

UMSNH

JUAN ARTURO MASCOTE ALEJO

FMVZ



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

Lengua azul

Servicio Profesional que presenta:

P.M.V.Z. JUAN ARTURO MASCOTE ALEJO

Para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista

Asesor: MC. Alejandro Villaseñor Álvarez

Tarimbaro, Mich. Julio 2010



**UNIVERSIDAD MICHOCANA
DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

Lengua azul

Servicio Profesional que presenta:

P.M.V.Z. JUAN ARTURO MASCOTE ALEJO

Para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista

Asesor: MC. Alejandro Villaseñor Álvarez

Tarimbaro, Mich. Julio 2010

Agradecimientos

Agradezco a Dios por permitir terminar mis estudios de Médico Veterinario Zootecnista, y permitirme cumplir una de las metas que me e propuesto en la vida como persona.

A mis padres Juan Mascote y Felipa Alejo por apoyarme en los estudios que me han heredado durante la vida para que sea una persona de profesión. Les agradezco que en ocasiones no se contaba con los medios necesarios y de alguna forma me siguieron apoyando para que terminara mi carrera de MVZ.

Gracias padres a ustedes les debo y agradezco el haberme apoyado en este camino y sueño que elegido ser hoy un Médico Veterinario y Zootecnista.

A mis hermanas Norma Angelica y Diana Cristina por estar conmigo en los momentos difíciles que hemos pasado y que he contado con su apoyo.

A agradezco a Doria Garcia por apoyarme y brindarme su confianza durante el trayecto de mi carrera de MVZ y que ha estado conmigo en los malos y buenos momentos que me han ocurrido durante este periodo de mi vida.

Les agradezco a los doctores que tuve como maestros durante la carrera de MVZ, que me enseñaron grandes cualidades que me servían en la vida profesional.

A agradezco al MC. Alejandro Villaseñor Álvarez por asesorarme en mi trabajo de servicio profesional para obtener mi título como MVZ.

Índice

1. Introducción	2
2. Objetivo	5
3. Justificación	5
4. Lengua Azul	6
4.1 Definición	6
4.2 Historia	6
5. Etiología	11
6. Distribución Geográfica	14
7. Período de Incubación	16
8. Rango de Huéspedes	18
9. Trasmisión	18
10. Signos Clínicos de Lengua Azul	22
10.1. LA en Ovinos	22
10.2. LA en Ganado Bovino	28
10.3. LA en Caprinos	29
10.4. LA en Animales Salvajes	30
11. Morbilidad y Mortalidad	31
12. Diagnóstico	32
13. Diagnóstico de Campo	32
14. Muestras para Laboratorio	33

15. Diagnóstico de Laboratorio	33
16. Diagnóstico de Diferencial	35
17. Lesiones Macroscópicas	35
17.1. LA en Borregos	35
17.2. LA en Ganado	37
17.3. LA en Venado	38
18. Medidas de Prevención	38
18.1. Control	38
19. Vigilancia Epidemiológica	40
19.1 Salud Pública	40
20. Vacunación	41
21. Conclusiones	43
22. Glosario	44
23. Bibliografía	
23.1. A) Artículos	47
23.2. B) Libros	58

Índice de Figuras

Figura 1. Distribución mundial de los diferentes géneros <i>Culicoides</i> y serotipos presentes.	13
Figura 2. Latitudes donde se encuentra el vector del virus de lengua azul.	14
Figura 3. Ciclo de trasmisión del virus.	17
Figura 4. Ciclo de trasmisión.	20
Figura 5. Lesión de tipo erosivo.	23
Figura 6. Ulceras y erosiones en la mucosa bucal.	24
Figura 7. Inflamación en lengua y úlceras	25
Figura 8. Inflamación y exudado en los ollares y los labios.	25
Figura 9. LA, Coronitis severa.	26
Figura 10. Alopecia en ovinos productores de lana.	27
Figura 11. Hipoplasia cerebelar resultante de una inflamación congénita con LA.	37

1. Introducción

La Lengua Azul (LA) es una enfermedad de los rumiantes transmitidas por insectos, que se caracteriza por un curso clínico agudo o subagudo en rumiantes susceptibles (USAHA, 1998).

La Lengua Azul se desarrolló probablemente en África, en donde por casi cien años ha sido endémica y en donde tiene gran importancia económica. Aunque la enfermedad se conocía ya en el siglo XVII, su primera descripción formal se halla en un informe de las importantes pérdidas que sucedían en el ganado ovino importado de Europa a Sudáfrica (Jensen and Mackey, 1973; Roy, 2008; Venter *et al*, 2006).

El principal vector de Lengua Azul (LA) es un díptero del género *Culicoides imicola* Kieffer (Diptera: Ceratopogonidae). Llamado comúnmente como mosco que promovió una diseminación generalizada de rango a través de la mayor parte de la cuenca Mediterránea, siendo los brotes de LA más grandes registrados (Nolan *et al*, 2008; Calvete *et al*, 2008; Paweska *et al*, 2002).

Históricamente los brotes en Europa eran raros pero con los cambios climáticos se han detectado casos a partir de hace 10 años y la LA se a consolidado en el sur de Europa (Wilson and Mellor, 2008).

La Lengua Azul es causada por un orbivirus de la familia *Reoviridae*. Afecta a ovejas, cabras, vacas, búfalos, camellos, antílopes y venados; las ovejas son más susceptibles (Nolan *et al*, 2008). En muchas partes del mundo LA es causa de pérdidas considerables para el ganado.

El virus presenta resistencia al éter, cloroformo y desoxicolato sódico, pero es sensible a la acción de la tripsina, y es estable en pH de 6 a 8 (Jensen and Mackey, 1973).

El virus de la LA mide un diámetro de 69 nanómetros (nm) y una estructura icosaédrica. Su genoma está compuesto por 10 segmentos de RNA de doble cadena (Chiang *et al*, 2006; Purse *et al*, 2005; Ramakrishnan *et al*, 2006; Gür, 2008). En todo el mundo se han identificado 24 serotipos de VLA (Chiang *et al*, 2006; Purse *et al*, 2005; Gür, 2008; Paweska *et al*, 2002). Es importante mencionar que tiene una distribución mundial entre las latitudes 35° S y 50°N (Ramakrishnan *et al*, 2006).

Las áreas con actividad del vector durante todo el año pueden mantener el virus fácilmente por medio de un ciclo continuo vector-huésped (Baylis *et al*, 2008).

El insecto se reproduce en el agua y abunda en las riberas de ríos y riachuelos, especialmente durante los períodos de lluvias (Jensen and Mackey, 1973)

El rango de huéspedes es muy amplio e incluye a todas las especies rumiantes probadas hasta la fecha. Sin embargo, la expresión de la enfermedad clínica varía entre las diferentes especies. Los borregos son altamente susceptibles al VLA (USAHA, 1998).

El mosquito trasmisor obtiene el virus al picar para alimentarse en rumiantes virémicos, especialmente bovinos y ovinos. Después de diez días de incubación en el insecto, el virus se localiza en las glándulas salivales, y cuando el mosquito pica a otros rumiantes inyecta el virus con la saliva. Los primeros signos suelen consistir en la aparición de algún animal enfermo deprimido, de pie o en recumbencia y separado del resto del grupo (Martín, 1988).

Un primer signo de enfermedad que comienza 7 a 8 días después de la infección, es una elevación inicial de la temperatura hasta 41.6-41.7°C (106-107°F) (Rey *et al*, 2008). La temperatura puede elevarse por 4 a 12 días después del aumento inicial (USAHA, 1998; Canals and Rosell, 2006).

Además de observarse fiebre, diarrea, depresión, polipnea, conjuntivitis, lagrimación, rinitis, estomatitis erosiva, edema de los párpados, fotofobia, erupción cutánea en el cuerpo especialmente en las partes libre de lana (Ozmen *et al*, 2008; Gür, 2008).

Las lesiones en la boca, la renuencia a moverse y la necrosis de la musculatura estriada originan debilidad, depresión, y pérdida de peso rápidamente. En animales severamente afectados, estos signos pueden conducir a postración y muerte eventualmente. La relación de morbilidad y mortalidad varia dependiendo de la cepa del virus y de la raza del animal (Martín, 1988).

La vacunación puede ser utilizada en áreas endémicas. La LA no es fácil de controlar debido a la ecología del virus. Los vectores y la diversidad de mamíferos que pueden resultar infectados, todos ellos pueden actuar como fuente de virus, hacen que el control se deba abordar a través de una combinación de vacunación (Martín and Amken, 2000).

La posibilidad de erradicación la lengua azul en el ganado vacuno es remota debido a la existencia de serotipos del virus, a la existencia de portadores crónicos y a la carencia de técnicas rápidas y sencillas para la identificación de portadores. Además, la universalidad de los vectores del género *Culicoides* dificulta todo intento de erradicación (Robert Kahrs, 1985).

La enfermedad de Lengua Azul es una enfermedad que, desde el punto de vista de las autoridades oficiales del país, es de tipo exótica. Sin embargo, el no haberse demostrado su aislamiento viral de casos sospechosos no indica la no existencia de la enfermedad (OIE, 2004).

2. Objetivo

El objetivo de la presente revisión de literatura es actualizar los conocimientos existentes de la enfermedad de Lengua Azul que permita una mayor comprensión desde el punto de vista epidemiológico así como de la patogenia viral, transmisión, lesiones macroscópicas y microscópicas.

3. Justificación

La enfermedad de Lengua Azul es una enfermedad que, desde el punto de vista de las autoridades oficiales del país, es de tipo exótica. Sin embargo, el no haberse demostrado su aislamiento viral de casos sospechosos no indica la no existencia de la enfermedad. De ahí su importancia de que los estudiantes, Médicos Veterinarios Zootecnistas en el ejercicio de la libre profesión y productores conozcan las generalidades de la enfermedad para su reporte de casos sospechosos a las autoridades competentes en materia de sanidad animal del país.

4. LENGUA AZUL

(Hocico doloroso, pseudo Fiebre Aftosa, enfermedad del hocico, Bluetongue y Epizootic Hemorrhagic Disease of Deer)

4.1. Definición

La Lengua Azul (LA) es una enfermedad de los rumiantes transmitidas por insectos, que se caracteriza por un curso clínico agudo o subagudo en rumiantes susceptibles. El virus de la LA también se han asociado con una enfermedad congénita en borregos y ganado (USAHA, 1998).

4.2. HISTORIA

La Lengua Azul se desarrolló probablemente en África, en donde por casi cien años ha sido endémica y en donde tiene gran importancia económica. Aunque la enfermedad se conocía ya en el siglo XVII, su primera descripción formal se halla en un informe de las importantes pérdidas que sucedían en el ganado ovino importado de Europa a Sudáfrica (Jensen and Mackey, 1973; Roy, 2008; Venter *et al*, 2006).

La Lengua Azul (LA), como una enfermedad en el ganado bovino y ovino, fue descrita en el siglo XVIII como 'tong-sikte' por un biólogo francés Francois de Vaillant durante sus viajes en el cabo de Buena Esperanza entre 1781 y 1784. Unos 40 años más tarde, Duncan Hutcheon (1902), el jefe veterinario de la colonia del Cabo, grabó algunas características clínicas de la enfermedad en su informe anual para 1880 y, en 1902, escribió de 'Fiebre Catarral Malarial' en ovejas, dentro del registro veterinario, donde postuló que el agente de la enfermedad era transmitida por insectos (Hutyra *et al*, 1973). En 1902, Spreull informó sobre los resultados de algunos de sus experimentos con Fiebre Catarral Malarial en ovejas. A continuación, en 1905, se describió un caso típico de la enfermedad, la aparición de fiebre alta, y después, de entre 7 a 10 días las lesiones distintivas aparecieron en la boca y la

lengua la cual se volvió azul oscuro. Como consecuencia de estas lesiones, sugirió que se cambiara el nombre de la enfermedad de Fiebre Catarral Malarial a la Lengua Azul (LA) (Mellor *et al*, 2009).

Por largo tiempo, la LA estuvo limitada en África, pero finalmente fue identificada en Chipre (Mellor *et al*, 2009; Gibbs, 1987). En 1932, en Sudáfrica se encontró una Enfermedad Epizootica Bovina, por cuyas manifestaciones era muy parecida a la Fiebre Aftosa, pero no mostraba las características vesículas en la lengua y en las pezuñas. Todas las razas de ganado vacuno fueron afectadas y las pérdidas económicas fueron considerables (Jensen and Mackey, 1973; Smith and Jones, 1992).

Posteriormente, en Sudáfrica fue aislado de algunos bovinos que mostraban ligeros signos clínicos de depresión, renuencia para comer y rigidez del ganado completamente sano que había estado expuesto a casos naturales de Lengua Azul (Jensen and Mackey, 1973).

El primer brote en Turquía fue reportado en la región Hatay en 1944– 1947 (Mellor *et al*, 2009). Este brote fue controlado con medidas estrictas de la movilización. La segunda aparición fue en la región del Egeo en 1977. El virus fue identificado como LA serotipo 4. La enfermedad fue detectada serológicamente y aislamiento viral con los serotipo 4, 9 y 16 en Turquía (Gür, 2008).

Durante 1954 y 1960 se produjo en Japón una enfermedad de los bovinos caracterizada por fiebre, leucopenia, erosiones y úlceras en la boca, deglución difícil, conjuntivitis y lagrimeo, dermatitis y cojera. Durante todo el curso de la epizootia, aproximadamente 43,500 cabezas de ganado estuvieron enfermas y de esos animales 4,500 murieron o fueron sacrificados debido a esta enfermedad. De este ganado fue aislado e identificado el virus de LA (Jensen and Mackey, 1973).

La Lengua Azul es endémica en la India. El primer brote se informó en la década de los 60s, y desde entonces, se han reportado brotes frecuentes en todo el país. Ahora se han notificado un total de 21 serotipos (Tembhurne *et al*, 2009).

Entre 1988 y 1998, varios aislamientos de LA se realizaron en las partes norte, central y sur de la India. Dos de estos aislamientos, se escriben como serotipo 23, y el aislamiento de Bangalore, fue descrito como serotipo 18. El resultado del aislamiento serotipo 18 por serotipificación fenotípica basado en serología, resultó ser serotipo 23 al análisis de la secuencia de segmento-2 y sugieren que los aislamientos de Bangalore, Dehradun y Rahuri son VP2-fenotipos del serotipo 23. Esto significa que son variantes del mismo serotipo LA deberían incluirse en la preparación de vacunas (Tembhurne *et al*, 2009; Tembume *et al*, 2010).

Entre 1962 y 1965 el virus de Lengua Azul fue aislado de 28 animales de varios hatos de seis estados del oeste de Estados Unidos. Los animales afectados mostraban erosiones en la lengua, boca, morro y ollares, rigidez muscular y cojeras en las patas (Jensen and Mackey, 1973)

Estudios de las propiedades biológicas y fisicoquímicas del virus de Lengua Azul lo han clasificado provisionalmente en el grupo de los arbovirus, con el microscopio electrónico se ha averiguado que la partícula vírica tiene un diámetro aproximado de 50 a 69 nm, que no está encapsulada y que tiene ácido ribonucleico (ARN) de dos cordones (Jensen y Mackey, 1973; Erasmus and Potgieter, 2009).

Históricamente, LA ha hecho sólo breves incursiones periódicas en Europa, principalmente en el suroeste del continente, sin embargo, una gran epidemia de LA, que comenzó en 1998 permanece en muchas áreas, mostrando una expansión hacia el norte de la enfermedad en Europa. Durante el curso de esta epidemia, varios serotipos LA se han implicado en que afectan a muchos países europeos, incluyendo varios que previamente no habían experimentado el virus. Diferentes especies de

Culicoides son vectores de LA en diferentes áreas del mundo (Calvete *et al*, 2008; Venter *et al*, 2006).

En Grecia, se describen tres grandes epidemias de LA, la primera en 1979, debido al virus serotipo 4, en 1998-1999, debido principalmente a serotipos-4,9 y 16, y en 2001 debido principalmente a serotipo 1. Se presentan nuevas medidas de vigilancia y control, así como la distribución del LA (Nomikou *et al*, 2004).

Los vectores de Lengua Azul (LA) *Culicoides imicola* Kieffer (Diptera: Ceratopogonidae) (Purse *et al* 2006) ha sido el principal vector de una diseminación en la mayor parte de la cuenca Mediterránea, siendo los brotes de LA más grandes que se han registrado (Nolan *et al*, 2008; Calvete *et al*, 2008; Paweska *et al*, 2002).

Recientemente la enfermedad reapareció en la cuenca del Mediterráneo y ha tenido un efecto devastador en la industria de ovejas en Italia y en las islas de Sicilia, Cerdeña, Córcega y las Islas Baleares, pero afortunadamente, no ha penetrado en territorio continental de Francia y España (Pili *et al*, 2006; Cetre-Sossaha *et al*, 2004; Torina *et al*, 2004; Purse *et al*, 2006).

Históricamente los brotes en Europa eran raros pero con los cambios climáticos se han detentado casos a partir de hace 10 años del virus de Lengua Azul y se ha consolidado en el sur de Europa (Wilson and Mellor, 2008).

En Agosto de 2006, la enfermedad por el virus de Lengua Azul (LA) se detectó por primera vez en Holanda, Bélgica, Alemania y el norte de Francia (Hafner- Marx and Büttner, 2008; Bauer *et al*, 2009). Por lo tanto, la búsqueda de posibles vectores inmediatamente se inició en la región del brote en Alemania. Utilizando como trampas lámparas de luz ultravioletas (Mushi *et al*, 1998; Monteys *et al*, 2003; Vorsprach *et al*, 2009; Capela *et al*, 2003; Mehlhorn *et al*, 2003; Stephan *et al*, 2009; Mehlhorn *et al*, 2009). Utilizando las pruebas serológicas así como Reacción en Cadena de la Polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) demostró la aparición del

virus de Lengua Azul en ovejas enfermas y en el ganado, y el virus fue identificado como serotipo 8 (Hafner- Marx y Büttner, 2008; Bartsch *et al*, 2009; Bauer *et al*, 2009; Balczun *et al*, 2009).

En un estudio entomológico desarrollado en los años 2007 y 2008 en unas granjas de Alemania se mostró que la especie de *Culicoides obsoletus* y *C. pulicaris* son los más comunes y que ambos actúan como vectores del virus de Lengua Azul del serotipo 8 (Kiehl *et al*, 2009; Hörbrand and Geier, 2009). Especialmente, la especie *C. obsoletus* fue encontrado durante todo el año y también dentro o cerca a establos durante los meses de invierno. Además de contar con diferentes patrones de ala, ya que también se estudio su morfología de ala durante esta vigilancia, identificando que el *C. obsoletus* cuenta con esta característica a comparación de los *C. monanus* y *C. scoticus*. Por lo tanto, no existe ningún período libre de mosquitos que interrumpan el ciclo de transmisión del virus de LA (Mehlhorn *et al*, 2009; Kiehl *et al*, 2009)

Actualmente, tres serotipos están presentes en España, de las cuales sólo dos son endémicos en el sur y en las regiones centrales (serotipos -1 y 4). La circulación de LA se ha descrito anteriormente en una amplia gama de especies silvestres de rumiantes en muchos países de diferentes continentes, incluyendo América del Norte, África, Asia y Europa (García *et al*, 2009).

El serotipo-10 fue detectado por primera vez en España y Portugal en 1956 y persistió hasta 1960 (Erasmus and Potgieter 2009; Fenner *et al*, 1992). Recientemente, en el año 2000, se informó del serotipo-2 en varias de las islas mediterráneas, incluyendo las Islas Baleares. En el 2003, el serotipo-4 emergió en Mallorca, y en Octubre de 2004, se registró una segunda incursión del serotipo-4 de Marruecos en el sur de España extendiendo a España central durante 2005-2006 (Canals, I Rosell. 2006). Un nuevo brote de LA causado por el seroyipo-1, que se inició en julio de 2007 al sur del país, se encuentra aún en curso. Además, en Enero

de 2008, un nuevo brote de LA es causada por un serotipo diferente (serotipo-8) que ha pareció en el norte de España (García *et al*, 2009).

La primera aparición de la enfermedad de LA en Bosnia y Herzegovina se registró en 2002 en el área del municipio de Kalesija. En 2007 se llevó a cabo una investigación entomológica en granjas de ovejas, para establecer la presencia de especies de *Culicoides* en esa zona. Apoyados por Centro Nacional de enfermedades exóticas (Centro Studi Malattie Esotiche) en Teramo, Italia. La identificando de la especie de fue *Culicoides obsoletus* que se encuentra en esta región (Omeragić *et al*, 2009).

Suiza es reconocido históricamente por la Oficina Internacional de epizootias como libre de la enfermedad de Lengua Azul (LA) debido a su latitud y clima (Cagienard *et al*, 2006).

5. Etiología

La Lengua Azul es causada por un orbivirus de la familia *Reoviridae*. Afecta a ovejas, cabras, vacas, búfalos, camellos, antílopes y venados, las ovejas son más susceptibles (Nolan *et al*, 2008). En muchas partes del mundo causa pérdidas considerables para el ganado (Athmaram *et al*, 2007; Roy, 2008; Schwartz-Cornil *et al*, 2008; Pili *et al*, 2006; Puerse *et al*, 2005). Los virus son resistentes a solventes de lípidos, lo cual es típico de los virus no envueltos. Los virus son relativamente ácido-lábiles, y el congelamiento lento de -10°C a -20°C ($14-4^{\circ}\text{F}$) es dañino para el virus (USAHA, 1998; Canals and I Rosell, 2006).

Tiene 69 nm de diámetro y una estructura icosaédrica. Su genoma está compuesto por 10 segmentos de RNA de doble cadena que se pueden se parar en geles de poli(acrilamida) y de agarosa (Chiang *et al*, 2006; Purse *et al*, 2005; Ramakrishnan *et al*, 2006; Gür, 2008; Gibbs, 1987).

El genoma esta rodeado por nucleocápside de 32 capsómeros. Una capa difusa de tres proteínas menores (VP1, VP4 y VP6), que a su vez están rodeadas por una capa exterior de dos proteínas virales (VP) 2 y 5, constituyen la envuelta externa del virus ya que VP5 puede ayudar al ensamblaje y trafico del virus (Bhattacharya and Roy, 2008; Matsuo and Roy, 2009). La fijación del virus y su neutralización están asociadas con la VP2 en el huésped del mamífero que contiene la mayoría de anticuerpos por lo tanto es el principal determinante del serotipo LA (Bhattacharya *et al*, 2007; Maan *at al*, 2007; White and Eaton, 1990; Hofmann *et al*, 2008). La VP3 y la VP7 son las principales proteínas internas del virus (Martin y Amken, 200; Bonneau *et al*, 1999; Ramakrishnan *et al*, 2006; Zhang *et al*, 2009; Roy, 2008; Forzan *et al*, 2009; Schwartz-Cornil *et al*, 2008; Schwartz-Cornil *et al*, 2008; Tembume *et al*, 2010; Gould, 1988; Nason *et al*, 2004).

Los valores de pH son inferiores de 6 el virus se inactiva rápidamente. El virus es destruido 60° C en treinta minutos (Jensen and Mackey, 1973).

En todo el mundo se han identificado 24 serotipos de VLA (figura, 1) (Chiang *et al*, 2006; Purse *et al*, 2005; Gür, 2008; Paweska *et al*, 2002). Siete serotipos de LA (1, 2, 3, 4, 12, 15 y 16) (García *et al*, 2009; Schwartz-Cornil *et al*, 2008; Tembume *et al*, 2010) recientemente han sido identificadas en la República Popular de China. Cinco serotipos de VLA han sido aislados en los Estados Unidos (Bonneau *et al*, 1999). Sin embargo, sólo los serotipos VLA 10, 11, 13 y 17 están activos actualmente. El serotipo 2 de VLA, aislado originalmente de animales importados a Florida, puede no haberse establecido en los Estados Unidos, aunque se requieren estudios epizootiológicos para resolver esta incógnita. El ácido acético es un desinfectante efectivo contra estos virus (USAHA, 1998; Zhang *et al*, 2009; Roy, 2008; García *et al*, 2009).

Entre los principales vectores se incluyen *C.inicola*, *bolitinos*, *Kieffer* y *Culicoides Meiswinkel*, *C. (Remmia) C. enderleini* *C. Cornet* y *C. Brunhes*, *C. obsoletus*, *C. nudipalpis* en África y Oriente Medio; *C. variipenis*, *C. insignis*, *C. sonorensis* en el

sureste de los EE UU y sus subespecies en Norteamérica; Estas especie *C. pucillus*, *C. ins Mistress*, y *C. filarifer* también son importantes en la transmisión en el Caribe y América Central y Sudamérica, en Australia *C.brevitaris*, *C.fulvus*, *C. actoni* y *C.wadai* *C. wadai*, *C. actoni*, *C. peregrinus*, *C. oxystoma*, *C. brevipalpis*. En Asia se ha identificado diferentes subespecies *C. Jilvis*, *C. imicola*, y *C. orienta*. (Martín and Amken, 2000; Venter *et al*, 2007; Harwood and James 1993; Radostits *et al*, 2006).

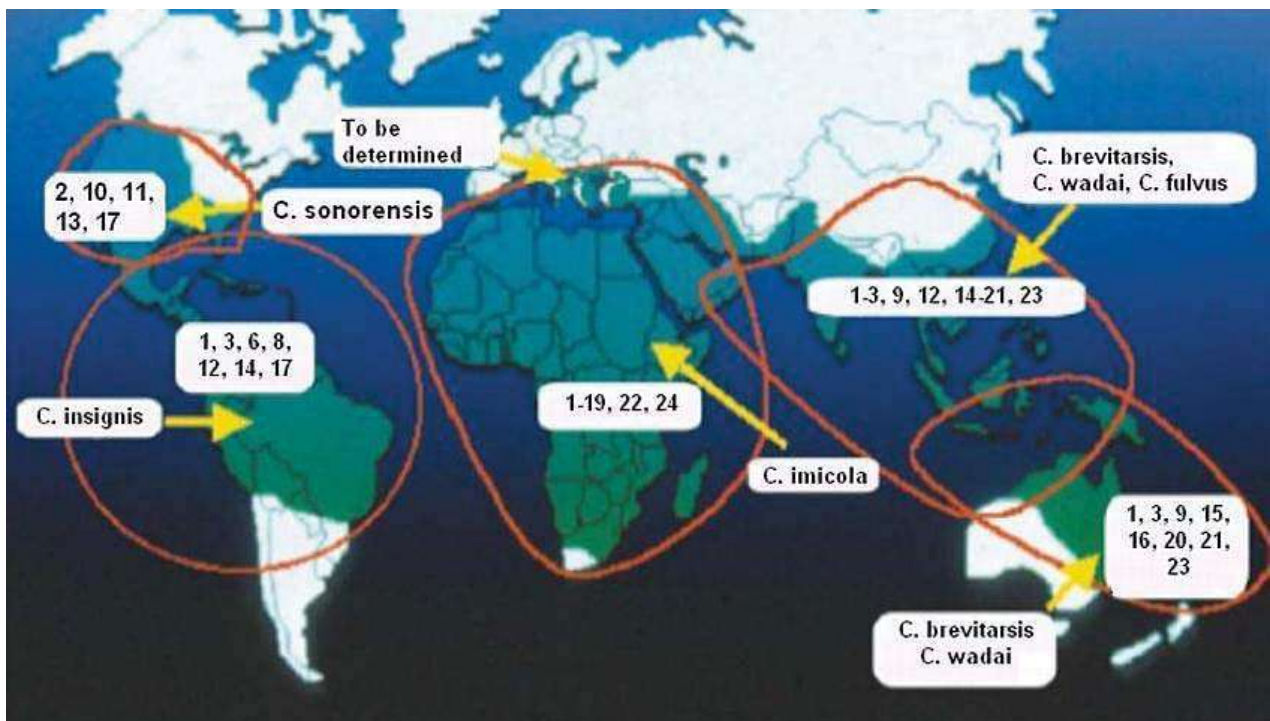


Figura (1) Distribución mundial de los diferentes géneros de *Culicoides* y serotipos presentes.

6. Distribución geográfica

La distribución geográfica de los Orbivirus es extensa aunque el conocimiento actual es incompleto aún. Presenta una distribución mundial entre las latitudes 35° S y 50°N (Figura 2) (Ramakrishnan *et al*, 2006; García *et al*, 2009; Purse *et al*, 2005; Schwartz-Cornil *et al*, 2008; Capela *et al*, 2003; Orrú *et al*, 2006; Radostits *et al*, 2006). La distribución del virus se basa en la presencia de ciertas especies de *Culicoides*, incluyendo *C. variipennis*, *C. imicola*, *C. brevitarsis* y otros. Las infecciones por Orbivirus son comunes en climas tropicales, subtropicales y templados (Bonneau *et al*, 1999).

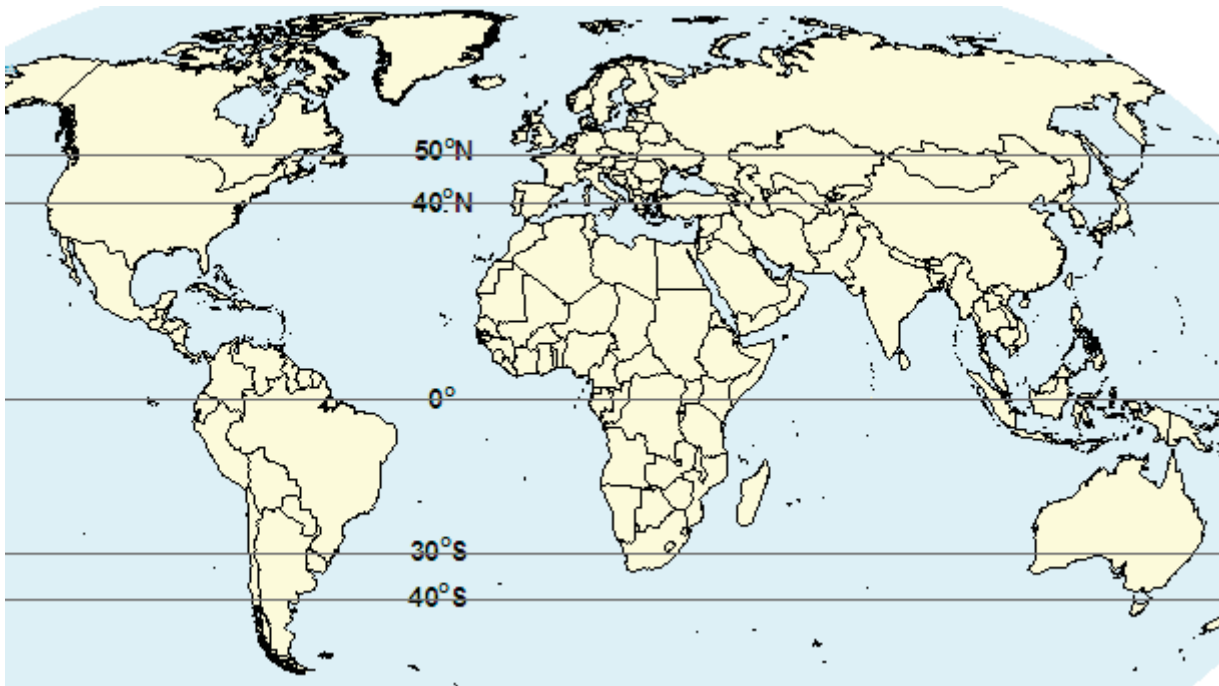


Figura (2) Latitudes donde se establece el vector del virus de Lengua Azul.

Las áreas con actividad del vector durante todo el año pueden mantener el virus fácilmente por medio de un ciclo continuo vector-hospedero (Baylis *et al*, 2008). No está bien entendida la persistencia del virus en áreas con inviernos severos. La reintroducción del virus en un área durante los meses cálidos por el transporte de animales infectados, o de *Culicoides* infectados transportados por el viento,

probablemente son comunes. Algunos reportes de investigaciones sugieren que la supervivencia al invierno en estas áreas se debe a mecanismos tales como 1) viremias prolongadas (hasta 3 meses) en ciertos animales; 2) transmisión transplacentaria de LA al final del otoño y principios del invierno, en fetos durante el último tercio de gestación, con el nacimiento subsecuente de becerros virémicos; (Baylis *et al*, 2008) y 3) supervivencia del virus en *Culicoides*, el cual a su vez sobrevive al invierno aún en densidades de población muy bajas. Las pruebas virológicas y serológicas han sugerido que el LA existe en América del Norte, Centroamérica y Sudamérica; en África y partes de Asia; Europa; el Medio Oriente y el Pacífico Sur (USAHA, 1998).

Los cambios climáticos van modificando la distribución geográfica, la transmisión estacional y la intensidad de enfermedades transmitidas por vectores. Esta enfermedad se produce en la actualidad en otras latitudes o altitudes. Un aumento adicional de temperatura y precipitación pluvial extenderán la duración de la temporada en que el mosquito vector este transmitiendo patógenos. Los parásitos transmitidos por vectores también se benefician con el aumento de las temperaturas, como la reproducción y el desarrollo se aceleran. Por lo tanto, pareciera prudente examinar los efectos de transmisión estacional debido a los cambios climáticos actuales (Schröder and Schmidt, 2008).

7. Período de Incubación

El período de incubación de LA en borregos es generalmente de 7 a 14 días (Bonneau *et al*, 1999). Sin embargo, la viremia puede aparecer tan temprano como 3 a 4 días después de la infección. En ganado, la viremia ocurre tan temprano como 4 días post-infección, pero los signos clínicos son poco comunes. El desarrollo de LA clínica en ganado puede ser el resultado de una hiper-sensibilización. Bajo condiciones de laboratorio dichos animales desarrollan signos clínicos 10 a 12 días después de la reexposición al virus. La incubación de la infección del virus LA en venado es de 7 a 12 días (USAHA, 1998).

El insecto se reproduce en el agua y abunda en las riberas de ríos y riachuelos, especialmente durante los períodos de lluvias (Figura 3)(Jensen y Mackey, 1973; Fenner *et al*, 1992)

En muchas partes del mundo, el hospedador principal del virus es el ganado vacuno (Rey *et al*, 2008; Radostits *et al*, 2006). Sin embargo, el virus no siempre produce enfermedad en esta especie, pero se multiplica el virus aumentando su título y puede persistir en los animales por lo menos 100 días. Los mosquitos del género *Culicoides* pican tanto al ganado vacuno como al ovino, manteniéndose de este modo el ciclo. Sin embargo son las ovejas la que normalmente desarrollan la enfermedad. (Martín, 1988; Harwood and James, 1993; Gibbs, 1987).

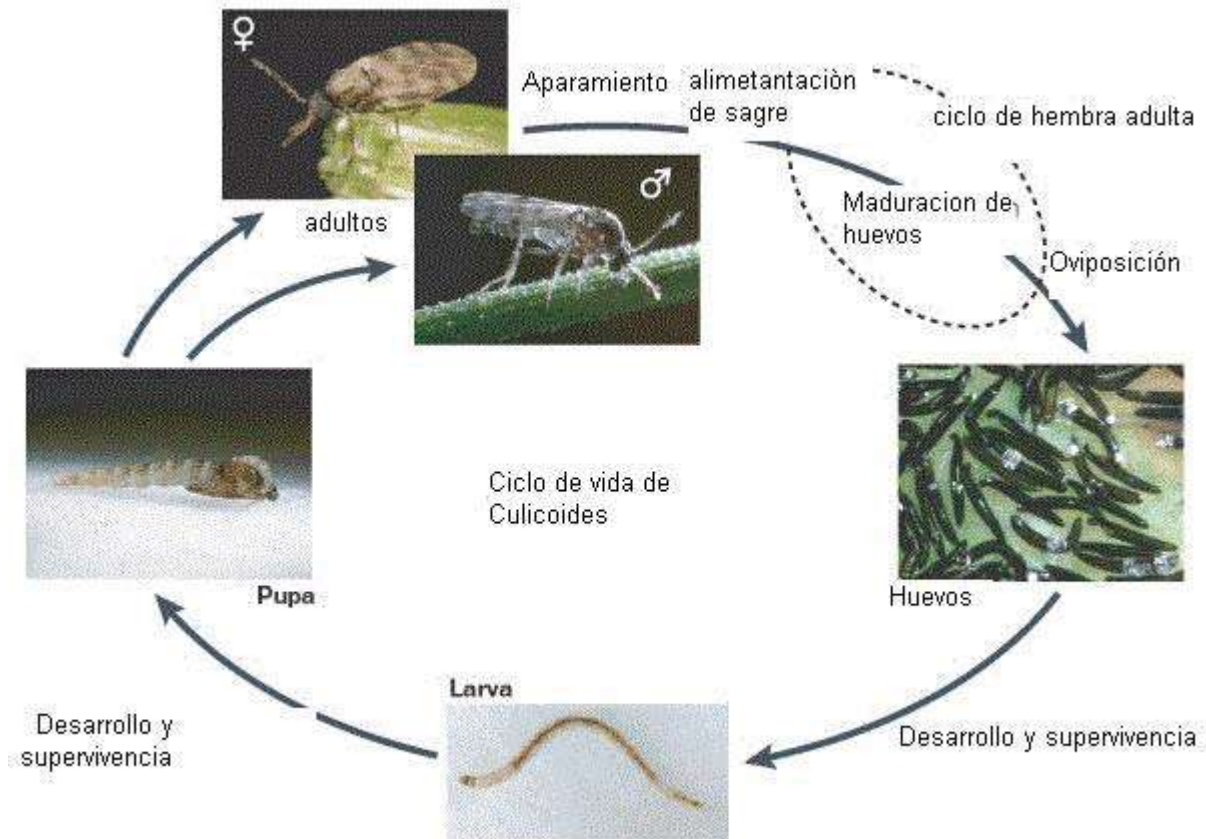


Figura 3. Ciclo de transmisión del virus.

El ciclo de vida del vector *Culicoides* se resume en el esquema. El período de incubación extrínseca implica la entrada del virus en el intestino del vector *Culicoides*, difusión a través de la hemolinfa y la subsiguiente infección de las glándulas salivales. La eficiencia de la difusión del virus por el vector podría verse afectada por la temperatura. La temperatura influye en la competencia de vector y la tasa de virogenesis en los mosquitos del género *Culicoides*. La temperatura afecta a la mayoría de los escenarios del ciclo de vida de *Culicoides*, incluyendo la supervivencia de los adultos como las larvas a lo largo de los meses de invierno, aumentando la tasa de población y actividad de *Culicoides* adultos. El hábitat de las crías es semiacuático, de larvas y pupas y requieren humedad. (Puerse *et al*, 2005).

8. Rango de Huéspedes

El rango de huéspedes es muy amplio e incluye a todas las especies de rumiantes probadas hasta la fecha. Sin embargo, la expresión de la enfermedad clínica varía entre las diferentes especies, incluyendo todas las especies de animales salvajes ya que también son susceptibles al virus de LA (Cicuéndez, 2007). Los borregos son totalmente susceptibles (USAHA, 1998; Harwood and James, 1993).

Debido a los cambios climáticos actuales, las enfermedades emergentes presentes en el sur (países del Mediterráneo) están apareciendo hacia el norte. La migración del ciervo rojo que alberga el riesgo de introducir nuevos patógenos en una población nativa o hacia los animales domésticos. Poco se sabe acerca de la importancia de ciervo rojo como un reservorio potencial para las enfermedades de rumiantes domésticos. El venado es susceptible a la LA (Köppel *et al*, 2007).

9. Transmisión

La transmisión de los Orbivirus es primariamente por especies del género *Culicoides* y son vectores biológicos. Los limitados estudios experimentales también han demostrado que las garrapatas son capaces de transmitir a la LA mecánica o biológicamente; sin embargo, su papel en la epidemiología de LA es probablemente mínimo (USAHA, 1998).

En borregas gestantes, y posiblemente, también en vacas, el virus atraviesa la placenta y durante el primer tercio de la gestación puede afectar seriamente la organogénesis (Jensen and Mackey, 1973).

El virus también puede ser transferido de madres virémicas (borregos y ganado) al feto en desarrollo. Aunque la LA puede encontrarse en semen de algunos carneros y toros, sólo se aísla al momento del pico de la viremia (USAHA, 1998).

El virus se multiplica hasta por 10,000, pero la transmisión por la picadura del vector en huéspedes susceptibles no puede ocurrir antes de los diez días de haber sido infectado el mosquito, ataca a los rumiantes durante el pastoreo nocturno y en lugares abiertos, como son los corrales de engorda (Jensen and Mackey, 1973).

El mosquito trasmisor obtiene el virus al picar para alimentarse en rumiantes virémicos, especialmente bovinos y ovinos. El virus se replica inicialmente en el sistema de los nódulos linfáticos y, a continuación, se difunde a órganos secundarios donde induce edema, hemorragias y necrosis (Hemati *et al*, 2009). Después de diez días de incubación en el insecto el virus se localiza en las glándulas salivales, y cuando el mosquito pica a otros rumiantes inyecta el virus con la saliva (figura 4). En el huésped vertebrado, el virus alcanza su mayor concentración en la sangre 48 horas después del comienzo de la reacción febril. Aunque el título en la sangre descienda a un bajo nivel, la viremia puede persistir por varios meses (Jensen and Mackey, 1973)

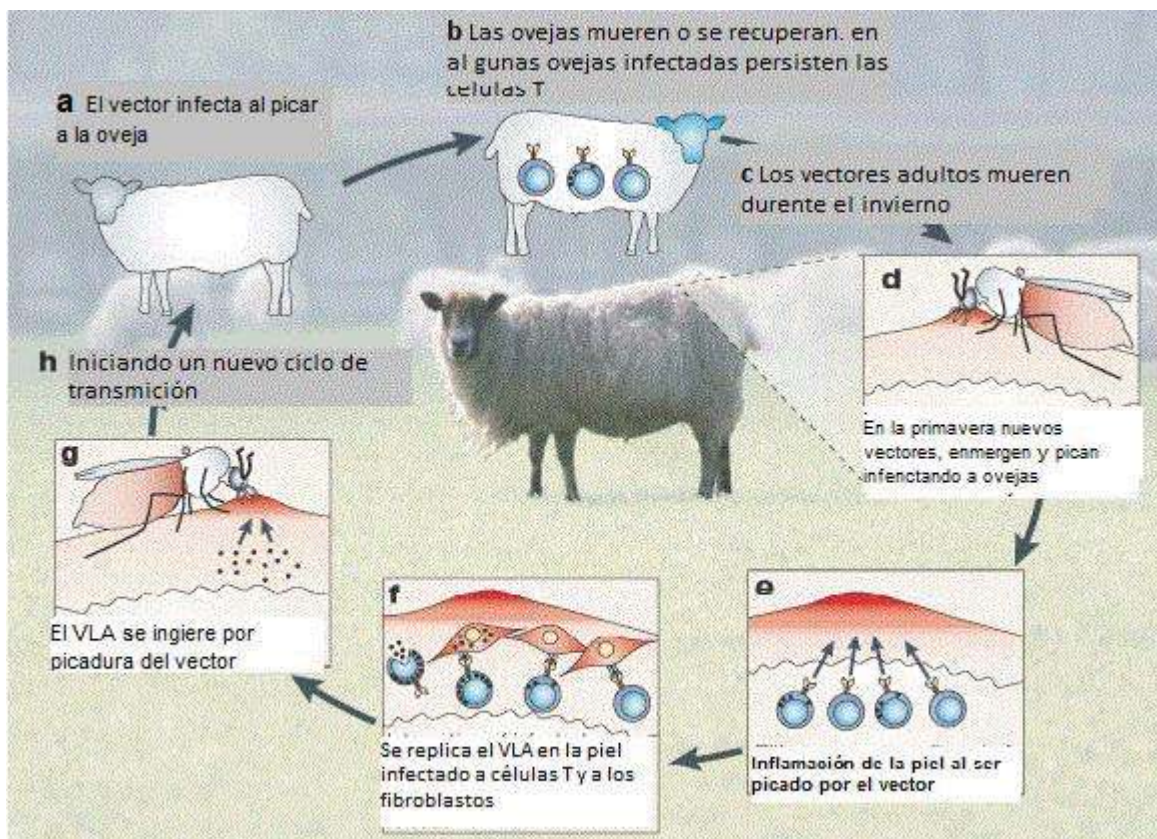


Figura (4) Ciclo de Trasmisión

(a). En algunos hospederos infectados, el virus establece una infección persistente de células T. Los animales sobreviven al seropositivo y a la viremia, pero en las células T llevan el virus de LA.

(b). En dichos animales aparentemente recuperados el virus persiste, durante el invierno los vectores mueren por el frío.

(c). En la primavera siguiente, nuevos vectores emergen y comienzan a picar a ruminantes susceptibles.

(d). Los vector persistentemente infectados, picando y causan la inflamación de la piel, que inicia la inflamación de células T ya infectadas.

(e). En la piel, las interacciones entre los fibroblastos localizando en la piel y la molécula de la superficie de células T, la disminución de crecimiento la causa la infección de las células y, mediante un mecanismo que no se entiende

completamente, se convierte la infección persistente LA en una infección lítica. Esto resulta, en la muerte celular y la liberación del virus en la piel en los lugares donde los vectores pican.

(f). El virus se ingiere por el vector *Culicoides*, infectando el vector.

(g) Se inicia un nuevo ciclo de transmisión (h) (Puerse, *et al*, 2005).

Esta presencia de virus parecería ser resultado de células sanguíneas en el semen. Una cantidad de estudios de campo y experimentales sugieren que la transmisión de LA, vía semen no es de importancia en la epidemiología de LA. El potencial para la transmisión también existe debido a prácticas de manejo tales como utilizar la misma aguja o equipo quirúrgico en varios animales (transmisión mecánica) (USAHA, 1998; Martín and Amken, 2000; Fenner *et al*, 1992).

Entre los factores mas importantes para la trasmisión de los vectores se encuentra la temperatura, la humedad y el viento (Martín and Amken, 2000).

Algunas subespecies se reproducen en estiércol animal (Mushi *et al*, 1998; Paweska *et al*, 2002). Se ha comprobado que los vientos ciclónicos permiten la diseminación de *Culicoides* a través de arroyos o ríos hasta nuevas áreas. Los *Culicoides* sobreviven solamente en climas templados a subtropicales o tropicales, si bien sus larvas pueden pasar el invierno en climas más fríos en agua contaminada con materia orgánica (Martín and Amken, 2000; Fenner *et al*, 1992).

Debido a su prolongada viremia (hasta 50-60 días), las vacas son una fuente muy importante de virus para los vectores. Los vectores *Culicoides* pueden así transmitirse a otros animales sensibles durante los 5-7 días posteriores a su alimentación sobre huéspedes virémicos. Parece que las ovejas son virémicas durante 3-20 días (Martín and Amken, 2000).

10. Signos clínicos de Lengua Azul

La LA se replica en macrófagos y linfocitos, en particular en aquellos activados para realizar la división celular. Los Reovirus causan un efecto citopático (ECP) en la célula blanco y bajo ciertas condiciones algunos de estos virus han demostrado inducir apoptosis celular (Mortola and Larsen 2009; Fenner *et al*, 1992). También se ha demostrado la aparición del virus en las células endoteliales y parece que esa es la base para las lesiones y los signos clínicos. Los signos clínicos en el ganado ovino están relacionados con las lesiones de las células endoteliales, bien por una lesión citológica directa o posiblemente por la liberación de mediadores vasoactivos locales. Las lesiones resultantes son producidas por trombos locales que ocasionan infartos o por la fuga de líquido desde los vasos sanguíneos que producen edema. Los valores de la creatinín fosfocinasa (CPK) están incrementados en las ovejas afectadas, lo que indica una necrosis del tejido muscular estriado (Martín y Amken, 2000; Dahme and Weiss, 1989).

10.1. LA en Ovinos

Los signos clásicos de Lengua Azul en borregos son los de una infección aguda a subaguda por una cepa virulenta de virus en animales totalmente susceptibles de razas de lana fina o carneros. Sin embargo, los signos de LA son variables. No todas las cepas de LA que infectan a los ovinos causan enfermedad clínica. En algunos rebaños no existe ningún signo clínico aparente, mientras que en otros rebaños infectados con el mismo virus, hasta el 30% puede desarrollar signos de enfermedad (USAHA, 1998).

Los primeros signos suelen consistir en la aparición de algún animal enfermo deprimido, de pie o en recumbencia y separado del resto del grupo (Martín, 1988). Un primer signo de enfermedad que comienza 7 a 8 días después de la infección, es una elevación inicial de la temperatura hasta 41.6-41.7°C (106-107°F) (Rey, *et al*

2008; Smith and Jones, 1992; Hutyra, *et la* 1973). La temperatura puede elevarse por 4 a 12 días después del aumento inicial (USAHA, 1998; Canals and I Rosell, 2006; Mohonty and Dutta, 1984).

Dentro de las 24 horas del aumento inicial en la temperatura, se desarrollan salivación excesiva y espuma por la boca, asociadas con hiperemia e inflamación de la mucosa nasal y bucal (Figuras 5, 7 y 8) (Smith and Jones, 1992). Si son obligados a moverse, los animales pueden jadear como un perro. Durante los siguientes 2 a 3 días, se pueden desarrollar erosiones y ulceraciones en la mucosa bucal (figura 6) (USAHA, 1998; Rey *et al*, 2008; Hutyra *et la*, 1973; Dahme and Weiss, 1989; Gibbs, 1987; Fenner *et al*, 1992; Mohonty and Dutta, 1984; Michant and Pucker, 1975).



Figura (5) Lesión de tipo Erosivo



Figura (6) Ulceras y erosiones en la mucosa bucal

Además de observarse fiebre, diarrea, depresión, polipnea, conjuntivitis, lagrimación, rinitis, estomatitis erosiva, edema de los párpados, fotofobia, erupción cutánea en el cuerpo especialmente en las partes libre de lana (Ozmen *et al*, 2008; Gür, 2008).

En casos severos, para los días 4 a 7, las ulceraciones extensas formadas pueden estar cubiertas con tejido necrótico grisáceo en el cojinete dental y la superficie dorsal de la lengua. Figura (7) Además, los animales afectados que estén consumiendo alimento grueso o áspero (tallos de alfalfa) pueden presentar lesiones más severas en la mucosa oral (USAHA, 1998).



Fig. (7) Inflamación en lengua y úlceras



Fig. (8) Inflamación y exudado en los ollares y los labios.

A menudo se observa hiperemia alrededor de las bandas coronarias de las pezuñas. Con frecuencia las pezuñas están suaves y se hacen evidentes grados variables de cojera. En casos más severos, los animales están de pie con el lomo arqueado (Figura 9). Si los animales son transportados durante este período, pueden desprendérseles las pezuñas. Los animales que se recuperan pueden presentar una

línea gruesa en la pared de la pezuña (USAHA, 1998; Rey *et al*, 2008; Smith y Jones, 1992; Hutyra *et la*, 1973).

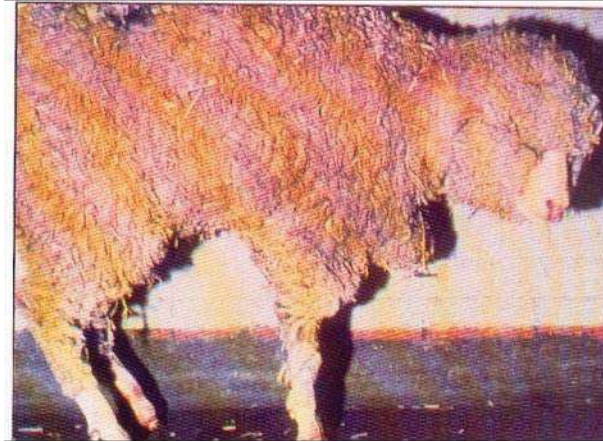


Fig. 9. LA. Coronitis severa.

Las lesiones en la boca, la renuencia a moverse y la necrosis de la musculatura estriada originan debilidad, depresión, y pérdida de peso rápida. En animales severamente afectados, estos signos pueden conducir a postración y muerte eventualmente. Los borregos que se recuperan de infecciones severas pueden presentar fracturas en la lana 3 a 4 semanas después de que la fiebre pasó, lo que puede o no conducir a la pérdida parcial o total de la lana (Figura 10) (USAHA, 1998; Smith and Jones, 1992; Mohonty and Dutta, 1984).



Figura (10) Alopecia en ovinos productores de lana.

Algunas veces se observa edema en las orejas y pecho. En algunas ovejas especialmente de raza inglesa, el edema puede no ser detectable pero es evidente el flujo nasal (Martín, 1988)

Algunos animales pueden morir durante la fase aguda, mientras que otros pueden desarrollar una bronconeumonía por infección con *Pasteurella spp* y morir en las últimas fases del proceso (Martín, 1988)

La infección con virus de LA en borregas gestantes en el primer trimestre puede producir muerte fetal y reabsorción, aborto y nacimiento de corderos débiles. Las vacunas atenuadas contra LA también pueden ocasionar falla reproductiva (USAHA, 1998).

10.2. LA en Ganado Bovino

La infección con el virus de LA en el ganado generalmente no causa ningún signo clínico de la enfermedad. La enfermedad subclínica sólo se evidencia por cambios en la cuenta de subpoblaciones de leucocitos y linfocitos en la sangre periférica y una dermatitis eosinofílica aguda leve. Una fluctuación constante de la temperatura rectal es indicativa de viremia y de una enfermedad leve. Ocasionalmente se presentan brotes de campo de enfermedad de LA en los que hasta el 30% del ganado presentan signos clínicos. Los datos experimentales apoyan la teoría de si la LA clínica en el ganado se presenta como resultado de una sensibilización previa a un orbivirus relacionado seguido por una segunda exposición posteriormente (USAHA, 1998).

Después de la exposición secundaria, los signos clínicos se vuelven aparentes en 10 a 12 días. Los signos clínicos consisten en hiperemia ligera en la cavidad bucal y alrededor de la banda coronaria; lesiones vesiculares que conducen a úlceras en la mucosa bucal; pelo hirsuto sobre las áreas cervical y dorsal torácica, y una hiperestesia definida. Además, en la dermis se observa un incremento en el grosor de la misma con dobleces prominentes que se hacen aparentes en las áreas cervicales, y un exudado seco y áspero que le dan un aspecto de pelo enmarañado en las áreas afectadas. Estas lesiones pueden persistir por 10 a 20 días. Se han reportado lesiones similares en los pezones de ganado con LA clínica. Las lesiones en las pezuñas pueden estar asociadas con cojeras. En algunos casos se observan rupturas severas de las pezuñas entre los 40 y 60 días de la infección y que son seguidos por laminitis (USAHA, 1998; Gibbs, 1987; Michant and Pucker, 1975).

La infección con virus de LA puede ocasionar falla reproductiva en el ganado (Rey *et al*, 2008). Algunos toros infectados se pueden volver estériles temporalmente después de una infección aguda. Tras la recuperación se renueva la producción de espermatozoides y los toros vuelven a ser capaces de fertilizar a las vacas (USAHA, 1998).

Ciertas cepas de LA son capaces de ocasionar muerte fetal, reabsorción fetal y/o aborto (Rey *et al*, 2008). Los virus vivos adaptados a cultivos celulares pueden ser más efectivos que los virus de campo para establecer una infección fetal. Los efectos teratogénicos del LA en el feto bovino incluyen hidranencefalia y quistes cerebrales que resultan en becerros débiles (USAHA, 1998; Brewer and Osburn, 1997).

Otros signos incluyen nacimientos prematuros, artrogriposis (síndrome de las patas torcidas), agnatismo (mandíbula torcida) y prognatismo con cráneo elevado. Es un hallazgo común la presencia de tejido gingival abundante con manchas rojo-púrpura. En algunos casos, de un tercio o tres cuartas partes de los incisivos están cubiertos por un tejido gingival vivo con las citadas manchas (Kahrs, 1985).

Los factores críticos para la infección fetal incluyen: etapa de desarrollo embrionario o fetal cuando ocurre la infección; estado inmune de la madre, y la cepa o cepas de LA que producen la infección. El período de mayor susceptibilidad para las infecciones fetales ocurre entre los días 60 y 140 de gestación en madres no inmunes. Los estudios experimentales sugieren que 15% a 20% de las madres virémicas transmitirán virus a sus fetos. En áreas donde las cepas de LA son endémicas, existe poca evidencia de que LA tenga efectos adversos en la reproducción (USAHA, 1998).

10.3. LA en Caprinos

La infección con LA en cabras es típicamente una infección inaparente similar a la descrita para el ganado (USAHA, 1998).

El virus de Lengua Azul (LA) se presenta en cabras con signos característicos de Peste de los Pequeños Rumiantes (PPR). En un estudio se obtuvieron un número de muestras de cabras enfermas y muertas para el diagnóstico de laboratorio. Todas las muestras de sangre recolectadas de los animales enfermos fueron encontradas positivas para el antígeno de LA, las muestras fueron diagnosticadas mediante la

prueba de ELISA, además de tomar parte de tejido de pulmón y bazo. Además, las muestras de sangre y tejido fueron diagnosticadas con la técnica de RT-PCR. Todas estas pruebas confirman que las cabras estaban infectadas con LA (Mondal *et al*, 2009).

10.4. Vida Silvestre

Generalmente, las especies silvestres no muestran signología, es decir, la enfermedad se desarrolla de manera subclínica o inaparente. En Estados Unidos, se ha registrado una forma clínica e incluso mortalidad debido a la Lengua Azul. En el caso de presentarse signos clínicos, se puede observar disminución de peso, fiebre, descargas nasales, exceso de salivación, dificultad respiratoria, edema facial, glositis y cojeras. Las lesiones que se han registrado son úlceras en distintas localizaciones, tales como paladar, lengua, encías y mucosa gástrica, además de coronitis, alteración en el crecimiento de las pezuñas y hemorragias en corazón y mucosa digestiva (Cicuéndez, 2007).

En la tabla 1 se muestra un resumen de diferentes características de la enfermedad y en las especies que se han registrado.

Parámetro	Tiempo	Especie
<i>Latencia del virus</i>	4 – 5 días	Ciervo
<i>Viremia</i>	28 días	Bisonte americano (<i>Bison bison bison</i>)
	22 días	Ciervo de cola blanca (<i>Odocoileus virginianus</i>)
	17 días	Damalisco (<i>Damaliscus dorcas</i>)
	10 días	Wapiti (<i>Cervus elaphus</i>)
	35 días	Gacela Idmi (<i>Gazelle gazelle</i>)
<i>Presencia de anticuerpos</i>	127 días	Bisonte americano (<i>Bison bison bison</i>)
	6-7 meses	Wapiti (<i>Cervus elaphus</i>)
	692 días	Ciervo colinegro (<i>Odocoileus hemionus columbianus</i>)
<i>Aparición de síntomas</i>	7-12 dpi	Ciervo

11. Morbilidad y mortalidad

En borregos, la LA puede variar desde una enfermedad inaparente hasta una severa, dependiendo de la raza, cepa viral, y ambiente de estrés en los animales. La morbilidad puede alcanzar el 100%; la mortalidad puede variar entre 0 y 50%. Muchos animales se recuperan entre unos pocos días y dos semanas (USAHA, 1998).

La relación de morbilidad y mortalidad varia dependiendo de la cepa del virus y de la raza del animal. Por ejemplo, en un brote ocurrido en Chipre, enfermaron el 60-70 % de las ovejas, mientras que en otro brote durante 1977 sólo se vieron afectadas el 14 % de las mismas. Las razas de ovejas procedentes de áreas enzoóticas suelen ser menos susceptible que las de aquellas en que el proceso es esporádico o epizoótico (Martín, 1988).

En ganado, la infección con LA es generalmente subclínica, aunque la morbilidad puede acercarse al 5%, el ganado típicamente se recuperará en el transcurso de unas cuantas semanas. Sin embargo, la laminitis y la improductividad pueden persistir por un período prolongado (USAHA, 1998).

La morbilidad y la mortalidad para la infección por el virus de la LA en otras especies es el siguiente:

Cabras	Signos clínicos mínimos
Venado cola blanca	Morbilidad cercana al 100% y mortalidad del 80 al 90%
Berrendo	Morbilidad cercana al 100% y mortalidad del 80 al 90%
Borrego cimarrón	Morbilidad cercana al 100% y mortalidad del 0 al 50%
Ciervo norteamericano	Similar al ganado; la enfermedad es subclínica generalmente

12. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los signos clínicos, las lesiones patológicas, la serología y, por último, en el aislamiento o la identificación confirmativa del virus. Para aquellos que se encuentran en áreas endémicas de LA, la enfermedad es relativamente fácil de diagnosticar clínicamente. Entre los principales factores diagnósticos se encuentra la estación del año, los signos clínicos y las lesiones patológicas. Otras enfermedades al tener en cuenta son la Fiebre Aftosa (glosopeda), el Ectima Contagioso, la fotosensibilización, Peste de los Pequeños Rumiantes y procesos neumónicos (Martín and Amken, 2000; Gibbs, 1987).

La LA en bovinos se diagnostica por la correlación de los signos clínicos, el resultado de la necropsia y de laboratorio. Fiebre, leucopenia, erosiones en el rodete dentario, lengua y mucosa bucal, inflamación de los labios y cojeras del ganado durante la época de insectos son indicativos. En los casos leves de Lengua Azul, los signos clínicos y lesiones son insuficientes para hacer el diagnóstico, excepto en los lugares de enfermedad activa y ya diagnosticada. El diagnóstico positivo de casos aislados, el de epizootias en áreas no endémicas y el de nuevos brotes en áreas endémicas requieren de aislamiento e identificación del virus (Jensen and Mackey, 1973).

13. Diagnóstico de campo

El diagnóstico presuntivo de LA puede hacerse cuando:

- 1) Los signos clínicos aparecen en poblaciones susceptibles conocidas.
- 2) La ocurrencia de la enfermedad coincide con cierta prevalencia de insectos vectores.
- 3) La necropsia en ovinos revela lesiones macroscópicas características.
- 4) Hay historia de debilitamiento en el rebaño (pérdida de peso) y pododermatitis (USAHA, 1998).

14. Muestras para laboratorio

Las muestras preferidas para el diagnóstico confirmatorio incluyen sangre estéril y heparinizada de animales con signos clínicos, o bazo o médula ósea o ambos, de animales muertos. Las muestras de animales abortados neonatos infectados en forma congénita deberán incluir sangre heparinizada y, si es posible, bazo, pulmón, cerebro y suero. De ser posible, la sangre completa heparinizada (eritrocitos y células blancas) deberán lavarse en solución salina con antibióticos y ser resuspendida en solución salina antes de enviarla al laboratorio para su diagnóstico. Este procedimiento reducirá la cantidad de anticuerpos que pueden neutralizar al virus si ocurre lisis de células de la sangre (USAHA, 1998).

Las muestras deberán ser enviadas refrigeradas, no congeladas. La congelación hace más difícil el aislamiento viral (USAHA, 1998).

15. Diagnóstico de laboratorio

Las técnicas serológicas y virológicas disponibles para la detección e identificación de virus de Lengua Azul son el diagnóstico clínico confirmado en laboratorio con procedimientos tradicionales y a través de pruebas moleculares (Hamblin, 2004).

El diagnóstico confirmatorio se basa en el aislamiento e identificación del virus en sangre o tejidos. El diagnóstico en corderos y becerros se basa en serología (si no se ha ingerido calostro) o aislamiento viral, o ambos (USAHA, 1998).

En el laboratorio, el virus proliferó fácilmente en cultivos de células, en las que produjo cuerpos de inclusión en el citoplasma, y aislamiento en embriones de huevo de pollo (Jensen y Mackey, 1973; Katz *et al*, 1994; Thomas, 1984; Hutyra *et la*, 1973; Michant and Pucker, 1975; Mohont and Dutt, 1984).

La transmisión del virus de Lengua Azul (LA) por una especie de vector de *Culicoides* fue estudiada mediante inmunohistoquímica, valoración de virus y las pruebas de transmisión in vitro (Fu *et al*, 1998)

Se ha desarrollado métodos confiables y rápidos para la detección universal del virus de Lengua Azul, que evalúa varios serotipos de LA por RT-PCR (Hamblin, 2004; Katz *et al*, 1994; Hofmann *et al*, 2008; Wang *et al*, 1994; Orrú *et al*, 2006; Zientara *et al*, 2004). Que analiza las proteína viral 7 (VP7) y el gen de la proteína no estructurales (NS1) de diferentes serotipos de LA por DNASTar demostraron que el extremo 5' del gen NS1 es la región más conservada (Yin *et al*, 2008; Tiwari *et al*, 2000).

A fines de la década de 1970, los avances técnicos y metodológicos abrieron el camino a la determinación de las estructuras de partículas de virus completa usando cristalografía (Nason *et al*, 2004), y desde entonces, esta técnica ha estado a la vanguardia en el análisis de estructuras complejas macromoleculares. Es una herramienta extraordinariamente eficaz en la comprensión más completa de las funciones biológicas de virus (Fry *et al*, 1999; Matsuo and Roy, 2009).

La relación específica entre el serotipo y proteínas estructurales que fue estudiada por electroflorencia en gel de poliacrilamida y la precipitación de radioimmune (RIP) (Mecham *et al*, 1986; Oberst *et al*, 1985).

Se realizó un análisis filogenético de las cepas de LA del serotipo -4 aislado en un tiempo relativamente largo desde (1979–2000), en una sola área geográfica (Grecia), mostró un bajo nivel de diversidad de nucleótidos, que indica que el virus puede circular casi sin cambios durante muchos años (Nomikou *et al*, 2009).

16. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se incluyen enfermedades ya antes mencionadas fotosensibilización por plantas, Fiebre Aftosa, Estomatitis Vesicular, Diarrea Viral Bovina, Fiebre Catarral Maligna, Rinotraqueítis Infecciosa Bovina, Parainfluenza-3, Ectima Contagioso y Actinobacilosis (USAHA, 1998).

17. Lesiones macroscópicas

17.1. LA en Borregos

Las lesiones de LA en borregos varían dependiendo de 1) la cepa viral, 2) la susceptibilidad individual y de raza y, 3) factores ambientales (estrés). Las lesiones más sobresalientes incluyen edema facial, orejas edematosas, y exudado seco y áspero sobre los ollares. Las lesiones en la cavidad oral incluyen hemorragias petequiales focales (del tamaño de una cabeza de alfiler) que progresan hasta formar desechos necróticos grises sobre las erosiones y úlceras de los labios; en las superficies dorsal, lateral y ventral de la lengua y en el cojinete dental. La mucosa bucal puede estar cianótica. Puede haber hiperemia y erosiones ocasionales en las papilas y láminas del retículo y del omaso (USAHA, 1998; Smith and Jones, 1992).

Las lesiones en el aparato respiratorio incluyen cianosis y edema de la mucosa nasal y la faringe, y puede haber hiperemia traqueal y congestión. Puede existir espuma en la tráquea sólo cuando existe congestión pulmonar y edema (USAHA, 1998; Ozmen *et al*, 2008; Smith and Jones, 1992).

Las lesiones en el sistema vascular son hiperemia, edema y hemorragias. Una lesión característica es la hemorragia en la base de la arteria pulmonar. En ocasiones se pueden observar hemorragias petequiales y equimóticas en el endocardio. A menudo

se encuentran áreas necróticas focales gris blanquecinas en los músculos papilares y con menos frecuencia, en otras áreas del miocardio (USAHA, 1998).

Los cambios más prominentes en la piel incluyen edema de la piel y subcutáneo en la cabeza y las orejas. Algunas veces un “rash” o erupción eritematosa puede progresar hasta exudado seroso y áspero en la piel. La hiperemia es notable en la corona de la pezuña. Con frecuencia este enrojecimiento va acompañado por hemorragias petequiales o equimóticas que se extienden hasta la parte córnea (USAHA, 1998).

Es común un exudado amarillo gelatinoso en la fascia (tejido conectivo) a lo largo y entre los músculos esqueléticos. En la superficie de corte de los músculos fuertes puede haber hemorragias focales y áreas que se aprecian grises y blanco grisáceas (USAHA, 1998).

Los corderos recién nacidos con LA congénita presentan hidranencefalia o porencefalia. Estas lesiones se caracterizan por cavidades llenas de fluido, que ocupan ya sea el total de la bóveda craneana o como cavidades quísticas en la materia gris y en la materia blanca de la corteza cerebral. Puede estar presente una displasia cerebelar (desarrollo anormal) (Figura 11), con lóbulos medial y lateral rudimentarios. La espina dorsal puede estar displásica (desarrollo anormal) y carecer de materia blanca. Las deformaciones esqueléticas pueden incluir escoliosis (curvatura lateral de la espina) y tortícolis (cuello torcido) (USAHA, 1998; Brewer and Osburn, 1997).



Fig. 11. Hipoplasia cerebelar resultante de una infección congénita con LA..

17.2. LA en Ganado

Las lesiones macroscópicas en el ganado son diferentes en algunos aspectos de las observadas en los borregos. Las lesiones más sobresalientes se presentan en piel, boca, y pezuñas. Las lesiones en la piel se caracterizan por un marcado edema que conduce a pliegues gruesos, particularmente en las áreas cervicales. Las lesiones pueden formarse en los pliegues en forma de cúmulos de exudado seroso y seco. Un exudado seco y costroso está presente en la piel sobre las áreas cervicales torácicas. El material costroso resulta de las erupciones vesiculares y de las úlceras (USAHA, 1998).

Las ventanas de la nariz pueden presentar erosiones cubiertas con exudado costroso que se desprende. Las lesiones en la boca comienzan como vesículas y continúan como úlceras cubiertas con detritus necróticos grisáceos. Estas lesiones son más comunes en la mucosa bucal y el cojinete dental, y raramente en la lengua. Se observa hiperemia en la banda coronaria. En algunos casos, se presentan fisuras entre las 6 y 8 semanas después de la infección (USAHA, 1998).

La infección uterina con VLA puede conducir a la muerte fetal y a reabsorción, aborto, hidranencefalia o quistes cerebrales (USAHA, 1998; Brewer and Osburn, 1997).

17.2. LA en venados

La enfermedad de Lengua Azul en venados susceptibles puede ocasionar hemorragias diseminadas por todo el cuerpo. Estas lesiones están asociadas con trombosis intravascular y hemorragias que varían en tamaño desde petequiales hasta equimóticas. En la LA crónica, los venados pueden desarrollar fisuras severas y hasta desprendimiento de las pezuñas. En la mucosa bucal, cojinete dental y lengua se encuentran úlceras cubiertas con restos necróticos grisáceos (USAHA, 1998).

18. Medidas de prevención

18.1. Control

La vacunación puede ser utilizada en áreas endémicas. La LA no es fácil de controlar debido a la ecología del virus. Los vectores y la diversidad de mamíferos que pueden resultar infectados, todos ellos pudiendo actuar como fuente de virus infeccioso, hacen que el control se deba abordar a través de una combinación de vacunación y control de los vectores. (Martín and Amken, 2000; Erasmus and Potgieter, 2009).

Las medidas de control de vectores para impedir la diseminación de la infección con LA no se utilizan normalmente. Sin embargo, ciertas medidas tienen una efectividad potencial tales como manejo de agua, (reducción de los sitios de apareamiento de *Culicoides*) uso de insecticidas y larvicidas (aspersión en áreas de apareamiento) y repelentes de insectos para bañar a los animales (USAHA, 1998).

Probablemente, el mejor sistema de control sea limitar el traslado de animales durante la estación de actividad de los vectores, reduciendo de ese modo la posibilidad de introducir nuevas cepas del virus en una zona donde existen vectores

adecuados. Otro sistema consiste en reducir la cantidad de vectores en la zona variando los niveles de agua disponibles para la reproducción de *Culicoides* cada 3-5 días con el objetivo de impedir que las larvas maduren a adultas (Martín and Amken, 2000).

La utilización de pesticidas, ya sea como crotales o como insecticidas de aplicación local (pour-on) reducirá el número de vectores presentes en los animales. Se puede aplicar larvicidas al agua para matar las fases inmaduras de *Culicoides* (Martín and Amken, 2000).

Se probó la eficacia del insecticida Oxyfly (activo compuesto lambda-cihalotrina) contra especímenes de *Culicoides*, los vectores del virus de lengua azul y otros insectos. Resultó que en un corto tiempo era suficiente para matar a los especímenes de *Culicoides* en minutos y otros insectos en pocas horas (Schmahl *et al*, 2008).

Se han demostrado que el ganado bovino y ovino que es tratado tópicamente con 7.5 de Butox (deltametrina) en el cuello o a lo largo de la parte posterior está protegido frente a picaduras *Culicoides* spp hasta 4 semanas (Schmahl *et al*, 2009).

La lucha contra la enfermedad de LA en Europa en el verano de 2006, además de la vacunación, se aplicó insecticidas para el traslado del ganado bovino y ovino, Utilizando los insecticidas de estudio actual con los efectos de permetrina (Flypor) y fenvalerate (Arkofly , Acadrex 60) aplicados tópicamente en el pelo de los miembros de los animales (Schmahl *et al*, 2009).

El único tratamiento aplicable disponible es disminuir al máximo el estrés en los animales y la administración de antibióticos de amplio espectro para combatir infecciones secundarias (USAHA, 1998).

En los últimos años mucho esfuerzo se ha centrado en el desarrollo de vacunas de péptidos sintéticos contra varios patógenos. Uno de los problemas de las vacunas de péptido es su corto tiempo de vida. Otra la restricción genética al antígeno que ocasiona la insuficiencia para generar células T de ayuda para la producción de anticuerpos. Por lo tanto, la identificación de los factores determinantes de células T que están asociadas con inmunidad protectora y puede interactuar con una amplia gama de moléculas complejas de (MHC) de mayor de histocompatibilidad es importante en el diseño de las vacunas sintéticas. Es necesario en primer lugar para asignar epítomos de células T y segundo en busca de un adecuado sistema de entrega de epítomos (Adler *et al*, 1998).

19. Vigilancia epidemiológica

19.1. Salud Pública

Existe sólo un caso documentado de infección en humanos, y fue un trabajador de un laboratorio (USAHA, 1998).

La posibilidad de erradicación la LA en el ganado vacuno es remota debido a la existencia de serotipos del virus, a la existencia de portadores crónicos y a la carencia de técnicas rápidas y sencillas para la identificación de portadores. Además, la universalidad de los vectores *Culicoides* dificulta todo intento de erradicación (Robert Kahrs, 1985).

Recientemente, se detectó un virus de lengua azul, serotipo 11 en perros enfermos que habían sido inoculados con la vacuna atenuada viva. Ninguna información fue encontrada en la literatura sobre la posibilidad de la propagación de este virus en las células caninas (Ianconescu *et al*, 1996).

En 2007, se inició un proyecto sobre vigilancia de vectores en Austria. Los especímenes encontrados fueron *Culicoides Obolutos*, *Pulicaris* y *Nubeculosus*, de estos tres son conocidos como vectores del virus de LA (Sehna *et al*, 2008).

En Suiza se realizó un estudio entomológico para evaluar el potencial de posibles vectores presentes. Se encontró solo un ejemplar de *Culicoides imicola* (Cagienard *et al*, 2006).

20. Vacunación

La vacunación ha sido el medio primario de controlar la enfermedad de LA en borregos. A la fecha, solamente las vacunas de virus vivo modificado (atenuadas) han sido utilizadas. Debido a la multiplicidad de serotipos de VLA y a la protección cruzada tan variable que existe entre los serotipos, la vacunación ha resultado en grados variables de éxito (USAHA, 1998).

Los serotipos incorporados a la vacuna deben ser los mismos que producen infección en el campo. La práctica de administrar múltiples serotipos virales en una sola vacunación es debatida por algunos científicos porque: 1) una respuesta inmune (anticuerpos virus-neutralizantes) es inducida típicamente sólo contra uno, o en el mejor de los casos hasta contra dos de los serotipos incorporados en la vacuna, y 2) el reordenamiento entre segmentos del genoma de las vacunas de virus múltiples puede ocurrir dentro del huésped de un vector que se esté alimentando de dicho animal vacunado (USAHA, 1998).

Aunque la infección simultánea en borregos, ganado o *Culicoides* con más de un serotipo viral puede resultar en la creación de virus apareados, no existe evidencia de que este proceso haya resultado en la generación de nuevos serotipos. Sin embargo, dichos eventos de apareamiento pueden resultar en virulencia y transmisibilidad biológica (USAHA, 1998).

No hay ninguna vacuna inactiva o de subunidades disponible actualmente aunque se están estudiando varias preparaciones de vacunas experimentales, incluyendo las vacunas de virus inactivos, las vacunas de subunidades preparadas por purificación de VP2 natural (proteína viral responsable de inducir anticuerpos virus neutralizantes), y las de VP2 recombinante expresada en un sistema de baculovirus (USAHA, 1998; Jones *et al*, 1996).

La vacunación se debe aplicar correctamente antes que el virus se empiece a replicar en los rumiantes, por eso se considera que la vacunación se realice en la primavera para proteger a los corderos. Ya que el vector de lengua azul se transmite en el verano y principios del otoño (Tizard, 1984; Mohonty and Dutta 1984).

21. Conclusiones

1. La enfermedad de Lengua Azul no ha sido demostrada en México mediante el aislamiento viral del agente etiológico.
2. Sin embargo, existe la posibilidad de que circulen cepas del virus de baja patogenicidad en las poblaciones animales.
3. Existen reportes de Médicos Veterinarios Zootecnistas que ejercen su práctica profesional principalmente en Ovinos que aseguran haber diagnosticado clínicamente la enfermedad en algunos rebaños sin tener la evidencia laboratorial del agente etiológico; Por tal motivo, es considerada la Enfermedad de Lengua Azul como una enfermedad que esta clasificada como Exótica para el país.
4. En las regiones en donde se ha reportado la enfermedad de Lengua Azul es de presentación estacional principalmente después del periodo de lluvias ya que es transmitido por un vector biológico que son los mosquitos del genero *Culicoides*, esta arbovirosis afecta a la mayoría de los rumiantes domésticos.
5. El control de la enfermedad es mediante la desinsectación periódica, y su prevención en las especies susceptibles es mediante la vacunación durante la primavera, ya que el vector de Lengua Azul trasmite el virus mediante inoculación en el verano y principio del otoño.
6. Es difícil lograr la erradicación del virus de Lengua Azul debido a la presencia de animales portadores crónicos con viremias prolongadas y la gran diversidad de vectores del género *Culicoides* y la existencia de 24 serotipos del virus.

22. Glosario

Actinobacilosis: Enfermedad infecciosa debida a *Actinobacillus lignieresii*, que se caracteriza por inflamación de los tejidos blancos de la cabeza, especialmente de la lengua, nódulos linfáticos faríngeos y canal esofágico de vacuno y tejidos subcutáneos de cabeza y cuello en ovejas.

Artrogriposis: La artrogriposis es una anquilosis de las extremidades, generalmente combinadas con una fisura palatina y otras deformidades del crecimiento. Este síndrome es uno de los defectos congénitos más comunes de los terneros. Se caracteriza por fijación rígida de las extremidades en posturas anormales y a menudo causa distocias.

Baculovirus: es un insecticida biológico que se usa para controlar larvas de las Polillas de la Papa Actúa como un insecticida estomacal, pues para causar infección, requiere que las larvas de las polillas ingieran las partículas virales. Las larvas mueren entre las 12-24 horas después de haber consumido el virus.

Bronconeumonía: Es una infección de inicio violento y repentino que produce inflamación en pulmones y bronquios (conductos por los que entra el aire), lo cual genera trastornos respiratorios que si no son tratados oportunamente pueden conducir a la muerte. Es ocasionada por una bacteria y afecta particularmente a niños y personas de edad avanzada.

Cianosis: coloración azulada de piel y membranas mucosas debida a una concentración excesiva de hemoglobina reducida en sangre.

Díptero. Insecto que tiene dos alas.

Displasia: Anomalías del desarrollo, en patología, alteraciones en el tamaño, forma y organización de las células adultas.

Edema: (o hidropesía) es la acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial, además de en las cavidades del organismo.

Endémico. Denota una enfermedad que ocurre más o menos constantemente en una localidad.

Enzoóticas: Denota una enfermedad presente en una comunidad, en todo momento, pero que afecta solamente a un número pequeño de animales.

Eosinofílica; es la presencia de una cantidad anormalmente alta de leucocitos en la sangre.

Eritema: Enrojecimiento de la piel causada por congestión de los capilares en las capas bajas de la piel. Se presentan en cualquier lesión, infección o inflamación cutánea.

Eritematosa: Caracterizado por eritema.

Exóticas: De origen extranjero, no conocido en el país, se aplica tanto a las razas como a las enfermedades.

Fotofobia. Intolerancia o temor a la luz; hipersensibilidad a la luz.

Fotosensibilización: Desarrollo de una reacción de la piel a la luz solar anormalmente elevada. En la comida de los animales las sustancias fotodinámicas principales son las porfirinas y los filoeitrina. Las principales manifestaciones clínicas son las de una dermatitis y una conjuntivitis. Hay una larga lista de medicamentos que pueden producir reacciones de fotosensibilización Antineoplásicas, antimicrobianas, diuréticos, hipoglucémicos, e incluso antihistaminicos son capaces de iniciar una reacción de fotosensibilización en ciertos individuos.

Hidranencefalia: Ausencia completa o casi completa de los hemisferios cerebrales. El espacio está lleno de fluido cerebroespinal.

Laminitis: enfermedad de los caballos, rara en el ganado, que se caracteriza por un daño en las láminas sensitivas de las pezuñas, y clínicamente por una fuerte cojera, especialmente en las patas anteriores. Se produce calor y dolor en las coronas y en el peor de los casos una protrusión de la tercera falange a través de la base del casco.

Petequia: pequeños punto rojo o púrpura, perfectamente redondo, sin inflamación, causado por una hemorragia intradérmica o submucosa, que mas tarde se vuelve azul o amarilla.

Pododermatitis: inflamación de la piel del pie.

Polipnea: es el primer mecanismo compensatorio de la insuficiencia respiratoria, muy frecuente y superficial.

Porencefalia: Deficiente desarrollo congénito de la corteza cerebral y de la materia gris, de modo que las cavidades quísticas se comunican con la superficie del cerebro.

Rinotraqueítis: inflamación conjunta de la mucosa de la cavidad nasal y de la tráquea. Es el tipo de lesión que se encuentra en las infecciones virales de las vías respiratorias altas o en el vacuno que se mantiene en un ambiente polvoriento como el de un lote de alimentación.

Serotipos: Tipo de microorganismo determinado por sus antígenos constituyentes, o subdivisión taxonómica basada en lo anterior.

Viremia: Presencia de virus en sangre.

23. Bibliografía

23.1 A) Artículos

Adler, S., Reay, P., Roy, P. and Klenk, H. 1998. Induction of T cell response by bluetongue virus core-like particles expressing a T cell epitope of the M1 protein of influenza A virus. *Med Microbiol Immunol*, 187: 91–96.

Athmaram, T., Bali, G., Goon, G., Kahng, G. and Dwarakanath, S. 2007. Heterologous Expression Of Bluetongue Vp2 Viral Protein Fragment In *Pichia Pastoris*. *Virus Genes*, 35: 265–271.

Bauer, B., Jandowsky, A., Schein, E., Mehlitz, D. and Clausen, Peter-Henning. 2009. An appraisal of current and new techniques intended to protect bulls against *Culicoides* and other haematophagous nematocera: the case of Schmergow, Brandenburg, Germany. *Parasitol Res*, 105:359–365.

Balczun, C., Vorsprach, B., Meiser, Ch. and Schaub, G. 2009. Changes of the abundance of *Culicoides obsoletus* s.s. and *Culicoides scoticus* in Southwest Germany identified by a PCR-based differentiation. *Parasitol Res*, 105:345–349.

Bartsch, S., Bauer, B., Wiemann, A., Clausen, P-H. and Steuber, S. 2009. Feeding patterns of biting midges of the *Culicoides obsoletus* and *Culicoides pulicaris* groups on selected farms in Brandenburg, Germany. *Parasitol Res*, 105:373–380.

Baylis, M., Connell, L. and Mellor, P. 2008. Rates of bluetongue virus transmission between *Culicoides sonorensis* and sheep. *Medical and Veterinary Entomology*, 22, 228–237.

Bonneau, K. Zhang, N, Wilson, C. Zhu, J. Zhages, F. Li, Z. Zhang, K. Xilao, L. Xiang, W. and Maclachlan, N. 1999. Phylogenetic analysis of the S7 gene does not segregate Chinese strains of bluetongue virus into a single topotype. *Archives of Virology*, 145: 1163–1171.

Bhattacharya, B., Noad, R. J. and Roy, P. 2007. Interaction between Bluetongue virus outer capsid protein VP2 and vimentin is necessary for virus egress. *Virology Journal*, 4:7, 1- 12.

Bhattacharya, B. and Roy, P. 2008. Bluetongue Virus Outer Capsid Protein VP5 Interacts with Membrane Lipid Rafts via a SNARE Domain. *Journal Of Virology*, 82(21):10600–10612.

Brewer, A. and Osburn, B. 1997. Sequential distribution of neurovirulent and avirulent strains of bluetongue virus in neonatal mice by RT-PCR. *Arch Virol*, 143: 145-155.

Cagienard, A., Griot, C., Mellor, P., Denison, E. and Stärk, K. 2006. Bluetongue vector species of *Culicoides* in Switzerland. *Medical and Veterinary Entomology*, 20: 239–247.

Calvete, C., Estrada, R., Miranda, M., Borrás, D., Calvo, J. and Lucientes, J. 2008. Modelling the distributions and spatial coincidence of bluetongue vectors *Culicoides imicola* and the *Culicoides obsoletus* group throughout the Iberian peninsula. *Medical and Veterinary Entomology*, 22, 124–134.

Canals, A. and IRosell. 2006. Lengua Azul O Fiebre Catarral Ovina. *Veterinari Del Departament De Salut*, 1-6.

Capela, A., Purse, B., Pena, I., Wittman, E., Margarita, Y., Capela, M., Roma, L., Mellor, P. and Baylis, M. 2003. Spatial distribution of *Culicoides* species in Portugal

in relation to the transmission of African horse sickness and bluetongue viruses. *Medical and Veterinary Entomology*, 17, 165–177.

Cetre-Sossaha, C., Baldet, T., Delecolleb, J., Mathieuc, B., Perrin, A., Grillt, C. and Albinaa, E. 2004. Molecular detection of *Culicoides* spp. and *Culicoides imicola*, the principal vector of bluetongue (BT) and African horse sickness (AHS) in Africa and Europe. *Vet. Res*, 35 325–337.

Cicuéndez, R. 2007. Papel de los Animales Salvajes en la Lengua Azul. Dpto. De Sanidad Animal. Fac. De Veterinaria. UCM, 1 (2): 192- 199.

Chiang, E., Persaud-Sawin, D., Kulkarni, S., Joe, G., Garcia, N. and Imani, F. 2006. Bluetongue Virus and Double-Stranded RNA Increase Human Vascular Permeability: Role of p38 MAPK. *Journal of Clinical Immunology*, 26(4):406-416.

Forzan, M., Marsh, M. and Roy, P. 2007. Bluetongue Virus Entry Into Cells. *Journal Of Virology*, 81(9): 4819–4827.

Fu, H., Leake, C., Mertens, P. and Mellor, P. 1998. The barriers to bluetongue virus infection, dissemination and transmission in the vector, *Culicoides variipennis* (Diptera: Ceratopogonidae). *Archives of Virology*, 144: 747–761.

Fry, E., Grimes, J. and Stuart, D. 1999. Virus Crystallography. *Molecular Biotechnology*, 12:(1)13–23.

Garcia, I., Napp, S., Casal, J., Perea, A., Allepuz, A., Alba, A., Carbonero, A. and Arenas, A. 2009. Bluetongue epidemiology in wild ruminants from Southern Spain. *Eur J Wildl Res*, 55:173–178.

Gould, B and Allan R, 1988. Nucleotide Sequence of the Australian Bluetongue Virus Serotype 1 RNA Segment 10. *J. Gen. virol*, 69, 945-949.

Gür, S. 2008. A serologic investigation of blue tongue virus (BTV) in cattle, sheep and gazella subgutturosa subgutturosa in southeastern turkey. *Trop Anim Health Prod*, 40:217–221.

Hafner- Marx, A. and Büttner, M. 2008. Die Blauzungenkrankheit – eine neue Tierseuche in Mitteleuropa. *J. Verbr. Lebensm*, 3: 400 – 404.

Hamblin, C. 2004. Bluetongue virus antigen and antibody detection, and the application of laboratory diagnostic techniques. *Vet. Ital*, 40 (4), 538-545.

Hemati, B., Contreras, V., Urien, C., Bonneau, M., Takamatsu, H., Mertens, P.C., Bre´ard, E., Sailleau, C., Zientara, Ste´p. and Schwartz-Cornil. 2009. Bluetongue Virus Targets Conventional Dendritic Cells in Skin Lymph. *Journal of Virology*, 83 (17), 8789–8799.

Hofmann, M., Renzullo, S., Mader, M, Chaignat, V., Worwa, G. and Thuer, B. 2008. Genetic Characterization of Toggenburg Orbivirus, a New Bluetongue Virus, from Goats, Switzerland. *Emerging Infectious Diseases*, 14 (12), 1855- 1861.

Hörbrand, T. and Geier, M. 2009. Monitoring of Culicoides at nine locations in Southern Germany (2007–2008). *Parasitol Res*, 105:387–392.

Ianconescu, M., Akita, G. and Osburn, A. 1996. Comparative Susceptibility Of A Canine Cell Line And Bluetongue Virus Susceptible Cell Lines To A Bluetongue Virus Isolate Pathogenic For Dogs. *Biol. Animal*, 32: 249-254.

Jones, L.D. Chuma, T., Hails, R., Williams, T. and Roy, P. 1996. The non-structural proteins of bluetongue virus are a dominant source of cytotoxic T cell peptide determinants. *Journal of General Virology*, 77: 997-1003.

Katz, J., Alstad, D., Gustafson, G. and Evemann, J. 1994. Diagnostic analysis of the prolonged bluetongue virus RNA presence found in the blood of naturally infected cattle and experimentally infected sheep. *J Vet Diagn Invest*, 6: 139-142.

Köppel, C., Knopf, L., Thür, B., Vogt, H., Meli, M., Lutz, H. and Stärk, K . 2007. Bovine virus diarrhoea and the vector-borne diseases Anaplasmosis and Bluetongue: a sero-surveillance in free-ranging red deer (*Cervus elaphus*) in selected areas of Switzerland. *Eur J Wildl Res*, 53:226–230.

Kiehl, E., Walldorf, V., Klimpel, S. Al-Quraishy S. and Mehlhorn, H. 2009. Genbank accession numbers of sequences of *Culicoides* species vectors of bluetongue virus in Germany. *Parasitol Res*, 105:293–295.

Kiehl, E., Walldorf, V., Klimpel, S., Al-Quraishy, S. and Mehlhorn, H. 2009. The European vectors of Bluetongue virus: are there species complexes, single species or races in *Culicoides obsoletus* and *C. pulicaris* detectable by sequencing ITS-1, ITS-2 and 18S-rDNA?. *Parasitol Res*, 105:331–336.

Maan, S., Maa, N. S., Samuel, A.R., Rao, S., Attoui, H and Mertens, P. P. C. 2007. Analysis and phylogenetic comparisons of full-length VP2 genes of the 24 bluetongue virus serotypes. *Journal of General Virology*, 88: 621–630.

Matsuo, E and Roy, P. 2009. Bluetongue Virus VP6 Acts Early in the Replication Cycle and Can Form the Basis of Chimeric Virus Formation. *Journal Of Virology*, 83 (17). 8842–8848.

Mecham, By J.O., Dean, V, C, and Jochim, M. 1986. Correlation of Serotype Specificity and Protein Structure of the Five U.S. Serotypes of Bluetongue Virus. *J. gen. Virol*, 67: 2617-2624.

Mehlhorn, H., Walldorf, V., Klimpel, S., Schaub, G., Kiel, E., Focke, R., Liebisch, G., Liebisch, A., Wemer, D., Bauer, CH., Clausen, H., Bauer, B., Gejer, M., Hörbrand, T., Bätza, H., Conraths, F., Hoffmann, B. and Beer, M. 2009. Bluetongue disease in Germany (2007–2008): monitoring of entomological aspects. *Parasitol Res*, 105:313–319.

Mehlhorn, H., Walldorf, V., Klimpel, S., Jahn, B., Jaeger, F., Eschweiler, J., Hoffmann, B. and Martin, B. 2007, First occurrence of *Culicoides obsoletus*-transmitted Bluetongue virus epidemic in Central Europe. *Parasitol Res*, 101: 219–228.

Mehlhorn, H., Walldorf, V., Klimpl, S., Schmahl, G., Al-Qurasishy, S., Walldorf, U., Mehlhorn, B. and Bätza, H. 2009. Entomological survey on vectors of Bluetongue virus in Northrhine-Westfalia (Germany) during 2007 and 2008. *Parasitol Res*, 105:321–329.

Mellor, P. S., Baylis, M. and Mertens, P. 2009. Introduction. In: Bluetongue of animal infections. Ed. Pastores, p.p. Elsevier. p.1-6.

Mondal, B., Sen, A., Chand, K., Biswas, K., De, A., Rajak, K. and Chakrayarti, S. 2009. Evidence of mixed infection of peste des petits ruminants virus and bluetongue virus in a flock of goats as confirmed by detection of antigen, antibody and nucleic acid of both the viruses. *Trop Anim Health Prod*, 41:1661–1667.

Monteys, V. and Saiz-Ardanaz, M. 2003, *Culicoides* midges in Catalonia (Spain), with special reference to likely bluetongue virus vectors, *Medical and Veterinary Entomology*, 17: 288–293.

Mortola, E. and Larsen, A. 2009. Infección por el virus de la Lengua azul: activación de señales celulares que inducen apoptosis. *Revista Argentina de Microbiología*, 41: 134-140.

Mushi. E., Isa, J., Chabo, R., Binta, M., Sakia, R. and Kapaata, R. 1998 *Culicoides* Associated With Dairy Cows At Sebele, Gaborone, Botswana. *Tropical Animalhealth And Production*, 30: 305-307.

Nason, E.L, Rothagel, R., Mukherjee, Sh, K., Kanti, A., Forzan, M., Venkataram, B.V and Roy, P. 2004. Interactions between the Inner and Outer Capsids of Bluetongue Virus. *Journal of Virology*, 78 (15): 8059–8067.

Nolan, D., Dallas, J., Piertney, S. and Mordue, A. 2008. Incursion and range expansion in the bluetongue vector *Culicoides imicola* in the Mediterranean basin: a phylogeographic analysis. *Medical and Veterinary Entomology*, 22: 340–351.

Nomikou, K., Mangana-vougiouka, O. and panagiotatos, D.E. 2004. Overview of bluetongue in Greece. *Vet. Ital.* 40 (3): 108-115.

Nomikou, K., Dovas, Ch, I., Maan, S., Anthony, S, J., Samuel, A., Papanastassopoulou, M., Maan, N., Mangana, O. and Mertens, P, P,C. 2009. Evolution and Phylogenetic Analysis of Full- Length VP3 Genes of Eastern Mediterranean Bluetongue Virus Isolates, *PLoS ONE* , Editor: Justin Brown, University of Georgia. United States of America, 4: 1-12.

Paweska, J., Venter, G. and Mellor, P. 2002. Vector competence of South African *Culicoides* species for bluetongue virus serotype 1 (BTV-1) with special reference to the effect of temperature on the rate of virus replication in *C. imicola* and *C. bolitinos*. *Medical and Veterinary Entomology*, 16, 10-21.

Pili, E., Ciucce, S., Culrgioni, J., Figus, V., Pinna, G. and Marchi, A. 2006. Distribution and Abundance of Bluetongue Vectors in Sardinia: Comparison of Field Data with Prediction Maps. *J. Vet. Med. B*, 53, 312–316

Purse, B., Mellor, P., Rogers, D., Samuel, A., Mertens, P. and Baylis, M. 2005. Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Microbiology*, 3: 171- 181.

Purse, B., Nedelchev, N., Georgiev, G., Veleva, E., Boorman, J., Denison, E., verones, E., Carpenter, S., Baylis, M. and Mellor, P. 2006. Spatial and temporal distribution of bluetongue and its *Culicoides* vectors in Bulgaria, *Medical and Veterinary Entomology*, 20: 335–344.

Oberst, By. R.D., Squiere, K. R. E., Stott, J. L. Chuang, R. Y. and Osburn, B. I. 1985. The Coexistence of Multiple Bluetongue Virus Electropherotypes in Individual Cattle during Natural Infection. *J. Gen. Virol*, 66: 1901-1909.

Omeragić, J., Vejzagić, N., Zuko, A. and Jažić, A. 2009. *Culicoides obsoletus* (Diptera: Ceratopogonidae) in Bosnia and Herzegovina—first report. *Parasitol Res*, 105:563–565

Orrú, G., Ferrando, M.L., Meloni, M., Liciardi, M., Savini, G. and De Santis, P. 2006. Rapid detection and quantitation of Bluetongue virus (BTV) using a Molecular Beacon fluorescent probe assay. *Journal of Virological Methods*, 137: 34–42.

Ozmen, O., Kale, M., Haligur, M. and Yavru, S. 2008. Pathological, serological, and virological findings in sheep infected simultaneously with Bluetongue, Peste-des-petits-ruminants, and Sheeppox viruses. *Trop Anim Health Prod*, 41:951–958.

Ramakrishnan, M., Singh, K., Nandi, S. and Mehrotra, M. 2006. Immune Responses and Protective Efficacy of Binary Ethylenimine (BEI)-Inactivated Bluetongue Virus Vaccines in Sheep. *Veterinary Research Communications*, 30: 873–880.

Rey, J., Tabachnick, W., Smartt, CH. and Connelly, C. 2008. Lengua Azul. Departamento de Entomología y Nematología, Florida Medical Entomology Laboratory, University of Florida, 1-5.

Roy, P. 1992. Bluetongue virus proteins. *Journal of General Virology*, 73: 3051-3064.

Roy, P. 2008. Functional Mapping of Bluetongue Virus Proteins and Their Interactions with Host Proteins During Virus Replication. *Cell. Biochem Biophys*, 50:143–157.

Schmahl, G., Walldorf, V., Klimpel, S., Al-Quraishy, S. and Mehlhorn, H. 2008. Efficacy of Oxyfly on *Culicoides* species the vectors of Bluetongue virus and other insects. *Parasitol Res*, 103:1101–1103.

Schmahl, G., Mehlhorn, H., Abdel-Ghaffar, F., Al-Rasheid, K., Schumacher, B., Jatzlau, A. and Pohle, H. 2009. Does rain reduce the efficacy of Butox 7.5 pour on (deltamethrin) against biting midges (*Culicoides* specimens)? *Parasitol Res*, 105:1763–1765.

Schmahl, G., Klimpel, S., Walldorf, V., Schumacher, B., Jatzlau, A., Al-Quraishy, S. and Mehlhorn, H. 2009. Effects of permethrin (Flypor®) and fenvalerate (Acadrex®60, Arkofly®) on *Culicoides* species—the vector of Bluetongue virus. *Parasitol Res*, 104:815–820.

Schröder, W. and Schmidt, G. 2008. Spatial modelling of the potential temperature-dependent transmission of vector-associated diseases in the face of climate change: main results and recommendations from a pilot study in Lower Saxony (Germany). *Parasitol Res*, (1)103:55–63.

Schwartz-Cornil, I., Merten, P., Contreras, V., Hemati, B., Pascale, F., Bréard, E., Mellor, P., MacLachlan, N. and Zientara, S. 2008. Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet. Res*, 39:46.

Sehna, P., Schweiger, S., Schindler, M., Anderle, F. and Scheemann, Y. 2008. Bluetongue: Vector surveillance in Austria in 2007 . *Wien Klin Wochenschr* 120(4): 34–39.

Stephan, A., Clausen, P., Bauer, B. and Steuber. 2009. PCR identification of *Culicoides dewulfi* midges (Diptera:Ceratopogonidae), potential vectors of bluetongue in Germany. *Parasitol Res*, 105:367–371.

Tembhume, P., Mondal, B., Pathak, K. Biswas, S., Sanyal, A., Yadav, M., Bandyopadhyay, S. and Sin, R. 2010. Segment-2 sequence analysis and cross-neutralization studies on some Indian bluetongue viruses suggest isolates are VP2-variants of serotype 23. *Arch Virol*, 155:89–95.

Tiwari, A., Kataria, R., Desai, G., Butchaiah, G. and Bandyopadhyay, S. 2000. Characterization of an Indian Bluetongue Virus Isolate by RT-PCR and Restriction Enzyme Analysis of the VP-7 Gene Sequence. *Veterinary Research Communications*, 24: 401- 409.

Torina, A., Caracappa, S., Mellor, P., Baylis, M. and Purse, B. 2004. Spatial distribution of bluetongue virus and its *Culicoides* vectors in Sicily. *Medical and Veterinary Entomology*, 18: 81–89.

Thomas, F. 1984. Comparison of Some Storage and Isolation Methods to Recover Bluetongue Virus from Bovine Blood, *Can J Comp Med*, 48: 108-110.

Venter, G.J., Mellor, P.S., Wright, I., and Paweska, J.T. 2007. Replication of live-attenuated vaccine strains of bluetongue virus in orally infected South African *Culicoides* species. *Medical and Veterinary Entomology*, 21: 239–247.

Venter, G., Mello, P. and Paweska, J. 2006. Oral susceptibility of South African stock-associated *Culicoides* species to bluetongue virus. *Medical and Veterinary Entomology*, 20: 329–334.

Vorsprach, B., Meiser, CH., Wemer, D., Balczun, C. and Schaub, G. 2009. Monitoring of Ceratopogonidae in Southwest Germany. *Parasitol Res*, 105:337–344.

Wang, Lin-Fa., Kattenbelt, J. A., Gould, A. R., Pritchard, L. I., Crameri, G. S and Eaton, B. T. 1994. Major core protein VP7 of Australian bluetongue virus serotype 15: sequence and antigenicity divergence from other BTV serotypes. *Journal of General Virology*, 75: 2421- 2425.

Wilson, A. and Mellor, P. 2008. Bluetongue in Europe: vectors, epidemiology and climate change. *Parasitol Res*, 103:69–77.

White ,J.R. and Eaton, B.T. 1990. Conformation of the VP2 protein of bluetongue virus (BTV) determines the involvement in virus neutralization of highly conserved epitopes within the BTV serogroup. *Journal of General Virology*, 71: 1325-1332.

Yin, H., Zhang, G., Zhang, H. and Zhang, J. 2008. A Pair Of Novel Primers For Universal Detection Of The Ns1 Gene From Various Bluetongue Virus Serotypes. *Virologica Sinica*, 23 (1):68-72.

Zientara, S., Bréard, E. and Sailleau, C. 2004. Bluetongue diagnosis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Vet. Ital.* 40 (4): 531-537.

Zhang, Y., Du, X., Li, w., Li, J., Liu, J., Zhu , J., Zhang, N. 2009. Genetic diversity of the S10 RNA segment of field and vaccine strains of bluetongue virus from the P. R. China. Arch Virol, 155(2):281-286.

23.2. Libros

Dahme Erwin and Weiss Eugen. 1989. Fiebre Catarral Maligna de los Bóvidos. Anatomía Patología Especial Veterinaria. Editorial Acribia, pp, 128-129.

Erasmus, B, J. and Potgieter, CH. 2009, The history of bluetongue In: Bluetongue of animal infections. Ed. Pastores, p.p. Elsevier. p.7- 19

Gibbs. E.P.J. 1987. Lengua Azul. Enfermedades Víricas de los Animales de Abasto, Editorial Acribia (España) 259- 277.

Harwood R. F. and James M.T. 1993. Jejenes, simúlidos y formal relacionadas. Entomología Médica y veterinaria. Editorial, Noriega, 192-193.

Hutyra, Marek, Manninger and Móesy. 1973. Lengua Azul, Patología y Terapéutica Especiales de los Animales Domésticos. Tomo I, editor Labor, pp, 193-195.

Fenner, F., Bachmann, P. A., Gibbs,E.P.J., Murphy. F. A., Studdert, M. J. and White, D.O. 1992. Lengua Azul. Virologia Veterinaria, Editorial Acribia (España), 607-611.

Jensen and Mackey, 1973, Enfermedad de los Bovinos en los Corrales de Engorda. Lengua Azul. Editorial Hispano America, pp 32 – 40.

Manual Merck de Veterinaria, 2007, Lengua Azul, Editorial Oceano/Centrum,Merial, 6º Edición, pp 578 – 581.

Manual de la OIE Sobre Animales Terrestres 2004, Lengua azul, Capítulo 2.1.9, pp 1 -17.

Martín W. B. 1988, Enfermedad de la Oveja, Lengua Azul, Editorial Acriba. S. A, Zaragoza (España), pp239 – 240.

Martín, W. B and AMKEN I. D. 2000, Enfermedades de los Oveja, Lengua Azul, Editorial Acriba, 2-e , pp 477 – 458.

Merchant, I. A. and Pacher, R. A. 1975. Lengua Azul o Fiebre catarral ovina, Bacteriología y virología veterinaria, Editorial Acribia, 3 edicion, España, pp. 878-680.

Mohonty, S. B. and Dutta. S. K. 1980. Virus de la Lengua Azul (BTV), Virología Veterinaria, Editorial Interamericana, México D.F, pp

Radostits O. M., Gay C. C., Hinchcliff K. W. and Constable P. C. 2006. Bluetongue. Vetrinary Medicine, 10th Edición, pp 1299- 1304

Robert. F Kahs, 1985, Lengua Azul, Enfermedades víricas del ganado. Editorial Acribia, S. A, Zaragoza (España) paginas 87 – 95.

Robhum William. C., 1999, Enfermedad del Ganado Vacuno Lechero, Lengua Azul. Editorial Acribia, pp 245 – 247.

Rosenbeger Gustau, 1988, Enfermedades de los Bovinos, Lengua Azul, Editorial Hemisferosur, tomo 2, pp 46.

Smith y Jones. 1992. Lengua Azul del Carnero. Patología Veterinaria, Editorial Nariega, pp. 324-325.

Tizard, I. 1984. Aplicacion de Vacunas. Inmunologia Veterinaria, 2^a. Edición, Editorial Interamericana, 219-225.

United States Association of Health Animal. 1998. Enfermedades Exóticas de los Animales. Lengua Azul y Enfermedad Hemorrágica Epizoótica. Traducción por IICA y UNAM, México, pp. 81- 89.