

# Infecciones por el virus de la diarrea viral bovina: aspectos clínicos, anátomo-patológicos y epidemiológicos y su impacto económico en la ganadería

*Infections due to bovine viral diarrhoea virus: clinical, anatomopathological and epidemiological aspects and their economic impact on livestock*

Profesor Elpidio G. Chamizo Pestana, DVM, DrC (PhD), DrCs

Universidad Agraria de La Habana "Fructuoso Rodríguez Pérez".  
Autopista Nacional, carretera Tapaste, km 23 ½, San José de Las Lajas, Mayabeque.

Autores para correspondencia: [chamizo@unah.edu.cu](mailto:chamizo@unah.edu.cu)

## Resumen

Se realizó una revisión de la literatura acerca de los aspectos clínicos, anátomo-patológicos y epidemiológicos y el impacto económico provocado por la infección por el virus de la diarrea viral bovina, vDVB. El vDVB tiene dos genotipos, los cuales juegan un papel importante en la presentación de animales persistentemente infectados y en la patogénesis de la enfermedad de las mucosas. Las infecciones por vDVB, se manifiestan en varias formas clínicas: diarrea en animales jóvenes y adultos; aborto e infertilidad en hembras gestadas; animales persistentemente infectados, inmunosupresión y la enfermedad de las mucosas con un 100% de mortalidad. La vacunación ha sido el método más efectivo para prevenir o controlar la diseminación del vDVB, pero tanto las vacunas inactivadas como las vacunas de virus vivo inactivadas presentan inconvenientes. El diagnóstico puede realizarse por métodos directos: aislamiento viral como indirectos: detección de antígenos o de anticuerpos. Las infecciones por vDVB, deben ser diferenciadas de enfermedades como: fiebre aftosa, lengua azul y salmonelosis, por solo mencionar las más importantes son importantes para nuestra ganadería. El impacto económico de las infecciones por vDVB, solo son consideradas cuando se presentan en la forma de brotes, como ha sido demostrado en los países afectados.

**Palabras claves:** Revisión, infección virus diarrea viral bovina.

## Abstract:

Review, bovine viral diarrhoea virus infection. A review of the literature was made about the clinical, anatomopathological and epidemiological aspects and the economic impact caused by the bovine viral diarrhoea virus infection, vDVB. vDVB has two genotypes, which play an important role in the presentation

of persistently infected animals and in the pathogenesis of mucosal disease. VDVB infections are manifested in several clinical forms: diarrhea in young and adult animals; abortion and infertility in pregnant females; persistently infected animals, immunosuppression and mucosal disease with 100% mortality. Vaccination has been the most effective method to prevent or control the spread of vDVB, but both inactivated vaccines and inactivated live virus vaccines have drawbacks. The diagnosis can be made by direct methods: viral isolation as indirect: detection of antigens or antibodies. VDVB infections should be differentiated from diseases such as foot-and-mouth disease, bluetongue and salmonellosis, just to mention the most important ones are important for our livestock. The economic impact of vDVB infections are only considered when they occur in the form of outbreaks, as has been demonstrated in the affected countries.

Key words:review, bovine viral diarrhea infection.

Recibido: 10 de junio de 2019.

Aprobado: 9 de julio de 2019.

## Introducción

El virus de la diarrea viral bovina, es uno de los patógenos principales en ganado bovino y otros rumiantes Brock ( 2003). El virus de la diarrea viral bovina es un patógeno económicamente importante del ganado bovino y está mundialmente extendido. La biología del virus es compleja, porque está asociado con diversas manifestaciones clínicas, que varían desde una infección aguda benigna hasta la severa y fatal enfermedad de las mucosas. El vDVB puede infectar al ganado bovino de todas las edades (Baker, 1987; Baker, 1990). El estudio y la investigación de las infecciones producidas por el vDVB, resulta un tema de importancia para la ganadería de cualquier país que pretenda obtener buenos resultados en la producción bovina. En este trabajo se tratan los aspectos clínicos, anátomo-patológicos y epidemiológicos de los diferentes cuadros de enfermedad debidos a la infección por el vDVB, y la importancia económica en la producción, con el objetivo de que los médicos veterinarios y otros profesionales y personal técnico que tiene que ver con la producción de ganado bovino esté al tanto de la enfermedad, pueda detectar su presencia y tomar decisiones en cuanto a su diagnóstico y prevención.

## Desarrollo

### Generalidades

La infección por el virus de la diarrea viral bovina, vDVB, es responsable de diferentes cuadros de enfermedad, de acuerdo con la categoría y edad del

## Introduction

The bovine viral diarrhea virus is one of the main pathogens in cattle and other ruminants Brock (2003). The bovine viral diarrhea virus is an economically important pathogen of cattle and is widespread worldwide. The biology of the virus is complex, because it is associated with various clinical manifestations, ranging from an acute benign infection to a severe and fatal mucosal disease. BVDV can infect cattle of all ages (Baker, 1987; Baker, 1990). The study and investigation of vDVB infections is an important issue for livestock in any country that intends to obtain good results in bovine production. This work deals with the clinical, anatomo-pathological and epidemiological aspects of the different disease conditions due to BVDV infection, and the economic importance in production, with the aim that veterinarians and other professionals and technical personnel that has to do with the production of cattle be aware of the disease, be able to detect its presence and make decisions regarding its diagnosis and prevention.

## Development

### Generalities

Infection by the bovine viral diarrhea virus, BVDV, is responsible for different disease conditions, according to the category and age of the animal, its immune status and whether the animal is pregnant or not (Lértora, 2003). In

animal, su estado inmunológico y si el animal está gestante o no (Lértora, 2003). En general puede establecerse una clasificación clínica considerando las formas: aguda, fetal y la denominada enfermedad de las mucosas. (Tabla 1).

La infección por el vDVB produce generalmente manifestaciones clínicas leves en los animales inmunocompetentes, estimulando una respuesta inmune con seroconversión y posterior eliminación viral. Se considera entonces que una vez superado el cuadro clínico, el ganado seropositivo no es portador del virus (Houe, 1995) permaneciendo inmune a posteriores infecciones con la misma cepa de vDVB y sin actividad de riesgo epidemiológico en la transmisión. Por el contrario, cuando un feto es infectado in útero entre los 30 y 120 días de la gestación, se produce un estado de inmuno-tolerancia, con posibilidad de persistencia viral. Estos animales persistentemente infectados (PI) juegan un rol clave en la epidemiología de la enfermedad, dado que ellos constituyen una fuente de diseminación viral permanente (Moennig y Liess, 1995; Neil *et al*, 2011). El vDVB provoca cuadros de enfermedad clínica y morfológicamente diversos en animales adultos y jóvenes, con una manifestación endémica en la cual se presentan los animales persistentemente infectados en un rango de 1-2 % y una incidencia de la infección de 20-25 % en la mayoría de los grupos etarios de los rebaños afectados (Bolin *et al*, 1984, 1985; Houe, 1995; Houe, 1999). El virus de la diarrea viral bovina, vDVB, está ampliamente distribuido mundialmente y esto hace que la mayoría de los rebaños bovinos estén en riesgo. En ganado susceptible el vDVB puede producir devastadores resultados (Houe, 2003).

## Etiología

El virus de la diarrea vírica bovina es un virus RNA clasificado como pestivirus perteneciente a la familia Flaviviridae (Bolin, 1994; Lindenbach *et al*, 2001; MGowan *et al*, 2003). Estos virus se caracterizan por ser pequeños, encapsulados y con genoma formado por una cadena sencilla de RNA. La heterogenicidad del vDVB se debe en parte a la naturaleza de su genoma y tienden a acumular mutaciones a una tasa muy elevada porque no existe la función de lectura de prueba que acompaña la transcripción del RNA. Comparaciones secuenciales de genomas sugieren que el vDVB tiene dos genotipos llamados vDVB tipo 1 y vDVB tipo 2

general, a clinical classification can be established considering the forms: acute, fetal and the so-called mucosal disease. (Table 1).

BVDV infection generally produces mild clinical manifestations in immunocompetent animals, stimulating an immune response with seroconversion and subsequent viral shedding. It is then considered that once the clinical picture is overcome, seropositive cattle are not carriers of the virus (Houe, 1995), remaining immune to subsequent infections with the same vDVB strain and without epidemiological risk activity in transmission. On the contrary, when a fetus is infected in utero between 30 and 120 days of gestation, a state of immuno-tolerance occurs, with the possibility of viral persistence. These persistently infected (PI) animals play a key role in the epidemiology of the disease, since they constitute a source of permanent viral shedding (Moennig and Liess, 1995; Neil *et al*, 2011). BVDV causes clinically and morphologically diverse disease patterns in adult and young animals, with an endemic manifestation in which persistently infected animals occur in a range of 1-2% and an infection incidence of 20-25% in the most age groups of affected herds (Bolin *et al*, 1984, 1985; Houe, 1995; Houe, 1999). The bovine viral diarrhea virus, vDVB, is widely distributed worldwide and this puts most cattle herds at risk. In susceptible cattle vDVB can produce devastating results (Houe, 2003).

## Etiology

The bovine viral diarrhea virus is an RNA virus classified as a pestivirus belonging to the Flaviviridae family (Bolin, 1994; Lindenbach *et al*, 2001; MGowan *et al*, 2003). These viruses are characterized by being small, encapsulated and with a genome made up of a single chain of RNA. The heterogenicity of vDVB is due in part to the nature of its genome and it tends to accumulate mutations at a very high rate because there is no test reading function that accompanies RNA transcription. Genome sequence comparisons suggest that vDVB has two genotypes called vDVB type 1 and vDVB type 2 (Ridpath *et al*, 1994; Vilcek *et al*, 2001). Differences in the pathogenicity of both types have been observed

(Ridpath *et al*, 1994; Vilcek *et al*, 2001). Se han observado diferencias en la patogenicidad de ambos tipos (tabla 2). Las infecciones por el vDVB pueden ser divididas en infecciones prenatales (infecciones del feto) y postnatales (infecciones agudas después del nacimiento). Las infecciones del feto ocurren cuando el vDVB-NCP (virus no citopático) de una vaca preñada pasa a través de la placenta e infecta al feto, resultando en aborto, nacimiento de terneros anormales, ternero portador del virus o un ternero normal dependiendo del estado de desarrollo del feto al momento de la infección. Los terneros portadores son animales en los cuales el vDVB persiste, lo cual significa que el virus se replica continuamente en estos animales y ellos excretan el vDVB de por vida en sus fluidos corporales. Estos animales portadores son la fuente principal de transmisión del virus al resto del rebaño y a otros animales (Van den Hurk, 2000; Lalonde *et al*, 2011; Laureyns *et al*, 2011).

El significado biológico de esta subdivisión tiene aún que ser determinado, pero estos dos genotipos de vDVB son lo suficientemente diferentes (40 %) a nivel antigénico con repercusión en la efectividad de las vacunas, lo cual hace que vacunas que protejan contra un genotipo pudiera no proteger contra otro (Cajal, 2011; Xue *et al*, 2011). Se han identificado diferentes biotipos del vDVB, independientemente si son del tipo 1 ó 2, y se denominan como no citopáticos (vDVB-NCP) y citopáticos (vDVB-CP) que reflejan la actividad del virus en cultivos titulares, aunque no necesariamente la patogenicidad del virus en el animal. El virus de la diarrea viral bovina está antigénicamente relacionado con el virus del cólera porcino (peste porcina clásica) y crece en el cerdo ocasionando problemas en el diagnóstico del cólera porcino. También está estrechamente relacionado con el virus que provoca la enfermedad del Borde (Border disease) en ovinos (Radotstis *et al*, 1988).

El virus de la diarrea viral bovina es un frecuente contaminante de los cultivos celulares y sueros fetales utilizados como medios de cultivo celulares (Chamizo, 2009).

### Patogénesis de la infección por el vDVB

Después del contacto con membranas mucosas de la boca o nariz, la replicación del vDVB, ocurre en células epiteliales con predilección por las tonsilas palatinas, especialmente las células epiteliales de las

(Table 2). BVDV infections can be divided into prenatal (fetal infections) and postnatal (acute infections after birth). Infections of the fetus occur when vDVB-NCP (non-cytopathic virus) from a pregnant cow passes through the placenta and infects the fetus, resulting in miscarriage, birth of abnormal calves, virus-bearing calf, or a normal calf depending on the status development of the fetus at the time of infection. Carrier calves are animals in which vDVB persists, which means that the virus replicates continuously in these animals and they excrete vDVB for life in their body fluids. These carrier animals are the main source of transmission of the virus to the rest of the herd and to other animals (Van den Hurk, 2000; Lalonde *et al*, 2011; Laureyns *et al*, 2011).

The biological significance of this subdivision has yet to be determined, but these two genotypes of BVDV are sufficiently different (40%) at the antigenic level with an impact on the effectiveness of the vaccines, which means that vaccines that protect against one genotype may not to protect against another (Cajal, 2011; Xue *et al*, 2011). Different biotypes of BVDV have been identified, regardless of whether they are type 1 or 2, and they are called non-cytopathic (BVDV-NCP) and cytopathic (BVDV-CP) that reflect the activity of the virus in title cultures, although not necessarily the pathogenicity of the virus in the animal. The bovine viral diarrhea virus is antigenically related to the swine cholera virus (classical swine fever) and grows in pigs causing problems in the diagnosis of swine cholera. It is also closely related to the virus that causes Border disease in sheep (Radotstis *et al*, 1988).

The bovine viral diarrhea virus is a frequent contaminant of cell cultures and fetal sera used as cell culture media (Chamizo, 2009).

### Pathogenesis of BVDV infection

After contact with mucous membranes of the mouth or nose, BVDV replication occurs in epithelial cells with a predilection for palatine tonsils, especially crypt epithelial cells (Jubb *et al*, 1993). The virus shows tropism for cells with active mitosis, such as lymphocytes, mononuclear phagocytes, and epithelial cells. Replication begins with adhesion to the plasma membrane and

criptas (Jubb *et al*, 1993). El virus presenta tropismo por células con mitosis activa, como linfocitos, fagocitos mononucleares y células epiteliales. La replicación comienza con la adhesión a la membrana plasmática y penetración en la célula (Morales, 2001). Además, ocurre fusión de la envoltura con la membrana endosomal, dependiente del pH, y el virus ingresa al citoplasma mediante endocitosis mediada por receptor y libera su genoma en el citosol (Johnson *et al*, 2001; Weiskircher *et al*, 2009). La diseminación ocurre mediante el virus liberado en el suero o los leucocitos, particularmente linfocitos, monolitos y linfoblastos circulantes y células precursoras de los macrófagos (Baule *et al*, 2001; Brownlie, 2011)

La patogenia de los diferentes cuadros de enfermedad provocados por la infección por el virus de la diarrea viral bovina se debe a varios hechos del proceso infeccioso. Entre estos se incluyen: la frecuencia de viremia, la capacidad del virus para comprometer el sistema inmunológico, la frecuencia de infección transplacentaria, la inducción de inmunotolerancia y la aparición de inmunocompetencia fetal aproximadamente a los 180 días de gestación. Aparte de los bovinos infectados por el virus in útero, la mayoría de los animales son inmunocompetentes al virus y controlarán de forma satisfactoria una infección natural, desarrollando anticuerpos y eliminando el virus de tal forma que no exista latencia y excreción del mismo (Lértora, 2003; Rondón, 2006; Chamizo, 2009).

## Formas clínicas de la infección por vDVB

### Infecciones agudas

La infección aguda por el vDVB es la manifestación más común, puede presentarse en las formas subclínica y clínicamente aparente: en forma clínica se presenta el cuadro de la diarrea vírica bovina o diarrea viral bovina, que afecta al ganado joven de hasta dos años, con mayor frecuencia entre seis semanas y cuatro meses, la incidencia puede estar entre 2 y 50 %. La diarrea viral bovina presenta una alta morbilidad, pero baja mortalidad. Suele ser una infección irreconocible desde el punto de vista clínico, con desarrollo de anticuerpos séricos neutralizantes y eliminación del vDVB por animales (no gestantes) inmunocompetentes normales. Esto explica el alto porcentaje de animales sanos que son serológicamente positivos.

penetration into the cell (Morales, 2001). In addition, pH-dependent fusion of the envelope with the endosomal membrane occurs and the virus enters the cytoplasm through receptor-mediated endocytosis and releases its genome into the cytosol (Johnson *et al*, 2001; Weiskircher *et al*, 2009). Spread occurs by virus released into serum or leukocytes, particularly circulating lymphocytes, monoliths and lymphoblasts, and macrophage precursor cells (Baule *et al*, 2001; Brownlie, 2011)

The pathogenesis of the different disease conditions caused by infection by the bovine viral diarrhea virus is due to various facts of the infectious process. These include: the frequency of viremia, the ability of the virus to compromise the immune system, the frequency of transplacental infection, the induction of immunotolerance, and the development of fetal immunocompetence at approximately 180 days of gestation. Apart from bovines infected by the virus in utero, most animals are immunocompetent to the virus and will satisfactorily control a natural infection, developing antibodies and eliminating the virus in such a way that there is no latency and excretion of the virus (Lértora, 2003 ; Rondón, 2006; Chamizo, 2009).

## Clinical forms of BVDV infection

### Acute infections

Acute infection by BVDV is the most common manifestation, it can present in the subclinical and clinically apparent forms: clinically the picture of bovine viral diarrhea or bovine viral diarrhea is presented, which affects young cattle up to two years old, with more frequently between six weeks and four months, the incidence can be between 2 and 50%. Bovine viral diarrhea has high morbidity, but low mortality. It is usually an unrecognizable infection from the clinical point of view, with development of neutralizing serum antibodies and elimination of BVDV by normal immuno-competent (non-pregnant) animals. This explains the high percentage of healthy animals that are serologically positive. Occasionally, a mild clinical illness may occur, characterized by loss of appetite for a few days, depression, fever,

Ocasionalmente puede ocurrir una enfermedad clínica leve, caracterizada por inapetencia durante algunos días, depresión, fiebre, ligera diarrea, leucopenia y recuperación en pocos días. Los animales mayores de seis meses desarrollan infección más severa con alta morbilidad y baja mortalidad. Clínicamente la enfermedad se caracteriza por letargo, anorexia, descarga óculo-nasal ligera, erosiones y úlceras superficiales benignas en la boca. La diarrea puede estar presente. En los rebaños lecheros se presenta una baja en la producción láctea. Los animales afectados desarrollan anticuerpos neutralizantes con un pico a las diez o doce semanas, que persisten de por vida (Lértora, 2003; Chamizo, 2009).

Inmunosupresión, se ha demostrado que el virus puede disminuir la respuesta inmune de los bovinos y potenciar la patogenicidad de otros agentes infecciosos. Asimismo, el virus puede también alterar la función de los neutrófilos, reducir la secreción de inmunoglobulinas de los linfocitos periféricos, permitir al virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina, vIBR, distribuirse de forma más extensa por varios tejidos e infectar las células de los cultivos celulares liberando sustancias que pueden suprimir la respuesta proliferativa de las células mononucleares del ganado bovino frente a sustancias blastogénicas (Reggiardo, 1979; Potgieter *et al*, 1984). La asociación con el virus sincitial respiratorio bovino, VSRB, agrava los cuadros de neumonía. Una vacuna con cepa viva modificada del vDVB puede tener experimentalmente un efecto perjudicial sobre la función de los neutrófilos y linfocitos. Esto sugiere que no deben vacunarse los bovinos estresados con vacuna de virus vivo modificado de la enfermedad de las mucosas, debido a que la reducción de la función de los neutrófilos y linfocitos podría potenciar otras infecciones víricas o bacterianas (Cajal, 2006)

Cuadro digestivo. - Los problemas digestivos están asociados a las lesiones provocadas por la acción de vDVB en toda la extensión del tracto digestivo, desde la cavidad oral, esófago, pre-estómagos e intestinos. Las manifestaciones clínicas incluyen salivación moderada o excesiva, inapetencia, y diarrea que puede a veces contener sangre y mucus (Bracamonte *et al*, 2006).

Los problemas reproductivos se manifiestan en los animales gestantes por el aborto y la repetición del celo en dependencia del período de la gestación. En los

mild diarrhea, leukopenia, and recovery within a few days. Animals older than six months develop more severe infection with high morbidity and low mortality. Clinically, the disease is characterized by lethargy, anorexia, light nasal-nasal discharge, erosions and benign superficial ulcers in the mouth. Diarrhea may be present. In dairy herds there is a drop in milk production. Affected animals develop neutralizing antibodies with a peak at ten or twelve weeks, which persist for life (Lértora, 2003; Chamizo, 2009).

Immunosuppression, it has been shown that the virus can decrease the immune response of bovines and enhance the pathogenicity of other infectious agents. Likewise, the virus can also alter the function of neutrophils, reduce immunoglobulin secretion from peripheral lymphocytes, allow infectious bovine rhinotracheitis virus, vIBR, to spread more extensively in various tissues and infect cells of cell cultures releasing substances that can suppress the proliferative response of bovine mononuclear cells against blastogenic substances (Reggiardo, 1979; Potgieter *et al*, 1984). The association with bovine respiratory syncytial virus, RSV, aggravates pneumonia. A modified live strain vaccine of BVDV may experimentally have a deleterious effect on neutrophil and lymphocyte function. This suggests that stressed bovines should not be vaccinated with a modified live virus vaccine for mucosal disease, since the reduction of the function of neutrophils and lymphocytes could enhance other viral or bacterial infections (Cajal, 2006)

Digestive picture. - Digestive problems are associated with the lesions caused by the action of vDVB throughout the entire digestive tract, from the oral cavity, esophagus, pre-stomachs and intestines. The clinical manifestations include moderate or excessive salivation, loss of appetite, and diarrhea that can sometimes contain blood and mucus (Bracamonte *et al*, 2006).

Reproductive problems are manifested in pregnant animals by abortion and repetition of heat depending on the gestation period. In non-pregnant animals, particularly in fattening, affected cattle may show growth retardation and

animales no gestantes, particularmente en la ceba, el ganado afectado puede presentar retardo en el crecimiento y disminución en la ganancia de peso (Lértora, 2003; Bracamonte *et al*, 2006).

## Infecciones fetales

Tras la infección de una vaca gestante no inmune, el vDVB es capaz de cruzar la barrera placentaria e invadir el feto. La infección congénita puede originar gran variedad de anormalidades, desde la muerte del feto o defectos congénitos, hasta una infección persistente de por vida sin síntomas clínicos. Los resultados dependen principalmente del estadio de desarrollo fetal en que ocurra la infección (Figura 2). Si el feto es infectado antes de los cuatro meses de gestación (120 - 125 días) con un biotipo no citopatogénico vDVB-NCP, su sistema inmune no es capaz de reconocer al vDVB como invasor y se convierte en inmunotolerante al virus infectante durante toda su vida (Lértora, 2003). El ternero desarrolla tolerancia específica al vDVB y no produce anticuerpos específicos contra vDVB. El vDVB persiste en todos los tejidos, particularmente en las células del sistema inmune y en tejidos privilegiados como el sistema nervioso central. Los animales liberan el vDVB en todas las secreciones y excreciones corporales y reaccionan a otros virus como los herpesvirus bovino tipo 1, vHB-1 y el parainfluenza -3, PI-3. En general el riesgo para el feto es mayor al comienzo de la gestación. Los animales persistentemente infectados (PI) son pequeños y a menudo mueren antes de llegar a ser adultos debido a infecciones oportunistas, como la neumonía. La infección persistente (PI) debe ser considerada en todo ternero nacido con pequeña talla, escaso desarrollo, poca ganancia de peso y con cuadros recurrentes de enfermedades respiratorias y digestivas (Bracamonte *et al*, 2006).

Los defectos congénitos incluyen agenesia cerebelo-ocular; defectos oculares, agenesia cerebelar, braquignatismo, deformaciones músculo-esqueléticas, alopecia y retraso del crecimiento intrauterino (Ronchi *et al*, 2001).

La viremia persistente, puede presentarse ya al nacimiento de los terneros y provocar un menor desarrollo y retraso en el crecimiento con referencia a sus contemporáneos (infección persistente congénita). Los animales afectados pueden sobrevivir y notarse el

decreased weight gain (Lértora, 2003; Bracamonte *et al*, 2006).

## Fetal infections

Following infection of a non-immune pregnant cow, BVDV is able to cross the placental barrier and invade the fetus. Congenital infection can cause a wide variety of abnormalities, from fetal death or congenital defects, to persistent infection for life without clinical symptoms. The results depend mainly on the stage of fetal development in which the infection occurs (Figure 2). If the fetus is infected before four months of gestation (120 - 125 days) with a non-cytopathogenic vDVB-NCP biotype, its immune system is not able to recognize the vDVB as an invader and it becomes immunotolerant to the infecting virus throughout its life (Lértora, 2003). The calf develops specific tolerance to BVDV and does not produce specific antibodies against BVDV. BVDV persists in all tissues, particularly in cells of the immune system and in privileged tissues such as the central nervous system. Animals release BVDV in all body secretions and excretions and react to other viruses such as bovine herpesvirus type 1, HBV-1 and parainfluenza -3, PI-3. In general, the risk to the fetus is greatest at the beginning of gestation. Persistently infected (PI) animals are small and often die before becoming adults due to opportunistic infections, such as pneumonia. Persistent infection (PI) should be considered in every calf born with small stature, poor development, little weight gain and with recurrent symptoms of respiratory and digestive diseases (Bracamonte *et al*, 2006).

Congenital defects include cerebellum-ocular agenesis; eye defects, cerebellar agenesis, brachignatism, musculoskeletal deformations, alopecia, and intrauterine growth retardation (Ronchi *et al*, 2001).

Persistent viremia can appear already at the birth of calves and cause less development and growth retardation compared to its contemporaries (congenital persistent infection). Affected animals can survive and be impaired for several months or more, until they develop severe mucosal disease or

desmedro durante varios meses o más, hasta que desarrollan la enfermedad de las mucosas grave o alguna otra enfermedad infecciosa como neumonía. Mientras estos terneros presentan detención del crecimiento y apariencia deteriorada, no hay evidencia clínica detectable de la enfermedad de las mucosas y son sero-negativos al vDVB. Tras la infección del feto por un aislado no-citopático del virus antes de los 125 días de gestación, este no desarrollará neutralización sérica frente al virus y puede llegar normalmente a término y nacer con infección vírica persistente (Loher *et al*, 1998; Becher *et al*, 1999; Charleston *et al*, 2001; Rondón, 2006).

La enfermedad de las mucosas ocurrirá en algunos de estos animales con viremia persistente, y solo en ellos. Desde el nacimiento hasta la época de la enfermedad clínica, que suele ser entre los 6 y 24 meses de edad estos animales presentan inmunotolerancia específica y viremia persistente (Loher *et al*, 1998).

## Enfermedad de las Mucosas

Este cuadro clínico de la infección por el vDVB denominada enfermedad de las mucosas, se desarrolla en aquellos animales persistentemente infectados con una cepa no citopática, inmunotolerantes y seronegativos, que son expuestos frente a una cepa citopática antigenicamente similar al biotipo no citopático. Esta forma se caracteriza por un comienzo súbito de la enfermedad clínica en animales de 6 a 24 meses de edad. La morbilidad es baja, pero la mortalidad es casi del 100 %. Dentro del rebaño de un 5 a un 25 % de los animales en este grupo de edades puede sufrir la enfermedad a lo largo de un periodo de varios días, o bien pueden ocurrir casos esporádicos a lo largo de varias semanas o meses (Rondón, 2006). El periodo de incubación después de la infección experimental con una cepa citopática en un animal persistentemente infectado con una cepa no citopática, es de 7 a 14 días, pero puede ser más prolongado, dependiendo del grado de homología de ambos virus. Los animales afectados están deprimidos, anoréxicos y babea mojóndose el pelo de alrededor de la boca. La temperatura corporal se eleva hasta 40-41°C y son frecuentes la taquicardia y polipnea. Los movimientos ruminales suelen estar ausentes y hay diarrea profusa y acuosa de 2-4 días después del comienzo de la enfermedad clínica. Las heces fecales son malolientes

some other infectious disease such as pneumonia. While these calves show growth arrest and impaired appearance, there is no detectable clinical evidence of mucosal disease and they are sero-negative for BVDV. After infection of the fetus by a non-cytopathic virus isolate before 125 days of gestation, it will not develop serum neutralization against the virus and can normally reach term and be born with persistent viral infection (Loher *et al*, 1998; Becher *et al*, 1999; Charleston *et al*, 2001; Rondón, 2006).

Mucosal disease will occur in some of these animals with persistent viremia, and only in them. From birth to the time of clinical disease, which is usually between 6 and 24 months of age, these animals show specific immunotolerance and persistent viremia (Loher *et al*, 1998).

## Mucosal Disease

This clinical picture of BVDV infection called mucosal disease develops in those animals persistently infected with a non-cytopathic, immunotolerant and seronegative strain, which are exposed to a cytopathic strain antigenically similar to the non-cytopathic biotype. This form is characterized by a sudden onset of clinical disease in animals 6-24 months of age. Morbidity is low, but mortality is almost 100%. Within the herd, 5 to 25% of the animals in this age group may suffer the disease over a period of several days, or sporadic cases may occur over several weeks or months (Rondón, 2006). The incubation period after experimental infection with a cytopathic strain in an animal persistently infected with a non-cytopathic strain is 7 to 14 days, but may be longer, depending on the degree of homology of both viruses. Affected animals are depressed, anorexic, and drool by wetting the hair around their mouths. Body temperature rises to 40-41°C and tachycardia and polypnea are common. Rumen movements are usually absent and there is profuse, watery diarrhea 2-4 days after the onset of clinical illness. Stools are smelly and may contain mucus and varying amounts of blood (Taylor *et al*, 1996; Chamizo, 2009).

Occasionally there are small remnants of intestinal fibrinous molds. Straining to defecate is frequent



y pueden contener moco y cantidades variables de sangre (Taylor *et al*, 1996; Chamizo, 2009).

Ocasionalmente hay pequeños restos de moldes fibrinosos intestinales. Los esfuerzos al defecar son frecuentes y el periné suele estar manchado por las heces. En la mucosa oral se aprecian erosiones superficiales discretas, que confluyen posteriormente originando grandes áreas de epitelio necrótico que se separan de la mucosa. Estas erosiones aparecen en la cara interna de los labios, encías, en la parte posterior del paladar duro, en las comisuras de la boca y en la lengua. La cavidad oral en su totalidad presenta un aspecto cocido con el epitelio necrótico de color gris recubriendo la base profundamente rosácea. Este mismo tipo de lesiones se presentan en el hocico y pueden confluír cubriéndose de costras y residuos. Aunque las lesiones orales son muy significativas para la identificación de la enfermedad, pueden faltar o ser difíciles de apreciar a simple vista en un 20 % de los animales afectados sobre todo al final de un brote. Suele haber una descarga nasal mucopurulenta asociada con algunas erosiones en los ollares y lesiones similares en la faringe. En algunos animales hay cojera que parece deberse a laminitis, coronitis y otras lesiones erosivas de la piel del espacio interdigital y que comúnmente afecta a las cuatro extremidades. La deshidratación y la debilidad se presentan en forma progresiva y la muerte sobreviene al cabo de 5-7 días después del comienzo de los síntomas. Ocasionalmente en casos sobreagudos que mueren a los pocos días de iniciarse la enfermedad la diarrea no es evidente, aun cuando el intestino está distendido con exceso de líquido. Presumiblemente hay un íleo paralítico y el fluido intestinal no se desplaza por el tracto intestinal. Algunos casos de la enfermedad de las mucosas no mueren dentro del tiempo estimado de varios días y se convierten en enfermos crónicos. Puede haber ataques intermitentes de diarrea, e inapetencia, se observa emaciación progresiva, el pelaje es de aspecto seco y tosco, se desarrolla meteorismo crónico, deformaciones de las pezuñas y erosiones crónicas de la cavidad oral y de la piel. Se pueden encontrar lesiones erosivas superficiales cubiertas por costras en periné, alrededor del escroto, orificio del prepucio y vulva, entre las extremidades y en la piel: en la unión con el tejido córneo alrededor de las pezuñas, en el espacio interdigital y en los talones. El retraso en la cicatrización de estas lesiones cutáneas

and the perineum is usually stained by stool. Discrete superficial erosions can be seen in the oral mucosa, which subsequently converge, originating large areas of necrotic epithelium that separate from the mucosa. These erosions appear on the inside of the lips, gums, on the back of the hard palate, in the corners of the mouth and on the tongue. The oral cavity in its entirety it presents a cooked appearance with the necrotic gray epithelium covering the deeply pinkish base. This same type of lesion occurs on the snout and can come together, covered with scabs and debris. Although oral lesions are very significant for the identification of the disease, they may be missing or difficult to see with the naked eye in 20% of affected animals, especially at the end of an outbreak. There is usually a mucopurulent nasal discharge associated with some erosions in the nostrils and similar lesions in the pharynx. In some animals there is lameness that appears to be due to laminitis, coronitis and other erosive lesions of the skin of the interdigital space and that it commonly affects all four limbs. Dehydration and weakness develop progressively, and death occurs within 5-7 days after the onset of symptoms. Occasionally, in acute cases that die within a few days of the onset of the disease, diarrhea is not evident, even when the intestine is distended with excess fluid. Presumably there is a paralytic ileus and intestinal fluid is not moving through the intestinal tract. Some cases of mucosal disease do not die within the estimated time of several days and become chronically ill. There may be intermittent bouts of diarrhea and loss of appetite, progressive emaciation is observed, the coat is dry and coarse in appearance, chronic meteorism develops, deformations of the hooves and chronic erosions of the oral cavity and the skin. Superficial erosive lesions covered by scabs can be found on the perineum, around the scrotum, orifice of the foreskin and vulva, between the extremities and on the skin: at the junction with the horn around the hooves, in the interdigital space and on the heels. Delayed healing of these skin lesions is an important clinical finding that raises suspicion of the entity. These chronic cases sometimes last up to 18 months and during that time the animals do not perform, eventually dying of chronic

es un hallazgo clínico importante que hace sospechar de la entidad. Estos casos crónicos a veces duran hasta 18 meses y durante ese tiempo los animales no rinden, muriendo finalmente de inanición crónica (Jubb *et al*, 1993; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

## Anatomía Patológica

Los cambios macroscópicos en la infección aguda son hallados en el tracto digestivo; el morro, lengua, paladar duro y blando, labios, carrillos y faringe, los cuales se muestran hiperémicos y edematosos. Erosiones muy prominentes están presentes en el esófago las cuales aparecen recubiertas de fibrina o masas necróticas. Las erosiones también se presentan en los pilares del rumen donde tienen tendencia a ser hemorrágicas. En el abomaso son numerosas en las regiones fúndica y pilórica, midiendo de 1 - 1,5 mm, de diámetro, con bordes elevados y comúnmente rodeadas por un anillo de pequeñas hemorragias. La mucosa y la submucosa abomasal aparecen edematosas y ocasionalmente hemorrágicas. Erosiones también están presentes en el intestino delgado, particularmente en las placas de Peyer y a todo lo largo del colon. La mucosa está cubierta por un exudado muco-hemorrágico tenaz. Puede haber necrosis en los folículos linfoides del intestino grueso. Inflamación catarral del colon y quistes de retención pequeños pueden ser observados. La enteritis en los intestinos delgado y grueso suele a veces mostrar un carácter difterioide o necrótico afectándose principalmente las placas de Peyer. Los ganglios linfáticos mesentéricos aparecen ligeramente edematosos, pero los de la cabeza y el cuello se muestran muy aumentados. Erosiones en la mucosa nasal aparecen en ocasiones recubiertas de exudado muco-purulento. Otras lesiones menos frecuentes son: queratitis y conjuntivitis, ocasionalmente úlceras en las hendiduras de las pezuñas, erosiones en la vulva, edema y hemorragias en el cerebro con aumento del fluido en los ventrículos cerebrales, hemorragias sub-endocárdicas y sub-epicárdicas, edema pulmonar con áreas neumónicas, colecistitis y colangitis con cistitis ligera. El tejido graso sub-peritoneal está frecuentemente de color amarillo naranja. La infección con el virus de la diarrea viral bovina está asociada a la presentación de anomalías congénitas del cerebro, provocando ataxia cerebelar, un síndrome debilitante de los terneros jóvenes con artritis y ulceración crónica en los terneros

starvation (Jubb *et al*, 1993; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

## Pathological anatomy

Macroscopic changes in acute infection are found in the digestive tract; the muzzle, tongue, hard and soft palate, lips, cheeks and pharynx, which are hyperemic and edematous. Very prominent erosions are present in the esophagus which appear covered with fibrin or necrotic masses. Erosions also occur in the pillars of the rumen where they tend to be hemorrhagic. In the abomasum they are numerous in the fundic and pyloric regions, measuring 1 - 1.5 mm in diameter, with raised edges and commonly surrounded by a ring of small hemorrhages. The abomasal mucosa and submucosa appear edematous and occasionally hemorrhagic. Erosions are also present in the small intestine, particularly in Peyer's patches and throughout the colon. The mucosa is covered by a tenacious muco-hemorrhagic exudate. There may be necrosis in the lymphoid follicles of the large intestine. Catarrhal inflammation of the colon and small retention cysts can be observed. Enteritis in the small intestines and thick, it sometimes shows a diphtheroid or necrotic character, mainly affecting Peyer's patches. Mesenteric lymph nodes appear slightly edematous, but those in the head and neck are greatly enlarged. Erosions in the nasal mucosa sometimes appear covered with muco-purulent exudate. Other less frequent lesions are: keratitis and conjunctivitis, occasionally ulcers in the clefts of the hooves, erosions in the vulva, edema and hemorrhages in the brain with increased fluid in the cerebral ventricles, sub-endocardial and sub-epicardial hemorrhages, pulmonary edema with pneumonic areas, cholecystitis and cholangitis with mild cystitis. The subperitoneal fatty tissue is frequently orange-yellow in color. Infection with the bovine viral diarrhea virus is associated with the development of congenital abnormalities of the brain, causing cerebellar ataxia, a debilitating syndrome in young calves with arthritis and chronic ulceration in older calves (Jubb *et al*, 1993; Taylor *et al*, 1994; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

de más edad (Jubb *et al*, 1993; Taylor *et al*, 1994; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

## Histopatología

En las membranas mucosas del tracto digestivo superior se observa vacuolización de las células del estrato de Malpigio con formación de vesículas pequeñas que evolucionan a úlceras. También se observa infiltración leucocitaria a predominio de polimorfonucleares neutrófilos y presencia de tejido de granulación en la base de las úlceras que tienen un tiempo mayor de evolución. Las células individuales y en grupos en la profundidad el epitelio se encuentran eosinofílicas y tumefactas, con núcleos picnóticos. Estos focos se agrandan progresivamente y forman áreas de necrosis que se extienden y pueden involucrar la capa basal. En estadios tempranos existe poca o ninguna reacción inflamatoria de la laminae propria, pero los leucocitos infiltran el epitelio necrótico. Estos pequeños focos necróticos están elevados por sobre la superficie se agrandan progresivamente, coalescen y pueden formar pequeñas vesículas elevadas a lo largo de la unión laminae propria-epitelio, que evolucionan hasta erosiones y úlceras. La ulceración del epitelio escamoso del tracto digestivo superior va acompañada de reacción inflamatoria de la laminae propria, especialmente donde se forman papilas. Los capilares están congestionados, los linfáticos dilatados, edema del estroma y un infiltrado inflamatorio pleocelular. Puede estar presentes hemorragias focales. En el epitelio glandular del abomaso las lesiones se caracterizan por necrosis en el fondo de las glándulas, que más tarde desarrollan dilatación de las glándulas debido a la acumulación de restos necróticos. La mucosa edematosa e infiltrada localmente por un variedad de leucocitos. La lesión característica de la mucosa intestinal es la destrucción de la capa epitelial de las criptas de Lieberkuhn. En el duodeno, solo unas pocas glándulas están afectadas, pero hay mayor afectación en las porciones bajas del intestino delgado y en el ciego y colon. Las glándulas afectadas están llenas de mucus, leucocitos y restos celulares. Las restantes células del epitelio de las criptas se atenúan en un esfuerzo por cubrir la membrana basal. Las lesiones microscópicas en las placas de Peyer en la fase aguda se caracterizan por inflamación severa de la mucosa sobre las estructuras linfoides acompañadas por destrucción severa de las glándulas epiteliales,

## Histopathology

In the mucous membranes of the upper digestive tract, vacuolization of the cells of the stratum of Malpigio is observed with the formation of small vesicles that evolve into ulcers. Leukocyte infiltration is also observed with a predominance of neutrophil polymorphonuclear cells and the presence of granulation tissue at the base of the ulcers that have a longer evolution time. Individual cells and in groups deep in the epithelium are eosinophilic and swollen, with pyknotic nuclei. These foci progressively enlarge and form areas of necrosis that spread and may involve the basal layer. In early stages there is little or no inflammatory reaction of the laminae propria, but the leukocytes infiltrate the necrotic epithelium. These small necrotic foci are elevated above the surface, progressively enlarge, coalesce, and may form small raised vesicles along the laminae propria-epithelium junction, which progress to erosions and ulcers. Ulceration of the squamous epithelium of the upper digestive tract is accompanied by an inflammatory reaction of the laminae propria, especially where papillae are formed. Capillaries are congested, lymphatics dilated, stromal edema, and a pleocellular inflammatory infiltrate. Focal hemorrhages may be present. In the glandular epithelium of the abomasum, the lesions are characterized by necrosis at the bottom of the glands, which later develop dilation of the glands due to the accumulation of necrotic remains. The mucosa is edematous and locally infiltrated by a variety of leukocytes. The characteristic lesion of the intestinal mucosa is the destruction of the epithelial layer of the crypts of Lieberkuhn. In the duodenum, only a few glands are affected, but the lower portions of the small intestine and the cecum and colon are most affected. The affected glands are filled with mucus, leukocytes, and cellular debris. The remaining cells of the crypt epithelium are attenuated in an effort to cover the basement membrane. Microscopic lesions in Peyer's patches in the acute phase are characterized by severe inflammation of the mucosa over the lymphoid structures accompanied by severe destruction of

colapso de la laminae propria y lisis del tejido linfoide folicular. Más tarde las criptas dilatadas aparecen delineadas en partes por epitelio cuboidal y llenas con células epiteliales necróticas, mucus y células inflamatorias que se proyectan al interior de los espacios que previamente ocupaban las estructuras linfoides. La degeneración hialina y necrosis fibrinoide de las arteriolas mesentéricas en la submucosa es una lesión de valor diagnóstico. También aparece infiltración ligera o moderada con células inflamatorias mononucleares en las paredes vasculares y en las áreas perivasculares. Estas lesiones vasculares aparecen también en otros órganos como son: corazón, cerebro y la corteza adrenal. En los ganglios linfáticos mesentéricos y en el bazo, los folículos linfoides muestran disminución de la población de linfocitos y necrosis de los centros germinativos (Jubb *et al*, 1993; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

### Transmisión

El vDVB se transmite por dos vías, en las formas vertical y horizontal (Bracamonte *et al*, 2006).

#### Transmisión vertical

La infección ocurre en vacas susceptibles que se infectan durante la preñez, pasando el virus de una generación a otra. En muchos casos la transmisión vertical es precedida por una horizontal a la madre, y durante esta infección aguda de la madre, el virus atraviesa la placenta e infecta el feto. Los animales recién nacidos que no hayan recibido leche materna y resulten con importantes concentraciones de inmunoglobulinas son indicativos de estímulo antigénico intrauterino. Además puede ocurrir transmisión vertical después de la transferencia de embriones, si la receptora o el donante son persistentemente infectados (Betancurt *et al*, 2007).

#### Transmisión horizontal

Se realiza por contacto directo de los animales susceptibles con animales persistentemente infectados, es la forma más importante de transmisión en condiciones naturales y la más eficiente es el contacto directo nariz-nariz. En los toros (PI) con infección aguda, el semen también resulta una fuente importante de transmisión (Rweyemamu *et al*, 1990).

Estrategias para el control de la infección por el vDVB (NYSCHAP, 2008)

the epithelial glands, collapse of the laminae propria, and lysis of the follicular lymphoid tissue. Later, the dilated crypts appear outlined in parts by cuboidal epithelium and filled with necrotic epithelial cells, mucus, and inflammatory cells that project into the spaces previously occupied by the lymphoid structures. Hyaline degeneration and fibrinoid necrosis of the mesenteric arterioles in the submucosa is a lesion of diagnostic value. Mild or moderate infiltration with mononuclear inflammatory cells also appears in the vascular walls and in the perivascular areas. These vascular lesions also appear in other organs such as: heart, brain and adrenal cortex. In the mesenteric lymph nodes and spleen, the lymphoid follicles show a decrease in the lymphocyte population and necrosis of the germinative centers (Jubb *et al*, 1993; Thompson, 2001; Chamizo, 2009).

### Transmission

VDVB is transmitted in two ways, in vertical and horizontal forms (Bracamonte *et al*, 2006).

#### Vertical transmission

Infection occurs in susceptible cows that become infected during pregnancy, passing the virus from one generation to the next. In many cases, vertical transmission is preceded by horizontal transmission to the mother, and during this acute infection of the mother, the virus crosses the placenta and infects the fetus. Newborn animals that have not received human milk and have high immunoglobulin concentrations are indicative of intrauterine antigenic stimulation. In addition, vertical transmission can occur after embryo transfer, if the recipient or the donor are persistently infected (Betancurt *et al*, 2007).

#### Horizontal transmission

It is carried out by direct contact of susceptible animals with persistently infected animals, it is the most important form of transmission under natural conditions and the most efficient is direct nose-nose contact. In acutely infected bulls (PI), semen is also an important source of transmission (Rweyemamu *et al*, 1990).

Existen métodos efectivos para prevenir o controlar la diseminación de la infección por el vDVB en el rebaño y también para incrementar la resistencia del rebaño a la infección. Desde los primeros reportes de la enfermedad en el mundo, la vacunación ha sido la herramienta elegida para combatir este virus (Bracamonte *et al*, 2006; Brutzke *et al*, 2011). Sin embargo, las vacunas inactivadas proveen inmunidad por corto tiempo, usualmente por cuatro meses y deben utilizarse en forma estratégica en rebaños infectados. Las vacunas a virus vivo modificado, han estado asociadas con efectos indeseables en el feto, al atravesar la placenta el virus vacunal. Se ha comprobado que la cepa vacunal alcanza los ovarios, produciendo disfunción ovárica y reducción de la fertilidad. Debido a las limitantes que tiene el uso de vacunas para el control efectivo del vDVB se han desarrollado programas de erradicación sin vacunación, dirigidos a: identificación y separación de los rebaños infectados; monitoreo y certificación de rebaños no infectados y eliminación del vDVB de los rebaños sobre la base de o apoyado en la identificación y remoción de los bovinos persistentemente infectados (Nickel *et al*, 2011).

Los animales infectados persistentemente o portadores son la mayor fuente de transmisión del virus y por lo tanto deben ser eliminados del rebaño cuando sea posible, especialmente en animales genéticos. Esto puede no ser practicable en rebaños grandes abiertos y la ceba. La identificación de los animales portadores se puede realizar con muestras de sangre tomadas en fechas separadas dos semanas una de otra. Los tests para el vDVB-2 y diferenciación entre los dos genotipos virales están aún en desarrollo (Edwards, 1990; Bolin *et al*, 1991).

Las vacunas comerciales contra el vDVB pueden ser divididas en vacunas vivas modificadas y vacunas muertas. Las vacunas vivas modificadas deben ser usadas con cautela y no deben usarse en vacas gestantes, animales del mismo rebaño o toros dedicados a la reproducción, porque existe el factor de riesgo de que el vDVB-vacunal pueda inducir abortos y malformación en el feto. Además, las vacunas vivas modificadas pueden tener un efecto negativo sobre el sistema inmune y por lo tanto afectar la respuesta inmune a otros componentes en vacunas combinadas. En general las vacunas vivas modificadas tienen la ventaja de inducir una respuesta inmune más rápida y

Strategies for the control of BVDV infection (NYSCHAP, 2008)

There are effective methods to prevent or control the spread of BVDV infection in the herd and also to increase the resistance of the herd to infection. Since the first reports of the disease in the world, vaccination has been the tool of choice to combat this virus (Bracamonte *et al*, 2006; Brutzke *et al*, 2011). However, inactivated vaccines provide immunity for a short time, usually four months, and should be used strategically in infected herds. Modified live virus vaccines have been associated with undesirable effects on the fetus, as the vaccine virus crosses the placenta. The vaccine strain has been shown to reach the ovaries, causing ovarian dysfunction and reduced fertility. Due to the limitations of the use of vaccines for the effective control of BVDV, eradication programs have been developed without vaccination, aimed at: identification and separation of infected herds; monitoring and certification of uninfected herds and elimination of BVDV from herds based on or supported by the identification and removal of persistently infected cattle (Nickel *et al*, 2011).

Persistently infected or carrier animals are the major source of virus transmission and should therefore be eliminated from the herd whenever possible, especially in genetic animals. This may not be practicable in large open and fattening herds. The identification of carrier animals can be carried out with blood samples taken two weeks apart from each other. Tests for vDVB-2 and differentiation between the two viral genotypes are still under development (Edwards, 1990; Bolin *et al*, 1991).

Commercial BVDV vaccines can be divided into modified live vaccines and killed vaccines. Modified live vaccines should be used with caution and should not be used in pregnant cows, animals from the same herd or bulls dedicated to breeding, because there is a risk factor that the VDVb-vaccine can induce abortions and malformation in the fetus. Furthermore, modified live vaccines can have a negative effect on the immune system and therefore affect the immune response to other components in combination

usualmente requieren una inmunización. Las vacunas muertas o inactivadas son más seguras, pero son más caras y requieren dos inmunizaciones (Xue *et al*, 2011).

El grado de protección cruzada de las vacunas tipo 1 para la cepa promedio tipo 1 de campo, parece razonable, pero no está bien establecido. Poco conocida es también la protección cruzada entre las vacunas tipo 1 y los virus tipo 2. Las vacunas contra el vDVB-2 están actualmente en desarrollo (Presi *et al*, 2001).

Una vacuna ideal contra el vDVB, debe inducir una respuesta inmune rápida para un amplio espectro de aislados de campo del vDVB, después de la inmunización sin riesgo de efectos colaterales e inducir protección en animales en reproducción y no reproductivos.

Todas las vacas en reproducción y novillas deben ser vacunadas contra vDVB para disminuir las infecciones fetales y el nacimiento de terneros persistentemente infectados. Las vacunas muertas deben ser dadas dos veces de 3 a 4 semanas separadas una de otra, comenzando a las 7 u 8 semanas antes de la reproducción, y las vacunas vivas modificadas deben ser dadas una vez de 3 a 4 semanas antes de la reproducción.

Actualmente no existen datos claros acerca de la efectividad y costo-eficiencia de la vacunación en ganado de ceba contra la infección por el vDVB para prevenir enfermedad respiratoria. Un incremento en los títulos de anticuerpos para vDVB durante el primer mes en la ceba fue relacionado con el incremento del riesgo a padecer enfermedad respiratoria, mientras que títulos de anticuerpos contra el vDVB al llegar a la ceba resultaron en menor riesgo de tratamiento respiratorio

Basado en estos datos, la mejor recomendación para vacunación en animales de ceba, si el productor decide vacunar, es pre-condicionar los terneros antes de entrar a la ceba. Los animales deben ser vacunados 3 a 4 semanas antes de entrar a la ceba y la segunda dosis debe ser dada cuando entren a la ceba en caso de usar una vacuna de virus muerto. Se recomienda que el ganadero deba monitorear el estado inmunológico del rebaño y chequear los animales vacunados para la aparición de sero-conversión.

Grupos de Ganado (47) de 36 rebaños en un programa regional de erradicación del vDVB fueron

vaccines. In general, modified live vaccines have the advantage of inducing a more rapid immune response and usually require immunization. Killed or inactivated vaccines are safer, but are more expensive and require two immunizations (Xue *et al*, 2011).

The degree of cross-protection of type 1 vaccines for the average type 1 field strain appears reasonable, but is not well established. Little known is also the cross protection between type 1 vaccines and type 2 viruses. Vaccines against BVDV-2 are currently under development (Presi *et al*, 2001).

An ideal vaccine against BVDV should induce a rapid immune response to a broad spectrum of field isolates of BVDV, after immunization without risk of side effects and induce protection in reproductive and non-reproductive animals.

All breeding cows and heifers should be vaccinated against BVDV to decrease fetal infections and the birth of persistently infected calves. Killed vaccines should be given twice 3 to 4 weeks apart from each other, beginning 7 to 8 weeks before breeding, and modified live vaccines should be given once 3 to 4 weeks before breeding. Currently there are no clear data on the effectiveness and cost-efficiency of vaccination of fattening cattle against BVDV infection to prevent respiratory disease. An increase in BVDV antibody titers during the first month in the fattening was related to an increased risk of respiratory disease, while BVDV antibody titers upon reaching the fattening resulted in a lower risk of respiratory treatment

Based on these data, the best recommendation for vaccination in fattening animals, if the producer decides to vaccinate, is to pre-condition the calves before entering the fattening. Animals should be vaccinated 3 to 4 weeks before entering the fattening and the second dose should be given when entering the fattening in case of using a killed virus vaccine. It is recommended that the farmer should monitor the immunological status of the herd and check the vaccinated animals for the appearance of sero-conversion.

seleccionados para evaluar la serología como herramienta para detectar la infección del rebaño con el vDVB. Se obtuvieron 5 muestras de suero sanguíneo de terneros centinelas no-vacunados de alrededor de 6 meses de edad en cada grupo de manejo. Se realiza la prueba de virus neutralización y títulos de anticuerpos contra los genotipos vDVB 1 y vDVB 2, fueron determinados. Los resultados preliminares sugieren que la serología en animales centinelas en un programa de erradicación del vDVB proveen una evaluación eficiente y precisa del estado del rebaño (Corbett *et al*, 2011).

## Diagnostico

Diagnóstico clínico-lesional.- El diagnóstico de la infección por el vDVB resulta difícil debido a la variedad de signos y lesiones que se producen en los diferentes cuadros de enfermedad clínica; además de estar asociados a la inconsistencia y frecuentemente negativos resultados virológicos y serológicos. Es importante que las observaciones clínicas y los hallazgos de lesiones deban ser apoyados por el diagnóstico de laboratorio, para obtener un diagnóstico conclusivo de la infección por el vDVB. Para el diagnóstico de certeza se debe remitir exudado nasal, heces fecales, sangre con anticoagulante y tejidos. La obtención de sueros pareados sirve para el diagnóstico serológico. En los casos clínicos de enfermedad de las mucosas las lesiones ulcerosas en el esófago se consideran características (Grooms y Keilen, 2002; Kozasa *et al*, 2011; Pogranichniy *et al*, 2011; Risaldi *et al*, 2011; Singh *et al*, 2011).

## Métodos de laboratorio para la detección del vDVB (Nyschap, 2008).

Aislamiento viral ha sido la médula de la virología, pero ha perdido favor recientemente debido al costo excesivo y la lentitud del proceso. Este método va a permanecer como parte integral del diagnóstico, porque es la única vía de descubrir nuevos virus o viejos virus en nuevas especies. También este método provee nuevos aislados para comparación con las vacunas actuales o viejas cepas de campo (vDVB tipo 1 Vs. vDVB tipo 2). Los virus no son entidades estáticas, los cambios en ellos requieren ser seguidos. Tests para la detección de antígenos son la segunda vía para la detección de virus en muestras clínicas. El más

Cattle groups (47) from 36 herds in a regional BVD eradication program were selected to evaluate serology as a tool to detect herd infection with BVDV. Five blood serum samples were obtained from unvaccinated sentinel calves around 6 months of age in each management group. The virus neutralization test was performed and antibody titers against vDVB 1 and vDVB 2 genotypes were determined. Preliminary results suggest that sentinel animal serology in a vDVB eradication program provides an efficient and accurate assessment of herd status (Corbett *et al*, 2011).

## Diagnosis

Clinico-lesional diagnosis.- The diagnosis of BVDV infection is difficult due to the variety of signs and lesions that occur in the different clinical disease pictures; in addition to being associated with inconsistency and frequently negative virological and serological results. It is important that clinical observations and lesion findings must be supported by laboratory diagnosis to obtain a conclusive diagnosis of BVDV infection. For a certain diagnosis, nasal exudate, feces, blood with anticoagulant and tissues should be sent. Obtaining paired sera is used for serological diagnosis. In clinical cases of mucosal disease, ulcerative lesions in the esophagus are considered characteristic (Grooms and Keilen, 2002; Kozasa *et al*, 2011; Pogranichniy *et al*, 2011; Risaldi *et al*, 2011; Singh *et al*, 2011).

## Laboratory methods for the detection of BVDV (Nyschap, 2008).

Viral isolation has been the backbone of virology, but it has recently fallen out of favor due to the excessive cost and slowness of the process. This method will remain an integral part of the diagnosis, because it is the only way to discover new viruses or old viruses in new species. Also this method provides new isolates for comparison with current vaccines or old field strains (vDVB type 1 vs. vDVB type 2). Viruses are not static entities, changes in them need to be tracked.

común de estos es el test de anticuerpos fluorescentes realizado en tejidos congelados. Un test similar es la inmunoperoxidasa usualmente realizado en tejidos fijados con formalina al 10 %. Otros tests para la detección de antígenos are aquellos de antígenos de captura en algún tipo de medio de soporte sólido (ELISA antígeno-captura o test de ACE). Estos procesos son rápidos, específicos y preferidos cuando está presente suficiente proteína viral, tal como en animales persistentemente infectados por vDVB. Una falta de sensibilidad en la prueba de ACE puede, sin embargo, ser un problema y no debe ser usada nunca para detectar animales infectados en forma aguda (Zhang *et al*, 2011; Franco *et al*, 2011).

Tests para la detección de anticuerpos son aquellos que identifican anticuerpos como un medio indirecto que infiere la presencia de infección viral. Existe un completo set de tests para la detección de anticuerpos, y el tipo de test seleccionado debe ser determinado por el tipo de virus que se piensa detectar y el tipo de test que tenemos. Para el vDVB, el test estándar para su detección es el test de (virus) neutralización. Para animales no vacunados, ambos el tipo 1 y el tipo 2 deben ser requeridos (Nickel *et al*, 2011).

Detección de ácidos nucleicos es una técnica novedosa para encontrar virus. De los varios métodos utilizados para este propósito la Reacción en Cadena de la Polimerasa, PCR (siglas en inglés) es el más favorecido (Tramuta *et al*, 2011). Mientras este test es muy sensible, está plagado de dificultades técnicas y uno debe muy cauteloso en la selección del laboratorio para realizar la prueba. Es muy crítico cuestionar el tipo y número de los controles a correr con la muestra a probar. Si los resultados del test reportado por el laboratorio son positivos, ¿utilizó el laboratorio los controles positivos apropiados?. Al mismo tiempo, tener resultados falsos positivos han sido descartados por el uso de controles apropiados. La fortaleza del PCR es su exquisita sensibilidad; pero, pequeñas porciones contaminantes de los ácidos nucleicos pueden ser amplificadas y dar un resultado falso positivo.

La detección de los animales persistentemente infectados con el vDVB, es el eje principal del diagnóstico de los diferentes cuadros clínicos provocados por la infección. En la estrategia de detección del vDVB el propósito puede ser variado, pero siempre basado en la detección de los animales

Antigen detection tests are the second way to detect viruses in clinical samples. The most common of these is the fluorescent antibody test performed on frozen tissues. A similar test is immunoperoxidase usually performed on tissues fixed with 10% formalin. Other tests for the detection of antigens are those of capture antigens in some type of solid support medium (antigen-capture ELISA or ACE test). These processes are rapid, specific and preferred when sufficient viral protein is present, such as in animals persistently infected with BVDV. A lack of sensitivity in the ACE test can, however, be a problem and should never be used to detect acutely infected animals (Zhang *et al*, 2011; Franco *et al*, 2011).

Tests for the detection of antibodies are those that identify antibodies as an indirect means that infer the presence of viral infection. There is a complete set of tests for the detection of antibodies, and the type of test selected must be determined by the type of virus to be detected and the type of test we have. For BVDV, the standard test for its detection is the neutralization (virus) test. For unvaccinated animals, both type 1 and type 2 should be required (Nickel *et al*, 2011).

Nucleic acid detection is a novel technique for finding viruses. Of the various methods used for this purpose, the Polymerase Chain Reaction, PCR (acronym in English) is the most favored (Tramuta *et al*, 2011). While this test is very sensitive, it is fraught with technical difficulties and one must be very cautious in selecting the laboratory to perform the test. It is very critical to question the type and number of controls to run with the sample to be tested. If the test results reported by the laboratory are positive, did the laboratory use the appropriate positive controls? At the same time, having false positive results have been ruled out by the use of appropriate controls. The strength of the PCR is its exquisite sensitivity; but, small contaminating portions of nucleic acids can be amplified and give a false positive result.

The detection of animals persistently infected with BVDV is the main axis of the diagnosis of the different clinical pictures caused by the infection. In the vDVB detection strategy, the purpose can be



(PI) en las diferentes situaciones que pueden presentarse en la producción ganadera. La selección del test adecuado frente a cada situación tiene un carácter prioritario, pues de esto depende el valor de los resultados.

### Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico-anatómo-patológico el diagnóstico diferencial puede basarse en considerar: 1) Enfermedades con lesiones en mucosas y diarrea: peste bovina y fiebre catarral maligna de los bóvidos, 2) enfermedades con lesiones en mucosas sin diarrea: fiebre aftosa, estomatitis vesicular bovina, lengua azul, estomatitis popular y 3) enfermedades con diarrea sin ulceraciones en mucosas: salmonelosis, disentería bovina, paratuberculosis, ostertagiosis (Chamizo, 2009).

### Impacto económico

Estimados de los costos en rebaños afectados de vDVB tienen un rango de 24 a 200 USD por animal por año. Los signos clínicos y los estimados de costos varían dependiendo en el nivel de inmunidad del rebaño, la virulencia de la cepa de vDVB infectante, y el estado de preñez de las vacas en la infección inicial. Las pérdidas económicas producidas por la infección del vDVB fueron demostradas mediante investigación, luego de un brote que afectó más de 800 rebaños de producción de leche y de engorda en Ontario, Canadá. En el período de dos años de estudio se estimaron las pérdidas en 40,000 a 100,000 dólares USA por rebaño, debido fundamentalmente a los abortos y muerte de los animales, reducción en la producción de leche y pérdida del fondo genético. El efecto económico de la infección por el vDVB en 14 granjas se calculó como promedio de 77.00 USD por vaca lechera con una variación en el rebaño de 24-161 USD por vaca lechera (Wentink y Dijhuizen, 1990; Houe, 1995). La infección combinada de vDVB con *Leptospira hardjo* y *Coxiella burnetti*, causó un brote, con un costo total de aproximadamente 75,000.00 USD, un promedio de 410.00 USD por vaca lechera (Pritchard *et al*, 1989).

### Conclusiones

Las infecciones por el vDVB por su carácter insidioso, la variedad de cuadros clínicos en que se presenta y fundamentalmente por afectar una forma subclínica, o benigna en la mayoría de los casos, supone un riesgo

varied, but always based on the detection of animals (PI) in the different situations that may arise in livestock production. The selection of the appropriate test for each situation has a priority character, since the value of the results depends on this.

### Differential diagnosis

From a clinical-anatomical-pathological point of view, the differential diagnosis can be based on considering: 1) Diseases with lesions in the mucosa and diarrhea: rinderpest and malignant catarrhal fever of bovines, 2) diseases with lesions in mucosa without diarrhea: foot-and-mouth disease, bovine vesicular stomatitis, blue tongue, popular stomatitis and 3) diseases with diarrhea without ulcerations in mucosa: salmonellosis, bovine dysentery, paratuberculosis, ostertagiosis (Chamizo, 2009).

### Economic impact

Estimates of costs in herds affected by vDVB range from \$ 24 to \$ 200 per animal per year. Clinical signs and cost estimates vary depending on the level of immunity of the herd, the virulence of the infecting BVDV strain, and the pregnancy status of the cows at initial infection. The economic losses from BVDV infection were demonstrated through research following an outbreak that affected more than 800 dairy and feedlot herds in Ontario, Canada. In the two-year study period, losses were estimated at US \$ 40,000 to US \$ 100,000 per herd, mainly due to abortions and death of the animals, reduction in milk production and loss of the genetic background. The economic effect of BVDV infection on 14 farms averaged \$ 77.00 per dairy cow with a herd variation of \$ 24-161 per dairy cow (Wentink and Dijhuizen, 1990; Houe, 1995). Combined vDVB infection with *Leptospira hardjo* and *Coxiella burnetti* caused an outbreak, with a total cost of approximately USD 75,000.00, an average of USD 410.00 per dairy cow (Pritchard *et al*, 1989).

### Conclusions

BVDV infections, due to their insidious nature, the variety of clinical pictures in which it occurs and

para la producción de ganado bovino, que puede pasar inadvertido o no brindarle la debida importancia.

La existencia de animales persistentemente infectados, que actúan como portadores y diseminadores de la enfermedad, representa el mayor riesgo de mantener la infección en el rebaño.

Las pérdidas económicas que produce son grandes, aunque solo se calculan con seriedad cuando aparecen brotes de la enfermedad en la forma aguda.

## Recomendaciones

Las infecciones por el vDVB, deben tener una atención particular por las autoridades del servicio veterinario y para ello la impartición de cursos y la divulgación mediante panfletos u otro tipo de materiales es un procedimiento válido en este sentido.

De reconocerse la presencia de infecciones por el vDVB, una decisión importante a tomar es, la forma de lucha y control de estas. El uso de vacunas está indicado y existen gran variedad de ellas, pero su uso debe realizarse con profesionalidad. Las medidas de manejo detectando los animales persistentemente infectados pueden reducir los riesgos de infección y contribuir con el efecto positivo de la vacunación.

mainly because it affects a subclinical form, or benign in most cases, represents a risk for cattle production, which can go unnoticed or not giving it due importance.

The existence of persistently infected animals, which act as carriers and disseminators of the disease, represents the greatest risk of maintaining the infection in the herd.

The economic losses it produces are great, although they are only seriously calculated when outbreaks of the disease appear in the acute form.

## Recommendations

VDVB infections must be given special attention by the veterinary service authorities and for this the teaching of courses and the dissemination through pamphlets or other types of materials is a valid procedure in this regard.

If the presence of BVDV infections is recognized, an important decision to make is how to fight and control them. The use of vaccines is indicated and there are a great variety of them, but their use must be carried out professionally. Management measures detecting persistently infected animals can reduce the risks of infection and contribute to the positive effect of vaccination.

## Bibliografía / References

- 1 PENDÁS DÍAZ, HORACIO. Una vez más sobre la enseñanza de la Historia, En Selección de lecturas de Historia, 2002. p 2.
- 1PENDÁS DÍAZ, HORACIO. Una vez más sobre la enseñanza de la Historia. En Selección de lecturas de Historias, 2002. p. 2.
- ACEBO MIRELES, WALDO. Apuntes para una metodología de la historia local en su vinculación con la historia patria. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1991.
- ALVAREZ DE ZAYAS, RITA MARINA. El desarrollo de las habilidades en la enseñanza de la historia. La Habana: Ed. Ciencia y Educación, 1990.
- CASTELLANOS SIMONS, DORIS. El proceso de Enseñanza-Aprendizaje en las Secundarias Básicas / Doris Castellanos Simons, Beatriz Castellanos Simons. La Habana: Centros de Estudios Educativos, Instituto Superior Pedagógico Enrique José Varona, 2000.
- DIAZ PENDÁZ, HORACIO. Acerca de la clasificación de los medios de enseñanza de la historia. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1989.

LABARRERE SARDUÍ, ALBERTO. La escuela desde una perspectiva cultural. Connotaciones para los procesos de desarrollo. Ciudad de la Habana: [s.n], 1999.

PSICOLOGÍA COGNITIVA. Un punto de vista cognoscitivo / Rita Álvarez de Zayas... [et.al].\_México: Ed. Trillas. 1978.

SILVESTRE HORAMA, MARGARITA. ¿Cómo hacer más eficiente el Aprendizaje? / Margarita Silvestre Horama, José Zilberteins.\_ México: Ed. CEIDE, 2000.

VAQUERO, A. (2000). La tecnología en la educación. TIC para la enseñanza, la formación y el aprendizaje, La Habana, Cuba: Pueblo y Educación.

## Bibliografía

Baker, J.C. 1987. Bovine viral diarrhoea virus: a review. J.Am. Vet. Med. Assoc. 190: 1449- 1458 pp.

Baker, J.C. 1990.Clinical aspects of bovine virus diarrhoea virus infection. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 25-41 pp.

Baule, C. 2000. Molecular characterization of bovine viral diarrhoea virus, an important pathogen of cattle. Acta Universit Agric Sueciae, 5:9-38 pp.

Becher, P., Orlich, M., König, M., Thiel, J. 1999.Non-homologous RNA recombination in bovine viral diarrhoea virus: molecular characterization of a variety of subgenomic RNAs isolated during an outbreak of fatal mucosal disease. J Virol 73:5646-5653 pp.

Betancurt, H.C.A., Gogorza, L.M., Martínez, .G. 2007. Seroepidemiología de la diarrea viral bovina en Montería (Córdoba, Colombia). Analecta Veterinaria, 27 (2) 11-16 pp.

Bolin, S. R. 1992.Ruminant pestiviruses in the U. S. 12th International symposium proceedings of the world association of veterinary microbiologists, immunologists, and specialists in infectious diseases. Davies. California.

Bolin, S.R., Littlejohn, T.E., and Ridpath, J.F. 1991. Serologic detection and practical consequences of antigenic diversity among bovine viral diarrhoea viruses in a vaccinated herd. Am. J. Vet. Res. 52: 1033-1037 pp.

Bolin, S.R., McClurkin, A.W., and Coria, M.F. 1984. Effect of bovine viral diarrhoea virus on the percentages and absolute numbers of circulating B and T lymphocytes in cattle. Am. J. Vet. Res. 5: 1582-1587 pp.

Bolin, S.R., McClurkin, A.W., and Coria, M.F. 1985. Frequency of persistent bovine viral diarrhoea infections in selected cattle herds. Am. J. Vet. Res. 6: 2385-2387 pp.

Bracamonte, Magaly, Obando C, Plaza N. 2006. Diarrea viral bovina. Cómo afecta a los animales. INIA Divulga 19-22 pp.

Brock KV.2003. The persistence of bovine viral diarrhoea virus. Biologicals, 31:133-135 pp.

Brownlie, J. 2011. Virus diarrhoea viral bovina: patogénesis y control. Centro diagnóstico veterinario, CDV. 17 p.

- Brützke A, Donat K, Truyen U. 2011. Control of bovine viral diarrhoea/mucosal disease in the district of Kamenz on a voluntary basis--ways, successes, limitations. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 124(1-2):48-57 pp.
- Cajal, CM. 2011. Diarrea viral bovina una seria amenaza contra la productividad. [ccajal@gua.boehringer-ingelheim.com](mailto:ccajal@gua.boehringer-ingelheim.com).
- Chamizo, E. G. 2009. Diarrea viral bovina, enfermedad de las mucosas del ganado bovino,. En: *Patología Orgánica y Enfermedades de los Animales Domésticos*. Editorial "Félix Varela" La Habana. ISBN 978-959-07-0894-7. 209. 77-78 pp.
- Charleston, B., Fray, H., Baigent, S., Carr, B., Morrison, I. 2001. Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle associated with failure to induce type 1-Interferon. *J Gen Virol* 82:1893-1897 pp.
- Corbett, E.M., Grooms, D.L., Bolin, S.R., Bartlett, B., Grotelueschen, D.M. 2011. Use of sentinel serology in a bovine viral diarrhoea virus eradication program. *J Vet Diagn Invest* (3):511-515 pp.
- Edwards, S. 1990. The diagnosis of bovine virus diarrhoea-mucosal disease in cattle. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*: 9115-130 pp.
- Franco Mahecha OL, Ogas Castells ML, Combessies G, Lavoria MA, Wilda M, Mansilla FC, Seki C, Grigera PR, Capozzo AV. 2011. Single dilution Avidity-Blocking ELISA as an alternative to the Bovine Viral Diarrhoea Virus neutralization test. *J Virol Methods*; 175(2):228-235 pp.
- Goens S.D. 2002. The evolution of bovine viral diarrhoea: a review. *Can Vet J*, 43:946-954 pp.
- Gogorza, L., Morán P., Larghi J., Iglesias M., Pérez, A. 2001. Vacunación contra la diarrea viral bovina: fortalezas y limitaciones, *Rev Taurus* 3:4-15 pp.
- Gogorza, L., Morán, P., Larghi, J., Seguí, R., Lissarrague, C., Saraco, M., Braun, M., Esteban, E. 2005. Detection of bovine diarrhoea virus (BVDV) in seropositive cattle. *Prev Vet Med* 72:49-74 pp.
- Grooms, D.L., Keilen, E.D. 2002. Screening of neonatal calves for persistent infection with bovine viral diarrhoea virus by immunohistochemistry on skin biopsy samples. *Clin Diagn Lab Imm* 9:898-900 pp.
- Houe, H. 1995. Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infection. *Vet Microbiol* 64:89-107, 1999. Houe, H.: Epidemiology of bovine viral diarrhoea virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 11:521-548 pp.
- Houe, H. 2003. Economic impact of BVDV infection in dairies: *Biological* 31:137-143 pp.
- Johnson, C., Perez, D., French, R., Merrick, W., Donis, R. 2001. The NS5A protein of bovine viral diarrhoea virus interacts with the a subunit of translation elongation factor-1. *J Gen Virol* 82:2935-2943 pp.
- Jones, L.R., Zandomeni, E.D., Weber, E.L. 2001. Genetic typing of bovine viral diarrhoea virus isolates from Argentina. *Vet Microbiol* 81:367-375 pp.
- Jubb, K., Kennedy, P., Palmer, N. 1993. Pathology of domestic animals. Fourth Edition, London, Academic Press, Inc. vol. 2:149-158 pp.

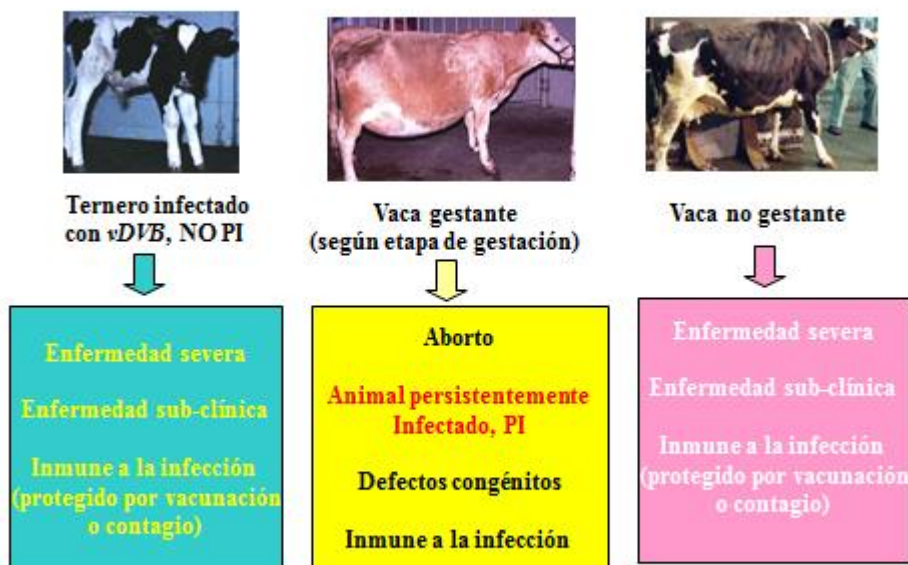
- Kozasa T, Aoki H, Nakajima N, Fukusho A, Ishimaru M, Nakamura S. 2011. Methods to select suitable fetal bovine serum for use in quality control assays for the detection of adventitious viruses from biological products. *Biologicals*. 39(4):242-248 pp.
- Lalonde A, Bielanski A. 2011. Efficacy of the International Embryo Transfer Society (IETS) washing procedure for rendering oocytes matured in vitro free of bovine viral diarrhoea virus (BVDV). *Theriogenology*;76(2):261-266 pp.
- Laureyns J, Letellier C, Meganck V, Pardon B, Deprez P, de Kruif A. 2011. Severe disease in neonatal calves with detection of cytopathic BVDV. *Vet Rec* 23;169(4):100 p.
- Lértora, W.J. 2003. Diarrea viral bovina: actualización. FCV, UNNE, 14-21 pp.
- Lértora, W.L. 2002. Inmunohistoquímica en biopsias de piel y en bulbos pilosos, para el diagnóstico de bovinos persistentemente infectados con el virus de la diarrea viral bovina. Tesis Maestría, Universidad Austral de Chile, Valdivia. Chile. 61-90 pp.
- Lindenbach BD, Thiel H.J., Rice, C.M. 2001. Flaviviridae: the viruses and their replication. In *Fields Virology*. Volume 1. 4th edition. Edited by: DM Knipe PH, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B. Philadelphia: Lohmann Williams & Wilkins; 991-1041 pp.
- Loher, B., Frey, H., Moennig, V., Grieser-Wilke, I. 1998. Clinical-virological course after superinfection of persistently infected cattle with strains of cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 105:201-205 pp.
- McGowan, M.R., Kafi, M., Kirkland, P.D., Kelly, R., Bielefeldt Ohman, H., Occhio, M.D. Jillilla, D. 2003. Studies of the pathogenesis of bovine pestivirus-induced ovarian dysfunction in superovulated dairy cattle. *Theriogenology* 59:1051-1066 pp.
- Moennig, V., Liess, B. 1995. Pathogenesis of intrauterine infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Amer.*, 11:447-487 pp.
- Morales, S. 2001. Detección de terneros con infección congénita con el virus de la diarrea viral bovina en hatos lecheros de la provincial de Arequipa, [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Morales\\_C\\_S/Rev\\_Bibli.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Morales_C_S/Rev_Bibli.htm),
- Neill JD, Newcomer BW, Marley SD, Ridpath JF, Givens MD. 2011. Genetic change in the open reading frame of bovine viral diarrhoea virus is introduced more rapidly during the establishment of a single persistent infection than from multiple acute infections. *Virus Res*. 158(1-2):140-5. pp.
- Nickell JS, White BJ, Larson RL, Renter DG, Sanderson MW. 2011. A simulation model to quantify the value of implementing whole-herd Bovine viral diarrhoea virus testing strategies in beef cow-calf herds. *J Vet Diagn Invest*;23(2): 194-205 pp.
- Njaa, B.K, Clark, E.G., Janzen, E., Ellis, J.A., Haines, D.M. 2000. Diagnosis of persistent bovine viral diarrhoea virus infection by immunohistochemical staining of formalin fixed skin biopsy specimens. *J Vet Diagn Invest* 12:393-399 pp.
- Nyschap. 2006. An introduction to bovine viral diarrhoea in <http://www.nyschap.vet.cornell.edu>.

- Nyschap.2008: New York State Cattle Health Assurance Program: Bovine Viral Diarrhea Module. Bovine Viral Diarrhea: Background, Management and Control. in <http://www.nyschap.vet.cornell.edu>.
- Peterhans E, Jungi TW, Schweizer M.2003. BVDV and innate immunity. *Biologicals*, 31:107-112 pp.
- Pogranichniy RM, Schnur ME, Raizman EA, Murphy DA, Negron M, Thacker HL. 2011. Isolation and genetic analysis of bovine viral diarrhea virus from infected cattle in Indiana. *Vet Med Int*: 925910.
- Potgieter, L.L.D., McCracken, M.D., Hopkins, F.M., Walker, R.D., and Guy, J.S. 1984. Effect of bovine viral diarrhea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. *Am. J. Vet. Res.* 45: 687-690 pp.
- Presi P, Struchen R, Knight-Jones T, Scholl S, Heim D. 2011. Bovine viral diarrhea (BVD) eradication in Switzerland--experiences of the first two years. *Prev Vet Med*;99(2-4):112-121 pp.
- Pritchard, G., Borland, E.D., Wood, L. A., and Pritchard, D.G. 1989. Severe disease in a dairy associated with acute infection with bovine virus diarrhea virus, *Leptospira hardjo* and *Coxiella burnetti*. *Vet Rec*, 124:625-629 pp.
- Radostits, O.M., and Littlejohns, I.R.1988. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of diseases caused by bovine viral diarrhea virus. *Can. Vet. J.* 29: 513-528 pp.
- Reggiardo, C. 1979. The role of BVD virus in shipping fever of feedlot cattle. Case studies and diagnostic considerations. *Am. Assoc. Vet. Lab. Diag.* 22: 315-320 pp.
- Reinhardt, G., Riedemann, S., Tadich, N. 2002. Muestreo predial pequeño para predecir una infección activa por virus diarrhea viral bovina (VDVB) en planteles lecheros de la Xma. Región, Chile. *Arch Med Vet* 34:97-101 pp.
- Renshaw, R.M., Ray, R., Dubovi, E.J. 2000. Comparison of virus isolations and reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection of bovine viral diarrhea virus in bulk milk samples. *J Vet Diagn Invest* 12:184-186 pp.
- Ridpath, J.F., Bolin, S.R., and Dubovi, E.J. 1994. Segregation of bovine viral diarrhea virus into genotypes. *Virology* 205: 66-74 pp.
- Risalde MA, Molina V, Sánchez-Cordón PJ, Pedrera M, Panadero R, Romero-Palomo F, Gómez-Villamandos JC. 2011. Response of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in calves with subclinical bovine viral diarrhea challenged with bovine herpesvirus-1. *Vet Immunol Immunopathol.* 144(1-2):135-43 pp.
- Ronchi, J.I., Estela, E.S., Leunda, M.R., Odeon, A.C. 2001. Infección experimental con el virus de la diarrea viral bovina (VDVB) genotipo 2 en terneros con anticuerpos neutralizantes al VDVB genotipo 1. *Arch Med Vet* 2:185-192 pp.
- Rondón, I. 2006. Diarrea viral bovina: patogénesis e inmunopatología. *Revista MVZ Córdoba*, enero-junio, año/vol. 11, número 001, Universidad de Córdoba, Montería, Colombia. 694-704 pp.
- Rweyemamu, M.M., Fernández, A.A., Espinosa, A.M., Shudel, A.A., Lager, I.A., Mueller, S.B.K.1990. Incidencia, epidemiología y control de la diarrea viral bovina en América del Sur. *Rev sci teh Off int Epiz* 9(1)215-221 pp.

- Singh, K., Miller, M.M., Kohrt, L.J., Scherba, G., Garret, E.F., Fredickson, R.L. 2011. Development of a novel diagnostic test for detection of bovine viral diarrhea persistently infected animals using hair. *J Vet Sci* (3):295-297 pp.
- Stringfellow, D.A., Givens, M.D.2000. Epidemiologic concerns relative to in vivo and in vitro production of livestock embryos. *Anim Reprod Sci* 60-61:629-642 pp.
- Taylor, L.F., Janzen, E.D., Ellis, J.D., van den Hurk. J.V., and Ward, P. 1996. Performance, survival, and necropsy findings from calves persistently infected with the bovine viral diarrhea virus originating from a single Saskatchewan beef herd. *Can. Vet. J.* in press.
- Taylor, L.F., Van Donkersgoed, J., Radostits, O.M., Booker, C.W., van den Hurk, J.V., Dubovi, E.J., and Janzen, E.D.1994. Investigation in an outbreak of mucosal disease in a beef cattle herd in southwestern Saskatchewan. *Can. Vet. J.* 35: 425-432 pp.
- Thompson, R.G.2001. Bovine viral diarrhea. In: Thompson's Special Veterinary Pathology. 3rd. Edition, Mosby, Inc. A Harcourt Health Sciences Company, USA. 56-57 pp.
- Tramuta, C., Lacerenza, D., Zoppi, S., Dondo, A., Ferroglio, E., Nebbia, P., Rosati, S. 2011. Development of a set of multiplex standard polymerase chain reaction assays for the identification of infectious agents from aborted bovine clinical samples. *J Vet Diagn Invest* (4):657-664 pp.
- Van den Hurk, J. 2000. Health Management: Bovine viral diarrhea (BVD) Alberta Feedlot Management Guide. 2nd. Edition, September.
- Vilcek, S., Paton, D.J., Durkovic, B., Strjny, L., Ibata, G., Moussa, A., Loitsch, A., Rossmanith, W., Vega, S., Seicluna, M.T., Paifi, V. 2001. Bovine viral diarrhea virus genotype 1 can be separated into at least eleven genotypic groups. *Arch Virol* .146:99-115 pp.
- Weiskircher, Erika, Aligo, J., Gang Ning, and Kouacou, V.K. 2009. Bovine viral diarrhea virus NS4B protein is an integral membrane protein associated with Golgi markers and rearranged host membranes. *Virology Journal*, 6:185 p.
- Wentink, G.H. and Dijkhuizen A.A. 1990. Economische gevolgen van een infectie met het Bovine Virus Diarrea virus (BVD-virus) op 14 melkveebedrijven. *Tijdschr Diergeneesk*, 115:1031-1040 pp.
- Xue W, Mattick D, Smith L. 2011. Protection from persistent infection with a bovine viral diarrhea virus (BVDV) type 1b strain by a modified-live vaccine containing BVDV types 1a and 2, infectious bovine rhinotracheitis virus, parainfluenza 3 virus and bovine respiratory syncytial virus. *Vaccine*;29(29-30):4657-62 pp.
- Zhang N, Liu Z, Han Q, Qiu J, Chen J, Zhang G, Li Z, Lou S, Li N. 2011. Development of one-step SYBR Green real-time RT-PCR for quantifying bovine viral diarrhea virus type-1 and its comparison with conventional RT-PCR. *Virol J*.;8:374 pp.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la infección por vDVB**

AGUDA	FETAL	ENFERMEDAD DE LAS MUCOSAS
<p>MÁS COMÚN</p> <p>FORMAS CLÍNICAS Y SUBCLÍNICAS</p> <p>INMUNOSUPRESIÓN – infecciones secundarias</p> <p>PROBLEMAS DIGESTIVOS</p> <p>PROBLEMAS REPRODUCTIVOS</p> <p>PRESENTACIONES SEVERAS Y FATALES</p>	<p>DEPENDEN DE LA EDAD DEL FETO</p> <p>ABORTO</p> <p>MOMIFICACIÓN FETAL</p> <p>DEFECTOS CONGÉNITOS</p> <p><b>TERNEROS INMUNOTOLERANTES infección persistente</b></p>	<p><b>SOLO BECERROS INMUNOTOLERANTES SON SUSCEPTIBLES</b></p> <p>PRESENTACIÓN NO COMÚN</p> <p>FATAL 100%</p>



**Figura 1. CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN POR vDVB EN BOVINOS SUSCEPTIBLES**



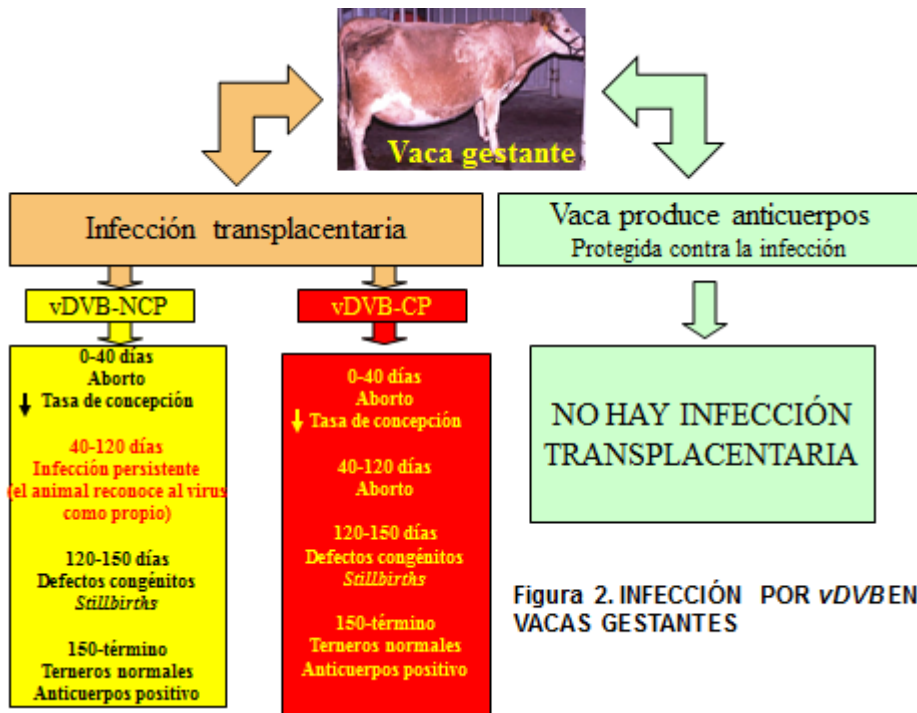


Tabla 2. Enfermedades causadas por las infecciones provocadas por los diferentes tipos de vDVB en ganado bovino.

INFECCIONES PRE-NATALES	INFECCIONES POST-NATALES	
Tipos 1 y 2	Tipo 1	Tipo 2
<i>Resorción embrionaria</i>		
<i>Aborto</i>		
<i>Mortinatalidad</i>	<i>Infección aguda benigna Puede disminuir la resistencia frente a otras enfermedades</i>	<i>Infección aguda severa Alta mortalidad Alta tasa de abortos en ganado bovino lechero</i>
<i>Nacimiento de terneros anormales</i>	<i>Incrementa el riesgo a enfermedad respiratoria</i>	
<i>Terneros frecuentemente infectados con alta probabilidad de padecer enfermedad de las mucosas</i>		

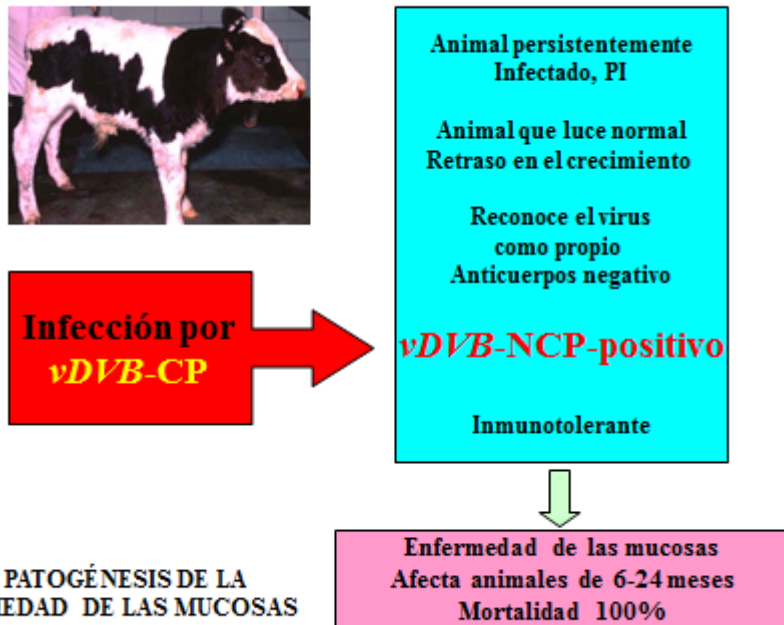


Figura 3. PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE LAS MUCOSAS

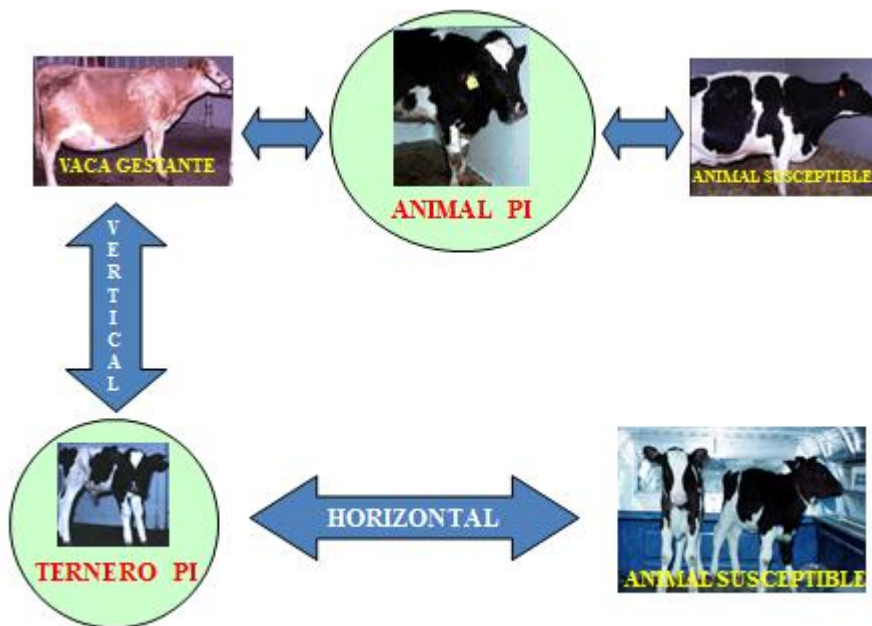


Figura 4. MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL vDVB

**Tabla 3. Estrategias de detección de animales PI en el rebaño**

<b>PROPÓSITO</b>			
Identificación de animales PI	Encuesta en el rebaño	Evaluación del programa de vacunación	Prueba regulatoria para exportación o incorporación a centro de IA
<b>SITUACIÓN</b>			
Encuesta para conocer estado del rebaño	Mantener bajos niveles de riesgo de la infección	Encuesta en tiempo de reproducción o chequeo de la preñez	movilizar
<b>TESTS RECOMENDADOS</b>			
PCR en pool Test ACE en suero o leche o piel Aislamiento en sangre total	Test de seroneutralización, SN PCR en pool Test ACE en suero o leche o piel Aislamiento en sangre total	Test de seroneutralización, SN	Aislamiento del vDVB en suero con detección por IHC PCR en pool Test ACE en suero o leche o piel Aislamiento en sangre total

**Tabla 4. Pruebas de laboratorio comerciales ofertadas para la detección del vDVB**

<b>TEST DE AISLAMIENTO VIRAL</b>	<b>TEST DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS</b>	<b>TEST DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO</b>	<b>TEST DE DETECCIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO</b>
Aislamiento de vDVB con detección por IHC	vDVB test de seroneutralización, SN	Test de inmuno histoquímica, IHC	Detección del vDVB por PCR en leche de tanque
Aislamiento del vDVB		vDVB anticuerpos fluorescentes, AF	Pooled PCR para prueba de rebaño
Aislamiento de vDVB del suero		vDVB captura de antígeno en suero	Detección del vDVB por PCR
Aislamiento de vDVB en sangre total		vDVB captura de antígeno en piel	

**Tabla 5. CARACTERES CLÍNICO-LESIONALES Y ENFERMEDADES A CONSIDERAR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS INFECCIONES POR vDVB.**

ULCERACIONES EN MUCOSAS Y DIARREA	ULCERACIONES EN MUCOSAS SIN DIARREA	DIARREA SIN ULCERACIONES EN MUCOSAS
Peste bovina Fiebre catarral maligna de los bóvidos	Fiebre aftosa Estomatitis vesicular bovina Lengua azul Estomatitis papular	Salmonelosis Disentería bovina Paratuberculosis Ostertagio

**Tabla 6. Aspectos a considerar en las pérdidas económicas por las infecciones por vDVB**

Causas del incremento del costo de producción o pérdidas económicas debido a infecciones por vDVB		
VACUNACIÓN	Aborto e infertilidad Nacimiento de animales débiles (disminución de la ganancia de peso) Enfermedades asociadas: VSRB, PI3, IBR, <i>H. somnus</i> , (inmunosupresión) Enfermedad sistémica aguda (mortalidad)	TRATAMIENTOS
MANEJO - MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD		

Tabla 6. Aspectos a considerar en las pérdidas económicas por las infecciones por vDVB

Causas del incremento del costo de producción o pérdidas económicas debido a infecciones por vDVB		
VACUNACIÓN	Aborto e infertilidad Nacimiento de animales débiles (disminución de la ganancia de peso) Enfermedades asociadas: VSRB, PI3, IBR, <i>H. somnus</i> , (inmunosupresión) Enfermedad sistémica aguda (mortalidad	TRATAMIENTOS
MANEJO - MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD		