



**CENTRO  
MEDICO  
VETERINARIO  
DE COLONIA**

**INIA**

**LA ESTANZUELA  
INSTITUTO  
NACIONAL DE  
INVESTIGACION  
AGROPECUARIA**



**COLAVECO  
COOPERATIVA  
LABORATORIO  
VETERINARIO  
DE COLONIA**

**LE  
612.6  
JORp  
1997**



**INTENDENCIA  
DE COLONIA**

**LMC**

**SECRETARIA DE EXTENSION Y DESARROLLO**

# **JORNADAS DE PATOLOGIA REPRODUCTIVA EN BOVINOS**



**25-26 JULIO 1997  
HOTEL NIRVANA  
COLONIA SUIZA**

## DIARREA BOVINA VIRAL/ ENFERMEDAD DE MUCOSAS

*Dr. Steven Edwards,  
Central Veterinary Laboratory, Weybridge, Gran Bretaña.*

### **Etiología**

El virus de la Diarrea Bovina Viral (BVD) integra el genero Pestivirus, y está estrechamente relacionado con el virus de Border Disease de ovinos y el virus de peste porcina de porcinos. En este momento se clasifican como Flaviviridae, pero son distintos del resto de ese grupo.

El virus de BVD es un pequeño virus envuelto, ARN monocatenario (+), de aproximadamente 45-60 nm. Es sensible a solventes orgánicos. Crece en la mayoría de los cultivos de células bovinas. Algunas cepas crecen en células ovinas o porcinas. Hay cepas que producen un efecto citopatogénico en el cultivo de células, pero muchas son non-citopatogénico y requieren un marcador para indicar crecimiento.

Muchos cultivos de células están contaminados con virus de BVD y también está presente en un porcentaje alto de los lotes de suero bovino fetal que se usa en los medios de cultivo. Por lo tanto, se debe tener cuidado con el sistema de cultivo de este grupo de virus.

No existen serotipos definidos, pero hay un rango amplio de variación antigénica dentro de los aislados de BVD, que coincide en parte con los virus de peste porcina y Border Disease. Se identificó un grupo antigenicamente distinto del virus BVD, que se llama provisionalmente "tipo II".

### **Síntomas clínicos y patológicos.**

El virus causa dos síndromes distintos, uno asociado con la infección aguda y el otro con la infección persistente.

Diarrea bovina viral puede ocurrir en ganado susceptible de todas las edades, pero es más común en terneros destetados de menos de un año. Ocurre en forma epidémica, con alta morbilidad y baja mortandad. Muchas veces, los brotes son leves o subclínicos. Los terneros sufren una viremia pasajera y seroconvierten. El cuadro clínico incluye las siguientes síntomas: pirexia, depresión, inapetencia, salivación, corrimiento nasal, úlceras en la boca, diarrea, y (en animales adultos) una merma de producción y posiblemente aborto. Hay leucopenia pasajera asociada con inmunosupresión, que puede causar infecciones por oportunistas, especialmente en el tracto respiratorio.

Rara vez aparece una forma muy aguda de BVD. Los animales afectados muestran trombocitopenia y lesiones hemorrágicas. Algunos investigadores asocian esta forma con el virus "tipo II", pero esto queda lejos de estar firmemente establecido. La mortandad de esta forma puede ser relativamente alta.

Vacas preñadas pueden sufrir las peores consecuencias por BVD agudo. El virus pasa con facilidad por la placenta. Puede causar mortandad embrionaria y una vuelta al celo, mortandad fetal, momificación y nacimiento de terneros muertos. Dependiendo de la etapa del desarrollo fetal, fetos que nacen vivos pueden tener defectos congénitos, incluyendo daño al sistema nervioso central. En los dos últimos tercios de la gestación, el feto es inmunocompetente y nace seropositivo.

Por otro lado, los fetos hasta 120 días se ponen inmunotolerantes al virus de BVD. Nunca hacen una inmunorespuesta y permanecen infectados (PI) con el virus. Muchos de los animales PI parecen clínicamente normal, pero son la mayor fuente de infección para otros animales.

La enfermedad de mucosas es una condición esporádica, generalmente encontrado en animales entre 6 y 24 meses de edad. Puede ser agudo o crónico, es severo y progresivo y casi siempre fatal. Virus de BVD se aísla durante todo el período de la enfermedad y de la autopsia de casi todos los tejidos. Típicamente, los animales permanecen seronegativos.

El cuadro clínico es el siguiente: pirexia, depresión, anorexia, salivación, corrimiento nasal y ocular, diarrea profusa, deshidratación y emaciación. Las úlceras en boca son características. Se encuentran en la lengua, encía y paladar, y alrededor de las pezuñas, causando animales rengos. En la autopsia se ve que la ulceración frecuentemente se extiende a todo el tracto alimentario.

La patogénesis de la enfermedad de mucosas es compleja y se entiende parcialmente. Solo puede ocurrir en animales PI. Parece que el virus de animales PI es non-citopatogénico (ncp), y estos animales permanecen sanos (aunque a veces con poco desarrollo), hasta el momento que se infectan con una cepa citopatogénica (cp) estrechamente relacionada. En este momento desarrollan la enfermedad de mucosas. Se piensa que el virus citopatogénico surge en el hospedero PI por modificación genética del virus mismo. Un virus exógeno no inducirá enfermedad de mucosas en animales PI si no es antigénicamente "homólogo" con el virus persistente.

Los factores que inician la transición de un virus persistente non-patogénico a la forma citopatogénica no están bien definidos. Se identificaron diferencias moleculares entre parejas cp/ncp, tanto al nivel de genoma (inserciones, deleciones, o duplicaciones asociadas con el gen NS2-3), como en la expresión proteica (virus cp produce proteína soluble NS3 80kDa, y el virus ncp solo produce proteína NS2-3 125kDa). La patología de la enfermedad de mucosas parece estar relacionada con el agotamiento de los tejidos linfoides conectados con el biotipo cp.

### **Diagnóstico del laboratorio**

Análisis virológicos son fundamentales para confirmar el diagnóstico. En ganado PI, el virus está presente en títulos altos en la sangre.

Generalmente, suero y sangre con heparina/EDTA son suficientes para rastrear animales sanos para la detección de portadores virémicos, o en el caso de enfermedad de mucosas. En el caso de una autopsia, se debe sacar un rango de muestras, incluyendo tejido linfóide y glandular. Sueros pareados de la enfermedad aguda y del animal convaleciente son recomendables para la detección de casos de BVD agudo.

#### *1. Detección del antígeno.*

Imunofluorescencia directa en secciones "cryostat" es útil en el caso de enfermedad de mucosas, porque se encuentra antígeno en casi todos los tejidos, incluyendo el tracto alimentario, tejido linfóico y material glandular, como son las glándulas salivares o la tiroides. Es importante que la interpretación se haga por personal capacitado. Fluorescencia de BVD es difusa, muchas veces débil, y se encuentra solamente en el citoplasma.

Ahora existen kits ELISA comerciales para la detección de antígeno de BVD en sangre, generalmente usando extracto de leucocitos. Este método tiene una sensibilidad similar al aislamiento del virus de la sangre, y por lo tanto es muy útil para rastrear el rodeo por la presencia de animales PI.

#### *2. Aislamiento del virus.*

Se inoculan cultivos de células bovinas del riñón o de testículo con suspensiones de tejido, buffy coats o muestras frescas de suero, se incuban durante 4 días, y se hace la prueba de inmunofluorescencia directa para detectar la presencia de BVD. Los conjugados usados deben ser específicos y tener un título alto. El uso de conjugados de peroradas se están incrementando como una alternativa a la fluorescencia. En el caso de una sospecha de enfermedad de mucosas, las lesiones del intestino o de los ganglios mesentéricos son la fuente de virus citopatogénico más probable, mientras sangre, tejido respiratorio y otros tejidos pueden dar solamente la cepa persistente non-citopatogénica.

Para rastrear una gran cantidad de sueros para detectar animales PI, se pueden inocular las muestras en una placa "microtitre" juntos con la suspensión de las células. Las monocapas resultantes se tiñen con inmunoperoxidasa luego de una incubación de 3-4 días.

### *3. Serología.*

La prueba de neutralización entre virus y suero, usando una cepa reconocida citopatogénica, es fácil de montar y ha sido muy utilizada. Ahora el método de ELISA está bien comprobado, y probablemente es el método más útil para el diagnóstico de rutina. Se puede usar la prueba de geldifusión en agar cuando no existe una infraestructura de laboratorio para ELISA, pero esta prueba es relativamente insensible. La inmunofluorescencia indirecta también se puede usar para la detección de anticuerpos.

## **Epidemiología**

BVD se encuentra en todos los países y tiene una prevalencia alta. Aproximadamente el 70 % de animales y el 90 % de rodeos muestra evidencia serológica de contacto con el virus.

La fuente más importante del virus son los animales PI, que excretan virus en secreciones nasales, oculares y otras secreciones externas. Toros PI tienen semen infectado. El concepto del ciclo doble de la infección prenatal y post natal es importante. Muchos factores pueden influir el equilibrio dentro de estos ciclos y su interrelación. Infección cruzada con otros especies de rumiantes (ovinos, ciervos) puede ocurrir. La transmisión mecánica, por ej. por agujas o insectos, se debe considerar como una posibilidad.

## **Control**

Control obligatorio no se intentó hasta los años 90. Ahora existen programas de erradicación en progreso en varios países escandinavos, aunque en el resto del mundo BVD sigue como una enfermedad endémica controlada (o no) por vacunación. Económicamente, la infección prenatal causa aproximadamente el 80 % de las pérdidas por BVD (debido a las pérdidas reproductivas, más la enfermedad de mucosas). Por lo tanto el objetivo del control debe ser la eliminación de infecciones prenatales, y, en lo posible, reducir el impacto de infecciones postnatales. Es fundamental prevenir infección relacionada con la práctica de la reproducción artificial (IA, transferencia de embriones, fertilización in vitro), donde es importante no solo considerar los animales (donadores y receptores), pero también los materiales de origen bovino usado en las técnicas (suero fetal, células bovinas).

Hay tres estrategias de control que se pueden usar en función de las circunstancias. Un análisis de los costos y los beneficios es fundamental.

### *1. Inactividad estratégica.*

En muchos sistemas de producción animal el hospedero y el virus llegan a un equilibrio ecológico, en lo cual las pérdidas económicas de BVD son pequeñas.

Existe el peligro que no se noten las pérdidas escondidas, que no se puedan atribuir directamente al virus, especialmente pérdidas reproductivas.

### *2. Análisis de sangre y descarte.*

El objetivo es eliminar todos los animales PI del rodeo. Teóricamente, esto llegaría a la eliminación del virus del rodeo, siempre y cuando, todas las demás fuentes se consideren y se controlen. Existe el peligro que disminuya la inmunidad, y cuando entra virus, los resultados podrían ser devastadores.

### 3. Vacunación.

En forma ideal, se combinaría con método 2. La falta de vacunas de eficacia comprobada en muchos países es el mayor limitante del método. Vacunas vivas pueden pasar por la placenta e iniciar infección persistente. También pueden causar enfermedad de mucosas si se administran a animales PI. Vacunas inactivadas son más seguras, pero pueden ser insuficientemente inmunogénicas. La vacuna debe ser capaz de inmunizar vaquillonas al entore en forma suficiente para prevenir infección con el virus salvaje, que puede pasar por la placenta después del entore. La extensión de la inmunización cruzada con otras cepas heterólogas, especialmente del tipo II, está insuficientemente definido.

### **Bibliografía**

1. Bovine Virus Diarrhoea. A special edition of *Revue Scientifique et technique*. (Vol 9, N°1), Office international des Epizooties, Paris, March 1990. Edited by J. Brownlie and MC Clarke.
  2. Ruminant Pestivirus Infections. Liess B & others, 1991, *Archives of Virology*, Supplementum 3. Proceedings of a symposium on this topic.
  3. Second Symposium on Pestiviruses. Edwards S, 1993. Fondation Marcel Merieux, Lyon, France, ISBN 2-84039-020-5. Follows on and updates item 2.
  4. Third Symposium on Pestiviruses. IN PRESS. European Society for Veterinary Virology, Lelystad, Netherlands, 1996. ISBN xxxxx. Follows on and updates item 3.
- Bovine Virus Diarrhoea.** Baker, J.C. & Houe, H. 1995. *Veterinary Clinics of North America* 11 393-640. A comprehensive review of all aspects of BVD infection. Recommended.