

LA HETEROGENEIDAD DEL VIRUS DE LA DIARREA VIRAL BOVINA Y SU RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE ANIMALES PERSISTENTEMENTE INFECTADOS

M.V. Mag. Fernando Arauco Villar*. 2012. Engormix.com.

*Facultad de Zootecnia, UNCP, Perú.

Huancayo 01, Huancayo, Junin, Perú.

faraucov@hotmail.com

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enfermedades y problemas reproductivos](#)

PRESENTACIÓN

El presente artículo de revisión bibliográfica sobre la diarrea viral bovina forma parte de un trabajo mayor para sistematizar la información pertinente actualizada sobre esta importante enfermedad que afecta a la ganadería bovina en todas partes del mundo. Es nuestro interés realizar una investigación epidemiológica sobre esta enfermedad y su relación con otras patologías abortígenas en el ganado bovino lechero de la región central del Perú, particularmente en el Valle del Mantaro. La heterogeneidad es una característica que abarca todos los aspectos de los pestivirus, incluidas sus propiedades genéticas, espectro de hospederos, signos de la enfermedad y virulencia. Como una característica adicional, los pestivirus se encuentran, a nivel mundial, en los animales domésticos y silvestres, lo que indica que estos virus son altamente exitosos. Partiendo de las estrategias de que disponen los pestivirus para persistir en una población de hospederos, se discuten aspectos de los biotipos existentes y la presencia de dos tipos principales que producen la enfermedad, en sus diferentes matices.

INTRODUCCIÓN

La diarrea viral bovina (BVD) es una enfermedad de importancia económica del ganado con una distribución mundial, y es causada por el virus VDVB que pertenece al Género Pestivirus de la Familia *Flaviviridae*. El genoma viral consiste en una molécula de ARN de cadena simple y polaridad positiva de aproximadamente 12,5 Kb, que puede dividirse en tres regiones: una región 5' no codificante (5' RNC), altamente conservada, que contiene un sitio interno de entrada a los ribosomas (IRES), una región codificante que contiene un único marco de lectura abierto y una región 3' no codificante (3' RNC). (Gollán, *et al.*, 2006).

La complejidad de estos virus se refleja en su interacción con sus hospederos animales. Las infecciones son transitorias o persistentes y pueden causar un amplio rango de signos clínicos, desde una enfermedad muy leve a formas severas, que recuerdan a fiebres hemorrágicas virales. Así, DVB-1 se puede presentar en formas subclínicas, clínicas hiperagudas o agudas y crónicas, acompañadas por inmunodepresión que incrementa la susceptibilidad a patógenos secundarios. En su forma aguda, produce abortos, muertes perinatales, nacimientos prematuros y un amplio rango de malformaciones. En su forma crónica, suele dar lugar al nacimiento de animales persistentemente infectados (PI) e inmunotolerantes al virus, que resultan de gran relevancia epidemiológica y son los responsables de la perpetuación del virus en una población bovina, aunque también puede presentarse luego de una presentación aguda, dependiendo del fenotipo del virus infectante y del periodo de gestación en el momento de la infección.

BIOTIPOS Y ESPECIES VIRALES

Los VDVB son genéticamente muy variables; presentan dos biotipos diferenciados por sus efectos en cultivo celular: biotipo citopatogénico (cp) que causa vacuolización y muerte celular *in vitro*, y biotipo no citopatogénico (ncp) que no produce este efecto. Ambos biotipos producen la misma enfermedad con toda la gama del síndrome de la DVB (Charleston, 2001). Se clasifican en dos especies genéticas (VDVB-1 y 2) que se dividen en numerosos subgrupos, particularmente el VDVB-1. Las de presentación clásica corresponden al VDVB Tipo I y las cepas muy virulentas al VDVB Tipo II responsables de producir trombocitopenia, hemorragias, fiebre, diarrea y muerte. La diferenciación entre ambos tipos se realiza a través de estudios moleculares, basados en el análisis filogenético de la región 5' no-codificante estrechamente relacionada con la patogenia y el tropismo de la enfermedad (Ridpath *et al.*, 2000, Evermann y Ridpath 2002, Toplak *et al.*, 2004, Wakeley *et al.*, 2004).

Bachofen, *et al.*, (2010) analizaron los signos clínicos y la patología de las infecciones de DVB en una población de ganado donde diferentes subgrupos de virus de genotipo VDVB-1 son endémicas; sus resultados indican

que los animales positivos a VDVB presentan una patología pulmonar que ocurre principalmente en los animales jóvenes y una patología mucosa predominantemente en animales mayores. Además, encontraron una proporción considerablemente mayor de representantes del subgrupo VDVB-1 en terneros nacidos muertos y fetos abortados procedentes de rebaños de epidémicamente relacionados con el ganado, sugiriendo que el VDVB-1e puede desempeñar un papel especial en las pérdidas prenatales y perinatales.

PATOGÉNESIS VIRAL EN ANIMALES PI

El VDVB comparte con otros Pestivirus la capacidad de atravesar la placenta de animales hospederos preñados. Los efectos de las infecciones fetales son complejos y dependen de varios factores, como por ejemplo, la edad del estadio cigoto/embrión, donde ninguna infección parece ocurrir. Durante el último tercio de gestación, la infección cesa por el desarrollo ontológico del sistema inmune fetal. Esto deja una ventana de susceptibilidad durante las primeras etapas de desarrollo fetal, permitiendo el establecimiento de persistencia viral y/o el desarrollo de una serie de efectos fetopatológicos. Además, se observan abortos y problemas de fertilidad. Los terneros que nacen son inmunotolerantes a VDVB y persistentemente virémicos mostrando una amplia variedad de anomalías. Sin embargo, existe una proporción desconocida de terneros nacidos sin signos clínicos indicativos de infección persistente. El momento de la infección fetal durante las primeras etapas de preñez parece jugar un papel crucial en relación con las lesiones inducidas. Generalmente, las primeras infecciones parecen inducir menos daño comparado con infecciones finales, sugiriendo una patogénesis indirecta, posiblemente inmunológicamente mediada; además, las interacciones directas virus-célula pueden jugar un rol importante. Existen pocos datos sobre la influencia de las diferencias en virulencia viral sobre la patología fetal, asimismo, el papel de la gama de células blanco no está claro (Moennig, 1995).

Esta capacidad única del VDVB para causar infecciones persistentes de los fetos expuestos en los primeros 150 días de gestación, le otorga una ventaja selectiva permitiendo una continua mutación y variación antigénica dentro de las poblaciones de ganado. Esto explicaría la amplia distribución del VDVB y el hecho que cause grandes pérdidas económicas debido a problemas respiratorios, reproductivos y entéricos (Brock, 2003). Los animales persistentemente infectados (PI), es decir, aquellos animales nacidos después de una infección intrauterina durante los primeros 120 días de gestación, son la principal fuente de diseminación de VDVB en una población de ganado. El éxito de cualquier programa de erradicación del virus BVD dependerá de la capacidad de detectar todos los animales PI a una edad temprana. (Zimmer, 2004). Resulta entonces importante considerar en los programas de control de esta enfermedad, el instaurar medidas de prevención de la infección fetal de VDVB.

ANIMALES PI Y EL ESTADO DE INMUNIDAD

Hansen *et al.* (2010), plantearon el problema de que la infección de vacas gestantes con el virus de diarrea viral bovina (VDVB) no citopático (ncp) podría resultar en una infección transplacentaria del feto. La infección de vacas preñadas con VDVB (ncp) en estadios finales de la gestación (después del día 150) resultó en una infección transitoria (TI), desarrollando la madre y el feto una respuesta inmune al virus. Por el contrario, si el feto fue infectado con VDVB (ncp) en estadios tempranos en la gestación (antes del día 150), el sistema inmunológico fetal está subdesarrollado y es incapaz de reconocer el virus como extraño, resultando en la inducción de inmunotolerancia a la cepa infectante de VDVB y el desarrollo de una infección persistente.

La interacción del VDVB con su huésped tiene varias características únicas, destacando la capacidad de infectar a su huésped transitoria o persistentemente, y que difieren fundamentalmente en la respuesta inmune antiviral del hospedero. Las infecciones transitorias pueden deberse indistintamente a los biotipos citopático y no citopático del VDVB y conducen a una respuesta inmune específica. En contraste, sólo el biotipo no citopático puede establecer infección persistente como consecuencia de la infección temprana del embrión durante su desarrollo. La infección persistente se caracteriza por una inmunotolerancia específica para la infección de la cepa viral. El establecimiento de infecciones persistentes con VDVB (ncp) es crucial para el mantenimiento de la enfermedad en poblaciones de bovinos. También la superinfección de individuos persistentemente infectados con virus citopáticos de diarrea viral bovina VDVB (cp), antigénicamente homólogo, resulta en la fatal enfermedad mucosa. Curiosamente, el biotipo no citopático falla en la inducción del interferón tipo I (IFN α -I) en cultivos de macrófagos bovinos mientras que los biotipos citopáticos fácilmente desencadenan esta respuesta. Células infectadas con VDVB (ncp) son también resistentes a la inducción de IFN por ARN de doble hebra, un potente inductor de interferón ante la presencia de replicación viral en la célula. Por lo tanto, el biotipo no citopático puede disponer de un mecanismo de supresión de un elemento clave de la defensa antiviral del sistema inmune innato.

Desde que el IFN también es importante en la activación de la respuesta inmune adaptativa, la supresión de esta señal puede ser esencial para el establecimiento de una infección persistente y la inmunotolerancia. (Peterhans, 2003). Estos hallazgos sugieren fuertemente que la capacidad de VDVB (ncp) para inhibir la inducción del IFN-I ha evolucionado para permitir que el virus se establezca como una infección persistente en el feto (Charleston, 2001).

A diferencia de los Lentivirus, que evaden la respuesta inmune adaptativa del hospedero por mecanismos como la deriva antigénica y la interferencia con la presentación de epítomos de células T, o los herpesvirus que se esconden por latencia, los VDVB evitan la respuesta inmune induciendo una tolerancia inmunológica humoral y celular. Esto es posible por su invasión al feto en una etapa temprana de su desarrollo y la manipulación de los elementos clave de la respuesta inmune innata del hospedero, optimizando sus posibilidades de mantener la infección persistente, así como disminuir los riesgos que pueden llevar infecciones virales heterólogas por el hospedero, ya que al no estar todas las células del hospedero PI infectadas con el VBVD, otros virus heterólogos se pueden replicar en estas células sin VDVB, lo que desencadenará la producción de IFN, limitándose la replicación de los virus heterólogos, ya sea en las células infectadas con VDVB o en las células en el que el virus heterólogo pueden replicar solo. Desde un punto de vista evolutivo, esta estrategia claramente mejora las posibilidades de transmisión del virus BVD a nuevos huéspedes, ya que atenúa los efectos negativos que tendría la inmunosupresión sobre la supervivencia de animales persistentemente infectados (Peterhans, *et al.*, 2006). Este hallazgo novedoso de discriminación entre lo "propio" y "no propio" puede contribuir al buen estado de salud apreciado en muchos animales PI.

En términos evolutivos, la interferencia no global con una crucial primera línea de defensa antiviral de su hospedero PI, puede aumentar las posibilidades para que el virus de la diarrea viral bovina se trasmita a nuevos hospederos (Peterhans y Schweitzer, 2010).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- ◆ El virus de DVB raramente afecta al feto de animales seropositivos. Según la experiencia de los investigadores citados, los abortos aparecen después de la infección del feto. Esto también podría explicar la muerte embrionaria temprana, la infertilidad, la presencia de vacas repetidoras, que son a menudo las secuelas de la infección con pestivirus durante la preñez.
- ◆ La mayoría de los fetos nacidos de madres PI son PI. Esta transmisión vertical de la madre al feto es importante cuando se investigan los brotes de la enfermedad.
- ◆ La infección fetal depende de dos variables principales: la edad del feto en el momento de la infección y el biotipo del virus infectante. La infección durante el primer trimestre de la vida fetal (0-110 días) puede provocar aborto, lesiones congénitas o nacimiento de terneros PI. Durante el segundo trimestre (110-180/200 días) puede haber lesiones congénitas y pérdidas fetales, mientras que en el tercer trimestre el feto es inmunocompetente y capaz de producir una respuesta inmune activa.
- ◆ El biotipo responsable de la infección "*in utero*" es no citopatogénico (ncp).
- ◆ Los factores más importantes que se recomiendan para los programas para reducir o eliminar el VDVB, son las vacunas, los análisis de laboratorio y las medidas de bioseguridad.
- ◆ El objetivo principal de la vacunación de los animales reproductores contra el VDVB es prevenir el nacimiento de terneros PI, por el riesgo epidemiológico que estos terneros representan para los otros animales del rebaño, aunque esto no resulta por ahora una estrategia muy recomendada, por el relativo éxito logrado.

LITERATURA CITADA

1. Bachofen C, Braun U, Hilbe M, Ehrensperger F, Stalder H, Peterhans E. 2010. Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups. *Vet. Microbiol.* 141(3-4):258-267.
2. Brock KV. 2003. The persistence of bovine viral diarrhoea virus. *Biologicals.* 31(2):133-135.
3. Charleston B, Fray MD, Baigent S, Carr BV, Morrison WI. 2001. Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce type I interferon. *J. Gen. Virol.* 82(8):1893-1897.
4. Evermann JF, JF Ridpath. 2002. Clinical and epidemiologic observations of bovine viral diarrhoea virus in the northwestern United States. *Vet. Microbiol.* 89, 129-139.
5. Gollán A., S A Chimento Zoth, M E Piccone, B Mariño, C Peralta, R Rodríguez Armesto, H Occhi. 2006. Characterization of bovine viral diarrhoea virus isolated from cattle with hemorrhagic syndrome. *Arch. Med. Vet.*, 37 (2): 167-173.
6. Hansen TR, Smirnova NP, Van Campen H, Zapatero ML, Ptitsyn AA, Bielefeldt Ohmann H. 2010. Maternal and fetal response to fetal persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Reprod. Immunol.* 64(4):295-306.
7. Moennig V, Liess B. 1995. Pathogenesis of intrauterine infections with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 11(3):477-87.
8. Peterhans E, Schweizer M. 2010. Pestiviruses: how to outmaneuver your hosts. *Vet. Microbiol.* 142(1-2):18-25.
9. Peterhans E, Jungi TW, Schweizer M. Institut für Veterinar-Virologie, Universität Bern, Bern, Schweiz. 2006. How the bovine viral diarrhoea virus outwits the immune system. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 113(4):124-9.
10. Ridpath JF, JD Neill, M Frey, JG Landgraf. 2000. Phylogenetic, antigenic and clinical characterization of type 2 BVDV from North America. *Vet. Microbiol.* 77, 145-155.
11. Toplak I, T Sandvik, D Barlic-Maganja, J Grom, DJ Paton. 2004. Genetic typing of bovine viral diarrhoea virus: most Slovenian isolates are of genotypes 1d and 1f. *Vet. Microbiol.* 99, 175-185.

12. Wakeley PR, JL Turner, G Ibata, DP King, T Sandvik, P Howard, TW Drew. 2004. Characterisation of a type 2 bovine viral diarrhoea virus isolated from cattle in the UK. *Vet. Microbiol.* 102, 19-24.
13. Zimmer G.M., C Van Maanen, I De Goey, J Brinkhof, G.H Wentink. 2004. The effect of maternal antibodies on the detection of bovine virus diarrhoea virus in peripheral blood samples. *Vet. Microbiol.* 100 (3-4)145-149.

Volver a: [Enfermedades y problemas reproductivos](#)