

Virus de leucosis bovina: un enemigo silencioso

Bibiana Benavides Benavides¹, Laura María Laverde Trujillo².

■ Resumen

La Leucosis Viral Bovina (VLB) es una enfermedad de carácter enzoótico y alta transmisibilidad, causada por un virus de la familia retroviridae que afecta a bovinos de todas las edades y genera un alto impacto económico especialmente en la ganadería de leche, por los altos costos en tratamientos sintomáticos, muertes prematuras y reemplazo de animales enfermos (Muñoz y Posso, 2008), disminución de la producción láctea y las restricciones de importación y exportación impuestas por algunos países (Muñoz y Posso, 2008; Ott, Johnson y Wells, 2003). En Colombia fue reportada por primera vez hace más de medio siglo (Mariño, 1984), y aún no se han establecido políticas sanitarias para su prevención, control y erradicación, y a la fecha no es de declaración obligatoria ante entidades competentes en temas de sanidad animal; para su detección se usan pruebas serológicas como son la inmunodifusión en agar (IDGA), técnica de inmunoensayo (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) entre otras.

Palabras clave: leucosis viral bovina, linfocitosis, linfosarcoma, vacas de leche.

Bovine leukosis virus: A silent enemy

■ Abstract

Viral bovine leukosis is an enzootic disease with a high transmissibility and caused by a virus from the retroviridae family. It affects bovine cattle of any age and causes a high economic impact, especially in dairy herds, due to the high cost of the treatment of the symptoms, premature deaths and the replacement of sick animals (Muñoz, Posso, Muñoz, 2008), reduction of milk production and international trade restrictions (Muñoz et al., 2008; Ott, Johnson, Wells, 2003). In Colombia, it was reported for the first time more than 50 years ago (Mariño, 1984) and sanitary policies have not been yet established to prevent, control and eradicate it. At the moment, it is not mandatory to declare it to the animal sanity authorities. Serologic tests, such as AGID, ELISA and polymerase chain reaction, are used to detect it.

¹ Médica Veterinaria. Magister en Ciencias. Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Pecuarias.

² Médica Veterinaria. Magister en Ciencias. Corporación Universitaria Lasallista. Grupo de Investigación en Medicina Veterinaria GIVET

Correspondencia: bibibenavides@gmail.com

Artículo recibido: 15/11/2011; Artículo aprobado: 14/03/2012.



Key words: Bovine viral leukosis, lymphocytosis, lymphosarcoma, dairy herds.

Virus de leucosis bovina: um inimigo silencioso

■ Resumen

A leucosis viral bovina (VLB) é uma doença de caráter enzoótico e alta transmissão, causada por um vírus da família retroviridae que afeta a bovinos de todas as idades e gera um alto impacto econômico especialmente na pecuária de leite, pelos altos custos em tratamentos sintomáticos, mortes prematuras e substituição de animais enfermos (Muñoz, Posso, Muñoz, 2008), diminuição da produção láctea e as restrições de importação e exportação impostas por alguns países (Muñoz et al., 2008; Ott, Johnson, Wells, 2003). Na Colômbia foi reportada pela primeira vez faz mais de meio século (Mariño, 1984), e ainda não se estabeleceram políticas sanitárias para sua prevenção, controle e erradicação, e à data não é de declaração obrigatória ante entidades competentes em temas de previdência animal; para sua detecção se usam provas serológicas como são a inmunodifusão em agar (IDGA), técnica de inmunoensaio (ELISA) e reação em corrente da polimerase (PCR) entre outras.

Palavras importantes: leucosis viral bovina, linfocitosis, linfossarcoma, vacas leiteiras.

■ Introducción

El virus de leucosis bovina (VLB) es un retrovirus que afecta el tejido linfoide de los individuos causando linfocitosis, linfoma maligno y linfosarcoma (Burny, Bruck, y Cleuter, 1985). Esta enfermedad tiene amplia distribución en

el mundo, y genera un alto impacto económico en la ganadería especialmente en lecherías, en las cuales hay mayor incidencia debido a las prácticas de manejo y al tiempo de permanencia del animal en el predio (Miller y Van Deer Maaten, 1982).

Las formas reportadas de la enfermedad son: leucosis enzoótica bovina, leucosis enzoótica bovina con linfocitosis persistente y leucosis enzoótica bovina con tumores que es la forma común en animales adultos (Radostits, Gay, Blood, y Hinchcliff, 2000).

El VLB se transmite horizontalmente a través de linfocitos infectados (Johnson y Kaneene, 1991) y puede haber transmisión de madre a hijo durante la gestación o en el posparto (Nagy, Tyler y Kleiboeker, 2007). La forma más común de transmisión es por vía iatrogénica a través de prácticas grupales de manejo en pobres condiciones de higiene (Radostits, Gay, Blood, et al. 2006; Divers, Bartholomew, Galligan y Little, 1995). La transmisión puede ser más efectiva cuando el bovino infectante presenta linfocitosis persistente (LP) porque tienen un mayor porcentaje de linfocitos infectados en relación con los animales aleucémicos (Mirsky, Olmstead, y Lewin, 1996).

En Colombia, la LVB se identificó por primera vez en 1957 a partir de casos clínicos y de necropsias de animales que llegaron a centros veterinarios de diagnóstico (Mariño, 1984). Hoy en día no solo continúa produciendo patologías en los bovinos, sino que, además existen estudios del potencial zoonótico de la LVB relacionándose con cáncer de seno en humanos (Ochoa, Uribe y Gutiérrez, 2005).

■ Virus de Leucosis Bovina (VLB)

El virus de leucosis bovina es un virus del género Deltavirus, de la familia Retroviridae; su estructura viral, consiste en los genes gag, pol,

env y prt, y posee una envoltura con proteínas y glicoproteínas (GP) que determinan el grado de infección. Estas proteínas se adhieren a la membrana celular del huésped y el virus se integra al genoma como provirus (Zhao y Buehring, 2007). Por su similitud estructural y genética con el virus humano T linfotrófico tipo I y II (HTLV-I y II), representa un modelo de investigación para la etiopatogénesis de leucemia en humanos (Sagata, Yasunaga, Ttsuzuku-kawamura, Ohishi, Ogawa y Ikawa, 1985). El VLB se integra al ADN de los linfocitos B y puede producir una expansión policlonal de células B que se manifiesta como aumento de linfocitos B en sangre circulante (LP) y una expansión monoclonal que lleva a una acumulación en el tejido linfóide de los bovinos (linfosarcoma) (Brunner, Lein y Dubovi, 1997; Florins, Boxus, Vandermeers, Verlaeten, Bouzar, Defoiche, et.al, 2008).

■ Patogénesis

Las células blanco del VLB son los linfocitos B,

generando una infección persistente mediante la integración proviral al ADN celular del huésped. La infección se asocia con proliferación linfocítica no neoplásica, neoplasia linfóide y mielopatías progresivas. También puede afectar células como los linfocitos T y monocitos, pero en menor grado (Juliarena, Gutiérrez y Ceriani, 2007).

La patogénesis del VLB es variable y depende de las diferencias en la relación virus-hospedero que incluye el número de células infectadas o número de copias del provirus integradas a las células infectadas, a la expresión de los antígenos virales, la inducción de respuesta inmune antiviral y la proliferación policlonal (VLB) o monoclonal (SPC) de linfocitos (Cockerell y Rovnak, 1988).

Con la exposición al virus, el animal puede responder de las siguientes formas: sin desarrollo de infección por probable resistencia genética, desarrollando la infección con niveles de anticuerpos detectables, desarrollando la infección con LP y como animales infectados que desarrollan linfosarcoma (figura 1) (Johnson y Kaneene, 1992).

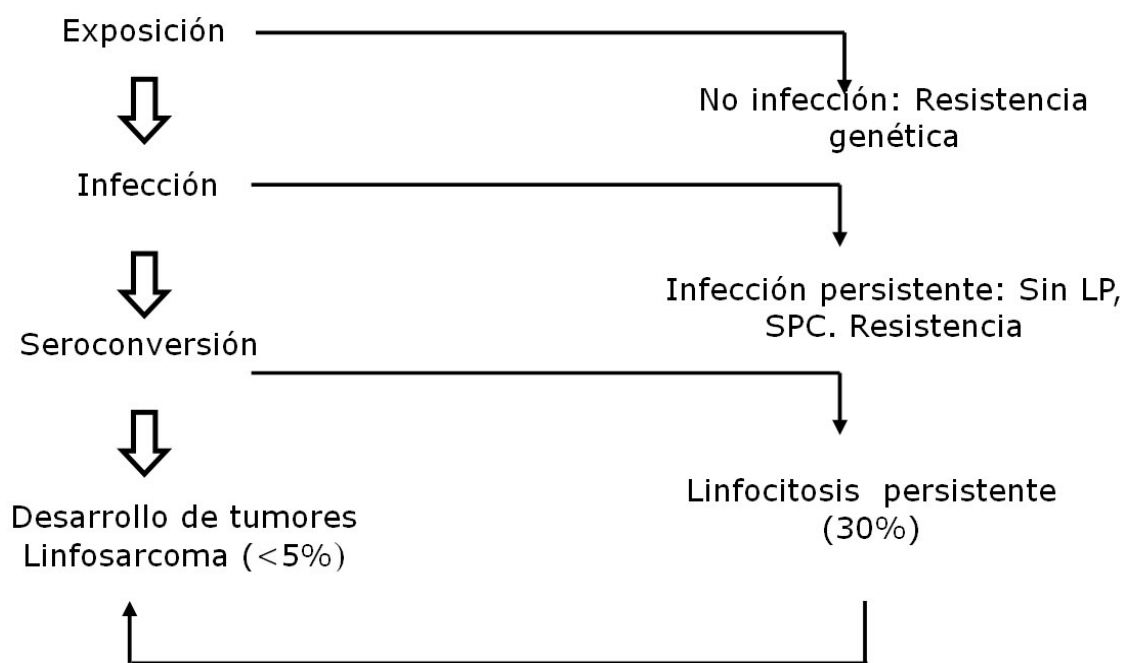


Figura 1. Posibles respuestas a la exposición con VLB (Cockerell y Rovnak, 1988).



La respuesta inmune es principalmente contra las proteínas gp51 y p24, entre la 2da, y la 8va semanas posteriores a la infección (Johnson y Kaneene, 1991). Los anticuerpos son detectables a lo largo de toda la vida, lo cual se atribuye a la presencia de un estímulo antigénico constante por parte de las partículas virales y proteínas producidas por células B infectadas (Llames, Goyache, Domenech, Arjona, Suárez y Gómez, 2001). La detección de los anticuerpos oscila en el tiempo y se ha reportado que pueden disminuir durante el parto o en presencia de enfermedades como diarrea viral bovina, neosporosis, paratuberculosis, entre otras (Tiwari, Vanleeuwen, Dohoo, Keefe, Haddad, Tremblay, et. al. 2007).

La mayoría de los animales permanecen asintomáticos toda la vida y sin alteraciones fenotípicas en linfocitos; sin embargo, entre los 3 y 6 años de edad alrededor del 30% de los bovinos infectados con VLB desarrollan LP debido al aumento de los linfocitos B circulantes. (Willems, Burny, Collete, Dangoisse, Dequiedt, Gatot, et.al, 2000; Debacq, Asquith, Reicher, 2003). Las vacas infectadas con LP tienen un mayor recuento de linfocitos B que aumenta hasta los 5 años pero en general los linfocitos disminuyen con la edad del animal (Mirsky, Olmstead y Lewin, 1996). Por esta razón, para definir un animal en estado LP, se debe corregir el recuento diferencial de leucocitos por la edad del animal, para lo cual se utilizan diferentes claves diagnósticas creadas con ese objetivo (Schalm, Jain y Carroll, 2001).

La manifestación clínica corresponde al síndrome proliferativo crónico (SPC), aumento de tamaño en los nódulos y desarrollo de linfoma maligno o linfosarcoma, lo cual ocurre en menos del 5% de los animales infectados con VLB (Burny, Bruck y Cleuter, 1985). El linfosarcoma se presenta en animales mayores de 5 años y puede estar precedido de LP pero no es necesario para su aparición (Schwartz y Levy, 1994). Aún no es

claro pero se atribuye a la proteína Tax, el rol oncogénico del material viral que transforma los linfocitos (Schwartz y Levy, 1994). La ocurrencia de linfosarcoma es alrededor de 1 por 1.000 animales infectados por año (Radostits, Gay, Blood, et.al. 2006).

El curso clínico de la enfermedad es lento y presenta un período de incubación de 1 a 5 años, por lo que los animales enfermos son mayores a los 2 años (Roberts, Lucas, Wibberley y Swallow, 1985). La naturaleza de los tumores aún no es clara; estos consisten en agregaciones de linfocitos neoplásicos y algunas veces se reportan como reticulosarcomas. La presentación de signos clínicos dependerá del órgano en el que se desarrollen los tumores; en animales adultos es más común en el corazón, el abomaso y los nódulos linfáticos viscerales. Los signos reportados son pérdida de peso, linfadenopatía, disminución en la producción láctea, anorexia, melena, diarrea persistente, falla cardíaca y paresia o parálisis posterior (Johnson y Kaneene, 1991). En predios altamente afectados la mortalidad es de 2% y puede alcanzar el 5% (Radostits, Gay, Blood, et.al. 2006).

■ Transmisión

La transmisión ocurre principalmente de forma horizontal por linfocitos infectados, y vertical, de madre a hijo (Miller y Van Deer Maaten, 1982; Ferrer y Piper, 1981).

La transmisión vertical puede ocurrir durante la gestación o en el posparto (Nagy, Tyler y Kleiboeker, 2007). La infección de terneros en el útero se ha reportado en frecuencias variables que oscilan entre 3.8 a 26%, según las condiciones naturales o experimentales utilizadas (Schwartz y Levy, 1994; Jacobsen, Bull y Miller, 1982). Se comprobó que el riesgo es mayor en los casos donde la madre desarrolla linfocitosis persistente o linfosarcoma (Thurmond, Carter,

Puhr, Burr ridge, Miller, Schmerr, et.al. , 1983).

En el posparto, la transmisión puede ocurrir por la ingestión de calostro y leche de madres infectadas (Meas, Usui, Ohashi, Sugimoto, y Onuma, 2002), aunque esta relación aún no es clara, ya que se sugiere un mayor riesgo de infección en terneros que ingieren calostro infectado (Ferrer y Piper, 1981; Lassauzet, Thurmond, Johnson, Stevens, y Picanso, 1990); por otro lado, se ha demostrado que los anticuerpos calostrales son protectivos para la infección neonatal por VLB (Nagy, Tyler y Kleiboeker, 2007; Lassauzet, Thurmond, Johnson, Stevens, y Picanso, 1990).

La transmisión horizontal o directa resulta por la inoculación del virus a partir de la exposición a fluidos biológicos como sangre, semen, calostro, leche y secreciones nasales contaminadas con linfocitos infectados. En las salas de parto aumenta el riesgo de transmisión de VLB por presencia de tejidos y fluidos uterinos como fuente de infección (Hopkins y Digiacomo, 1997).

En prácticas reproductivas como la inseminación artificial, es necesario que el donante sea libre de VLB; aunque no se ha comprobado transmisión por esta vía, el semen puede contener linfocitos infectados (Johnson y Kaneene , 1991).

La transmisión iatrogénica del VLB se atribuye a las prácticas de manejo como inyecciones, vacunaciones, descornes (Darlington, Digiacomo y Evermann, 1985), castraciones, palpación rectal (Nagy, Tyler y Kleiboeker, 2007) y tatuajes, realizadas en condiciones mínimas de higiene, las cuales se han demostrado experimentalmente (Lucas, Roberts, y Wibberley, 1985). Además, se reporta el rol de insectos hematófagos como el *Tabanus spp* (Manet, Guilbert, Roux, Vuillaume, y Parodi, 1989).

Se ha evaluado el uso de agujas para toma de muestras o vacunaciones entre vacas infectadas

y vacas no infectadas, y se describe un alto riesgo para las no infectadas ya que cantidades de sangre tan pequeñas como 0,1 μ l son capaces de transmitir la infección (Burny, Bruck, y Cleuter, 1985; Radostits, Gay, Blood, et.al. 2006). Sin embargo, en prácticas como vacunación de *Brucella*, tatuajes y colocación de aretes no se encontró asociación con la transmisión de la enfermedad (Lassauzet, Thurmond, Johnson, Stevens, y Picanso, 1990).

Al estudiar la probabilidad de transmisión durante la palpación rectal por transferencia de sangre en el recto a través de guantes de palpación, se encontró que existe un mayor riesgo cuando se usa el mismo guante de examen para todos los animales, pero se deben considerar variables como la cantidad de linfocitos infectados en el guante y el grado de lesión de la mucosa rectal del receptor (Divers, Bartholomew, Galligan y Little, 1995).

En la transmisión por insectos hematófagos, se reporta ciclicidad estacional y geográfica, y es más frecuente su aparición en época de verano, según las características comportamentales de los insectos de la familia Tabanidae que son capaces de alimentarse con una mayor cantidad de sangre y de varios animales en una sola comida (Manet, Guilbert, Roux, Vuillaume, y Parodi, 1989).

La transmisión puede ser más efectiva cuando el bovino infectante presenta linfocitosis persistente (Buxton y Schultz, 1984); esto puede explicarse porque estos bovinos tienen aproximadamente 25-35% de linfocitos infectados con el provirus, mientras que los animales infectados aleucémicos tienen menos del 5% de linfocitos infectados (Buxton y Schultz, 1984). Por esta razón, las vacas infectadas con VLB que desarrollan LP se consideran como infectantes efectivos porque tienen un alto porcentaje de linfocitos infectados en sangre periférica con un alto número de copias provirales integradas al DNA (Mirsky, Olmstead,



y Lewin, 1996; Jacobsen y Miller, 1982).

Se ha demostrado que en la condición de LP hay mayor replicación viral, transmisión entre las células linfoides y expresión de antígenos como se comprobó con la presencia del provirus en aproximadamente el 30% de las células sanguíneas periféricas mononucleares y el incremento en los títulos de anti-VLB. Es por esto que la ocurrencia de linfocitosis se limita a los animales que son reactores positivos al VLB en las pruebas serológicas (Cockerell, Rovnak, Yakobson, Brenner, Ungar, y trainin, 2000). Por estas razones la condición de LP es considerada un factor de riesgo para la transmisión de VLB, ya que el número de linfocitos infectados en 0.1 μ l de sangre es suficiente para infectar y seroconvertir otro bovino, mientras que con 0.05 μ l de sangre es suficiente para transmitir experimentalmente la infección en ovejas (Burny, Bruck, y Cleuter, 1985).

Estudios han demostrado relación entre el potencial genético en producción láctea (genotipo BoLA-A) con la resistencia y susceptibilidad a la infección con VLB y al desarrollo de LP, y han sugerido que la resistencia a LP se asocia con la longevidad en el hato cuando la infección es prevalente (Shanks, Stewart y Lewin, 1993). Además, se demostró que las vacas con LP no son capaces de producir la cantidad de leche o grasa, de acuerdo con su potencial genético (Shanks y Lewin, 1989).

■ Epidemiología

Los bovinos son la única especie infectada naturalmente. Las ovejas y cabras pueden ser infectadas experimentalmente (Evermann, Digiaco, Ferrer, Parish, 1986). Todas las razas bovinas son susceptibles, aunque la incidencia es mayor en vacas de leche por las condiciones de manejo y edad de permanencia en el predio. Ocurre raramente en animales menores de 2 años y la incidencia se incrementa con la edad

(Johnson y Kaneene, 1991).

La enfermedad en bovinos fue descrita por primera vez en Alemania en 1871, y es común en Canadá, Estados Unidos, varios países de Europa y Suramérica (Johnson y Kaneene, 1991). Estudios serológicos en Estados Unidos revelan una prevalencia intrapredial variable entre 0-100% y un bajo número de predios con reactores positivos, aunque puede alcanzar un 80% del total de animales del predio. La población adulta infectada se estimó en 20% para Estados Unidos, 6-11% en Canadá, 27% en Francia, 37% en Venezuela; en Inglaterra, Nueva Zelanda y Australia tienen niveles muy bajos, menores al 2% (Radostits, Gay, Blood, et.al. 2006).

En Colombia se identificó por primera vez en 1957 en centros diagnósticos mediante necropsias y por la presentación de diferentes casos clínicos (Mariño, 1984). En ganado de leche se reporta para la región Andina una prevalencia de 24.9%; 14.4% para la región Caribe; 15.3% para el Piedemonte Llanero y 1.5% en Córdoba (Orjuela, Navarrete, Betancourt, 2009). En estudios recientes realizados en el municipio de Montería en el departamento de Córdoba se encontró una prevalencia de 21% (Ott, Johnson, Wells, 2003; Betancur y Rodas, 2008). En Antioquia, la prevalencia es de 37.5% en novillas, y 79.1% en vacas adultas, en los municipios de Barbosa, San Pedro de los Milagros y Gómez Plata (Ramírez, Gaviria, Restrepo, Gómez, 2001), lo que ; indica la presencia de la enfermedad en la zona, y deja abiertas posibilidades del incremento de la prevalencia de la enfermedad en el transcurso de los últimos años. Estudios recientes en la cordillera central de Colombia muestran un 15.4% de seroprevalencia en hatos lecheros. (Laverde, Moreno, Arango y Berrío, 2010).

En nuestro país no se han establecido políticas sanitarias para su prevención, control y erradicación, y a la fecha no es de denuncia obligatoria ante entidades competentes en temas de sanidad animal.

■ Diagnóstico

Los individuos infectados con el VLB desarrollan anticuerpos específicos (Lucas, Roberts y Wibberley, 1985). La infección por VLB estimula una fuerte reacción inmune humoral en contra de las principales proteínas virales gp51 y p24 que constituyen la base para la detección mediante pruebas serológicas ((Johnson y Kaneene, 1991).

Las pruebas serológicas más utilizadas son la inmunodifusión en agar (IDGA) que es la prueba de referencia oficial definida por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y ELISA en suero y leche. Estas pruebas se han desarrollado para la detección de anticuerpos contra gp51 principalmente (Cockerell y Rovnak, 1988). Las principales desventajas de estas pruebas son su incapacidad para diferenciar anticuerpos maternos pasivos de una infección activa, los cuales persisten durante los primeros 6 meses de vida, y otra desventaja es la capacidad de detección temprana (Monti, Frankena, Engel, Buist, Tarabla y Jong, 2005).

Las pruebas de detección directa como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) se usan para detectar el ADN viral en células sanguíneas mononucleares periféricas, y permiten un diagnóstico confiable en animales menores de 6 meses, evitando falsos positivos por la interferencia de la transferencia pasiva de inmunoglobulinas a través del calostro. Otra ventaja es que permite la identificación de individuos infectados que no desarrollan una respuesta inmunológica convencional (Martín, Arjona, Viana, Soto, Barquero y Gómez, 2000).

■ Conclusiones

La prevención y el control de la enfermedad se logran a partir de buenas prácticas higiénicas y sanitarias, identificación, aislamiento o sacrificio de animales positivos (Ott, Johnson y Wells, 2003;

Fechner, Kurg, Geue, Blankenstein, Mewes, Ebner, et.al., 1996). No existe tratamiento médico curativo para la LVB (Radostits, Gay, Blood, et.al. 2006) ni vacuna comercial disponible hasta el momento (Gnad, Sargeant, Chenoweth y Walz, 2004); sin embargo, la OIE reporta la existencia de una vacuna experimental elaborada a partir de células vivas de bovinos infectados con LVB pero con un efecto de corta duración (Betancur y Rodas, 2008).

Por todas las características del virus de leucosis bovina, se debe implementar un programa de control obligatorio como en el caso de la brucelosis y la tuberculosis, con el objetivo de disminuir las pérdidas ocasionadas para los productores ya que la fase clínica es muy avanzada y la muerte de los animales es inminente; además, se debe buscar obtener una verdadera calidad sanitaria de los productos de origen animal en Colombia.

■ Referencias

Betancur, C y Rodas, J. (2008). Seroprevalencia del virus de la Leucosis Viral Bovina en animales con trastornos reproductivos de Montería. Rev MVZ Córdoba; 13(1):1197-1204.

Brunner, M; Lein, D y Dubovi, E. (1997). Experiences in the New York State bovine leukosis virus eradication and certification program. Vet Clin North Am Food Anim Pract ; 13:143-150.

Burny ,A; Bruck, C y Cleuter.(1985). Bovine leukaemia virus and enzootic bovine leukosis. J Vet Res; 52:133-144.

Buxton, B; Schultz, R. (1984). Factors affecting the infectivity of lymphocytes from cattle with bovine leukosis virus. Can J Comp Med ; 48:365-369.

Cockerell, G; Rovnak, J. (1988). The correlation between the direct and indirect detection of bovine



leukemia virus infection in cattle. *Leukemia Res*; 12:465-469.

Darlington,R; Digiacomio, R; Evermann, J. (1985). Bovine leukemia virus Transmission by dehorning in dairy heifers. *Bovine Pract*; 19:144-146.

Debacq,C ; Asquith, B ; Reichert, M. (2003). Reduced cell turnover in bovine leukemia virus-infected, persistently lymphocytotic cattle. *J Virol*; 77:13073-13083.

Dimmock, C; Chung, Y; Mackenzie, A. (1991). Factors affecting the natural transmission of bovine leukaemia virus infection in Queensland dairy herds. *Aust Vet J* ; 68:230-233.

Divers,T; Bartholomew, R; Galligan, D. y Little, C. (1995). Evidence for transmission of bovine leukemia virus by rectal palpation in a commercial dairy herd. *Prev Vet Med* ; 23:133-141.

Evermann,J; Digiacomio,R; Ferrer, J y Parish, S.(1986). Transmission of bovine leukosis virus by blood inoculation. *Am J Vet Res*; 47: 1885-1887.

Fechner H; Kurg, A; Geue, L; Blankenstein, P; Mewes, G; Ebner, D y Beier, D. (1996). Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) application in diagnosis of bovine leukaemia virus (BLV) infection in naturally infected cattle. *Zen Vet Med B*; 10:621-630.

Ferrer, J; Piper, C. (1981). Role of colostrum and milk in the natural transmission of the bovine leukemia virus. *Cancer Re* ; 41:4906-4909.

Florins, A; Boxus, M; Vandermeers, F; Verlaeten, O; Bouzar, A; Defoiche, J; Hubaux, R; Burny, A; Kettmann, R; Willems, I. (2008). Emphasis on cell turnover in two hosts infected by bovine leukemia virus: A rationale for host susceptibility to disease. *Vet Immunol Immunopat*; 125:1-7.

Gnad, D; Sargeant,J; Chenoweth, P y Walz, P. (2004). Prevalence of Bovine Leukemia Virus in Young, Purebred Beef Bulls for Sale in Kansas. *Intern J Appl Res Vet Med*; 2 (3):832-835.

Hopkins, S y Digiacomio,R. (1997). Natural transmission of bovine leukemia virus in dairy and beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*; 13:107-128.

Jacobsen, K; Bull, R y Miller, J. (1982). Transmission of bovine leukemia virus: Prevalence of antibodies in precolostral calves. *Prev Vet Med*; 1:265-272.

Johnson, R y Kaneene, J. (1992). Bovine leukaemia virus and enzootic bovine leukosis. *Vet Bull*; 62: 287-312.

Johnson, R y Kaneene, J. (1991). Bovine leukemia virus. Part I. Descriptive epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic tests. *Comp Cont Educ Proc Vet*; 13: 315-328.

Juliarena, M; Gutierrez, E y Ceriani, C. (2007). Determination of proviral load in bovine leukemia virus-infected cattle with and without lymphocytosis. *Am J Vet Res* ; 68: 1220-1225.

Kettmann,R; Cleuter, Y; Mammerickx, M; Meunier-rotival, M; Bemardi, G; Burney, A y Chantrenne, H. (1980). Genomic integration of bovine leukemic provirus: Comparison of persistent lymphocytosis with lymph node tumor form of enzootic bovine leukosis. *Proc Natl Acad Sci*; 77:2577-258.

Lassauzet, M; Thurmond, M; Johnson, W; Stevens, F y Picanso, J. (1990). Effect of Brucellosis Vaccination and Dehorning on Transmission of Bovine Leukemia Virus in Heifers on a California Dairy. *Can J Vet Res*; 54: 184-189.

Laverde, L; Moreno, F; Arango, C. y Berrío, A. (2010). Seroprevalencia De Leucosis Viral

Bovina En El Trópico Alto Colombiano. Medellín: Universidad CES.

Llames, L; Goyache, J; Domenech, A; Arjona, A; Suárez, G. y Gómez, E. (2001). Evaluation of virus excretion by cells persistently infected with the bovine leukaemia virus (BLV) using monoclonal antibodies. *J Clin Virol*; 22:31-39.

Lucas, M; Roberts, D. y Wibberley, G. (1985). Ear tattooing as a method of spread of bovine leukosis virus infection. *Br Vet J*; 141: 647-649.

Manet, G; Guilbert, X; Roux, A; Vuillaume, A y Parodi; A. (1989). Natural Mode of Horizontal Transmission of Bovine Leukemia Virus (BLV): the Potential Role of Tabanids (*Tabanus* spp.). *Vet Immunol Immunopat* ; 22:255-263.

Mariño, O. (1984). Situación de la investigación en leucosis bovina en Colombia. *Acovez* ; 8(27): 22-26.

Martín, D; Arjona, A; Viana, N; Soto, I; Barquero, N. y Gómez, L. (2000). Comparación de métodos serológicos y virológicos para el diagnóstico de la infección por el Virus de Leucosis Bovina Enzoótica (BLV). *Med Vet*; 17:133-141.

Meas, S; Usui, T; Ohashi, K; Sugimoto, C. y Onuma, M. (2002). Vertical transmission of bovine leukemia virus and bovine immunodeficiency virus in dairy cattle herds. *Vet Microbiol*; 84:275-282.

Miller, J. y Van Deer Maaten, J. (1982). Bovine leukosis- its importance to the dairy industry in the United States. *J Dairy Sci* ; 65:2194-2203

Mirsky, M; Olmstead, A. y Lewin, H. (1996). The prevalence of proviral bovine leukaemia virus in peripheral blood mononuclear cells at two subclinical stages of infection. *J Virol*; 70: 2178-2183.

Monti, G; Frankena, K; Engel, B; Buist, W; Tarabla, H. y Jong, M. (2005). Evaluation of a new antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of bovine leukemia virus infection in dairy cattle. *J Vet Diag Invest*; 17: 451-457

Muñoz, D; Posso, A. y Muñoz, J. (2008). Detección de la Leucosis bovina utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). *Rev Col Cienc Pec* ; 21:153-161

Nagy, D y Tyler, S. (2007). Kleiboeker. Decreased Periparturient Transmission of Bovine Leukosis Virus in Colostrum-Fed Calves. *J Vet Intern Med*; 21:1104-1107.

Ochoa-cruz, A; Uribe, A. y Gutiérrez, M. (2005). Estudio del potencial zoonótico del virus de la leucosis bovina y su presencia en casos de cancer de seno. *Universitas Scientiarum. Revista de la facultad de ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Vol 11 No 2* 31-40

Orjuela, J; Navarrete, M. y Betancourt, L. (2009). Salud y productividad en bovinos de la costa norte de Colombia [www.fao.org/ag/aga/agap/fig/feedback/war/u9900bOg/htm]. Fecha de acceso: 09-06-2009]

Ott; S; Johnson, R. y Wells; S. (2003). Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. *Prev Vet Med* ; 61:249-262.

Radostits, O; Gay, C; Blood, D. y Hinchcliff, K. (2000). *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 9th edition. Philadelphia: W B Saunders, 1046-1058.*

Ramirez, N; Gaviria, G; Restrepo, L. y Gómez, C. (2001). Diagnóstico epidemiológico referente a varias patologías de bovinos en tres haciendas de la Universidad de Antioquia. (Trabajo de



investigación) Medellín: Universidad de Antioquia 22-23.

Roberts, D; Lucas M; Wibberley, G. y Swallow, C. (1985). Infectivity of enzootic bovine leukosis infected animals during the incubation period. *Vet Rec*; 116: 310-313.

Sagata, N; Yasunaga, T; Tsuzuku-kawamura, J; Ohishi, K; Ogawa, Y. y Ikawa, Y. (1985). Complete nucleotide sequence of the genome of bovine leukemia virus: its evolutionary relationship to other retroviruses. *Proc Natl Acad Sci* ; 82: 677-681.

Schalm, O; Jain, N y Carroll, E. (2001). *Hematología Veterinaria*. Ed Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 585.

Schwartz, I. y Levy, D. (1994). Pathobiology of bovine leukemia virus. *Vet Res*; 25: 521-536.

Shanks, R; Stewart, J. y Lewin, H. (1993). Milk and fat yields decline in bovine leukemia virus-infected Holstein cattle with persistent lymphocytosis. *Proc Natl Acad Sci*; 90:6538-6541.

Shanks, R; Lewin, H; (1989). Milk and fat production in dairy cattle influenced by advanced subclinical bovine leukemia virus infection. *Proc Natl Acad Sci*; 86: 993-996.

Thurmond, M; Carter, R; Puhr, D; Burrige, M; Miller, J; Schmerr, M. y Van Der Maaten, M.

(1983). An Epidemiological Study of Natural in utero Infection with Bovine Leukemia Virus. *Can J Comp Med*; 47: 316-319.

Tiwari, A; Vanleeuwen, J; Dohoo, I; Keefe, G; Haddad, P; Tremblay, R; Scott, M y Whittings, T. (2007). Production Effects of Pathogens Causing Bovine Leukosis, Bovine Viral Diarrhea, Paratuberculosis, and Neosporosis. *J Dairy Sci*; 90:659-669.

Twizere, J; Kerkhofs, P; Burny, A; Portelle, D; Kettman, R y Willems, L. (2000). Discordance between bovine leukemia virus tax immortalization in vitro and oncogenicity in vivo. *J Virol*; 74: 9895-9902.

Willems, L; Burny, A; Collete, D; Dangoisse, O; Dequiedt, F; Gatot, S; Kerkhofs, P; Lefévre, L; Merezak, C; Peremans, T; Portetelle, T; Twizere, C; Kettmann, R. (2000). Genetic Determinants of Bovine Leukemia Virus Pathogenesis. *Aids research and human retroviruses*; 16:1787-1795.

Yakobson, B; Brenner, J; Ungar, H. y Trainin, Z. (2000). Cellular immune response cytokine expression during the initial stage of bovine leukemia virus (BLV) infection determines the disease progression to persistent lymphocytosis. *Comp Immun Microbiol Inf Dis*; 23:197-208.

Zhao, X. y Buehring, G. (2007). Natural genetic variations in bovine leukemia virus envelope gene: possible effects of selection and escape. *Virology* ; 366: 150-165.