

Aspectos sobre Rinotraqueítis Infecciosa Bovina

Daniel Duque¹, Josué N Ramón Estévez^{2,1}, Adrián M Abreu Velez^{2,1}, ; Marcela Moncada Velasquez^{2,2}, Juan Carlos Durango², Daniel Molina Palacios^{2,3}

Recibido: 23 enero 2014 / Aceptado: 14 junio 2014

■ Resumen

La rinotraqueítis infecciosa bovina (Infectious Bovine Rino-tracheitis) (IBR) es una enfermedad contagiosa que afecta a los bovinos. Se caracteriza esencialmente por la aparición de una rinotraqueitis exudativa que puede afectar los bronquios mayores de los animales infectados. Aunque el aborto es más que una secuela del problema respiratorio, hay reportes de cepas con cierto potencial abortigénico que pueden producir brotes de abortos. En vacas lactantes, produce disminución de la producción e infertilidad. En Colombia se han reportado datos de seroprevalencia importantes en la región Caribe, región Andina y pie de monte llanero, con repercusiones epidemiológicas y económicas considerables. Se presenta una revisión bibliográfica sobre la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina causada por Herpesvirus Bovino 1 (BHV-1 por su sigla en inglés), destacando aspectos relativos a las características biológicas del virus, patogénesis y signos clínicos de las diferentes presentaciones de la enfermedad.

Palabras clave: rinotraqueitis, bovinos, aborto, infertilidad, herpesvirus.

1 Estudiante. Grupo GIsCA. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Medellín, Colombia.
2 Docente e investigador. Grupo GIsCA. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Medellín, Colombia
2.1 MV, MSc
2.2 MVZ, Esp, (c)MsC
2.3 MVZ, (c)MsC



Infectious Bovine Rhinotracheitis aspects

■ Abstract

The infectious bovine rhinotracheitis (IBR) is a contagious disease that affects bovines. It is essentially characterized by the presence of an exudative rhinotracheitis that can affect large bronchi of infected animals. Although the abortion is just a sequel of the respiratory disturbance, there are reports of viral groups with some abortive potential that can cause abortion outbreaks. In lactating cows, it causes milk production decrease and infertility. In Colombia there had been reported important data of serum-prevalence in the Caribbean, Andine and Pie de Monte Llanero regions, with important epidemiologic and economic impact. Here is presented a review about infectious bovine rhinotracheitis caused by herpesvirus, highlighting aspects of biologic properties of the virus, pathogenesis and clinical signs of the different ways of presentation of the disease.

Key words: rhinotracheitis, bovine, abortion, infertility, herpesvirus.

Aspectos sobre Rinotraqueíte Bovina Infecciosa

■ Resumen

A rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR) é uma doença contagiosa que acomete aos bovinos. É caracterizada essencialmente pela presença de rinotraqueíte exudativa que pode acometer os brônquios maiores dos animais

infectados. Embora o aborto é uma sequela da doença respiratória, existem reportes de cepas com potencial abortivo que podem causar surto de abortos. Nas vacas lactantes, causa diminuição na produção do leite e infertilidade. Na Colômbia há reportes importantes de seroprevalência nas regiões Caribe, Andina e Pie de monte Llanero, com impacto epidemiológico e econômico importante. Apresenta-se uma revisão de literatura sobre rinotraqueíte bovina infecciosa causada por herpesvirus, ressaltando aspectos como características biológicas do vírus, patogêneses e sinais clínicos das diferentes apresentações da doença.

Palavras importantes: rinotraqueíte, bovinos, aborto, infertilidade, herpesvirus.

■ Introducción

En el país encontramos que los hatos ganaderos bovinos se encuentran dispersos por todo el territorio nacional con diferentes sistemas de producción. La ganadería nacional desde hace muchos años viene confrontando problemas de baja eficiencia reproductiva. Si bien es cierto que los aspectos nutricionales constituyen los principales factores determinantes en la baja tasa de nacimientos, también lo es el hecho de que las enfermedades infecto-contagiosas están contribuyendo a agravar más la situación. Sin embargo, las investigaciones hasta ahora realizadas sobre las enfermedades que afectan la reproducción de los bovinos se han desarrollado exclusivamente en las áreas de bacteriología y parasitología, quedando el área de virología desasistida desde el punto de vista de investigación.

El virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina, en conjunto con los virus de la diarrea viral bovina y parainfluenza -3, constituyen los agentes etiológicos víricos más importantes que afectan la reproducción de estos animales. El BHV-1 es

responsable de grandes pérdidas económicas debido a la disminución en la producción de leche y carne, por los gastos generados en el cuidado, diagnóstico, tratamiento de los animales infectados, y por los costos de los planes nacionales de control. Aunque existen varios tipos de vacunas comerciales, estas sólo reducen la severidad de la enfermedad. (Straub, 1990).

La IBR es una enfermedad contagiosa que afecta a los bovinos. Como su nombre lo indica, se caracteriza esencialmente por la aparición de una rinitis exudativa que puede afectar a los bronquios mayores de los animales infectados. Las complicaciones bacterianas subsecuentes, pueden afectar el parénquima pulmonar y agravar el curso de la enfermedad. No obstante, la rinitis no es más que una de las manifestaciones clínicas que el agente causal puede ocasionar. Esta forma respiratoria fue descrita por primera vez en Estados Unidos en 1954 (Schoeder y Mpys, 1954; Jesen., Griner, Chow, and Brown, 1955).

La clasificación del virus de la rinitis infecciosa bovina como virus herpes, se llevó a cabo en 1961 (Amstrong, Pereira y Andrewes, 1961), ya que las características del grupo en sí fueron establecidas hasta 1960 por Wildy y sus colaboradores (Wildy, Russel y Home, 1960). En 1981, el virus fue incluido dentro de la subfamilia alphavirinae que agrupa a los virus herpes que causan infecciones agudas (Roizman, Carmichael, Nahmias, Plowright, Rapp, Scheldrick, Takahaschi, and Wolf, 1981).

Se han descrito 2 subtipos de BHV-1: BHV-1 subtipo 1 representan cepas que causan enfermedad respiratoria: rinitis infecciosa bovina (IBR); mientras el subtipo 2 incluye cepas que causan enfermedad genital, como Vulvovaginitis Pustular Infecciosa (VPI) y Balanopostitis Infecciosa (BPI) (Radostits, et al., 2000). La forma genital conocida VPI-BPI

es una infección venérea caracterizada por infertilidad temporal (Babiuk, L'italien y Den Hurí, 1987; Miller, Whetstone y Van Der Maaten, 1991). Otras presentaciones incluyen dermatitis, mastitis y metritis (Bwagamoi y Kaminjolo, 1978; George, 1991) y la forma encefálica descrita como una enfermedad altamente mortal en terneros (George, 1991).

El aborto es otra de las manifestaciones importantes de esta enfermedad; el feto es susceptible a la infección durante todo el período de gestación pudiendo causar la muerte aún dentro de las primeras horas de vida. Aunque el aborto es más que una secuela del problema respiratorio, hay reportes de cepas con cierto potencial abortigénico que pueden producir brotes de abortos (Straub, 1990). En vacas lactantes, produce disminución de la producción e infertilidad (Trapp, Beer y Mettenleiter, 2003).

Uno de los mayores problemas en el control de la infección del HVB-1 es la capacidad del virus de permanecer en estado latente y persistir así por largos períodos de tiempo o reactivarse periódicamente, como consecuencia de estrés fisiológico del animal o por tratamiento con corticoides (Whetstone, et al; 1989). Los animales con infección latente son usualmente identificados por la detección de anticuerpos específicos contra el BHV-1 en muestras de suero (Lemaire, 2000).

En Colombia se ha reportado para hembras bovinas una seroprevalencia del 51.7% para la región Caribe, un 21.5% para la región Andina y un 20.6% para el pie de monte llanero (Griffiths, Gallego y Villamil, 1982). En toros de la sabana de Bogotá se encontró un 15.3% de reactores positivos; sin embargo, son pocos los aislamientos virales (Góngora, et al; 1995). En un informe de 2952 muestras de suero bovino, procedentes de diferentes regiones del país, por la técnica de ELISA, se reportó un 53.4% de positividad a IBR (observaciones no publicadas).



En un estudio realizado en los departamentos de Córdoba y Sucre, entre los años 1980 - 1984, se encontró una prevalencia del 29.6% en muestras de suero provenientes de 2295 bovinos (19). El estudio demostró que no existieron diferencias significativas entre el ganado lechero y el de carne y que los índices de prevalencia aumentaron progresivamente conforme aumentó la edad de los animales (Otte, Navarrete y Orejuela, 1985).

Propiedades del virus

1. Propiedades biofísicas

El virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina cuenta con las características morfológicas del grupo herpes. Estas características han sido objeto de revisiones bibliográficas muy bien documentadas (Roizman, et al; 1981; Watson, 1973). El tamaño de las partículas completas del *Bovid herpesvirus 1* ha sido estimada en aproximadamente 150 nm. El virus está constituido por un núcleo central que contiene al genoma ligado a ciertas proteínas. El núcleo está rodeado por una cápside icosaédrica de 108 nm de diámetro. Esta cápside se compone de 162 capsómeros que tienen un diámetro menor a los 10 nm. Estos capsómeros se encuentran atravesados en su eje longitudinal por un canal de 3.5 a 4 nm de diámetro.

La cápside está rodeada por una envoltura compuesta de dos capas concéntricas: el tegumento y la membrana externa; la cual presenta proyecciones hacia el interior, es decir, hacia el tegumento (Roizman, et al; 1981). El virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina, es sensible al éter, al alcohol y a la acetona. Es más estable a un pH igual o un poco superior a la neutralidad. Donaldson y Ferris en 1976, Elazhary y Derbyshire en 1979, estudiaron la viabilidad del virus en aerosoles en relación con la humedad relativa y demostraron su sensibilidad a los efectos de tensión y superficie, concluyendo

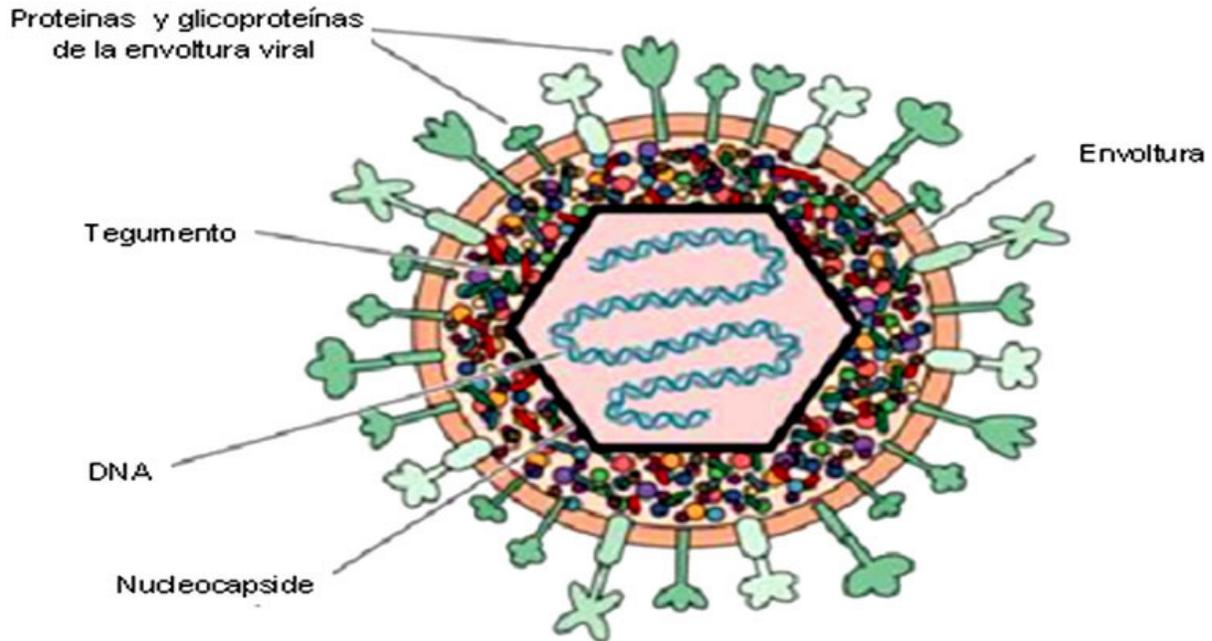
que el BHV-1, es muy sensible al medio exterior.

En un establo libre de animales, el virus no es viable por más de 72 horas; además, es muy sensible al benzaldehído, a las soluciones alcalinas de hidróxido de sodio y a sus soluciones de hipoclorito de sodio.

En resumen, las propiedades de las partículas de herpesvirus están determinadas por:

- a) ADN lineal de doble cadena capaz de codificar entre 30-35 proteínas estructurales y más de 70 proteínas en la célula infectada. El mismo se presenta enrollado alrededor de una estructura proteica toroidal central.
- b) Cápside icosaédrica, simetría cúbica constituida por 162 capsómeros (12 pentaméricos y 150 hexaméricos).
- c) Capa amorfa fibrosa y asimétrica ("tegumento"), rodeando la nucleocápside, compuesta de lipoproteínas, glicoproteínas (gp) y proteínas con actividad enzimática.
- d) Envoltura externa, lipoproteica, trilaminar, con proyecciones glicoproteicas hacia el exterior (espículas o peplómeros).
- e) Virión de un diámetro total entre 150-250 nm debido a la variabilidad del espesor del tegumento y a la pleomorficidad de la envoltura.
- f) Tamaño de genoma variable, entre 124 y 235 pares de kilobases (kbp).
- g) Composición de bases de 32 a 75 G+C moles%.
- h) Relativa inestabilidad a la temperatura ambiente (T_a) y $pH < 3$ y > 9 .
- i) Rápida inactivación por los solventes orgánicos. (Roizman y Batterson, 1985; Roizman, et al; 1981; Roizman, et al; 1992) (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de un herpesvirus. Se observa la cápside de simetría icosaédrica y las proteínas y glicoproteínas de la envoltura graficadas como proyecciones (Flint, et al; 2004).



2. Propiedades bioquímicas

a) Proteínas estructurales

La primera descripción de las proteínas estructurales del BHV1 fue hecha en 1975 por Pastoret y sus colaboradores; posteriormente, en 1979, estos mismos autores establecieron que las partículas virales extracelulares pro-vistas de su envoltura, contienen al menos 21 polipéptidos (10 de ellos glicosilados) cuyo peso molecular se distribuye entre los 31000 y los 275000 daltones.

Estudios recientes, en los que se han utilizado geles de mejor resolución, se han puesto en evidencia de 25 a 33 polipéptidos que van de los 12000 a los 33000 daltones; 15 de ellos estrechamente ligados a la nucleocápside y 13 a la envoltura viral. Dentro de estos últimos, existen dos (VP8 y VP13) que constituyen los

antígenos mayores de superficie y se supone contienen los determinantes reconocidos por los anticuerpos neutralizantes. La proteína VP7, de la nomenclatura de Pastoret, es el componente mayor del virus y representa el 14.21% del conjunto de todas las proteínas.

b) Proteínas no estructurales

Se han podido detectar hasta 15 proteínas no estructurales, inducidas por el BHV-1, en cultivos de células renales de bovino previamente infectadas. Dentro de estas 15 proteínas se ha identificado una timidin-cinasa (TC) de origen viral que difiere de la enzima celular en su especificidad de sustrato, en su termoestabilidad y en su capacidad para utilizar donadores de fosfatos diferentes al ATP. En el caso de los virus herpes, la TC es la proteína extra-estructural de mayor importancia dentro del estudio de los



compuestos antivirales, pues se ha encontrado que algunos análogos de la timidina son transformados en monofosfatos exclusivamente por la TC de origen viral. Una vez que el análogo de la timidina ha sido incorporado como nucleótido dentro de la cadena de ADN viral, se bloquea la síntesis ulterior de la cadena por inhibición de la ADN polimerasa viral. El Acyclovir® (9 - (2-hidroxi-etoximetil) guanina) es un ejemplo de este tipo de compuestos, análogos de la timidina, eficaz contra la replicación del virus *herpes simplex*, sin embargo, este compuesto no es fosforilado por la TC del BHV-1, lo que hace suponer que esta enzima (la del BHV1) es diferente de la TC inducida por el virus *herpes simplex*. Por otra parte, cabe mencionar que existen otros análogos de la timidina que sí son fosforilados por la TC BHV-1 inducida, como es el bromovinil-desoxiuridina BV dU: E-5 (1bromovinil-2-desoxiuridina) (Elion, et al; 1977).

c) El ácido nucleico

El genoma del BHV1 está compuesto por ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena con polaridad positiva. Su porcentaje en guanina/citosina es de 71-72% (Roizman, et al; 1981), Su peso molecular ha sido calculado en aproximadamente 88 megadaltons (Md) 0 142 kilobases (Kb) (Watson, 1973); sin embargo, pueden existir variaciones ligeras de una cepa a otra v, gr, 84,5 168 Md (136.9 Kb) para la cepa Cooper de rinotraqueítis y 85.5 Md (138.7 Kb), para la cepa K22 de vulvovaginitis.

3. Propiedades biológicas

a) Células susceptibles

El virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina puede replicarse bien en una gran variedad de células provenientes de diversos mamíferos. Cabe mencionar que las células provenientes de ciertas especies poco sensibles a la infección con

el BHV-1, como son las de gato y borrego, las de cerdo y las de una línea continua obtenida del delfín (Dolphin Kidney NBL-10, *Stenella plagiodon*), soportan bien la replicación de este virus (Rossi y Kiesel, 1977).

Las células derivadas de bovino como cultivos primarios, líneas diploides, líneas continuas, así como ciertos cultivos de órganos de esta especie, son muy sensibles al virus (Mirchamsy, et al; 1977; Soller y Esterday, 1968). Por otro lado existe controversia respecto a la sensibilidad de los macrófagos bovinos, siendo los macrófagos fetales más sensibles que los provenientes de animales adultos (Rossi y Kiesel, 1977).

En la mayor parte de las investigaciones hechas con el virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina, se han utilizado las células MDBK con el objeto de uniformar o estandarizar las condiciones de trabajo. Las células MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) son una línea continua obtenida por Madin y Darby en 1958, proveniente de riñón de bovino adulto (Soller y Esterday, 1968). Esta línea presenta una gran sensibilidad al virus BHV1 y su cultivo es relativamente sencillo.

b) Replicación

El virus BHV1 penetra en la célula huésped por fusión o viropexis. La descapsidación se lleva a cabo en el citoplasma, y el ADN es transportado al interior del núcleo celular mediante mecanismos desconocidos a la fecha. Como sucede con las familias virales que forman parte de la clase I de replicación viral (herpesvirus, adenovirus, poxvirus, parapoxvirus), el ADN del BHV-1 es transcrito directamente en ARN mensajero, y la síntesis de macromoléculas sigue un camino similar al utilizado por la célula huésped.

Según y conforme al orden de síntesis, las proteínas del BHV-1 han sido clasificadas en polipéptidos α , β y δ (Thiry y Pastoret, 1984; Frutera y Myrvik, 1985).

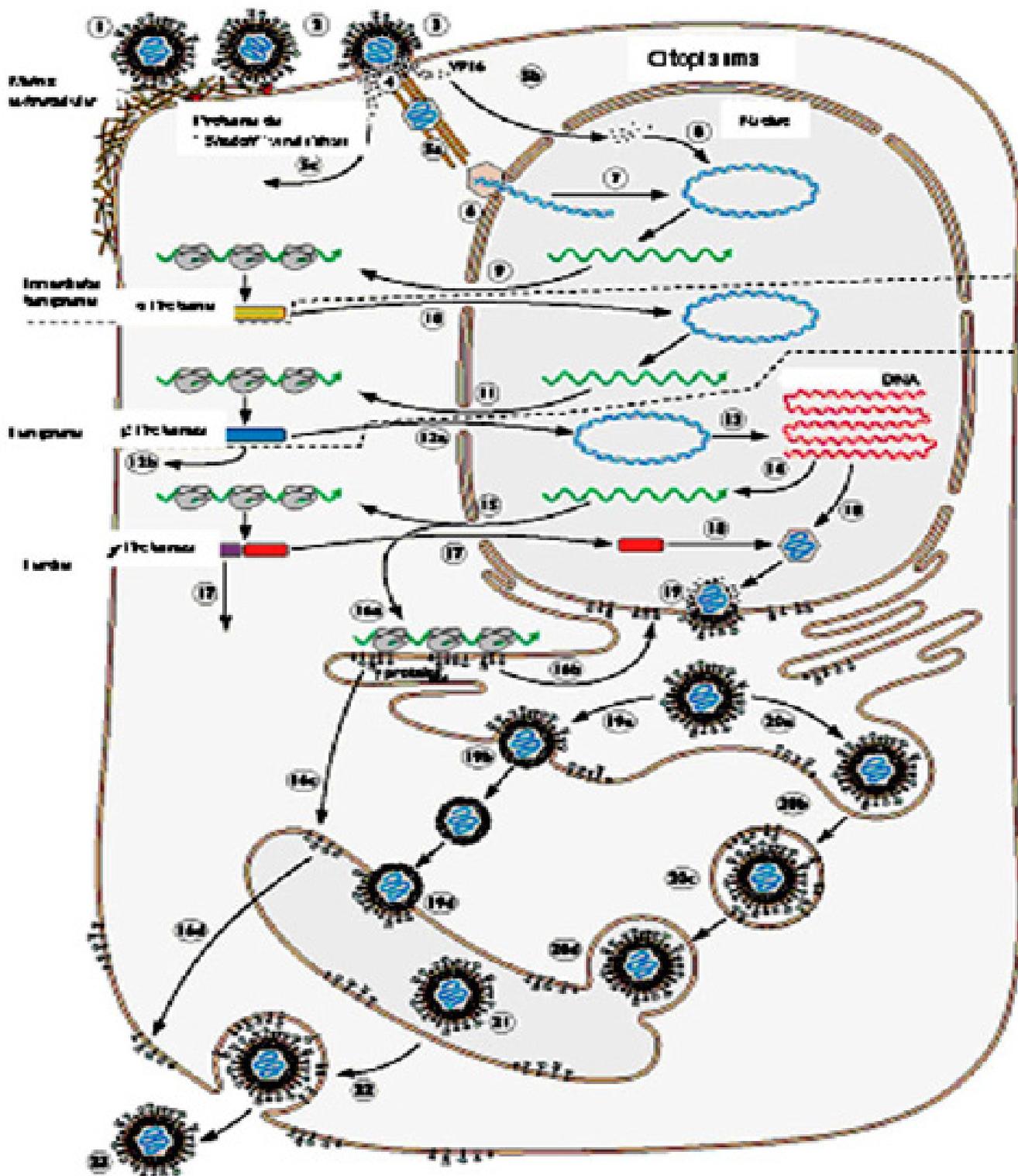
La síntesis de proteínas β requiere de la presencia de las proteínas α . Al mismo tiempo, en un fenómeno de retroalimentación, la presencia de las proteínas β bloquea la síntesis de proteínas α . La síntesis de las proteínas β , no requiere de la "novo-síntesis" de ADN viral, pues la adición de la citocinaarabinside (inhibidor de la síntesis de ADN), no impide la formación de dichas proteínas en la célula infectada. Dentro de las proteínas β se ha podido identificar la primera glicoproteína codificada por el virus. Esta glicoproteína ha sido objeto de una atención especial, pues por haber sido sintetizada precozmente es, tal vez, el primer antígeno reconocido por el sistema inmune del animal infectado (Misra, et al; 1982). La timidin cinasa, descrita en la parte correspondiente a proteínas no estructurales, pertenece a las proteínas, pues su expresión en la célula infectada es independiente de la síntesis de ADN viral. La máxima concentración de proteínas en la célula infectada se encuentra entre la quinta y séptima horas posteriores a la infección (Frutera y Myrvik, 1985). La síntesis de las proteínas δ requiere a su vez de la expresión previa de las proteínas γ y de la "novo-síntesis" del ADN viral. Como en el caso anterior la presencia de proteínas δ bloquea la síntesis de

las proteínas de las clases precedentes. En las células infectadas con el BHV-1 en las cuales se ha bloqueado la síntesis de ADN mediante la adición de la citocinaarabinside, se observa la ausencia de varias proteínas. Estas proteínas faltantes son las verdaderas proteínas δ y son en su mayoría las proteínas estructurales del BHV1 (Roizman y Batterson, 1981). (Figura 2).

Entre 7 y 16 horas posteriores a la penetración, el título de virus intracelular, aumenta exponencialmente y las inclusiones intranucleares crecen hasta ocupar casi completamente el núcleo. Entre 16 y 32 horas posteriores a la penetración, el virus extracelular aumenta exponencialmente. A partir de las 36 horas posteriores a la penetración el virus extracelular decrece (Depauli y Sabina, 1972).

La maduración de las nucleocápsides tiene lugar en el núcleo celular y toman su envoltura a partir de la parte interna de la membrana nuclear, previamente modificada. El virión formado es liberado al exterior, pasando a través del sistema tubular citoplásmico o por exocitosis (Depauli y Sabina, 1972).

Figura 2. Mecanismo de replicación de un herpesvirus. Glicoproteínas de la membrana viral (1). Interacción con receptores celulares (2) Fusión (3). Proteínas del tegumento y de la nucleocápside ingresan al citoplasma celular (4). Transporte de la nucleocápside (5a) y de proteínas activadoras de la transcripción (5b) hacia el núcleo. Proteínas del tegumento que permanecen en el núcleo (6). Entrada de la nucleocápside por el poro nuclear (7). Proteínas del tegumento activadoras de la transcripción (8). α ARNm son transportados hacia el citoplasma (9) donde se sintetizan las α proteínas (10) reguladoras de la síntesis del β ARNm (11) para la síntesis de las β proteínas (12). Inicio de la síntesis del ADN viral (13). Síntesis de γ ARNm (14) y de γ proteínas (15) estructurales. Algunas γ proteínas precursoras quedan en el retículo endoplásmico rugoso (16a), otras se localizan sobre la membrana nuclear del lado interno del mismo (16b) o son trasladadas al Aparato de Golgi para su posterior procesamiento (16c) y una vez maduras se depositan en la membrana plasmática de la célula infectada (16d). Algunas γ proteínas son transportadas hacia el núcleo para formar las cápsides y otras permanecen en el citoplasma (17). El ADN formado se empaqueta en las cápsides formadas (18) e inicia su paso a través de la membrana nuclear (19) en donde adquiere envoltura (20). Esta estructura es transportada hacia el aparato de Golgi en donde se encuentran las proteínas de envoltura maduras (21) y se completa la envoltura viral (22). La partícula viral completa (23) es transportada hacia la membrana plasmática y es liberada por exocitosis (24). (Flint, et al; 2004).



4. Patogénesis

El virus penetra por la mucosa nasal, realiza su primer ciclo de replicación en las células epiteliales y se extiende por los conductos lacrimales a los tejidos oculares donde establece infección secundaria. Posteriormente se produce infección generalizada consecuencia de la viremia transitoria y diseminación neural y/o por puentes intercelulares que permite que el virus llegue al órgano blanco. (Yates, 1982; Bagust y Clark, 1972; Wyler, Engels y Schwyzer, 1989).

En relación a la viremia, Fuchs y col. (1999) determinaron por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que el virus es transportado por los leucocitos de los animales infectados en forma aguda y subclínica. (Fuchs, et al; 1999) Romera (2001) cita a Nyaga (1980) quien demuestra que los LT de sangre periférica unen muy pocas partículas virales marcadas radiactivamente y que no hay replicación viral en los linfocitos. Sin embargo otros autores demuestran que el BHV-1 no infecta LT CD8⁺ pero infecta LT CD4⁺ que conducen a la apoptosis de la célula contribuyendo de esta manera a la inmunodepresión del animal y a favorecer el establecimiento de la latencia. (Romera, 2001; Nyaga y Mc Kercher, 1980).

A nivel respiratorio se comprobó que el BHV-1 inhibe la migración de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), la citotoxicidad mediada por células y la actividad de los macrófagos alveolares favoreciendo de esta manera la colonización por bacterias. (Bielefeldt y Babiuk, 1985; Winkler, Doster y Jones, 1999).

En el caso de las infecciones genitales el virus accede directamente al órgano blanco (mucosa de la vulva, pene y prepucio). El transporte a través del sistema nervioso periférico (SNP) y/o por puentes intercelulares estaría dado exclusivamente en el caso de las infecciones localizadas. (Carrillo, et al; 1983).

Con relación a la manifestación abortigénica, el virus llega al feto por vía hematogena, infecta al feto y produce la muerte del mismo (Smith, 1997; Miller, et al; 1991) aunque algunos trabajos mencionan que en la placenta el virus puede permanecer latente hasta 90 días sin transmitirse al feto. (Di Santo, et al; 1995).

5. Signos clínicos

El BHV-1 está relacionado con los casos más severos de IBR y con IPV/IPB sin embargo, los dos subtipos pueden ser aislados desde ambas localizaciones. También ocurren infecciones subclínicas con BHV-1. Las infecciones genitales son locales y no dejan secuelas, la infección respiratoria se asocia con conjuntivitis, abortos, enteritis y casos de meningoencefalitis.

Rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR): es una enfermedad aguda caracterizada por un cuadro de depresión general, signos respiratorios, fiebre de hasta 42°C y se acompaña además de pérdida del apetito que lleva a disminución del peso y de la producción láctea. Luego de un período de incubación (PIn) de aproximadamente una semana se observa intensa descarga nasal seropurulenta y conjuntivitis que puede ser confundida con la queratoconjuntivitis producida por *Moraxella Bovis*. (Radostits, et al; 2002) Las lesiones más comunes son rinitis necrótica, faringitis y laringotraqueobronquitis que por complicaciones bacterianas secundarias pueden desencadenar en neumonía generalizada. Los estudios histológicos pueden revelar la presencia de cuerpos de inclusión (CI) intranucleares típicos, aunque este hallazgo no es constante. En los casos severos puede sobrevenir la muerte. En el caso de enfermedad leve sin complicaciones bacterianas los signos consisten en rinitis con descarga mucoserosa (Wyler, Engels y Schwyzer, 1989).



Vulvovaginitis pustular infecciosa (IPV) y Balanopostitis (IPB): el curso es aproximadamente de 4 días y el animal presenta fiebre, pérdida de apetito y depresión general. La signología clínica se caracteriza por la edematización de la vulva que además se presenta hiperémica, con vesículas, pústulas y úlceras. Se acompaña de descarga seropurulenta consecuencia de la infección bacteriana. Si bien las lesiones desaparecen aproximadamente a los 10 días la descarga vaginal puede persistir varias semanas. Los machos presentan inflamación del pene y prepucio con la formación de pústulas y úlceras. Debido a las cicatrices producidas por la recomposición de las erosiones que se producen, si continúa el apareamiento de los animales, pueden observarse secuelas como la distorsión del pene o fallas en la erección. En general este tipo de sintomatología es producida por el BHV-1.2 y raramente se acompaña de infección respiratoria. (Gibbs y Rweyemamu, 1977; Mc Kercher, 1973; Wyler, Engels y Schwyzer, 1989).

Meningoencefalitis: el curso de la enfermedad es de 4-5 días. Los animales presentan periodos alternados de depresión e hiperexcitación, anorexia, rechinar de dientes, incoordinación, ataxia, ceguera y puede llegar a producirse la muerte. (Mc Kercher, 1973; Carrillo, 1982; Wyler, Engels y Schwyzer, 1989) Las lesiones histológicas consisten en áreas de malacia y meningitis no purulenta y la observación no siempre confirmada de CI intranucleares. En el caso de los animales que mueren las lesiones son más severas en cerebelo, tálamo y ganglios basales. (Wyler, Engels y Schwyzer, 1989).

Algunos autores citan la aparición de signos nerviosos sin que se noten signos respiratorios previos, sin embargo otros informan casos en los que la IBR precede a la manifestación nerviosa. (Barenfus, et al; 1963; Bartha, Juhasz y Liebermenn, 1966) Actualmente se sabe que la manifestación nerviosa es producida por el BHV-5 sin embargo muchos episodios de

meningoencefalitis producidos en América del Norte fueron producidos por cepas que una vez comparadas por sus patrones de restricción de ADN confirmaron ser BHV-1. (Seal, St. Jeor y Lee Taylor, 1985; Barenfus, et al; 1963).

Abortos: la infección en hembras gestantes con cepas de BHV-1.1 pueden resultar en aborto, que suele ocurrir entre el 4º y 7º mes de gestación como consecuencia de la muerte fetal, luego de un período variable PI que oscila entre 3 a 6 semanas. En general los abortos suceden luego de hacerse evidente los signos respiratorios y pueden producirse hasta los 100 días posteriores a la manifestación IBR, sin embargo es común que también ocurra en animales que escapan a la infección respiratoria. No es posible el pronóstico del aborto; en algunos casos sólo se produce relajamiento de la vulva y vagina lo que requiere la remoción manual del feto. Puede ocurrir retención placentaria. Los cotiledones presentan lesiones degenerativas aunque no son patognomónicas. (Gibbs y Rweyemamu, 1977) La lenta propagación del virus hacia los cotiledones materno fetales dificulta la ruta de acceso del virus hacia el feto, lo que determina diferencias temporales entre la viremia materna y la infección fetal. Aunque la vía de acceso del BHV-1.1 al feto no está del todo esclarecida, las lesiones hepáticas indican la ruta hematogena umbilical como la más frecuente. La muerte suele ocurrir 24-48 horas después de la infección fetal y la expulsión a partir del 7º día, momento en que los títulos virales en el feto decrecen. El virus puede ser aislado con altos títulos a partir de placenta, desde el 8º día PI (dPI) en bovinos inoculados experimentalmente, aún en ausencia de lesiones. (Gibbs y Rweyemamu, 1977; Kendrick, 1973; Smith KC, 1997) La mayoría de las lesiones fetales producidas por BHV-1.1 son usualmente enmascaradas por el estado autolítico del feto, sin embargo pueden observarse focos blanquecinos de 1 a 3 mm de diámetro en hígado y pulmón, edema serosanguinolento perirrenal y necrosis hemorrágica de la corteza

renal. La vasculitis necrosante, el edema y las hemorragias suelen ser hallazgos frecuentes en las placentas. (Wylar, Engels y Schwyzer, 1989; Lager, et al; 1981).

Otros signos clínicos: se han observado además mastitis, enteritis, metritis, dermatitis y tonsilitis como así también infecciones sistémicas en animales jóvenes con manifestaciones respiratorias y digestivas. (Wylar, Engels y Schwyzer, 1989; Radostits, et al; 2002; Narita, et al; 1982; Potgieter, et al; 1984).

6. Respuesta inmune

En todas las infecciones virales el hospedador que debe impedir o resolver una infección desarrolla mecanismos de respuesta específicos e inespecíficos. En el caso de las infecciones por BHV-1 el organismo huésped no escapa a esta regla y se desencadenan varios tipos de respuesta; a) inespecífica: mediada por interferón (ITF), complemento y poblaciones celulares tales como pmn, macrófagos y células natural killer (NK); b) específica: (mediada por los LT y LB), es la respuesta humoral que interviene en la prevención y recuperación de una infección como así también de la reactivación viral. La respuesta celular también actúa en la recuperación. (Tikoo, Campos y Babiuk, 1995; Babiuk, et al; 1996).

Los virus son parásitos intracelulares obligados por lo tanto necesitan de tejidos susceptibles en el huésped para que la infección suceda, aunque si el huésped posee suficientes factores inespecíficos, puede combatir al agente infeccioso.

■ Referencias

Amstrong, J. A., Pereita, H. G. and Andrewes, C. H. (1961) Observations on the virus of infectious bovine rhinotracheitis and its affinity with the herpesvirus. *Virology*. 14: 276-285.

Babiuk LA, van Drunen Littel-van den Hurk S, Tikoo SK. (1996) Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet. Microbiol.* 53 (1-2): 31-42.

Babiuk LA, L'italien J. Den Hurí SDL. (1987) Protection of cattle from bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) infection by immunization with individual viral glycoproteins. *Virology*; 159: 57-66.

Bagust TJ and Clark L. (1972) Pathogenesis of meningo-encephalitis produced in calves by infectious bovine rhinotracheitis herpesvirus. *J. Comp. Pathol.* 82: 375-382.

Barenfus M, Delli Quadri CA, McIrtire RW, Schroeder RJ. (1963) Isolation Of infectious bovine rhinotracheitisvirus from calves with meningoencephalitis. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 143: 725- 728.

Bartha A, Juhasz M, Liebermann H. (1966) Isolation of a bovine herpesvirus from calves with respiratory diseases and keratoconjunctivitis. *Acta Med. Acad. Scien. Hung.* 65: 357.

Bwagamo O, Kaminjolo JS. (1971) Isolation of IBR/IPV virus from semen and skin lesions of bulls at Kabete, Kenya. *Zentralbl Veterinarmed.*; 18:262-269.

Bielefeldt OH and Babiuk LA. (1985) Viral bacterial pneumonia in calves: effect of bovine herpesvirus-1 on immunological functions. *J. Infect. Dis.* 151: 937-947.

Carrillo BJ, Ambrogi A, Schudel AA, Vázquez M, Dahme E, Pospischil A. (1983) Meningoencephalitis caused by IBR Virus in Calves in Argentina. *Zentralbl Vet. B.* 30: 327-332.

Carrillo BJ. (1982) Encefalitis en bovinos por herpesvirus. *Rev. Med. Vet.* 63 (5): 372-376.



- Depauli, F. J. and Sabina, L. R. (1972) Studies of infectious bovine rhinotracheitis virus. *Archiv. F. Ges. Virusforschung.* 36:380-390.
- Di Santo MI, Jorge MC, Catena MC, Estela ES, Ardo DA. (1995) Rinotraqueítis infecciosa bovina. *Therios.* 24, (123): 143-166.
- Elazhary, M. A. S. and Derbyshire, J. B. (1979) Effect of temperature relative humidity and medium on the aerosol stability of infectious bovine rhinotracheitis virus. *Can. V. Compo Med.* 43: 158-167.
- Elion, G. B., Furman, P. A., Fyfe, J. A., De Miranda, P., Beauchamp, L. and Schaffer, H. J. (1977) Selectivity of action of an antiherpetic agent 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 74: 5116-5120.
- Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. (2004) Structure, genome organization, and infectious cycles. En: *Principles of virology.* 2^o ed. Washington DC. USA: ASM Press. 811-812.
- Frutera, L. S. and Myrvik, Q. N. (1985) *Fundamentals of medical virology.* Ed Lea & Febiger, Philadelphia. Chapter. 3: 27-49.
- Fuchs M, Hubert P, Detterer J, Rziha HJ. (1999) Detection of bovine herpesvirus type 1 in blood from naturally infected cattle by using a sensitive PCR that discriminates between wild-type virus and virus lacking glycoprotein E. *J. Clin. Microbiol.* 37 (8): 2498-2507.
- George LW. (1991) Understanding the encephalitic form of infectious bovine rhinotracheitis. *Food Anim Pract;* 335:337.
- Gibbs EPJ, Rweyemamu MM. (1977) Bovine herpesviruses. *Vet. Bulletin.* 47 (Pt I): 317-332.
- Góngora A, Villamil LC, Vera V, Ramirez G, Parra J. (1995) Diagnostico de las principales enfermedades reproductivas en toros de la Sabana de Bogotá. Énfasis en RIB. *Rev Med Vet Zoot;* 43: 37-41.
- Griffiths IB, Gallego MI, Villamil LC. (1982) Factores de infertilidad y pérdidas económicas en ganado de leche en Colombia. Publicaciones ICA.; p.168.
- Jesen, R., Griner, L. A., Chow, T. L. and Brown. W. W. (1955) Infectious rhinotracheitis in feedlot cattle. I. Pathology and Symptoms. *Proc. U. S. Livestock Sah. Assn. V.* 89: 199.
- Kendrick WK. (1973) Effects of the infectious bovine Rhinotracheitis virus on the fetus. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 163: 852-854.
- Lager A, Fondevila N, Sadir A.M, Fernández F, Schudel A.A. (1981) Rinotraqueítis infecciosa bovina (HVB-1) 1: aislamiento y caracterización biológica del agente etiológico (L-114). *Rev. Med. Vet.* 62: 404-410.
- Lemaire M. (2000) Production of bovine herpesvirus type 1 seronegative latent carriers by administration of a live attenuated vaccine in passively immunized calves. *J Clin Microbiol;* 38:11.
- Lemaire M, Pastoret P and Thiry E. (1994) Le contole de l'infection par le virus de la rhinotrachéitis infectieuse bovine. *Annales de Médecine Vétérinaire.* 183: 167-180.
- Mc Kercher DG. (1973) Viruses of other vertebrates. En: AS Kaplan, editor. *The Herpesviruses.* New York, Estados Unidos: Academic Press Inc. 429-441.
- Miller JM, Whetstone CA, Bello LJ, Lawrence WC. (1991) Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 52 (7): 1038-1043.

- Miller J, C Whetstone, M Van Der Maaten. (1991). Abortifacient potencial of bovine herpesvirus tipo 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analisis of viral DNA. *Am J Vet*; 52: 458-461.
- Mirchamsy, H., Bahrami, S., Ramali, M., Hazrati, A. and Shafy, I. (1977) Development of a diploid cell line from fetal calf lung of virus vaccine production. *Develop. Biol. Standatrd.* 37: 53-57.
- Misra, V., Gilchrist, J. E., Weinmaster, G., Qualtiere, I., Van Den Hurí, S. and Babiuk, L. A. (1982) Herpesvirus induced "early" glycoprotein: characterization and posible role in immune cytolysis. *J. Virol.* 43. 1046-1054.
- Narita M, Inul S, Murakami Y, Nanba K and Shimizu Y. (1982) Pathological changes in young and adult cattle after intranasal inoculation with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J. Comp. Path.* 92: 41-49.
- Nyaga PN and Mc Kercher DG. (1980) Pathogenesis of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infections: interactions of the virus with peripheral bovine blood cellular components. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2: 587-602.
- Otte E, Navarrete M, Orejuela J. (1985) Proyecto Colombo Alemán ICA-GTZ. Informe técnico; 1-125.
- Potgieter ND, Mc Cracken MD, Hopkins FM, Walker R. (1984) Effect of bovine viral diarrhea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. *Am. J. Vet. Res.* 45 (4): 687-690.
- Radostits OM, Gay CG, Blood DC, Hinchcliff KW. (2002) Rinotraqueítis bovina infecciosa (Infección por Herpes virus bovino de tipo 1). In: *Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino.* 9º ed. Madrid, Mc Gaw Hill-Interamericana. Vol II. 1390-1402.
- Radostits OM, Gay CC. Blood DC. Hinchcliff KW. (2000) *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, 9th. W.B. Saunders Company Ltda.; p, 1173-1184.
- Roizman B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ. (1992) The family Herpesviridae: an update. *Arch. Virol.* 123: 425-449.
- Roizman B and Batterson W. (1985) Herpesvirus and their replication. In: *Virology.* B.N. Fields editor et al. Raven press, New York. 497-526.
- Roizman, B. and Batterson, R. (1981) Herpesviruses and their replication. In: *Fields B. N., Virology*, Ed. Raven Press, New York. 1-50.
- Roizman, B., Carmichael, L. E., De The G., Nahmias, A. J., Plowright, W., Rapp F., Scheldrick, P., Takahaschi, M and Wolf, K. (1981) Herpesviridae Definition, provisional nomenclatura and taxonomy. *Intervirology.* 16: 201-207.
- Roizman B, Carmichael F, Deinhardt G, Nahmias AJ, Plowright W, Rapp F et al. (1981) Herpesviridae: Definición, nomenclatura provisional y taxonomía. *Intervirology.* 16: 201-207.
- Roizman, B., Carmichael, L. E., De The G., Nahmias, A. J., Plowright, W., Rapp, F., Scheldrick, P., Takahaschi, M. and Wolf, K. (1981) Herpesviridae, definition, provisional nomenclatura and taxonomy. *Intervirology.* 16: 201-207.
- Romera SA. (2001) Inmunomodulación de la respuesta inducida por vacunas inactivadas contra herpesvirus bovino-1 inmune. [Tesis de doctorado]. Universidad de Buenos Aires.
- Rossi, C. R. and Kiesel, G. K. (1977) Susceptibility of bovine macrophage and trácela-ring cultures



- to bovine virases. *Am. J. Vet. Res.* 38: 1705-1708.
- Schoeder, R. J. and Mpys, M. D. (1954). An acute respiratory infection of dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 125: 471-472.
- Seal BS, St. Jeor SC and Lee Taylor RE. (1985) Restriction Endonuclease Analysis of Bovine Herpesvirus 1 DNA and Nucleic Acid Homology between Isolates. *J. Gen. Virol.* 66: 2787-2792.
- Smith KC. (1997) Herpesviral abortion in domestic animals. *Review. Vet. J.* 153: 253-268.
- Soller, E. L. and Esterday, B. C. (1968) Growth and infectious bovine rhinotracheitis virus in organ cultures. *Am J. Vet. Res.* 9: 1355-1362.
- Straub OC. (1990) Infection bovine rhinotracheitis virus. *Virus Inf Ruminant*; 3: 71-108.
- Straub OC. (1990). *Virus Infectious of Ruminants*. Ed: Dinter 2 and Morein B. Elsevier Publisher. 3 :71-108.
- Thiry, E. and Pastoret, P. P. (1984) Le virus de la rhinotracheite infectieuse bovine: Aspects. *Biochimiques. Am. Reck. Vit.* 15: 455-465.
- Tikoo S, Campos M, Babiuk L. (1995) Bovine herpesvirus 1 (BHV-1): biology, pathogenesis and control. *Adv. Virus. Res.* 45: 191-223.
- Trapp S, Beer M, Mettenleiter TC. (2003) Biology of bovine herpesviruses. *Berl Munich Tierarztl Wochenschr*; 116: 171-178.
- Watson (1973) Morfology-chapter 2. In: the herpesviruses. Edited by: A. S. Kaplan., Academia Press, Inc., New-York, London, 27-43.
- Whetstone CA, Miller JM, Bortner DM, Van der Maaten MJ. (1989) Changes in the bovine herpesvirus 1 genome during acute infection, alter reactivation from latency and alter superinfection in the host animal. *Arch virol*; 106: 261-279.
- Wildy, p., Russel, W. C. and Home, R. W. (1960) The morphology of herpesvirus. *Virology.* 12: 204-222,
- Winkler MTC, Doster A, Jones C. (1999) Bovine herpesvirus 1 can infect CD4+ T lymphocytes and induced programmed cell death during acute infection of cattle. *J. Virol.* 73: 8657-8668.
- Wyer R, Engels M, Schwyzer M. (1989) Infectious bovine rinotracheitis/ vulvovaginitis BHV-1. In: G Wytman and Becker, editores. *Herpesvirus disease of cattle, horses and pig. Developments in veterinary virology ser.* Boston, USA: Kluwer Academics Publishers. 1-72.
- Yates WDG. (1982) A review of Infectious Bovine Rhinotracheitis, Shipping Fever Pneumonia and Viral-Bacterial Synergism in Respiratory Disease of Cattle. *Can. J. Comp. Med.* 46: 225-263.