

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMERICA
Facultad de Medicina Veterinaria



**“Seroprevalencia del virus de la Rinotraqueitis
Infecciosa Bovina (vRIB) en bovinos de crianza extensiva
de tres distritos de la provincia de San Pablo (San Pablo,
Tumbaden y San Bernardino), Departamento de
Cajamarca”**

TESIS

para optar el título de MEDICO VETERINARIO

AUTOR

Eglinton Rubén Villacaqui Ayllón

Lima – Perú

2005

A Dios por todas sus bendiciones

*A mis padres, Rubén y Berita,
por todo el amor que me entregan
y es por ellos todo esfuerzo.*

*Al cariño de mis abuelos, Rudencindo y Gaudencia,
y a Luzmila y Teodoro que con Dios me cuidan.*

*A mis hermanos Hugo y Gerardo,
con los cuales crecí para lograr nuestros sueños,
y a “Peluchin”, mi compañero de travesuras.*

*A mi tío Jorge y a mi tía Mariluz por su guía, cariño
y tantas cosas buenas que me brindan.*

*A Katty, que con su amor es luz en mi vida
y hace que cada uno de mis días sea muy especial.*

*A mis grandes amigos Ricardo, Miguel, Leopoldo y Aldo,
que con su amistad sé que nunca estare sólo
y a los que no menciono pero los tengo siempre presente.*

*Al Dr. Alberto Manchego y a la Dra. Nieves
Sandoval, por su confianza y apoyo incondicional.*

*A la Dra. Hermelinda Rivera por su guía,
a Mariluz por todo su apoyo
y al Sr. Ricardo por la ayuda brindada.*

*Al Dr. Víctor Leyva, a PRONAMACHCS,
y a toda aquellos que me brindaron
la oportunidad de realizar este trabajo.*

*A todos mis profesores
de la Facultad de Medicina Veterinaria-UNMSM,
porque puedo ver hacia el horizonte
al pararme sobre hombros de gigantes.*

El presente trabajo se realizó con el apoyo del Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura (IVITA), la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a través del Laboratorio de Microbiología y Parasitología- Unidad de Virología; del Programa Nacional de Manejo de Cuencas Hidrográficas y Conservación de Suelos (PRONAMACHCS) Sede Cajamarca, Agencia San Miguel - San Pablo y sus Comites Conservacionistas de la Provincia de San Pablo, , y del Programa de Desarrollo Ganadero (PRODEGAN) de la Municipalidad Provincial de San Pablo, Departamento de Cajamarca.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la seroprevalencia del virus herpes bovino tipo 1 (VHB-1), agente causal de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (RIB); en bovinos de crianza extensiva sin historia de vacunación, en los distritos de San Pablo, Tumbaden y San Bernardino; de la provincia de San Pablo, Departamento de Cajamarca. Se determinó la presencia de anticuerpos a través de la prueba de neutralización viral en 480 muestras de suero sanguíneo bovino, recolectadas durante los meses de Octubre y Noviembre del 2004. Se encontró que el $0.62 \pm 0.7\%$ (3/480) de los bovinos muestreados presentaron anticuerpos neutralizantes, contra el VHB-1; dos bovinos con títulos de 1:64 y el otro con 1:32; todos ellos hembras, con edades mayores a los 6 años y que pertenecen a un solo lote de animales. Estos resultados contrastan con otros estudios realizados en otras partes del Perú, donde la seroprevalencia encontrada es mucho mayor.

Palabras claves: Bovinos, virus herpes bovino tipo 1 (VHB-1), Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (RIB), neutralización viral, crianza extensiva.

SUMMARY

The present research have primarily objective to determine the seroprevalence of the bovine herpesvirus 1 (BHV-1), causative agent of Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR); in bovine of extensive rearing without history of vaccination, in the districts of San Pablo, Tumbaden and San Bernardino, Province of San Pablo, Cajamarca Department. The presence of antibodies was to show for viral neutralization test in 480 blood serum bovine samples that was conducted from October to November 2004. The $0.6 \pm 0.7\%$ (3/480) of total samples had showed neutralized antibody against of infectious bovine rhinotracheitis virus (IBRV) with higher title at 1:2; two bovines with titles of 1:64 and the other one with 1:32; all of them are female, older than six years and they belong to same animal lot. These results contrast with others accomplish researches, where seroprevalence is higher.

Key words: Cattle, bovine herpes virus 1 (BHV-1), infectious bovine rhinotracheitis (IBR), extensive rearing, viral neutralization test, neutralizing antibodies

1. INTRODUCCIÓN

La población bovina en el Perú esta conformada mayormente por ganado Criollo, con 3.8 millones de cabezas aproximadamente (86%), que son criados en valles interandinos, en forma extensiva y muy pocos en forma semi-intensiva, además de compartir parcelas con otros rumiantes domésticos: ovinos, caprinos y camélidos sudamericanos, y de pertenecer a pequeños y medianos ganaderos con escasa organización y una inadecuada técnica ganadera (INEI, 1995). Además, se cuenta con poca información acerca de los factores que limitan su desarrollo, como son: manejo, alimentación y los problemas sanitarios, en el cual podrían estar involucradas las enfermedades infecciosas de origen viral.

Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), en el III Censo Nacional Agropecuario, el departamento de Cajamarca contaba con una población bovina de un poco más de 600000 cabezas, de las cuales algo más de 220000 eran vacas, y en la provincia de San Pablo, al noroeste de la provincia de Cajamarca, se determinó una población de 16339 bovinos, distribuidos en sus cuatro distritos: San Pablo con 8029, Tumbaden con 4792,

San Bernardino con 2721 y San Luís con 797. Durante el 2003, el Proyecto de Desarrollo Ganadero (PRODEGAN) de la provincia de San Pablo, realizó un diagnóstico situacional de la actividad pecuaria en la provincia, determinando que existían aproximadamente 12620 bovinos, entre las razas Criolla, Holstein y Brown Swiss, criados de forma extensiva y muy pocos de manera semi-intensiva; atribuyendo la disminución de la población bovina a múltiples factores como la carencia de pastos adecuados para la crianza bovina, a un inadecuado manejo de los animales que los predispone a múltiples problemas sanitarios (mastitis, partos distócicos, metritis, piometras, etc.), la renuencia del ganadero por seguir con sus métodos tradicionales de crianza y al “paternalismo” de las instituciones del estado que han llevado a un retraso de la ganadería de la zona; además de contar con poca información de los problemas sanitarios, en los cuales puede estar involucrado el virus herpes bovino tipo 1 (VHB-1), agente causal de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB), por no contar con programas de vacunación en la zona, ni de un adecuado control sanitario del ganado, siendo los problemas más frecuentes los de tipo respiratorio, mastitis, baja tasa de preñez, abortos y muertes neonatales.

La RIB es una enfermedad de origen viral, pertenece a la lista B de la Organización Mundial de Salud Animal (OIE, 2004); es causada por el VHB-1, en el cual su cuadro clínico, curso y trascendencia varía dependiendo del momento de la infección. Es una enfermedad que se encuentra ampliamente distribuida en el mundo, provocando pérdidas económicas a los ganaderos por afectar el tracto respiratorio (Zanabria *et al.* 2000) y reproductivo del ganado bovino; además de formar parte del Complejo respiratorio bovino (CRB) que se manifiesta en animales de centros de engorde y en terneros de establos lecheros (Rivera *et al.* 1994). El bovino de cualquier raza y edad es susceptible al virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina (vRIB), siendo también el principal reservorio de este virus. (Rosadio *et al.* 1993).

Con respecto al RIB en la región de la sierra del Perú, se han realizado pocos estudios; pero, Zacarías E, (2002) determinó un $67.59 \pm 4.2\%$ de seroprevalencia en el ganado bovino de pequeños criadores de la provincia de

Parinacochas; y Stahl *et al.* (2002) reportó en bovinos lecheros del Valle del Mantaro un 51% (27/60) de seroprevalencia en muestras de leche. También se ha determinado su presencia en crianzas de forma mixta con los bovinos, como son ovinos (33%) y camélidos sudamericanos: alpacas y llamas (Manchego *et al.*, 1998). Además, Rosadio *et al.* (1993) reportó la presencia de anticuerpos contra el VHB-1 en bovinos lecheros (22.6%) y de carne (36.5%), ovejas, cabras y camélidos sudamericanos: alpacas y llamas; de comunidades rurales del Perú.

Se ha demostrado que la RIB es causante de morbilidad y mortalidad en neonatos de rumiantes y que los cuadros más severos de neumonías están asociados a infecciones virales mixtas, y exacerbadas con infecciones bacterianas secundarias, por lo que se postula que este virus puede estar presente, causando problemas infecciosos de tipo respiratorio y/o reproductivo en los bovinos de la provincia de San Pablo, departamento de Cajamarca.

Considerando la importancia sanitaria del vRIB y debido a que no se cuenta con datos suficientes de seroprevalencia en bovinos de valles interandinos del norte del país, el presente estudio se planteó conocer la seroprevalencia del VHB-1 en bovinos de crianza extensiva en tres distritos de la provincia de San Pablo, Departamento de Cajamarca, por contar estos con la mayor población bovina productiva de la mencionada provincia.

2. REVISIÓN DE LITERATURA

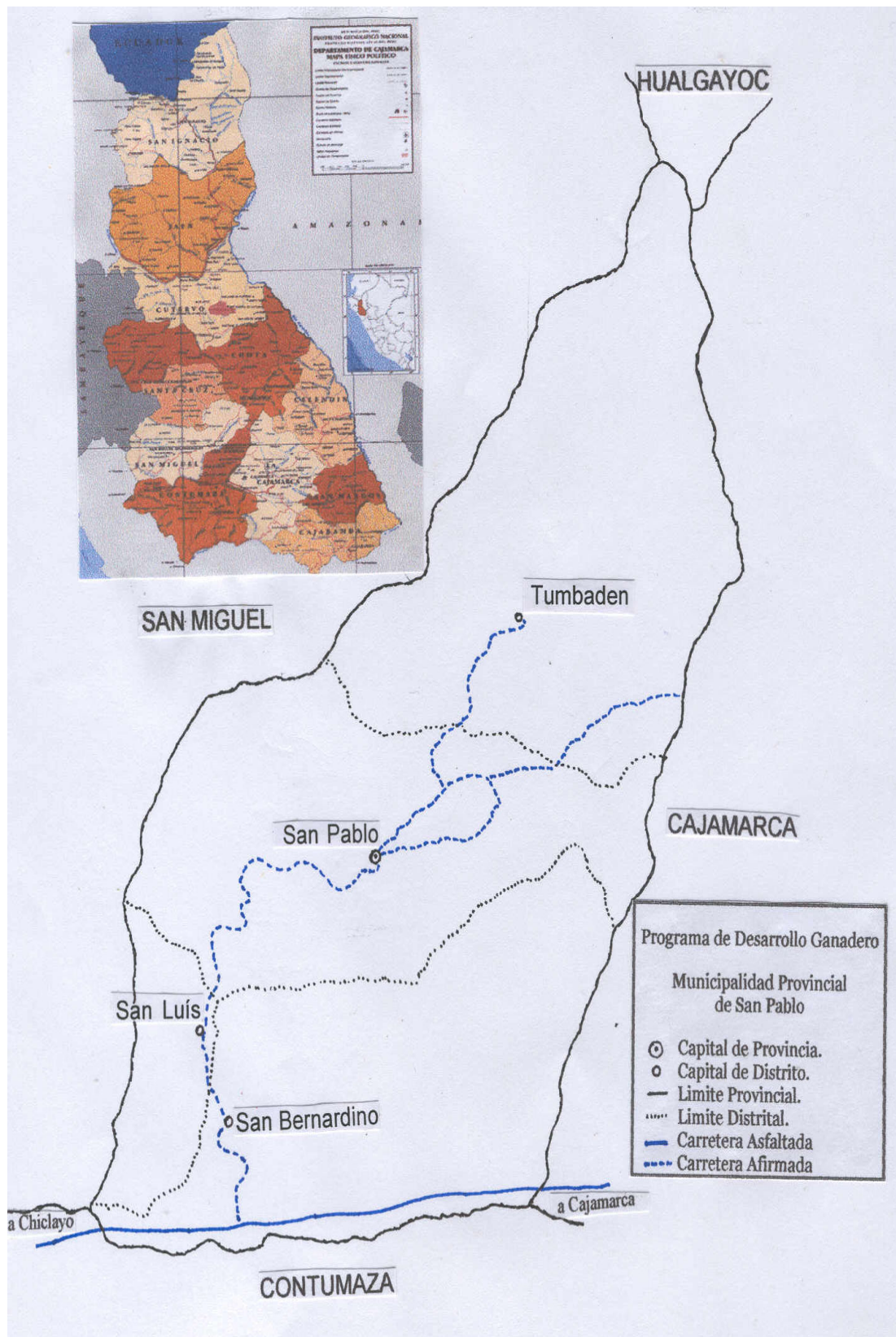
En el Perú la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (RIB) esta muy relacionada al Complejo Respiratorio Bovino (CRB) que afecta principalmente a animales de centros de engorde y en ganado lechero de crianza intensiva. En el 2000, Zanabria *et al.* demostró la presencia del VHB-1, conjuntamente con otros virus del CRB, en ganado de engorde con signos neumónicos. Sánchez G. (2002) reportó la presencia del vRIB ($36 \pm 0.47\%$) en ganado lechero del Valle de Lima criado intensivamente.

Se cuenta con poca información de su presencia en ganado bovino criado extensivamente en valles interandinos del Perú. Zacarías E, (2002) determinó un $67.59 \pm 4.2\%$ de seroprevalencia en el ganado bovino de pequeños criadores de la provincia de Parinacochas; y Stahl *et al.* (2002) reportó en bovinos lecheros del Valle del Mantaro un 51% (27/60) de seroprevalencia en muestras de leche.

2.1. PERFIL PECUARIO DE LA PROVINCIA DE SAN PABLO

La provincia de San Pablo (Figura N° 1) esta ubicada al noroeste de la provincia de Cajamarca, departamento de Cajamarca; con un área de 672 Km², tiene 4 distritos: San Pablo (2365 m.s.n.m.), Tumbaden (3080 m.s.n.m.), San Bernardino (1350 m.s.n.m.) y San Luís (1375 m.s.n.m.); donde existen aproximadamente 12620 cabezas de ganado bovino, con un peso promedio en pie de 200 Kg, contando principalmente con las razas Criolla, Holstein y Brown Swiss. Se ha determinado que 2560 bovinos están en continuo ordeño, con un rendimiento promedio de 5 l/vaca/día; siendo el distrito de San Pablo el de mayor producción a diferencia del distrito de San Luís que cuenta con extensas áreas desérticas y escasas fuentes de agua (PRODEGAN, 2003).

Figura N° 1: Mapa de la Provincia de San Pablo, Departamento de Cajamarca.



Fuente: PRODEGAN- Municipalidad Provincial de San Pablo 2004

2.2. ETIOLOGÍA DE LA RINOTRAQUEITIS INFECCIOSA BOVINA

El Virus Herpes Bovino tipo 1 (VHB-1) es miembro de la familia *Herpesviridae*, sub familia *Alphaherpesvirinae*, genero *Varicellovirus*. El VHB-1 es comúnmente referido como el virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (vRIB) por su habilidad de causar infecciones respiratorias y rinitis; además de que también puede causar conjuntivitis, infecciones genitales y sistémicas que resultan en muertes fetales y abortos; además de ser uno de los agentes del Complejo respiratorio bovino y de predisponer a infecciones bacterianas secundarias (Raggio, 1999).

El VHB-1 comparte características de los alfa herpesvirus como son poseer genes homólogos, rango variable de hospederos, ciclo reproductivo relativamente corto, control temporal de expresión de genes, propiedades citolíticas en cultivos celulares y la capacidad de establecer latencia (Raggio, 1999).

2.2.1. Estructura del Virus: Morfología y genoma

El VHB-1 tiene una nucleocápside icosaédrica compleja con un diámetro de 150 a 200 nm, su material genético esta conformado por una doble cadena lineal de ácido desoxirribonucleico (ADN), posee aproximadamente de 135.000 a 140.000 pares de bases (pb). Alrededor del 10% del ADN viral transporta una «cola» de ADN celular, lo que indicaría que el ADN del VHB-1 puede recombinarse frecuentemente con el ADN de la célula (Pidone *et al.*, 1999).

El genoma del VHB-1 codifica varias proteínas, estructurales y no estructurales, que son expresadas sobre la envoltura viral y sobre la membrana de las células infectadas (Franco *et al.*, 2002) y entre las proteínas estructurales al menos 11 son glicoproteínas: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM, y gN presentes en la envoltura viral formando proyecciones y juegan un rol importante en las interacciones virus-célula, como adherencia, penetración, difusión célula-célula y salida. Las glicoproteínas además interactúan con el

sistema inmune, como unión a componentes del complemento o inmunoglobulinas (Okazaki *et al.*, 2005).

Estas interacciones iniciales son primariamente mediadas por las principales glicoproteínas virales: gB, gC y gD. La gB es responsable de la adsorción viral y fusión celular; de interferir con proteínas celulares responsables de efectos citopáticos (ECP) e inducir anticuerpos neutralizantes (Li Y., 1996, Pidone *et al.*, 1999). La gC es considerada como la principal proteína implicada en la unión e ingreso del virus a través de receptores similares a la heparina sobre la superficie de las células blanco (Babiuk *et al.*, 1996, Pidone *et al.*, 1999) y la gD es la glicoproteína involucrada en la neutralización, es la responsable de la penetración del virus en la célula blanco y también se le atribuye participación en la adsorción viral y la fusión celular. (Li Y., 1996, Babiuk *et al.*, 1996; Pidone *et al.*, 1999) Hanon *et al.* (1999) menciona que induciría a la apoptosis de células infectadas.

2.2.1.1. Genotipo del VHB-1

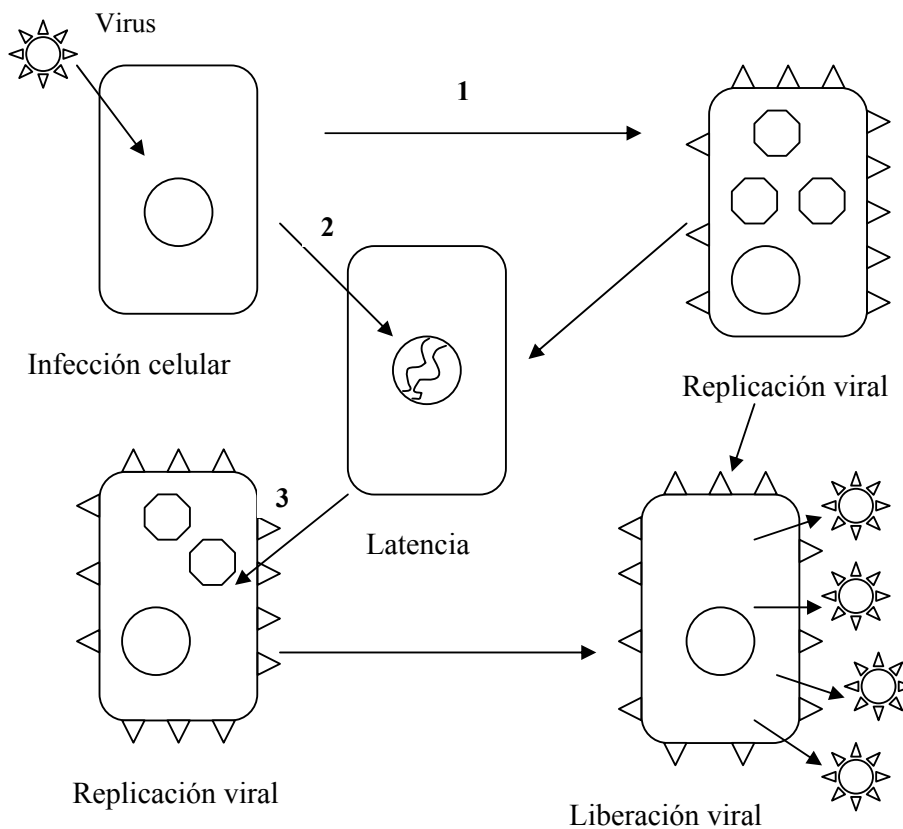
La genética molecular ha permitido la identificación de las variantes del ADN del VHB-1 determinándose genotipos distintos que se correlacionan con cada uno de los sistemas que afectan; así tenemos: un genotipo respiratorio, un genotipo genital, y un genotipo encefalítico, designados como VHB-1.1, VHB-1.2, y VHB-1.3, respectivamente. El VHB-1.3 se ha denominado recientemente VHB-5 (Rebhun, 1995). Las diferencias antigénicas entre las cepas víricas pueden justificar los diferentes patrones de comportamiento epidemiológico y patológico de estos herpesvirus (Radostis *et al.*, 2002)

2.2.1.2. Replicación Viral

Como en todos los virus herpes la replicación del VHB-1 es muy compleja (Figura N° 2). El VHB-1 se replica en células epiteliales del tracto respiratorio y reproductivo y posteriormente infecta monocitos, macrófagos circulantes y linfocitos. El VHB-1 se adhiere a la membrana celular a través de

las glicoproteínas C y/o B, la interacción de las glicoproteínas y los receptores celulares activan la fusión de la envoltura viral con la membrana celular para la penetración de la nucleocápside en el citoplasma, la cual llega a la membrana nuclear liberando su molécula lineal de ADN viral dentro del núcleo a través de los poros de la membrana nuclear, donde se realiza la transcripción de ARN mensajeros para la síntesis proteica, replicación del ADN viral para la nueva progenie del virus, y el ensamblaje final de nuevas partículas víricas. (Li Y., 1996)

Figura Nº 2: Replicación y establecimiento del estado de Latencia de los Herpesvirus: (1) La replicación lleva a la expresión de los antígenos virales sobre la superficie de la célula infectada mientras se forma una nueva generación de virus. (2) Durante la latencia, no hay expresión de antígenos hacia el sistema inmune. (3) La reactivación de la replicación genera nuevamente partículas virales que serán excretadas y transmitidas a hospederos susceptibles.

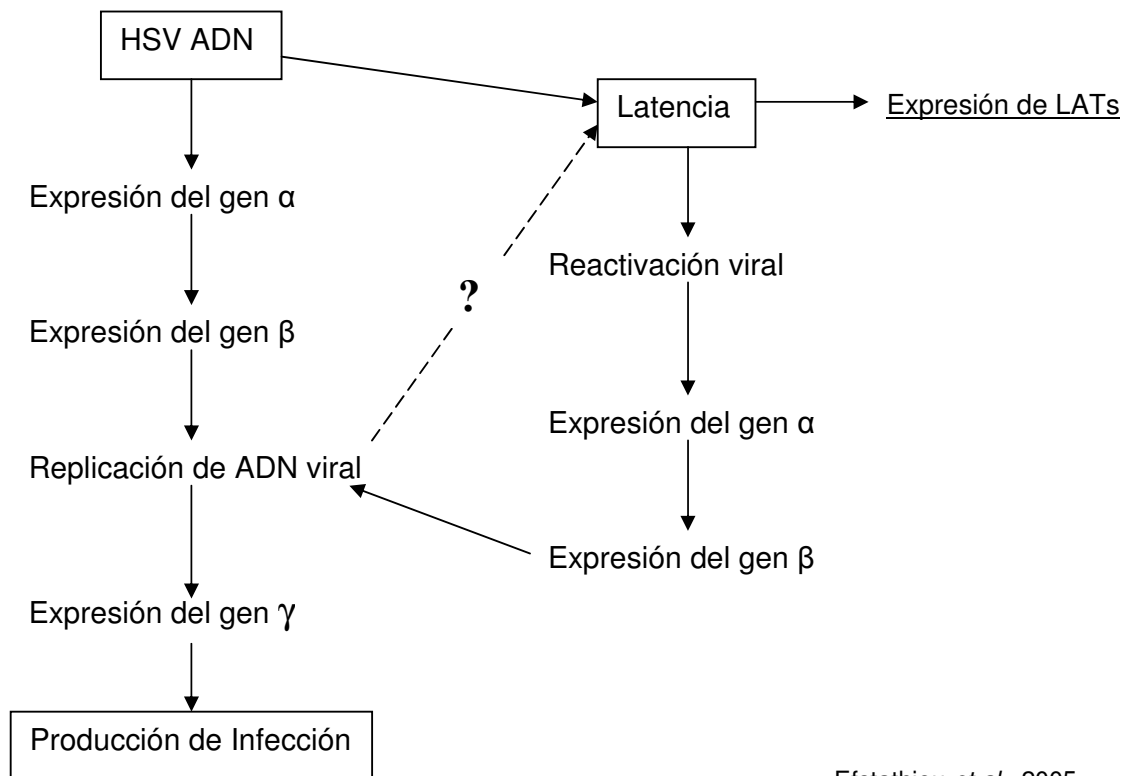


Engels M. *et al.* 1996

2.2.1.3. Latencia

La latencia es una característica de la familia *Herpesviridae*, es la propiedad que permite a los herpesvirus sobrevivir en estado “inactivo” en ciertos lugares del cuerpo del animal infectado (Efstathiou *et al.*, 2005); al ingresar el VHB-1 al organismo se multiplica en el sitio de infección y se desplaza a través de prolongaciones nerviosas hacia los ganglios trigémino y/o sacro, en donde permanece en un estado latente (Pidone *et al.*, 1999, Radostis *et al.*, 2002, Wentink *et al.* 1993), además de tonsilas, y mucosa nasal .(Engels *et al.*, 1996) es decir que el sitio de la infección primaria determina la latencia en el ganglio sensorio local y que durante la reactivación se eliminan del tejido inicialmente infectado. (Van Oirschot 1995).

Figura N° 3: Expresión de las transcripciones asociadas a la latencia (LATs) en los Herpesvirus. La falla al iniciar la expresión temprana del gen (IE) del virus resulta en el establecimiento de Latencia y de la expresión de LATs, que bajo estímulos exógenos nuevamente desencadenan la expresión del virus



Efstathiou *et al.*, 2005

Para el caso de los herpesvirus (Figura N° 3) se acepta que (a) el estado de latencia es una consecuencia de una falla al iniciar la expresión temprana del gen (IE) del virus; (b) durante el estado de latencia, el genoma del virus existe como una molécula no replicativa en forma extracromosomal; (c) la transcripción durante el estado de latencia se restringe a una sola región del genoma que codifica las transcripciones asociadas a la latencia (LATs); (d) la reactivación es una consecuencia de una respuesta a las señales celulares que dan como resultado en la activación de la expresión y del inicio del ciclo productivo del gen viral (Efstathiou *et al.*, 2005).

La reactivación del virus puede ocurrir o ser inducida por estímulos naturales o artificiales, como puede ser: parto, transporte (Thiry *et al.* 1987), tratamientos inmunosupresores con corticoides (Radostis *et al.*, 2002), superinfección con otros virus (Parainfluenza bovina tipo 3) o microorganismos (*Dictyocaulus viviparus*), (Wentink *et al.*1993) irradiación ultravioleta, tratamiento con ciclofosfamida, etc., (Pidone *et al.*, 1999).

El virus reactivado es transportado intra-axonalmente de regreso a la sitio de la infección inicial donde esta disponible para la transmisión a otros animales susceptibles (Engels *et al.*, 1996). Generalmente, no se presentan signos clínicos durante la reexcreción del virus (Pidone *et al.*, 1999).

2.2.2. Patogénesis

2.2.2.1. Modo de transmisión

El VHB-1 se transmite por contacto directo de un animal infectado a otro susceptible, a través de tos, secreciones nasales, oculares, genitales, semen (monta natural e inseminación artificial), además de los líquidos y tejidos fetales (Radostis *et al.*, 2002); o en forma indirecta por personas o equipos; e incluso durante la transferencia de embriones (Wentink *et al.*1993, Pidone *et al.*, 1999).

El VHB-1 ha sido detectado en el aire exhalado por animales infectados experimentalmente y ha sido demostrado que sobrevive lo

suficiente en la atmósfera para que la transmisión aerógena ocurra; aunque la transmisión a largas distancias es aún materia de debate (Wentink *et al.* 1993). Estudios realizados por Mars M. *et al.* (2000) muestran que una distancia de 4.4 m disminuye el riesgo de transmisión de un animal diseminador del virus a uno susceptible.

Una vez en el organismo, el virus se replica en el sitio de inoculación para luego diseminarse por medio de la sangre, el sistema nervioso o a través de puentes intercelulares y así alcanzar los órganos blancos (Pidone *et al.*, 1999).

La propagación por aerosol es la forma de transmisión del proceso respiratorio, mientras que la transmisión venérea es la forma de transmisión en los procesos genitales. (Radostis *et al.*, 2002)

2.2.2.2. Entrada y diseminación viral

Las vías de ingreso del VHB-1 son la cavidad nasal, la orofaringe, ojos y tracto genital. La primera replicación viral ocurre en las células epiteliales infectadas para posteriormente afectar el ganglio sensorio local, y al menos tres formas de difusión deben ser consideradas:

2.2.2.2.1. Infección restringida a áreas locales.

Pueden ocurrir infecciones del trato respiratorio superior (RIB) o del tracto genital como la vulvovaginitis pustular infecciosa (VPI) y la balanopostitis pustular infecciosa (BPI). Los síntomas de la enfermedad pueden ser principalmente atribuidos a los daños celulares locales y por consiguiente a una excreción de altos títulos virales. Debido a que la respuesta inmune es eficiente, estas infecciones son usualmente autolimitantes y la recuperación del animal es dentro de 1 a 2 semanas. Las lesiones locales pueden facilitar las infecciones bacterianas secundarias, que pueden causar un severo daño (Engels *et al.*, 1996; Pidone *et al.*, 1999).

2.2.2.2. Difusión sistémica por viremia.

Las características virales del VHB-1 de infectar monocitos, macrófagos circulantes y linfocitos, para su replicación y de usarlos como vehículos; además de afectar a otras células blanco (neuronas, células epiteliales) del hospedero son las responsables de permitir el ingreso a varios tejidos y órganos causando una amplia variedad de enfermedades, como por ejemplo enteritis y abortos. (Engels et al., 1996, Pidone *et al.*, 1999).

2.2.2.3. Difusión neuronal.

Durante la replicación inicial en las células epiteliales, el virus puede ingresar por los axones de las células neuronales locales, y a través de estos alcanzar los cuerpos neuronales del ganglio local (trigémico o sacro) donde el virus se establece en estado de latencia (Engels et al., 1996, Pidone *et al.*, 1999).

2.2.3. Cuadro Clínico.

El VHB-1, dependiendo del lugar de infección inicial, puede originar 3 diferentes cuadros clínicos:

2.2.3.1. Enfermedad respiratoria – Aborto.

La RIB es una enfermedad contagiosa y aguda de los bovinos caracterizada por fiebre (40.5 °C a 42 °C), depresión general, disminución en la producción láctea, pérdida de apetito y peso. Se observa dificultad en la respiración y una descarga nasal profusa, clara y acuosa, que mientras progresa la infección, se convierte en una descarga amarillenta y pegajosa. Algunos animales con RIB desarrollan también una conjuntivitis uni o bilateral. (Richey E. 1994).

El virus destruye el epitelio del tracto superior lo que, sumado a la inmunosupresión que provoca en el organismo, favorece el asentamiento de

infecciones bacterianas secundarias. (Radostis *et al.*, 2002). Entre otros factores, el VHB-1 inhibe la migración de polimorfonucleares, neutrófilos, la citotoxicidad mediada por células y la respuesta mitótica de los linfocitos sanguíneos periféricos, como así también algunas actividades funcionales del macrófago alveolar. (Pidone *et al.*, 1999).

Cuando existen vacas preñadas, la enfermedad puede inducir a muerte fetal y abortos. Aunque puede existir mortalidad de los fetos en cualquier fase de la gestación, la mayoría de los abortos aparecen en el segundo o en el tercer trimestre de preñez. La infección fetal directa o el estrés y al fiebre elevada pueden inducir al aborto (Rebhun, 1995)

2.2.3.2. Enfermedad genital.

Un segundo síndrome causado por VHB- 1 es la vulvovaginitis pustular infecciosa (VPI) en las hembras que se caracteriza, por una vulva hiperémica y edematosa en donde se observan pequeñas pústulas diseminadas sobre la superficie de la mucosa, acompañadas a veces con una descarga vaginal mucopurulenta, debido a que la invasión bacteriana secundaria es una secuela frecuente. La fase aguda de la enfermedad dura 2-4 días y las lesiones desaparecen 10-14 días después. La sintomatología clínica de la balanopostitis pustular infecciosa (BPI) en los toros incluye también el área genital en la forma de inflamación del glande del pene y la mucosa del prepucio. (Radostis *et al.*, 2002; Pidone *et al.*, 1999).

2.2.3.3. Enfermedad nerviosa

En el caso de las meningoencefalitis, el virus llega al cerebro a través de las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino o bien puede hacerlo a través de los bulbos olfatorios y/o de las meninges a partir del hueso etmoides, provocando una encefalitis no purulenta. Los signos neurológicos se caracterizan por incoordinación, temblor muscular, ceguera y eventualmente muerte. (Pidone *et al.*, 1999; Radostis *et al.*, 2002).

2.2.4. Inmunología.

La inmunidad frente a los herpesvirus es compleja y consiste en múltiples interrelaciones entre la inmunidad humoral y la celular. También, puede ser dividida en repuestas inmunes específicas, como la mediada por células T y B, y respuestas no específicas donde se involucran los polimorfonucleares (PMN), macrófagos, células asesinas naturales, interferones, complemento y otros factores que limitan la infección a las células por el VHB-1 (Babiuk *et al.*, 1996, Pidone *et al.*, 1999)

Una vez que el VHB-1 ha ingresado al organismo y ha infectado a las células, la expresión de sus antígenos de superficie se dará entre las 3 a 4 horas post infección (p.i.), el ensamblaje viral de 6 a 7 horas p.i., y la salida de la progenie viral media a una hora posterior al ensamblaje; desencadenando inicialmente la respuesta inmune de tipo no específica; es decir, que las células infectadas inducen la aparición de citocinas por parte de los macrófagos y de los interferones α/β , alcanzando niveles altos de 36 a 72 horas p.i. en sangre y secreciones nasales, permaneciendo así hasta que la replicación viral cese. (Babiuk *et al.*, 1996).

Los interferones y otros cambios celulares, como resultado de la infección viral, inducen la movilización de leucocitos y el reclutamiento de varias células efectoras como macrófagos, PMN y células asesinas naturales al sitio de la infección. Todas estas células inducen a una ola temprana de citocinas para el inicio de la respuesta inflamatoria. Entre las 24 a 48 horas p.i. la infiltración masiva de PMN dentro de los pulmones, ocurre como resultado de la generación de citocinas pro inflamatorias por los macrófagos alveolares y células epiteliales, que inducen la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) sobre el epitelio vascular que promueven la adherencia de leucocitos. Con el incremento de la permeabilidad vascular las células migran al lugar de la infección y liberan especies reactivas de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico y enzimas, que en colaboración

con otras defensas específicas e inespecíficas equilibran la eliminación del virus (Babiuk *et al.*, 1996).

El interferón α influye en la movilización de linfocitos con selectiva disminución de células CD8+ de la sangre, y la afluencia de estas células hacia los pulmones puede estar involucrada en la producción tardía de citocinas que desencadenan macrófagos para la eliminación de células infectadas por el VHB-1 y en la citotoxicidad de células infectadas por parte de células CD8+ (Babiuk *et al.*, 1996).

Winkler *et al.* (1999) reportaron que el VHB-1 lleva a la infección de células CD4+ pero no de CD8+; llevando directa o indirectamente, a un incremento en la apoptosis de células CD4+. Además, el estrés producido por la infección produciría altos niveles de corticosteroides, que conjuntamente con la apoptosis de linfocitos producirían la inmunosupresión.

Para eliminar las células infectadas, los macrófagos y las células asesinas naturales producen citocinas que influyen en el desarrollo de la respuesta inmune específica activando la respuesta de las células T e indirectamente la de las células B. Babiuk *et al.* (1996) postulan que el microambiente local durante el contacto inicial del antígeno del VHB-1 con citocinas producidas por células no específicas inflamatorias responde al balance o primera respuesta de Th 1 o Th 2. Además, se observa que el CMH tipo II expresa antígenos del VHB-1, sobre los macrófagos pulmonares, incrementándose durante la infección viral. Sin embargo, una vez activado, el Th 1 responde produciendo un repertorio de citocinas tardías (IL-2, IL-12, interferón γ) las cuales conducen una respuesta inmune mediada por células; y el Th 2 produce un repertorio diferente de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10) encargadas de la respuesta inmune a través de anticuerpos. Esta respuesta inmune mediada por células, caracterizada por la proliferación de linfocitos, la directa citotoxicidad y la producción de citocinas, es detectada alrededor del día 5 p.i. alcanzando los valores altos a partir del día 7 a 10 p.i.

Se considera que la inmunidad mediada por células es mucho más importante en la recuperación de la infección primaria, y que los anticuerpos juegan un mejor rol previniendo la infección y durante la reactivación viral, ya que los anticuerpos no previenen la propagación del virus de célula a célula debido que el virus evade la respuesta inmune transportándose a través de puentes intercelulares o intra axonalmente, siendo su detección sólo cuando el proceso de recuperación ya esta en curso (Babiuk *et al.*, 1996, Pidone *et al.*, 1999).

2.2.5. Diagnóstico

El diagnóstico del RIB se realiza en base a los signos clínicos, lesiones patológicas y epidemiológicas, pero el diagnóstico definitivo sólo se realiza a través de las pruebas de laboratorio.

2.2.5.1. Aislamiento viral.

El aislamiento viral es muy sensible y específico pero demora varios días o semanas. Esta prueba se realiza en cultivos celulares, que pueden ser de células de riñón, pulmón, cornete nasal bovino o de células de testículo de fetos bovinos; que pueden ser inoculados con muestras de exudados nasales, oculares, genitales ó suspensiones de membranas mucosas del tracto respiratorio, tonsilas, pulmón, nódulos linfáticos bronquiales. Identificándose luego al agente por medio de otras pruebas inmunológicas: pruebas inmunohistoquímicas o inmunoperoxidasa empleando anticuerpos monoclonales o policlonales (OIE, 2004; Rivera, 1993).

2.2.5.2. Detección de Antígeno viral

La ventaja de esta prueba es la de ser rápida y de estar disponible en la mayoría de laboratorios. Consiste en la detección del antígeno viral a partir de muestras frescas de fluidos nasales, oculares o genitales a través de anticuerpos monoclonales o policlonales, mediante técnicas como la inmunofluorescencia o la inmunoperoxidasa, este ultimo útil también en muestras fijadas en formol (OIE, 2004; Rivera, 1993).

2.2.5.3. Detección de ácido nucleico viral.

Se basa en la detección del ADN viral en las muestras clínicas. Incluye las pruebas de Hibridación del ADN y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que comparado con el aislamiento del virus, el PCR tiene las ventajas de ser altamente específico, sensible y rápido, con resultados de muestras de campo en 12 horas y es factible a partir de muestras de exudado nasal, semen y otros órganos internos (Duarte et al., 2002); además de detectar el ADN en el ganglio sensorial latentemente infectado. Actualmente, el estudio del ADN viral mediante pruebas de endonucleasa de restricción permite diferenciar entre cepas de campo y cepas vacunales. (OIE, 2004; Radostis *et al.*, 2002).

2.2.5.4. Detección de Anticuerpos

Son pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos o en la titulación de estos, y las más usadas son la neutralización viral y la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).

2.2.5.4.1. Neutralización viral

Es la prueba más comúnmente utilizada para la detección de anticuerpos específicos a VHB-1, se fundamenta en la capacidad que tienen los anticuerpos en neutralizar la citopatogenicidad del virus sobre el cultivo celular susceptible (OIE, 2004), es altamente específica pero menos sensible en comparación a ELISA (Tyzard, 1996). La presencia de anticuerpos neutralizantes se demuestra si el cultivo de células no muestra efecto citopático, mientras que las células del cultivo control desarrollan efectos citopáticos. Tal vez su principal desventaja es la de demorar de 3 a más días, requerir de personal calificado, de un adecuado sistema de cultivo celular, y por lo tanto ser costosa (Huaman 2000; Radostis *et al.*, 2002).

2.2.5.4.2. Prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA)

Es una técnica que ha reemplazado rápidamente a las demás pruebas serológicas, debido a que prescinde del uso de cultivo celular y que ha demostrado ser sensible, específica, rápida y económica (Pidone *et al.*, 1999). Se ha informado del estudio de muchas variantes de esta técnica, siendo la mas usada la prueba de ELISA indirecta que determina la presencia de anticuerpos contra el virus en el suero, leche u otro fluido mediante el uso de una anti-inmunoglobulina G dirigida contra la Ig G bovina marcada con una enzima como la peroxidasa que se une al complejo antígeno-anticuerpo (SVANOVIR™,2004).

2.2.6. Prevención y Control

Entre las principales consideraciones que se deben de tener para el control del RIB que los animales infectados transportan al virus de por vida, ya que el VHB-1 permanece integrado por un período indefinido en células preferenciales. Es necesario definir la decisión de controlar la enfermedad clínica o eliminar la infección (Pidone *et al.*, 1999).

2.2.6.1. Medidas Sanitarias

Se basa en las medidas sanitarias elementales por parte del ganadero, como las de no introducir en la explotación animales seropositivos, no sacar y volver a meter animales sin previa comprobación de que son seronegativos, no prestar animales, no compartir pasturas, aplicar estado de cuarentena de 2 a 3 semanas a los animales recién ingresados, etc. En cuanto a las medidas de manejo es muy importante separar los animales en producción de los animales de reposición con el fin de evitar el contagio (Sánchez J., 1999; OIE, 2004).

2.2.6.2. Vacunación

Las vacunas previenen el desarrollo de muestras clínicas severas y reducen la transmisión a otro animal susceptible al VHB-1 después de la infección, pero generalmente, no previenen la infección (OIE). Se debe considerar que los anticuerpos resultantes de las vacunas convencionales, a diferencia de las vacunas marcadas, no permiten la utilización de análisis

serológicos que diferencien cepas vacunales de cepas de campo en los programas de control y erradicación. (Pidone *et al.*, 1999; Radostis *et al.*, 2002). Entre las diferentes vacunas usadas contra el VHB-1, podemos mencionar:

2.2.6.2.1. Vacunas convencionales.

Se basan en la eficacia de la inmunización activa después de la exposición natural, y se emplean vacunas a virus vivos modificados y vacunas a virus inactivados.

a) Vacunas a virus vivos modificados.

Se usan tanto vía parenteral como nasal, induciendo una respuesta inmunitaria rápida, local y de relativa larga duración. En casos de vacas gestantes la vía parenteral no debe ser usada porque induce al aborto (Radostis *et al.*, 2002).

b) Vacunas a virus inactivados.

Estas no inducen abortos, inmunosupresión o latencia aunque no previene la fase de latencia de las cepas de campo, y recién se alcanza niveles adecuados de protección, de 7 a 10 días, a partir de la segunda dosis que se administra a los 10 a 14 días de la primera. (Radostis *et al.*, 2002).

2.2.6.2.2. Vacunas marcadas

Se basan en la mutación por delección de una o más proteínas víricas; las más usadas son por la mutación de la gE y de la sub unidad de la gD; lo que permite al sistema inmune la síntesis de determinados anticuerpos vacunales y que a través de pruebas diagnósticas permite detectar animales vacunados de animales infectados por virus de campo. Ambos tipos de vacunas han demostrado la reducción de la severidad de signos clínicos y de la reexcreción del virus. Una de sus desventajas es el problema concerniente al establecimiento de latencia por la vacuna o el virus de campo que no ha sido

resuelto, pero se vienen empleando en programas de erradicación de la enfermedad (SCAHAW, 2000).

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Lugar de estudio.

El trabajo se realizó durante los meses de Octubre y Noviembre del 2004. Las muestras fueron recolectadas al azar de los caserios de los distritos de San Pablo, Tumbaden y San Bernardino de la provincia de San Pablo, departamento de Cajamarca. Los caserios muestreados en San Pablo (Anexo N° 1) fueron: Ingenio, Rejo de Callancas, Rejo de Unanca, Callancas, La Chonta, Iglesiapampa, Yaminchad, La Pampa, Santa Rosa de Unanca - Palo blanco, El Chorro, Lalaquish Bajo, Hierbabuena, San Ignacio; en Tumbaden (Anexo N° 2): Cercado Tumbaden, El Suro, El Suro Bajo, Chacapampa, El Choro; en San Bernardino (Anexo N° 3): Maquimaqui, Chonta Baja, Yuragalpa y Maraypampa.

3.2. Materiales

3.2.1. Animales

Se muestrearon 480 bovinos; de las razas Criolla, Holstein, Brown Swiss y Jersey; de los distritos de San Pablo, Tumbaden y San Bernardino de la provincia de San Pablo del departamento de Cajamarca (Cuadro N° 1). Los bovinos son criados, principalmente, en forma extensiva por pequeños ganaderos, en parcelas de pastos o despojos de cosechas con la ayuda de estacas. Se emplea el ordeño manual; la inseminación, en su mayoría, es por monta natural y no se aplica vacunación contra el VHB-1.

3.2.2. Muestras

Las muestras recolectadas fueron los sueros sanguíneos de bovinos seleccionados al azar.

3.2.3. Equipos y materiales.

Se empleó una cabina de flujo laminar Tipo II (Steril gardhood, USA), Congeladora de -20 °C, Vortex mixer (Stuart scientific, USA), estufa a 37 °C de CO₂ (Memmert, Alemania), microscopio invertido (Leite wetzlar, Alemania), micropipetas simples y multicanales, frascos de cultivo descartables de 75 cm² y 25 cm², pipetas serológicas, portapipetas, tips o puntas, frascos de 100, 250 y 500 ml, microplacas de 96 pocillos para cultivos celulares, micropipetas multicanales, y recipientes para descarte.

3.2.4. Reactivos

Se utilizaron: medio de cultivo Eagle Minimal Esencial Medium (MEM) y Leibovitz (L-15), Caldo triptosa al 2.95 %, antibióticos, antimicóticos (penicilina, estreptomycin, fungizona) y suero fetal bovino (SIGMA, USA), Tripsina Versene, agua tridestilada, suero fisiológico, sueros positivo y negativo de referencia.

3.2.5. Cultivos celulares

Se utilizó cultivo secundario de células de cornete nasal de feto bovino (CNB) libres del virus de la diarrea viral bovina (vDVB) como sistema indicador de la prueba de neutralización viral.

3.2.6. Cepa del VHB -1

Se utilizó como antígeno la Cepa Cooper del Virus Herpes Bovino - 1 (Ames - USA), con título de 10^{-5} DI₅₀ CC/50 μ l.

3.3. Métodos

3.3.1. Tamaño muestral

La selección de la muestra se realizó mediante el método de muestreo al azar simple, tomándose como referencia para el cálculo una prevalencia de 67.6% (Zacarias E. 2002), con un nivel de confianza de 95% y un error de 5%, mediante la siguiente fórmula (Thrusfield, 1990):

$$n = \frac{Z^2 p q}{e^2}$$

Donde:

n : es el tamaño mínimo de muestra.

Z : nivel de confianza al 95% (1.96).

p : proporción de animales infectados (67.6%).

q = 1-p : proporción de animales no infectados (32.4%).

e : precisión (5%).

Se obtuvo el valor de $n = 337$ animales como tamaño mínimo de muestra requerida.

3.3.2. Detección de anticuerpos neutralizantes contra el VHB-1

La prueba de neutralización viral fue usada para detectar los anticuerpos neutralizantes contra el virus VHB-1 en el suero de los bovinos, empleando microplacas de 96 pocillos para cultivo celular. Antes de efectuar la prueba, se descongelaron los sueros hasta temperatura de medio ambiente y fueron inactivados a 56 °C por 30 minutos en baño maria. La prueba se llevó a cabo, según el protocolo disponible en el Laboratorio de Virología, de la siguiente manera:

-Se colocó 50 μ l de diluyente (MEM con antibiótico) en toda la microplaca de 96 pocillos para cultivo celular.

-Se añadió 50 μ l de suero problema en la primera hilera de la microplaca (12 diferentes sueros).

-Se realizó diluciones dobles con una pipeta multicanal en forma seriada de 1:2 hasta 1:256, eliminandose 50 μ l de cada uno de los pocillos de la última hilera.

-Se agregó a toda la microplaca 50 μ l de una suspensión del virus conteniendo 100 $D_{50}CC/50 \mu$ l.

-En otra microplaca se realizó los controles de 100, 10 y 1 dosis del virus y de las células de CNB utilizadas.

-Se incubó por una hora a 37 °C (neutralización viral).

-Cumplida la hora en la estufa, se añadió en toda la microplaca incluido los controles, 100 μ l de una suspensión de células de CNB a una concentración de 3×10^3 e incubandose las placas en una estufa a 37 °C con 0.5% de CO_2 por 3 días, luego del cual se realizó la lectura.

Lectura

-Se realizó la lectura a los 3 días de la prueba, estableciéndose presencia o ausencia de lesiones en cada una de las diluciones de los sueros. Los títulos de los sueros serán expresados como recíprocos de la dilución más alta que neutralice completamente el efecto citopático viral. Un suero será considerado positivo a anticuerpos cuando su título sea igual o mayor a 1:2.

Análisis de datos:

La seroprevalencia fue determinada utilizando la siguiente fórmula:

Prevalencia:

$$P = \frac{\text{N}^\circ \text{ animales positivos}}{\text{N}^\circ \text{ animales muestreados}} \times 100$$

Los resultados se expresaron en porcentaje teniendo en cuenta la positividad de los sueros a la prueba serológica con su respectivo intervalo de confianza.

$$p \pm Z \sqrt{(p \cdot q) / n}$$

En donde:

p : prevalencia

q = 1-p

Z : 95 % del nivel de confianza (1.96).

n : tamaño muestral.

4. RESULTADOS

Del total de las 480 muestras procesadas sólo tres de ellas presentaron niveles de anticuerpos (Cuadro N° 1), que se consideran positivos a la prueba de neutralización viral, por presentar títulos mayores a 1:2; por ser esta la prueba estandar altamente especifica descrita por la *Office International des Epizooties* (OIE). Es decir, que sólo el $0.62 \pm 0.7\%$ (3/480) de las muestras de suero tuvieron anticuerpos contra el VHB-1. La distribución de los títulos de anticuerpos contra el VHB-1, se encuentra entre el rango de 1:32 a 1:64, pertenecientes a tres bovinos Holstein hembras; un bovino de 10 años, mostró título de 1:32 y los otros dos bovinos de 9 y 6 años presentaron títulos de 1:64 cada uno (Cuadro N° 2 y Figura N° 4).

Dichas muestras positivas corresponden a las tomadas en el caserío denominado Santa Rosa Baja, distrito de San Pablo (Cuadro N° 2), correspondientes a un solo lote de animales sin sintomatología clínica, criados en forma extensiva con pastos de la zona (Rye grass, trébol, nudillo, kikuyo y otras especies nativas), su ordeño es a mano con el ternero al lado, se práctica desde el 2004, la inseminación artificial y no han sido vacunadas contra el VHB-1.

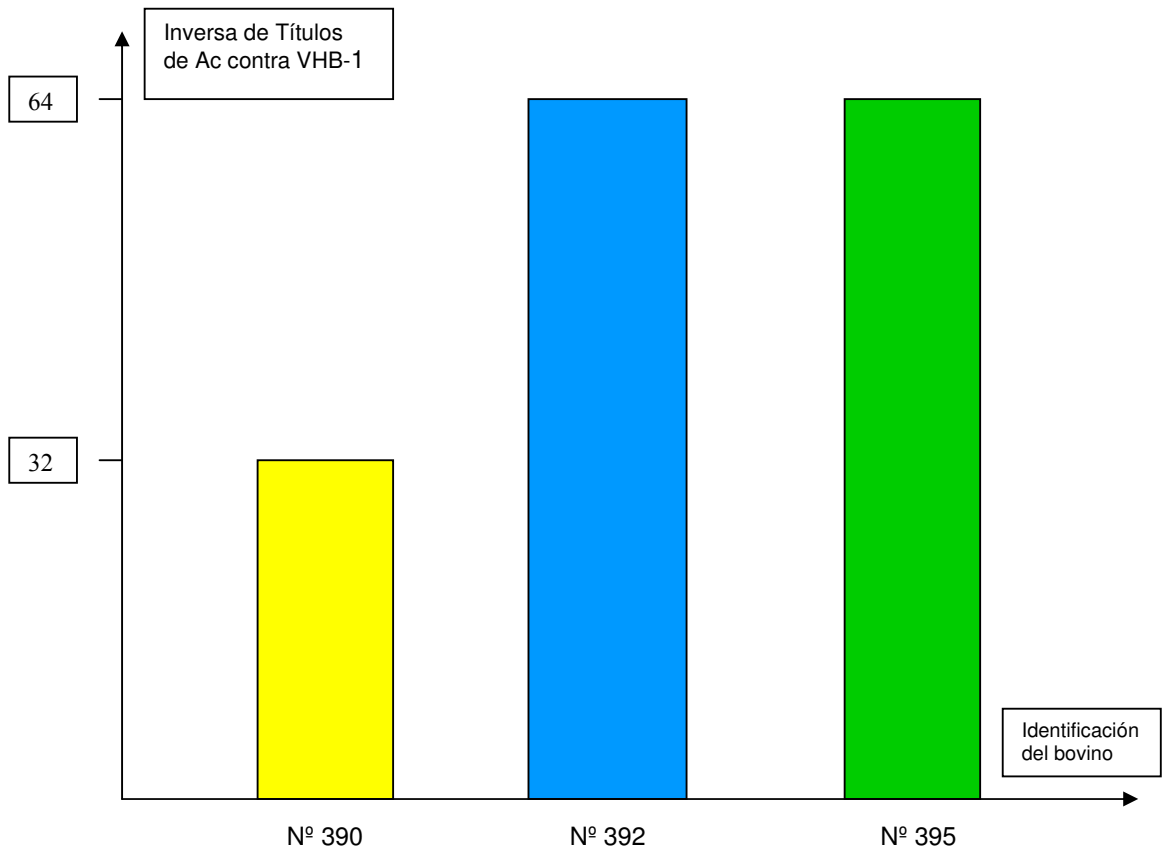
Cuadro N° 1: Población bovina muestreada en los tres distritos evaluados de la Provincia de San Pablo.

DISTRITO	N° animales muestreados	Animales con Anticuerpos contra el VHB-1	
		N°	%
San Pablo	385	3	0.79
Tumbaden	74	0	0
San Bernardino	21	0	0
TOTAL	480	3	0.62

Cuadro N° 2: Bovinos con Anticuerpos contra el VHB-1 del caserío de Santa Rosa Baja, Distrito de San Pablo.

IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA	TITULO	RAZA	SEXO	EDAD
390	1:32	Holstein	Hembra	10 Años
392	1:64	Holstein	Hembra	9 Años
395	1:64	Holstein	Hembra	6 Años

Figura N° 4: Distribución inversa de los títulos de anticuerpos contra el VHB-1 presentes en los sueros bovinos.



5. DISCUSIÓN

La seroprevalencia para el VHB-1 hallada en bovinos sin sintomatología clínica fue de $0.62 \pm 0.7\%$ (3/480), resultado que está muy por debajo de lo esperado; en comparación a lo reportado en otras partes del Perú.

En base a la información obtenida del PRODEGAN (2003), de que no se utiliza vacunación contra el vRIB en la Provincia de San Pablo, Departamento de Cajamarca, indicaría que los anticuerpos específicos contra el VHB-1, fueron inducidos por el virus de campo y no por una reacción vacunal.

Debido a que la mayoría de los ganaderos de la zona desconocen esta virosis y sus consecuencias, se esperaba encontrar un nivel de seroprevalencia semejante o aún mayor a trabajos similares reportados en la sierra del Perú, como los obtenidos por Zacarias (2002) que encontró $67.59 \pm 4.24\%$ (317/469) en bovinos criollos de crianza extensiva en la Provincia de Parinacochas, Departamento de Ayacucho, o a los de Stahl *et al.* (2002) que reportaron un 51% (27/60) de seroprevalencia en muestras de leche de bovinos del Valle del Mantaro. Además; la inseminación en la zona evaluada, mayormente, es por monta natural y la inseminación artificial desde el 2004 es realizada sólo por unos pocos ganaderos; y la realización de ferias ganaderas locales, donde no hay un adecuado control sanitario de animales, propiciaría el contagio del VHB-1 entre los bovinos de la zona.

El nivel de títulos encontrados en los bovinos, uno con 1:32 y dos con 1:64 indicaría que el virus estuvo activo en los animales evaluados, posiblemente con infecciones primarias, reinfecciones o por reactivación del virus de su estado de latencia, (Deshpande *et al.* 2002), induciendo la respuesta inmune humoral que es detectable a los 8 a 12 días p.i. (Pidone *et al.*, 1999). En relación a la edad, se encontró que los animales con presencia de anticuerpos contra el VHB-1 son mayores de 6 años, lo cual se explicaría, posiblemente, por un mayor tiempo de exposición y mayor carga de factores

estresantes, por ser considerados animales en producción. Con respecto al sexo, la presencia de anticuerpos contra el VHB-1 en bovinos hembras podría deberse a que tienen un mayor tiempo de vida en el lote de animales, debido a que los machos son destinados a la venta o autoconsumo de carne. Por último, debido a que los animales reactores son sólo de la raza Holstein no se pudo establecer relación alguna entre razas.

La diferencia con lo reportado por Zacarías E, (2002), por tratarse de ganado bovino criado en valles interandinos, podría deberse a que la transmisión y mantenimiento del VHB-1 depende de la presencia de animales infectados y diseminadores, además, de presentarse una menor tasa de contacto estrecho entre un animal de este tipo y uno susceptible por encontrarse en parcelas no colindantes, aunque la transmisión por el aire a largas distancias es aún materia de estudio (Wentink. *et al.*1993); o por realizarse un manejo a base de estacas, donde el área de pastoreo del animal se limita a la longitud de la soga que no suele ser mayor de 5 m, pero de una distancia mayor de un animal a otro, evitando tener un contacto con otros animales y por consiguiente el contagio del virus, como lo sugiere Mars M. *et al.* (2000). Además, durante el muestreo los ganaderos fueron renuentes a manifestar si los bovinos presentaban manifestación clínica de algún tipo, o si habían presentado cuadro de abortos, es probable que sólo se muestreara aquellos animales que el ganadero consideró como adecuados.

Se debe considerar; también, la propiedad del VHB-1 de infección de por vida del animal, a través del estado de latencia del virus, donde no hay producción de partículas virales y en consecuencia, no hay respuesta del sistema inmune, hasta que sea reactivado por múltiples factores inmunosupresores. Generalmente, durante la reactivación viral no se presentan signos clínicos durante la reexcreción del virus latente (Pidone *et al.*, 1999). Debido a que los niveles de anticuerpos derivados de la infección natural o de una posible vacunación tiene una duración corta que no es mayor a la de 6 a 12 meses (Rebhun, 1995), si el periodo de latencia es mayor a este tiempo, los animales podrían ser negativos a la prueba serológica. Además, el virus es

susceptible al medio externo, dependiendo de las condiciones de temperatura, luz, humedad relativa y pH del suelo (Wentink. *et al.*1993).

Los bovinos, en la zona en estudio, están predispuestos a factores de estrés como a la carencia de pastos, falta de agua, parasitosis y desnutrición, principalmente; lo que podría propiciar la reactivación viral de su estado de latencia con presentación subclínica del VHB-1 (Van Oirschot, 1995), y con eliminación viral y transmisión a los animales susceptibles; y muy probable a otros animales rumiantes domésticos de crianza mixta.

Sánchez G. (2002) reportó una seroprevalencia de $36 \pm 0.47\%$ (143/395) en bovinos lecheros de crianza intensiva del valle de Lima; y Zanabria *et al.* (2000) reportó la presencia del VHB-1 en un 75% (15/20) de bovinos con signos neumónicos de centros de engorde en Lima; lo cual sugiere que la propagación e infección del VHB-1, depende mucho del tipo de crianza del ganado, donde los animales presentan una mayor tasa de contacto, posiblemente a un animal infectado o de la presencia de una animal con reactivación del virus, que bajo los efectos inmunosupresores del estrés, ocasionado por el transporte, parto, deficiencia de manejo, tratamiento con corticoides, presencia de otros agentes infecciosos, etc. favorecen mucho a la inmunosupresión de animales susceptibles. (Thiry *et al.* 1987)

6. CONCLUSIONES

La seroprevalencia hallada del virus de la Rinotraqueítis infecciosa bovina en bovinos de crianza extensiva de tres distritos de la Provincia de San Pablo (San Pablo, Tumbaden y San Bernardino), departamento de Cajamarca es de $0.62 \pm 0.7\%$ (3/480).

El resultado $0.62 \pm 0.7\%$ (3/480) de seroprevalencia del virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina esta muy por debajo de estudios semejantes reportados en otras partes del Perú.

BIBLIOGRAFIA

1. **Babiuk, L., S. van Drunen Littel-van den Hurk; S. Tikoo. 1996.** Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet Microbiol.* 53: 31-42
2. **Deshpande, M.; T. Ambagala; N. Hegde; M. Hariharam; M. Navaratnam; S. Srikumaram. 2002.** Induccion of citotoxic T-lymphocytes specific for bovine herpesvirus-1 by DNA immunization. *Vaccine* 20: 3744-3751
3. **Duarte A., A. De La Concha; J. Burnes; G. Sánchez; A. Tewolde. 2002** Diagnóstico rápido de Rinotraqueitis Viral Bovina (BHV1) por métodos moleculares. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia/ UAT. Mexico. Vol 3 N° 3
4. **Efstathiou S.; C. Preston. 2005.** Towards an understanding of the molecular basis of herpes simplex virus latency. *Virus Research* 111: 108–119
5. **Engels M.; M. Ackermann. 1996.** Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. *Vet Microbiol.* 53: 3-15.
6. **Franco A.C.; F.R. Spilki; P.A. Esteves; M. Lima; R. Weiblen; E.F. Flores; F.A.M. Rijsewijk; P.M. Roehe. 2002.** A Brazilian glycoprotein E-negative bovine herpesvirus type 1.2a (BHV-1.2a) mutant is attenuated for cattle and induces protection against wild-typevirus challenge. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 22(4):135-140.
7. **Hanon E.; G. Keil; S. van Drunen Littel-van den Hurí; P. Griebel; A. Vanderplasschen; A. Frans; F.A.M. Rijsewijk; L. Babiuk; P. Pastoret. 1999.** Bovine Herpesvirus 1-Induced Apoptotic Cell Death: Role of Glycoprotein D. *Virology* 257, 191-197

8. **Huaman K. 2001.** Seroprevalencia del virus de la diarrea viral bovina. Tesis de Medico Veterinario. Facultad de Medicina Veterinaria, Univ. Nacional Mayor de San Marcos, Lima. 47 p.
9. **Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). 1995.** III Censo Nacional Agropecuario. Lima Perú. Resultados Definitivos: Departamento de Cajamarca. Disponible en www.inei.gob.pe/
10. **Li Y. 1996.** Structural and funcional study of bovine herpesvirus 1 glycoprotein B in the interaction with Madin Darby bovine kidney cells. Thesis to Doctor of Philosophy. Dep. Veterinary Microbiology. Univ. of Saskatchewan. Canada. 267 p.
11. **Manchego, A.; H. Rivera; R. Rosadio. 1998.** Seroprevalencia de agentes virales en rebaño mixto de una comunidad andina peruana. Rev Inv Pec IVITA (Perú) N° Extraordinario, 9 (2): 1-10
12. **Mars, M.; M. De Jong; C. Van Maanen; J. Hage; J. Van Oirschot. 2000.** Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. Veterinary Microbiology 76: 1-13
13. **OIE. 2004.** Infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis. En: Manual of standards diagnostic tests and vaccines.
14. **Okasaki K.; S. Fujii; A. Takada; H. Kida. 2005.** The amino-terminal residue of glycoprotein B is critical for neutralization of bovine herepesvirus 1. Virus Research. Art. Press. p. 7
15. **Pidone, C.; M. Galosi; M. Etcheverrigaray. 1999.** Herpesvirus Bovinos 1 y 5. Analecta Veterinaria (Argentina). 19: 40-50.
16. **Programa de Desarrollo Ganadero (PRODEGAN). 2003.** Diagnóstico Situacional de la actividad pecuaria de la Provincia de San Pablo. Municipalidad de San Pablo. Cajamarca. Bol N° 2: 5 -11

17. **Radostits, O.; C. Bay; D. Blood; K. Hinchcliff K. 2002.** Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del Ganado Bovino, Ovino, Porcino, Caprino y Equino. 9ª ed. Editorial MacGraw Hill Interamericana. Vol. II. Pags: 1390-1403.
18. **Raggio C. 1999.** The Construction and characterization of bovine herpesvirus -1 expressing cytokines. Thesis to Doctor of Philosophy. Dep. Veterinary Microbiology. Univ. of Saskatchewan. Canada. p 225
19. **Rebhun, W. 1995.** Enfermedades del ganado vacuno lechero. 3º ed. p 606. Ed Acribia. España.
20. **Richey E. 1994.** Infectious Bovine Rhinotracheitis IBR (Red Nose). Univ. of Florida. Inst. of food and agricultural sciences. VM 55
21. **Rivera H. 1993.** El Virus de la Diarrea viral bovina (BVD) Rev Pec Inv IVITA Perú. 6(1): 1-6
22. **Rivera, H.; A. Manchego; N. Sandoval; C. Morales; E. Flores. 1994.** Complejo respiratorio bovino en terneros del valle de Lima. Rev Inv Pec IVITA (Perú) 7:35-38
23. **Rosadio, R.; H. Rivera; A. Manchego. 1993.** Prevalence of neutralizing antibodies to bovine herpesvirus-1 in Peruvian livestock. Vet Rec. 132, 611- 612
24. **Sánchez J. 1999.** Rinotraqueitis infecciosa (IBR) y diarrea vírica bovina (BVD). Pautas de control y lucha. Reflexión y recomendaciones. Laboratorio Regional de Sanidad Animal. Badajoz-España Vol 4 Nº 2.
25. **Sánchez, G. 2002.** Seroprevalencia del virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina en ganado lechero del Valle de Lima. Tesis de Medico Veterinario. Facultad de Medicina Veterinaria, Univ. Nacional Mayor de San Marcos, Lima. 31 p.

26. **Sandoval N., 1992.** Seroprevalencia comparativa del Virus BHV-1 (IBR) en vacas con historia de abortos de la cuenca lechera de Lima. Tesis bachillerato. Fac Med Vet Univ. Nac. Mayor de San Marcos, Lima-Perú. p 32
27. **Scientific Committe on Animal Health and Animal Welfare (SCAHAW). 2000.** Report on Bovine Herpesvirus (BHV1) marker vaccines and the accompanying diagnostic test. European Commission.
28. **Stahl, K.; H. Rivera; I. Vagsholm; J. Moreno-Lopez. 2002.** Bulk milk testing for antibody seroprevalence to BVDV and BHV-1 in a rural region of Perú. Preventive Veterinary Medicine. 56: 193-202
29. **SVANOVIR™. 2004** Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR-Ab). Manual ELISA Test for the detection of IBR antibodies in serum and milk.
30. **Thiry, E.; J. Saliki; M. Bublöt; P. Pastoret. 1987.** Reactivation of infectious bovine rhinotracheitis virus by transport. Comp Immun Microbiol Infect Dis. 10: 59-63.
31. **Tyzard, I.R. 1999.** Inmunología Veterinaria. Quinta Edición. Editorial Mc Grall-Hill Interamericana. Mexico.p 86
32. **Trursfield, M. 1990.** Epidemiología Veterinaria. Editorial Acribia. España. p.42.
33. **Van Oirschot, J. 1995.** Bovine herpesvirus 1 in semen of bulls and the risk of transmission: a brief review. Veterinary Quartely. 17: 29-33
34. **Wentink, G.; J. Van Oirschot; J. Verhoeff. 1993.** Risk of infection with bovine herpes virus 1 (BHV-1): a review. Veterinary Quartely. 15: 30-33.

35. **Winkler, M.; L. Schang; A. Doster; C. Jones. 1999.** Bovine Herpesvirus 1 can CD4+ T Lymphocytes and induce programmed cell death during acute infection of cattle. *Journal of Virology*. Vol 73, N° 10.
36. **Zacarías, E. 2002.** Seroprevalencia del Virus de la Rinotraqueitis infecciosa bovina en bovinos criollos de crianza extensiva de la provincia de Parinacochas, Ayacucho. Tesis de Medico Veterinario. Facultad de Medicina Veterinaria, Univ. Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 37 p
37. **Zanabria, V.; H. Rivera; R. Rosadio. 2000.** Etiología del síndrome neumónico agudo en vacunos de engorde en Lima. *Rev Inv Vet Perú*. 11:67-85

ANEXOS

Anexo N° 1: Bovinos muestreados en el Distrito de San Pablo.

CASERIO	SEXO	RAZAS				EIDADES			TOTAL
		CRIO LLA	HOLST EIN	BRO WN SWÍS S	JERS EY	< 6 MES ES	DE 6 MESES & <1 AÑO	DE 1 A MÁS	
INGENIO	M	10	0	0	0	4	3	3	37
	H	27	0	0	0	4	5	18	
REJO DE CALLANC AS	M	7	2	2	0	1	2	8	48
	H	26	11	0	0	3	6	28	
REJO DE UNANCA	M	9	0	1	0	1	2	5	45
	H	28	4	3	0	1	7	29	
CALLANC AS	M	1	6	0	0	3	3	1	30
	H	6	8	9	0	3	1	19	
LA CHONTA	M	11	0	0	0	1	1	9	20
	H	9	0	0	0	1	0	8	
IGLESIAP AMPA	M	3	2	0	0	0	0	6	18
	H	5	8	0	0	0	0	12	
YAMINCHA D	M	6	0	2	0	2	2	5	28
	H	11	4	5	0	1	1	17	
LA PAMPA	M	3	16	3	1	4	13	8	93
	H	10	57	3	0	1	8	59	
STA. ROSA DE UNANCA- PALO BLANCO	M	2	3	0	0	0	1	2	11
	H	1	5	0	0	0	1	7	
EL CHORRO	M	1	4	0	0	0	1	4	13
	H	3	4	0	0	1	2	5	

LALAQUIS	M	0	3	1	0	0	1	3	21
HBAJO	H	5	12	1	0	0	5	12	
HIERBABUENA	M	3	0	0	0	0	1	0	9
	H	4	2	0	0	0	0	8	
SAN IGNACIO	M	1	0	0	0	0	1	0	4
	H	2	1	0	0	0	0	3	
SANTA ROSA BAJA	M	0	0	0	0	0	0	0	8
	H	0	8	0	0	0	0	8	
TOTAL		194	160	30	1	31	67	287	385

Anexo N° 2: Bovinos muestreados en el Distrito de Tumbaden.

CASERIO	SEXO	RAZAS			EDADES			TOTAL
		CRIO LA	HOLST EIN	BROW N SWISS	< 6 MESES	DE 6 MESES A <1 AÑO	DE 1 AÑO A MÁS	
SURO Y SURO BAJO	M	0	1	0	0	0	0	27
	H	2	22	2	0	0	27	
CHACAPAMPA	M	3	4	0	0	0	7	22
	H	13	2	0	0	0	15	
TUMBADE N	M	5	0	0	1	1	3	14
	H	9	0	0	0	0	9	
EL CHORO	M	2	0	1	0	0	3	11
	H	7	0	1	0	0	8	
TOTAL		41	29	4	1	1	72	74

Anexo N° 3: Bovinos muestreados en el Distrito de San Bernardino.

CASERIO	SEXO	RAZA	EDADES		TOTAL
		CRIOLLA	DE 6 MESES A <1 AÑO	DE 1 AÑO A MÁS	
MAQUIMA	M	2	0	2	3
QUI	H	1	1	0	
CHONTA	M	1	0	0	6
BAJA	H	5	0	6	
YURAGAL	M	2	0	2	6
PA	H	4	0	4	
MARAYPA	M	3	0	3	6
MPA	H	3	0	3	
TOTAL		21	1	20	21