de hemorragias petequiales o equimóticas que se extiende hacia la pezuña (42,51).

Es común encontrar un exudado amarillo gelatinoso entre las fascias del músculo esquelético. La superficie de los músculos gruesos pueden mostrar hemorragias focales y presentar un aspecto seco y de color blanco grisáceo (42,51,115).

En ovinos gestantes produce placentitis así como la infección activa del feto. Los borregos recién nacidos presentan, como lesión primaria en el sistema nervioso

central en la enfermedad aguda, una vasculitis (cuffing) perivascular de linfocitos y células plasmáticas (manguitos). En el estado crónico de la infección fetal la acción continua del virus resulta en una micro y macro cavitación de los tejidos subcorticales del telencéfalo pudiendo también estar involucrados el cerebro y cerebelo. Las áreas afectadas están infiltradas por una carga de lípidos, macrófagos de la microglia y mineralización de la túnica media de los vasos sanguíneos. Además de hipoplasia cerebral, hidrocefalia y porencefalia, las cuales se caracterizan porque las cavidades están llenas de líquido, (debido a la obstrucción de la circulación del líquido cerebroespinal) que puede ocupar toda la cavidad craneal o cavidades císticas en la materia gris y blanca de la corteza cerebral, severa encefalitis necrosante y meningitis no supurativa. La protuberancia formada por los huesos parietal, occipital y frontal se encuentran afectados. Puede haber displasia cerebral con lóbulos mediales o laterales rudimentarios. El cordón espinal puede estar displásico faltando materia blanca. También se presenta hiperemia y edema generalizado, hemorragias en hígado y cerebro, médula adrenal y corazón, necrosis focal en el miocardio, degeneración del epitelio de la tiroides. Las deformidades del esqueleto consisten en escoliosis, torticollis y artrogrifosis. Las anomalías congénitas pueden ser resultado de la infección con cepas de virus atenuado. Una diferencia importante entre las propiedades de las cepas vacunales y virulentas es que las cepas virulentas parecen

causar necrosis generalizada de las células del hígado y supresión de la hematopoyesis en el mismo (2,10,26,42,51,64,100,115,147,156).

Las lesiones macroscópicas en el ganado bovino se asemejan en algunos aspectos a las observadas en los borregos. Las más prominentes son en la piel, boca y pezuñas. Las lesiones de la piel se caracterizan por edema marcado que lleva a la formación de arrugas gruesas, particularmente en las zonas cervicales. Las lesiones podrán formarse en estas arrugas cuando el exudado se acumule y se seque. Este exudado seco y costroso estará presente en la zona cervical y torácica. Las costras pueden ser el resultado de las erupciones vesiculares que se han ulcerado (42).

Las fosas nasales externas pueden tener escoriaciones con costras que se desprenden. Las lesiones en la boca se inician como vesículas transformándose a úlceras cubiertas con un detritus necrótico grisáceo. Estas lesiones son más comunes en la mucosa bucal y el cojinete dental y en raras ocasiones en la lengua. La hiperemia se manifiesta en la banda coronaria y a veces se presentan fisuras entre 6 y 8 semanas después de la infección (42,115).

La infección congénita puede llevar a la muerte fetal y reabsorción, aborto, hidroencefalia o quistes cerebrales, artrogrifosis y becerros débiles. El período de mayor susceptibilidad se encuentra entre los 70 y 140 días de gestación (42).

En venados susceptibles el virus de Lengua Azul produce hemorragias y edema de las membranas mucosas y órganos viscerales. Estas lesiones se asocian con trombosis intravascular y las lesiones varían desde petequias hasta equimosis lo que lleva al deterioro de los mecanismos de coagulación. En la enfermedad crónica, los venados pueden desarrollar fisuras severas y aún pérdida de las pezuñas. Las úlceras cubiertas con exudado necrótico grisáceo se encuentran en la mucosa oral, lengua y cojinete dental (42).

Lesiones microscópicas. En los borregos las lesiones ulcerativas en la cavidad oral se inician con edema intracitoplasmático y vacuolización en el epitelio estratificado. Las vesículas pequeñas se infiltran con neutrófilos, confluyen y eventualmente sufren erosión. La ulceración de las capas basales va acompañada por un infiltrado de neutrófilos y células mononucleadas. En la piel de la cabeza hay infiltración de líquido edematoso (42).

En el músculo estriado y esquelético del corazón se encuentran eosinófilos, el músculo pierde sus estriaciones y hay una fragmentación del sarcoplasma. Puede haber mineralización de la musculatura degenerada e hialinizada. Se observa acúmulo de células en zonas donde se están llevando a cabo los cambios regenerativos (42).

Los borregos infectados congénitamente pueden presentar retinas displásicas con rosetas, meninges con congestión, infiltrados mononucleares y detritus mineralizados en el cerebro. La folia cereberal rudimentaria, consiste en una hipoplasia granuloprival, pérdida segmental de las células de Purkinje y nidos diseminados de células granulosas en la capa molecular. La materia gris de la médula espinal está poco organizada y esencialmente no existe materia blanca en los tractos dorsal, ventral y lateral. En los casos en que se presentan quistes cerebrales, éstos están revestidos de células gliales, también se encuentra disminución de las circunvoluciones del cerebro, hipoplasia cereberal, quistes subcorticales de varios tamaños y simétricamente bilaterales. Pueden estar presentes las células plasmáticas y los centros germinativos en los nódulos linfáticos y bazo (26,42,133,147,150).

Diagnóstico:

De campo presuncional. Un diagnóstico tentativo puede ser cuando (42,115):

- a) Los signos clínicos aparecen en poblaciones que son conocidas como susceptibles.
- b) La presencia de la enfermedad coincide con la prevalencia de insectos vectores.
- c) La necropsia de los ovinos revela cambios macroscópicos característicos.
- d) La historia del rebaño indica pérdida de peso reciente y pododermatitis.

De laboratorio. Las muestras que se prefieren para el diagnóstico incluyen exudados nasal y ocular; semen; sangre heparinizada estéril de animales con signos clínicos; hígado, riñón, pulmones, nódulos linfáticos, cerebro, placenta, bazo, piel y médula ósea de animales muertos. En caso de animales abortados y/o recién nacidos las muestras apropiadas son sangre heparinizada, bazo, pulmón, médula ósea, encéfalo y suero. Las muestras deben refrigerarse pero no congelarse (42,70,77,115).

En Australia algunos serotipos y cepas del virus de Lengua Azul se han aislado más fácilmente al inocular la capa flogística de la sangre en células BHK-21 (42).

El diagnóstico a través de la detección de anticuerpos es menos preciso ya que la presencia de éstos en el suero no indica que el animal esté infectado sino que en algún momento de su vida estuvo en contacto con el virus. Muchos animales que viven en zonas comúnmente infectadas tendrán anticuerpos dentro del primer año de vida, por lo que deben utilizarse pruebas cuantitativas como la Seroneutralización y Fijación de Complemento para detectar un aumento en el título de dichos anticuerpos lo que indicaría una infección reciente. La prueba de inmunodifusión doble en agar es menos apropiada para el diagnóstico ya que es una prueba semicuantitativa. Puede utilizarse la prueba de Inmunofluorescencia para la detección del antígeno o de anticuerpos (15,42,70,115,172).

La serología es muy útil para detectar la infección en el feto. Las pruebas de Inmunodifusión en gel, Fijación de Complemento y Seroneutralización en sueros precalustrales pueden evidenciar una infección fetal (42).

También puede inocularse por vía intravenosa, ovinos susceptibles con sangre de animales infectados. El inconveniente de esta práctica es que en áreas enzoóticas no siempre es posible contar con animales susceptibles (58,172,62)

Patología clínica. Graf (1933) encontró que los niveles de azúcar en sangre se hallaban aumentados así como de nitrógeno no proteico y nitrógeno uréico. En casos severos la hemoglobina y la cuenta de células blancas se encuentran aumentadas. Luedke, et al. (1964) observaron leucopenia, el conteo más bajo se presentó entre el 6º y 8º día postinfección. También había anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia y eosinopenia. Las concentraciones en sangre de transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica y aldolase estaban aumentadas y el pico lo alcanzaron 8 días después del máximo de respuesta febril. Los casos fatales mostraron un aumento en los niveles de creatinina fosfoquinasa durante el periodo postfebril. Estos hallazgos junto con el aumento de los niveles de transaminasa glutámico pirúvica y aldolase, y la ausencia de anormalidades electrocardiográficas significantes se consideraron como indicativas de miopatía esquelética (51).

Manso-Ribeiro y Noronha (1958) encontraron un marcado incremento de la fracción gammaglobulina de suero de ovinos 8 días postinfección (51).

Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros agentes pertenecientes al complejo mucosal tales como Fiebre Aftosa, Diarrea Viral Bovina, Fiebre Catarral Maligna, Rinotraqueítis Infecciosa Bovina, Parainfluenza-3, Estomatitis Vesicular y Enfermedad de Ibaraki (42,75,115,172).

Inmunidad:

El virus induce títulos elevados de anticuerpos en animales adultos así como anticuerpos en el feto si éste es infectado cuando el sistema inmune empieza a ser competente, lo que sucede aproximadamente al día 150 de la gestación. Si la infección se presenta antes de este tiempo el resultado es la tolerancia inmunológica hacia el virus. La IgM se ha encontrado presente en el suero de fetos infectados, posteriormente estos anticuerpos declinan. Al momento del nacimiento la IgG persiste en títulos altos en el suero de fetos infectados. La producción de inmunoglobulinas es idéntica a la de una respuesta inmune primaria. Las células ovinas son más sensitivas que las bovinas para la producción de interferón, el cual únicamente se ha detectado en tejidos

en donde sólo se ha aislado el virus de Lengua Azul, particularmente cerebro con severa encefalitis necrosante. Se han detectado linfocitos T citotóxicos en ovinos y ratones infectados con Lengua Azul (9, 10, 59, 61, 64, 101, 106, 115, 130, 147).

Prevención y Control:

Manejo. Las agujas utilizadas en las vacunaciones deben ser desinfectadas y cambiadas entre un animal y otro, así como el equipo de descornado y de castración. El confinamiento de animales en zonas donde exista una densidad baja de vectores reducirá la diseminación del virus, evitar la movilización de animales infectados o que sirven como portadores (bovinos y caprinos), cuarentenar a los animales importados haciéndoles pruebas serológicas y virológicas para descartar que sean portadores del virus así como reducir el número de animales con viremia en las áreas infectadas (16,42,58).

Vacunación. Este ha sido el principal medio para el control de Lengua Azul en ovinos. Anteriormente se utilizaba una vacuna parcialmente atenuada por pasajes en ovinos. McKercher, McGowan y Saito produjeron una vacuna de virus "vivo" modificado en embrión de pollo la cual si se aplica a borregas entre 5 a 6 semanas de la gestación afecta a los fetos, encontrándose los cambios patológicos más aparentes en tejido del cerebro y cerebelo de los mismos (meningoencefalitis

necrosante focal y difusa, hemorragias intraneurales, mineralización temprana y microcavitación del cerebro, cerebelo y estructuras del tronco cerebral). A la fecha se utilizan vacunas de virus "vivo" modificado (atenuado) que son efectivas si los serotipos incluidos son los mismos que los que están causando la infección en el campo. Debido a la multiplicidad de serotipos de virus de Lengua Azul y la protección cruzada variable entre los serotipos, la vacunación ha tenido diversos grados de éxito (2,9,26,42,58,79,99,115,147,156,172).

Kemery y Drehle desarrollaron una vacuna atenuada en cultivo celular que no es segura si se aplica a hembras gestantes ya que se han encontrado lesiones cerebrales, entre otras, en corderos nacidos de madres vacunas con este biológico (2,133)

La vacunación de hembras en estados tempranos de la gestación con la cepa vacunal BT-8 ocasiona deformaciones congénitas y pérdidas en corderos recién nacidos. Cuando la vacuna es aplicada directamente a fetos ovinos se obtienen secuelas semejantes. Silverstein et al (1971) reportaron que la inoculación de la cepa vacunal BT-8 a fetos ovinos provocaba hidrocefalia y displasia retinal. 25 (1966) reportó que la inoculación subcutánea o intra amniótica de virus de Lengua Azul virulento a borregas gestantes, generalmente mataba al feto en 10 a 12 días. Anderson y Jensen

(1969) inocularon borregos con la cepa BT-8 entre 5 y 6 semanas de gestación y observaron 10% de mortalidad, posteriormente el virus fue aislado de la placenta, de las lesiones de la misma y de 30% de los hígados fetales (28,64,71).

Campbell desarrolló una vacuna de virus inactivado por medio de rayos Gamma . Estos rayos destruyen los genes internos del virus sin afectar las proteínas de la envoltura. Esta vacuna tiene efecto contra 2 de las 5 cepas que se encuentran en Estados Unidos y es más segura que la vacuna de virus "vivo" (28).

Parker et al, obtuvieron buena respuesta de anticuerpos utilizando un virus replicado en células BHK e inactivado con β -propiolactona (2).

Control de vectores (42,52,58):

1. Manejo del agua como reducción de los lugares de reproducción de los vectores.
2. Utilización de insecticidas y larvicidas por aspersión, en los sitios de reproducción.
3. Baño de los animales con repelentes para insectos.

Se ha sugerido la utilización de la ingeniería genética para reducir la fertilidad de los vectores o para reducir la capacidad de transmisión del virus (42).

Tratamiento:

Minimizar el estado de tensión de los animales y administrar antibióticos de amplio espectro para combatir las infecciones secundarias (42).

Pronóstico:

La enfermedad en ovinos puede variar desde inaparente hasta severa, dependiendo de la raza del animal, cepa viral y presencia de factores de tensión. La morbilidad puede llegar hasta un 100% pero la mortalidad es mucho menor, aproximadamente varía de 5 a 30%, pero en algunos casos, cuando se encuentra involucrada una cepa virulenta, alcanza hasta un 70%. La muerte se presenta, en la mayoría de los casos, de 1 a 8 días después de que aparecen los signos. Muchos animales se recuperan en algunos días o hasta dos semanas si la enfermedad es leve. Algunos ovinos pueden morir repentinamente debido a la infección primaria, mientras otros mueren mucho tiempo después debido a infecciones secundarias como bronconeumonía o disturbios metabólicos. Probablemente la causa más común y directa de la muerte es la bronconeumonía,

resultado de la contracción de ingesta ruminante. Los animales
 que sobrevivieron a la infección severa se recuperaron. Además,
 con esta infección en la zona y se cree seguir en forma de
 lesiones contemporáneas. Los animales que se recuperaron de
 la infección a veces muestran signos de debilidad
 durante algunos días.

~~El resultado de la infección en los animales que
 sobreviven a la infección severa es la recuperación.
 Los animales que se recuperan de la infección a veces
 muestran signos de debilidad durante algunos días.
 Los animales que se recuperan de la infección a veces
 muestran signos de debilidad durante algunos días.
 Los animales que se recuperan de la infección a veces
 muestran signos de debilidad durante algunos días.
 Los animales que se recuperan de la infección a veces
 muestran signos de debilidad durante algunos días.~~

resultado de la aspiración de ingesta ruminal. Los animales que sobreviven a la infección severa se encuentran débiles, con baja calidad en la lana y pueden seguir con cojera por periodos prolongados. Los corderos tardan mucho tiempo en recuperarse y generalmente quedan como "redrojos" (42,51,58,82,172).

En bovinos generalmente es subclínica. Los animales que presentan signos clínicos de la enfermedad por lo regular se recuperan en pocas semanas, sin embargo la cojera y la falta de condición física puede persistir durante periodos prolongados. Se ha sugerido que el virus de Lengua Azul induce inmunosupresión lo que hace a los animales susceptibles a infecciones secundarias (42).

ENFERMEDAD DE WESSELSBRON

Definición:

Enfermedad subaguda de los ovinos, a veces aguda, caracterizada por alta mortalidad en corderos recién nacidos y aborto en borregas gestantes. Afecta al hombre (2,42,115,172).

Historia:

Fue aislado por primera vez en la República de Sudáfrica en corderos de 8 días de edad (33).

Etiología:

Este virus pertenece a la Familia Togaviridae, Género Flavivirus, especie Virus de la enfermedad de Wesselsbron (42,115,172).

Antigénicamente se encuentra relacionado con otros Flavivirus (115,172).

Puede propagarse en cultivos de células de riñón de cordero, en los que produce cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos; y en embrión de pollo vía saco vitelino (2,115,172).

En células BHK-21 se han observado estructuras semejantes a una red cuando se infectan con cepas virulentas. Si el virus se atenúa por medio de pases en cultivo, se han observado cambios en varias de sus propiedades físicas (2).

Epizootiología:

Distribución geográfica. Se han reportado casos en Sur y Centro de Africa, Madagascar y Tailandia (2,172).

Transmisión. Se lleva a cabo a través del piquete de mosquitos. Los dos vectores más importantes son Aedes caballus y A. circumluteolus (2,42,172).

Huéspedes susceptibles. Causa epizootias en ovinos, particularmente abortos y muerte en corderos y borregos gestantes. Probablemente afecte a los bovinos provocando aborto (2).

Puede afectar al hombre produciéndole fiebre y dolores musculares (2,42).

Patogenia:

El período de incubación es de 1 a 3 días (2,115).

Experimentalmente se ha observado que el virus afecta el cerebro y cerebelo produciendo efectos teratogénicos. Cuando se infectan hembras entre el día 101 y 147 de la gestación no hay aborto como una manifestación importante de la presencia del virus. Este virus atraviesa la placenta ya que se han detectado anticuerpos contra éste en corderos recién nacidos (34).

El volumen normal de líquido alantoideo y amniótico en ovinos a los 150 días de gestación es de 1.14 y 3 litros respectivamente. El volumen, color y viscosidad del líquido amniótico difiere en las diferentes etapas de la gestación. Arthur sugiere que el volumen del líquido amniótico y alantoideo son controlados, en primer lugar por la deglución del líquido amniótico por el feto y la excreción del líquido alantoideo por riñones. Si aparece algún defecto en el sistema nervioso central del feto, estos dos procesos no se llevan a cabo con regularidad produciéndose hidroamnios (34).

El hidroamnios se presenta clínicamente a los 3.5-4 meses de gestación y la distensión abdominal aumenta conforme avanza la gestación. Weiss observó hidroamnios en borregas vacunadas con virus "vivo" atenuado de Wesselsbron (34).

Signología:

En corderos recién nacidos se observa fiebre, inapetencia, debilidad y encefalitis, pudiendo presentarse la muerte en 3 a 4 días. Las ovejas getantes pueden abortar y el cordero muere (2,115,172).

En bovinos, ovinos y cerdos causa fiebre, en ratones lactantes inoculados por vía intracerebral o intraperitoneal produce encefalitis fatal. Solamente afecta a ratones adultos cuando se inoculan intracerebralmente. En conejas y cuyes gestantes produce aborto (2).

Los virus, tanto de campo como el atenuado, son capaces de producir en el feto hidroencefalia y artrogrifosis asociados con hidroamnios en la borrega. También se ha observado microencefalia severa y mineralización del cerebro asociado con artrogrifosis (33).

Cambios patológicos:

Lesiones macroscópicas. En fetos se ha observado hemorragias, ictericia y meningoencefalitis (34).

Lesiones microscópicas. Produce necrosis diseminada en las células hepáticas con infiltración grasosa, pero las lesiones son variables (2).

También se ha observado encefalomalacia focal con cambios inflamatorios en el tálamo, así como hipoplasia cerebelar y poroencefalia, artrogrifosis e hidranencefalia asociada con hidroamnios (33).

Inmunidad:

Las vacunas atenuadas producen defectos teratogénicos como hidranencefalia, artrogrifosis e hidroamnios (33).

DEFINICION DE TERMINOS (3,33,145)

Animales infectados permanentemente con el virus de Diarrea Viral Bovina. Un feto que nace inmunotolerante al virus de Diarrea Viral Bovina, nace infectado en forma permanente con el virus. La inmunotolerancia y la infección persistente con el virus está asociada con las cepas no citopatogénicas. Los animales así afectados corren el riesgo de desarrollar la Enfermedad de las Mucosas.

Antrogrifosis. Deformación congénita de los miembros o extremidades, acompañada de atrofia muscular, y flexión y fijación de las articulaciones. Puede presentarse junto con paladar hendido y espina bífida.

Biotipo. Estos se describen en base a el comportamiento de un virus en un medio biológico, por ejemplo su virulencia o rango de huéspedes. La citopatogenicidad es uno de los caracteres más importantes. El término citopático o citopatogénico se refiere a la capacidad de una cepa viral para causar daño celular in vitro es decir, los virus citopáticos destruyen a las células en cultivo así como los virus no citopáticos pueden replicarse en cultivo celular sin destruirlas; para detectarlos se utilizan métodos indirectos o bien antígenos

asociados tales como Inmunofluorescencia, ELISA o Inmunodifusión.

Diarrea Viral Bovina. Referente a la enfermedad inaparente o benigna causada por la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina en animales adultos inmunocompetentes, algunas veces con signos clínicos leves y la recuperación se lleva a cabo en algunos días.

Enfermedad de las Mucosas. Enfermedad clínica severa causada por la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina. La hipótesis sobre la patogenia de esta enfermedad propone que ésta se desarrolla cuando un animal infectado en forma permanente con una cepa no citopatogénica se superinfecta con una cepa citopatogénica. Puede presentarse en forma aguda o crónica siendo fatal por necesidad.

Hidranencefalia. Los hemisferios cerebrales están reducidos total o parcialmente, a sacos membranosos llenos de líquido. Puede distinguirse de hidrocefalo y anencefalia en que la cabeza del animal generalmente es de tamaño normal. Muchos autores cuando se refieren a la hidranencefalia, utilizan los términos hidrocefalo u "ox-bladder brain" (cerebro de buey con forma de vejiga).

Hidroalantoides. Acumulación de líquido alantoideo en el alantoides, generalmente está asociado a enfermedades uterinas.

Hydrops amni o Hidroamnios. Agrandamiento gradual por líquido de la cavidad amniótica asociada a un defecto genético o congénito del feto.

Inmunocompetencia hacia el virus de Diarrea Viral Bovina. Ganado que es capaz de montar una respuesta inmune hacia la infección con el virus de Diarrea Viral Bovina.

Inmunotolerancia hacia el virus de Diarrea Viral Bovina. Cuando un feto es expuesto al virus de Diarrea Viral Bovina en estados tempranos de la gestación, antes de que se desarrolle como inmunocompetente, el virus es reconocido como propio. Este animal recién nacido será inmunotolerante a la infección con virus de Diarrea Viral Bovina. La inmunotolerancia parece estar asociada con las cepas no citopatogénicas.

Poroencefalia. Se caracteriza por defectos quísticos en el cerebro que pueden o no comunicarse con los ventrículos o el espacio subaracnoideo o con ambos.

Serotipo. Se refiere al comportamiento viral en las pruebas serológicas.

Virus de la Diarrea Viral Bovina. Virus RNA clasificado en la familia Togaviridae, género Pestivirus. También se define como virus de la Diarrea Viral Bovina-Enfermedad de las Mucosas.

LITERATURA CITADA

1. Acland, H. M., Gard, G. P. and Plant, J. W.: Infection of sheep with a mucosal disease virus. Aust. vet. J. 48:70 (1972).

2. Andrewes, C., Pereira, H. G. and Wildy, P.: Viruses of vertebrates. 4th. ed. Baillière Tindall. London, 1978.

3. Baker, J. C.: Bovine viral diarrhea virus: a review. J. Am. vet. med. Assoc. 190: 1449-1458 (1987).

4. Barber, T. L.: Temporal appearance, geographic distribution, and species of origin of bluetongue virus serotypes in the United States. Am. J. vet. Res. 40: 1654-1656 (1970).

5. Barlow, R.M.: Morphogenesis of hydranencephaly and other intracranial malformations in progeny of pregnant ewes infected with pestivirus. J. comp. Pathol. 90: 87-98 (1980).

6. Barlow, R.M., Gardiner, A. C., Storey, J. I. and Slater, J. S.: Experiments in Border disease. II. Some aspects of the disease in the foetus. J. comp. Pathol. 80: 635-645 (1970).

7. Barlow, R.M.: Experiments in Border disease. IV. Pathological changes in ewes. J. comp. Pathol. 82: 151-158 (1972).

8. Barlow, R.M., Vantsis, J. T., Gardiner, A. C. and Linklater, K. A.: The definition of border disease: Problems for the diagnostician. Vet. Rec. 104:334-336 (1979).

9. Barnard, B. J. H. and Pienaar, J. G.: Bluetongue virus as a cause of hydranencephaly in cattler. Onderstepoort J. vet. Res. 43: 155-158 (1976).

10. Barzilai, E., Bar-tana, Y., Cohen, R., Eyal, Y., Shimshony, A. and Trainin, Z.: Natural infection of pregnant cattle with the virus of bluetongue - the effect on their progeny. Refuah. Vet. 32: 1-6 (1975).

11. Bielefeldt, O. H.: Double-immunolabeling systems for phenotyping of immune cells harboring bovine viral diarrhoea virus. J. histochem. Cytochem. 35: 627-633 (1987).

12. Bittle, J. L. and House, J. A.: Comments on bovine viral diarrhoea vaccine reactions. J. Am. vet. med. Ass. 163: 878-879. (1973).

13. Bolin, S. R., McClurkin, A. W. and Coria, M. F.: Effects of bovine viral diarrhoea virus on the percentages and absolute numbers of circulating band T lymphocytes in cattle. Am. J. vet. Res. 46: 884-886 (1985).

14. Bolin, S. R., McClurkin, A. W., Cutlip, R. C. and Coria, M. F.: Severe clinical disease induced in cattle persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhoea virus. Am. J. vet. Res. 46: 573-576 (1985).

15. Boulanger, P. and Frank, J.F.: Serological methods in the diagnosis of bluetongue. Aust. vet. J. 51: 185-189 (1975).

16. Bowen, R. A. and Howard, T. H.: Transmission of bluetongue virus by intrauterine inoculation or insemination of virus-containing bovine semen. Am. J. vet. Res. 45: 1386-1388 (1984).

17. Bowen, R. A., Howard, T. H., Elsdon, R. P. and Seidel, G.E.: Embryo transfer from cattle infected with bluetongue virus. Am. J. vet. Res. 44: 1625-1628 (1983).

18. Bowen, R. A., Howard, T. H., Entwistle, K. W. and Pickett, B. W.: Seminal shedding of bluetongue virus in experimentally infected mature bulls. Am. J. vet. Res. 44: 2268-2270 (1983).

19. Brar, J. S., Johnson, D. W., Muscoplat, C. C., Shope, R. E. and Meiske, J. C.: Maternal immunity to infectious bovine rhinotracheitis and bovine viral diarrhea viruses: duration and effect on vaccination in young calves. Am. J. vet. Res. 39: 241-244 (1978)

20. Breckson, R. D., Luedke, A. J. and Walton, T. E.: Bluetongue virus in bovine semen: viral isolation. Am. J. vet. Res. 41: 439-442 (1980).

21. Brown, T. T., de Lahunta, A., Bistner, S. I., Scott, F. W. and McEntee, K.: Pathogenic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhea virus. Vet. Pathol. 11: 486-505 (1974).

22. Brown, T. T., de Lahunta, A., Scott, F. W., Kahrs, R. F., McEntee, K. and Gillespie, J. H.: Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus. II. Histopathology of cerebellar degeneration (hypoplasia) induced by the virus of bovine viral diarrhoea-mucosal disease. Cornell Vet. 63: 561-578 (1973).
23. Brown, T. T., Schultz, R.D., Duncan, J.R. and Bistner, S.I.: Serological response of the bovine fetus to bovine viral diarrhoea virus. Infect. Immun. 25: 93-97 (1979).
24. Buescher, E. L., Byrne, R. J., Clarke, G. C., Gould, D. J., Russell, P. K., Scheider, F. G. and Yuill, T. M.: Cache valley virus in the Del Mar Va Peninsula. I. Virologic and serologic evidence of infection. Am. J. trop. med. Hyg. 19:493-505 (1970).
25. Bulgin, M. S.: Reactions to vaccination for bovine virus diarrhoea in a beef herd. Modern vet. Pract. 609-610 (1985).

26. Bwangamoi, O.: Pathology of ovine foetus infection with bluetongue virus. Bull. Anim. health. prod. Afr. 26: 79-97 (1978)
27. Calisher, C. H., Francly, D. B. Smith, G. C., Muth, D. J., Lazwick, J. S., Karabatsos, N., Jakob, W. L. and Mclean, R. G.: Distribution of bunyamwera serogroup viruses in North America, 1956-1984. Am. J. trop. med Hyg. 35:429-443 (1986).
28. Campbell, C. H.: New vaccines: a bluetongue guard for livestock. Agr. Res. 33: 10-11 (1985).
29. Castrucci, G., Avellini, G., Cilli, V., Pardini, B., McKercher, D. G. and Valente, C.: A study of immunologic relationships among serologically heterologous strains of bovine viral diarrhoea virus by cross immunity tests. Cornell Vet. 65: 65-72 (1975).
30. Chhabra, A. D., Kornel, D., Majumdar, M. K. and Mallik, P. N.: Crooked calf syndrome among jersey calves. Indian vet. J. 61: 254 (1984).

31. Chung, S., Livingston, C. W., Edwards, J. F., Crandell, R. W., Shope, R., Shelton, M. J. and Collisson, E. W.: Evidence that cache valley virus induces congenital malformations in sheep. Vet. Microbiol. 21: 297-307 (1990).
32. Clarke, G. L. and Osburn, B. I.: Transmissible congenital demyelinating encephalopathy of lambs. Vet. Pathol. 15: 168-82 (1978).
33. Coetzer, J. A. W. and Barnard, B. J. H.: Hydrops amni in sheep associated with hydranencephaly and arthrogyrphosis with Wesselsbron disease and Rift Valley fever viruses as a etiological agents. Onderstepoort J. vet. Res. 44: 119-126 (1977).
34. Coetzer, J. A. W., Theodoridis, A., Herr, S. and Kritsinger, L.: Wesselsbron disease: a cause of congenital porencephaly and cerebellar hypoplasia in calves. Onderstepoort J. vet. Res. 46: 165-169 (1979).

35. Corapi, W. V., French, T. W. and Dubovi, E. J.: Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus. J. Virol. 63:3934-3943 (1989).
36. Coria, M.F. and McClurkin, A. W.: Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhea virus. J. Am. vet. med. Ass. 172: 449-451 (1978).
37. Coria, M. F., Schmerr, M. J. F., McClurkin, A. W. and Bolin, S. R.: Differentiation of cytophatic and noncytophatic isolates of bovine viral diarrhea virus by virus neutralization. Am. J. vet. Res. 45: 2129-2131 (1984).
38. Cosgriff, T. M., Morill, J. C., Jennings, G. B., Hodgson, L. A., Slayter, V., Gibbs, P. H. and Peters, C. J.: Hemostatic derangement produced by rift valley fever virus in rhesus monkeys. Rev. infect. Dis. 2:S807-S814 (1989).

39. Coverdale, O. R., Cybinski, D. H., St. George, T. D.:
Congenital abnormalities in calves associated with
Akabane virus and Aino virus. Aust. vet. J. 54: 151-152
(1978).
40. C.P.A.-Boletín. Comisión México-Americana para la
prevención de la Fiebre Aftosa. Dirección General de
Sanidad y Protección Agropecuaria y Forestal. No. 23.
Enero. 1987.
41. C.P.A.-Boletín.: La lengua azul. Encuestas
epizootiológicas en ovinos y bovinos efectuadas en el
Caribe, en Guyana y Surinam. Comisión México-Americana
para la prevención de la Fiebre Aftosa. Dirección
General de Sanidad y Protección Agropecuaria y
Forestal. No. 17. Marzo. 1984.
42. C.P.A.: Enfermedades exóticas de los animales, su
prevención, diagnóstico y control. Comisión México-
Americana para la prevención de la Fiebre Aftosa,
México, D.F., 1986.

43. Cutlip, R. C., McClurkin, A. W. and Coria, M. F.: Lesions in clinically healthy cattle persistently infected with the virus of bovine viral diarrhoea-glomerulonephritis and encephalitis. Am. J. vet. Res. 41: 1938-1941 (1980).
44. Dickinson, A. G. and Barlow, R. M.: The demonstration of the transmissibility of border disease of sheep. Vet. Rec. 81:114 (1967).
45. Doll, K.: Observations cliniques sur les infections persistantes a b.v.d. Rev. med. Vet. 140:699 (1989).
46. Done, J.T., Terlecki, S., Richardson, C., Harkness, J. W., Sands, J. J., Patterson, D. S. P., Sweasey, D., Shaw, I. G., Winkler, C. E. and Duffell, J.: Bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus: pathogenicity for the fetal calf following maternal infection. Vet. Rec. 106: 473-479 (1980).

47. Duffel, S. J. and Harkness, J. W.: Bovine virus diarrhoea-mucosal disease infection in cattle. Vet. Rec. 117: 240-145 (1985).
48. Durham, P. J. K. and Hassard, L. E.: An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to bovine viral diarrhoea virus. Vet. Microbiol. 22:1-10 (1990).
49. Edwards, J. F., Livingston, C. W., Chung, S. I. and Collisson, E. C.: Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero cache valley virus infection: Spontaneous disease. Vet. Pathol. 26:33-39 (1989).
50. Emau, P., Giri, S. N., Anderson, G. A., Stott, J. L. and Osburn, B. I.: Function of prostaglandins, thromboxane A₂, and histamine in hypersensitivity reaction to experimental bluetongue disease in calves. Am. J. vet. Res. 45: 1852-1857 (1984).
51. Erasmus, B. J.: Bluetongue in sheep and goats. Am. vet. J. 51: 165-170. (1975)

52. Erasmus, B. J.: The control of bluetongue in an enzootic situation. Aust. vet. J. 51: 209-210 (1975).
53. Erasmus, B. J.: The epizootiology of bluetongue: the african situation. Aust. vet. J. 51: 196-198 (1985).
54. Ernst, P. B. and Butler, D. G.: A bovine virus diarrhea calfhood vaccination trial in a persistently infected herd: effects on titres, health and growth. Can. J. Comp. Med. 47: 118-123 (1983).
55. Fernelius, A. L., Lambert, G. and Booth, G. D.: Bovine viral diarrhea virus-host cell interactions: serotypes and their relationship to biotypes by cross neutralization. Am. J. vet. Res. 32: 229-236 (1971).
56. Foster, N. M., Metcalf, H. E., Barber, T. L., Jones, R. H. and Luedke, A. J.: Bluetongue and epizootic hemorrhagic disease virus isolations from vertebrate and invertebrate hosts at a common geographic site. J. Am. vet. med. Ass. 176: 126-129 (1980).

57. Gardiner, A. C. and Barlow, R. M.: Experiments in Border disease. III. Some epidemiological considerations with reference to the experimental disease. J. comp. Path. 82:29-35 (1972).
58. Geering, W. A.: Control of bluetongue in an epizootic situation: australian plans. Aust. vet. J. 51: 220-224 (1975).
59. Ghalib, H. W., Schore, C. E. and Osburn, B. I.: Immune response of sheep to bluetongue virus: in vitro induced lymphocyte blastogenesis. Veterinary Immunology and Immunopathology. 10: 177-188 (1975).
60. Gibbs, E. P. J., Greiner, E. C., Alexander, F. C. M., King, T. H. and Roach, C. J.: Serological survey of ruminant livestock in some countries of the caribbean region and south america for antibody to bluetongue virus. Vet. Rec. 113: 446-448 (1983).

61. Gibbs, E. P. J., Lawman, M. J. P. and Herriman, K. A. J.: Preliminary observations on transplacental infection of bluetongue virus in sheep - a possible overwintering mechanism. Res. vet. Sci. 27:118-120 (1979).
62. Goldsmit, L., Barzilai, E. and Tadmor, A.: The comparative sensitivity of sheep and chicken embryos to bluetongue virus and observations on viraemia in experimentally infected sheep. Aust. vet. J. 51: 190-196 (1975).
63. Grahn, T. C., Fahning, M. L. and Zemjanis, R.: Nature of early reproductive failure caused by bovine viral diarrhoea virus. J. Am. vet. med. Ass. 185: 429-432 (1984).
64. Griner, L. A., McCrory, B. R., Foster, N. W. and Meyer, H.: Bluetongue associated with abnormalities in newborn lambs. J. Am. vet. med. Ass. 145: 1013-1019 (1964).
65. Hamilton, A. F. and Donnelly, W. J. C.: A new condition in lambs in Ireland. Vet. Rec. 86:581 (1970).

66. Harkness, J. W., King, A. A., Terlecki, B and Sands, J.
J.: Border disease of sheep: Isolation of the virus in
tissue culture and experimental reproduction of the
disease. Vet. Rec. 100:71-72 (1977).
67. Hartley, W. J., De Saram, W. G., Della-Porta, A. J.,
Snowdon, W. A. and Shepherd, N. C.: Pathology of
congenital bovine epizootic arthrogryposis and
hydranencephaly and its relationship to akabane virus.
Aust. vet. J. 53: 319-325 (1977).
68. Hartley, W. J. and Wanner, R. A.: Bovine congenital
arthrogryphosis in New South Wales. Aust. vet. J. 50:
185-188 (1974).
69. Hashiguchi, Y., Nanba, K. and Kumagai, T.: Congenital
abnormalities in newborn lambs following akabane virus
infection in pregnant ewes. Nat. Inst. anim. hith.
Quart. 19: 1-11 (1979).

70. Haynes, T. B., Harrold, S. and Schultz, R. D.: A seroepidemiologic survey of antibody to bluetongue virus in Alabama cattle. Cornell Vet. 72: 262-268 (1982).
71. Hourrigan, J. L. and Klingsporn, A. L.: Epizootiology of bluetongue: The situation in the United States of America. Aust. vet. J. 51: 203-208 (1975).
72. Huismans, H. and Bremer, C. W.: A comparison of an Australian bluetongue virus isolate (CSIRO 19) with other bluetongue virus serotypes by cross-hybridization and cross-immune precipitation. Onderstepoort J. vet. Res. 48: 59-67 (1981).
73. Hunt, A. R. and Calisher, C. H.: Relationships of bunyamwera group viruses by neutralization. Am. J. trop. med. Hyg. 28: 740-749 (1979).
74. Ikeda, S. and Yonoiyama, K.: Deformities of chick embryos in experimental akabane virus infection. Nat. Inst. anim. hith. Quart. 18: 89-96 (1978).

75. Inaba, Y.: Ibaraki disease and relationship to bluetongue. Aust. vet. J. 51: 178-185 (1975).
76. Inaba, Y., Kurogi, H. and Omori, T.: Akabane disease: epizootic abortion, premature birth, stillbirth and congenital arthrogryposis-hydranencephaly in cattle, sheep and goat caused by akabane virus. Aust. vet. J. 51: 584-585 (1975).
77. Inverso, M., Lukas, G. N. and Weidenbach, S. J.: Caprine bluetongue virus isolations. Am. J. vet. Res. 41: 277-278 (1980).
78. Jeffrey, M. and Hogg, R. A.: Concurrent bovine virus diarrhoea virus and Campylobacter fetus infection in an aborted bovine fetus. Vet. Rec. 122: 89-90 (1988).
79. Jeggo, M. H., Wardley, R. C. and Taylor, W. P.: Clinical and serological outcome following the simultaneous inoculation of three bluetongue virus types in to sheep. Res. Vet. Sci. 37: 368-370 (1984).

80. Johnson, D. W. and Muscoplat, C. C.: Immunologic abnormalities in calves with chronic bovine viral diarrhea. Am. J. vet. Res. 34: 1139-1141 (1973).
81. Johnson, J. C. and Rosenbusch, R. F.: Effect of host cell the in vitro characteristics expressed by two bovine viral diarrhea virus strains. Vet. Microbiol. 21:319-328 (1990).
82. Kahrs, R. F, Gibbs, E. P. J. and Larsen, R. E.: The search for viruses in bovine semen, a review. Theriogenology. 14: 151-165 (1980).
83. Kahrs, R. F, Scott, F. W. and de Lahunta, A.: Congenital cerebellar hypoplasia and ocular defects in calves following bovine viral diarrhea-mucosal disease infection in pregnant cattle. J. Am. vet. med' Ass. 156: 1443-1450 (1970).

84. Keeler, R. F., Shupe, J. L., Crowe, M. W., Olson, A. and Balls, L. D.: Nicotiana glauca-induced congenital deformities in calves: Clinical and pathologic aspects. Am. J. vet. Res. 42: 1231-1234 (1981).
85. Kendrick, J. W.: Bovine viral diarrhea-mucosal disease virus infection in pregnant cows. Am. J. vet. Res. 32: 533-544 (1971).
86. Kendrick, J. W. and Franti, C. W.: Bovine viral diarrhea: decay of colostrum conferred antibody in the calf. Am. J. vet. Res. 35: 589-591 (1974).
87. Kirkland, P. D., Barry, R. D., Harper, P. A. W. and Zelski, R. Z.: The development of akabane virus-induced congenital abnormalities in cattle. Vet. Rec. 122: 582-586 (1988).

88. Konno, S., Moriwaki, M., Nakagawa, M., Uchimura, M., Kamimiyata, M. and Tojinbara, K.: Congenital abnormality of calves with arthrogryposis and hydranencephaly in Japan in 1972-1973. Nat. Inst. anim. hth. Quart. 15: 52-53 (1975).
89. Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Satoda, K., Goto, Y., Omori, T. and Matumoto, M.: Congenital abnormalities in newborn calves after inoculation of pregnant cows with akabane virus. Infect. Immun. 17: 338-343 (1977).
90. Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Goto, Y., Satoda, K., Omori, T. and Atakeyama, H.: Development of inactivated vaccine for akabane disease. Nat. Inst. anim. hth. Quart. 18: 97-108 (1978).
91. Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Goto, Y. and Omori, T.: Experimental infection of pregnant goats with akabane virus. Nat. Inst. anim. hth. Quart. 17: 1-9 (1977).

92. Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Satoda, K. and Omori, T.: Experimental infection of calves with akabane viruses. Bull. Natl. inst. anim. hith. Q. No. 75. pp. 1-8 (in Japanese, English summary: Natl. Inst. anim. hith. Q. 17: 184 (1977)).
93. Kurogi, H., Inaba, Y., Takahashi, E., Sato, K., Akashi, H., Satoda, K. and Omori, T.: Pathogenicity of different strains of akabane virus for mice Natl. Inst. anim. hith. Q. 18: 1-7 (1978).
94. Lambert, G.: Bovine viral diarrhea: prophylaxis and postvaccinal reactions. J. Am. vet. med. Ass. 163: 874-876 (1973).
95. Lamontagne, L., Lafortune, P. and Fournel, M.: Modulation of the cellular immune responses to T-cell-dependent and T cell-independent antigens in lambs with induced bovine viral diarrhea virus infection. Am. J. vet. Res. 50: 1604-1608 (1989).

96. Larsson, B., Fossum, C. and Juntti, N.: In vitro production of antibodies to bovine virus diarrhoea virus by peripheral blood mononuclear cells from cattle immunized by infection. Vet. Microbiol. 22: 161-170 (1990).
97. Linthicum, K. J., Logan, T. M., Bailey, C. L., Dohm, D. J. and Moulton, J. R.: Transstadial and horizontal transmission of rift valley fever virus in Hyalomma truncatum. Am. J. trop. med. Hyg. 41: 491-496 (1989).
98. Lobmann, M., Charlier, P., Florent, G. and Zygraich, N.: Clinical evaluation of a temperature-sensitive bovine viral diarrhoea vaccine strain. Am. J. vet. Res. 45: 2498-2503 (1984).
99. Luedke, A. J., Jochim, M. M. and Jones, R. H.: Bluetongue in cattle: Effects of Culicoides variipennis-transmitted bluetongue virus on pregnant heifers and their calves. Am. J. vet. Res. 38: 1687-1695 (1977).

100. MacLachlan, N. J.: Bluetongue virus infection of the bovine fetus: pathology and antiviral response. Diss. Abst. Int. 44: 1373 (1983).
101. MacLachlan, N. J., Schore, C. E. and Osburn, B. I.: Antiviral responses of bluetongue virus-inoculated bovine fetuses and their dams. Am. J. vet. Res. 45: 1469-1473 (1984).
102. Malmquist, W. A.: Bovine viral diarrhea-mucosal disease: etiology, pathogenesis and applied immunity. J. Am. vet. med. Ass. 152: 763-768 (1968).
103. McClurkin, A. W., Coria, M. F. and Cultip, R. C.: Reproductive performance of apparently healthy cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus. J. Am. vet. med. Ass. 174: 1116-1119 (1979).
104. McClurkin, A. W., Littledike, E. T., Cultip, R. C., Frank, G. H., Coria, M. F. and Bolin, S. R.: Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhea virus. Can. J. comp. Med. 48: 156-161 (1984).

105. McConnell, S., Livingston, C., Calisher, C. H. and Crandell, R. A.: Isolations of cache valley virus in Texas, 1981. Vet. Microbiol. 13: 11-18 (1987).
106. McConnell, S., Martens, J. G., Miller, T. D. and Morrill, J. C.: Bluetongue in Texas caattles: a erological study. Southwest Vet. 35: 183-186 (1983).
107. McKercher, D. G., Saito, J. K., Crenshaw, L. and Bushnell, R. B.: Complications in cattle following vaccination with a combined bovine viral diarrhea-infectious bovine rhinotracheitis vaccine. J. Am. vet. med. Ass. 152: 1621-1624 (1968).
108. McPhee, D. A., Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J. and Jarret, R. G.: Teratogenicity of australian simbu serogroup and some other bunyaviridae viruses: the embryonated chicken egg as a model. Infect. Immun. 43: 413-420 (1984)

109. Meegan, J. M., Yedloutschnig, R. J., Peleg, B. A., Shy, J., Peters, C. J., Walker, J. S. and Shope, R. E.: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to rift valley fever virus in ovine and bovine sera. Am. J. vet. Res. 48: 1138-1141 (1987).
110. Menanteau-Horta, A. M., Ames, T. R., Johnson, D. W. and Meiske, J. C.: Effect of maternal antibody upon vaccination with infectious bovine rhinotracheitis and bovine virus diarrhea vaccines. Can. J. comp. Med. 49: 10-14 (1985).
111. Méndez, C. O.: Revisión bibliográfica de los defectos teratogénicos en bovinos. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. México, D.F., 1982.
112. Metcalf, H. E., Pearson, J. E. and Klingsporn, A. L.: Bluetongue in cattle: a serologic survey of laughter cattle in the United States. Am. J. vet. Res. 42: 1057-1061 (1981).

113. Miah, A. H. and Spradbrow, P. B.: The growth of akabane virus in chicken embryos. Res. vet. Sci. 25: 253-254 (1978).
114. Mims, C. A.: Pathogenesis of viral infections of the foetus. Prog. Med. Virol. 10: 194-237 (1968).
115. Mohanty, S. B. y Dutta, S. K.: Virología veterinaria. 1a. ed. Interamericana, México, D. F. 1984.
116. Morrill, J. C., Jennings, G. B., Cosgriff, T. M., Gibbs, P. H. and Peters, C. J.: Prevention of rift valley fever in rhesus monkeys with interferon- α . Rev. infect. Dis. 2: 6815-6825 (1989).
117. Moore, L. K.: Embriología clínica. 2a. ed. Interamericana, México, D. F. 1979.
118. Msolla, P., Binclair, J. A. and Nettleton, P.: Prevalence of antibodies to bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus in Tanzanian cattle. Trop. anim. hith. Prod. 20: 114-116 (1988).

119. Murray, M. D.: Potential vectors of bluetongue in Australia. Aust. vet. J. 51: 216-220 (1975).
120. Muscoplat, C. C., Johnson, D.W. and Teuscher, E.: Surface immunoglobulin of circulating lymphocytes in chronic bovine diarrhea abnormalities in cell populations and cell function. Am. J. vet. Res. 34: 1101-1104 (1973).
121. Narita, M., Inui, S. and Hashiguchi, Y.: The pathogenesis of congenital encephalopathies in sheep experimentally induced by akabane virus. J. comp. Pathol. 89: 229-240 (1979).
122. Nawrot, P.S., Howell, W.E. and Leipold, H.W.: Arthrogryposis: an inherited defect in newborn calves. Aust. vet. J. 56: 359-364 (1980).
123. Nevin, N. C.: Prevention and avoidance of congenital malformations. Phil. trans. r. soc. Lond. B. 319: 309-314 (1988).

124. Nicolson, T. B., Nettleton, P. F., Spence, J. A. and Calder, K. H.: High incidence of abortions and congenital deformities of unknown aetiology in a beef herd. Vet. Rec. 116: 281-284 (1985).
125. Nobel, T. A., Klopfer, U. and Neumann, F.: Pathology of an arthrogryposis-hydranencephaly syndrome in domestic ruminants in Israel 1969/70. Refuah. Vet. 28: 144-151 (1971).
126. Nuttall, P. A., Stott, E. J. and Thomas, L. H.: Experimental infection of calves two strains of bovine virus diarrhoea virus: virus recovery and clinical reactions. Res. vet. Sci. 28: 91-95 (1980).
127. Osburn, B. I., Clarke, G. L., Stewart, W. C. and Sawyer, M.: Border disease-like syndrome in lambs: antibodies to hog cholera and bovine viral diarrhoea viruses. J. Am. vet. med. Ass. 163: 1165-1167 (1973).

128. Osburn, B. I., Crenshaw, G. L. and Jackson, T. A.:
Unthriftiness, hairy fleece, and tremors in newborn
lambs. J. Am. vet. med. Ass. 160: 442-445 (1972).
129. Osburn, B. I., McGowan, B., Heron, B., Loomis, E.,
Bushnell, R., Stott, J. and Utterback, W.:
Epizootiologic study of bluetongue: virologic and
serologic results. Am. J. vet. Res. 42: 884-887 (1981).
130. Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J. and McPhee, D. A.:
Isolation of bluetongue virus serotype 20 from the
semen of an experimentally-infected bull. Aust. vet. J.
57: 252-253 (1981)
131. Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J., O'Halloran, M. L.,
Snowdon, W. A., Fahey, K. J. and Standfast, H. A.:
Akabane virus infection in the pregnant ewe. 1 .Growth
of virus in the foetus and the development of the
foetal immune response. Vet. Microb. 6: 197-207 (1981).

132. Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J. and Snowdon, W. A.: Akabane virus infection in the pregnant ewe. 2. Pathology of the foetus. Vet. Microb. 6: 209-224 (1981).
133. Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J. and Snowdon, W. A.: Developmental disorders of the fetus in some arthropod-borne virus infections. Am. J. trop. med. Hyg., 30: 660-673 (1981).
134. Parsonson, I. M., Della-Porta, A. J. Snowdon, W. A. and Murray, M. D. : Congenital abnormalities in foetal lambs after inoculation of pregnant ewes with akabane virus. Aust. vet. J. 51: 585-586 (1975).
135. Peters, C. J, Liu, C. T., Anderson, G. W., Morill, J. C. and Jahrling, P. B.: Pathogenesis of viral hemorrhagic fevers: Rift Valley fever and Lassa fever contrasted. Rev. infect. Dis. 2: 8743-8749 (1989).

136. Plant, J. W., Littlejohns, I. R., Gardiner, A. C., Vantsis, J. T. and Huck, R. A.: Immunological relationship between border disease, mucosal disease and swine fever. Vet. Rec. 92: 455 (1973).
137. Potgieter, L. N. D., McCracken, M. D., Hopkins, F. M. and Walker, R. D.: Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. Am. J. vet. Res. 45: 687-690 (1984).
138. Potgieter, L. N. D., McCracken, M. D., Hopkins, F. M. and Guy, J. S.: Comparison of the pneumopathogenicity of two strains of bovine viral diarrhoea virus. Am. J. vet. Res. 46: 151-153 (1985).
139. Potgieter, L. N. D., McCracken, M. D., Hopkins, F. M., Walker, R. D. and Guy, J. S.: Experimental production of bovine respiratory tract disease with bovine viral diarrhoea virus. Am. J. vet. Res. 45: 1582-1585 (1984).

140. Potter, M. L., Corstvet, R. E., Looney, C. R., Fulton, R. W., Archbald, L. F. and Godke, R. A.: Evaluation of bovine viral diarrhoea virus uptake by preimplantation embryos. Am. J. vet. Res. 45: 1778-1780 (1984).
141. Potts, B. J., Johnson, K. P. and Osburn, B. I.: Border disease: tissue culture studies of the virus in sheep. Am. J. vet. Res. 43: 1460-1463 (1982).
142. Priester, W. A., Glass, A. G. and Waggoner, N. S.: Congenital defects in domesticated animals: general considerations. Am. J. vet. Res. 31: 1871-1879 (1970).
143. Pritchard, W. R., Taylor, D. B., Moses, H. E. and Doyle, L. P.: A transmissible disease affecting the mucosae of cattle. J. Am. vet. med. Ass. 128: 1-5 (1956).
144. Purdy, M. Petre, J. and Roy, P.: Cloning of the bluetongue virus L3 gene. J. Virol. 51: 754-759 (1984).

145. Radostits, O. M. and Littlejohns, I. R.: New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of diseases caused by the bovine viral diarrhea virus. Can. vet. J. **29**: 513-528 (1988).
146. Reggiardo, C. and Kaerberle M. L.: Detection of bacteremia in cattle inoculated with bovine viral diarrhea virus. Am. J. vet. Res. **42**: 218-221 (1981).
147. Richards, W. P., Crenshaw, G. L. and Bushnell, R. B.: Hydranencephaly of calves associated with natural bluetongue virus infection. Cornell Vet. **61**: 336-348 (1971).
148. Rinaldo, C. R., Isackson, D. W., Overall, J. C., Glasgow, L. A., Brown, T. T., Bistner, S. I., Gillespie, J. H. and Scott, F. W.: Fetal and adult bovine interferon production during bovine viral diarrhea virus infection. Infect. Immun. **14**: 660-666 (1976).

149. Rosner, S. F.: Complications following vaccination of cattle against infectious bovine rhinotracheitis, bovine viral diarrhoea-mucosal disease, and parainfluenza type 3. J. Am. vet. med. Ass. 152: 898-902 (1968).
150. Schmidt, R. E. and Panciera, R. J.: Cerebellar malformation in fetal lambs from bluetongue-enzootic flock. J. Am. vet. med. Ass. 162: 567-568 (1973).
151. Schultz, R. D.: Developmental aspects of the fetal bovine immune response: A review. Cornell Vet. 63: 507-535 (1973)
152. Scott, F. W., Kahrs, R. F., de Lahunta, A., Brown, T. T., McEntee, K. and Gillespie, J. H.: Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus. I. Cerebellar degeneration (hypoplasia), ocular lesions and fetal mummification following experimental infection with bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus. Cornell Vet. 63: 536-560 (1973).

153. Sellers, R. F.: Bluetongue in Cyprus, Aust. vet. J. 51: 198-203 (1975).
154. Shepherd, N. C., Gee, C. D., Jessep, T., Timmins, G., Carroll, S. N. and Bonner, R. B.: Congenital bovine epizootic arthrogryposis and hydranencephaly. Aust. vet. J. 54: 171-177 (1978).
155. Shimizu, M., Watanabe, H., Satou, K. and Murakami, S.: Antigenic diversity of bovine viral diarrhoea-mucosal disease (BVD-MD) viruses recently isolated from persistently infected cattle and mucosal disease, and serologic survey on bovine sera using antigenically different BVD-MD viruses. Jap. J. vet. Sci. 51: 1115-1122 (1989).
156. Shultz, G. and DeLay, P. D.: Losses in newborn lambs associated with bluetongue vaccination of pregnant ewes. J. Am. vet. med. Ass. 127: 224-226 (1955).
157. Shupe, J. L., Binns, W., James, L. F. and Keeler, R. F.: Lupine, a cause of crooked calf disease. J. Am. vet. med. Ass. 151: 198-203 (1967).

158. Shupe, J. L., James, L. F. and Binns, W.: Observations on crooked calf disease. J. Am. vet. med. Ass. 151: 191-197 (1967).
159. Singh, E. L., Eaglesome, M. D., Thomas, F. C., Papp-Vid, G. and Hare, W. C. D.: Embryo transfer as a means of controlling the transmission of viral infections. I. The in vitro exposure of preimplantation bovine embryos to akabane, bluetongue and bovine viral diarrhoea viruses. Theriogenology. 17: 437-444 (1982).
160. Ssentongo, Y. K., Johnson, R. H. and Smith, J. R.: Association of bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus with ovaritis in cattle. Aust. vet. J. 56: 272-273 (1980).
161. Straver, P. J., Journée, D. H. L. and Binkhorst, G. J.: Neurological disorders, virus persistence and hypomyelination in calves due to intrauterine infections with bovine virus diarrhoea virus. II. Virology and epizootiology. Vet. Q. 5: 156-164 (1983).

162. Talens, L. T., Beckenhauer, W. H., Thurber, E. T., Cooley, A. J. and Schultz, R. D.: Efficacy of viral components of a nonabortigenic combination vaccine for prevention of respiratory and reproductive system diseases in cattle. J. Am. vet. med. Ass. 194: 1273-1280 (1989).
163. Teclaw, R. F., McConnell, S., Wagner, G. G., Romo, S. and Garcia, Z.: Serologic study of the incidence and prevalence of bluetongue infections in cattle in the Mexican States of Nuevo Leon, Tamaulipas, Coahuila and Sn. Luis Potosi. Prev. vet. Med. 3: 437-443 (1985).
164. Tizard, I.: Veterinary Immunology, 3a. ed. Sawnders Co. Philadelphia. 1987.
165. Trevor, R. A.: The causative agent of bvd: its epidemiology and pathogenesis. Vet. Med. 847-869 (1986).

166. Turell, M. J. and Perkins, P. V.: Transmission of Rift Valley fever virus by the sand fly, Phlebotomus duboscqi (Diptera: Psychodidae). Am. J. trop. med. Hyg. 42: 185-188 (1990).
167. Tyler, D. E. and Ramsey, F. K.: Comparative pathologic, immunologic, and clinical responses produced by selected agents of the bovine mucosal disease-virus diarrhea complex. Am. J. vet. Res. 26: 903-913 (1965).
168. Vantsis, J. T., Barlow, R. M., Gardiner, A. C. and Linklater, K. A.: The effects of challenge with homologous and heterologous strains of border disease virus on ewes with previous experience of the disease. J. comp Path. 90: 39-45 (1980).
169. Vantsis, J. T., Linklater, K. A., Rennie, J. C. and Barlow, R. M.: Experimental challenge infection of ewes following a field outbreak of Border disease. J. comp. Path. 89: 331-339 (1979).

170. Vantsis, J. T., Barlow, R. M., Fraser, J., Rennie, J. C. and Mould, D. L.: Experiments in Border disease. VIII. Propagation and properties of a cytopathic virus. J. comp. Path. 86: 111-120 (1976).
171. Ward, G. M., Roberts, B. J., McEntee, K. and Gillespie, J. H.: A study of experimentally induced bovine viral diarrhea-mucosal disease in pregnant cows and their progeny. Cornell Vet. 59: 525-538 (1969).
172. Wayne, R. A. and Carter, G. R.: Essentials of veterinary virology. Michigan State University Press. United States of America. 1981.
173. Whitmore, H. L., Zemjanis, R. and Olson, J.: Effect of bovine viral diarrhea virus on conception in cattle. J. Am. vet. med. Ass. 178: 1065-1067 (1981).
174. Wilk, A. L., Greenberg, J. H., Horigan, E. A., Pratt, R. M. and Martin, G. R.: Detection of teratogenic compounds using differentiating embryonic cells in culture. In Vitro. 16: 269-276 (1980).

175. Woldshiwet, Z. and Sharma, R.: Alterations in lymphocyte subpopulations in peripheral blood of sheep persistently infected with border disease virus. Vet. Microb. 22: 153-160 (1990).
176. Woods, G. T., Mansfield, M. E., Cmarik, G. and Krone, J.: Effects of bovine viral diarrhea and parainfluenza-3 virus vaccines development of respiratory tract disease in calves. J. Am. vet. med. Ass. 163: 742-744 (1963)
177. Yonguc, A. D., Taylor, W. P., Csontos, L. and Worrall, E.: Bluetongue in western Turkey. Vet. Rec. 111: 144-146 (1982).