



CONFERENCIA N° 11

VIRUS DE LA DIARREA VIRAL BOVINA (VDVB)

Rickson Guerrero

Departamento Técnico
Pfizer Salud Animal VENEZUELA

Maracaibo, septiembre de 2008

Virus de la Diarrea Viral Bovina (VDVB)

El virus de la Diarrea Viral Bovina (**VDVB**) es de distribución mundial y se estima una prevalencia del 50%. La enfermedad fue descrita desde 1946 por el Dr. Francis Fox en la Universidad de Cornell (USA)⁴. En Colombia, para el año de 1982, la prevalencia serológica reportada para **VDVB** fue de 43%, encontrándose más del 50% en explotaciones lechera perteneciente a la región Cundiboyacense^{8,9}. En Venezuela, para el año 2005, se reporta un prevalencia serológica del 53%¹⁶. Lo anterior apoya el hecho que el **VDVB** causa grandes pérdidas económicas para la ganadería a nivel mundial. Esta enfermedad puede ocasionar diferentes manifestaciones clínicas que oscilan desde una infección subclínica hasta el cuadro mortal denominado “Enfermedad de las Mucosas”.

El **VDVB** pertenece a la familia **Flaviviridae**, género **Pestivirus**, muy relacionado a los virus causales de la “Peste Porcina Clásica” y de la “Enfermedad de la Frontera”. Entre las características más importantes de este virus se encuentra que el genoma consiste de RNA de cadena simple positiva y con la capacidad de ser altamente mutante, siendo quizás ésta última la característica más importante.^{2,3,4,5,15}

Clasificación:

El **VDVB** ha sido clasificado en dos **Genotipos**, Tipo I y Tipo II, y cada genotipo en dos **Biotipos** según causen o no lisis en cultivos celulares de laboratorio, según este criterio se clasifican en Citopático o Citopatogénico (**Cp**) los cuales causan daños en cultivos celulares y No Citopático o No Citopatogénicos (**NCp**) los que no causan daños en cultivos celulares^{3,4,5,11,15}. La mayoría de los aislamientos de campo pertenecen al biotipo **NCp** (95% aproximadamente) el cual es considerado el estado natural del **VDVB** además se cree que los biotipos **Cp** se originan por mutaciones de aislamientos **NCp**⁶. En diversos países se han clasificado los aislamientos realizados, como por ejemplo en Venezuela donde se han realizado dos aislamientos del **VDVB** en lecherías siendo ambos pertenecientes al genotipo I.¹²

Transmisión:

El **VDVB** es transmitido por secreciones nasales, vaginales, semen, fetos abortados y vía placentaria. También han sido reconocidas otras formas de

transmisión como el uso de un mismo guante para palpación de varias vacas y una misma aguja para varios animales.

La importación de ganado infectado con **VDVB**, la movilización de animales desde hatos infectados hacia hatos susceptibles y la presencia de animales “Persistentemente Infectados” (**PI**), son los principales factores que hacen que el **VDVB** permanezca y se disemine^{3,4,5,11,15}.

Síndromes Clínicos:

El **VDVB** posee múltiples formas de presentación, las que dependerán del estado inmunocompetente o no del hospedero, factores causantes de estrés, estatus reproductivo, la edad gestacional del feto (en caso de infección durante la gestación) y el biotipo de **VDVB** (**NCp** o **Cp**) afectante (ver cuadro 1).

El **VDVB** causa diversos cuadros clínicos dependiendo de los factores anteriormente mencionados, los que irán desde infección subclínica, problemas de tipo reproductivo con abortos y/o anomalías congénitas en el ternero y las formas más agresivas y fatales como lo son la “Enfermedad de las Mucosas” y el “Síndrome Hemorrágico”. Además podría estar presente en los llamados Síndromes de Fiebre de Embarque, Síndrome del Ternero Débil, Bronconeumonía Enzootica Bovina y Síndrome de Vaca Repetidora.⁸

La afección reproductiva por parte del **VDVB** tiene variadas manifestaciones dependiendo de la edad gestacional en la cual ocurre la infección fetal^{3,14,15}; la manifestación clínica dependerá del momento en que suceda la infección fetal (ver cuadro 2):

- **Entre el día 0 a 40 de gestación:** El resultado podrá ser la muerte embrionaria temprana, con o sin alteraciones en la duración del periodo interestral, la momificación o la muerte fetal primaria con el consecuente aborto.
- **Entre los días 40 a 120 de gestación:** En este periodo si la infección fetal ocurre por un biotipo **NCp**, se presentará un estado denominado Inmunotolerancia o de ternero Persistentemente Infectado (**PI**) el cual no es capaz de instaurar una respuesta inmune contra el **VDVB**, ya que el sistema inmunológico del ternero en este periodo no es suficientemente maduro para reconocer al **VDVB** como ajeno siendo entonces reconocido como propio. Así estos terneros **PI**, o Inmunotolerantes, presentan retardo en el crecimiento y deficiente desarrollo corporal, además son muy importantes en la

epidemiología de la enfermedad toda vez que ellos son los mayores diseminadores del **VDVB** dentro del hato a través de sus fluidos (orina, heces y fluidos respiratorios) con alta carga viral y por el difícil diagnóstico de los mismos dentro del hato. Estos terneros **PI** pueden posteriormente morir a los pocos meses de vida por otras enfermedades infecciosas o sufrir de la forma fatal del **VDVB** denominada “Enfermedad de las Mucosas” dadas por la superinfección de un animal **PI** con un biotipo **Cp** del **VDVB**.

- **Entre los días 120 a 180 de gestación:** En este periodo el aborto puede ocurrir o se presentaran anomalías de tipo teratogénicas tales como: hipoplasia cerebelar, hidranencefalia, hidrocefalia, ceguera, cataratas, microftalmia, atrofia del nervio óptico, braquignatia, artrogriposis y/o espina bífida entre otros.
- **Entre el día 180 al nacimiento:** el resultado será un ternero con apariencia saludable que por ser inmunocompetente al momento de la infección, puede presentar anticuerpos contra el **VDVB**.

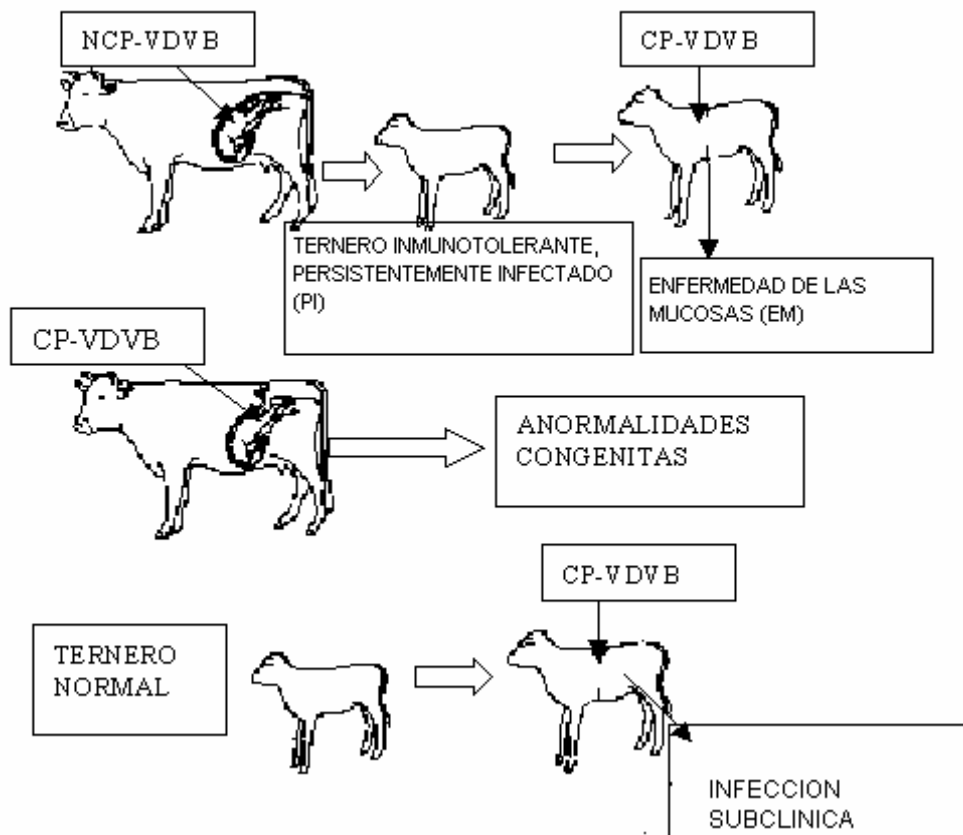
Algunos animales **PI** pueden llegar a edad adulta reproductiva, sin embargo una vaca **PI** invariablemente dará origen al nacimiento de un ternero **PI**; de la misma manera, un toro **PI** podrá actuar efectivamente como diseminador de la enfermedad por transmisión venérea dentro del hato¹⁵.

Cuando el virus **VDVB** infecta el aparato respiratorio de un ternero puede provocar una enfermedad muy leve, sin embargo, el **VDVB** tiene efectos inmunosupresores severos, al dañar las células del sistema de limpieza pulmonar (macrófagos alveolares), interfiere con la habilidad del pulmón para deshacerse de bacterias como *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica*, la que entonces se multiplica y causa enfermedad respiratoria. El virus **VDVB** además reduce el número y la función de los linfocitos (células B y T) así como de los neutrófilos, trombocitos y monocitos³.

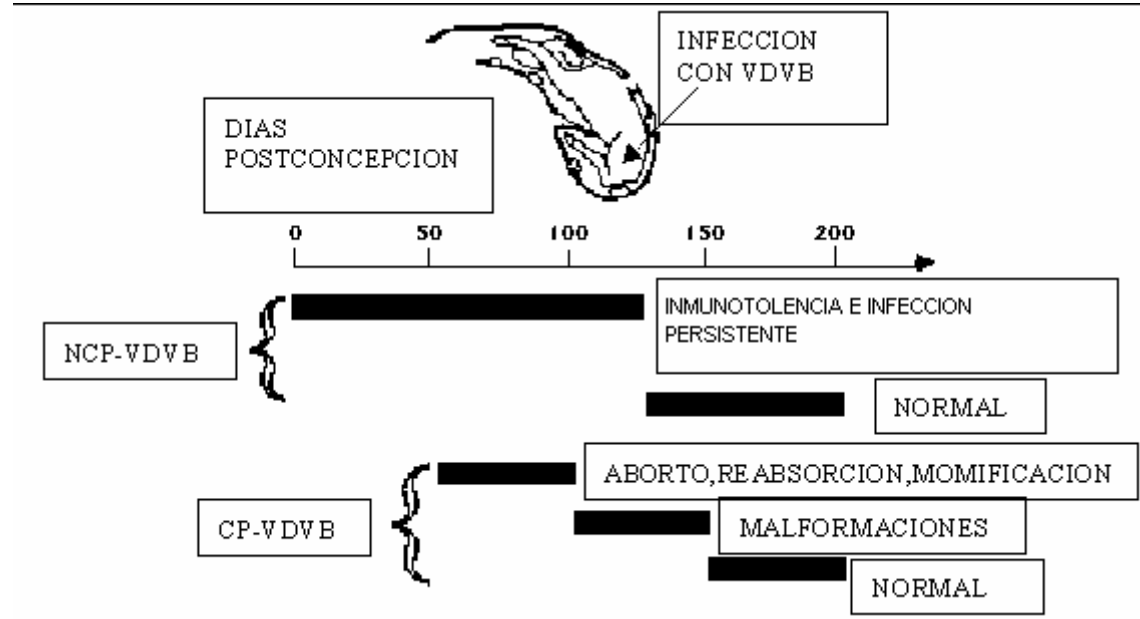
La forma más devastadora de la infección con **VDVB** es la Enfermedad de las Mucosas (**EM**), ésta se presenta cuando un animal **PI** es expuesto a un **VDVB** biotipo **Cp** antigénicamente similar (usualmente por una mutación del biotipo **NCp**). La mutación cambia ligeramente la estructura antigénica del virus, por lo que el biotipo **Cp** no es reconocido por el sistema inmune del huésped y se puede reproducir sin encontrar mecanismos que lo controlen, en otras palabras un biotipo de infección de **VDVB** se sobrepone a otro biotipo de infección de **VDVB**,

VIRUS DIARREA VIRAL BOVINA

el animal es superinfectado con biotipo **Cp**, o los dos interactúan para producir la enfermedad de las mucosas. Los **VDVB** biotipo **Cp** que se están replicando reducen rápidamente el tejido linfoide relacionado con el intestino, resultando en necrosis de la mucosa intestinal y diarrea severa que provoca la muerte¹⁵.



Cuadro 1: Relación de Enfermedad Mucosal e Infección Persistente con VDVB en un bovino inmunotolerante. Fuente: Tizard, I., Veterinary Immunology. 5^a Edition. p:241.



Cuadro 2: Efectos de las cepas Cp y NCP de VDV B en el desarrollo fetal.

Fuente: Tizard, I., Veterinary Immunology. 5ª Edition. p:240

Actualmente se reconocen dos tipos de manifestaciones de la enfermedad de las mucosas: **aguda** y **crónica**¹⁵, la enfermedad de las mucosas **aguda** se presenta cuando un animal **PI** sufre una mutación a un biotipo **Cp**, generando cepas homólogas, produciéndose una superinfección, en la que el animal no monta una respuesta inmune contra ninguna de las dos cepas. Normalmente los animales mueren en poco tiempo presentando el siguiente cuadro clínico: decaimiento, anorexia, diarrea acuosa severa, deshidratación, úlceras (lesiones en las membranas mucosas) y muerte.

La enfermedad de las mucosas crónica se presenta cuando un animal **PI** se infecta con un biotipo **Cp** (cepa heteróloga); el animal desarrollará una respuesta inmune contra la cepa citopática, no así contra la cepa no-citopática que la reconoce como propia. Dentro de los signos clínicos los animales pueden presentar úlceras orales, diarrea intermitente y prolongada, emaciación, decaimiento y la muerte puede presentarse después de varios meses.

Diagnóstico:

El diagnóstico preciso de **VDVB** comprende el primer paso para la implementación de un programa de control y prevención efectivo, para el cual el clínico deberá contar con la ayuda del laboratorio diagnóstico y el levantamiento epidemiológico de la enfermedad dentro del hato, con el fin de evaluar un panorama claro de cómo la enfermedad está afectando a la ganadería. Los métodos diagnósticos utilizados para el **VDVB** comprenden principalmente una variedad de pruebas basadas en serología, aislamiento viral, detección de antígenos virales y caracterización de fragmentos del genoma del **VDVB**.^{3,11,13}

Actualmente las técnicas mas utilizadas y que ofrecen un alto grado de confianza son aquellas pruebas serológicas tales como **ELISA** y virus neutralización, pruebas en las que se detectan anticuerpos específicos contra el **VDVB** de muestras sospechosas, en este momento es importante recordar que los animales **PI** no son efectivamente diagnosticados por estas pruebas ya que, como se mencionó anteriormente, estos animales no son capaces de generar una respuesta de anticuerpos en contra del **VDVB** que los infectó en la etapa fetal entre los días 40 a 120 de gestación. Por tal motivo es necesaria la utilización de pruebas como **ELISA** captura de antígeno para poder diagnosticar a estos animales **PI**, esta prueba por razones de alto costo no es considerada de rutina, sin embargo, en la actualidad otras pruebas inmunohistoquímicas están siendo aplicadas para el diagnóstico de estos animales **PI**.¹⁵

Control y Prevención:

Los mecanismos utilizados para el control y prevención del **VDVB** comprenden varias acciones a tomar en el hato, las cuales están dirigidas principalmente al correcto diagnóstico del **VDVB**, la vacunación sistemática del rebaño, la aplicación de medidas de “Bioseguridad” o “Biocontención” y el mejoramiento en las prácticas de manejo del hato, consideradas las alternativas adecuadas para su control.

Con respecto a la vacunación en el mercado venezolano solo existen vacunas a virus inactivados o muertos (**VI**). Existen vacunas que contienen el genotipo I del **VDVB** y otras que contienen ambos genotipos. Actualmente existe suficiente evidencia científica que demuestra la capacidad de algunas vacunas, que contienen el genotipo I, de conferir protección cruzada contra **VDVB** genotipo II, y así lo demuestran los estudios de desafíos realizados por Pfizer Animal

Health, en donde se realizaron inoculaciones con una cepa del genotipo II (cepa 24515) altamente patógena en dos grupos de animales (control y vacunados), encontrándose diferencias significativas ($P<0,05$) en los porcentajes de morbilidad (86,7% y 5,3%) entre los grupos control y vacunados respectivamente, en otro aspecto del experimento, se evidenciaron diferencias significativas ($P<0,05$) en los porcentajes (60% y 0% para los grupos control y vacunados respectivamente) de aplicación de eutanasia debido a la gravedad del curso de la enfermedad.

Adicionalmente recientes reportes, tales como los de Thibault *et. al.*¹³ y Makoschey *et. al.*¹⁰, demuestran la protección cruzada contra el Tipo II de **VDVB** inducida por vacunas inactivadas conteniendo **VDVB** genotipo I, los cuales usaron protocolos basados en pruebas de desafío con cepas virulentas del **VDVB** genotipo II en grupos vacunados versus grupos control (placebos).

En lo referente a las medidas de “Bioseguridad”, éstas deben sustentarse en los siguientes aspectos: aplicación rigurosa de cuarentenas y evaluación serológica de todos aquellos animales nuevos que vayan a ingresar al hato, control de movilización de animales dentro y fuera del hato, diagnóstico y eliminación de todos aquellos animales **PI** y utilización de insumos de origen biológico (semen, embriones, etc.) libres de **VDVB**.

Las prácticas de manejo son parte esencial en el control general de enfermedades y no son menos importantes en el caso de **VDVB**. Así los controles sanitarios en general (desparasitaciones, vacunación de otras enfermedades, etc.) toman gran valor en el mantenimiento del estatus inmunológico del hato. Por su parte se debe recordar que una buena nutrición es el primer paso en el control de cualquier enfermedad dentro del hato. En el caso de **VDVB** la utilización de una aguja por animal y la correcta desinfección de todo el equipo a utilizar durante las labores rutinarias del hato (vacunaciones, castraciones, asistencia a partos, descorne) colaborarán en el control efectivo de las enfermedades en general del rebaño; todas estas consideraciones redundarán en un estatus inmunológico mas elevado que favorece ampliamente la aplicación de medidas como la vacunación.

Programas de Vacunación:

Los programas de vacunación contra **VDVB** deben ser enfocados hacia el control de la enfermedad en general dentro del hato, de esta forma, la vacunación de animales jóvenes tiene la importancia de elevar el estatus inmune contra el **VDVB** del futuro animal de reemplazo, así mismo la vacunación de animales adultos en etapa reproductiva colaborará efectivamente en la prevención de la

formación de animales **PI** en el hato y el consecuente control de la enfermedad. Con la utilización de las vacunas encontradas en el mercado venezolano se recomienda, para la primovacunación, la aplicación de dos (2) dosis a intervalos de 3 a 4 semanas y dosis de refuerzo anual o semestral según el criterio del Médico Veterinario.

Bibliografía:

1. Pfizer Animal Health Clinical Study 2134-60-98-028.
2. Bezek D.M.: The Compendium. Vol. 17.Nº 8. Agosto 1995.
3. Brownly J.: Bovine virus diarrhoea virus: pathogenesis and control. In: Recent developments and Perspectives in Bovine Medicine, Keynotes Lectures. XXI World Buiatrics Congress. Hannover, October 18-23, 2002.
4. Cornell University and Pfizer. International Symposium VDVB. June 23-25 1996. P: 1,7,16,17,89.
5. Cortese V.S.: Topics in Veterinary Medicine. Vol. 5 # 2 .1991. p: 10-14.
6. Cortese V.S. et. al. : JAVMA. Vol. 213 #9. November 1998. Pp: 1312-1319.
7. Cortese V.S. et. al. : AVJR. Vol. 59 # 11 November 1998. Pp: 1409-1413.
8. Chacón J.L. et. al. : Revista CEISA. Vol. 2 # 1 Enero-Junio 1995. Pp: 85-105. Colombia.
9. Guerrero N. et. al.: XIII Cursillo Sobre Bovinos de Carne. 23-24 de Octubre 1997. UCV. Pp: 68. Venezuela.
10. Makoschey B. et. al.: An inactivated bovine virus diarrhoea virus (BVDV) type 1 vaccine affords clinical protection against BVDV type 2. XXI World Buiatrics Congress. Hannover, October 18-23, 2002.
11. McVey S.: Large Animal Veterinarian. May/June 1994. Pp: 8-11.
12. Obando C. et. al.: Serological and Molecular Diagnosis of Bovine Viral Diarrhoea Virus and Evidence of other Viral Infections in Dairy Calves with Respiratory Disease in Venezuela. Acta Vet. Scand. 1999, 40, 253-262.

13. Thibault J.C. et. al.: Efficacy of vaccination with a modified-live, or an inactivated, BVDtype 1 vaccine against BVD-type 2 viral challenge. XXI World Buiatrics Congress. Hannover, October 18-23, 2002.
14. Tizard I.: Veterinary Immunology. 1996. Pp: 240-241.
15. Wren G.: BVDV Series. In: Bovine Veterinarian. Sept-Oct-Nov-Dec. 2001.
16. Pfizer Salud Animal Venezuela. Archivos internos Proyecto Nacional de Serología 2001-2005.