

2015

Leucosis bovina enzoótica

Valentina Villegas
Universidad de La Salle, Bogotá

Follow this and additional works at: https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria



Part of the [Veterinary Infectious Diseases Commons](#)

Citación recomendada

Villegas, V. (2015). Leucosis bovina enzoótica. Retrieved from https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/7

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias Agropecuarias at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Medicina Veterinaria by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

LEUCOSIS BOVINA ENZOÓTICA

Presentado por:

VALENTINA VILLEGAS

Director:

CLARA STEFANY ROMERO

TRABAJO DE GRADO

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

MEDICINA VETERINARIA

COLOMBIA

2015

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres que fueron los que confiaron en mi y estuvieron para ayudarme en todo momento dándome el apoyo económico para culminar este trabajo de la manera correspondiente, y así obtener mi título profesional

A la doctora Clara Stefany Romero Hurtado y a Alejandro Ruiz por hacer este trabajo posible y apoyarme con todos los conocimientos que me pudiera brindar obteniendo así un trabajo de muy buena calidad.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
1. OBJETIVOS	2
1. 1. Objetivo General	2
1. 2. Objetivos Específicos	2
2. MARCO TEÓRICO	3
2. 1. Reseña Histórica	3
2. 2. Etiología	4
2.3. Trasmisión	6
2. 4. Patogenía	6
2. 5. Signos Clínicos	9
2.5.1. Hallazgos postmorte	10
2. 6. Diagnóstico	10
2. 7. Prevención	12
2. 8. Tratamiento	14
2. 9. Epidemiología y Salud Pública	14
2. 10. Impacto económico	16
3. METODOLOGÍA	17
4. RESULTADOS	20
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	26

TABLA DE ILUSTRACIONES

	Pág.
Figura 1. Esquema de la estructura del virus de la Leucosis Bovina Enzoótica	5
Figura 2. Ciclo de replicacion del retrovirus de la Leucosis Bovina Enzoótica	9
Figura 3. Venopuncion vena coccigea en un bovino	17
Figura 4. Fundamento de la prueba diagnostica ELISA indirecta	18
Figura 5. Seroprevalencia de la Leucosis Bovina Enzoótica	23
Figura 6. Animales positivos y conteo de leucocitos y linfocitos	26

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resultados de leucocitos, linfocitos y ELISA indirecta	20

RESUMEN

La Leucosis Bovina Enzoótica (LBE) es una enfermedad producida por un retrovirus que infecta a células linfoides B capaz de integrarse al genoma del hospedero. Es una enfermedad de distribución mundial con particular predilección por sistemas productivos lácteos intensivos. Desde el punto de vista sanitario y económico la LBE tiene un impacto significativo económico por los costos en diagnóstico, descarte de animales, disminución de los índices productivos, impacto en índices reproductivos, tratamientos de patologías concomitantes, entre otros, así mismo tiene relevancia en salud pública por la posible infección al humano, lo que la convierte en una patología potencialmente zoonótica. El presente proyecto de investigación tuvo como objetivo determinar la seroprevalencia actual del virus la LBE en bovinos del municipio de Ubaté a través de la prueba diagnóstica de ELISA indirecta y contrastar los resultados con el conteo hematológico de linfocitos a fin de correlacionar el valor de los mismos y la seropositividad. Las pruebas se llevaron acabo en 100 animales de sexo hembra, entre 3 y 11 años de edad, en etapa productiva. La prevalencia corresponde al 64% y el coeficiente de correlación de Pearson indica que no existe relación entre la cantidad de linfocitos en sangre y la seropositividad de los animales en estudio.

ABSTRACT

The enzootic bovine leukosis (EBL) is a disease that is caused by a retrovirus, it can infects B lymphoid cells and get into its genome. It is a worldwide disease affecting in particular intensive dairy production systems. From a health and economic standpoint the EBL has a significant economic impact for the costs of diagnosis, discarding animals, decreased production rates, impact on reproductive and productive indices, treatment of concomitant diseases, costs for medical services, limitation with the export of the meat or dairy products, and marketing of semen and embryos from infected animals, also has relevance in public health from possible infection human, making it, a potentially zoonotic disease. This research project was to determine the current prevalence of viral EBL to cattle in Ubaté through indirect ELISA diagnostic test, and compare the results with hematological lymphocyte count. Lymphocyte count was made in a automatic way but after that it was count with a manual correction. For this project was necessary took 100 animals female sex, between 3 and 11 years of age in productive stage. Data antibody and cell count were analyzed through descriptive statistics with the construction of charts that reflect the results of the techniques. The chi-square test statistic could evaluate the possible relationship between antibodies and circulating lymphocytes. With the study information Seroprevalence data were updated disease and evaluated whether the amount of lymphoid cells coincides with seropositivity and discuss around the removal or possession of positive animals to the EBL.

INTRODUCCION

La presente investigación se realizó en el municipio de La Villa de San Diego de Ubaté, Cundinamarca, ubicado en la provincia conocida bajo el nombre del valle de Ubaté, a una altura de 2556 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.). Este municipio es considerado como uno de los de mayor producción láctea del país, con un promedio de 70.830 Litros diarios, lo que corresponde al 39% de la producción Láctea nacional (Federación Colombiana de Ganaderos [Fedegan], 2013). De tal manera que las enfermedades que ocurran en estos animales son de especial importancia pues impacta en el total de litros producidos, lo que representa una disminución a nivel local y nacional.

Se estudió la seroprevalencia de la enfermedad conocida como Leucosis Bovina Enzoótica (LBE), cuyo agente es un retrovirus capaz de originar cuadros de linfocitosis persistente, leucemias o neoformaciones de origen linfoides en los animales. La presentación de esta patología se caracteriza por una disminución en el rendimiento del animal que se refleja en pérdidas económicas para el sistema de producción (Bautista, Nova, Pulido, & Andrade, 2012). Se trata de una enfermedad económicamente importante para la industria bovina mundial y si bien en Colombia no han sido estimadas las pérdidas, en países como Estados Unidos, las mismas ascienden a \$ 86 millones de dólares al año (Mohammadabadi, Soflaei, Mostafavi, & Honarmand, 2011).

1. OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo general

Determinar la Seroprevalencia de Leucosis Bovina Enzoótica en animales de un hato lechero ubicado en el municipio La Villa de San Diego de Ubaté Cundinamarca.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar por medio de la prueba serológica de ELISA los animales seropositivos y seronegativos.
- Identificar el número de células linfocíticas en sangre de los animales en estudio.
- Correlacionar los resultados arrojados por la prueba Elisa y el conteo de linfocitos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Reseña Histórica

La Leucosis Bovina Enzoótica (LBE) es una enfermedad linfoproliferativa producida por un retrovirus que infecta a células linfoides tipo B y que se integra al genoma del hospedero a través del complejo de pre-integración (PIC). Es una enfermedad de distribución mundial con particular predilección por sistemas producción intensiva. Tiene varias formas de presentación, una asintomática caracterizada por la seropositividad de los animales pero sin sintología clínica, otra en la que los animales presentan conteos linfocitarios por encima del rango establecido para la especie y otra en la que prevalece la presencia de neoplasias. Desde el punto de vista sanitario y económico la LBE tiene un impacto significativo por los costos en diagnóstico, descarte de animales, disminución de los índices productivos, impacto en índices reproductivos, tratamientos de patologías concomitantes, costos por servicios médicos y la limitación en exportación de productos cárnicos y lácteos y comercialización de semen y embriones procedentes de animales infectados (Baruta et al., 2011; Rama, 2009; Abt, Marshak, Ferrer, Piper & Bhatt, 1976).

El primer reporte de la enfermedad se realizó en Alemania en el año de 1871, con la descripción de nódulos de tamaño variables, de superficie lisa y de color amarillo en el bazo de un bovino adulto. Más tarde en Estados Unidos para el año de 1906 se reportarían dos casos de linfosarcoma bovino que cursaban además con conteos de linfocitos superiores a 50.000 células por mm³. El término leucosis se introduciría por primera vez hacia 1916 cuando Dobberstein realizó una descripción detallada de la enfermedad y en 1954 se comienza a utilizar la cantidad circulante de linfocitos como método diagnóstico de la patología.

En el año de 1969 se identificó el agente y desde entonces se estableció el origen viral de la enfermedad (Ferrer, Avil & Stock, 1972). El primer reporte para Colombia se realizó en 1957 y desde entonces el número de casos ha ido en aumento (Alfonso, Almansa, & Barrera, 1998).

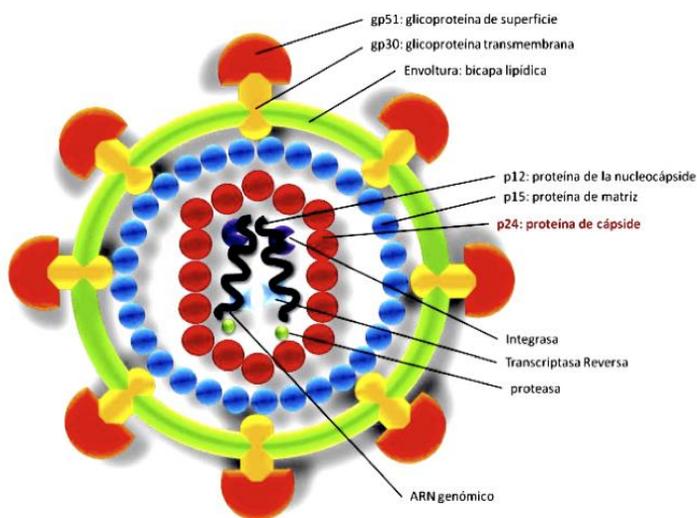
2.2 Etiología

La Leucosis Bovina Enzoótica (LBE), también llamada leucemia o linfosarcomatosis, es una enfermedad ocasionada por un virus RNA que inmunológicamente se encuentra relacionado con los virus de Leucosis Ovina (VLO), leucemia en humanos (linfotrópico T - HTLV) y leucemia en simios (linfotrópico T – STLV) (Leite, Lobato, Camargos, 2004). El agente pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae, género Oncovirus tipo C. Se clasifica como tipo C dado que tiene una nucleocápside central dentro de un virón maduro. Tal y como ocurre en otros virus de la misma familia, está constituido por proteínas glicosiladas y no glicosiladas, Ácido ribonucleico (RNA) y una enzima conocida como polimerasa-RNA dependiente o Transcriptasa Reversa (Leite et al., 2004; Varmus, 1998; Abt et al., 1976). Estructuralmente su genoma tiene una subunidad 60s y 70s y posee los genes *pol*, *env*, *gag*, este último codifica para cuatro proteínas de la cápside p10, p12, p15 y p24, el *env* para la glicoproteína transmembrana gp30 y para la glicoproteína de superficie gp51. El gen *pol* codifica para la transcriptasa reversa (Forti et al., 2014).

Con más detalle, la partícula viral está formada por dos moléculas de RNA estabilizadas por una nucleoproteína la p12 que es quién forma la nucleocápside, estas estructuras (el RNA y la nucleocápside) a su vez se encuentran rodeadas por una cápside formada por la proteína p24. La cápside de proteínas p24 se encuentra rodeada por un envoltorio formado por la proteína matriz

p15, inmediatamente después de esta estructura (matriz) aparece una malla de glicoproteínas transmembrana constituida por la gp30 que se unen estrechamente con la glicoproteína de superficie gp5q. La gp30 se unen a la bicapa lipídica que forma la membrana celular del virus (Figura 1). Es así como el orden de las estructuras del virus desde el interior al exterior corresponden a, RNA genómico, p12 (nucleocápside), p24 (cápside), p15 (proteína matriz), bicapa lipídica o membrana celular, gp30 (transmembrana) y gp51 (glicoproteína de superficie), ésta última por la posición externa que ocupa en la estructura viral, es la molécula censada por el sistema inmune para el desarrollo y la producción de anticuerpos, por otro lado es la encargada del tropismo y adhesión a la membrana los linfocitos B, quienes en su superficie expresan la Inmunoglobulina M (IgM) y establecen contacto directo con la gp51 viral (Kerkhofs, Heremans, Burny, Kettmann, & Willems, 1998).

Figura 1. Esquema de la estructura del virus de la Leucosis Bovina Enzoótica



Kerkhofs et al., 1998

2.3 Transmisión

El virus de LBE se transmite fundamentalmente de forma horizontal, pero también es posible de manera vertical o transplacentaria. La transmisión horizontal ocurre a través de secreciones contaminadas con linfocitos provenientes de leche, sangre, calostro, secreción nasal, saliva, orina, mangas de palpación reutilizadas y en menor proporción por el semen e insectos hematófagos (tábanos), mientras que la forma vertical ocurre en el canal del parto o de forma transplacentaria. La mayor fuente de riesgo serán entonces las que tienen contacto directo con sangre, pues es en este fluido donde residen los linfocitos infectados en mayor proporción (Monti, Frankena, & De Jong, 2007).

Cabe resaltar que el uso reiterado de agujas, material quirúrgico, mangas de palpación, medios de transportes sin la desinfección apropiada, entre otros son potenciales fuentes de infección, de tal manera que deberán ser abordados en planes de control y prevención de la enfermedad a fin de disminuir la transmisión del agente a animales seronegativos (Alfonso et al., 1998; Carrero, Arévalo, Tarazona, Cepeda, 2009).

2.4 Patogenia

La enfermedad puede tener 4 presentaciones, estas son, asintomática, linfocitosis persistente, linfosarcoma y leucemia (Ungar-Waron et al., 1999). Si bien los mecanismos fisiopatológicos exactos no se conocen a la fecha, se puede iniciar el mecanismo fisiopatológico de la siguiente manera: el virus ingresa al nuevo hospedero través de secreciones de individuos infectados (leche, semen, sangre). Se estima que 1 ml de sangre de un animal portador con un

recuento leucocitario de 10.000 linfocitos por mm^3 puede tener hasta 5.000 dosis infectantes. El tropismo inicial será especialmente por linfocitos B CD5+, pero en el transcurso de la enfermedad los linfocitos T se afectan, particularmente cuando el virus migra o llega a placas de Peyer. En los linfocitos B se producen de 1 a 5 partículas provirales significa ello (proviral) que el genoma del virus se ha integrado con el DNA del hospedero, en este caso al DNA de la célula linfoide y estas células serán las que infectarán a otros linfocitos. Posteriormente el genoma celular sufre modificaciones, que conducen a la proliferación de células con carácter neoplásico (Baruta et al., 2011; Orjuela, Navarrete, Betancourt, 1991).

Las glicoproteínas gp51 de la envoltura del virus son las responsables del tropismo por la IgM de superficie en los linfocitos B. (Malatestinic, 2003). La fase pre-leucémica de la enfermedad se caracteriza por la sobre expresión de Ig M en la superficie de la célula linfocitaria, con la consecuente inserción del genoma viral en múltiples sitios del DNA hospedero (Figura 2). En este caso la infección es asintomática ya que se estima que menos del 1% de las células linfoides se encuentran afectadas (Jimba, Takeshima, Matoba, Endoh, & Aida, 2010).

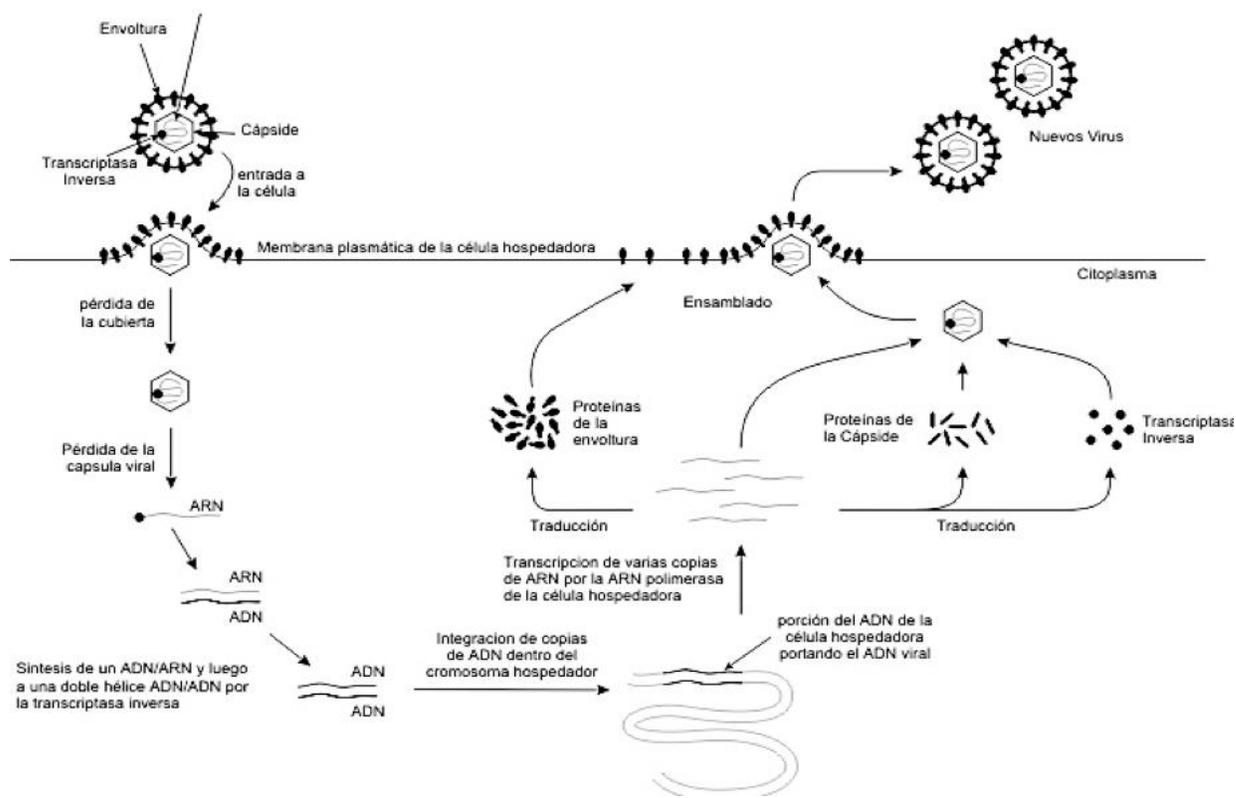
Una vez ocurrido lo anterior, comienza la aparición de clones (linfocitos B infectados procedentes de linfocitos B con partículas provirales) que evolucionan hacia la monoclonalidad, es decir evolucionan hacia una célula híbrida producto de la fusión entre un clon de linfocitos B descendientes de una sola célula tumoral. Esta evolución conduce a anomalías cromosómicas tales como trisomía, reordenamiento e hiperdiploidia. Una vez el virus se integra al DNA permanece en él de por vida (Leite et al., 2004).

Los provirus integrados se expanden por mitosis de la célula huésped en un proceso conocido como expansión clonal, de tal manera que la carga viral resulta casi exclusivamente a partir de la expansión clonal de linfocitos B infectados. Durante la fase asintomática, la mayor parte de la carga proviral es mantenida por la mitosis de la célula infectada. En estadios más tardes de la enfermedad el virus es capaz de interferir con la apoptosis de los linfocitos B y aparecen varios marcadores de proliferación (PCNA, KI67 y myc) sobre ellos, lo que sugiere un excesivo aumento en la población linfocitaria hemática y presente en los tejidos por dos razones, una por la expansión clonal y la otra por la no muerte natural de los linfocitos (Florins et al., 2007).

Si el aumento de linfocitos B ocurre en sangre se produce linfocitosis persistente o bien leucemia, si el aumento sucede en tejidos linfoides el animal desarrollará neoformaciones principalmente en bazo, ganglios linfáticos, hígado, riñón, corazón, músculo, abomaso, globo ocular, intestinos, útero entre otros, lo que se conoce con el nombre de linfosarcomatosis (Chamizo, 2005; Gatti, 2006).

Adicional a todo lo anterior y teniendo en cuenta que el virus se replica en células linfoides, los animales no pueden responder de forma eficiente frente a otras patologías, de tal manera que junto con la LBE pueden cursar con mastitis, metritis, neumonías, dermatitis interdigital, etc, lo que deteriora aún más su estado (Meuten, 2002; Jubb, Kennedy, & Palmer, 2007).

Figura 2. Ciclo de replicación del retrovirus de la Leucosis Bovina Enzoótica



Murray, Rosenthal & Pfaller, 2013

2.5 Signos Clínicos

Los clínicos varían de acuerdo a la evolución de la enfermedad, así los animales pueden presentar un aumento del tamaño de ganglios linfáticos inguinales, mamarios y supraescapulares, se evidencian nódulos dérmicos de superficie lisa en fosa paralumbar, región costal, tabla del cuello y región perianal. Existen otros signos relacionados con la infiltración de órganos como corazón, en tal caso los animales presentan una enfermedad cardíaca caracterizada por latidos disminuidos, arritmias, bradicardias e ingurgitación de la vena yugular con pulso venoso positivo (Cadavid, 2012; Murakami et al., 2011).

Si la infiltración ocurre en globo ocular se produce exoftalmo. De generarse en tracto

digestivo, el engrosamiento de las paredes impide la absorción de nutrientes lo que se refleja en una pérdida de la condición corporal, disminución de la producción lechera y cárnica y repercusión en los índices reproductivos (Gatti, 2006).

2.5.1 Hallazgos Pos Mortem

Los tejidos que con mayor frecuencia se encuentran afectados corresponden a órganos linfoides, corazón, abomaso, útero, riñones, médula ósea y eventualmente músculo esquelético y pulmones. Las lesiones en estos órganos se caracterizan por una gran cantidad de tejido infiltrativo de color blanco amarillento similar al tejido adiposo y con nodulaciones, es posible que además se encuentren edematizados, congestionados y hemorrágicos. Las lesiones antes descritas se ubican en un 66% en corazón, 61% abomaso, 38% útero, 32% en riñón, 26% en médula ósea y 15% en otros órganos (Murray et al., 2013). En el ojo, se puede encontrar exoftalmo, desprendimiento de retina, edematización del globo ocular, degeneración del tejido retrobulbar, necrosis del nervio óptico con compromiso del quiasma óptico y los cuerpos geniculados (Cadavid, 2012; Gatti, 2006; Chamizo, 2005).

Microscópicamente las lesiones corresponden a severos infiltrados de células mononucleares tipo linfocitos, presencia de células plasmáticas y fibroblastos (Jubb et al., 2007).

2.6 Diagnóstico

Los últimos avances indican que el diagnóstico preciso corresponde a la detección de los genes del virus *gp51-env*, *gag-p25* y *pol* por pruebas moleculares (PCR-RT, *nested* PCR, PCR *duplex*, PCR-EIA y PCR-ISH) de células procedentes de muestras de sangre, testículo, ganglios linfáticos, abomaso, corazón u otros órganos afectados. Entre las ventajas de las pruebas anteriores se encuentra que permitiría detectar animales infectados antes de que estos desarrollen una respuesta inmunológica, animales cursando un período prolongado de latencia o animales con una baja carga de exposición del virus, así como la detección del virus en terneros infectados que recibieron calostro de madres seropositivas y detectar el provirus en animales inmunitolerantes que son serológicamente negativos (Monti et al., 2005).

Además de éstas es posible realizar diagnóstico por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia de tejidos donde se sospeche de la presencia de la partícula viral, sin embargo tanto para las pruebas moleculares como para la inmunohistoquímica e inmunofluorescencia la detección del virus resulta difícil porque depende de la carga proviral que posee el animal, es decir del número de células infectadas y depende igualmente de la eficiencia del método de extracción del RNA, particularmente para las primeras (Ott, Johnson, & Wells, 2003).

El recuento de linfocitos si bien no es una prueba diagnóstica contundente, puede resultar útil para realizar pruebas diagnósticas más precisas o complementarias al diagnóstico médico, en tanto que ha demostrado que el 92% de animales con LBE seronegativos presentan valores normales de estas células, mientras que el 66% de animales seropositivos presentan niveles de linfocitos superiores de los reportados como normales para la especie (Rama, 2011).

Teniendo en cuenta lo anterior las pruebas más comunes para el diagnóstico de LBE son

inmunodifusión en agar gel (AGID) y la prueba de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent), que arrojan resultados relacionados con la cantidad de anticuerpos presente en el huésped generados por la glicoproteína de superficie gp51 en suero, plasma o leche (Bautista, Nova, Pulido, & Andrade, 2013).

Si bien la prueba de AGID es un método sencillo de implementar y tiene un alto nivel de especificidad (Monke, Rohde, Hueston, & Milburn, 1992), se debe considerar que la sensibilidad es de apenas un 75% (Klintevall, Ballagi, Näslund, & Belák, 1994). Varios trabajos que comparan metodologías diagnósticas han reportado que esta prueba presenta menos sensibilidad que la prueba de ELISA (Trono, Perez, Duffy, Borca, & Carillo, 2001; Felmer, Zúñiga, & Recabal, 2006; Camargos et al. 2007). Pese a lo anterior, en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud Animal (Beier, 2008) reconoce a la AGID y al ELISA como métodos diagnósticos de la LBE y recomienda a los gobiernos el uso de la prueba de ELISA como método oficial de diagnóstico, esto porque los anticuerpos séricos contra las proteínas estructurales gp51 y p24 persisten durante toda la vida (Ferrer Piper, Abt, & Marshak, 1977; Agresti et al., 1993).

2.7 Prevención, Control y Erradicación

La prevención y el control de la enfermedad consiste en:

1. Realizar procedimientos médicos adecuados en la práctica veterinaria para evitar la transmisión viral:

- No reutilizar agujas, mangas de palpación, material quirúrgico, máquinas de marcación

- Desinfección de instalaciones
- Desinfección de medios de transporte
- Control de vectores biológicos

2. Diagnóstico del total de los animales del hato, así:

Los terneros deben ser serotesteados no antes de 6 meses de edad, ya que falsos positivos pueden ocurrir en animales jóvenes debido a la circulación de anticuerpos provenientes del calostro. Vacas en gestación deben ser analizadas al menos 6 semanas antes del parto para evitar falsos negativos esto por que ocurre una disminución en anticuerpos circulantes por transmisión de los mismos al calostro y el periodo gestacional. De introducir animales nuevos, éstos deben ser muestreados por lo menos dos veces durante los primeros dos meses antes de incorporarlos con los demás animales, lo que implica que durante este periodo de tiempo deben estar separados de los otros animales del sistema productivo. Si los resultados de ambos muestreos resultan negativos, la incorporación de los nuevos animales al hato, se habrá realizado de la forma correcta (Malatestinic, 2003).

3. Separación física de los animales seropositivos de los seronegativos.

Las tres medidas antes mencionadas fueron adoptadas por la Unión Europea y con ellas lograron la erradicación de la enfermedad en 12 de los países miembros del bloque para el año 2011 (Rodriguez, Golemba, Campos, Trono, & Jones, 2009; Bendixen, 1963).

Es necesario resaltar que las medidas de control y prevención disminuyen la presencia de la enfermedad y la diseminación del virus, sin embargo para eliminar la enfermedad es necesario el sacrificio de los animales positivos y es ésta sin duda la mejor opción dadas las características del

agente. Dinamarca fue el primer país donde se erradicó la enfermedad, la metodología utilizada consistió en la identificación de animales positivos mediante el conteo de células sanguíneas periféricas y la posterior eliminación completa de los sistemas productivos (Florins et al., 2007).

2.8 Tratamiento

Por las características del virus y su mecanismo de integración al genoma del hospedero, no existe tratamiento. Y las medidas van dirigidas al control y la prevención de la enfermedad, si la erradicación no se plantea como opción (Rama, 2012). Para mejorar la calidad de vida y el estado de los animales en LBE avanzada o terminal se propone la modulación de la expresión viral, lo anterior se logra con el uso de fármacos capaces de disminuir los provirus, de esta manera se han probado fármacos como el valproato una sal sódica (ácido 2-propilpentanoico) en ovinos con leucemias y linfosarcomas con resultados parcialmente positivos. Otra opción son los Interferones, esta molécula regula el crecimiento celular de linfocitos por lo que podría tener un efecto positivo durante el curso de la patología. El factor de necrosis tumoral (INF) también podría contribuir en el tratamiento paliativo de la enfermedad, dado que es capaz de disminuir la formación de sincitios de linfocitos infectados con el virus de la LBE (Konnai et al., 2005).

2.9 Epidemiología y Salud Pública

La LBE es una enfermedad de distribución mundial, afecta a animales mayores de 2 años dado el periodo de incubación (1 a 5 años) y con predilección por ganaderías intensivas

(Benavides & Laverde, 2012). En Argentina por ejemplo se estima que el 40% de los animales son seropositivos, en Canada y Turquía el 23%, en Venezuela el 34%, Japón 35%. Para el caso específico de Colombia en regiones como la Orinoquía el porcentaje corresponde al 15%, departamentos como Montería del 21%, región Andina del 25% y región Caribe del 15% (Trono et al., 2001; Abdulkadir et al., 1998; Nava, Obando, Molina, Bracamonte, & Tkachuk, 2011; Murakami et al., 2011; Betancur & Rodas, 2008; Visbal, 1997).

Desde el punto de vista zoonótico (Yagui et al., 2008) reportó que las tasas más altas de leucemia mieloide y linfomas no Hodgkin se presentan en plantas de procesamiento de carnes, por lo que sugirió que el virus de la LBE es potencialmente oncogénico para la especie humana. Por otra parte un estudio realizado con tejido mamario con diagnóstico de cáncer en la ciudad de Bogotá, arrojó como resultados que en el 7% de las muestras el virus de la LBE se encontraba presente, por lo que se hipotetizó el papel neoplásico del virus en humanos (Ochoa, Uribe & Gutiérrez, 2006).

Sin embargo la transmisión clínica de la LBE al hombre no ha sido demostrada, aún cuando el virus ha sido detectado en carne y leche para consumo y en muestras de tejido mamario como el caso anteriormente expuesto, cabe el no excluir por completo esta posibilidad, una de las razones es que *in vitro* el virus es capaz de infectar células humanas y generar tumores, por otro lado se ha demostrado experimentalmente que el virus es capaz de generar en especies muy cercanas a la humana como los primates, eritroleucemias; sin embargo estudios en esta área hacen falta, de modo que se esclaresca por completo si el virus de la LBE es capaz de generar enfermedades en humanos o el descarte de la misma situación (Bethwaite, Cook, Kennedy, & Pearce, 2001).

2.10 Impacto Económico

Es una enfermedad económicamente importante y si bien los gastos y las pérdidas por LBE en Colombia no han sido estimados, es posible acercarse a ellas teniendo en cuenta las cifras de otros países y extrapolando lo que pierden los sistemas productivos de allá con los nuestros, para lo cual además habría que considerar además, el número de animales en producción, el tipo de alimentación y manejo productivo. En Estados Unidos por ejemplo la pérdida estimada para la industria láctea es de cerca de \$ 86 millones de dólares al año (Mohammadabadi et al., 2011); así mismo el 89% de los hatos lecheros en este mismo país tiene una pérdida económica anual de \$525 millones en disminución de la producción exclusivamente de leche por esta enfermedad (Florins et al., 2007; Kobayashi et al., 2010).

Las pérdidas radican en el descarte, muerte y sacrificio de animales, la no exportación de productos productivos y reproductivos, susceptibilidad a otros agentes infecciosos y con esto el costo de medicamentos. Así mismo y en todos los puntos antes mencionados los gastos originados por los servicios médicos veterinarios (Malatestinic, 2003).

3. METODOLOGÍA

Población: Bovinos hembras

Muestra poblacional: Se seleccionó al azar 100 bovinos, de sexo hembra, entre 3 y 11 años de edad. Los criterios de la muestra se basaron en revisión de literatura y estuvieron enfocados a las producciones lecheras, dado que es en este tipo de sistemas donde prevalece la infección

(Betancur & Rodas, 2008). Entre los 3 y 13 años puesto que antes de los 3 años los animales poseen anticuerpos maternos y 13 años es el tiempo promedio en el que las hembras terminan su periodo productivo (Cadavid, 2012).

Muestra biológica: Se tomó sangre procedente de vena coccígea, por la metodología descrita por (Nava, Obando, Molina, Bracamonte, & Tkachuk, 2011), la misma consiste en limpiar la región ventral de cola con una solución antiséptica, el sitio de punción se realizó con un Vacutainer® calibre 21 entre los arcos hemales de las vértebras coccígeas y se procedió a extraer la cantidad de sangre necesaria para realizar tanto la prueba serológica como el conteo hematológico, de tal manera que se extrajo un volumen total por animal de 12 ml los cuales se depositaron en partes iguales en tubos con anticoagulante y sin anticoagulante (Figura 3).

Figura 3. Venopunción vena coccígea en un bovino.

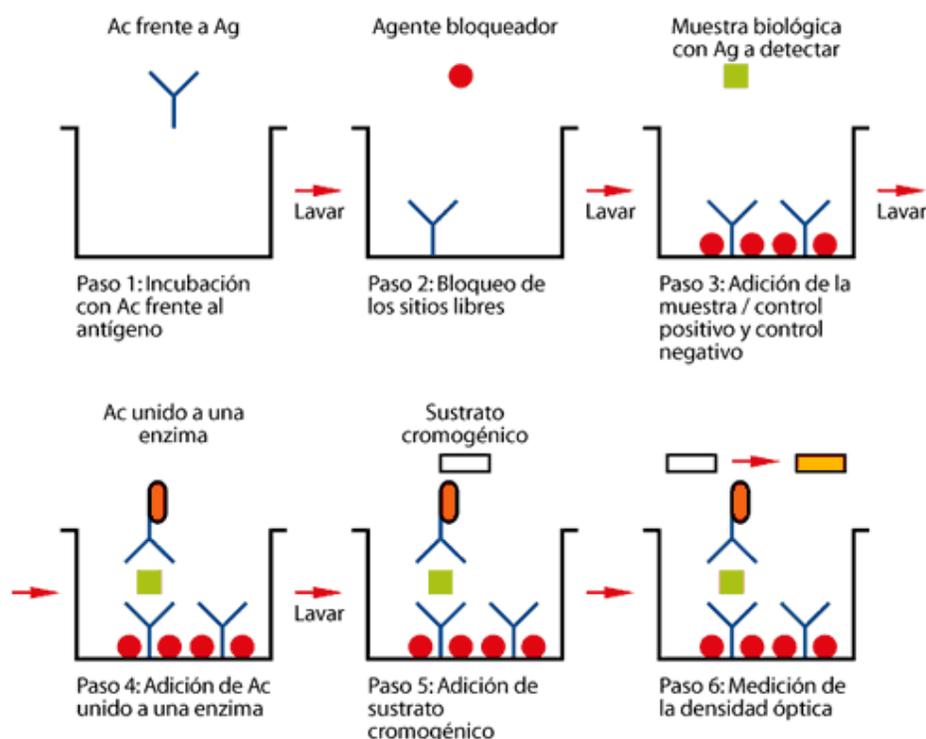


Nava et al (2011)

La prueba serológica que se realizó corresponde Elisa indirecta (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ‘Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas), esta consistió en un inmunoensayo enzimático para la detección de anticuerpos frente al virus de la Leucosis Bovina Enzoótica (LBE) en suero. La prueba detectó anticuerpos contra la LBE frente a proteínas virales, que en este caso corresponde a la glicoproteína de superficie gp51. Metodológicamente consistió

en someter a un antígeno a la detección de un anticuerpo el cual se encuentra unido a una enzima capaz de generar un producto visual de coloración (OIE, 2014). Figura 4.

Figura 4. Fundamento de la prueba diagnóstica ELISA indirecta



Deng, Xu, & Huang (2008)

Para el conteo de número de células linfocíticas, se realizó de manera electrónica con (abacus junior vet -5) que funciona por el método de impedancia y se realizó la corrección manual de las muestras a través de la metodología descrita por (Fajardo, 1975; Bain, Lewis & Bates, 2006). Brevemente, el recuento de linfocitos consiste en determinar la cantidad de células linfoides en sangre por unidad de volumen por microlitro (μL), milímetro cúbico (mm^3) o litro (L). Para el recuento manual se utilizó una pipeta de dilución para glóbulos blancos, una cámara de Neubauer y un microscopio óptico estándar.

Variables: de tipo cuantitativo correspondió a la cantidad de anticuerpos presentes y la cantidad de células linfocitarias.

Procesos estadísticos: Se tabuló la información numérica de seropositividad y cantidad de células linfocitarias, las mismas se muestran en Figuras 5 y 6 bajo la metodología descrita por Martínez y Martínez (1997). En adición para la correlación de la presencia de anticuerpos y el número de linfocitos circulantes se llevó a cabo la prueba estadística de correlación de Pearson Montgomery (1991). Las pruebas numéricas se ejecutaron en el programa computacional Statistical Analysis System (S.A.S) versión 9.1.

4. RESULTADOS

Los animales del presente estudio corresponden a bovinos hembras en edades comprendidas entre los 3 y 13 años, con una producción láctea promedio de 20 litros/día/productivo. En la Tabla 1. se muestran los resultados por animal en valores absolutos de leucocitos y linfocitos y la prueba de ELISA indirecta, así mismo los rangos de referencia tanto para leucocitos como

linfocitos corresponden a los valores estandarizados para esta región del país por el Laboratorio Clinvet ubicado en Ubaté lugar donde se procesaron las muestras.

Tabla 1. Resultados de leucocitos, linfocitos y ELISA indirecta

NUMERO SEMOVIENTE	IDENTIFICACION	GLOBULOS BLANCOS (4000-13000 CEL/CC)	LIFOCITOS 2200-9000 cel/ul	LEUCOSIS Elisa Indirecta (Mayores de 40% Negativo, Inferior a 40% POSITIVO)	
				%	RESULTADO
1	3	6550	4192	82	NEGATIVO
2	6	7500	5325	84	NEGATIVO
3	9	7450	4470	6	POSITIVO
4	11	7450	5662	88	NEGATIVO
5	16	7550	3624	6	POSITIVO
6	24	11500	10005	5	POSITIVO
7	30	7750	5735	96	NEGATIVO
8	32	16650	13986	6	POSITIVO
9	77	9050	2534	6	POSITIVO
10	78	11050	6409	6	POSITIVO
11	99	10450	8255.5	6	POSITIVO
12	112	8200	4674	15	POSITIVO
13	114	13500	10800	6	POSITIVO
14	118	10600	5724	5	POSITIVO
15	126	7100	4331	6	POSITIVO
16	127	7950	5565	82	NEGATIVO
17	144	7850	4553	78	NEGATIVO
18	180	5950	2618	6	POSITIVO
19	193	7800	5538	6	POSITIVO
N° SEMOVIENTE	IDENTIFICACION	GLOBULOS BLANCOS (4000-13000 CEL/CC)	LINFOCITOS 2200-9000 cel/ul	LEUCOSIS Elisa Indirecta (Mayores de 40% Negativo, Inferior a 40% POSITIVO)	
				%	RESULTADO
20	199	6550	3275	7	POSITIVO
21	203	6000	2640	93	NEGATIVO
22	213	5000	2550	94	NEGATIVO
23	271	6550	4585	91	NEGATIVO
24	286	7400	6216	5	POSITIVO
25	294	5300	2544	53	POSITIVO
26	295	6500	2730	84	NEGATIVO
27	298	8700	6699	87	NEGATIVO
28	303	26100	22185	6	POSITIVO
29	306	9850	5417.5	5	POSITIVO
30	311	5700	3705	87	NEGATIVO

31	312	15800	12956	6	POSITIVO
32	313	10050	8140.5	5	POSITIVO
33	314	8750	7437.5	11	POSITIVO
34	319	4950	3168	83	NEGATIVO
35	355	15650	12363.5	6	POSITIVO
36	367	5950	3986.5	81	NEGATIVO
37	440	4850	4074	5	POSITIVO
38	455	7450	5066	82	NEGATIVO
39	467	9000	3780	95	NEGATIVO
40	528	10500	6510	96	NEGATIVO
41	648	5800	2958	8	POSITIVO
42	649	7200	3168	7	POSITIVO
43	661	6250	1562.5	7	POSITIVO
44	680	15050	13545	9	POSITIVO
45	681	7300	5183	85	NEGATIVO
46	684	14550	11931	7	POSITIVO
47	688	6850	4452.5	6	POSITIVO
48	695	12500	8125	6	POSITIVO
49	697	5100	2346	7	POSITIVO
50	705	4550	2457	6	POSITIVO
51	712	14500	10875	6	POSITIVO
52	714	5900	3363	6	POSITIVO
53	719	17950	14180.5	6	POSITIVO
54	730	7050	4935	89	NEGATIVO
55	738	7250	6525	7	POSITIVO
56	739	7900	5293	68	NEGATIVO
57	751	8800	7128	10	POSITIVO
58	758	7150	1930.5	7	POSITIVO
59	763	10100	6161	7	POSITIVO
N° SEMOVIENTE	IDENTIFICACION	GLOBULOS BLANCOS (4000-13000 CEL/CC)	LIFOCITOS 2200-9000 cel/ul	LEUCOSIS Elisa Indirecta (Mayores de 40% Negativo, Inferior a 40% POSITIVO)	
				%	RESULTADO
60	764	9500	7695	6	POSITIVO
61	765	17550	15093	6	POSITIVO
62	770	13500	8910	6	POSITIVO
63	773	18500	14430	6	POSITIVO
64	778	9100	6279	82	NEGATIVO
65	779	9400	6204	6	POSITIVO
66	781	12100	8470	6	POSITIVO
67	788	5000	3950	82	NEGATIVO
68	790	6500	5005	6	POSITIVO
69	797	15450	13287	5	POSITIVO
70	798	5050	4292.5	86	NEGATIVO
71	799	26600	23142	5	POSITIVO
72	812	8700	7047	5	POSITIVO

73	813	3700	2368	5	POSITIVO
74	819	13000	8190	6	POSITIVO
75	823	11900	6307	6	POSITIVO
76	829	6850	4521	5	POSITIVO
77	869	9600	7104	91	NEGATIVO
78	887	10450	5329.5	88	NEGATIVO
79	899	8250	6270	84	NEGATIVO
80	945	6400	5120	6	POSITIVO
81	948	10600	4876	6	POSITIVO
82	953	6950	4795.5	83	NEGATIVO
83	1053	5250	3465	87	NEGATIVO
84	1169	10800	6372	6	POSITIVO
85	1223	22550	18716.5	5	POSITIVO
86	1237	6400	3456	88	NEGATIVO
87	1245	6750	5332.5	5	POSITIVO
88	1265	8000	4240	82	NEGATIVO
89	1272	5800	4176	81	NEGATIVO
90	1283	13400	9112	6	POSITIVO
91	1366	11300	9944	6	POSITIVO
92	1376	10000	7900	5	POSITIVO
93	1382	20250	18022.5	5	POSITIVO
94	1383	4650	2743.5	88	NEGATIVO
95	1692	8500	5440	16	POSITIVO
96	1693	7050	3454.5	196	NEGATIVO
97	1694	6500	3965	205	NEGATIVO
98	2027	8500	5440	206	NEGATIVO
99	2464	10650	7242	259	NEGATIVO
100	075	7850	5495	7	POSITIVO

De acuerdo a los resultados anteriores se encuentra que:

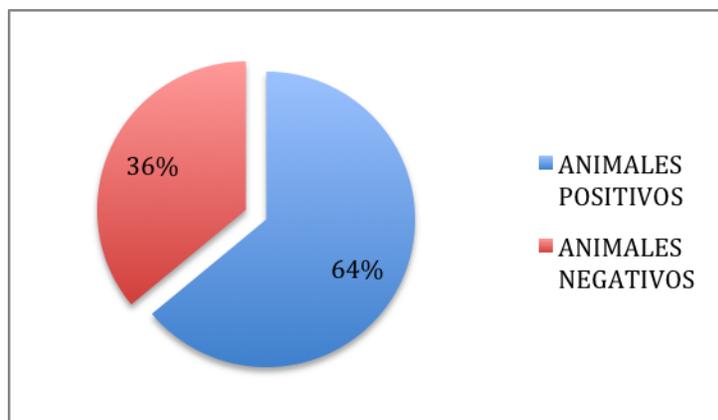
1. La seroprevalencia de la enfermedad corresponde al 64% (Figura 5), así:

$$\text{Prevalencia puntual} = \frac{\text{Número de casos existentes}}{\text{Número total de la población de individuos}} * 100$$

OIE (2014)

$$\text{Prevalencia puntual} = \frac{64}{100} * 100 = 64\%$$

Figura 5. Seroprevalencia de la Leucosis Bovina Enzoótica

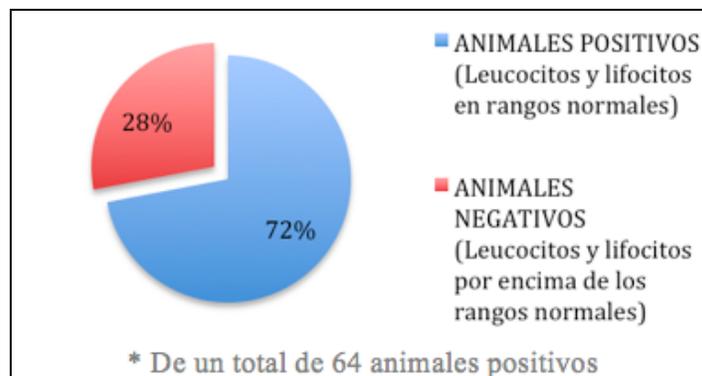


Fuente: Autor

2. De los 64 positivos, 41 (72%) tienen conteos de leucocitos y linfocitos dentro de los rangos establecidos como normales para bovinos del municipio de Ubaté (Figura 6).

3. De los 64 positivos, 17 (28%) se encuentran con conteos de leucocitos y linfocitos por encima de los rangos establecidos como normales para bovinos del municipio de Ubaté (Figura 6).

Figura 6. Animales positivos y conteo de leucocitos y linfocitos



Fuente: Autor

4. El valor de linfocitos según el coeficiente de correlación de Perason ($r = 0.2$) (Rodriguez, Alvarez & Bravo, 2001), no se relaciona con el resultado de la prueba de Elisa indirecta, entanto que solo el 28% de los animales positivos presentan valores por encima de los párametros normales, mientras que un 72% restante siendo seropositivos presentan conteos dentro de los valores normales de células linfocíticas.

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio fue posible establecer una prevalencia del 64% a través de la prueba ELISA indirecta, prueba reconocida por la OIE como diagnóstica para LBE. Esta medida de frecuencia permite establecer el número de casos positivos en una población, en esta investigación los resultados de prevalencia concuerdan con lo reportado por otros autores tanto nacionales como internacionales, donde el porcentaje de presentación de anticuerpos contra el virus en bovinos de producción láctea puede oscilar entre el 23% y el 100%, así por ejemplo reportes en Venezuela establecen un 49%, en Japón un 44%, en Filipinas un 32%, en Estados Unidos un 48%, en Argentina se estima que es del 40% y en Canada y Turkía del 23%.

En relación con el territorio nacional, la distribución en prevalencia para la enfermedad corresponde a, Orinoquía con un 15%, Montería con un 21%, región Andina un 25% y región Caribe 15%, ha de destacarse que los datos anteriores, corresponden a ganaderías cuyo propósito es la producción cárnica, de ahí que los porcentajes sean menores a los reportados para sistemas productivos lácteos. Lo anterior puede ser explicado, por la diferencia de manejo operativo, reproductivo y sanitario en cada uno de ellos, siendo la ganadería de leche quienes poseen las mayores fuentes de riesgo para la infección y la diseminación del virus de la LBE (Trono et al., 2001; Abdulkadir et al., 1998; Nava, Obando, Molina, Bracamonte, & Tkachuk, 2011; Murakami et al., 2011; Betancur & Rodas, 2008; Visbal, 1997; Chamizo, 2005).

Si bien en la presente investigación se identificó la prevalencia de títulos para la LBE y no los posibles factores de riesgos asociados, es probable que el porcentaje elevado de animales positivos se deba a la presencia de éstos en el predio, entre ellos se pueden destacar, el desconocimiento de la enfermedad por parte de propietarios y operarios, la no desinfección de material quirúrgico, reutilización de agujas y guantes de palpación, uso de tatuadores, manejo de aplicadores de placas e introducción de animales seropositivos sin ser previamente identificados (DiGiacomo, 1992; Johnson & Kaneene, 1991, Alfonso et al., 1998; Carrero, Arévalo, Tarazona, Cepeda, 2009. Se sugiere que además de las causas antes mencionados, los insectos hematófagos son un factor importante que debe ser considerado en LBE, por tanto su control debe incluirse como medida preventiva o de erradicación de la patología en un hato. De tal manera que futuros estudios de prevalencia deben incluir los aspectos arriba mencionados, así el porcentaje dejaría de ser una cifra exclusivamente numérica y su abordaje pasaría a ser integral y determinante en situaciones de riesgo dentro del sistema de producción.

En cuanto al conteo de linfocitos, es necesario señalar que es utilizado como ayuda diagnóstica en LBE no siendo la prueba exclusiva, de tal manera que debe ser analizada en concordancia con los resultados tanto clínicos como de serología, lo anterior porque solo el 30 al 40% de los animales infectados desarrollan linfocitosis persistente. Bajo esta premisa el 70 o 60% de los animales podrían no tener conteos importantes de linfocitos y encontrarse positivos a la patología. Así mismo dada la dinámica de replicación del virus de LBE una única muestra de sangre para evaluar la concentración linfocitaria no resulta útil; tal es el caso del presente trabajo, donde una sola muestra arroja un 64% de animales positivos por ELISA indirecta, de los cuales 46 tienen conteos linfocitarios normales y solo 17 son positivos y con conteos de linfocitos por encima de los normales, por lo que la relevancia de la cantidad de linfocitos estará dada por un análisis seriado de los mismos, lo que permitiría establecer en un periodo de tiempo la dinámica celular y su posible relación con animales positivos a leucosis (Niño, 2007). Pese a lo anterior Rama (2011) indica que el 66% de los animales seropositivos por ELISA indirecta presentan niveles superiores de linfocitos a los establecidos para la especie, sin embargo estos datos difieren de los encontrados en la presente investigación donde el porcentaje corresponde al 28% y no al 66% sugerido por Rama, la diferencia entre los mismos puede radicar en dinámica viral, el tipo y el periodo productivo de los animales en estudio.

Por ejemplo, el estado reproductivo de los animales es de importancia al momento de realizar la prueba diagnóstica, ya que los resultados podrían variar si se encuentra gestante o no, y pueden igualmente modificarse durante la gestación. Las variaciones se expresan porque durante la última semana de gestación los anticuerpos se trasladan al calostro (Rama, 2012) y existe un efecto depresor de la progesterona sobre la actividad linfocitaria dada por la proteína inmunomoduladora conocida como PIBF o Factor Bloqueador Inducido por la Progesterona, el

cual es capaz de suprimir la diferenciación celular de linfocitos Th1 (Szekeres-Bartho et al., 2005) de tal manera que una prueba serológica de un animal positivo podría resultar negativa, siendo previa o posterior al parto diagnosticado como positivo, así mismo las concentraciones de células linfocitarias pueden no estar aumentadas durante este mismo periodo (Cabero, Saldivar & Cabrillo, 2007), de ahí que los tiempos recomendados para el diagnóstico correspondan a los dos primeros tercios de gestación o un mes pos parto (Burridge et al., 1982; Hübner et al., 1996; Chamizo, 2005).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Una vez culminado el presente trabajo, es posible concluir y recomendar que, se encuentra una seropositividad mayor al 60% en los animales del municipio de La Villa de San Diego de Ubaté, de tal manera que disminuciones o pérdidas económicas en sistemas productivos de esta región podrían estar ocasionadas por el virus de la LBE. De tal manera que futuros estudios de prevalencia o estudios relacionados con la enfermedad deben incluir además de la seropositividad, la identificación de los factores de riesgo tales como deficientes prácticas de manejo o inadecuada manipulación de elementos contaminados o lo que es lo mismo hipótesis causales o de asociación, de esta manera se podría tener mayor vigilancia, control y posible erradicación del virus.

Con relación a la positividad de anticuerpos al virus y la cantidad de células linfocitarias, se sugiere que no siempre los animales con linfocitosis y leucocitosis resultan positivos a la enfermedad, y por tanto sus resultados deben ser analizados en conjunto con los hallazgos clínicos y demás pruebas complementarias.

Finalmente, si bien la identificación de la prevalencia de una enfermedad es de relevancia y constituye un primer paso para el diseño de planes de control sanitario, se sugiere ampliar su perspectiva, así por ejemplo, estimar las pérdidas económicas por la enfermedad, de tal manera que basados en indicadores económicos se establezcan medidas de control y eliminación del virus en las producciones bovinas del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulkadir, A., Yilmaz, H., Bilal, T., Berriatua, E., Bakirel, U., Arslan, M., Zerín, M., & Tan, H. (1998). Seroprevalence of enzootic bovine leukosis in Trakya district (Marmara region) Turkey. *Preventive Veterinary Medicine* 37, 121-128. ELSEVIER
- Abt D.A., Marshak R.R., Ferrer J.F., Piper C.E., & Bhatt D.M. (1976). Studies on the development of persistent lymphocytosis and infection with the bovine C-type leukemia virus (BLV) in cattle. *Vet. Mic.* 1:287-300
- Agresti, A., Ponti, W., Rocchi, M., Meneveri, R., Marozzi, A., Cavalleri, D., Peri, E., Poli, G., & Ginelli, E. (1993). Use of polymerase chain reaction to diagnose bovine leukemia virus infection in calves at birth. *Am J Vet Res.* 54:373-378
- Alcaldía Municipal de Ubaté. (2014). Nuestro municipio, municipio Ubaté. Disponible en: http://ubate-cundinamarca.gov.co/informacion_general.shtml.
- Alfonso, R., Almansa J.E., & Barrera. J. (1998). Prevalencia serológica y evaluación de los factores de riesgo de leucosis bovina enzoótica en la Sabana de Bogotá y los Valles de Ubaté y de Chiquinquirá, Colombia. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 17 (3), 723-732

- Bain, B.J., Lewis, S.M., & bates, I. (2006). Basic haematological techniques. In Dacie and Lewis practicalhaematology. 5th edition, churchill Livingston; Philadelphia, PA,USA. 26-57
- Baruta, D.A. Ardoino, S.M. Brandan, J.L. Sosa, R.E. Mariani, E., & Albretch, E.M. (2011). Leucosis bovina enzoótica. General pico- República Argentina. *Ciencia veterinaria* Vol 13, Nº 1. ISSN: 1515-1883
- Bautista, N.A., Nova, A., Pulido, M.O., & Andrade R.J.(2012) Determinación serológica de leucosis bovina enzoótica en novillas de levante y vacas adultas de la vereda Morichal, Yopal, Casanare. *Papel Seriada*.Vol. 1. Nº 1. p.31-37
- Beier, D. (2008). Enzootic Bovine Leucosis. In: Vallat, B. Manual of diagnostic tests and vaccines.
- Benavides, B., & Laverde, L.M. (2012). Virus de leucosis bovina: un enemigo silencioso. *Journal of Agriculture and Animal Sciences*. Vol. 1, No. 1
- Bendixen H.J. (1963). Preventive measures in cattle leukemia: Leukosis Enzootica bovis. *Acad Sci* 108:1241-1267
- Betancur, C., & Rodas, J. (2008).Seroprevalencia de virus de la leucosis viral bovina en animales con transtornos reproductivos de monteria de *Rev.MVZ Cordoba* vol.13 no.1
- Bethwaite, P., Cook, A., Kennedy, J., & Pearce, N. (2001). Acute leukemia in electrical workers: a New Zealand case-control study. *Cancer Causes & Control* Volume 12, Issue 8, p 683-689
- Burridge MJ, Thurmond MC, Miller JM, Schmerr MJF, Van Der Maaten MJ. (1982). Fall in antibody titer to bovine leukemia virus in the periparturient period. *Can. J. comp. Med.* 46:270-271
- Cabero, L., Saldivar, D., & Cabrillo, E., (2007). Obstetricia y medicina materno-fetal. Editorial

médica panamericana. Buenos Aires, Madrid.

Cadavid, L. (2012). Impacto del virus de la leucosis bovina en la producción de leche.

Universidad nacional de Colombia.

Camargos, M.F., Feliziani, F., De Giuseppe, A., Lessa, L.M., Reis, J.K.P., & Leite, R.C. (2007)

Evaluation of diagnostic test to bovine leukemia virus. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinarias*. 102:169-173

Carrero, J.L., Arévalo, F., Tarazona, A., & Cepeda, B.C. (2009). Prevalencia de la

seropositividad a la leucosis bovina mediante la técnica diagnóstica de ELISA indirecta en hatos lecheros situados en Mesa de los Santos, Santander. *Revista spei Domus*

Volumen 5, numero 11

Castelli, M., & Manzini, V. (2001). Leucosis Enzoótica Bovina: evolución de la infección en

hembras Holando Argentino. 24 Congreso Argentino de Producción Animal.

Chamizo, E. (2005). Leucosis bovina enzoótica. *Revista Electrónica Veterinaria retvet* Vol.VI,

Nº 7

Deng, L.J., Xu, Y., & Huang J. (2008). Developing a double-antigen sandwich ELISA for

effective detection of human hepatitis B core antibody. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* Volume 31, Issue 6, Pages 515–526.

ELSEVIER. DOI: 10.1016/j.cimid.2007.09.001

DiGiacomo R.F. (1992). Vertical transmission of the bovine Leukemia virus. *Vet Med.*, 87,

258 -262

Erskine, R.J., Bartlett, P.C., Sabo, K.M., & Sordillo, L.M. (2011). Bovine Leukemia Virus

infection in dairy cattle: Effect on Serological Response to Immunization against J5 Escherichia coli Bacterin. *Veterinary Medicine International* vol. 2011, Article ID

915747, 5 pages. doi:10.4061/2011/915747

- Federación Colombiana de Ganaderos. Fedegan (2013): disponible en: www.fedegan.org.co
- Fajardo, L. & Guerrero, L.F. (1975). Procedimientos básicos en hematología. In técnicas de laboratorios en hematología clínica. Editorial de la universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 3-58
- Ferrer, J.F., Avila, L., & Stock, N.D. (1972). Serological detection of type C viruses found in bovine cultures. *Cancer Res.* 32(9):1864–1870
- Ferrer, J.F., Piper, C.E., Abt, D.A., & Marshak, R.R. (1977). Diagnosis of bovine leukemia virus infection: evaluation of serologic and hematologic tests by a direct infectivity detection assay. *Am J Vet Res.* 38:1977-1981
- Felmer, R., Zúñiga, J., & Recabal, M. (2006). Estudio comparativo de un PCR anidado, ELISA, IDGA en la detección del virus de la leucosis bovina en muestras de suero, sangre y leche. *Arch Med Vet.* 38:137-141
- Florins, A., Gillet, N., Asquith, B., Boxus, M., Burteau, C., Twizere, J.C., Urbain, P., Vandermeers, F., Debacq, C., Sanchez, M.T., Schwartz, I., Kerkhofs, P., Jean, G., Théwis, A., Hay, J., Mortreux, F., Wattel, E., Reichert, M., Burny, A., Kettmann, R., Bangham, C., & Willems, L. (2007). Cell dynamics and immune response to BLV infection: a unifying model. *Front Biosci.* 12:1520-1531
- Forti, K., Rizzo, G., Cagiola, M., Ferrante, G., Marini, C., Feliziani, F., Pezzotti, G. & De Giuseppe, A. (2014). Identification of a novel overlapping sequential E epitope (E0) on the bovine leukaemia virus SU glycoprotein and analysis of immunological data. *Veterinary Microbiology* 172, 157–167. ELSEVIER
- Gatti, M. (2006). Enfermedad de gran importancia y limitante para la exportación de ganado en pie: Leucosis Bovina. *la lechuza roja*. Año 5, N° 15
- Hübner SO, Weiblen R, Tobias FL, Cancian N, Botton SA, Oliveira M, Zanini M. (1996).

- Evolução da imunidade passiva contra o vírus da leucose bovina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 16:87-90.
- Jimba, M., Takeshima S,N., Matoba, K., Endoh, D., & Aida, Y. (2010). BLV-CoCoMo-qPCR: Quantitation of bovine leukemia virus proviral load using the CoCoMo algorithm, *Retrovirology*. 7:91
- Johnson R. & Kaneene J.B. (1991). Bovine leukemia virus. Part II. Risk Factors of transmission *Compend. Cont. educ. Pract. Vet.*, 13 (4), 681-690
- Jubb, K.V., Kennedy, P.P., & Palmer, N. 2007. pathology of domestic animals, 5th Edition. ELSEVIER Kerkhofs, P., Heremans, H., Burny, A., Kettmann, R., & Willems, L. (1998). In vitro and in vivo oncogenic potential of bovine leukemia virus G4 protein. *J Virol*. 72(3):2554-9
- Klintevall, K., Ballagi, A., Näslund, K., & Belák, S. (1994). Bovine leukaemia virus: rapid detection of proviral DNA by nested PCR in blood and organs of experimentally infected calves. *Vet Microbiol*. 42:191-204
- Kobayashi, S., Tsutsui, T., Yamamoto, T., Hayama, Y., Kameyama, K., Konishi, M., & Murakami, K. (2010). Risk factors associated with within-herd transmission of bovine leukemia virus on dairyfarms in Japan. *BMC Veterinary Research* 6:1
doi:10.1186/1746 6148-6-1
- Konnai, S., Usui, T., Ikeda, M., Kohara, J., Hirata, T., Okada, K., Ohashi, K., & Onuma, M. (2005). Imbalance of tumor necrosis factor receptors during progression in bovine leukemia virus infection. *Virology* Volume 339, Issue 2, Pages 239–248
- Leite, R.C., Lobato, Z.I.P., & Camargos, M.F. (2004). Leucose Enzoótica Bovina. *Revista Conselho.Federal Medicina Veterinária*. 31: 20-28

- Malatestinic A. (2003). Bilateral exophthalmos in a Holstein cow with lymphosarcoma. *Can Vet J.* 44(8):664-6
- Martinez R, N Martinez. 1997. Diseño de experimentos. Análisis de datos estándar y no estándar. Ed. Fondo nacional universitario. p. 62-62.
- Meuten, D. (2002). Tumors in Domestic Animals. Fourth edition. Blackwell publishing company.
- Mohammadabadi, M.R., Soflaei, M, Mostafavi, H, & Honarmand, M. (2011). Using PCR for early diagnosis of bovine leukemia virus infection in some native cattle. *Genet. Mol. Res.* 10 (4): 2658-2663. DOI <http://dx.doi.org/10.4238>
- Monke, D.R., Rohde, R.F., Hueston, W.D., & Milburn, R.J. (1992). Estimation of the sensitivity and specificity of the agar gel immunodiffusion test for bovine leukemia virus: 1,296 cases (1982-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 200:2001-2004
- Montgomery, D.C. b. Diseño y análisis de experimentos. 1991. p. 106-107. Ed. Iberoamérica.
- Monti G.E., Frankena K., & De Jong M.C. (2007). Transmission of bovine leukaemia virus within dairy herds by simulation modeling. *Epidemiol. Infect.* 135:722-732
- Motton, D.D., & Buehring G.C. (2003). Bovine leukemia virus alters growth properties and casein synthesis in mammary epithelial cells. *J Dairy Sci.* 86(9):2826-38
- Murakami, K., Kobayashi, S., Konishi, M., Kameyama, K., Yamamoto, T., & Tsutsui, T. (2011). The recent prevalence of bovine leukemia virus (BLV) infection among Japanese cattle. *Veterinary Microbiology* 148, 84-88. ELSEVIER
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S., & Pfaller, M.A. (2013). Microbiología Médica. 7ª edición. Barcelona, España. ELSEVIER
- Nava, Z., Obando, C., Molina, M., Bracamonte, M., & Tkachuk, O. (2011). Seroprevalencia de la leucosis enzoótica bovina y su asociación con signos clínicos y factores de riesgo en rebaños lecheros del estado Barinas, Venezuela. *Rev. Fac. Cienc. Vet.* v.52 n.1

- Ochoa, A., Uribe, A., & Gutiérrez, M. (2006). Estudio del potencial zoonotico del virus de la leucosis bovina y su presencia en caos de cáncer de seno. *Revista de la Facultad de Ciencias* Vol. 11, N° 2, 31-40
- Orjuela, J., Navarrete, M., & Betancourt, L. (1991). Salud y productividad en bovinos de la costa norte de Colombia ICA. Colombia.
- OIE, organización mundial de sanidad animal. (2014). Código sanitario para los animales terrestres, leucosis bovina enzoótica. Cap 11. 8: disponible en: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=2&htmfile=chapitre_ebl.htm.
- Ott, S.L., Johnson, R., & Wells, S.J. (2003). Association between bovine leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine* 61, 249–262. ELSEVIER
- Parham, P.(2005). Inmunología. Editorial médica panamericana. 2da edición.
- Rama, G. (2009). Aspectos sobre el diagnostico de la Leucosis enzoótica bovina. Universidad De la republica. Montevideo, Uruguay. 40p
- Rama, G. (2011). Tesis de Maestría en Biotecnología. Facultad de ciencias. Universidad de la República
- Rama, G., Pritsch, O., Adrien, M., Moratorio, G., & Meikle, A. (2012). Análisis del descenso de anticuerpos en el periparto y su impacto en el diagnóstico serológico de la Leucosis Enzoótica Bovina *vet* 48 (185) 11-17
- Rodriguez, S.M., Golemba, M.D., Campos, R.H., Trono, K., & Jones, L.R. (2009). Bovine Leukemia Virus can be classified into seven genotypes: evidence for the existence of two new clades. *J Gen Viro.* 90:2788-2797

- Rodríguez, M.E., Álvarez, S. & Bravo, E. (2001). Coeficientes de Asociación. Edición Plaza y Valdés. Universidad autónoma metropolitana.
- Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szereday L. (2005). Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy*. 89: 118-25.
- Torres, A.M., & Ruiz, M. (2007). Determinación de la reacción clínica de un grupo de animales positivos a leucosis bovina a la aplicación de un tratamiento isopático. Universidad de la Salle. Bogotá.
- Trono, K., Perez, M., Duffy, S., Borca, M., & Carillo, C. (2001). Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Veterinary microbiology* 83, 235-248. ELSIEVER
- Ungar-Waron, H. Paz, R. Brenner, J. Yakobson, B. Partosh, N. & Trainin, Z. (1999). Experimental infection of calves with bovine leukemia virus (BLV): an applicable model of a retroviral infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 67, 195-201.
- Varmus H. (1988). *Retroviruses Science* 240:1427-1435
- Visbal S. (1970). Prevalencia serológica de leucosis viral bovina en algunas zonas del departamento de Córdoba Colombia. *Rev MVZ Córdoba* vol 21: 26 – 31
- Yagui, A., Dagli, E.H., Birgel, B.C.A., Alves, R., Ferraz, O.P., Pituco, E.M., Freitas, A.C., Beçak, W., & Stocco, R.C. (2008). Simultaneous presence of bovine papillomavirus and bovine leukemia virus in different bovine tissues: *in situ* hybridization and cytogenetic analysis. *Genet. Mol. Res.* 7 (2): 487-497