

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEÓN
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**



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

Tema:

Seroprevalencia de Diarrea viral Bovina en vacas y toros adultos de ocho hatos no vacunados en el Municipio de León, en el período noviembre 2010 a febrero 2011.

Autores:

Bra. Ariadne Carolina López Ulloa
Br. Norlan Edilberto Salgado Reyes

Tutores:

Dr. Migdonio Quintanilla Darce
Dr. José Luis Bonilla Espinoza

León, Marzo del 2011

¡A la libertad por la Universidad!



RESUMEN

La enfermedad de la Diarrea Viral Bovina es enzoótica, tiene gran importancia a nivel económico y sanitario, porque afecta directamente la producción y la reproducción del ganado bovino. El objetivo del estudio fue determinar la presencia de anticuerpos frente a esta enfermedad en el ganado bovino adulto, machos y hembras, en ocho hatos no vacunados del Municipio de León. Se recolectaron 185 Muestras de sangre de ocho fincas del municipio de León, la cual, fueron analizadas por medio de un ensayo diagnóstico tipo ELISA indirecto. Obteniendo una seroprevalencia que fluctúa entre 52.1% a 66.8% con un nivel de confianza del 95%, que son 110 animales del total de la muestra. Los machos fueron el grupo de seropositivos más predominante con un 93.9% de todos los que resultaron positivos. En las ocho fincas muestreadas se encontraron animales positivos, pero la finca 8, la cual posee la mayor carga ganadera, fue la que presentó el número más alto de positivos con 79 lo que representa un 71.82 % de la muestra total de positivos. Con estos datos se puede obtener una idea de la situación epidemiológica existente en la región donde están ubicadas las fincas.

Los resultados se muestran en gráficas y tablas.

Palabras claves: diarrea viral bovina, anticuerpos, ELISA.



DEDICATORIAS

Lo dedico a mis padres Dra. Blanca Ulloa y Carlos Altamirano por todo su apoyo y comprensión y motivación en la realización de este trabajo y a quien debo esta meta que hoy he alcanzado.

A mi novio Liev Silva por estar siempre conmigo y brindarme todo su apoyo.

A mi compañero y amigo Norlan Salgado por estar conmigo en este arduo trabajo, por su valiosa amistad y por siempre apoyarme, ya que con él fue posible cumplir esta meta.

A todas aquellas personas que siempre me han brindado su apoyo, en especial a mis tutores y amigos.

Ariadne López Ulloa

Este logro en mi vida se lo dedico especialmente a mi madre Lic. Maritza Reyes y a mi Padre Salvador Salgado, ya que sin ellos esto no hubiera sido posible.

A una de las personas más importantes en mi formación no solo como estudiante si no como persona, que desafortunadamente no pudo este logro, ya que, no está entre nosotros, a mi abuelo Diego Reyes.

Lo dedico también a toda mi familia que de una u otra manera me ayudaron para la realización de este trabajo; dentro de ellos a mi abuela Carmen Díaz por apoyarme en toda mi vida.

Con mucho cariño a Ariadne López, quién me acompañó durante este largo camino del aprendizaje y con quién compartí muchas cosas bonitas de mi vida, y que sin su ayuda y amistad esto no hubiera sido posible.

También a mis amigos Oliver Corea y Juan Pablo Urbina y a todos mis demás compañeros y amigos.

Norlan Salgado Reyes



AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser nuestro guía y ser quien nos ha abierto el camino en este largo viaje, y por darnos las fuerzas y el espíritu de seguir adelante a pesar de las adversidades.

A nuestros padres y demás seres queridos quienes nos apoyaron, en todo momento para que esta meta haya sido posible de cumplir.

A nuestros tutores Dr. Migdonio Quintanilla y Dr. José Luis Bonilla por darnos su apoyo y ser nuestros guías en la orientación y realización de este trabajo.

A nuestros amigos más queridos quienes nos brindaron su amistad y apoyo durante todo nuestro trabajo.

A las personas de las fincas donde realizamos este estudio, porque sin ellas esto no hubiera sido posible.

A todos: "GRACIAS"



ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
ADNc	Acido desoxirribonucleico complementario
BVD	Diarrea viral bovina
CP	Citopatogénico
EM	Enfermedad de las mucosas
NCP	No citopatogénico
PI	Persistentemente infectado
VBVD	Virus de la Diarrea Viral Bovina



INDICE

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTO	II
RESUMEN	III
ABREVIATURAS	IV
INTRODUCCIÓN	Pág. 1.
ANTECEDENTES	Pág. 2.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Pág. 4.
JUSTIFICACION	Pág. 5.
OBJETIVOS	Pág. 6.
MARCO TEORICO	Pág. 7.
Historia	Pág. 7.
Definición	Pág. 7.
Etiología	Pág. 8.
Epidemiología	Pág. 10.
Patogenia	Pág. 14.
Diagnóstico	Pág. 20.
Control, tratamiento y profilaxis	Pág. 26.
DISEÑO METODOLOGICO	Pág. 29.
RESULTADOS	Pág. 31.
DISCUSION	Pág. 33
CONCLUSION	Pág. 35.
RECOMENDACIONES	Pág. 36.
ANEXOS	Pág. 37.
BIBLIOGRAFIA	Pág. 51.
GLOSARIO	Pág. 57.



INTRODUCCIÓN

La Diarrea Viral Bovina es una enfermedad de distribución mundial y endémica en la mayoría de las poblaciones bovinas. Es responsable de ocasionar un amplio rango de manifestaciones clínicas y lesiones, siendo los trastornos reproductivos los de mayor impacto económico (Lértora, 2003).

El virus BVD, está asociado a varias formas clínicas, que van desde una infección inaparente hasta una fatal denominada “Enfermedad de las Mucosas”. Es un pestivirus de la familia Flaviviridae y está muy relacionado con los virus de la fiebre porcina clásica y de la enfermedad ovina de la frontera.

La BVD tiene dos formas de presentación: no citopatogénica y citopatogénica, siendo esta última la más predominante en la naturaleza. Existen también dos genotipos antigénicamente distintos (genotipo I y II), y los aislados de virus dentro de estos grupos muestran una considerable diversidad biológica y antigénica (Manual de la OIE sobre animales terrestres, 2004).

La importancia del estudio radica en conocer la seroprevalencia de la enfermedad en la región y así desarrollar medidas de prevención y control para disminuir significativamente el impacto económico y sanitario de esta enfermedad en Nicaragua.



ANTECEDENTES

El agente de la Diarrea Viral Bovina se aisló por primera vez en U.S.A en 1946, asociado a epizootias de una enfermedad aguda y a menudo fatal caracterizada por diarrea y lesiones erosivas del tracto digestivo. Actualmente se reconoce que este agente tiene una distribución mundial con una prevalencia que fluctúa entre 50% y 90% (Reinhardt, 1992).

Esta enfermedad está distribuida mundialmente y es considerada como una de las principales enfermedades de importancia económica debido a que ha llevado a pérdidas económicas substanciales en la industria lechera y de carne. La infección tiende a ser endémica en las poblaciones bovinas; en la mayoría de los países alcanza niveles de 0.5 a 2% en bovinos permanentemente infectados y de 60 a 80% de bovinos seropositivos (Lértora, 2003).

En 1953, Ramsay y Chivers describieron una enfermedad esporádica con diarrea intensa y profusa, emaciación, lesiones ulcerativas del tracto gastrointestinal y con una mortalidad del 100 %, lo cual se denominó Enfermedad de las mucosas. Posteriormente, se dedujo que la BVD y la EM eran dos entidades de diferente presentación ocasionadas por el mismo virus (Parra, 1994).

El estudio de la enfermedad perdió interés en los años 70 y 80, y a partir de los años 80, se descubrió la amplia gama de presentación de la enfermedad, su importancia como entidad supresora y sus efectos en la producción y la reproducción (Parra, 1994).

El virus de la Diarrea Viral Bovina fué descrito en Colombia el año 1975, en el cual, un lote de novillas de raza Holstein, importadas de Holanda, desarrolló un cuadro clínico de Enfermedad de las mucosas, diagnóstico que fué confirmado por el gobierno Holandés (Borda, 1975).



En Argentina los datos de seroprevalencia son variables. Se han reportado 90,7% y 48.6% de seroprevalencia en bovinos adultos en el sudoeste de Buenos Aires y en los llanos de la Rioja, respectivamente (Lértora, 2003).

En Perú la enfermedad de la BVD fue introducida en la década del 60 con la importación de vacas de países donde la enfermedad era endémica y teniendo mayor prevalencia en el ganado lechero (Rivera, 1993). En 2002 se identificó un hato con 300 vacas en producción donde los abortos superaban el 20% anual (Jayashi, 2005).

En el 2009 en Nicaragua se realizó un estudio para determinar la seroprevalencia de BVD en cinco municipios del departamento de León, donde la seroprevalencia encontrada fué del 21.2%, representando a 60 bovinos positivos al test de ELISA de 283 bovinos muestreados, en el período comprendido Marzo a Septiembre (Hernández y Méndez, 2009).



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la seroprevalencia de Diarrea Viral Bovina en bovinos adultos de ocho hatos no vacunados, del Municipio de León, en el período comprendido de Noviembre 2010 a Febrero 2011?



JUSTIFICACIÓN

La BVD es una de las principales enfermedades que limitan los procesos productivos y reproductivos de los bovinos, ocasionando grandes pérdidas económicas a los hatos ganaderos.

Con ayuda de la prueba de ELISA tipo indirecto se logró identificar cual es la seroprevalencia de Diarrea Viral Bovina existente en ocho hatos ganaderos no vacunados, y con estos resultados se obtuvo un nuevo aporte al conocimiento de esta enfermedad.

El estudio de la seroprevalencia de este agente infeccioso es de gran importancia porque de los resultados obtenidos se pueden diseñar medidas de control que eviten el impacto negativo de esta enfermedad.



OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la seroprevalencia de Diarrea Viral Bovina en ocho hatos no vacunados en el municipio de León.

Objetivo Específico:

- Detectar la presencia de Anticuerpos frente al virus de Diarrea Viral Bovina en fincas ganaderas mediante la técnica de ELISA de tipo indirecto.



MARCO TEORICO

Historia

En 1940 fue descrita en Saskatchewan, Canadá, una enfermedad en bovinos caracterizada por una severa diarrea, depresión, anorexia, leucopenia y ulceración de las mucosas de la cavidad bucal que fue llamada “enfermedad X” por la dificultad en la identificación del agente causal y fallas en el intento de reproducirla experimentalmente (Childs, 1946). Un síndrome de similares características clínicas e histopatológicas fue descrita posteriormente en New York, EEUU y se le denominó Diarrea Viral Bovina (Olafson, 1946).

En 1950 se presentaron casos más severos en Iowa, EEUU, caracterizados por descarga nasal mucopurulenta, hemorragias y erosiones en el tracto intestinal con mínima infiltración de células inflamatorias; sin embargo, los animales inoculados con sangre y machacados de tejidos de animales solo presentaban fiebre ligera y fue denominada Enfermedad de las mucosas/Diarrea viral bovina (Ramsey y Chivers, 1953).

Definición

La Diarrea Viral Bovina es una enfermedad viral infecciosa del ganado, que se manifiesta clínicamente por estomatitis erosiva aguda, gastroenteritis y diarrea, además, causa una depresión en el sistema inmune que predispone a infecciones secundarias, la forma que más frecuente se presenta es causando abortos, reabsorciones fetales, infertilidad y el nacimiento de becerros con la cabeza hinchada (hipoplasia cerebelosa) (Baez Ruiz, 2000).

El agente etiológico es un virus clasificado dentro de la familia Togaviridae, pero que debido a sus características moleculares se reclasificó dentro de la familia Flaviviridae, del género Pestivirus, muy sensible a la temperatura, siendo



inactivado en pocos minutos a 56°C o a un pH ácido. Antigénicamente se reconocen tres serotipos: *Nueva York*, *Indiana* y *Oregon*, de los cuales el último se utiliza en la producción de vacunas (Avizora, 2001).

La única especie afectada son los bovinos, aunque se han observado efectos análogos en venados y búfalos. Aunque son susceptibles bovinos de cualquier edad, su incidencia es mayor en los jóvenes, vacas al final de la gestación y animales entre ocho meses y dos años de edad (Gasque, 2008).

Etiología

Los Pestivirus son virus envueltos, pequeños, esféricos y miden 40 a 60 nm de diámetro. Se componen de una cadena simple de ARN compactado por una cápside proteica, rodeada por una membrana fosfolipídica con tres glicoproteínas ancladas a ella, está estrechamente emparentado con el virus de la Enfermedad de Border de los ovinos y en un menor grado con el virus de la Peste Porcina Clásica (Lértora, 2003).

La envoltura lipídica hace que el virus sea susceptible a solventes y detergentes (Ridpath, 2005).

Los Pestivirus pueden cruzar la barrera placentaria del hospedador, también invaden y generan una infección persistente que continua durante la vida postnatal, clínicamente inaparente, excretando el virus e infectando a otras especies (Álvarez y col., 2002).

Según sus efectos en los cultivos celulares, los Pestivirus se dividen en 2 biotipos: *Citopáticos (CP)* y *no citopáticos (NCP)*.

Los **virus CP** ocasionan vacuolización y muerte celular. Se aísla únicamente de animales con enfermedad de las mucosas y se originan por mutación a partir del biotipo NCP; ya sea por depleción de fragmentos del genoma viral, inserción de



fragmentos de ARN celular o duplicación y reordenamiento del ARN viral *CP* y *NCP* (Lértora, 2003).

Los **virus NCP** no ocasionan cambios visibles en el cultivo celular y la célula infectada parece normal. Esto no implica que los biotipos NCP sean no patogénicos. Por el contrario, es el biotipo predominante en la naturaleza, aislado de la mayoría de las formas clínicas y el único capaz de originar infección persistente.

Se han caracterizado dos Genotipos de virus: *genotipo I* y *genotipo II*.

El **genotipo I**, está asociado a la enfermedad clásica BVD con sus diferentes presentaciones clínicas; en la naturaleza se aíslan dos Biotipos que se diferencian por su capacidad de producir efecto citopático en cultivos celulares: cepas citopáticas y cepas no citopáticas (VBVD CP y VBVD NCP respectivamente). Dentro de estos biotipos existen cepas antigénicamente homólogas y otras parcialmente heterólogas (Giraudó, 2000).

El **genotipo II**, fue aislado por primera vez en 1992 y está asociado a cuadros agudos severos y hemorrágicos digestivos agudos en adultos. A este genotipo también se lo aísla de animales persistentemente infectados (PI) y de suero fetal (Giraudó, 2000).

En estudios recientes sobre el genoma del VBVD CP indican que estas cepas producen un polipéptido no estructural llamado *p80/NS3*, el cual es considerado como un marcador bioquímico de las cepas de VBVD CP. Las cepas NCP no poseen este marcador. Por otro lado se demostró que la presencia del *p80/NS3* en el virus estimula la replicación del mismo e incrementa la actividad enzimática de *helicinas* y *proteasas* (enzimas favorecedoras de la difusión del virus dentro del organismo y la modulación de un eficiente desarrollo viral). *Las cepas CP*



aisladas de Enfermedad de Border en ovinos también producen p8O/NS3 (Giraudó, 2000).

Epidemiología

La enfermedad aparece con mayor frecuencia en los meses de invierno, observándose ésta en animales estabulados y en pastoreo. Aproximadamente el 60% de los adultos jóvenes poseen anticuerpos contra el virus (Gasque, 2008, Jensen, 1973)

Los bovinos PI son transmisores muy eficientes de la infección, y a diferencia de los animales portadores en muchas otras enfermedades infecciosas, estos individuos diseminan continuamente gran cantidad de virus por largos períodos. Ellos representan el principal mecanismo mediante el cual el virus de la Diarrea viral bovina persiste en la población bovina. Algunas hembras infectadas en forma persistente pueden alcanzar su madurez sexual y dar nacimiento a prole infectada en forma persistente perpetuándose, en esa forma, la infección en el rebaño (Reinhardt, 1992).

Cuando la infección se ha presentado en un hato por algún tiempo, la mayoría de los animales será inmune a la enfermedad aunque puede persistir una fuente de infección dada por animales virémicos. Los animales susceptibles que ingresan a ese tipo de hatos, especialmente vaquillas, se infectan por contacto con individuos PI produciéndose como consecuencia pérdidas económicas importantes, sobre todo si ellas se encuentran en una etapa de preñez vulnerable, produciéndose la infección transplacentaria del feto e infecciones persistentes (Reinhardt, 1992).

Prevalencia de la infección:

Esta enfermedad tiene una distribución mundial y la infección tiende a ser endémica en la mayoría de las poblaciones bovinas. En la mayoría de los países



alcanza niveles de 0,5 a 2% de bovinos PI y 60 a 80% de bovinos seropositivos (Lértora, 2003).

Según la distribución de los anticuerpos en los distintos hatos con animales PI y sin PI, se determinan 5 fases en el ciclo de infección:

Fase A: esta fase incluye a hatos con infección aguda sin animales PI, solo un pequeño porcentaje del hato será seropositivo.

Fase B: aquí se encuentran los hatos infectados con animales PI menores de 3-4 meses de edad, la mayoría de los animales están bajo una infección aguda, a una velocidad variable dependiendo del sistema de producción (carne y/o leche).

Fase C: hatos infectados con animales PI mayores de 3-4 meses de edad, usualmente más del 90% del hato es seropositivo.

Fase D: hatos previamente infectados donde los animales PI han sido removidos recientemente, los animales jóvenes serán seronegativos cuando pierdan sus anticuerpos calostrales a los 6-8 meses de edad, mientras que los animales adultos permanecen seropositivos.

Fase E: hatos previamente infectados, donde los animales PI han sido removidos hace varios años, todos los animales jóvenes serán seronegativos (excepto algunos con anticuerpos calostrales). Eventualmente el hato se volverá seronegativo (Parra, 1999).

Estrategias de sobrevivencia:

El virus posee dos estrategias de sobrevivencia en la naturaleza:

La más frecuente, es la infección permanente de animales susceptibles a través de una transmisión horizontal principalmente respiratoria. Los animales luego de



ser infectados producen una viremia transitoria que dura entre 10 y 14 días. El virus se recupera en cantidades mucho menor que las excretadas por los PI, de las descargas nasales y otras excreciones y secreciones desde el 3 al 14 día post infección. Si bien concentraciones muy bajas de virus pueden seguir eliminándose luego de este período, la enfermedad es más difícil que se transmita. La dificultad para recuperar virus fuera del corto período de viremia coincide con la aparición de niveles detestables de anticuerpos neutralizantes en sangre. Estos títulos de anticuerpos se elevan lentamente hasta las 10-15 semanas post infección y decrecen muy lentamente (*Giraudó, 2000*).

Después de una infección natural los animales inmunorreactivos o inmunocompetentes son considerados refractarios a nuevas infecciones con una cepa homóloga (antigénicamente similar). Sin embargo, si estos contactan con una cepa heteróloga (antigénicamente distante) pueden volver a infectarse (*Giraudó, 2000*).

La segunda estrategia de sobrevivencia del virus en la naturaleza es induciendo la formación de animales PI, para lo cual deben ser inmunotolerantes. Estos eliminan grandes concentraciones de virus por todas las excreciones y secreciones (descargas nasales, lágrimas, saliva, semen, orina, heces y leche) durante toda la vida. El número de animales PI que existe en los hatos es determinado por la incidencia de la infección aguda entre los seronegativos en la preñez temprana y por la transmisión vertical de los animales PI entre ellos mismos (*Giraudó, 2000*).

Hospedador:

Los Pestivirus infectan naturalmente sólo a los ungulados del Orden Artiodáctila. Los Pestivirus rumiantes infectan a porcinos, bovinos, ovinos, caprinos, alpacas, llamas, camellos, búfalos de agua y rumiantes silvestres. Estas consideraciones deben tomarse en cuenta a la hora de implementar un programa de control, ya que los Pestivirus cruzan la barrera de especie (Lértora, 2003).



Fuente de infección:

La principal fuente de infección y reservorio del virus en la naturaleza son los bovinos PI. Quienes eliminan continuamente durante toda su vida grandes cantidades del virus en secreción nasal, saliva, orina, materia fecal, lágrimas, semen y leche. Los animales con infección aguda también son fuente de infección; aunque menos eficiente, ya que eliminan el virus en cantidades más bajas y por cortos períodos (Lértora, 2003).

Modos de transmisión:

La transmisión puede ser vertical u horizontal, por contacto directo o indirecto.

Vertical: La infección transplacentaria ocurre en hembras susceptibles infectadas durante la preñez. Si el feto es infectado por biotipos NCP antes de adquirir competencia inmunológica (antes del día 125 de gestación, aproximadamente) desarrollará una infección persistente (animales PI); estos terneros pueden actuar como fuente de infección. Pese a la elevada tasa de mortalidad de los PI en su primer año de vida, muchos alcanzan la madurez sexual y se reproducen. Las hembras PI siempre dan terneros PI. La transmisión vertical siempre ocurre luego de la transferencia embrionaria si el receptor es PI, o la vaca donante es PI y no se realiza el correcto lavado del embrión (Houe, 1995, Lértora 2003, Rondón 2006).

Cuando se infecta una vaca preñada no inmune con virus BVD se produce una enfermedad subclínica y el virus rápidamente atraviesa la placenta. La infección fetal depende de la virulencia de la cepa de virus BVD y de la edad del feto al momento de la infección (Costable, 1993).

Horizontal: El contacto directo con animales PI, especialmente contacto nariz–nariz, es el modo más eficiente de transmisión en condiciones naturales (Lértora, 2003). El virus se disemina horizontalmente por contacto directo, a través de las



descargas oculonasales, saliva, semen, secreciones vaginales, fluidos placentarios, heces, orina y leche (Fray y col. 1998, Flint, 2000, Swasdipan, 2002).

El virus BVD representa un problema potencial en la inseminación artificial o reproducción asistida, debido a la alta distribución que hay entre los hatos ganaderos y la asociación que existe entre el virus y los fluidos del animal (Gard, 2007).

Transmisión entre rebaños: La principal forma de introducir el virus a un rebaño susceptible es a través de la adquisición de bovinos PI o hembras que transportan fetos PI. Otras vías de introducción son: el uso de vacunas vivas, semen contaminado, cohabitación con ovinos, transferencia embrionaria y el contacto con bovinos con infección aguda (Lértora, 2003).

Transmisión dentro del rebaño: la tasa de transmisión dentro del rebaño depende de la forma de introducción del virus al mismo. Cuando un animal PI es introducido a un rebaño, la transmisión a animales susceptibles ocurre rápidamente a la mayoría de los animales del rebaño. Por el contrario, cuando la infección se inicia por un bovino con infección aguda o por alguna otra vía que inicie una infección aguda, la transmisión es de corta duración y solo incluye un pequeño porcentaje del rebaño antes que la transmisión cese. El sistema de producción y la virulencia de la cepa también participan en la tasa de transmisión (Lértora, 2003).

Patogenia.

La patogénesis de cualquier enfermedad pone de manifiesto el balance entre la capacidad del hospedador de resistir la invasión microbiana y la capacidad del microbio de establecerse en el organismo, reproducirse y de este modo provocar un daño. La gran variedad de signos clínicos observados durante la infección con



el VBVD, demuestra la complejidad de este balance y de la patogénesis (Brownlie, 1997).

El virus BVD es responsable de originar un amplio rango de manifestaciones clínicas y lesiones como resultado de la interacción de factores tales como: cepa y biotipo viral, edad y estado inmune del hospedador, respuesta inmune inducida, factores estresantes y otros patógenos concurrentes (Lértora, 2003).

Diarrea viral bovina aguda: es una infección post natal aguda, de severidad variable, en bovinos seronegativos e inmunocompetentes, en especial animales entre 6 y 24 semanas y es causada en su mayoría, por virus BVD NCP, puede afectar el sistema respiratorio y digestivo, resultado de la difusión activa del virus. Es común que se produzca una infección secundaria o mixta con otros patógenos (Lértora 2003, Rondón, 2006).

Infección subclínica: la mayoría de las infecciones son subclínicas o de carácter moderado, con fiebre, descarga oculonasal, leucopenia transitoria, elevada morbilidad y baja mortalidad. Se desarrollan anticuerpos neutralizantes 14 a 28 días postinfección y consecuentemente la protección contra reinfecciones por cepas homólogas del virus es de por vida (Lértora, 2003).

Complejo diarrea neonatal bovina: cuando fracasa la transferencia pasiva de anticuerpos, el virus participa en el complejo diarrea neonatal de los terneros. Las infecciones concurrentes con enteropatógenos resultan en manifestaciones clínicas más severas, debido al efecto inmunodepresivo del virus BVD o simplemente a una sumatoria de efectos (Lértora, 2003).

Infección aguda severa: inicialmente se prestaba poco interés a las infecciones agudas, dada su baja mortalidad. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los informes de infección aguda severa de elevada morbilidad y mortalidad, asociada con virus de alta patogenicidad, caracterizada por fiebre elevada, signos



respiratorios, diarrea, tormenta de abortos, caída en la producción de leche y muerte súbita. En otros casos, la exposición a cepas de alta virulencia ocasiona una enfermedad con signos clínicos y lesiones anatomopatológicas similares a la forma de la EM (Lértora, 2003).

Síndrome hemorrágico: el genotipo II del VBVD se asocia a una condición fatal denominada síndrome hemorrágico. Se caracteriza por mucosas anémicas con hemorragias petequiales y equimóticas, hipertermia, hemorragia en múltiples sistemas orgánicos, diarrea sanguinolenta, epistaxis, sangrado constante en los sitios de inyección, anemia, leucopenia, trombocitopenia y muerte. Esta sintomatología se atribuye a trombocitopenia y alteración de la función plaquetaria. Se ha demostrado una disminución de la respuesta de las plaquetas a la agregación y, aunque se desconoce el mecanismo de estas alteraciones, es probable que el virus actúe por uno o más de estos mecanismos: 1) se ha detectado antígeno viral en los megacariocitos, lo que podría resultar en una menor producción de plaquetas y en un incremento en el porcentaje de plaquetas envejecidas (los trombocitos viejos son menos sensibles a los estímulos de agregación); 2) el virus se aísla de trombocitos y una interacción virus-plaqueta directa puede afectar la respuesta plaquetaria a la agregación; 3) aumento en la producción de sustancias inhibitoras de la agregación plaquetaria; bovinos infectados con el virus BVD presentan altas concentraciones de prostaglandina E y óxido nítrico. Hay una fuerte correlación entre la fase trombocitopénica y la viremia; además, la recuperación del recuento plaquetario está estrechamente relacionada con la aparición de anticuerpos neutralizantes. Esto sugiere que este síndrome es el resultado de una alteración y consumo de los trombocitos periféricos, más que una alteración en su producción (Lértora, 2003).

Inmunodepresión: el VBVD ocasiona leucopenia y altera las funciones de los leucocitos, aumentando la patogenicidad de microorganismos coinfectantes. Tiene una fuerte afinidad por el tejido linforreticular, ocasionando necrosis y atrofia de dichos tejidos. En el tejido linfoide el virus se localiza principalmente en las células



del estroma, incluyendo macrófagos y células de soporte. Estas células elaboran citoquinas esenciales para el normal desarrollo y maduración de linfocitos, lo que sugiere que la necrosis linfoide es secundaria al trastorno del microambiente que proveen las células intersticiales y no a la acción directa del virus sobre los linfocitos.

Enfermedades respiratorias: el virus BVD origina inmunodepresión sistémica y pulmonar, aumentando la patogenicidad de los restantes agentes respiratorios. Además, se ha demostrado que ciertos virus de la diarrea viral bovina actúan como agentes primarios de neumonías (Lértora, 2003).

Trastornos reproductivos: el mayor impacto económico de la infección con el VBVD es el ocasionado por los trastornos reproductivos. Los efectos de la infección antes y durante la gestación se discuten en orden cronológico. La infección aguda altera la función ovárica y reduce la fertilidad. El VBVD causa ooforitis intersticial no purulenta, con necrosis de células de la granulosa y de oocitos. Es posible detectar el antígeno viral en los macrófagos y células del estroma ovárico, entre los días 6 a 60 post infección, y en células foliculares y oocitos en distintos estados de maduración. Además, las infecciones agudas ocasionan un retraso en el desarrollo de los folículos pre-ovulatorios durante dos ciclos estrales consecutivos, reducción de los niveles de estradiol durante la fase folicular y disminución o ausencia de las oleadas de hormona luteinizante pre-ovulatoria o retraso en el tiempo del pico de hormona luteinizante pre-ovulatoria (Lértora, 2003).

El impacto del virus de BVD durante la preñez se divide en cuatro períodos, en base a las manifestaciones clínicas de la infección durante estos intervalos de tiempo específicos:

Etapa embrionaria (0-45 días): las infecciones de hembras susceptibles próximas al momento del apareamiento ocasiona muerte embrionaria y repeticiones de



servicio hasta que desarrollen respuesta inmune. Se desconoce cómo los biotipos NCP afectan al embrión. El virus no tiene efecto sobre el crecimiento y desarrollo de los embriones hasta el día 8–9, momento en que pierden la zona pelúcida y se vuelven susceptibles. El resultado de la infección puede ser citolítico o no. Ambos terminan en muerte embrionaria, aunque la infección no citolítica también puede causar daño cromosómico, resultando en el desarrollo de malformaciones. Por otra parte, la replicación del virus en células oviductales puede alterar sus funciones biológicas, como la secreción de factores embriotrópicos que soportan el desarrollo embrionario (Lértora, 2003).

Día 45 a 125 de gestación: este período comienza al finalizar la etapa embrionaria y culmina cuando el feto adquiere competencia inmunológica al virus de BVD. El momento exacto en que el feto adquiere competencia inmunológica al virus no es claro; se han detectado anticuerpos neutralizantes contra el virus en fetos infectados entre los días 100 y 135 de gestación. La infección con biotipos NCP antes que el feto adquiera competencia inmunológica, resulta en el nacimiento de animales persistentemente infectados e inmunotolerantes. Durante este período también se produce muerte fetal con momificación o aborto meses después y un pequeño porcentaje de teratogénesis (Lértora, 2003).

Día 125 a 175 de gestación: este período representa el comienzo de la inmunocompetencia fetal y del estado de organogénesis, momento en el cual se presenta un gran porcentaje de alteraciones del desarrollo. También se pueden producir abortos, pero éstos son más frecuentes en las etapas tempranas de gestación. Se pueden observar distintos tipos y grados de malformaciones tales como hipoplasia cerebelar, microencefalia, hipomielogénesis, hidranencefalia, hidrocefalia, atrofia o hipoplasia de timo, cataratas, microftalmia, degeneración de retina, hipoplasia y neuritis del nervio óptico, alopecias, hipotricosis, hipoplasia pulmonar, braquignatismo, artrogriposis, retraso general del crecimiento y deformidades esqueléticas. Posibles explicaciones de estas malformaciones serían el daño celular directo por el virus o la destrucción de las células infectadas



por el sistema inmune fetal. Los fetos ovinos infectados con el virus de la enfermedad de la frontera desarrollan hipotiroidismo y los bajos niveles de hormonas tiroideas afectan la concentración de la enzima 2',3'- nucleótido cíclico-3'-fosfodiesterasa, esencial para la mielinización y el normal desarrollo del sistema esquelético. Se desconoce si el VBVD induce fetopatías por un mecanismo semejante.

La inmunohistoquímica reveló abundante cantidad de antígeno en glándula pituitaria, hipotálamo y tiroides de un ternero infectado in útero con trastornos severos y generalizados de la osteogénesis. Este hallazgo sugiere que el virus altera el metabolismo hormonal fetal originando trastornos del desarrollo esquelético (Lértora, 2003).

175 días de gestación en adelante: en esta etapa el feto se encuentra en un período de crecimiento general y es inmunológicamente competente. Las infecciones en este período resultan en el nacimiento de terneros seropositivos normales o débiles; mientras que los abortos son ocasionales (Lértora, 2003).

Infección persistente: un animal persistentemente infectado es aquél en que es posible aislar el virus de la sangre o tejidos en dos ocasiones sucesivas con un intervalo no menor a dos semanas. Estos animales son virémicos durante toda su vida y no producen anticuerpos contra la cepa que les originó inmunotolerancia. La infección persistente debe ser considerada en todo ternero pequeño al nacimiento, con escaso desarrollo y ganancia de peso, débil y con cuadros recurrentes de enfermedad respiratoria y digestiva. Otros son clínicamente normales, siendo indispensable el laboratorio para su diagnóstico (Lértora, 2003).

Enfermedad de las mucosas: Esta condición solo ocurre en animales PI que sufren sobreinfección con biotipos CP homólogos. En esta forma se aíslan ambos biotipos, que son antigénicamente similares. El biotipo CP surge de mutaciones del biotipo NCP, aunque no se descartan fuentes externas (Lértora, 2003).



La enfermedad de las mucosas es invariablemente mortal. Su aparición puede ser tan rápida que los primeros síntomas que se ven sean animales muertos o moribundos. Sin embargo, es más común que los animales se vuelvan anoréxicos durante un periodo de varios días, en los que se les ven apáticos, y con signos de dolor abdominal. Pueden desarrollar una diarrea profusa y perder rápidamente peso. Se pueden apreciar a menudo erosiones en la boca, particularmente a lo largo del margen gingival. Se produce lacrimación y salivación excesiva. Generalmente, los casos de EM son esporádicos y raros (Manuel de la OIE sobre animales terrestres, 2004).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa únicamente en el aislamiento del virus o detección del antígeno viral específico, esto es debido al amplio tipo y severidad de lesiones inespecíficas que produce la enfermedad, siendo en muchas ocasiones evidenciables solo por microscopía (Bewoo, 2007).

DIAGNOSTICO CLINICO

Presuntivo: se basa en signos clínicos y lesiones microscópicas y macroscópicas cuando se presentan; las lesiones orales son especialmente sugerentes de la enfermedad. La enfermedad aguda en general cursa como infección subclínica que pasa inadvertida en la mayoría de los hatos, pero en algunas circunstancias puede hacerse evidente. Los animales pueden evidenciarse febriles, inapetentes, con o sin problemas respiratorios, leucopenia y diarrea, así como ulceraciones y erosiones de la mucosa oral, algunos evidencian problemas podales. El aborto puede suceder desde unos días hasta varias semanas postinfección subclínica o enfermedad clínica (Becker, 1990, Cotrino y co., 1997 y 2003)



Diferencial: estomatitis erosiva y gastroenteritis son síntomas característicos en la Peste bovina, Diarrea viral bovina y Fiebre catarral maligna. La Peste bovina se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad. Las enfermedades vesiculares se caracterizan por la presencia de vesículas sobre la lengua y la mucosa bucal, los pezones y las bandas coronarias, y puede distinguirse de las erosiones sin formación de vesículas que se ven en la BVD. La Lengua azul también produce lesiones erosivas en la boca de las ovejas y reses. Las enfermedades que producen diarrea pero no lesiones orales incluyen la Diarrea de invierno, la Salmonelosis, la Paratuberculosis y las parasitosis (Avizora, 2001).

LABORATORIAL:

Serología: las pruebas serológicas han sido un buen indicativo para la detección del virus en las poblaciones bovinas y tiene una gran aceptación.

Entre las pruebas serológicas más importantes se destacan:

- * Inmunodifusión en gel de agar (IDGA): es una prueba rápida y de fácil implementación por la mayoría de los laboratorios, sin embargo al no entregar resultados cuantitativos es de baja sensibilidad, en comparación a la neutralización viral y el ELISA (Cotrino, 2003).

- * Neutralización viral (NV): se basa en la determinación de anticuerpos neutralizantes contra el virus que aparece en el suero de los animales postinfección. Un título de anticuerpos sérico con un incremento mayor de 4 veces indica infección aguda, o bien la aparición de anticuerpos frente a BVD en animales que anteriormente eran seronegativos (Cotrino, 2003). Esta técnica es realizada en cultivos celulares en placas de microtitulación en donde se pueden leer fácilmente el crecimiento o neutralización del virus empleado en la técnica. En esta prueba son utilizadas dos cepas virales altamente citopáticas: "Oregon C24V" y "NADL". El título de anticuerpos en el suero puede determinarse como la recíproca de la dilución más alta de



cada suero en la cual el virus es neutralizado en el 50% de los pocillos (Lértora, 2003).

- * Ensayo inmunoenzimático (ELISA): es una prueba sensible, rápida, confiable y económica para el diagnóstico serológico de infección por BVD. Esta prueba está diseñada para detectar anticuerpos específicos en muestras de suero, plasma y leche. Consiste en una técnica en donde se utiliza placas de microtitulación tapizadas con antígeno de BVD. Los Ac presentes en la muestras se unen con el Ag de la placa, el material no ligado se elimina mediante un lavado, el complejo Ag-Ac se detecta mediante un conjugado de peroxidasa de rábano, el resto del conjugado se elimina mediante el lavado de la placa y se añade una solución de sustrato/cromógeno en presencia de la enzima, el se convierte en un producto que reacciona con el cromógeno generando una coloración azul, la cual con la adición de la solución de frenado se emite un color amarillo (Arbeláez, 2002).

Los sistemas ELISA basados en Ac policlonales dirigidos contra varias proteínas y glicoproteínas de cepas antigénicamente diferentes, son capaces de detectar una amplia variedad del virus de BVD. Este sistema comparado con el aislamiento viral, ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad (97.9% y 99.7% respectivamente) y es comparable a los sistemas ELISA que utilizan pool de Ac monoclonales. Por otra parte. Los sistemas ELISA basados en Ac monoclonal epitope específico son cuestionables, debido a que su estrecho rango de especificidad puede fallar en detectar unas cepas de virus de BVD (Arbeláez, 2002).

- * Inmunofluorescencia indirecta (IFI): es una prueba simple, rápida y altamente sensible que detecta Ac dirigidos contra el VBVD, detecta los Ac de grupo y los específicos (Lértora, 2003).



Detección del virus o partículas virales: una vez identificados los hatos con infección activa, se debe examinar individualmente a los animales para detectar a los bovinos PI.

Existen diferentes métodos:

- * Aislamiento viral en cultivo celular: es una técnica diagnóstica muy usada y sensible. El virus puede ser aislado de sangre, ya sea libre en suero, de cuagulo y con mayor sensibilidad de leucocitos en sangre. A la necropsia puede aislarse de muchos órganos, principalmente órganos linfoides como timo, bazo, placas de Peyer (Barrieto, 2004).

Es un método de referencia, 100% específico y altamente sensible. Sin embargo, es prohibido para ser usado en el diagnóstico de animales PI en un programa de control y erradicación. El cultivo celular se ha optimizado con el sistema microlitro multi-well, donde células cultivadas en placa con múltiple pocillo son inoculadas con 10 a 50 µl de suero problema e inoculadas por 4 días; la presencia de los biotipos NCP, se detecta con el empleo de Ac anti-BVD marcados con peroxidasa o fluorocromo (Celedon, 1998, Bitsch, 2000).

Los animales PI presentan altos títulos virales en sangre y el virus puede ser aislado prácticamente de todos los órganos. En los toros PI el virus también puede ser aislado de semen. El aislamiento del virus de una muestra de sangre de un animal vivo puede indicar infección aguda o persistente y la diferenciación se puede determinar por una segunda muestra tomada dentro de un periodo de 3-4 semana posteriores a la primera, debido a que en animales con infección aguda los niveles de viremia son detectables por un breve periodo de 3-4 semana (Brownlie, 2000, Barrieto, 2004).



Las líneas celulares que se utilizan para el cultivo del VBVD son: EBTr (NBL-4) de tráquea de embrión de bovino, Bu (IMR-31) de pulmón de bufalo y MDBK de riñón de bovino (Donis, 1987).

Solo se deben utilizar células sanas, recientemente preparadas, jóvenes, ya que las células viejas son menos sensibles a infecciones por virus. El aislamiento se debe hacer por medio de un examen microscópico para determinar sus condiciones, descartar el medio consumido e inocular un volumen apropiado de la muestra, permitir una absorción a 37° C durante 30 a 60 minutos; después se adiciona el medio de cultivo de mantenimiento y se incuba. Cada día debe verificarse la presencia del efecto CP compatible con el agente. Se debe mantener el cultivo al menos 2 semanas bajo observación antes de dar una muestra como negativa (Ramirez, 2005).

- * Detección de Ag mediante Inmunohistoquímica (IHQ): se realiza rutinariamente, en tejido fijado en formalina y embebido en parafina. Esta técnica posibilita el estudio retrospectivo de muestras enviadas para examen histopatológico y permite una precisa asociación entre en Ag viral con tipos celulares y lesiones histológicas (Givens, 2007).

Es el método diagnóstico más conveniente para la detección del virus BVD en fetos con una especificidad del 97% y sensibilidad de 97%. En casos de fetos con avanzada autólisis, la IHQ de cerebro fijado con formalina se recomienda para el aislamiento viral y la detección del Ag o por la prueba de ELISA (Grooms, 1998).

La inmunoreacción en piel de bovinos PI permite a la BVD, como estructuras granulares de distintos diámetros, localizadas en el citoplasma de todas las células epiteliales de la epidermis y de los folículos pilosos, células de las glándulas sudoríparas, histiocitos, músculo liso y células endoteliales (Lindber, 2006).



* Detección del ácido nucléico viral: existen diversos métodos para detectar el ácido nucléico de los virus, entre los que se destacan:

1. *PCR (reacción en cadena de la polimerasa)*: es un método rápido, sensible, que detecta diversos tipos y biotipos del virus de BVD y permite investigar un gran número de muestras en corto tiempo. Su sensibilidad permite detectar el virus en pool de muestras de sangre y leche de tanque. Para el desarrollo de la prueba siempre se utilizan controles positivos (Lértora, 2003).

Para maximizar la detección de virus de BVD se han seleccionado partidores de la región 5' no codificante del genoma pestiviral, ya que es la región del genoma que más se conserva entre los virus aislados. Considerando la alta variabilidad, se recomienda un cuidadoso examen de los partidores para asegurar que sean capaces de detectar todos los virus del genotipo I de virus de BVD (Vilcek, 2001, Lértora, 2003).

2. *Enzima de restricción*: el ADN puede ser fraccionado por enzimas de restricción, las cuales son obtenidas de agentes bacterianos que las emplean para destruir agentes invasores, reconocen y cortan el ADN en una corta secuencia de nucleótidos específicos. El análisis de los fragmentos de ADN permite su reconocimiento con diferencia de tan solo 0.2% en las bases del ADN. La combinación de PCR con endonucleasas permite inicialmente y con base en primers específicos, amplificar una región determinada del virus, la cual posteriormente es cortada con diferentes enzimas de restricción (Vera, 2000, Nakamura, 2001).

3. *Hibridación de ácidos nucléicos*: es una prueba molecular básica y muy sensible, que mediante el uso de sondas genómicas (copias de una de las bandas del ácido nucléico), puede identificar diferencias entre distintas cepas de virus o bacterias. Consiste en transferir a un



papel de nitrocelulosa el ácido nucléico; después se calienta el papel a altas temperaturas para desnaturalizar el ácido nucléico, posteriormente se incuba con una sonda radiactiva preparada con un fragmento de genoma. Se visualiza por auto-radiografía; las sondas de ADNc construidas con base de ADN (cadena sencilla) o ARN con una apropiada polimerasa e incorporando bases nitrogenadas marcadas con ^{32}P (David, 1994, Vera, 2000)

Control, Tratamiento y Profilaxis

Como la diarrea viral bovina es una enfermedad contagiosa, la aplicación de los principios higiénicos de aislamiento de los enfermos en un rebaño infectado debe limitar la difusión del padecimiento a otros bovinos susceptibles (Jensen, 1973).

El control convencional se lleva a cabo mediante programas de vacunación y medidas de manejo.

La inmunización implica que después de la vacunación el animal desarrolle una respuesta inmune protectora contra la invasión del patógeno. Un apropiado protocolo de vacunación debe seleccionar el antígeno correcto, liberarse de manera óptima y en el tiempo correcto logrando una respuesta que pueda proteger al animal. En general, una respuesta inmune exitosa debe producir la misma respuesta humoral y celular que las resultantes de una infección natural, con mínimos efectos adversos para la salud del animal.

Existen diferentes tipos y calidades (referido a eficacia y seguridad) de vacunas contra VBVD tanto en vías de desarrollo como disponibles en el mercado. Tanto las vacunas a virus vivo como a virus muerto son aplicables en el ámbito internacional (Gogorza, 2001).



Según Rivera en 1993, los recientes avances en el conocimiento de la patogénesis y epidemiología del BVD indican que es poco factible mantener hatos libres de esta enfermedad; por lo que el objetivo debe ser la prevención y control a través de 3 aspectos fundamentales:

- 1. Buen control sanitario:** la finalidad es evitar el ingreso del virus al hato, evitando una serie de factores: el uso múltiple de la aguja hipodérmica, contacto con otros rumiantes que pueden ser portadores del virus, el uso de germoplasma de dudosa procedencia, el uso de vacunas a virus vivo modificado, el libre ingreso de animales al hato sin previo análisis, el estrés, etc.
- 2. Identificación y remoción de los animales PI:** esta medida tiene gran trascendencia, puesto que los animales con infección persistente (inmunotolerantes) son los principales diseminadores del virus.

Este procedimiento debe hacerse cuando existen sospechas de tener la infección en el hato; *por ejemplo: incremento de la frecuencia de abortos, nacen terneros débiles o con malformaciones congénitas, incremento en el número de vacas que repiten el celo.* En tal situación, debe muestrearse todos los animales mayores a 6 meses. Si en el hato hay BVD, la prevalencia debe ser alta y los negativos deben ser considerados sospechosos y eliminados del hato.

Otra posibilidad es encontrar a estos animales después de la vacunación (con vacuna a virus muerto a todos los animales mayores a 6 meses, incluyendo la segunda dosis al tiempo recomendado) y posteriormente se realizará el análisis serológico a todos los animales vacunados, aquellos que no responden a la vacunación serán eliminados del hato lo más pronto posible. Esta medida será repetida periódicamente para el chequeo de



aquellos animales que no fueron muestreados (terneros menores a 6 meses).

3. **Vacunación:** en la actualidad existen dos tipos de vacunas: *a virus vivo modificado* y *a virus muerto o inactivado*.

Vacuna a virus vivo modificado: tiene la ventaja de producir altos niveles de Ac sin la necesidad de una segunda dosis, por esta razón es adecuada para el ganado de crianza extensiva pero, tiene la desventaja de producir inmunosupresión predisponiendo al animal a otras infecciones, *por ejemplo, en animales estresados se incrementa la mortalidad por problemas respiratorios*; no puede usarse en animales gestantes y puede revertir a la virulencia causando serios problemas.

Vacuna a virus muerto: tiene la desventaja de requerir una segunda dosis para inducir los anticuerpos a niveles protectores, pero es segura, no es inmunosupresora y puede usarse en vacas gestantes. Por las facilidades del manejo, esta vacuna es recomendada en bovinos de explotación intensiva. En la actualidad existen muchas marcas comerciales y la tendencia es el empleo de vacunas a virus muertos polivalentes con dos o más cepas de virus BVD.



DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO: Este estudio es observacional-descriptivo de tipo transversal.

POBLACIÓN: La población de bovinos adultos en las ocho fincas es de 656 obtenida a través de encuestas.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO: este trabajo se realizó en el Municipio de León ubicado en el occidente de Nicaragua.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: El tamaño de muestra se estimó por el programa estadístico WinEpiscope 2.0, con una población de 656 animales, con una prevalencia esperada de 21.2% (Hernández y Mendez, 2009), con un error aceptado de 5% y un nivel de confianza de 95%, para un tamaño de muestra ajustado de 185 bovinos adultos.

SELECCIÓN DE FINCAS: se seleccionaron por conveniencia ocho fincas dedicadas a la crianza de ganado bovino del municipio de León, que tuvieran una cantidad importante de animales y cumplieran con los criterios de inclusión.

SELECCIÓN DE ANIMALES: Los animales seleccionados fueron hembras en lactancia o en reproducción y machos reproductores o que fueran destinados para este fin.

RECOLECCIÓN: las muestras de sangre se obtuvieron por punción de la vena yugular utilizando jeringas y tubos estériles de 10 ml. Las muestras se colocaron en un termo con hielo y fueron trasladadas al Centro Veterinario de Diagnóstico e Investigación (CEVEDI) de la Escuela de Veterinaria, UNAN-LEON para su análisis.

CRITERIOS DE INCLUSION: bovinos adultos (mayores de 2 años) no vacunados.



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: animales vacunados, terneros y bueyes.

LIMITACIONES: muestras alteradas por manejo inadecuado.

METODOLOGIA DE LA TECNICA DIAGNOSTICA

Las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 7 minutos para la extracción del suero y colocadas en viales de 1.5 ml.

En la realización del diagnóstico se utilizó el Kit HerdCheck VBVD que es un inmunoensayo enzimático indirecto diseñado para detectar anticuerpos específicos de VBVD en muestras de suero, plasma y leche, con una especificidad de 97.9% a 99.7%. El ensayo consiste en una técnica ELISA indirecta donde se utilizan placas de microtitulación tapizadas con antígenos de VBVD. Los anticuerpos frente a VBVD presentes en la muestra se unen al antígeno de la placa. El desarrollo de color indicó la presencia de Ac frente a VBVD en la muestra (resultado positivo), y con la ayuda de un lector de ELISA obtuvimos los resultados definitivos.

Esta prueba cuenta con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 57%.

PLAN DE ANÁLISIS

Con ayuda de una hoja de cálculo de Excel se analizaron los resultados obtenidos por la técnica diagnóstica. Partiendo de los rangos incluidos en el protocolo de la prueba se determinaron los animales positivos si estos eran mayores o iguales a 0.30, los negativos si eran menores de 0.20 y los dudosos si eran mayores de 0.20 pero menores a 0.30. Los porcentajes también se obtuvieron con Excel y EPIDAT para obtener el índice de confianza de este estudio.



RESULTADOS

De un total de 185 animales se observó una seroprevalencia de 59,46% (110/185), de Diarrea Viral Bovina, negatividad de 26.49% (49/185) y sospechosos de 14.05% (26/185) distribuidas en las ocho fincas de estudio como se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1. Distribución de animales positivos y sospechosos a Diarrea viral bovina por ELISA indirecto en ocho fincas del departamento de León.

Finca	Positivos	%	Sospechosos	%	Negativos	%
1	1/10	10%	5/10	50%	4/10	40%
2	1/10	10%	2/10	20%	7/10	70%
3	2/8	25%	2/8	25%	4/8	50%
4	3/9	33.3%	5/9	55.6%	1/9	11.1%
5	5/15	33.3%	4/15	26.7%	6/15	40%
6	7/11	63.6%	0/11	0%	4/11	36.4%
7	12/35	34.3%	7/35	20%	16/35	45.7%
8	79/87	90.8%	1/87	1.15%	7/87	8.05%
Total:	110/185	59.46%	26/185	14.05%	49/185	26.49%



De los 110 animales seropositivos, los machos presentaron un mayor porcentaje (93.9 %) con respecto a las hembras (51.9 %). como se ve en la siguiente tabla.

Tabla 2. Distribución de hembras y machos seropositivos a Diarrea Viral Bovina por ELISA en las diferentes fincas

Finca	Hembras		Machos	
	Positivos	Porcentaje	Positivos	Porcentaje
1	1/10	10%	-	0%
2	1/10	10%	-	0%
3	2/7	28.6%	0/1	0%
4	3/9	33.3%	-	0%
5	4/14	28.6%	1/1	100%
6	6/11	54.5%	1/1	100%
7	12/35	34.3%	0/1	0%
8	50/56	89.3%	29/29	100%
total	79/152	51.9%	31/33	93.9%



DISCUSIÓN

La seroprevalencia encontrada alcanza un 52.1 a 66.8% en los hatos ganaderos muestreados en el municipio de León, siendo similar a otros estudios sobre seroprevalencia de BVD realizados, como lo menciona Lértora en su trabajo de 2003, donde los animales seropositivos alcanzan un 60% a 80% a nivel mundial. Se encontraron animales reactores en todos los hatos muestreados. La detección de anticuerpos contra el VBVD en la población bovina de estos hatos sin historia de vacunación indica una evidente exposición de los animales al virus de campo, así como lo indica el trabajo de Aguilar en 2006, donde el 56% de bovinos sin vacunación están más expuestos al virus.

En el estudio de Hernández y Méndez 2009, se encontró una seroprevalencia de 21.2 % en el departamento de León, siendo esta cifra menor debido a que se realizó en municipios con menor carga ganadera y los hatos están más alejados unos con otros o debido a que en el último año la seroprevalencia ha aumentado.

Estos resultados muestran que existe una elevada seroprevalencia de BVD en los 8 hatos muestreados y esto puede ser debido a que no se están tomando las medidas de prevención adecuadas, como vacunación y cuarentena de animales nuevos que son introducidos al hato sin conocer su historia. Este virus tiene mayor posibilidad de infectar a animales susceptibles en poblaciones numerosas, donde existe una gran movilización de animales (por ejemplo compra y venta continua de animales), presta de sementales sin control alguno, lo que podría estar ocurriendo en los hatos donde se encontró una mayor seroprevalencia, así lo afirma Aguilar en su trabajo publicado en 2006, donde indica que el VBVD tiene gran oportunidad de infectar a los animales susceptibles en grandes población y en crianza intensiva.



La presencia de animales sospechosos podría ser debido al contacto con animales infectados, pero que aun no han desarrollados niveles considerables de Ac frente a BVD.



CONCLUSION

- En este estudio se encontró una seroprevalencia del 59.46% en los ocho hatos muestreados en el municipio de León, representando a los 110 animales positivos de 185 muestreados.
- En la finca 8, es donde se encontró la mayor seroprevalencia, representando al 71.8% del total de los animales positivo.
- Las fincas 1 y 2 son las de menor seroprevalencia con 10% representando a 1 animal positivo de 10 muestreados respectivamente.
- El porcentaje de seropositivos en los machos fue mayor que en las hembras, con 93.9% en los machos representando a los 31 positivos de 33 y un 51.9% en las hembras representando a las 79 positivas de 152.
- El 14.05% de animales muestreados resultaron sospechosos lo que representa a los 26 sospechosos de 185.



RECOMENDACIONES

1. Continuar con estudios relacionados con la Diarrea Viral Bovina en el occidente y otros departamentos del país, dada la importancia que esta enfermedad tiene a nivel epidemiológico y económico.
2. A los animales sospechosos se les debe realizar nuevamente la prueba dentro de dos semanas, para hacer un mejor diagnóstico y así identificar si es seropositivo o no lo es. En el caso de que resulte negativo deberá realizarse un ELISA de Ag para identificar si es un PI.
3. En los hatos donde se encontró una elevada seroprevalencia se recomienda realizar planes de vacunación tanto en terneras como en toros de reposición o toros comprados antes de su primer servicio, de este modo se controlaría la enfermedad en el hato.
4. A través de este estudio y otros que existen en el municipio de León, el Ministerio Agropecuario y Forestal, MAGFOR, debería implementar medidas de vigilancia epidemiológicas y realizar técnicas diagnósticas para la identificación del agente de BVD y minimizar el impacto de esta enfermedad en el municipio de León.
5. Se recomienda a los ganaderos que antes de ingresar sementales a sus hatos, ya sea por compra o préstamo, debe conocer la historia del animal o realizar una prueba serológica, además de implementar la cuarentena en animales nuevos para impedir el ingreso de animales con cuadro clínico agudo o PI que podrían diseminar la enfermedad.



ANEXOS



Mapa de León, Nicaragua.

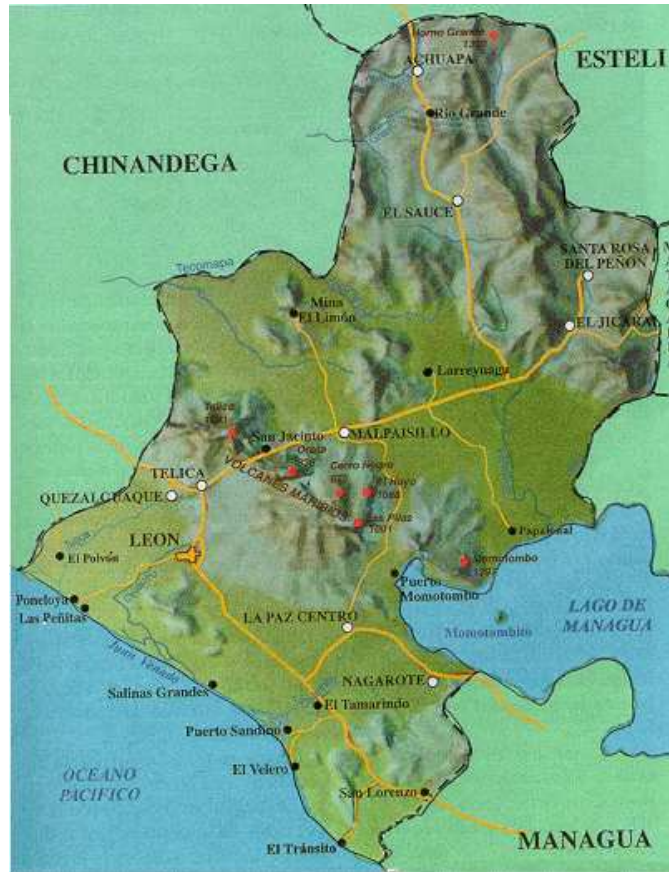
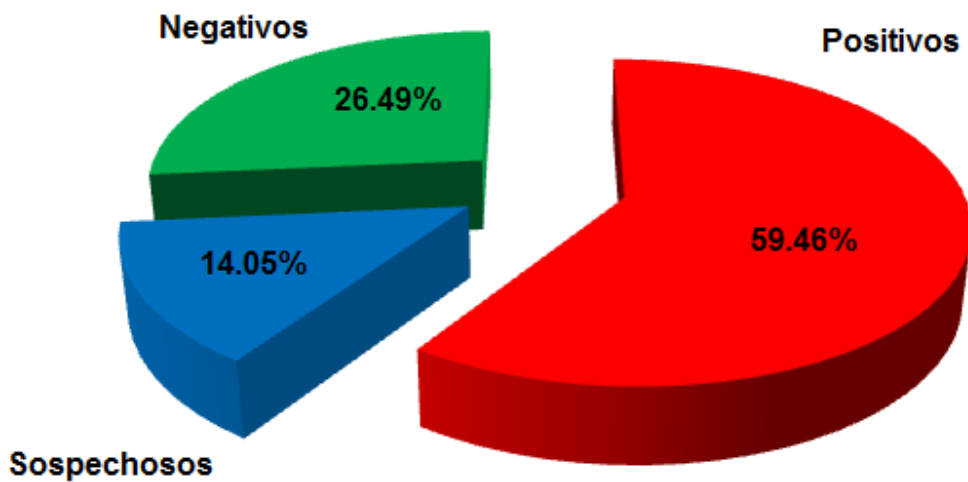




Gráfico 1.

Seroprevalencia de BVD en ocho fincas del municipio de León diagnosticadas con ELISA tipo indirecto para la detección de Ac



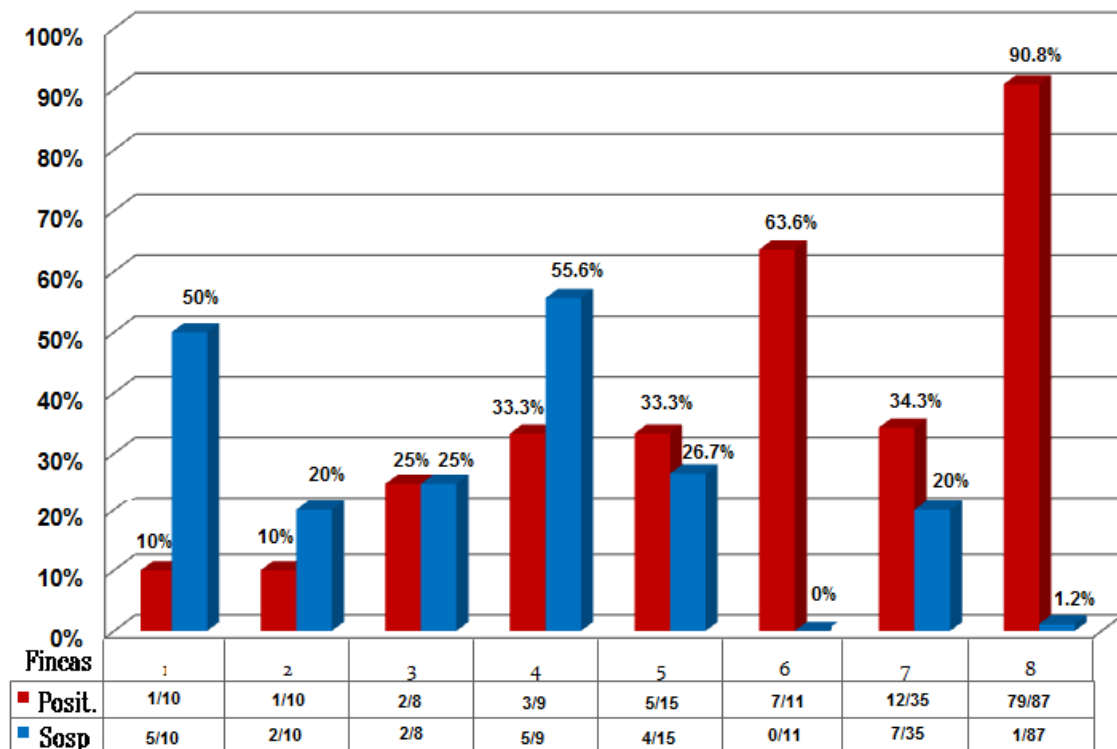
Se obtuvo un 59.46 % de positivos al Test de ELISA indirecto, representando 110 animales de una muestra de 185.



Gráfico 2.

Distribución de animales positivos y sospechosos a Diarrea viral bovina por ELISA indirecto en ocho fincas del departamento de León

Porcentajes

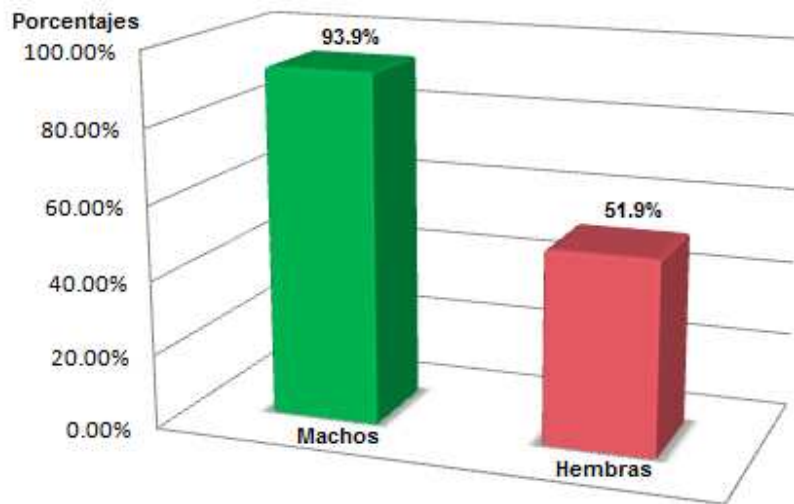


En este gráfico se observa que la finca 8 es la que posee la mayor seroprevalencia con 90.8%.



Gráfico 3.

Porcentaje de positivos a BVD en hembras y machos de ocho fincas del municipio de León.

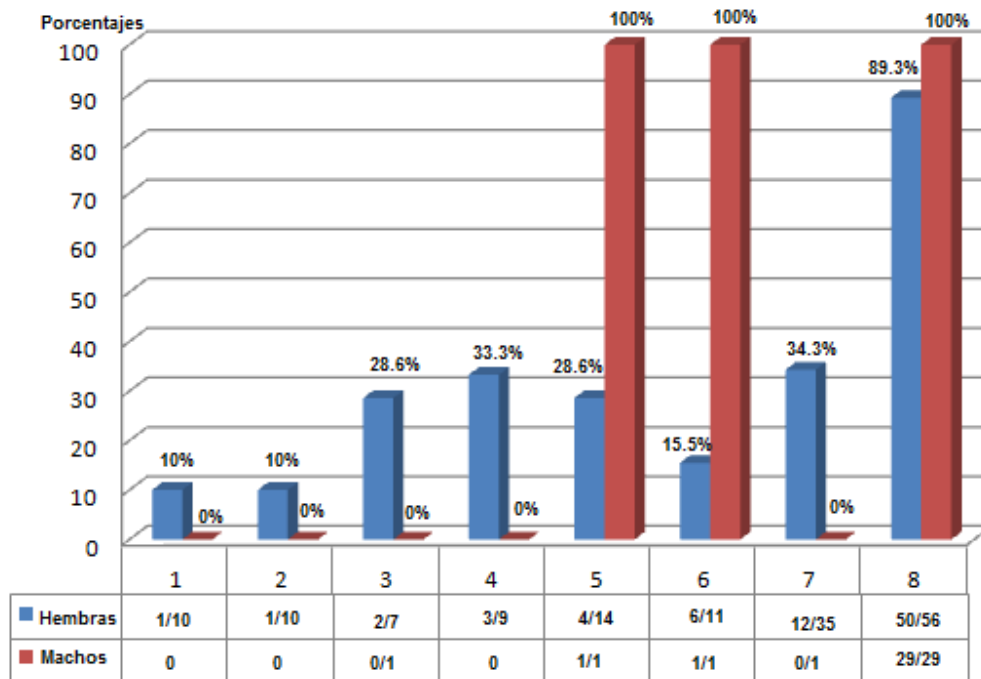


La mayor seroprevalencia se encontró en los machos con el 93.9% que representa a 31 machos positivos de 33 muestreados.



Gráfico 4.

Distribución de hembras y machos seropositivos en cada uno de los ocho hatos muestreados del municipio del León



En este gráfico se muestra que la mayor seroprevalencia la tienen los machos.



Tabla 3.

Población total de las fincas muestreadas

No. finca	Población total	Machos	Hembras
1	35	1	34
2	36	1	35
3	28	3	25
4	35	2	33
5	52	2	50
6	41	3	38
7	126	3	123
8	303	105	198
Total	656	120	536

Tabla 4.

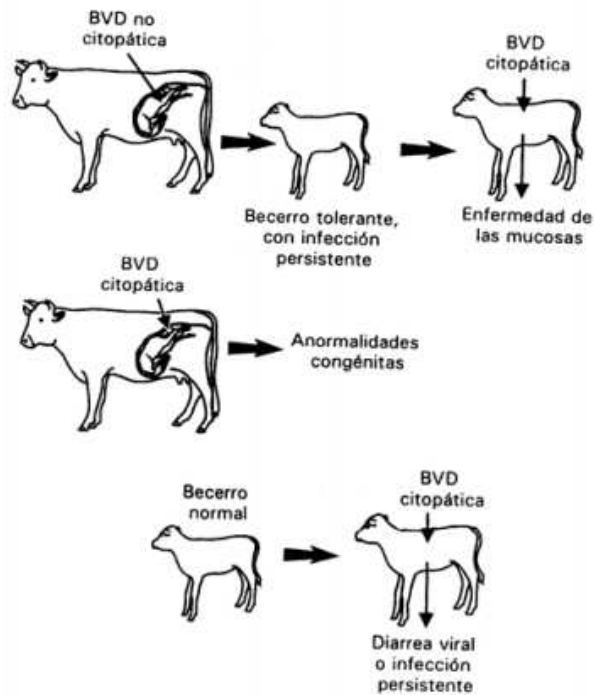
Muestras tomadas por finca

No. finca	Machos	Hembras
1	0	10
2	0	10
3	1	7
4	0	9
5	1	14
6	1	11
7	1	35
8	29	56
total	33	152
Total de animales muestreados: 185		



Figura 1.

Patogenia de la Enfermedad de las mucosas



La EM requiere una infección persistente congénita con biotipo NCP y una subsecuente superinfección con virus biotipo CP. En bovinos la EM se genera cuando animales PI con una cepa NCP son superinfectados con una cepa CP de origen exógeno o generada de cambios genéticos o recombinaciones de ARN de las cepas NCP residentes principalmente por inserción de secuencias celulares o rearrreglos genómicos, esto suele ocurrir entre los 6 a 24 de meses de edad.

(Tomado de Rondón, Diarrea viral bovina: patogénesis e inmunopatología, 2006)

Figura 2.

Deformación congénita, enfermedad de las mucosas

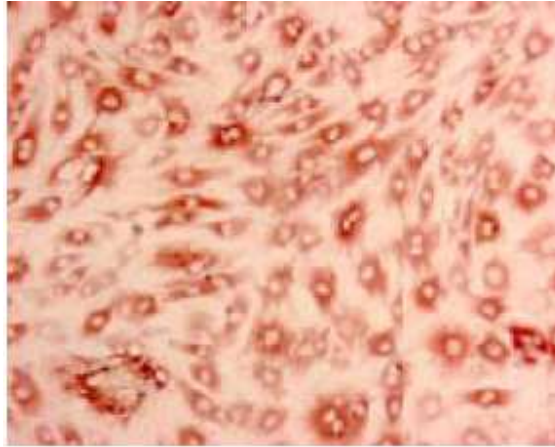


(Tomado de Rondón, Diarrea viral bovina: patogénesis e inmunopatología, 2006)



Figura 3.

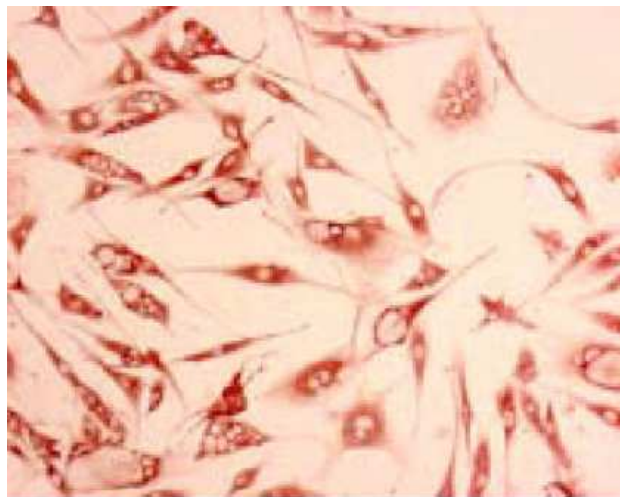
BVD No citopática



(Tomado de Rondón, Diarrea viral bovina: patogénesis e inmunopatología, 2006)

Figura 4.

BVD Citopática



(Tomado de Rondón, Diarrea viral bovina: patogénesis e inmunopatología, 2006)



Instrumento utilizado para la recogida de datos.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEON
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
KM. 1 ½ Carretera a la Ceiba, Campus Agropecuario.
Teléfonos: (505) 2311-1779, 2311-1780



Determinar la presencia de Anticuerpos frente al virus de Diarrea viral Bovina (BVD) en hatos no vacunados en el departamento de León. En el periodo noviembre 2010 a febrero 2011.

Finca No. _____

DATOS GENERALES

Propietario: _____ Fecha: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Nombre de la Finca : _____ Tamaño de la finca (Mnz): _____

Tipo de explotación: _____

Tipos de pastos que hay en la finca: _____

Vacunaciones: _____

¿A quienes vacuna?: _____

Desparasitaciones: _____

Vitaminación: _____

No. De animales enfermos: _____



DATOS DE LA FINCA

No. de bovinos adultos: _____ No. de machos: _____ No. de hembras: _____

No. de novillos mayores de 1 año: _____ No. de vaquillas mayores de 1 año: _____

OBSERVACIONES: _____



MATERIALES UTILIZADOS

Muestreo

1. Tubos de 16 x 100 mm con tapón de hule. Agujas descartables estériles de 18G x 1 ½.
2. Jeringas hipodérmicas de 10ml.
3. Guantes de látex descartables.
4. Gradillas metálicas de 6 x 8.
5. Alcohol 90%.
6. Algodón absorbente.
7. Gabacha.
8. Bolsas plásticas.
9. Contenedor de muestras.
10. Marcadores.
11. Masking tape.
12. Fichas de registro.

En el laboratorio

1. Kit ELISA de Diarrea Viral Bovina.
2. Pipetas automáticas multicanal (1-200, 1-50, 100-1000).
3. Puntas para pipetas automáticas de 50 y 100.
4. Viales.
5. Agua destilada o desionizada.
6. Centrífuga.
7. Lector de microplacas modelo ELx800, Biotek.
8. Gradillas plásticas de 6 x 12.



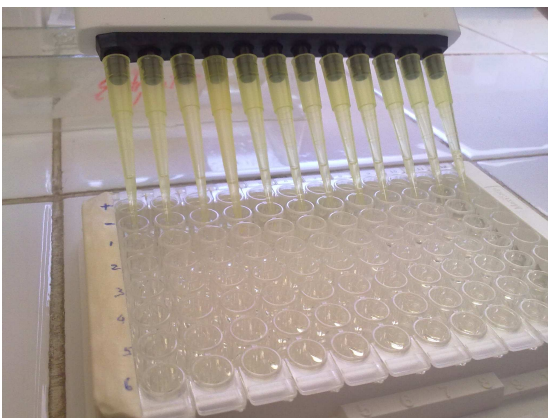
ELISA



Suero de bovinos muestreados



Placa con los pocillos



Aplicación del diluyente
Aplicación del suero



Aplicación de Conjugado



Kit de ELISA



Lector de ELISA



Bibliografía de referencia

1. Aguilar R., Seroprevalencia del virus de la diarrea viral bovina en ganado lechero de crianza intensiva del valle de Lima, Rev. inv. vet. v.17 n.2, Perú, 2006.
2. Arbeláez Sonia, Rivera Hermelinda, Pezo Danilo, Garcia Wilber.; Detección de anticuerpos contra Pestivirus de una comunidad campesina de la provincia de Canchas, Cusco. Rev Inv Peru, 2002.
3. Baez Ruiz Uriel Agustín. Control y Prevención de Enfermedades en Ganado Bovino de Doble Propósito En Tabasco. INIFAP Produce 2000.
4. Barrieto Susana; Presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la diarrea viral bovina en sueros bovinos de 4 predios de la IX región. Tesis pregrado. UCT, 2004.
5. Bewoo Joseph; Leukocyte profile of cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus. Veterinay Immunology and Immunopathology, 2007.
6. Bitsch Hansen; Experiences from the Danish programmed for eradication of bovine virus diarrhoea 1994-1997 with special reference to legislation and causes of infection. 2000.
7. Brownlie J., Experimental infection of cattle in early pregnancy with a cytopathic strain of bovine virus diarrhoea virus. 1989.
8. Butendieck E., Hervé M., Saelzer P., Wittwer F.; Archivos de Medicina Veterinaria, vol. XVIII, Ed. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. 1986.



9. Celedon Carbonell; Detección de bovinos portadores e inmunotolerantes al virus de la diarrea viral bovina en predios lecheros de la Región Metropolitana de Chile, U de C, Chile. 1998.
10. David G., Severe disease in adult dairy cattle in three UK dairy herds associated with BVD virus infection. 1994.
11. Donis R., Characterization of bovine viral diarrhoea mucosal disease virus-specific proteins in bovine cell. 1987.
12. Dr. Méd. Vet. Anselmo Odeón; Diarrea Viral Bovina; Producir XXI, Bs.As., 14(174):24-30. E.E.A. INTA Balcarce, 2006.
13. E.G. Chamizo Pestana, Patología especial y diagnóstico de las enfermedades de los animales domésticos, Ed. UABAC, Mexicali, B.C. 1995.
14. Gasque Ramón, Enciclopedia bovina, Primera edición, UNAM, Mexico, 2008.
15. Giraudo José, Diarrea viral bovina. Jornada sobre enfermedades infecciosas emergentes del bovino; UNRC, Rio cuarto. 2000.
16. Givens Daniel, El virus de BVD No citopatogénico puede persistir en el tejido testicular después de la vacunación de toros jóvenes pero previene la subsecuente infección. 2007.
17. Gogorza L.M., Moran P.E.; Vacunación contra la diarrea viral bovina; fortalezas y limitaciones; Taurus, 3 (11):4-15, 2001.
18. Grooms Daniel, Changes in ovarian follicles following acute infection with bovine viral diarrhoea virus. 1998.
19. Hagan y Bruner, Enfermedades infecciosas de los animales domésticos: con especial referencia a: etiología, patogenia, inmunidad,



- epidemiología, diagnóstico y terapéutica biológica, Cuarta edición, Ed. Prensa Medica Mexicana, 1983.
20. Hernández C., Yaseri, Méndez A., Walter; Tesis: Seroprevalencia de Diarrea Viral Bovina en 5 municipios del departamento de León, durante el período comprendido de Marzo a Septiembre del año 2009.
21. Jensen, Rue; Enfermedades de los bovinos en los corrales de engorda, primera edición, ed. Hispano-Americana, Mexico D.F., 1973.
22. Kirkland P., McGowan M., Impacto de la infección con el virus de la diarrea viral (BVD) en el parto bovino; Taurus 1(1):8-17, The University of Queensland, Brisbane, Australia. 1999.
23. Lang Rondón, Diarrea Viral Bovina, Patogénesis e inmunopatología, Revista MVZ Córdoba vol. 11, numero 001, enero-junio, 2006
24. Lértora, W.J.; Diarrea Viral Bovina, Rev. Vet. -14:1. Argentina. 2003.
25. Lindberg A., El control de la diarrea viral bovina en Europa: hoy y en futuro. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 25 (3) 961-979. 2006.
26. Martínez Paula J., Riveira Iara M.; Trabajo de grado: Antecedentes, generalidades y actualización en aspectos de patogénesis, diagnóstico y control de la Diarrea Viral Bovina Y Rinotraqueitis Infecciosa Bovina; Bogotá D.C., Colombia, 2008.
27. Max Figueroa, Enfermedades Infecciosas de los animales domésticos de Centroamérica, Primera edición, Ed. Universidad Estatal a Distancia, Mayo 1984.
28. Merck y Co. Inc., Manual Merck de Veterinaria, sexta edición, tomo I, ed. Oceano/Centrum, España, 2007.



29. Nakamura S., Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with failure to induce type I interferon, *J Gen Virol* 82:1893-1897. 2001.
30. Parra J., Seroepidemiología de la diarrea viral bovina en explotaciones lecheras de la sabana de Bogotá, *Rev. UNC, Colombia*, 42 (1):29-44.1994.
31. Risco Verónica, Rivera Hermelinda, Detección de anticuerpos y virus de la Diarrea Viral Bovina en alpacas durante una campaña reproductiva; *Rev Inv Pec INVITA*, No. Extraordinario, Perú 1998.
32. Roger W. Blowey, A. David Weaver, Atlas a color de enfermedades y trastornos del Ganado vacuno, Segunda edición, ed. ELSEVIER, Madrid, España.
33. Rondon Iang, Diarrea viral Bovina: Patogenesis e inmunopatología. *Revista MVZ Cordoba*, vol. 11 Número 001, pp. 604-704, Colombia. 2006.
34. Sagar M. Goyal and Julia F. Ridpath; *Bovine Viral Diarrhoea Virus, diagnosis, management, and control*; Ed. Blackwell Publishing, USA 2005.
35. Vera V., *Hablemos de virología*. UNC, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Bogotá, Colombia, 2000.
36. Zúñiga A., Rivera H., Evaluación de anticuerpos de la diarrea viral bovina en un hato en proceso de erradicación de la enfermedad. *Rev Inv Vet*. 17 (1): 44-50, Perú, 2006.



Bibliografía web:

1. Avizora, 2001, Diarrea Viral Bovina (enfermedad de las mucosas). Disponible en: http://www.avizora.com/publicaciones/agricultura/textos/diarrea_viral_bovina_0008.htm
2. Giraud Jose MV, Diarrea Viral Bovina, Jornada sobre enfermedades emergentes del bovino, 2000. Disponible en: <http://www.infogranjas.com.ar/ganaderia-y-pesca/340-mayor-bovinos-leche/3334-diarrea-viral-bovina?start=5>
3. INIA-DILAVE, Principales enfermedades que afectan la producción en bovinos para carne: análisis descriptivo. Uruguay, 2001. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/enfermedades_reproduccion/08-enfermedades_afectan_reproduccion.pdf
4. Joe Brownlie, Virus de Diarrea Viral Bovina: patogénesis y control; CDV, Royal Veterinary College, United Kingdom, 1997. Disponible en: <http://www.cdvs.com.ar/Images/pdf/DIARREA%20VIRAL%20BOVINA.pdf>
5. Manual del participante: Manual para el manejo de bovinos de doble propósito. Disponible en: <http://grupos.emagister.com/ficheros/dspflashview?idFichero=48578>
6. Manual de la OIE sobre animales terrestres; Diarrea viral bovina, cap. 2.10.6, 2004. Disponible en: <http://www.oie.int/doc/ged/D6509.PDF>
7. Medicopedia interactivo. Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Portada
8. Moran, P., Transmisión del virus de la diarrea viral bovina. Factores de riesgo en el ingreso y diseminación en los rodeos; UNCPBA, Argentina. Disponible en: <http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad>



_intoxicaciones_metabolicos/infeciosas/bovinos_en_general/03-diarrea_viral_bovina.pdf

9. Reinhardt V., G.; Diarrea Viral Bovina/ Enfermedad mucosa. Una enfermedad viral compleja; Monografías de Medicina Veterinaria, Vol.14,No.1, Julio 1992, Disponible en: http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_completa/0,1421,SCID%253D18158%2526ISID%253D398,00.html.
10. Rivera H., 1993, Investigaciones pecuarias vol. 6 No. 1: Diarrea Viral Bovina. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/veterinaria/v06_n1/virusd.htm
11. Rivera H., 2008, Evolución del conocimiento sobre la enfermedad de la diarrea viral bovina y su agente etiológico. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infeciosas/bovinos_en_general/91-EVB.pdf
12. The free dictionary. Disponible en: <http://es.thefreedictionary.com>
13. Zúñiga Alfonso H., Rivera Hermelinda; Evaluación de anticuerpos contra el virus de la diarrea viral bovina de un hato en proceso de erradicación de la enfermedad; Rev Inv Vet, vol 17, Perú 2006. Disponible en: www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v17n1/a08v17n1.pdf



GLOSARIO

A.

Alopecia: Es la pérdida de cabello, en ausencia de cualquier otro desorden dérmico o enfermedad general apreciables.

Artogriposis: Enfermedad congénita de causa desconocida caracterizada por un desarrollo deficiente de la musculatura esquelética asociada con contractura simétrica y múltiple de las articulaciones. No es progresiva.

B.

Braquignatismo: mandíbula más corta que el maxilar superior.

C.

Citolítico: destrucción celular

Citopatogénico: (del griego kytos, célula, pathos, enfermedad, gennán, engendrar) Que provoca un estado patológico de la célula.

E.

Epistaxis: (Del griego epi, sobre y stadsein, derramar gota a gota) Hemorragia por las fosas nasales

Equimóticas: equimosis: (Del griego ek, fuera de, y chymos, jugo). Mancha, unas veces negra y otras parda o amarillenta, resultante de la infiltración del tejido celular por una cantidad variable de sangre. Puede aparecer en la piel, las mucosas o las serosas.



G.

Germoplasma: El germoplasma es el conjunto de genes que se transmite en la reproducción a la descendencia por medio de gametos o células reproductoras.

H.

Hemocitoblasto: (Del griego haima, kytos, célula, y blastos, germen). Sinónimo: hematoblasto (Chevallier); hematogonia (Sabrazes); linfocito (Pappenheim); mieloblasto (en el sentido de Schridde y Naegeli). Gran célula de 30 micras aproximadamente, de protoplasma basófilo abundante y con un grueso núcleo regular. Deriva del hemohistioblasto y se encuentra en la médula ósea, ganglios linfoides y bazo. Es la célula original de la estirpe de los glóbulos blancos (linfocitos y granulocitos) — con excepción de los monocitos—, de los glóbulos rojos y de las plaquetas. Para ciertos autores, no es otra cosa que la célula indiferenciada.

Hidrancefalia: condición poco común en la cual los hemisferios cerebrales están ausentes y son sustituidos por sacos llenos de líquido cerebroespinal.

Hipotricosis: Pérdida difusa congénita del cabello.

I.

Inmunocompetente: Que es capaz de producir una respuesta inmunitaria normal.

M.

Megacariocito: Gran célula (30 μ de diámetro) cuadrangular cuyo protoplasma hialino es muy basófilo y cuyo núcleo rectangular posee una basta red cromática. Se halla en la médula ósea; y deriva del hemocitoblasto. Después de multiplicarse



por mitosis clásicas, cada célula produce 2 células hijas con $2n$ cromosomas; los n presentan fenómenos de endomitosis y se transforman en $4n$, $8n$, después en $16n$ cromosomas, y finalmente en **megacariocitos** basófilos.

Microcefalea: Cabeza desproporcionadamente pequeña con relación al cuerpo.

Microftalmia: Reducción del tamaño de los ojos.

O.

Oocito: Célula germinal femenina que da lugar al óvulo.

Ooforitis: Inflamación de uno o ambos ovarios.

Osteogénesis: (Del griego osteón, hueso y génesis, generación). Formación de hueso producto de la activación de las funciones de los osteoblastos y osteoclastos.

P.

Petequia: Pequeña mancha en la piel, debida a efusión interna de sangre.

T.

Teratogénesis: del griego «*terato*», que significa monstruo. En el sentido médico se refiere a malformaciones anatómicas macroscópicas, aunque los conceptos actuales se han extendido para incluir anomalías del desarrollo más sutiles, el retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones conductuales, muerte intrauterina y otras deficiencias funcionales.