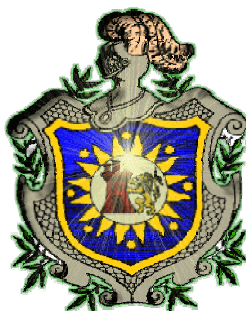


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN- LEON

MEDICINA VETERINARIA



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN MEDICINA
VETERINARIA.**

TEMA:

Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

AUTORES

BR: TANIA YULIVER GUIDO ALVARADO

BR: ELMER ALEXANDER ALEMAN OLIVAS

TUTORES:

MSc. José Luis Bonilla, DMV.

MSc. Byron Flores Somarriba.

¡A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD!

León, Nicaragua 2011



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

RESUMEN

La papilomatosis bovina es una enfermedad viral de presentación frecuente en muchas explotaciones bovinas, de aptitud cárnica y lechera. Es responsable de importantes pérdidas económicas, afectando el estado general de los animales.

En el presente estudio se evaluó la eficacia terapéutica de la autovacuna y la hemoterapia en el tratamiento de la Papilomatosis cutánea bovina, en 30 bovinos hembras de aptitud lechera con papilomatosis cutánea diagnosticada clínicamente, criada de forma extensiva en la finca Achotal de la comunidad de Apacunca del departamento de Chinandega. Los 30 animales fueron divididos en tres grupos (Grupo 1: Autovacuna; Grupo 2: Hemoterapia; Grupo 3: Control). Para la evaluación de la autovacuna los animales fueron inoculados subcutáneamente con un volumen proporcional del total de la vacuna (individuo específico) en tres dosis con un intervalo de una semana por aplicación y evaluados clínicamente los días 7, 14 y 21; después de la última inoculación. En el tratamiento de la hemoterapia se le retiró 20 ml de sangre de la vena yugular y se le aplicó al mismo animal por vía intramuscular en tres dosis con un intervalo de una semana por aplicación evaluándose los días 7, 14 y 21 después de la última aplicación. No se observó ningún signo clínico colateral en los animales tratados durante el tiempo que duró el estudio. La evaluación clínica al día 21 mostró que el tratamiento con la autovacuna fue eficaz en 80% (8/10) animales. La evaluación al día 21 con el tratamiento por hemoterapia, mostró que fue eficaz en 100% (10/10) animales con papilomatosis. Al final del estudio, el grupo control continuó con el problema de papilomatosis cutánea. Se concluyó que la autovacuna, fue eficaz solo en el 80% de los casos, mientras que el tratamiento de la hemoterapia fue eficaz en todos los caso 100%, por tanto ambas alternativas son eficaces para el tratamiento de papilomatosis cutánea bovina en condiciones de crianza extensiva de la zona.

Palabras claves: Papiloma cutáneo, eficacia, autovacuna, hemoterapia.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

DEDICATORIA

Tania Guido Alvarado

- ♣ A **DIOS**, por todo el camino recorrido, por darme la fe, la fortaleza, la salud y la esperanza para terminar este trabajo.
- ♣ A las personas más importantes de mí existencia, a los pilares de mi vida, razón de mi superación, por su amor, apoyo y comprensión para este trabajo:

A mí querida Madre **Haydee María Alvarado Barba** quien ha sabido ser padre y madre ¡Gracias! Sin usted no hubiese podido hacer realidad este sueño.

A mí siempre recordada mamita **Juanita Barba** (QEPD) quien siempre me motivó a seguir adelante.

A mis tíos: **Cándida Azucena, Luz Marina, Estelita, Pablo, Félix, Noel**, a mi hermana **Haydee Jennifer** a su padre **Orlando**, a mis primos **Scarleth, Francisco, Octavia, Rosita, Mario, Felito, Alejandrino, Ingrid, Marcos, Arnoldito**, en fin a toda mi familia quienes me enseñaron desde pequeña a luchar para alcanzar mis metas, por su amor, apoyo y por demostrarme que aún existe la unidad familiar. Mi triunfo es el de ustedes.

A mí amor **Elmer Alexander Alemán Olivas** por todo lo compartido y por lograr juntos esta meta.

A la familia de Elmer por demostrarme su cariño.

Y a los que nunca dudaron que lograría este triunfo.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

DIDICATORIA

Elmer Alexander Alemán Olivas

Muy especialmente a **Dios** por que sin el nada es posible.

Dedico este trabajo de investigación a todas y cada una de las personas que a lo largo de mi vida han aportado a mi formación espiritual, personal y profesional.

A mí mita, doña **Paula Lagos** por haberme dado tanto amor hasta el día de hoy, por haberme enseñado a trabajar, por enseñarme el valor de las cosas.

A mí **mamá Carol** por enseñarme a estudiar, por estar a mi lado cuando más lo he necesitado, por considerarme un hijo más, por escucharme, por ser tan atenta y darse cuenta cuando me pasa algo, por ser mi consejera, y por otras tantas cosas que no recuerdo.

A mis padres **Josefa Olivas y Elmer Alemán**, porque los considero los mejores padres del mundo, por haberme dado el don de la vida, por preocuparse tanto por mí.

A mí tía **Addy** y tío **Osmar**.

A mí novia **Tania Guido** por soportarme, apoyarme, por estar siempre a mi lado y comprenderme en todo momento.

A mis primos **Osmar, Kenty, Gissel, Wilmer y John**

A mis hermanos **Anielka, Norvin, Lenin, Nahima y Francisco**.

Y a mi tía **Alex** por haberme puesto un reto en la vida, porque aunque en nuestras diferencias se que te vas alegrar con esto.

A la familia **Alvarado Barba** por quererme como un miembro más de su hogar.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios nuestro señor por darnos la fortaleza necesaria para terminar este trabajo de investigación.

Al DMV. José Luis Bonilla, por habernos brindado la oportunidad y haber confiado en nosotros para la realización de la presente investigación.

Al MSc. Byron Flores Somarriba quien fue un gran guía, brindándonos su tiempo, asesoría incansable y sobre todo comprensión durante todo el desarrollo del presente estudio.

A nuestros amigos y amigas, de manera muy especial a Néstor Gómez por su amistad desinteresada, por estar siempre ahí, demostrando ser un fiel amigo.

Al Dr. Osmin Castillo por darse tiempo en medio de todas sus actividades para que este trabajo sea posible.

A todos los trabajadores de la finca el achotal por siempre estar dispuestos a colaborar con nosotros.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

GLOSARIO

Abrasión: herida causada por fricción o rozadura de la piel o de una mucosa.

Acantosis: incremento del espesor del estrato escamoso, generalmente debido a un aumento del número de células o a una hipertrofia de las mismas.

Anticuagulante: que sirve para impedir la coagulación de la sangre. Cualquier sustancia que, in vivo o in vitro, suprime, retrasa o anula la coagulación de la sangre.

Anticuerpos: proteínas séricas especializadas, producidas por los linfocitos B en respuesta a un inmenso número de antígenos diferentes ($> 10^7$) a los que el animal puede estar expuesto.

Antígeno: cualquier sustancia capaz, bajo condiciones apropiadas, de inducir una respuesta inmunitaria específica y de reaccionar con los productos de dicha respuesta.

Autógeno: generado por sí mismo; que se origina dentro del propio cuerpo del paciente.

Biopsia: examen que se hace de un trozo de tejido tomado de un ser vivo, generalmente para completar un diagnóstico.

Cápside: cubierta proteica que protege al ácido nucleico de un virus, está compuesta por unidades morfológicas individuales que se llaman capsómeros.

Citoplasma: parte del protoplasma, que en la célula rodea al núcleo.

Dermatitis: inflamación de la piel.

Digitiformes: semejante a un dedo.

Distocia: parto anormal.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Enfermedad: tradicionalmente definida como una anomalía finita de estructura o función con una base patológica o clinicopatológica identificable y con un síndrome de signos clínicos reconocibles.

Epidermis: capa exterior de la piel, no vascular, situada sobre la dermis.

Episómico: episoma, en genética bacteriana, cualquier elemento genético de replicación extracromosomal accesorio que puede existir bien automáticamente o integrado con el cromosoma.

Epitopo: (epitope) determinante antigénico; componente estructural de un antígeno contra el cual se constituyen las respuestas inmunes y al que se unen los anticuerpos.

Eritropoyesis: formación de eritrocitos. Llamado también hematopoyesis.

Escisión: eliminación, por ejemplo de un órgano por corte.

Escoriación: abrasiones y arañazos traumáticos superficiales con eliminación de algo de la sustancia cutánea. Comúnmente causada en animales por frotamiento o rascado de la piel pruriginosa.

Genoma: conjunto de los cromosomas que guardan las claves reproductivas de una célula.

Hiperplasia: aumento anormal del volumen de un tejido u órgano causado por la formación y crecimiento de nuevas células normales.

Hiperqueratinización: desarrollo excesivo de queratina en la epidermis.

Hiperqueratosis: hipertrofia de la capa córnea (estrato córneo) de la piel o cualquier enfermedad caracterizada por ello.

Homeopático: adjetivo de homeopatía, sistema terapéutico en el cual las enfermedades se tratan con fármacos capaces de producir en animales sanos los signos propios de la enfermedad, siendo administrado el fármaco a dosis muy baja.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Homeostasis: tendencia de los sistemas biológicos a mantener su estabilidad, ajustándose continuamente a las condiciones más óptimas para su supervivencia.

Inmunoestimulante: que estimula a una respuesta inmune.

Inmunogenicidad: capacidad de una sustancia de provocar una respuesta inmune o el grado en que provoca una respuesta.

Linfocito: célula linfática, variedad de leucocito.

Liofilización: adquisición de una preparación estable de una sustancia biológica por congelación rápida y deshidratación del producto congelado bajo condiciones de alto vacío.

Miasis: invasión del cuerpo por larvas de moscas, clasificadas como cutáneas (tejido subepidérmico) gastrointestinal, nasofaríngeas, oculares o urinarias dependiendo de la región invadida.

Neoplasia: formación de un **neoplasma** crecimiento nuevo y anormal en el que la multiplicación es incontrolada y progresiva pudiendo ser benignos y malignos.

Paraqueratosis: persistencia de los núcleos de queratinocitos mientras ascienden por la capa córnea de la piel; se da en el epitelio de la membrana mucosa verdadera de la boca y vagina. Cuando se da en la piel externa constituye una lesión.

Patognomónico: característico o que distingue específicamente a una enfermedad o estado patológico; es un signo clínico u otra indicación sobre la que se puede hacer el diagnóstico.

Pedunculados: que tiene un **pedúnculo** parte que se une a otra como un tallo, especialmente: 1) una serie de fibras nerviosas que van entre regiones diferentes en el sistema nervioso central, o 2) el tronco por el que un tumor no sésil se une al tejido normal.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Plásmido: elemento genético de auto-replicación, extra-cromosómico de una célula.

Profiláctico: que tiende a preservar de una enfermedad; relativo a la **profilaxis** o prevención de la enfermedad, tratamiento preventivo.

Pústula: pequeña lesión circunscrita, elevada y llena de pus; normalmente tiene paredes muy delgadas y se rompe fácilmente.

Queratinositos: células de la epidermis que sintetiza queratina, y que según los sucesivos estadios de las capas de la piel, es una célula basal, una célula espinosa o una célula granulosa.

Sueroterapia: (seroterapia) tratamiento de enfermedades mediante la inyección de suero procedente de animales inmunes.

Terapéutico: perteneciente a la terapéutica o tratamiento de una enfermedad.
Curativa

Virión: La partícula viral completa, encontrada extracelularmente y capaz de sobrevivir en una forma metabólicamente inerte y capaz de infectar otras células vivas.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

INDICE

1) INTRODUCCIÓN	12
2) ANTECEDENTES	15
3) JUSTIFICACIÓN	18
4) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
5) OBJETIVOS	20
6) MARCO TEÓRICO	21
6.1 DEFINICION DE PAPILOMATOSIS	21
6.2 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD	22
6.3 ETIOLOGIA	22
6.4 CICLO DE VIDA DEL PAPILOMAVIRUS	23
6.5 ENTRADA Y RECEPCIÓN DEL VIRUS AL ORGANISMO ANIMAL	24
6.5.1 Unión a la superficie celular	24
6.5.2 Pasaje al citosol y núcleo	25
6.5.3 Replicación de los papilomavirus	26
6.5.4 Respuesta inmunológica contra el papilomavirus	26
6.5.5 Estado latente del papilomavirus	27
6.6 VACUNACION CONTRA EL PAPILOMAVIRUS	28
6.7 EPIDEMIOLOGIA	29
6.7.1 Factores de riesgo	31
6.7.1.1 Manejo	31
6.7.1.2 Distribución por edad	32
6.7.1.3 Distribución por sexo y raza	32
6.8 PATOGENIA	33
6.9 SIGNOS CLINICOS	33
6.10 PATOLOGIA DE LOS PAPILOMAVIRUS	34



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

6.11 DIAGNOSTICO	36
6.12 TRATAMIENTO CONTRA PAPILOMAS	37
6.12.1 Remoción quirúrgica y cauterización	38
6.12.2 Hemoterapia	39
6.12.3 Clorobutanol	39
6.12.4 Vacunas autógenas y no autógenas	39
6.12.5 Ungüento	41
6.13 MEDIDAS PREVENTIVAS	41
7) MATERIAL Y METODO	43
7.1 TIPO DE ESTUDIO	43
7.2 LUGAR DE ESTUDIO	43
7.3 MUESTRAS	43
7.4 ANIMALES	44
7.5 MATERIALES	44
8) DISEÑO EXPERIMENTAL Y PROTOCOLO DE INOCULACION	45
9) OBSERVACIONES CLINICAS	46
10) ANALISIS DE DATOS	47
11) RESULTADOS	48
12) DISCUSIÓN	49
13) CONCLUSIONES	51
14) RECOMENDACIONES	52
15) REFERENCIAS	53
16) ANEXOS	59



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

1) INTRODUCCIÓN

La papilomatosis cutánea bovina es una enfermedad infecto-contagiosa de origen viral, crónica, de carácter tumoral benigno y de naturaleza fibroepitelial caracterizándose por tumores localizados en piel y mucosa. Hasta el momento se han descrito seis tipos de papilomavirus bovino identificado como: Papilomavirus bovino TIPO I, II, III, IV, V y VI; siendo los papilomas pedunculados (papilomavirus bovino tipo II) y los papilomas planos (Papilomavirus bovino tipo III) los más comunes; sin embargo algunos autores afirman que existen 10 genotipos (Wosiacki SR et al. 2008).

En la enfermedad se describen dos fases: una progresiva y otra regresiva. La primera fase ocurre en los terneros con hiperplasia de la zona papilar de la epidermis y actividad mitótica en el estrato basal alto. La fase regresiva (120 días después) muestra infiltración de la capa dérmica papilar por células Mononucleares (Emhmad et al., 1997).

La papilomatosis bovina es una de las enfermedades que afecta a los bovinos Jóvenes (Hernández, 1990). Este virus afecta las células basales del epitelio, formando proyecciones digitiformes macroscópicas o microscópicas.

Las pérdidas económicas que la papilomatosis bovina acarrea son: ceguera, desarrollo retardado, problemas de fertilidad, desvalorización del cuero animal y, consecuentemente, la disminución de la producción y su valor de venta. Los papilomavirus en los pezones dificultan el ordeño y pueden determinar cuadros de mastitis (da Silva et al., 2004), Los papilomavirus bovino además de ser responsables de importantes pérdidas económicas, también producen complicaciones posteriores que son causadas por las lesiones o traumatismos que ocurren en los papilomas que generalmente pueden dar lugar a una miasis o una dermatitis afectando el estado general de los animales. (Montaño P, Donny, 2006).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Según Quiroz (1991) las mamas y los órganos genitales pueden ser afectados por la enfermedad, en cuyo tratamiento se ha usado el sulfato de magnesio al 2%. La hemoterapia por vía intramuscular es también una propuesta de Delgado (2003), así como el uso de la sal y clorox (desinfectante) de uso tópico (González, 2003), el yoduro de sodio por vía intravenosa (Ruiz, 2003) y la sueroterapia (Palencia et al., 2003). Roitt, y Brostoff (1998) afirman que la sueroterapia potencia la respuesta Inmunológica de los animales.

De acuerdo con Correa y Correa (1992), una auto-hemoterapia promueve un estímulo proteínico inespecífico. Los productos de degradación eritrocítica son conocidos por estimular la eritropoyesis y estimular el sistema inmune normal, permitiendo la mantención de la homeostasis. De acuerdo con Lobato y Birgel (2000) en el caso de la papilomatosis bovina, cuando el organismo animal absorbe la sangre venosa, el sistema inmune es activado y empieza a producir anticuerpos contra el papiloma, lo que lleva a la eliminación de la enfermedad.

El tratamiento consiste en la retirada de 10 a 40 ml (mililitros) de sangre de la vena yugular con o sin anticoagulante, para aplicarlo al mismo animal, por vía intramuscular o subcutánea. (Melo y Leite, 2003).

Dentro de los inmunoestimulantes, las vacunas autógenas o no autógenas son las más recomendadas, ya que poseen efecto curativo y preventivo, siendo por eso la medida de control más indicada (Eisa *et al.*, 2000).

El inconveniente de las vacunas autógenas consiste en que la cantidad de tejido que se necesita para producir una vacuna podría resultar difícil de obtener de las lesiones un tanto pequeñas en los pezones a no ser que se recojan docenas de papilomas (Rebhun, 1995). Aunque las vacunas autógenas son a veces muy efectivas en el ganado, se han registrado fallas (Smith, 1990). Ndarathi y Mbutia (1994) comprobaron que la vacuna individuo-específica es mucho más eficaz que la especie-específica porque esta última es producida con una cepa productora de la



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

enfermedad; y la especie-específica puede ser formada por una cepa diferente del virus que afecta al animal, no promoviendo, de esa forma, respuesta inmunológica contra el papiloma.

No hay una edad específica para la vacunación inicial, ni contraindicaciones y efectos colaterales posibles (Smith, 1990). La vacuna puede administrarse por vía subcutánea, pero se ha afirmado que los resultados son mejores tras la inyección intradérmica.

El objetivo de este estudio fue de evaluar la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

2) ANTECEDENTES

- En el año 2003 se realizó un estudio en Irán donde se comparó los efectos del látex del Ficus Carica (árbol de higuera) y de ácido salicílico al 10% como tratamiento a la papilomatosis del pezón en vacas, obteniendo como resultado que los animales tratados con ácido salicílico respondieron con una descamación y disminución de los papilomas desde el día 5 al 20 y teniendo una desaparición total de los papilomas al día 30. Los animales tratados con el látex de Ficus Carica mostraron una descamación y disminución de verrugas en el día 10 y para el día 30 las verrugas habían desaparecido en su totalidad (Hemmatzadeh F, Fetemi A. 2003).
- En un estudio realizado en Turquía en 2007 se evaluó la eficacia de la ivermectina en el tratamiento de la papilomatosis cutánea bovina, aplicándose una dosis de ivermectina de 0,2 mg/Kg por vía subcutánea y otro grupo al que se aplicó dos aplicaciones con la misma dosis a intervalos de 15 días, y luego se monitoreó la evolución por 3 meses. En el grupo 2 ocho de nueve animales (88.8%) mostraron una recuperación, mientras que en el grupo 3 siete de nueve animales (77.7%) mostraron una recuperación completa dentro del periodo de monitoreo; por tanto, concluyeron que la ivermectina ya sea como aplicación de dosis única o doble es eficaz como tratamiento para la papilomatosis cutánea bovina (Bökü, M.K et al 2007).
- En un estudio realizado en México donde se comparó la eficacia de la aplicación parenteral de compuestos de cobre (etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre, y lactobionato de cobre) en diferentes formas clínicas de papilomatosis cutánea muestran como resultado que la utilización parenteral del etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre fue más eficaz en el tratamiento contra papilomatosis cutánea en un 45% en comparación con la aplicación del lactobionato de cobre y sus asociaciones (Franco da Silva, Luis A. et al 2007).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

- Otro estudio realizado en Perú en el año 2009, se utilizó una vacuna atenuada para la enfermedad de Newcastle cepa La Sota con el objetivo de determinar los efectos clínicos en bovinos con papilomas, concluyeron que esta vacuna no fue eficaz en el control de la papilomatosis bovina en condiciones de crianza semi-intensiva. (Pura Capillo, Oswaldo Manuel, 2009)
- En un estudio realizado en Bolivia en el año 2006, se evaluó la equivalencia terapéutica de cuatro diferentes tratamientos contra papilomatosis bovina. Estos tratamientos fueron: átomo papilomatoso (compuesto médico a base de: sodio anilarcinato 5g., sodio dimetilacinato 10g., quiniolón 5g., piel y papilomas hidrolizado enzimático 25g., sodio glicerofosfato 5g., y suero salino fisiológico 100ml.) + s.r.e (estimulante y regulador reticuloendotelial) + vitamina ad3e, medicamento homeopático + vitamina ADE, crema antipapilomatosa (ácido salicílico y aceite de ricino lanolina) + s.r.e + vitamina AD3E, clorobutamol (verrugal) + vitamina AD3E; El estudio demostró que el 36,6% de los animales tratados se recuperaron totalmente. En este trabajo se concluyó que el tratamiento más efectivo y de más bajo costo es el uso de clorobutamol (verrugal) + hemoterapia (Montaño P, Danny, 2006).
- Se realizó un estudio en Cuba donde se probó la planta thuja perteneciente a la familia cupressaceae, género thuja especie occidentalis como tratamiento para papilomatosis cutánea bovina. En donde un grupo fue sometido a terapia con el medicamento homeopático de thuja a la dinamo dilución 200 CH: (Sucucciones o agitaciones). durante 4 días en estado de ayuno 1 vez al día; mientras a otro grupo se le administró thuja a la dinamo dilución de 1000 CH a razón de 5 gotas una sola vez en igual periodo, por vía oral en todos los casos y a un tercer grupo se le aplicó autovacuna con penicilina. En este estudio se dio como resultado que los animales tratados con thuja eliminaron todos los papilomas, al igual que en el grupo de la autovacuna pero en estos



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

quedando una superficie erosiva y posible recidiva ulterior. (Freddy. I Peña Rodríguez, et al. 2005).

- En Nicaragua no se han hecho estudios para esta enfermedad pero a nivel empírico se conocen algunos tratamientos de los cuales se tienen resultados variables.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

3) JUSTIFICACIÓN

La papilomatosis es una enfermedad viral de presentación frecuente en muchas explotaciones bovinas, de aptitud cárnica y lechera. Existe una gran diversidad de tratamientos que se han utilizado en el ganado bovino; pero en su mayoría no han dado resultados favorables; por lo que genera pérdidas económicas a los productores debido a gastos de prevención y control de la enfermedad y por tanto disminuye la rentabilidad de un hato ya que esta enfermedad causa disminución de la producción lechera y ganancia de peso, así como también disminuye significativamente el precio del animal. Por lo que el objetivo de este estudio es Evaluar la efectividad terapéutica de autovacuna y hemoterapia como tratamiento contra papilomatosis cutánea bovina.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia de la autovacuna y hemoterapia como tratamiento terapéutico para la papilomatosis cutánea bovina?



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

5) OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL

- Evaluar la efectividad terapéutica de una autovacuna y la hemoterapia como tratamiento contra papilomatosis cutánea bovina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar las diferentes alternativas de tratamiento contra la papilomatosis cutánea bovina.



6) MARCO TEORICO

PAPILOMATOSIS CUTANEA BOVINA

6.1 DEFINICION: La papilomatosis es una enfermedad infectocontagiosa que afecta a muchas especies y es causada por un virus, de naturaleza fibroepitelial, caracterizada por alteraciones de piel y mucosas. Este virus infecta las células basales del epitelio. (Wosiacki SR et al. 2008).

El término papiloma deriva del latín *papila* que significa pústulas y del sufijo – *oma* que significa tumor benigno (Wittmann, 1999). Consiste en núcleos fibrosos cubiertos a una profundidad variable, con epitelios escamosos estratificados, cuyas capas externas se vuelven hiperqueratinizadas.

Los papilomas cutáneos son neoplasias epiteliales proliferativas benignas (Jubb *et al.*, 1992), que pueden ser únicos (papiloma) o múltiples (papilomatosis) (Potel, 1974). Esta enfermedad también se conoce como verrugas, fibropapiloma cutánea o espontánea, producida por un virus que afecta la piel y a veces la córnea o la mucosa de los tractos genitales o urinarios.

Generalmente, las verrugas se localizan en la piel de los bóvidos jóvenes y desaparecen después de varios meses sin ocasionar trastornos. A veces producen pérdidas económicas al generalizarse y convertirse en lesiones extensas, la papilomatosis del pene obstaculiza la cubrición, o bien las verrugas en los pezones obstaculizan el ordeño o predisponen a mastitis.

Por la etiología vírica, es importante el control de los papilomas debido a que la presencia de éstos en el animal es causa de rechazo para su exportación, comercialización o para participar en exposiciones.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

6.2 HISTORIA.

La forma de contagio de la papilomatosis, fue reconocida y descrita en 1901 por Cadeac y en 1902 por Roger. En 1903 Schindelka reportó la transmisión experimental de dicha afección de ternero a ternero; en 1929 Creech, demostró la presencia de un agente filtrable. Mc. Entee en 1952 comprobó mediante investigaciones que el virus de la papilomatosis cutánea bovina, no solo causa la afección en la piel, sino también produce fibropapiloma de la mucosa genital. (Rodríguez, 2008).

6.3 ETIOLOGIA

Los papilomavirus fueron originalmente agrupados junto con los poliomavirus en la familia *Papovaviridae* basado en su pequeño tamaño; Sin embargo, luego se reconoció que los dos grupos de virus poseen genoma de diferente tamaño, organización genómica completamente diferente y ninguna similitud de importancia en la secuencia de aminoácidos o nucleótidos. En tal sentido, según el Comité Internacional de Taxonomía Viral (Internacional Commite on Taxonomy of Viruses ICTV), el virus de la papilomatosis bovina está clasificado actualmente en la familia *Papillomaviridae*, recientemente los papilomavirus han sido re-clasificados. (De Villiers et al., 2004).

Independientemente del sitio o tipo de lesión, el virión del papilomavirus bovino tiene una morfología y estructura constante. Como otros viriones de papilomavirus, el virión del papilomavirus bovino tiene una estructura icosaédrica no envuelta de 55-60 nanómetros (nm) de diámetro, el cual forma filas paracristalinas en el núcleo de las células infectadas (Campo, 2006).

El genoma vírico es una molécula de ADN circular de hebra doble, cerrada por enlaces covalentes. La cápside se compone de 72 capsómeros prismoides pentagonales huecos, 60 en agrupación hexamérica y 12 en agrupación



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

pentamérica (Vadillo et al., 2002). La proteína del virión representa el 80% de la masa de la partícula.

El virus se conserva activo por 90 días a 4° C y por 180 días a la temperatura de -70° C. También permanece activo por largo tiempo, cuando es mantenido en glicerina al 50% o liofilizado. Es inactivado en 30 minutos a 60° C y por formalina al 10% (Mayr y Guerreiro, 1988). Los virus son resistentes a solventes lipídicos, éter, grandes oscilaciones de pH (3,0 - 7,5) y en temperaturas alrededor de 50° C (Murphy et al., 1999).

6.4 CICLO DE VIDA DEL PAPILOMAVIRUS

El ciclo de vida del papilomavirus está relacionado estrictamente a las etapas de diferenciación de las células epiteliales del hospedero, con la totalidad del ciclo restringida al epitelio (O'Brien y Campo, 2002). Los acontecimientos claves del ciclo vital de los papilomavirus parece ser regulados semejantemente en hospederos humano y no humano (Peh et al., 2002). Las células basales epiteliales son los blancos iniciales de infección, que son expuestos como resultado de micro-lesiones del epitelio estratificado (Howley y Lowy, 2001).

La unión de los viriones con las células es mediada por el proteoglicano heparán sulfato de la superficie celular (Streeck *et al.*, 2007). Siguiendo con la unión y entrada del virus; los viriones migran a los núcleos y establecen sus genomas como multicopias de plásmidos extracromosomales, que son mantenidos en aproximadamente 20 a 100 copias por célula basal infectada (Lee y Laimins, 2007). La expresión de los genes virales tempranos es activada en los estratos basal y supra basal del epitelio (O'Brien y Campo, 2002). Mientras las células se diferencian, el genoma viral es mantenido como un plásmido estable (Howley y Lowy, 2001). Los queratinocitos no infectados salen del ciclo celular después de dejar el estrato basal, y los núcleos son degradados en muchas de esas células



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

diferenciadas. En contraste, Las células infectadas con papilomavirus sufren una diferenciación pero permanecen activas en el ciclo celular (Lee y Laimins, 2007).

Los productos génicos tempranos (proteínas E5, E6 y E7) son los responsables de la inducción de la proliferación celular (O'Brien y Campo, 2002). Esto permite que las células supra basales altamente diferenciadas vuelvan a entrar a la fase S del ciclo celular y soporten altos niveles de replicación productiva del ADN (ácido desoxirribonucleico) viral (Lee y Laimins, 2007). La proteína E2 del papiloma media la asociación de los genomas virales con los cromosomas mitóticos resultando en una distribución eficiente de los genomas del papiloma en las células hijas (Campo, 2006). La expresión de la proteína E4 y la replicación del ADN viral ocurre en el estrato espinoso y granular (O'Brien y Campo, 2002). La replicación del genoma viral ocurre en la fase S del ciclo celular a través de la acción de las proteínas virales E1 y E2 en cooperación con las proteínas de replicación celular y en sincronización con los cromosomas de la célula del hospedero (Lee y Laimins, 2007). Mientras las células se diferencian, el programa de expresión génica tardía es activado y las proteínas estructurales de la cápside L1 y L2 son expresadas en el estrato granular (O'Brien y Campo, 2002).

Durante la morfogénesis del virión la proteína L2 se liga al ADN favoreciendo su encapsidación (Lee y Laimins, 2007). Finalmente los viriones son ensamblados en el estrato escamoso y liberados con las escamas de queratina. (O'Brien y Campo, 2002).

6.5 ENTRADA Y RECEPCIÓN DEL VIRUS AL ORGANISMO ANIMAL

6.5.1 Unión a la superficie celular

En base a los últimos avances en el desarrollo sistemas de generación de pseudo virion, el mecanismo más probable de entrada viral es el siguiente:

Los proteoglicanos heparán sulfato de la superficie celular con modificaciones específicas en los grupos amino 2-hidroxil y 6-hidroxil, median la unión de los



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

viriones con las células. Esta unión es solamente dependiente de la conformación correcta de la proteína L1 y no requiere de la proteína L2. El retraso en la penetración es acompañada por cambios en el modo de unión y posiblemente la transferencia a un receptor secundario (Streeck *et al.*, 2007).

6.5.2 Pasaje al citosol y núcleo

Los virus aprovechan las estructuras y mecanismos celulares normales para la entrada de sustancias. Los viriones penetran a la célula por endocitosis dependiente de actina para la formación de vesículas, pero después requiere de los microtúbulos de las membranas celulares para el transporte vesicular que contienen la partícula viral hacia el núcleo celular.

Una característica peculiar de la infección por papilomavirus es que ocurre una lenta penetración. Viriones de papilomavirus 1, pudieron ser identificados en la superficie celular después de 8 horas, y la internalización completa puede tomar hasta 48 horas (Streeck *et al.*, 2007).

La reducción de los enlaces disulfuros intercapsoméricos y la acidificación de los endosomas probablemente desencadenen el desnudamiento del genoma viral. La proteína L2 es la más probable en mediar el escape endosomal del genoma viral.

Se ha propuesto que el desensamblaje de las partículas se produce antes del transporte nuclear, ya que las cápsides de los papilomavirus son demasiado grandes para pasar por los poros nucleares. La proteína L2 media la unión del genoma viral a los microtúbulos, facilitando de este modo el transporte intracitoplasmático y tal vez es la acompañante del genoma viral para que éste entre al núcleo (Streeck *et al.*, 2007). Una vez en el núcleo el genoma viral no se integra al ADN celular y permanece como episómico (Vadillo *et al.*, 2002).



6.5.3 Replicación de los papilomavirus

La replicación de los papilomavirus está estrechamente relacionada con el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales, desde su origen en las capas basales hasta su descamación en la epidermis o en las mucosas (Vadillo *et al.*, 2002). La replicación del ADN viral es dependiente de 2 polipéptidos virales (proteína estructural E1 y proteína estructural E2), y de la presencia de la secuencia de inicio de la replicación viral. Esos tres componentes son necesarios y suficientes para la replicación del ADN viral en células de mamíferos.

6.5.4 Respuesta inmune contra el papilomavirus

La respuesta inmune del ganado bovino hacia el papilomavirus es sorprendentemente pobre (Campo, 1998). Los animales pueden tener tumores enormes, produciendo activamente virus en grandes cantidades, pero los bovinos no responden fácilmente a los antígenos del papilomavirus durante el curso de la infección y los anticuerpos anti-papilomavirus raramente son detectados. Este es el caso de todos los tipos de papilomavirus bovino investigados, excluyendo ya sea el tipo viral o el sitio de infección de la pobre respuesta humoral (O'Brien y Campo, 2002). En algunos animales se pueden observar débiles respuestas celulares de linfocitos T y B hacia las proteínas de la cápside o hacia la proteína transformante E7 durante las etapas tardías de la infección y parecen estar asociadas con el rechazo del papiloma (Campo, 1998). La pobre respuesta inmune hacia el papiloma probablemente sea la principal razón para la persistencia de la infección, incluso en hospederos inmunocompetentes, los papilomas persisten durante muchos meses antes de que se produzca la regresión (Campo, 2006).

Durante el rechazo de los papilomavirus tipo 4, se acumulan grandes masas de linfocitos activados en la dermis debajo del papiloma. En estos conglomerados los linfocitos CD4+ son el subtipo predominante, seguido por linfocitos CD8+ y células T y δ . En contraste, los linfocitos CD8+ y γ δ predominan en la capa basal y entre los queratinocitos (Campo, 1998).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

La contribución de los subtipos de linfocitos individuales para la regresión del papiloma no se ha establecido pero se ha reportado una distribución diferencial similar de linfocitos CD4+ y CD8+ en verrugas genitales en regresión de humanos y papilomas en regresión de conejos. Todas las similitudes topológicas y temporales entre las lesiones en regresión en los diferentes sistemas de papilomavirus confirma la generalidad de las observaciones (Campo, 2006).

Aunque las cápsides virales pueden ser inaccesibles para las células inmunes, las células infectadas con virus en los estratos inferiores del epitelio que expresan las proteínas virales tempranas, incluyendo E5, E6 y E7, deberían ser sujetas a vigilancia mediante células efectoras anti-virales, incluyendo linfocitos T cito-tóxicos.

6.5.5 Estado latente del papilomavirus bovino

Como muchos otros virus, los papilomavirus pueden establecer una infección latente. El genoma viral puede hallarse frecuentemente en epitelios normales sin signos clínicos de enfermedad (Ogawa *et al.*, 2004) tanto en hospederos clínicamente normales como en los que tienen tumores (Campo, 2006). Los epitelios normales son el sitio aceptado de infección latente, y de hecho, la reactivación del papiloma en sitios traumatizados sugiere que el ADN viral está presente en estos sitios de forma latente, y que el daño del epitelio, posiblemente por la producción de citocinas inflamatorias y la estimulación de la proliferación celular, induce la expresión de los genes virales conllevando a la formación del papiloma (Campo *et al.*, 1994).

El ADN del papiloma también está presente en forma episomal en los linfocitos circulantes de los bovinos (Campo *et al.*, 1994) y se ha establecido la infección latente del papilomavirus en linfocitos de bovinos de manera experimental (Stocco dos Santos *et al.*, 1998). Así mismo, se ha detectado secuencias del ADN del papilomavirus tipo 1 en sangre entera y plasma de bovinos afectados con papilomas cutáneos; sugiriendo en este caso que la presencia de secuencia de



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

ADN libre en el flujo sanguíneo se originó de la muerte de las células transportadoras de virus (Freitas *et al.*, 2007).

6.6 VACUNACIÓN TERAPÉUTICA Y PROFILÁCTICA CONTRA EL PAPILOMAVIRUS.

La observación que, aunque la respuesta inmune hacia la infección por papilomavirus es pobre, se produce una respuesta inmune pronta y prolongada cuando los bovinos son inmunizados con proteínas de papilomavirus ha conllevado al desarrollo exitoso de vacunas anti-papilomavirus. La primera serie de vacunas consistieron de vacunación intramuscular con virus. Estas vacunas “clásicas” ocasionaron la producción de anticuerpos neutralizantes y la completa protección contra el desafío subsecuente. Sin embargo, estas vacunas confieren protección tipo específica sólo contra el virus homólogo. La vacunación profiláctica se logró con viriones de papilomavirus tipo-1 y los anticuerpos neutralizantes se produjeron por la vacunación con la proteína L1 del papilomavirus tipo-1. Luego de estos estudios iniciales, se escogieron al papilomavirus tipo-2 y 4 como papilomavirus emblemáticos de piel y mucosa respectivamente, porque ambos están implicados en cáncer (Campo, 2006).

La vacunación con proteína L2 del papilomavirus tipo-4 induce protección contra la infección del papiloma tipo-4. La inmunidad inducida por la proteína L2 del papiloma tipo-4 es de larga duración y los animales vacunados son refractarios a una segunda exposición viral por más de un año después de la vacunación. La inmunidad es conferida por el N-terminal de la proteína L2. Estos resultados son consistentes con la observación de que el N-terminal de la proteína L2 está expuesta sobre la superficie del virión del papiloma tipo-1 y por lo tanto accesible por el sistema inmune. Se han identificado tres epítopes de células B inmunodominantes en el N-terminal de la proteína L2, y para una total protección contra la infección es suficiente sólo un péptido de 20 aminoácidos de largo (residuos 131-151) correspondientes a uno de los epítopes (Campo, 2006).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

El papilomavirus tipo-4 es neutralizado por suero anti-L2 después del ingreso a la célula, pero los mecanismos de esta neutralización intracelular son desconocidos. Por lo tanto, aunque la proteína L2 del papiloma tipo-4 proporciona una vacuna profiláctica poderosa, no protege contra la infección pero si contra la enfermedad (Campo, 2006).

La vacunación de los terneros con la proteína E7 del papiloma tipo-4 no previene la infección. Sin embargo en los animales vacunados el desarrollo del papiloma es más lento y la duración de la papilomatosis es más corta que en los animales control. En los terneros vacunados los papilomas no alcanzaron la etapa final del desarrollo y comenzaron a disminuir en una etapa más temprana. Así, la vacunación con la proteína E7 desacelera el crecimiento tumoral e induce la regresión temprana. Los terneros vacunados producen altos títulos de anticuerpos dirigidos a tres epítopes de células B inmunodominantes (Campo, 2006).

6.7 EPIDEMIOLOGIA:

La infección y las lesiones que produce la papilomatosis bovina en las poblaciones del ganado la caracterizan como una infección de rápida difusión con un largo periodo de incubación y que produce una baja respuesta inmunológica.

La localización, la extensión y la duración de las lesiones dependen del serotipo viral involucrado, dentro de estos encontramos:

- El papilomavirus tipo-1. Provoca fibropapilomas en forma de hoja en la piel de la ubre.
- El papilomavirus tipo-2. Produce fibropapilomas típicos en la piel antero-ventral del cuerpo, incluyendo la frente, cuello y espalda o fibropapilomas en forma de coliflor en la piel, ano, genitales y en la zona ventro-abdominal.
- El papilomavirus tipo-3. Provoca también ciertos papilomas cutáneos.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

- El papilomavirus tipo-4. Produce papilomas escamosos en el esófago, canal esofágico, rumen, retículo e intestino delgado; papilomas orales en adulto y es capaz de convertirse en virus maligno.
- El papilomavirus tipo-5. Origina lesiones en forma de grano de arroz en la piel del pezón.
- El papilomavirus tipo-6. Aparece como papilomas epiteliales con forma de hoja en la ubre.

La expresión de la infección con papilomavirus requiere la presencia del agente en el medio ambiente, así como la existencia de lesiones superficiales de piel o mucosas (Dirkson *et al.*, 2005). El modo de propagación es el contacto directo con animales afectados, con penetración de los agentes etiológicos en la piel a través de las abrasiones cutáneas. El virus puede también mantenerse vivo en objetos en las cuadras e infectar a los animales cuando éstos se frotan con ellos (Radostits *et al.*, 2002).

Los bovinos afectados en forma subclínica y portadores eliminadores del virus, así como los portadores inanimados y animados, juegan un papel decisivo. Pertenecen al último grupo todas las herramientas o instalaciones del establo, instrumentos veterinarios no desinfectados correctamente como pinzas, herramientas de tatuaje, emasculador, instrumental para el descorne, vagina artificial y guante de palpación rectal (Dirkson *et al.*, 2005). A veces aparecen grupos de verrugas alrededor de los aretes de las orejas y en las marcas de fuego del ganado, o en los rasguños sufridos con las cercas de alambre de púas, y pueden extenderse por instrumentos de tatuaje, tijeras de descorné y procedimientos como la prueba de tuberculina (Radostits *et al.*, 2002). Traumas en la piel, como los tatuajes con nitrógeno líquido, disminuyen el número o así mismo inactivan las células de Langerhans y contribuyen, probablemente para el desarrollo de los tumores de piel (Yeruhan *et al.*, 1993).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Las verrugas del pene en los toros jóvenes pueden impedir la cubrición y pueden propagar el virus a las vacas que son cubiertas de modo natural o a otros toros por medio de las vaginas artificiales que no se desinfectan por rutina (Rebhun *et al.*, 1995). La transmisión por la inseminación artificial es rara, pero puede ocurrir (Murphy *et al.*, 1999). En la forma mamaria, la transmisión ocurre principalmente por las ordeñadoras mecánicas y por las manos de los ordeñadores que transmiten el virus que después infecta la piel en las zonas donde existen excoriaciones (Rebhun *et al.*, 1995).

La diseminación de la papilomatosis es mayor en lugares donde existen muchas garrapatas y situaciones de estrés, como transporte y destete, que pueden provocar o agravar la enfermedad (Correa y Correa, 1992). Se ha sospechado que los insectos propagan o inoculan el virus en la piel pero esto sigue siendo difícil de demostrar (Rebhun *et al.*, 1995). La manera como el virus es introducido en grupos aislados de animales permanece sin explicación (Bezerra *et al.*, 1994).

Dado que durante la respuesta inmune contra el virus del papiloma, las células inmunitarias presentes en el torrente sanguíneo interactúan con el virus del papiloma, se puede especular que las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y los linfocitos, pueden actuar como una vía para la difusión o transmisión del papilomavirus, que podrían servir como fuente de papilomavirus bovino en la infección de las células epiteliales y contribuir a su diseminación. (Freitas *et al.*, 2007).

6.7.1 Factores de riesgos.

6.7.1.1 Manejo

El sistema de crianza de la población expuesta por la enfermedad influencia en la tasa de incidencia. Poblaciones confinadas son más susceptibles a los brotes y a la mayor incidencia de la enfermedad. Las lesiones clínicas de la papilomatosis en becerros parece manifestarse principalmente después del destete (Melo y Leite,



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

2003). Las escoriaciones de la piel debidas a traumatismos de poca importancia por objetos (uñas, madera astillada, alambre de púas) permiten la inoculación del virus en la piel y aumentan la incidencia de las verrugas (Rebhun *et al.*, 1995).

Hama *et al.* (1988) observaron una ocurrencia de la enfermedad del 46.21% en novillas; donde probablemente factores específicos, tales como nutrición, infestación por garrapatas y la edad, puedan haber contribuido para tal frecuencia. William *et al.*, (1992) observaron que todos los animales que presentaban papilomatosis eran también infestados por garrapatas. En Kenia, Mbuthia *et al.*, (1993) reportaron que la implantación en el manejo de control obligado de garrapatas por el uso de ectoparasiticidas alteró la incidencia de presentación de la papilomatosis.

6.7.1.2 Distribución por edad.

Aunque todas las edades son susceptibles (Melo y Leite, 2003) se observa preferentemente en bovinos receptivos, entre los 6 meses y 2 años de edad, en forma esporádica o enzoótica (Dirkson *et al.*, 2005). La falta de susceptibilidad de los adultos para la infección natural se considera debido a la inmunidad adquirida por infección aparente o inaparente cuando eran jóvenes (Dirkson *et al.*, 2005; Radostits *et al.*, 2002). La papilomatosis cutánea de los becerros acostumbra regresionar en el plazo de un año o menos; sin embargo, en vacas, la tendencia es a no regresionar, principalmente en la forma del papiloma plano (Correa y Correa, 1992).

6.7.1.3 Distribución por sexos y razas.

Según da Silva *et al.*, (2004) el papilomavirus no presenta predilección por sexo o raza. Sin embargo según Melo y Leite (2003) los animales de la raza holandesa de la variedad negro y blanco presentan una mayor ocurrencia de la enfermedad.

Los animales que con mayor frecuencia padecen la enfermedad pertenecen a las razas Heraford, Angus, y Shorthorn.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

6.8 PATOGENIA

Las células basales epiteliales son los blancos iniciales de infección, (Howley y Lowy, 2001). Los papilomavirus suelen infectar a las células basales del epitelio escamoso de la epidermis como consecuencia de pequeñas abrasiones estimulando en las mismas una mitosis progresivas causando una acantosis o una hiperqueratosis, también pueden penetrar en el organismo a través de puntos vulnerables, tales como las uniones entre diferente tipo de epitelio (Quinn *et al.*, 2002). El virus se propaga con la sangre o exudados de animales infectados a través de soluciones de continuidad de la piel; mediante vectores u objetos contaminados. La expresión de los genes virales tempranos (proteínas E1, E2, E5, E6 y E7) es activada en el estrato basal y suprabasal del epitelio (O'Brien y Campo, 2002). Las proteínas codificadas por los marcos E5, E6 y E7 aumentan la tasa de división y retrasan la maduración celular en el estrato germinal y sucesivos, cuyas células se acumulan y dan lugar al papiloma naciente (Vadillo *et al.*, 2002). La expresión de proteína E4 y la replicación del ADN viral ocurre en el estrato espinoso y granular (O'Brien y Campo, 2002). La replicación del genoma viral se da a través de la acción de las proteínas virales E1 y E2 en cooperación con las proteínas de replicación celular (Stenlund, 2007). Las proteínas estructurales de cápside L1 y L2 son expresadas en el estrato granular. Finalmente los viriones son ensamblados en el estrato escamoso y son liberados con las escamas de queratina. (O'Brien y Campo, 2002).

6.9 SIGNOS CLINICOS.

Los papilomas o verrugas son proyecciones sólidas de epidermis, que pueden ser pedunculadas y planos, su tamaño varia de unos milímetros hasta más de 10 cm de diámetro; pueden tener varias formas, redondas, de grano de arroz o de coliflor de apariencia seca. Su coloración puede ser grisácea o negra. En los becerros se distribuye comúnmente en la cabeza, cuello y hombros; en los animales adultos puede distribuirse a otras partes del cuerpo como genitales. Cuando los fibropapilomas se localizan en el espacio interdigital,



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

cojinetes, talones y pezuñas, son dolorosos y pueden producir desde cojera hasta postración. Manifestaciones menos comunes son: anorexia cuando los fibropapilomas se encuentran en el hocico; y timpanismo cuando afectan la innervación de los compartimientos gástricos; en los becerros llegan a afectar la boca, gotera esofágica, retículo y vejiga. Los fibropapilomas pueden afectar las regiones venéreas, donde pueden producir dolor, desfiguración, infección del pene de toros jóvenes y distocia cuando afectan a la mucosa vaginal de las vaquillas. (García, F 2008).

El fibropapiloma peneano suele presentarse en toretes de seis meses a dos años de edad, imposibilitando la cópula. Es común que tengan forma de coliflor y estén aislados, ocasionalmente pueden ser múltiples. Su origen es viral, por lo que se pueden contagiar fácilmente. Aparecen en la punta del pene (verrugas del glande) y sangran con facilidad ya que tienden a desintegrarse cuando la superficie es rugosa (Quiroz, 1991).

Sobre la piel de la cabeza, cuello, tronco y extremidades se producen papilomas pedunculados (fungiformes) o con superficie como de coliflor o corales (coraliformes). Estos tumores que rara vez llegan a ser del tamaño de una cabeza humana o un balde, en principios son blandos, carnosos, con una coloración rosada o gris-rosada; más tarde se induran por queratinización del epitelio.

6.10 PATOLOGIA DE LOS PAPILOMAVIRUS

Según Campo (1995), los virus de la papilomatosis bovina están subdivididos en dos subgrupos y el desarrollo del tumor por cada virus sigue, de acuerdo con el subgrupo en el que el virus actuante está incluido. En cada subgrupo el desarrollo del tumor está dividido en cuatro estadios. Los subgrupos y la caracterización de cada estadio son:



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Subgrupo A (papilomavirus bovino tipo-I, II y V)

En el estadio uno (fibroma) se desarrolla una activa proliferación de los fibroblastos epiteliales. En el estadio dos se observa fibroma con acantosis (hiperplasia difusa y afección de la capa celular primordial), existe proliferación de la capa basal del epitelio y penetración de tejido fibroso. En el estadio tres ocurre el fibropapiloma verdadero: hay presencia de queratinocitos formando masas que tienen un núcleo central de tejido conectivo (Campo, 1995).

Las lesiones microscópicas típicas de los llamados fibropapilomas consisten en acantosis, hiperqueratosis y crecimiento de la “rete ridges” (red capilar) (hiperplasia irregular que resulta en la formación de “espigas” de epidermis que se proyectan hacia la dermis subyacente) hacia abajo, con predominio de proliferación de la dermis. (Jubb *et al.*, 1985).

En el estadio cuatro (regresión del tumor) ocurre el ataque de linfocitos y macrófagos, primero al fibroma y después a la porción papilomatosa del tumor. De las cuatro fases del desarrollo del fibropapiloma, sólo el estadio tres soporta replicación viral y liberación, sin embargo la replicación del ADN viral y la síntesis de antígenos virales pueden también ser detectados en el estadio dos. En el caso de los fibropapilomas del rumen, esófago y vejiga, histológicamente se asemejan a los fibropapilomas de piel en estadio dos (fibroma con acantosis). El desarrollo del tumor no llega más lejos, y tampoco soporta producción viral, pero presentan copias episomales de ADN viral en fibroblastos y células epiteliales (Campo, 1995).

Subgrupo B (papilomavirus bovino III, IV y VI)

El estadio uno (“placa”) aparece cerca de cuatro semanas después de la inoculación y consiste en tubos de queratinocitos, que irán a formar la masa del futuro papiloma. En este estadio ya es detectada la replicación viral. El estadio dos (típico papiloma epitelial) está compuesto por masas epiteliales que contienen



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

grandes cantidades de ADN episomal viral. La replicación viral continúa en las áreas queratinizadas (Campo, 1995).

Microscópicamente en los papilomas de tipo escamoso completamente desarrollados, la epidermis se encuentra engrosada con hiperplasia del estrato espinoso y corneo. La epidermis hiperplásica muestra hiperqueratosis y paraqueratosis superficial y alargamiento notorio de la “rete ridges”, que se interdigita con el tejido conectivo hiperplásico de las papilas dérmicas. En el estrato espinoso se puede encontrar racimos de células epidérmicas con citoplasma vacuolado. Estas células infectadas por virus poseen tonos filamentosos libres y sufren degeneración hidrópica. En el estrato espinoso se han observado cuerpos de inclusión intranucleares basofílicos que corresponden a grupos de viriones, pero no es frecuente observarlos en las lesiones que ocurren en forma natural (Jubb *et al.*, 1985).

Después de aproximadamente ocho meses la formación tumoral entra en el estadio tres y, aunque histológicamente es similar al estadio dos, los tumores no soportarán por más tiempo ni la producción viral ni la replicación del ADN viral. En el estadio cuatro la formación tumoral entra en el último estadio, de regresión (Campo, 1995).

6.11 DIAGNOSTICO

Debido a su forma característica, los papilomas y fibropapilomas cutáneos y de límite cutaneomucoso son fáciles de reconocer (Dirkson *et al.*, 2005). Sin embargo si los signos no son patognomónicos, la biopsia de extirpación es confirmativa (Rebhun, 1995). Entre las pruebas sugestivas y confirmatorias importantes para el diagnóstico de infección por papilomavirus, destacan la citopatología, la histopatología, la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y las pruebas para detección de ácido nucleico viral (Romanos *et al.*, 2002).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Con relación a los exámenes para la detección del ácido nucléico viral, más allá de detectar una infección, dependiendo del método empleado, tales exámenes son más sensibles para determinar el tipo de papilomavirus envuelto. Pueden ser empleadas las técnicas de *Southern blotting*, hibridación *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Carvalho *et al.*, 2003, Romanos *et al.*, 2002).

6.12 TRATAMIENTOS CONTRA PAPILOMAVIRUS

Según Correa y Correa (1992), el papiloma puede despertar la inmunidad humoral y citomediada promoviendo por tanto la cura espontánea de la enfermedad. Sin embargo, esta respuesta suele ser tardía, llevando a mayores pérdidas económicas por la demora en la rehabilitación de los animales o incluso su muerte (da Silva *et al.*, 2007).

Bezerra *et al.* (1994) sostienen que la evaluación del tratamiento contra la papilomatosis es relativa debido a que se trata de una enfermedad autolimitante y que puede variar con cada animal.

Según Correa y Correa, 1992 los tratamientos se pueden agrupar en: tratamientos empírico-científico, químico-corrosivo, homeopático, fitoterápicos, inmunoterápicos y (Melo y Leite, 2003). mágico-espirituales.

En el tratamiento empírico-científico, se realiza la ligadura del papiloma, amarrando la verruga pedunculada con crin de caballo o con hilo de seda, para causar gangrena seca y reabsorción del muñón (Correa y Correa, 1992).

Los tratamientos químico-corrosivos, como la cauterización con ácido sulfúrico, tintura de yodo, nitrato de plata y otros, pueden causar reabsorción del tejido rico en virus, y el animal que tiene madures inmunológica y buena inmunocompetencia viene a curarse secundariamente por el estímulo desencadenado (Correa y Correa, 1992). Sin embargo este tipo de tratamiento es de resultado inseguro debido a la problemática de la dosificación y pone en peligro al paciente y al personal (Dirkson *et al.*, 2005). Entre los tratamientos homeopáticos y fitoterapéuticos, se usa la



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Thuya occidentalis que desencadenan los mismos fenómenos citados anteriormente. (Correa y Correa, 1992).

El uso de inmunoestimulantes pueden auxiliar cualquier opción de tratamiento, acelerando la regresión de las verrugas y evitando recidivas (Marins, 2004). Borku *et al.* (2007) reporta una eficacia de 77.7% y 88.8% con una y dos dosis de ivermectina (0.2 mg/kg) respectivamente, aplicada subcutáneamente a bovinos entre 9 y 17 meses de edad con papilomatosis inducida naturalmente. Por otro lado da Silva *et al.* (2007) evaluaron el efecto de etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre y del lactobionato de cobre parenteral en papilomatosis bovina, no encontrando diferencia estadística significativa entre los grupos tratados y el grupo control. Además Santin y Brito (2004) usando levamisol en el tratamiento de papilomatosis bovina, tampoco encontraron diferencia estadística significativa entre el grupo tratado y control.

6.12.1 Remoción quirúrgica y cauterización

La retirada de algunas verrugas puede estimular el sistema inmune humoral y provocar la caída de las otras formaciones semejantes (Melo y Leite, 2003).

La cauterización es importante porque permite la reabsorción del tejido rico en virus y el animal que tiene madures inmunológica e inmunocompetencia viene a curarse secundariamente al estímulo desencadenado (Melo y Leite, 2003). Según Hama *et al.* (1988), la escisión de los papilomas seguida de la aplicación tópica de formalina al 10% dan buenos resultados en el tratamiento de tetas y ubres.

En el caso de la papilomatosis peneana, el procedimiento más indicado es la remoción de los papilomas por acto quirúrgico, en cuanto, a la forma vulvogenital, se debe descartar inmediatamente a los enfermos (Correa y Correa, 1992). Foz Filho *et al.*, (2002) indican la remoción quirúrgica como una posibilidad segura de tratamiento en los papilomas de gran volumen.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

6.12.2 Hemoterapia

De acuerdo con Correa y Correa (1992), una auto-hemoterapia promueve un estímulo proteínico inespecífico. Los productos de degradación eritrocítica son conocidos por estimular la eritropoyesis y estimular el sistema inmune normal, permitiendo la manutención de la homeostasis. De acuerdo con Lobato y Birgel (2000) en el caso de la papilomatosis bovina, cuando el organismo animal absorbe la sangre venosa, el sistema inmune es activado y empieza a producir anticuerpos contra el papiloma, lo que lleva a la eliminación de la enfermedad. El tratamiento consiste en la retirada de 10 a 40 ml. de sangre de la vena yugular o caudal, con o sin anticoagulante, para aplicarlo al mismo animal, por vía intramuscular o subcutánea. (Melo y Leite, 2003). Santin y Brito (2004) utilizando cuatro dosis de 20 ml. De sangre sin anticoagulante con un intervalo de una semana lograron una eficacia del 50%.

6.12.3 Clorobutanol

El Clorobutanol actúa probablemente en el metabolismo del virus causante de la papilomatosis impidiendo su crecimiento. Además el Clorobutanol es un potente antiséptico, así como anestésico local. La administración de esta sustancia puede causar irritación en la región administrada, además de la necesidad de repetirse la aplicación en los casos de grandes papilomas, conforme afirma Vianna, (1996). Los resultados de su aplicación son muy variables por ejemplo Silva *et al.* (2001), obtuvo una eficacia del 42% y Vianna (1967) una eficacia del 100%.

6.12.4 Vacunas autógenas y no autógenas

Dentro de los inmunoestimulantes, las vacunas autógenas o no autógenas son las más recomendadas, ya que poseen efecto curativo y preventivo, siendo por eso la medida de control más indicada (Eisa *et al.*, 2000). Sin embargo, las vacunas comerciales son mucho menos eficaces (Radostits *et al.*, 2002) ya que las vacunas existentes en el comercio pueden contener, o no, el tipo de ADN apropiado (Rebhun, 1995). El inconveniente de las vacunas autógenas consiste en que la



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

cantidad de tejido que se necesita para producir una vacuna podría resultar difícil de obtener de las lesiones un tanto pequeñas en los pezones a no ser que se recojan docenas de verrugas (Rebhun, 1995). Aunque las vacunas autógenas de verrugas son a veces muy efectivas en el ganado, se han registrado fallas (Smith, 1990).

Ndarathi y Mbutia (1994) comprobaron que la vacuna individuo-específica es mucho más eficaz que la especie-específica porque esta última es producida con una cepa productora de la enfermedad; y la especie-específica puede ser formada por una cepa diferente del virus que afecta al animal, no promoviendo, de esa forma, respuesta inmunológica contra el papiloma. La vacuna se prepara a partir de tejido verrugoso homogeneizado, que se filtra e inactiva con formol. Debido a la existencia de diferentes tipos de papilomavirus bovino, es preciso ser cuidadoso al seleccionar los tejidos. Por lo general pueden seleccionarse según tipo de tumor, localización y composición histológica. El estadio de desarrollo de la enfermedad también es importante, ya que los virus están presentes en mayor concentración en el tejido epitelial de las verrugas más antiguas que en las más recientes (Radostits *et al.*, 2002).

No hay una edad específica para la vacunación inicial, ni contraindicaciones y efectos colaterales posibles (Smith, 1990). La vacuna puede administrarse por vía subcutánea, pero se ha afirmado que los resultados son mejores tras la inyección intradérmica. Si los animales ya se infectan antes de vacunarlos con una cepa de campo de papilomavirus bovino, pueden enfermar de fibropapilomatosis pese a la vacunación.

La aplicación repetida de vacuna curativa en animales afectados a lo sumo acorta el curso de la enfermedad en uno a dos meses (Dirkson *et al.*, 2005). Generalmente, se aplican cinco dosis (10ml cada dosis) de la vacuna a intervalos de 7 a 10 días. La mayoría de las veces, las verrugas fibrosas y arborescentes, comúnmente en los



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

animales jóvenes, ceden a este tratamiento. Sin embargo, aquellos papilomas pediculares del pezón raramente responden favorablemente (Melo y Leite, 2003).

Según Radostits *et al.* (2002) se obtiene la curación en 3 a 6 semanas en el 80 a 85% de los casos cuando las verrugas están en la superficie del cuerpo o en el pene de los animales, pero solo en el 33% cuando están en los pezones.

Da Silva *et al.* (2004) reporta una eficacia del 50% no diferenciando entre verrugas en la superficie del cuerpo o en el pezón. Por otro lado, Marins (2004) reporta una eficacia del 100%. Las diferentes respuestas de un animal a otro en cuanto a regresión de la enfermedad tras la vacunación de un grupo de terneras con una vacuna preparada a partir de una sola ternera del grupo ha sido atribuido a la presencia de más de un tipo de papilomavirus en el grupo (Radostits *et al.*, 2002).

6.12.5 Ungüento

Producto en forma de pasta cuya composición química está compuesta por formol y una sustancia queratolítica asociada a otra necrotizante. Este producto actúa matando el virus, evitando de esta forma nuevos casos de enfermedad en el rebaño, secando las lesiones y permitiendo la total regeneración del tejido lesionado. Los resultados obtenidos en investigaciones muestran una eficiencia del 90% para papilomas en general y más del 50% para papilomas de pezones (Melo y Leite, 2003).

6.13 MEDIDAS PREVENTIVAS

Entre las medidas preventivas adoptadas, podemos citar: nunca comprar o aceptar animales con papilomatosis. Al constatar las verrugas, aislar los animales enfermos, iniciar el tratamiento lo más rápido posible, dar atención especial a los animales recién nacidos, persistir en el tratamiento hasta solucionar el problema y descartar gradualmente los animales que no responden a ningún tipo de tratamiento (Smith, 1990).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

Debe evitarse el empleo de utensilios comunes entre animales afectados y no afectados (Radostits *et al.*, 2002). Para la desinfección de herramientas o el establo vacío se puede utilizar una solución diluida de potasa (sumergir, lavar) o solución de formaldehído (rociado) (Dirkson *et al.*, 2005).

Controlar garrapatas (Correa y Correa, 1992) y moscas hematófagas (Vadillo *et al.*, 2002; Campo *et al.*, 1994) considerados posibles vectores mecánicos en la transmisión de la enfermedad, ordeñar las vacas afectadas en último lugar, se debe evitar el uso de utensilios comunes durante el lavado de las ubres; antes del ordeño, las ubres se deben lavar y secar con toallas de papel individuales (Rebhun *et al.*, 1995); evitar el uso de ordeñadoras o hacer una rigurosa asepsia del equipamiento (Smith, 1990).

En hatos muy afectados se recomienda la vacunación profiláctica de los terneros en recría con “autovacuna” del mismo establo preparada a partir del material tumoral fresco (Dirkson *et al.*, 2005).

Sin embargo, la vacunación profiláctica confiere inmunidad a la epidermis, más no al tejido conjuntivo. De esta manera, pequeños papilomas pueden aparecer en el tejido subcutáneo, después de la infección en animales vacunados (Melo y Leite, 2003).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

7) MATERIALES Y METODOS

7.1. Tipo de estudio: Experimental Ensayo Clínico

7.2. Lugar de estudio

El presente estudio fue realizado en el departamento de Chinandega (Nicaragua), en la zona de Apacunca, en la finca El Achotal.

Apacunca (12° 53'56"Latitud Norte, 86° 58'59", Longitud Oeste). Está situado entre los municipios de Somotillo y Villanueva, el área protegida de Apacunca forma parte de los Llanos de Cayanlpe con elevaciones menores de los 20 m.s.n.m. Sus suelos presentan texturas que varían desde muy arcillosos hasta franco arcillosos con pendientes menores del 10 %. En el invierno estos suelos se inundan por el desborde suave de los ríos y es cubierto por una lámina de unos 20-25 centímetros de altura. La precipitación es de aproximadamente 1600 milímetros por año, igualmente presenta un periodo canicular definido, durante la época seca ocurren el 8% de las precipitaciones y el 92% durante la época de lluvia.

La temperatura media anual oscila entre los 28°C y 29°C. El periodo en que se realizó el estudio comprendió a partir del día 09 de agosto hasta el 20 de septiembre del 2011, coincidiendo con el invierno.

7.3. Muestra

Para este estudio se tomaron los bovinos que presentaron casos de papilomatosis dentro de la finca el Achotal. Se formaron 3 grupos homogéneos de 10 animales cada uno como se describe a continuación.

MUESTRA: 30 bovinos con presencia de papilomas.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

GRUPOS	TRATAMIENTO	TOTAL DE ANIMALES
I	Autovacuna (Individuo-específico)	10
II	Hemoterapia	10
III	No tratamiento	10
TOTAL		30

7.4. Animales

Bovinos hembras de las razas Brahaman, Pardo-Brahaman, Holstein, Simmental, Brangus, Holstein-Brahaman con edades entre uno a tres años y con papilomatosis cutánea diagnosticada clínicamente. Los ejemplares elegidos fueron animales con aptitud lechera y con un mínimo de tres meses sin haber recibido algún tratamiento contra la papilomatosis. Los animales evaluados pertenecían a la finca el Achotal. Durante el estudio los animales de experimentación fueron mantenidos en sus respectivos lotes, sometidos al mismo manejo y alimentación que sus compañeras no seleccionadas. Los animales se alimentaban en pasturas naturales.

7.5. Materiales

Platos petris, bisturí, materiales de laboratorio, jeringas estériles de 20 ml, jeringas estériles de 5 ml, agujas estériles nº 18 x 1 ½., guantes desechables, termo, gel refrigerante, marcadores, cámara digital, libreta de apuntes, mochila.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

8) DISEÑO EXPERIMENTAL Y PROTOCOLO DE INOCULACIÓN

Se formaron tres grupos experimentales, uno fue tratado con la autovacuna el segundo con la hemoterapia y el tercero fue el grupo control. En cada grupo se eligió a los animales por conveniencia.

Un total de 10 animales fueron inoculados con la autovacuna por vía subcutánea con un volumen proporcional del total de la vacuna (individuo específico) (según protocolo de elaboración de Radostits *et al.*, 2002) tres veces con un intervalo de una semana. Los papilomas se recolectaron de diferentes áreas afectadas del cuerpo del bovino (cabeza, cuello y escápula). La inyección subcutánea del biológico se realizó siempre en la zona del cuello.

Al segundo grupo de 10 animales se les realizó el tratamiento de la hemoterapia se le retiró 20 ml de sangre de la vena yugular y se le aplicó al mismo animal por vía intramuscular en tres dosis con un intervalo de una semana por aplicación, esto según lo sugerido por algunos autores (Melo y Leite, 2003, Santin y Brito 2004).

Un total de 10 animales sirvieron como controles y no recibieron ningún tratamiento.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

9) OBSERVACIONES CLÍNICAS

Los animales fueron evaluados clínicamente después de la tercera inoculación. Los animales utilizados para la realización del estudio presentaban papilomatosis generalizada (cabeza, cuello y escápula).

Con el objetivo de evaluar la efectividad de los tratamientos y algún efecto secundario, todos los animales tratados fueron monitoreados durante la primera, segunda y tercer semana después de aplicados los tratamientos. En ambos tratamientos no hubo efectos secundarios.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

10) ANÁLISIS DE DATOS

Se empleó la distribución de frecuencia aplicando la inferencia sobre parámetros para una población para obtener sus Intervalos de confianza del 95%, tomándose como variable dependiente la efectividad y como variable independiente los grupos de tratamiento, los datos fueron almacenados en el software Excel 2007, los resultados fueron presentados en gráficos de frecuencia absoluta y relativa.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

11) RESULTADOS

La efectividad de los tratamientos aplicados para la papilomatosis cutánea bovina, muestra que la autovacuna fue efectiva en un 80% IC_{95%} (44.39 - 97.47%) de los casos tratados, a diferencia de la hemoterapia que obtuvo una efectividad de 100% IC_{95%} (69.15 - 100%). (Ver gráfico #1 en anexos)

La distribución de los casos de papilomatosis bovina por edad, señala que en el grupo de dos años de edad se presentó el mayor número de casos con un total de 16/30, seguido por los animales de un año con un total de 8/30 y los de tres años con un total de 6/30. (Ver gráfico #2 en anexos)

Respecto a la distribución de casos por raza se encontró que la raza la holstein presentó mayor número de casos (9/30) seguido de la raza simmental y holstein-brahman con 6/30 animales afectados, la raza pardo-brahman con 5/30 animales, el brahman con 3/30 animales y el menos afectado es la raza brangus con 1/30 animales. (Ver gráfico #3 en anexos)

En la comparación de los resultados de los dos tratamientos con el grupo control se muestra que la autovacuna en la primera semana de observación resolvió 3/10 casos, mientras el grupo de hemoterapia había resuelto 7/10 casos. En la segunda semana la autovacuna resolvió 5/10 casos y la hemoterapia 8/10 caso, para la tercera semana la autovacuna había resuelto 8/10 casos, y el grupo de hemoterapia resolvió 10/10 casos, mientras el grupo control en las tres semanas de observación no presentó ningún cambio. (Ver gráfico #4 en anexos)



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

12) DISCUSIÓN

La papilomatosis cutánea bovina es una enfermedad infecto-contagiosa de origen viral, crónica, de carácter tumoral benigno y de naturaleza fibroepitelial caracterizándose por tumores localizados en piel y mucosa. (Wosiacki SR et al. 2008).

La respuesta observada en los tres grupos utilizados en este estudio demostró que tanto la hemoterapia como la autovacuna son eficaces como tratamiento curativo para la papilomatosis cutánea bovina, la hemoterapia utilizada en este estudio resultó ser tan efectiva como el tratamiento de látex del Ficus Carica (árbol de higuera) y de ácido salicílico al 10% utilizado en Irán encontrando desaparición de las verrugas al día 30 (F. Hemmatzadeh, A. Fatemi, 2003), así como un estudio realizado en Turquía donde se evaluó la eficacia de la ivermectina como tratamiento de la papilomatosis cutánea bovina a dosis única de 0,2 mg/Kg por vía subcutánea, o bien utilizando 2 dosis con intervalos de 15 días encontrando que ambos tratamientos son eficaces contra la papilomatosis bovina (Mk. Borku, O Atalay, 2007).

De acuerdo con Correa y Correa (1992), una auto-hemoterapia promueve un estímulo proteínico inespecífico. Los productos de degradación eritrocítica son conocidos por estimular la eritropoyesis y estimular el sistema inmune normal, permitiendo la mantención de la homeostasis.

El efecto que tiene la hemoterapia sobre la papilomatosis bovina puede deberse a que el organismo animal absorbe la sangre venosa, el sistema inmune se activa y empieza a producir anticuerpos contra el papiloma lo que lleva a la eliminación de la enfermedad (Lobato y Birgel 2000).

La respuesta observada en el grupo de autovacuna fue de 80%, compartiendo los resultados con Radostits et al. (2002) cuando afirma que se obtiene la curación de tres a seis semanas en el 80-85% de los casos cuando las verrugas están en la



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

superficie del cuerpo, sin embargo en el estudio se evaluó la efectividad del tratamiento en tres semanas encontrando una tendencia marcada a resolver los casos a medida que aumenta el tiempo de tratamiento, lo que indica que si se hubiese tratado por cuatro semanas o más se podría obtener una mayor efectividad por este tratamiento. Tal teoría es congruente con los resultados obtenidos por Marins (2004), que reporta una eficacia del 100% con el uso de la autovacuna individuo específico para el tratamiento de la papilomatosis cutánea bovino. Se obtuvo un resultado similar en Cuba donde se realizó un estudio comprobando la efectividad de la planta Thuja y de la autovacuna con penicilina como tratamiento para la papilomatosis cutánea bovina, encontrando que el uso de thuja y la autovacuna son eficaces, pero esta última presenta el inconveniente de dejar una superficie erosiva en la piel. (Peña, F. Rodríguez et al. 2005.) sin embargo este efecto no se observó en los animales tratados con autovacuna en este estudio. Debe señalarse que el estudio está influenciado por el tamaño de la muestra, considerando que diez animales no son significativos para determinar datos exactos a como se muestra en los intervalos de confianza para cada porcentaje de casos resueltos.

En el grupo control no se observó ningún cambio durante el tiempo en el que se aplicó el estudio esto es debido a que se conoce que hay una falla del sistema inmune para reconocer ya sea al virus entrante o a la progenie viral, así, aunque la cápside del papilomavirus es altamente inmunogénica son esencialmente invisibles para el hospedero (O'Brien y Campo, 2002).



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

13) CONCLUSIONES

- Tanto la autovacuna como la hemoterapia son efectivas como tratamiento para la papilomatosis cutánea bovina.
- La hemoterapia es el tratamiento más efectivo para la papilomatosis cutánea bovina.
- Los animales pertenecientes al grupo control no presentaron curación espontánea.
- Los animales mayormente afectados en este estudio fueron bovinos de 2 años de edad.
- La raza más afectada fue Holstein.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

14) RECOMENDACIONES

- Realizar nuevas investigaciones sobre el tratamiento y control de la papilomatosis bovina, por ser un problema visible en la ganadería Nicaragüense.
- Evaluar el mismo tratamiento en época seca, para determinar la efectividad de los tratamientos utilizados.
- Investigar otras alternativas de tratamiento.
- Determinar dosis mínima efectiva de autovacuna necesaria capaz de activar el sistema inmune.
- Evaluar la efectividad de la hemoterapia utilizando otras dosis.
- En el caso de que el animal problema ya esté instalado en el plantel, la primera medida es identificarlo, aislarlo e inmediatamente iniciar el tratamiento para combatir los papilomas.
- En aquellos animales en donde la enfermedad no responda a ningún tratamiento eliminarlos del hato para evitar la transmisión a los sanos.
- Durante el tratamiento, el manejo del material de trabajo (sogas, agujas, etc.), se deben utilizar en un solo animal, debido a que pueden ser fuente de contagio.
- Evitar el contacto de animales sanos y enfermos a nivel de comederos y bebederos.
- Nunca se deben usar para el empadre toros reproductores que hayan tenido historial de verrugas y estén “aparentemente sanos y limpios” de verrugas.
- Brindar charlas informativas a asociaciones de pequeños y grandes productores para que conozcan las desventajas y pérdidas económicas que puede causar esta enfermedad.
- Realizar capacitaciones a productores donde se les dé a conocer las diferentes alternativas de tratamiento.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

15) REFERENCIA

1. Bezerra MJG, Soares PC, Bezerra R. 1994. Avaliação da imunização contra papilomatose bovina com as vacinas atenuada e inativada. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. 16(3): 98-1001
2. Borku MK, Atalay O, Kibar M, Cam Y, At sever A. Ivermectin is an effective treatment for bovine cutaneous papillomatosis. 2007. *Research in Veterinary Science* 83. 360-363.
3. Campo M.S. 2006. *Bovine papillomavirus: old system, new lessons?* In: Campo, M.S. ed. *Papillomavirus Research: From natural history to vaccine and beyond*. Chap 23. First published in Wymondham, England: Caister Academic Press. (consulta febrero 2011). Disponible en: <http://eprints.gla.ac.uk>.
4. Carvalho C, Freitas AC, Brunner O, Yagui A, Becak W, Stocco dos Santos RC. 2003. Detection of bovine papillomavirus DNA sequences in bovine gametes and reproductive tract. In: XIV Encontro Nacional de Virologia. Florianópolis. *Journal of the Brazilian Society for Virology*, 8 (1):166.
5. Correa WM, Corea CNM *Enfermedades infecciosas dos Mamíferos domésticos* 2nd. Rio de Janeiro, Brasil: Medis 1992.
6. Da Silva LAF, Verissimo ACC, Filho PRLV, Fioravanti MCS, Eurides D, Linhares GCF, Romani AF, Trindade BR. 2004. Eficiência da repetição de diferentes protocolos de tratamentos para papilomatose bovina. v.11, n. 1, p. 61-76.
7. D.C Blood, V.P. Studdert. *Diccionario de Veterinaria*. McGraw-Hill, Interamericana, Vol. I y II. 1994.
8. De Villers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, Zur-Hausen H. 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324: 17-27.
9. Delgado, A.: Origen de las verrugas en el bovino. *Foro de Ganadería de carne*. (en línea) disponible en: <http://www.engormix.com/foros1.asp?valor=1867&AREA=GDC-165> (consulta junio 2011), 2003.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

10. Dirkson G, Grunder H-D, Stober M. 2005. Medicina Interna y Cirugía del Bovino. 4ta ed. Vol. 1 Editorial Intermédica. Argentina. 632p
11. Eisa MI, Kandeel A, El-Sawalhy AA, Abouel-Fetouh MS. 2000. Some studies on bovinepapilloma virus infection in cattle with trials of its treatment. Veterinary Medicine Journal Giza. 48 (1):47-55.
12. Emhmad , A. O.; M. Levkut, M. Levkutova, V. Revajova, R. Ondrejka Y Z. Benisek: Immunohistochemistry of the Progressive and Regressive Stages of Bovine Papillomatosis, Acta vet. Brno, 66245-248, 1997.
13. Foz Filho RPP, Lucas R, Maiorka PC, Yoshino ML. 2002. Retirada quirúrgica de fibropapiloma equino por medio de criocirugía. In: V Congreso Brasileiro de Medicina e Anestesiología veterinaria. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Ciencias Veterinarias. 9 (1): 282-283.
14. Franco da Silva, Luis A. Efectos del etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre y del lactobionato de cobre parenteral en el tratamiento de papilomatosis cutánea bovina, disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx> (consulta agosto 2010), 2007.
15. Freitas AC, Silva MAR. Carvalho CCR. Birgel-Jr. EH. dos Santos JF. Becak W. Stocco dos Santos RC. 2007. Papillomavirus DNA detection in non epithelial tissues: a discussion about bovine papillomavirus. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology A. Méndez-Vilas (Ed.): 697-704.
16. García, F.: papilomatosis contagiosa. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://www.slideshare.net/curavacas48/papilomatosis-contagiosatext/html>. (consulta junio 2011). 2008.
17. GONZÁLEZ, S.: Origen de las verrugas en el bovino, Foro de Ganadería de Carne, (en línea) disponible en: <http://www.engormix.com/foros1.asp?valor=1867&AREA=GDC-165> (Consulta junio 2011), 2003.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

18. Hama C, Matsumoto T, Franceschini PH, 1988. Papilomatose bovina: avaliação clínica de diferentes productos utilizados no controle e tratamento. *Ciência Veterinária*, Jaboticabal, v.2, n.2, p.14.
19. Hernández, María Virginia: *Virología*, p. 150, Ed. Félix Varela, Ministerio de Educación Superior, La Habana, Cuba, 1990.
20. Hemmatzadeh. F, Fatemi. A 2003. Therapeutic effects of fig tree latex on Bovine Papillomatosis. *J. Vet. Med. B.* 50, 473-476.
21. Howley PM, Lowy DR. 2001. Papillomaviruses and their replication. In P.M. Howley (ed.): *virology*, vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott/ the Williams & Wilkins Co, pp. 2197–2229.
22. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. 1992. *Patología de los animales domésticos*. 3ª ed. Vol. 3. Uruguay: Agropecuaria Hemisferio Sur. 571p.
23. Lee C, Laimins LA. 2007. The Differentiation-Dependent Life Cycle of Human Papillomaviruses in Keratinocytes. En: Garcea RL, DiMaio D, eds. *The Papillomaviruses*. (consulta agosto 2010). Disponible en: <http://labibliotecademaverick.blogspot.com>.
24. Lobato Z, Birgel JRE. 2000. Verrugas atrapalham a produção. *Produtor Parmalat*, n. 37, p. 36-39, mar.
25. Marins, RSQQ. 2004. Epidemiologia da papilomatose cutánea bovina e avaliacao da eficacia de diferentes tratamentos em micro-regiones dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo. Tese de Mestre em Producto Animal. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. 106 p.
26. Mbuthia GP, Ngatia TA, Wamokoya JPO. 1993. Occurrence of bovine skin diseases in Kenya. *Bulletin of Animal Production in Africa*. Mugaga-Kikuyu. v. 41, p.311-316.
27. Melo CB, Leite RC. 2003. Papilomatose Bovina. *Cienc. Vet. trop.*, Recife-PE, v.6,n.1,p1-12-janeiro/abril.
28. Murphy FA, Gibss PJ, Horzinek MC, Studdert MJ, 1999. *Veterinary Virology*. 3 ed. Academic Press. 629p.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

29. Ndarathi CM, Mbutia PG. 1994. Individual bovine-specific and species-specific autogenous vaccine in treatment of bovine cutaneous papillomatosis. *Indian J. Anim. Sci.*, v. 64, n. 3, p. 218-221.
30. Ogawa T, Tomita Y, Okada M, Shinozaki K, Kubonoya H, Kaiho I, Shirasawa H. 2004. Broad-spectrum detection of papillomaviruses in bovine teat papillomas and healthy teat skin. *J. Virol.* 85, 2191-2197.
31. O'Brien PM, Campo MS. 2002. Evasion of host immunity directed by papillomavirus-encoded proteins. *Virus Research* 88 103-117.
32. Palencia, S.; Leopoldina Cespedes, O. Vallejo Y Telma Rodríguez: La sueroterapia en el tratamiento de la papilomatosis bovina, (en línea) disponible en: <http://www.vfu.cz/acta-vet/vol66/245-97.htm> (consulta mayo 2011), 2003.
33. Peh, WL, Meddleton K, Christensen N, Nicholls P, Egawa K, Sotlar K, Brandsma J, Percival A, Lewis J, Liu WJ, Doorbar J. 2002. Life cycle heterogeneity in animal models of human papilloma-virus associated disease. *Journal of Virology* 76: 10401-1041.
34. Peña, F. Rodríguez et al. 2005. Thuja (200 ch, 1000 ch) en el tratamiento de la papilomatosis bovina. Facultad Ciencias Agropecuarias. Cuba. Revista electrónica de Veterinaria REDVET. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html>.
35. Potel K. 1974. Tratado de Anatomía Patológica General Veterinaria. 1ra ed. Editorial Acriba. Zaragoza-España.
36. Pura Campillo, Oswaldo Manuel Efectos clínicos de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle en el control de la papilomatosis en hatos bovinos de la Región San Martín, Perú, 2009.
37. Quinn PJ, Merker BK. 2002. Microbiología y Enfermedades Infecciosas Veterinarias. 1ra ed. Editorial Acriba. Zaragoza-España. 667p.
38. Quiroz, M. A.: Papilomatosis, 2do. Simposium Nacional sobre Enfermedades de los Bovinos, p. 320, 1991.



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

39. Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff K. 2002. Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. 9 ed. vol. 2. España: McGraw-Hill interoamericana S.A. 1006p.
40. Rebhun WC. 1995. Enfermedades del Ganado Vacuno Lechero. 1ra. ed. Editorial Acribia. Zaragoza-España. 666p.
41. Roitt, J. Y D. Brostoff: Inmunología, 4ta ed., Ed. Harcourt Brace, España, 1998.
42. Romanos MTV, Santos MSO, Miranda MMF 2002. Introducao a virologia humana. 2002. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.199-219.
43. Ruiz, N. A.: Origen de las verrugas en el bovino. Foro de Ganadería de Carne. (en línea) disponible en:
[http://www.engormix.com/foros1.asp?valor=1867&AREA=GDC- 165](http://www.engormix.com/foros1.asp?valor=1867&AREA=GDC-165) (consulta junio 2011), 2003.
44. Santin API, Brito LAB. Estudio de papilomatose cutánea en bovinos leiteiros: comparacao de diferentes tratamientos, ciencia Animal Brasileira 2004; 5 (1): 39-45.
45. Silva LAF, Santin API, Fioravanti MCS, Dias Filho FC, Eurides D. 2001. Papilomatose bovina: comparação e avaliação de diferentes tratamientos. Hora Veterinária, n. 121, p: 55-60
46. Smith BP. Tratado de medicina interna de grandes animais 1st. Ed. Sao Paulo, Brasil: Manole: 1990.
47. Stenlund A. 2007. DNA Replication of Papillomaviruses. En: Garcea RL, Dimaio D, eds. The Papillomaviruses. (consulta febrero 2011). Disponible en: <http://labibliotecademaverick.blogspot.com>
48. Stocco dos Santos RC, Lindsey CJ, Ferraz OP, Pinto JR, Mirandola, RS, Benesi FJ, Birgel EH, pereira CAB, Becak W. 1998. Bovine papillomavirus transmisión and chromosomal aberrations: an experimental model. Journal of General Virology, 79:2127-2135.
49. Streeck RE, Selinka H-C, Sapp M. 2007. Viral Entry and Receptors. En: Garcea RL, Dimaio D, eds. The Papillomaviruses. (consulta mayo 2011). Disponible en: <http://labibliotecademaverick.blogspot.com>



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

50. Vadillo S, Piriz S, Mateos EM. 2002. Manual de microbiología veterinaria. 1ra edición. McGraw-Hill Interoamericana de España: 853p.
51. Vianna CH. 1996. Contribuicao ao tratamento da papilomatose bovina. Revista do Conselho federal de Medicina Veterinaria. ano 2(6).
52. William BJ, Kirubaharan J, Uthuman M, Kumanan K, Balachandran S. 1992. Survey on incidence and complications of bovine cutaneous papillomatosis. Indian Veterinary Journal, 69: 842-844
53. Wittmann, W. 1999. Doencas infecciosas em Animais Domesticos. Sao Paulo: Roca, p. 256-261.
54. Wosiacki SR, Claus MP, Barreiros MAB, Alfieri AF, Alfieri AA. 2003. Detection of bovine papillomavirus type 2 by Nested PCR in bovine lymphocytes. In: XIV Encontro Nacional de virologia. Florianopolis. Journal of the Brazilian Society for Virology. 8(1): 164.
55. Yeruham I, Perl S, Yakobson B. 1993. Skin tumors in cattle following tattooing by liquid nitrogen. Israel Journal of Veterinary Medicine, Raanana, v.48, p.38-40.



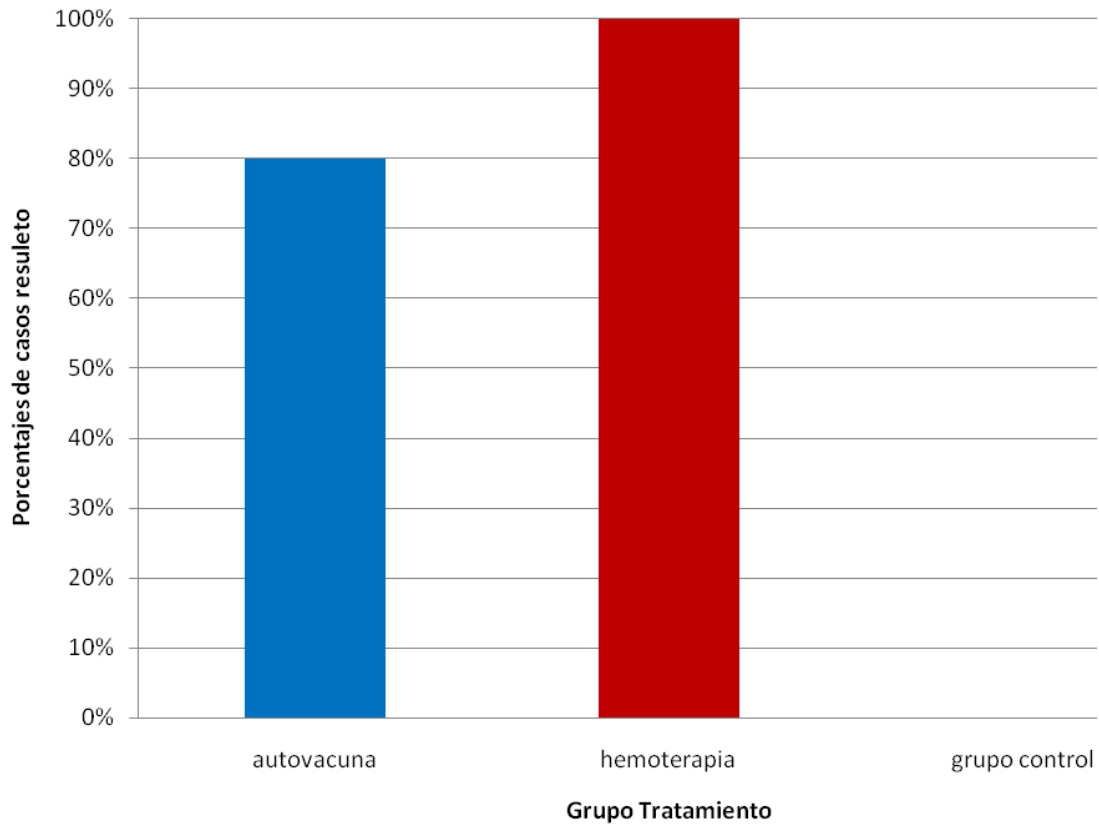
Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

ANEXOS



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

GRÁFICO #1

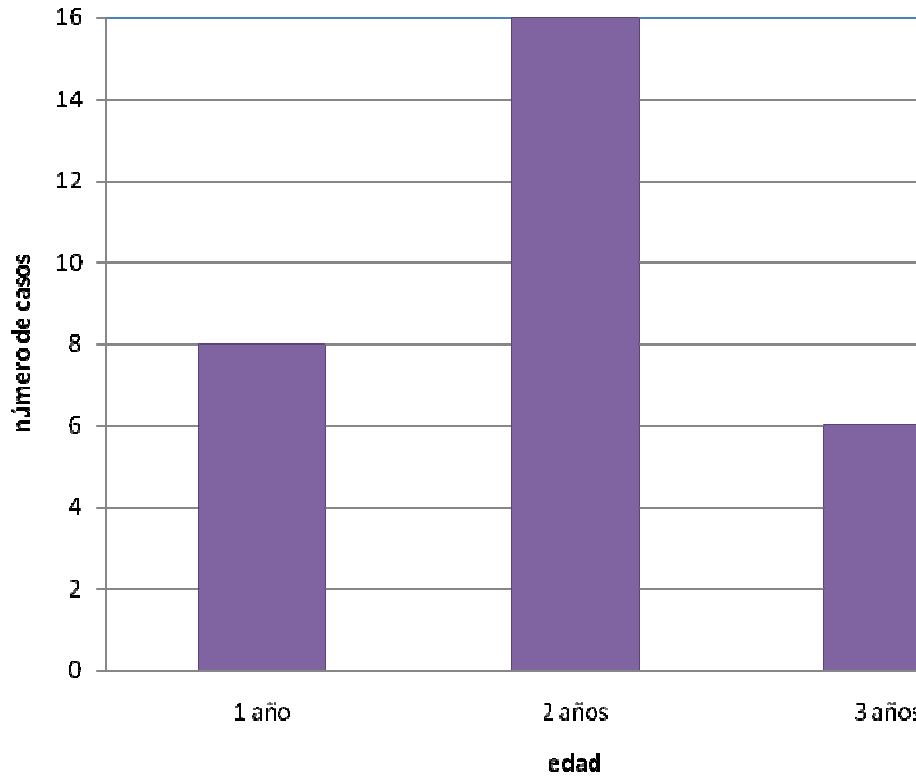


Efectividad de los diferentes tratamiento en casos de papilomatosis



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

GRÁFICO #2

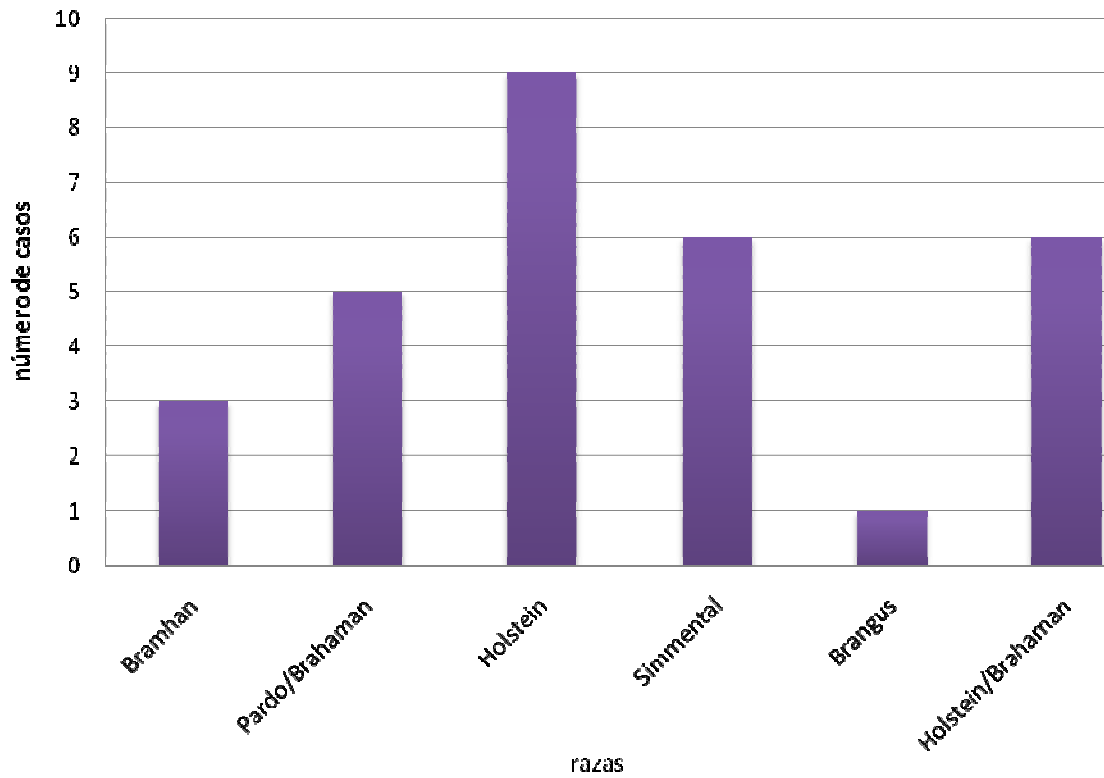


Distribución de casos por edad



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

GRÁFICO #3

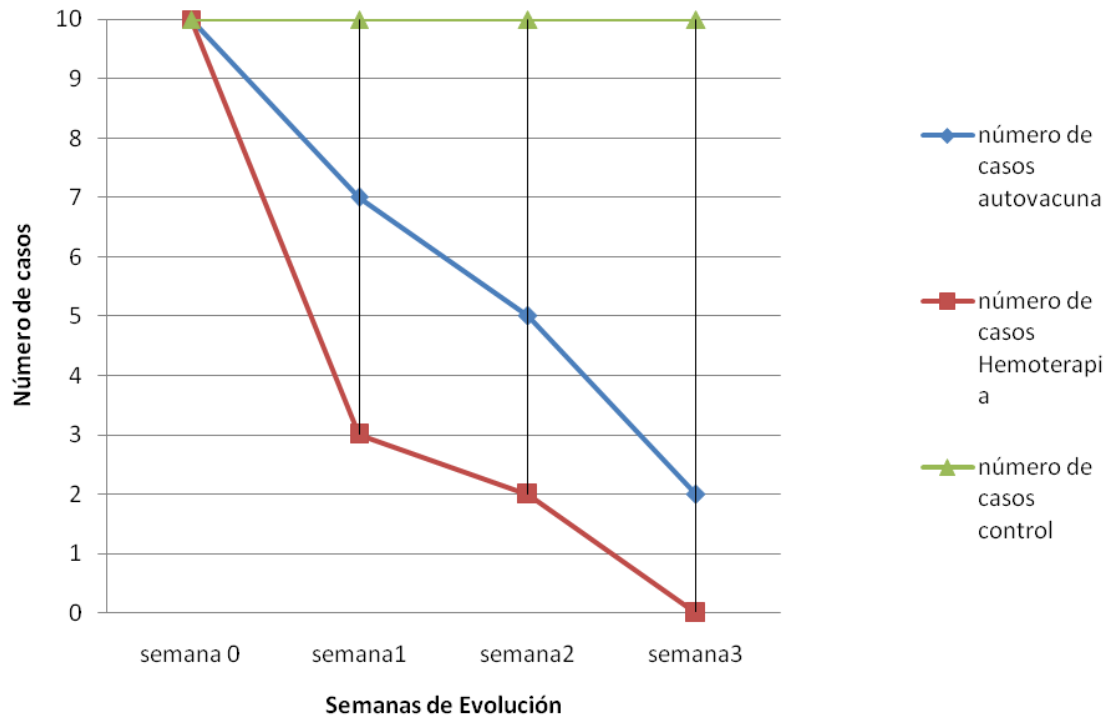


Distribución de casos por raza



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

GRÁFICO #4



Comparación de los resultados de los dos tratamientos con el grupo control



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.



oma de Muestras



Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.





Evaluación de la efectividad terapéutica de dos tratamientos contra papilomatosis cutánea en ganado bovino.

