

Artículos Originales

Espectro clínico y epidemiológico de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina

ARBOLEDA J.J. MV.MS., RODAS JD MV.MS.,
OSSA JE MV., PhD, ZULUAGA FN MV.MS.*

Resumen

Aunque la RIB fué reconocida en Europa desde principios de siglo como una enfermedad que afecta principalmente el tracto genital de las vacas, su agente etiológico, el HVB-1, solo fué identificado en 1956 en E.U. donde se expresó como una patología respiratoria. Posteriormente se pudo determinar que en realidad la infección se encuentra asociada con una variedad de formas clínicas entre las cuales se reconocieron la encefalomiелitis, la conjuntivitis, el aborto y la forma diseminada.

A pesar de que desde la década de los años 70, el virus fué aislado en Colombia y la infección ha sido prevalente, las evidencias tanto clínicas como virológicas han sido muy escasas y desconocemos las reales implicaciones económicas de ésta infección viral. Algunos investigadores en el país se dedican intensamente a caracterizar la infección por este agente.

En este artículo se describen además las técnicas de diagnóstico tradicionales empleados en estudios serológicos y nuevos métodos tales como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección del genoma viral.

Introducción

Desde hace varios años se vienen adelantando investigaciones en Colombia tratando de aislar y caracterizar tanto clínica como virológicamente la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB) y su agente causal, el Herpesvirus Bovino - 1 (HVB-1) y en este sentido nuestro grupo de investigación en el Laboratorio de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, desea establecer la verdadera importancia de este virus y esta enfermedad en la ganadería colombiana.

La RIB sigue teniendo en nuestro medio unas características epidemiológicas muy particulares e igualmente interesantes puesto que, los animales muestreados a través de varios estudios (4,5,44,57) evidencian en términos generales niveles altos de anticuerpos específicos contra el agente, pero la evidencia clínica y los intentos de aislamiento en animales con sintomatología compatible, han sido infructuosos; lo que que ha motivado y justifica en gran parte nuestras investigaciones.

En el presente artículo pretendemos recopilar la información más reciente sobre esta enfermedad, para poner en principio las condiciones teóricas que servirán de base para los artículos subsiguientes que acompañan este relanzamiento de la **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias** y que tratan aspectos un poco más específicos sobre esta interesante entidad clínica y su agente causal.

1. Etiología

La Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB) es causada por el Herpesvirus Bovino-1 perteneciente a la familia Herpesviridae, subfamilia Alphaherpesvirinae y género Varicellovirus (42,48).

Existen 4 tipos de Herpesvirus bovinos: El HVB-1, causante de la RIB, el HVB-2, causante de la Mamilitis Bovina o Alertón, el HVB-3, causante de la Fiebre Catarral Maligna, y el HVB-4, ó Citomegalovirus Bovino (15). Algunos autores han sugerido que existe un quinto tipo representado por el agente llamado Herpesvirus de la Encefalitis Bovina (HVEB) causante de la forma encefalomiелítica de la RIB en neonatos (43,54).

* Programa de Reproducción, Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, AA 1226, Medellín, Colombia.

2. Historia

El Herpesvirus Bovino tipo 1 (HV1) provoca una enfermedad genital en bovinos, la cual es conocida como Vulvovaginitis Pustular Infecciosa (VPI) en las hembras y Balanopostitis Pustular Infecciosa, en los machos. Estas afecciones fueron reconocidas en Europa antes de 1900 con el nombre de "Exantema Coital", pero no fueron considerados problemas de significancia económica mayor (15).

Posteriormente, a mediados de la década del cincuenta se presentó en los Estados Unidos una rápida expansión de lotes de engorde, particularmente en California y Colorado, y con ello un mayor requerimiento en la provisión de granos importados desde varios países europeos. A la par con el desarrollo de la ganadería se presentó una gran variedad de nuevos síndromes; entre ellos se descubrió una enfermedad respiratoria aguda, a la cual se le dió el nombre de Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB) cuyo agente etiológico resultó ser un herpesvirus (35). Más tarde, se demostró que este agente tenía las mismas propiedades del virus causante de la VPI y de esa manera los dos síndromes quedaron unidos por la misma etiología viral (33).

El virus fue descrito por primera vez por Madin, York y McKercher en 1956 (35) y desde entonces ha sido aislado en muchos países alrededor del mundo (25). Adicionalmente a la enfermedad del tracto respiratorio se agregaron otros signos como conjuntivitis, enteritis, encefalitis, aborto, mastitis e infección sistémica de terneros jóvenes. Algunos científicos sugirieron que el virus causante de la VPI evolucionó hacia la forma más virulenta causante de la RIB como resultado de las condiciones creadas por el hacinamiento de bovinos en lotes de engorde (15).

3. Patogénesis

La vía natural de infección es a través del contacto del virus con las mucosas. El virus entra al tracto respiratorio por medio de aerosoles o por contacto directo con secreciones nasales; la transmisión genital ocurre por contacto directo con las secreciones infectadas o a través de semen contaminado (31,33).

El período de incubación de la enfermedad varía

entre 2 y 6 días, dependiendo de la cantidad de virus infectante, la vía de entrada, el estado inmunológico del hospedero y de las influencias ambientales (44). Cuando el virus penetra por vía nasal, se localiza en los agregados linfoides y células epiteliales de la mucosa del tracto respiratorio superior, donde se multiplica y da lugar a una viremia corta, para luego infectar el epitelio respiratorio donde las lesiones dependen principalmente de la invasión bacteriana secundaria. El virus posee un potencial de diseminación a riñón, hígado, suprarenales o cerebro, especialmente en terneros (38). Igualmente, el virus puede llegar al feto y causar viremia y muerte fetal (20).

La morbilidad no varía con la edad, pero la mortalidad afecta más a los terneros menores de 2 semanas; la distribución de la enfermedad por raza y sexo no presenta diferencias (20,38). No obstante, sí se ha informado que en lotes de engorde los casos son más severos y más frecuentemente fatales que en explotaciones lecheras; debido, quizás, a las condiciones de estrés ocasionadas por este tipo de manejo (24).

La enfermedad respiratoria es menos prevalente y usualmente ocurre sólo cuando las condiciones de densidad de población son muy altas (21). Por lo general se presenta en forma súbita, con temperatura elevada, congestión de mucosas nasales, salivación, secreción nasal, aumento de la frecuencia respiratoria, inapetencia y caída de la producción láctea (14).

La severidad de la enfermedad clínica parece estar asociada a la cepa viral, al estado inmunológico del animal en el momento de la infección, al estrés medioambiental y la edad del hospedero. Todos estos factores pueden conducir a las complicaciones bacterianas secundarias y a la neumonía (13,47).

El agente puede ser aislado de secreciones respiratorias, genitales u oculares, aunque también se reportó un aislamiento a partir de heces (11).

El rango de hospederos naturales del virus es amplio (caprinos, otros rumiantes y porcinos), pero los bovinos son el principal reservorio y la única especie donde, hasta el presente, el virus ocasiona problemas económicos (20).

4. Formas Clínicas

♦ Forma respiratoria

Esta forma de la enfermedad cursa con inapetencia, depresión, fiebre alta (41°C), disminución de la producción láctea, secreciones óculo-nasales serosas con conjuntivitis y disnea. Cuando sobreviene una complicación bacteriana, el exudado se hace mucopurulento y forma pseudomembranas que se adhieren a las mucosas nasal, nasofaríngea y traqueal; estas adherencias pueden producir obstrucciones y muerte por asfixia. El resultado de esta sobreinfección también puede ser neumonía y bronquitis (38).

El curso es generalmente de 10 a 14 días, la morbilidad en lotes de engorde puede ser del 100% y la mortalidad del 2 al 3% (31).

En animales mayores de 3 meses la replicación viral está, generalmente, confinada a la superficie mucoide del tracto respiratorio con recuperación en 10 a 12 días (30).

En Estados Unidos, donde la forma respiratoria es más prevalente, la RIB se ha asociado con una entidad conocida como "*Fiebre de Embarque*", que provoca cuantiosas pérdidas económicas y en la cual se han implicado otros agentes virales (Diarrea Viral Bovina, Virus Sincitial Respiratorio y Parainfluenza 3) y bacterianos (*Pasteurella haemolytica*) (47).

Debido a que el herpesvirus Bovino puede infectar monocitos, esta célula puede ser uno de los responsables de la diseminación sistémica. Aún así, el virus no ha podido ser aislado de leucocitos circulantes, por lo que esta información sigue siendo controvertida (13).

En algunos estudios se ha determinado que el HVB-1 puede conducir a un estado de inmunosupresión que facilita el establecimiento de infecciones secundarias, bien bacterianas o virales; en otras palabras, el efecto citopático directo sobre las células del parénquima pulmonar podría crear unas condiciones que favorecen el establecimiento de bacterias (39).

♦ Forma neumónica

Estudios recientes demuestran que la infección de células del epitelio bronquial con un patógeno respiratorio como el HVB-1 la capacidad de las células

epiteliales para interactuar con proteínas de la matriz extracelular. Las células infectadas al parecer sufren una reducción de su capacidad para migrar y adherirse a proteínas como la fibronectina y la vitronectina, según lo demuestran experimentos *in vitro* (45). Estos resultados también están de acuerdo con hallazgos previos que mostraban que la infección con el virus Herpes Simplex Humano - 1 (VHS-1) inhibía la adherencia y migración de las células endoteliales (53).

La infección por herpesvirus podría afectar los procesos de organización del citoesqueleto, adherencia celular y migración en varias formas, por ejemplo: se sabe que los herpesvirus expresan, precozmente, un gran número de proteínas; algunas de las cuales pueden afectar la expresión de genes del hospedero y de este modo interfiere con la expresión o función de proteínas críticas para la migración celular (12,36). Así, por ejemplo, se ha determinado que el HVB-1 empieza a reducir los niveles de actina de la célula huésped a las 6h posinoculación. La disminución del RNAm de la actina se encuentra en relación inversa con el aumento de DNA y RNA viral (20).

La adherencia de las células epiteliales a la matriz se altera, probablemente, por cambios en los mecanismos generales de interacción membrana-citoesqueleto más que por cambios de cualquier otro receptor de superficie celular. Tales efectos podrían alterar la capacidad de reparación del epitelio respiratorio y prolongar de esta manera la convalecencia y las probabilidades de sobreinfección (45).

Los resultados de otros estudios recientes demuestran que la infección con HVB-1 puede causar una alteración de la composición de glicoconjugados de la superficie epitelial nasal del bovino. Estas alteraciones podrían ser un factor que promueve la proliferación de la *Pasteurella haemolytica*, en los estados tempranos de la pastereiosis neumónica (37).

Las alteraciones podrían ser de varios tipos: hipoactividad ciliar, inmunidad local suprimida, cambios en la composición de las secreciones nasales, expresión potenciada de adhesinas bacteriales y exposición de receptores específicos de bacterias sobre células epiteliales (8).

♦ Forma genital

Esta es la forma clásica de la enfermedad y cursa con vulvovaginitis y balanopostitis. Las formas genital y la respiratoria pueden ocurrir simultáneamente aunque no es lo regular. La vulvovaginitis se puede transmitir en forma venérea o por olfateo entre los animales. Clínicamente se observan zonas rojo-oscuras en la mucosa vulvar, luego aparecen pequeñas pústulas blancas focales que al desprenderse dejan superficies sangrantes (7). La vulvovaginitis se considera una forma benigna, no cursa con abortos, su duración aproximada es de 10 días y también se le conoce como vulvovaginitis venérea, o exantema coital (38).

En los toros, el virus contamina el semen y la balanopostitis presenta lesiones similares a las de la vulvovaginitis de las hembras, pero en casos graves se pueden presentar severas adherencias y fimosis (10). Aunque se ha indicado que puede ocurrir orquitis como una secuela de la infección primaria del pene y prepucio con el HVB-1, el examen histológico no siempre revela la lesión testicular; tampoco se ha logrado aislar el virus a partir de este tejido, lo cual sugiere que la ocurrencia de orquitis asociada a la infección es poco común (35).

En toros, se ha informado la transmisión de la infección través de esponjas para lavado prepucial, en centros de inseminación artificial (52).

El virus puede permanecer latente toda la vida en el tracto genital de toros utilizados en inseminación artificial y que en apariencia se encuentran sanos. El aislamiento viral en toros seropositivos resulta bastante difícil y existen informes de que éste puede hacerse a partir de toros asintomáticos (52,55). La frecuencia de diseminación del virus a partir de toros infectados es muy variada y en general podríamos decir que este asunto está pobremente estudiado; pero se ha informado de excreción intermitente durante un período de varios meses (50).

Las variaciones en los patrones de excreción viral pueden ser explicadas por las diferentes rutas de infección (intranasal, intraprepucial), por factores del virus (dosis infectiva y virulencia de la cepa), por el nivel de anticuerpos contra el HVB-1, o por factores del hospedero (genética y condición de estrés) (50,52).

Con todo lo anterior y teniendo en cuenta que los

anticuerpos posvacunales son imposibles de distinguir de los anticuerpos posinfección mediante las pruebas serológicas disponibles, ha sido muy difícil controlar las infecciones subclínicas de los toros utilizados en centros de inseminación artificial (52).

Por lo anterior, en programas de erradicación, en Europa, se está utilizando la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detectar semen contaminado con RIB (2,49). Al considerarse que la enfermedad presenta transmisión venérea, en nuestro país existe una legislación que prohíbe la monta natural o recolección de semen de toros seropositivos (57).

♦ Forma abortigénica

Aunque se tiene muy poca información acerca de los mecanismos de diseminación del HVB-1, es claro que, cuando la diseminación sistémica se da en hembras gestantes, estas pueden abortar debido a la infección, incluso el aborto puede ocurrir en infecciones subclínicas. (6,29)

El aborto es más común entre el cuarto y séptimo mes de la gestación aunque también puede presentarse en otras etapas de la misma (6). En condiciones de campo, en un brote de RIB, cerca del 25% de las hembras preñadas puede abortar. Los fetos abortados han muerto varios días antes de ser expulsados, lo cual explica la autólisis, que parece ser característica de esta infección viral, puesto que, en otros casos como el aborto epizootico bovino (psitacosis), los fetos abortados no presentan dicha condición (27,29).

Histopatológicamente se puede encontrar necrosis focal en el hígado, riñones y glándulas adrenales; además, cuerpos de inclusión intranucleares (25); las lesiones hepáticas también podrían sugerir una hepatitis bacteriana, por lo cual se debe hacer el diagnóstico diferencial con abortos por listeriosis (29).

El aborto es un signo que puede ser causado por múltiples mecanismos etiopatogénicos; es necesario, por lo tanto, establecer un diagnóstico diferencial para otros agentes bacterianos tales como leptospira y brucella; y virales como diarrea viral bovina, lengua azul bovina, parainfluenza 3 y virus respiratorio sincitial entre otros (26).

Se ha reportado que la infección del feto con la cepa

Cooper del HVB-1 conduce al aborto y en este mismo sentido las vacunas disponibles que son producidas con virus de esta cepa o de otras del subtipo 1.1, "semejantes a RIB", no pueden ser suministradas a hembras gestantes debido a que ellas no son atenuadas respecto a su actividad abortigénica. Aunque se conoce la capacidad de estas cepas de infectar y matar el feto, no se ha determinado cuales factores controlan la diseminación del virus desde la placenta al feto o qué factores determinan la letalidad fetal (33). De otro lado, se ha sugerido que la inactivación del gen de la timidina quinasa, reduce la capacidad abortigénica del HVB-1 (34).

♦ Metritis ♦ Endometritis

La metritis y la endometritis son el resultado del uso del semen contaminado con el virus en programas de inseminación artificial (7). También parece probable que algunas cepas de HVB-1 usadas para preparar vacunas de virus vivo modificado contra la RIB puedan causar infertilidad en novillas que se infecten muy pronto después del apareamiento (32). Este hallazgo no es extraño ya que algunas cepas del HVB-1, tal como la Iowa, inducen muerte embrionaria temprana. La propensión de las vacunas de virus vivo modificado contra RIB para provocar el aborto ha sido reconocida por muchos años (15,47). Sin embargo, la infertilidad resultante de la vacunación durante la gestación temprana puede ser difícil de detectar, debido a que el embrión y las membranas embrionarias son completamente reabsorbidas, y las únicas manifestaciones clínicas de la falla en la gestación son el intervalo interestrual prolongado, la disminución en la tasa de concepción y el aumento en el porcentaje de retorno al estro. (21,55).

La falla gestacional de las novillas probablemente resulta de la infección y muerte del conceptus. La luteolisis es inhibida cuando un conceptus está en el útero, pero si el tejido embrionario se degenera, la actividad antiluteolítica es menor y la involución lútea desencadena el cese en la producción de progesterona (32).

También se ha encontrado que la placenta puede ser un tejido potencial para la infección latente con el

virus (28) y se reporta la ocurrencia de un tipo de metritis con compromiso general del animal, posterior a una intervención cesárea (31).

♦ Encefalomiелitis

El virus produce encefalomiелitis no purulenta y leptomeningitis que generalmente no se asocian con signos respiratorios, ni con la forma diseminada. (43,54)

El virus infecta las células nerviosas produciendo ataxia, movimientos en círculo, algunas veces opistotonos, postración, convulsiones y muerte. Consecuentemente, se debe hacer diagnóstico diferencial de poliencfalomalacia, rabia bovina, pseudorrabia y otras enfermedades de sintomatología nerviosa (4,25).

♦ Forma diseminada

En terneros jóvenes libres de anticuerpos (menores de 5 días de edad), el virus provoca lesiones mucho más severas que en animales mayores. La eliminación reducida del virus puede estar asociada con pocos leucocitos residentes en mucosas, con un retraso en la respuesta inflamatoria y con disminución o carencia de células CD8+, granulocitos, macrófagos y células presentadoras de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH-II). También se asocia con una reducida secreción de citoquinas en el pulmón y el tejido linfoide regional. Estas diferencias, solas o en conjunto, pueden alterar la capacidad de terneros neonatos para modular la infección por el HVB-1 (39).

Esta presentación clínica ocurre en neonatos infectados "in útero" al finalizar la gestación o inmediatamente después del nacimiento, y es generalmente fatal (26). El cuadro se inicia con dificultad respiratoria, lesiones necróticas en mucosa oral, lengua, esófago y cavidades gástricas y prosigue con diarrea, salivación excesiva, y descarga nasal y lacrimal. Clínicamente, esta forma de la enfermedad es similar a la Diarrea Viral Bovina (40).

♦ Forma conjuntival

Se presentan queratoconjuntivitis y ulceración corneal que puede evolucionar hasta una opacidad

corneal; a menudo, estas lesiones acompañan la forma respiratoria. También se pueden hallar pústulas o placas blancas con restos necróticos sobre la conjuntiva, que aparece necrótica y edematosa. El virus se puede asociar con la *Moraxella bovis* y ello puede aumentar la frecuencia de abortos (25). En algunos brotes la queratoconjuntivitis y la ulceración corneal, han sido los únicos signos observados (20,41).

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección viral generalmente se realiza a partir del aislamiento sobre cultivos de células renales bovinas y la confirmación posterior se hace mediante la identificación por seroneutralización con anticuerpos específicos (31,35).

Además de que se puede aislar en cultivos primarios de riñón fetal bovino, también se pueden utilizar las líneas celulares MDBK (riñón bovino), VERO (riñón de mono) y HELA (carcinoma de cuello uterino humano) (4,10).

La presencia del virus también puede ser determinada por detección del antígeno viral mediante la técnica de inmunofluorescencia y más recientemente, en un intento por detectar la escasa cantidad de partículas encontradas en el líquido seminal, se desarrolló una prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para lograr diferenciar entre toros serorreacores vacunados o infectados a nivel de centros de inseminación artificial (49,50).

El diagnóstico se hace también por comparación del poder neutralizante de los anticuerpos desafiados con el virus en muestras pareadas de sueros, tomando una muestra durante la fase aguda de la enfermedad y la otra durante la convalecencia (14).

La seropositividad para estudios de prevalencia puede determinarse mediante una serie de pruebas serológicas como inmunodifusión, hemoaglutinación indirecta, fijación del complemento, seroneutralización y pruebas inmunoenzimáticas. Las dos últimas son las más utilizadas en la actualidad (46).

Entre las pruebas serológicas, el ELISA ha sido considerada como la más sensible, específica y económica y, adicionalmente, puede ser realizada en

muestras de suero lácteo o leche facilitando la cobertura de grandes hatos bovinos; por esto se le ha considerado como la más apropiada para llevar a cabo la vigilancia epidemiológica en campañas de control o erradicación de la infección por RIB (1,2,56).

6. Epidemiología

Desde su descripción original en Estados Unidos en 1956, se acepta que la infección por HVB-1 se encuentra distribuida universalmente (15,16). Sólo están libres de ella algunos países europeos tales como Noruega, Finlandia, Suecia, Suiza y Dinamarca (1,2).

Hasta 1967 se pensaba que Suramérica estaba libre de RIB, pero por importaciones de ganado procedente de países infectados y debido al carácter latente de la infección y a la introducción y aplicación no autorizada de vacunas de virus vivo, la infección se ha diseminado paulatinamente hasta niveles que realmente desconocemos (1). El virus se aisló por primera vez en el Perú en lotes de ganado importado de Norteamérica (16). En Colombia, los primeros informes proceden de investigadores de la Sección de Salud Animal del programa de ganado de carne del Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), como resultado de estudios intensivos tendientes a determinar las causas de problemas reproductivos en bovinos de los Llanos Orientales (5,9).

En el año de 1972 se lograron tres aislamientos del virus RIB de especímenes tomados de mucosa vaginal y cervix; las muestras fueron tomadas en el matadero municipal de Villavicencio y procedían de animales localizados en fincas de los Llanos Orientales que reportaban problemas de abortos. Los aislamientos de cervix y vagina estuvieron relacionados con lesiones del tracto genital (3,9).

En 1973 el virus se aisló de nuevo en una vaca de la misma procedencia con vulvovaginitis pustular; en el mismo año fué comprobada la presencia del virus en Bogotá, en hatos lecheros que presentaban abortos, según estudios realizados en el Laboratorio de Investigaciones Médicas Veterinarias (LIMV) (9) (véase tabla 1).

Tabla 1. Estudios de prevalencia de anticuerpos contra IBR en Colombia

Entidad/Año	Región	Número Fincas	Número Sueros	Número Positivos	(%) Prev.
⁽³⁾ CIAT/74-75	Llanos Orientales	48	3.555	692	19.5
	Caquetá	30	472	114	29.5
	Costa Atlántica	39	1.826	244	13.5
	Valle	25	929	7	0.7
⁽³⁾ ICA/75-76	Ubaté	36	1.162	375	28.3
⁽³⁾ ICA/77	12 Departamentos	116	2.107	990	42.0
⁽⁵⁷⁾ U de A-ICA	Urabá (Antioquia)	345	503	340	67.6
⁽⁴⁴⁾ U. de A.	Altiplano Norte y Oriente Ant.	1.261	672	219	32.5

PREV. = PREVALENCIA

En 1974, el CIAT aisló nuevamente el virus en los Llanos Orientales; allí mismo en 1975 se lograron seis aislamientos del virus en animales seropositivos. Estos aislamientos fueron hechos a partir de muestras de hisopos oculares y nasales pertenecientes a animales cuyos títulos de anticuerpos estuvieron entre 1:8 y 1:32; a pesar de ello, en estos aislamientos no se informaron alteraciones clínicas (3,57).

En la tabla se resumen los trabajos serológicos realizados en Colombia buscando anticuerpos contra RIB.

Las fincas de los Llanos Orientales (véase tabla 1) se localizaban en los departamentos del Meta y Vichada. En una de ellas la prevalencia fue de 58.4%. Los 12 departamentos estudiados por el ICA en 1977 fueron: Cundinamarca, Boyacá, Córdoba, Cesar, Caldas, Cauca, Chocó, Quindío, Meta, Tolima, Santander y Sucre. El Chocó presentó la más alta prevalencia (70.6%). Es de anotar que el trabajo del ICA y de la U. de A. fue realizado en toros, lo que implica que los resultados tienen un significado relevante por tratarse de una infección latente y de transmisión venérea (57).

Es evidente por los datos obtenidos y los aislamientos logrados, que el HVB-1 se encuentra en Colombia y que la infección es altamente prevalente, no sólo en ganado de leche, sino también en ganadería de carne. La alta prevalencia de la infección está en franca contraposición con la baja morbilidad; esto podría explicarse por alguna de las siguientes consideraciones, según concepto de varios investigadores nacionales (3,5,57):

- "Nuestros bovinos no son susceptibles a estos agentes, debido a características raciales o factores climáticos asociados con el trópico".
- "Las cepas de los virus que circulan en Colombia son variantes apatógenas de los virus clásicos".
- "Las pruebas serológicas con las cuales se han realizado los estudios citados, detectan anticuerpos dirigidos contra agentes similares pero diferentes a los antígenos virales de la RIB".

- d) "Es posible que la sintomatología propia de esta enfermedad pase desapercibida o sea confundida con otras entidades".

7. Tratamiento

Como en toda enfermedad viral, el tratamiento curativo es de poco o ningún resultado. Además las drogas antivirales que actualmente se encuentran en el mercado son costosas y escasas, no siendo factible su uso en medicina veterinaria. Por ende, lo más recomendado es la prevención con medidas de manejo y vacunas (ver prevención). Sin embargo, se recomienda la aplicación de antibióticos, sólo si hay infección bacteriana secundaria que pueda complicar el cuadro clínico, se recomienda además, cuando ello sea factible, aislar los animales enfermos (7).

Control y erradicación

Las pérdidas económicas producidas por la enfermedad son serias, debido a la mortalidad, al aborto y a la disminución de la producción láctea. A la fecha el control de la infección con el HVB-1 en la mayoría de los países se ha llevado a cabo con la inmunización de los animales con vacunas convencionales antes de la exposición inicial con cepas de campo del virus (48). Esta aproximación ha limitado la severidad de las epidemias, pero no ha eliminado las tremendas pérdidas económicas inducidas por este virus. Sin embargo, aunque estas vacunas facilitan buenas respuestas inmunes y éxito en inducir protección contra la enfermedad, son usualmente incapaces de prevenir la infección, permiten el establecimiento de la latencia y la reexcreción de partículas virales luego de la reactivación del virus (10,48).

En Dinamarca y Suiza el control se ha logrado mediante la segregación y eliminación sistemática de los animales seropositivos y una reducción del movimiento de animales para prevenir la diseminación del virus, medidas con las que tienen casi erradicado el HVB-1. Infortunadamente, esta aproximación no es factible en países con extensas explotaciones bovinas y en donde las prácticas de manejo permiten el movimiento del ganado de una región a otra (1,2,47).

En el presente, gran parte de la investigación en

veterinaria esta dirigida hacia el diseño de nuevas vacunas con el objetivo tanto de controlar la diseminación del virus en los hatos, como de discriminar entre animales vacunados e infectados (48).

Dos diferentes tipos de estudios están siendo considerados. La primera de ellas consiste en producir una respuesta inmune local que pueda actuar como barrera a la infección, esta parece ideal puesto que podría prevenir la enfermedad así como la latencia y la diseminación del virus. Sin embargo, existe también la necesidad de diseñar estrategias de control para los animales ya infectados. En este caso, el estudio consiste en mejorar la respuesta inmune para que la reactivación no conduzca a la reexcreción del virus infeccioso (13).

Por lo tanto, algunos países están tratando de entrar en un programa de inmunización usando vacunas "marcadoras", obtenidas por la tecnología del DNA recombinante, con las cuales los animales no solo son inmunizados para protegerlos de la enfermedad sino que también es posible diferenciarlos de aquellos que han estado expuestos a cepas de campo del virus y son potenciales portadores latentes de la cepa virulenta. Con esta aproximación será posible en algún tiempo, inmunizar todos los animales, probarlos serológicamente y eliminar los portadores latentes (48).

Las vacunas subunitarias del HVB-1 se ha visto que inducen una fuerte respuesta de anticuerpos específicos. Sin embargo la respuesta sistémica inducida no siempre previene el establecimiento de la latencia viral después del desafío con virus virulento (13). En este sentido se han desarrollado dos tipos de vacunas: la primera utiliza la gpIV unida a la subunidad B de la toxina colérica como adjuvante (23) y la segunda se trata de una gp I truncada en su dominio transmembrana con posibilidad de ser secretada al medio extracelular (18). La ventaja de estas vacunas adicional a su seguridad, es que permite el uso de una sola proteína recombinante para inducir una buena respuesta inmune en mucosas facilitando posteriormente una diferenciación entre animales vacunados e infectados (48).

Otros esfuerzos se están adelantando con el fin de mejorar las cepas vacunales atenuadas. La principal ventaja de usar virus atenuados es que ellos se replican

en el hospedero y por lo tanto pueden ser administrados intranasalmente sin adyuvantes, para generar inmunidad local. Un virus mutante depletado en gp III ha sido propuesto como una vacuna marcador; sin embargo esta deleción no atenúa suficientemente el virus puesto que mutantes negativos a gp III son capaces de causar síntomas clínicos (22).

La deleción en la gp E parece ser más prometedora, pues los bovinos expuestos a esta mutante no desarrollan fiebre (51).

Otra posibilidad consistiría en combinar la deleción en un gen (tal como el de la Timidina Kinasa) con el

propósito de atenuar el virus y producir al mismo tiempo deleción de un gen codificante por una proteína no esencial, para producir finalmente, una vacuna marcador atenuada (17,22).

Finalmente, se ha propuesto que las citoquinas inductoras de una respuesta inmune protectora tales como la IL-1, IL-2 y el IFN- α o los genes que las producen, podrían ser utilizados como adyuvantes al ser introducidos en un vector apropiado (tal como el de la vaccinia o el adenovirus bovino), para inducir protección en mucosas previniendo la infección primaria, y la posterior diseminación del HVB-1 (19).

Summary

Clinical and epidemiological spectrum of the Bovine Infectious Rhinotracheitis. IBR was recognized in Europe since the beginning of this century as a disease of the genital tract of cows. Its etiologic agent was identified only in 1956 in United States, where respiratory symptoms and lesions were the cardinal markers of the disease. Other clinical forms such as encephalomyelitis, conjunctivitis and abortion, were found later.

Since the 70's the virus was detected in Colombia and the infection has been prevalent. Viral isolation as well as clinical cases have been very scarce. Researchers are making efforts to characterize IBR in this country.

In this review we also describe the usual diagnostic technics for serologic surveys and new methods such as the Polimerase Chain Reaction (PCR) to detect the viral genome.

Referencias

1. ACKERMAN M, MULLER H, BRUCKNER L. et al. Eradication of infectious bovine rhinotracheitis in Suizerland: review and prospects. *Vet Microbiol* 1990; 23: 365-370.
2. ACKERMAN M, BELAK S, BITSCH V, EDWARDS, S. et al Round table on infectious bovine rhinotracheitis - infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control. *Vet Microbio* 1991; 23: 361-363
3. ACOVEI- (Informe especial)ZULUAGA, FN. Implicaciones epidemiológicas de la RIB en colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias (Colveza)* 1979; Vol 2 No.1:45-48.
4. ARBOLEDA J, BEDOYA D, RODAS J. Estudio sobre la Rinotraqueitis Infecciosa bovina en un hato lechero del Valle del Aburrá. Trabajo de Grado. Fac de Med Vet y de Zoot- Univ. de Antioquia, 1991.
5. AYCARDI E. y col. Encuesta epidemiológica sobre RIB. Resúmenes memorias I. Congreso mundial de veterinaria, (Salónica, Grecia). Julio 6-12, 1975.
6. BERRIOS P. Aislamiento del virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina en un brote de aborto en la zona sur de Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria* 1985; Vol 17, No.1: 49-52.
7. BLOOD D, HENDERSON J, RADOSTITS O. *Medicina Veterinaria*. 5 ed. México: Interamericana, 1982. 1191 p.
8. BRIGGS RE, FRANK GH. Increased elastasa activity in nasal mucus associated with nasal colonization by *pasteurella haemolytica* in infectious bovine rhinotracheitis virus- infected calves. *Am J Vet Res*. 1992, 53: 631-635.
9. CIAT. Informes anuales. *Salud animal*. 1972,1973,1974,1975.
10. CRANDELL R. Diagnóstico de la rinotraqueitis infecciosa bovina. Control de enfermedades de los animales en las Américas. Washington D.C. OPS. Publicación científica 1977; 358: 127-131.

11. CRANDELL R. Isolation of infectious Bovine Rhinotracheitis Virus from Feces of a Feeder Steer. *Am J Vet Res* 1973; Vol 35 No.7: 951-952.
12. CRUMP JW. et al. The immediate early genes of human cytomegalovirus require only proximal promoter elements to upregulate expression of interleukin - 1 beta. *Am J Respir. Cell. Mol. Biol.* 1992, No. 6:674-677
13. DENNIS M. et al. Infectious Bovine Rhinotracheitis (Bovine Herpesvirus 1) Helper T cells, cytotoxic T cells and NK cells. En : *Cell - mediated immunity in ruminants.* Bélgica. CRC Press. 1994. p.p. 157-172
14. ESPINASSE J. Puntualización sobre la rinotraqueitis de los bovinos (IBR-IPV). *Gaceta Veterinaria* 1980; Vol 42 No. 350: 311-314.
15. FENNER F, BACHMAN P, GIBBS E, et al. *Veterinary Virology.* Orlando: Academic Press, 1987. 660p.
16. FERNANDEZ L, NARVAEZ C, TERRY T. Rinotraqueitis infecciosa de los bovinos. Informe de los primeros casos detectados en el Perú. *Revista Centro Nacional de Patología Animal.* 1976; 7: 39-50.
17. FITZPATRICK DR. et al. Mapping of ten epitopes on bovine herpesvirus type 1 glycoproteins gI and gIII. *Virol.* 1990, 176: 145-157.
18. GAO Y, LEARY T, ESKRA L, SPLITTER G. Truncated bovine herpesvirus-1 glycoprotein I (gpI) initiates response in its natural host. *Vaccine* 1994; Vol 12 No.2: 145-152.
19. GAO Y, DALEI MJ, SPLITTER GA. BHV-1 glycoprotein 1 and recombinant interleukin 1-beta efficiently elicit mucosal IgA response. *Vaccine* 1995; 13:871-877.
20. GILLESPIE J, TIMONEY J. *Hagan and Bruner's infectious diseases of domestic animals.* 7a ed. London: Cornell University Press, 1981. 851p.
21. HUCK R, MILLAR P, WOODS D. Experimental infection of maiden heifers by the vagina with infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvo-vaginitis virus. *J Compendium Pathol* 1973; 83: 271-279.
22. HUGHES G, BABIUK L, VAN DRUNEN LITTEL-VANDEN HURK S. Functional and topographical analysis of epitopes on bovine herpesvirus type 1 glycoprotein IV. *Arch Virol.* 1988; 103: 47-60
23. ISRAEL B, HERBER R, GAO Y, LETCHWORTH III J. Induction of a mucosal barrier to bovine herpesvirus 1 replication in cattle. *Virol* 1992; 188: 256-264.
24. KAHRS R. IBR: A review and update. *J Am Vet Med Ass* 1977; Vol 176 No.4: 1055 - 1064.
25. KAHRS R. Situación actual de la rinotraqueitis infecciosa bovina en las Américas. *Control de enfermedades de los animales en las Américas 1977.* Washington D.C. OPS. Publicación Científica 358: 121-126.
26. KELLING C. IBR abortion observations on incidence in vaccinated and no vaccinated and exposed cattle. *Cornell vet* 1972; 63: 383-389.
27. KENDRICK J. Effects of the IBR virus on the fetus. *J Am Vet Med Assoc* 1973; Vol 163 No.7: 852-854.
28. KENDRICK J, SCHNEIDER L, STRAUB O. Placental reaction to the infectious bovine rhinotracheitis-infectious pustular vulvovaginitis virus. *Am J Vet Res* 1971; Vol 32 No.7: 1045-1051.
29. KENNEDY P, RICHARDS W. The pathology of abortion caused by the virus of Infectious Bovine Rhinotracheitis. *Pathol Vet* 1964; 1: 7-17.
30. LEVI-MONTALCINI R, ALOE L, ALLEVA E. A role for nerve growth in nervous, endocrine and immune systems. *Progress in Neuroendocrin Immunol.* 1990; Vol 3 No.1: 1-10
31. MERCHANT I, PACKER R. *Bacteriología y virología Veterinarias.* 3 ed. Zaragoza: Acribia, 1980; 763p.
32. MILLER J, VAN DER MAATEN M, WHETSTONE C. Infertility in heifers inoculated with modified-live bovine herpesvirus-1 vaccinal strains against infectious bovine rhinotracheitis on postbreeding day 14. *Am J Vet Res* 1989; Vol 50 No.4: 551-554.
33. MILLER J, WHETSTONE C, VAN DER MAATEN M. Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *Am J Vet Res* 1991; Vol 52 No.3: 458-461.
34. MILLER J, WHETSTONE C, BELLO L. et al. Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1038-1043.
35. MOHANTY S, DUTTA S. *Virología Veterinaria.* México: Interamericana, 1983. 412p.
36. MONICK M.M. et al. The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate expression of the cellular gene myc and fos. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 1992; 7: 251-256.
37. MOSIER DA, SIMONS KR, BRIGGS DJ, UHLICH GA. Lectin histochemistry of Normal and Herpesvirus-infected Bovine Nasal Mucosa. *Vet Pathol* 1995; 32:140-146.
38. NEIRA R. Rinotraqueitis Infecciosa bovina. *Revista Acovez.* 1986; Vol 10 No.34: 23-26

39. OHMANN H, BABIUK L, HARLAND R. Cytokine synergy with viral cytopathic effects and bacterial products during the pathogenesis of respiratory tract infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60:153-170.
40. REED D, BICKNELL E, BURY R. Systemic form of infectious bovine rhinotracheitis in young calves. *J Am Vet Med Assoc* 1973; Vol 163 No.7: 753-755.
41. RODRIGUEZ L, FERNANDEZ S. Aislamiento del virus Herpes Bovino 1 asociado a casos de vulvovaginitis, conjuntivitis y rinitis en hatos lecheros de Costa Rica. *Ciencias Veterinarias*. 1987; Vol 9 No.2-3: 105-109.
42. ROIZMAN B, CARMICHAEL L, DEINHARDT F et al. Herpesviridae Definition, Provisional Nomenclature, and Taxonomy. *Intervirology*. 1981; 16:201-217.
43. SEAL BS, WHETSTONE CA. Immediate-early gene expression and gene mapping comparisons among isolates of bovine herpesvirus 1 and 5. *Vete Microbiol* 1994; 38:369-384.
44. SOSSA S, FLOREZ V, ARANGO P. Estudio serológico para la rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR) en hatos lecheros del altiplano norte y del oriente de Antioquia. Trabajo de grado. Fac de Med Vet y Zoo- Univ. de Antioquia, 1982.
45. SPURZEN JR, RAZ M, ITO H. et al. Bovine Herpesvirus-1 Infection reduces bronchial epithelial cell migration to extracellular matrix proteins. *Am J Physiol*. 1995; 268:214-220.
46. SWANEPOEL R, BLACKBURN N, WILSON A. A comparison of methods for demonstrating antibodies to the virus of infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis. *British Vet J* 1976; 132: 423-427.
47. TIKOO SK, CAMPOS M, BABIUK LA. Bovine Herpesvirus-1: Biology, pathogenesis and control. *Adv Virus Res*. 1995; 45:191-223.
48. VAN DRUNEN LITTEL-VAN DEN HURK S, TIKOO S, LIANG X, BABIUK L. Bovine herpesvirus-1 vaccines. *Imm. and Cell Biol* 1993; 71: 405-420.
49. VAN ENGELENBURG F, MAES R, VAN OIRSHOF J, RIJSEWIJK F. Development of a rapid and sensitive polymerase chain reaction assay for detection of bovine Herpesvirus type 1 in semen bovino. *J Clin Microbiol* 1993; Vol 31 No.12: 3129-3135.
50. VAN ENGELENBURG FA, VAN SCHIE FW, RIJSEWIJK FA. et al. Excretion of bovine herpesvirus-1 in semen is detected much longer by PCR than by virus isolation. *J Clin Microbiol*. Feb 1995; 308-312.
51. VAN ENGELENBURG FA, KAASHOEK MJ, VAN OIRSCHOT JT. et al. A glucoprotein E deletion mutant of bovine herpesvirus-1 infects the same limited number tissues in calves as wild-type virus, but for a shorter period. *J Gen Virol*. 1995; 76:2387-2392.
52. VAN OIRSCHOT J, STRAVER J, VAN LIESHOUT A. et al. A subclinical infection bulls with bovine herpesvirus type 1 at an artificial insemination centre. *Vet Record*. 1993; 132: 32-35.
53. VISSER MR. et al. Herpes simplex virus inhibits endothelial cell attachment and migration to extracellular matrix proteins. *Am J Pathol*. 1989; 134: 223-230.
54. WHETSTONE CA, SEAL BS, MILLER JM. Variability occurs in the inverted repeat region of genomic DNA from bovine herpesvirus 1 respiratory, genital and bovine herpesvirus 5 encephalitic isolates. *Vete Microbiol*. 1993; 38:181-189.
55. WHITE M, SNOWDON W. The breeding record of cows inseminated with a batch of semen contaminated with Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus. *Australian Vet J* 1973; Vol 49 No.11: 501-506.
56. WITTE K, HANNEMAN P, DOPATKA H, GIESENDORF B. Technical improvements of a commercial ELISA to detect antibodies against bovine herpesvirus 1. *Med Microbiol Immunol*. 1989; 178: 9-20.
57. ZUÑIGA I, OSSA J, HINCAPIE O. Prevalencia de IBR en reproductores del Urabá Antioqueño para 1977. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 1978; Vol 1 No.2: 135-148.