

**ANTECEDENTES Y AVANCES EN ASPECTOS DE EPIDEMIOLOGIA,  
DIAGNOSTICO Y CONTROL DE LA  
ESTOMATITIS VESICULAR**



**LAURA MARCELA TRUJILLO BOWEN**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE MICROBIOLOGIA AGRICOLA Y VETERINARIA  
BOGOTÁ, D.C**

**2009**

**ANTECEDENTES Y AVANCES EN ASPECTOS DE EPIDEMIOLOGIA,  
DIAGNOSTICO Y CONTROL DE LA  
ESTOMATITIS VESICULAR**

**LAURA MARCELA TRUJILLO BOWEN**

**Trabajo de Grado**

**Presentado como requisito para optar al Título de  
MICROBIÓLOGA AGRICOLA Y VETERINARIA**

**GUSTAVO ARBELÁEZ RENDÓN**

**Director**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE MICROBIOLOGIA AGRICOLA Y VETERINARIA  
BOGOTÁ, D.C**

**2009**

## CONTENIDO

|                                                                        | pág. |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| RESUMEN                                                                | 0    |
| ABSTRACT                                                               | 1    |
| INTRODUCCIÓN                                                           | 1    |
| 1. JUSTIFICACIÓN                                                       | 4    |
| 1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....                                     | 4    |
| 1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....                                    | 5    |
| 2. MARCO TEÓRICO                                                       | 7    |
| 2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....                                      | 7    |
| 2.2 AGENTE ETIOLÓGICO .....                                            | 8    |
| 2.3 EPIDEMIOLOGIA Y TRANSMISIÓN.....                                   | 11   |
| 2.4 ESTOMATITIS VESICULAR EN COLOMBIA .....                            | 19   |
| 2.5 ESTADOS DE ESTOMATITIS VESICULAR EN ALGUNOS PAISES DE AMÉRICA..... | 21   |
| 2.6 MANIFESTACIONES CLINICAS .....                                     | 22   |
| 2.7 PATOGENESIS.....                                                   | 23   |
| 2.8 DIAGNÓSTICO .....                                                  | 24   |
| 2.9 INMUNIDAD.....                                                     | 27   |
| 2.10 CONTROL DE LA ENFERMEDAD .....                                    | 29   |
| 3. OBJETIVOS                                                           | 32   |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL .....                                             | 32   |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                        | 32   |
| 4. METODOLOGÍA                                                         | 33   |
| 5. CRONOGRAMA                                                          | 34   |
| 6. RESULTADOS OBTENIDOS                                                | 35   |
| 7. CONCLUSIONES                                                        | 36   |
| REFERENCIAS                                                            | 38   |

## LISTA DE CUADROS

|                                                                                                                             | pág. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabla 1. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia- periodo comprendido entre 1989-2009                                      | 54   |
| Tabla 2. Departamento con mayor incidencia de brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia: Antioquia. Acumulado años 1989-2009 | 55   |
| Tabla 3. Brotes de EV en Colombia por meses. Acumulado años 1989-2009                                                       | 59   |
| Tabla 4. Número total de focos de infección en Venezuela. Acumulado 1991-2008. Realizado por Julián Castro Marrero M.V      | 64   |
| Tabla 5. Establecimientos afectados por Estomatitis Vesicular en Sudamérica. Año 2007.                                      | 65   |
| Tabla 6. Diagnóstico de Estomatitis Vesicular en Centro América. Año 2007.                                                  | 71   |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                              | pág. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Figura 1. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia- periodo comprendido entre 1989-2009                                      | 55   |
| Figura 2. Brotes de EV serotipo NJ e I. Departamentos con mayor incidencia en Colombia. Acumulado años 1989 – 2009           | 55   |
| Figura 3. Departamento con mayor incidencia de brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia: Antioquia. Acumulado años 1989-2009 | 57   |
| Figura 4. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Santander. Acumulado años 1989-2009                         | 57   |
| Figura 5. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Córdoba. Acumulado años 1989-2009                                        | 58   |
| Figura 6. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Sucre. Acumulado años 1989-2009                             | 58   |
| Figura 7. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Cundinamarca. Acumulado años 1989-200                       | 59   |
| Figura 8. Brotes de EV en Colombia por meses. Acumulado años 1989-2009                                                       | 60   |
| Figura 9. Número de vacunas de EV vendidas en Colombia. Acumulado 2000-2009                                                  | 60   |
| Figura 10. Animales vacunados en Antioquia. Acumulado 2000-2009                                                              | 61   |
| Figura 11. Animales vacunados en Santander. Acumulado 2000-2009                                                              | 61   |
| Figura 12. Animales vacunados en Córdoba. Acumulado 2000-2009; <b>Error! Marcador no definido.</b>                           |      |
| Figura 13. Animales vacunados en Sucre. Acumulado 2000-2009                                                                  | 62   |
| Figura 14. Animales vacunados en Cundinamarca. Acumulado 2000-2009                                                           | 63   |
| Figura 15. Distribución de focos en Sudamérica, año 2006 y 2007                                                              | 63   |
| Figura 16. Fiebre Aftosa y Estomatitis Vesicular en el área Andina. Acumulado 1990-2008.                                     | 64   |
| Figura 17. Número total de focos de infección en Venezuela. Acumulado 1991-2008.                                             | 65   |

## **RESUMEN**

En el presente trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica describiendo de manera sucinta las características morfológicas y fisiológicas del agente causal de la Estomatitis Vesicular. De igual forma, se profundizó sobre aspectos de epidemiología y transmisión, factores importantes debido al desconocimiento sobre los mecanismos por los cuales persisten los Vesiculovirus en la naturaleza, lo que ha llevado a sugerir diferentes especies de reservorios y vectores en los cuales sobrevive y transmite el virus a las especies susceptibles. También se describen los diferentes síntomas que produce el virus según la especie animal, las técnicas de diagnóstico, principalmente las utilizadas por el Instituto Colombiano Agropecuario y la Organización Mundial de Sanidad Animal. Del mismo modo se muestra la situación actual de Colombia frente a la enfermedad, los departamentos con mayor incidencia de focos de infección como lo son en su orden, Antioquia, Santander, Córdoba, Sucre y Cundinamarca, relacionándolos con la venta de vacunas realizadas por el laboratorio VECOL y analizando la presentación de brotes de infección. Igualmente se menciona la presentación de la EV en países fronterizos a Colombia; finalmente se sugiere que la aplicación de la vacuna acompañada del buen manejo y toma de muestras, son puntos importantes y necesarios de implementar en campañas para el control de la enfermedad.

## **ABSTRACT**

The main purpose of this study was to carry out a bibliographic revision with a description of the morphologic and physiologic characteristic of the agent that causes vesicular stomatitis. It consider different aspects on its epidemiology and transmission, which are important factors regarding the lack of knowledge of the mechanisms due to which the vesiculovirus persist in nature, which has led to suggest different species of reservoirs and vectors in which it survives and transmit the virus to the susceptible animals. Also, the different symptoms produced by the illness depending on the animal species are described, the diagnosis techniques, mainly those used by the Colombian Agricultural Institute (Instituto Colombiano Agropecuario) and the World Organization for Animal Health. Likewise, this document presents Colombia's current situation regarding the illness and the departments with a largest incidence of centers of infection: Antioquia, Santander, Córdoba, Sucre and Cundinamarca, in that respective order, relating them with the sale of vaccines carried out by the VECOL laboratory and analyzing the presentation of outbreaks. In addition, the presence of Vesicular Stomatitis in the countries that border Colombia is mentioned.

Finally, it is suggested the application of vaccine, together with an appropriate surveillance and taking suitable samples for diagnostic are important and necessary procedures to be implemented in campaigns in order to control the disease.

## INTRODUCCIÒN

La Estomatitis vesicular (EV) hace parte de un grupo de enfermedades vesiculares que incluyen la Fiebre Aftosa, el Exantema Vesicular y la Enfermedad Vesicular del cerdo. Es causada por un virus perteneciente a la familia Rhabdoviridae, género vesiculovirus y del cual se conocen los serotipos New Jersey (NJ) e Indiana (I), los cuales tienen tropismo por epitelios, ocasionando lesiones de tipo vesicular en la boca, patas y pezones de la glándula mamaria en bovinos, equinos y porcinos. En humanos produce con menor frecuencia una enfermedad con sintomatología gripal, relacionada en algunos casos con encefalitis.

De acuerdo a las características geográficas y climáticas del país, en Colombia se presentan regiones francamente endémicas para la EV. La incidencia de la enfermedad es más alta en valles de montañas y valles bajos, especialmente hacia estribaciones de la cordillera central, climas medio cafetero o piedemonte. Entre los factores medioambientales más importantes para el desencadenamiento de las epidemias se encuentran la lluvia, la temperatura y la pluviosidad, siendo el primer y el tercer trimestre del año las épocas de mayor incidencia.

La importancia de la EV en Colombia radica no solo en el desconocimiento de los factores asociados a su transmisión, sino en su similitud clínica con la Fiebre Aftosa, aspecto que dificulta los programas de prevención y control de la EV, además de las cuantiosas pérdidas que ocasiona en la ganadería de leche localizadas en las diferentes áreas endémicas de la enfermedad. Un estudio económico llevado a cabo durante el período de 1980-1985, en un predio de explotación lechera del departamento de Caldas donde la EV es endémica, reportó pérdidas por más de \$ 7.000.000 de la época. (Abad & Morales, 1896)

Otro estudio retrospectivo sobre el impacto económico de la EV realizado durante un período de seis años en un predio de la zona cafetera, reportó una pérdida promedio por animal infectado de \$ 76.890 cuando el agente causal fue NJ y de \$ 50.532 cuando fue I. (Orrego *et al*, 1988) Desde el año 1980, se han venido incrementando notoriamente los

casos de EV con predominio en el diagnóstico del serotipo NJ, exceptuando el año de 1985, en el cual la presentación del I duplicó la de NJ.

La EV es una enfermedad enzoótica con un alto grado de prevalencia en ciertas áreas del continente americano. En Estados Unidos la enfermedad es esporádica con epidemias cíclicas. En México y América Central la enfermedad es más enzoótica y afecta amplias áreas. En Sur América está confinada principalmente en Colombia, Venezuela, Ecuador y Perú.

La transmisión de la EV ocurre por contacto directo entre animales enfermos y sanos y se ha comprobado que también participan diferentes artrópodos como *Phlebotomus*, *Simulium* y *Aedes*. En la zona endémica prácticamente toda la fauna silvestre, terrestre y arbórea incluyendo aves, tienen anticuerpos contra la EV. (Arbeláez *et al*, 1995)

En el curso de Epidemiología en Acción, realizado en 1996 en Fort Collins, Colorado, se planteó la necesidad para Colombia de diseñar y ejecutar trabajos con la finalidad de estudiar la participación de vectores en la cadena epidemiológica de la EV.

A pesar de que Colombia por ser el país más afectado por la EV en las Américas, ha desarrollado los trabajos de investigación más importantes en las áreas de transmisión, patogénesis, epidemiología e inmunidad, son muchos los aspectos desconocidos de la enfermedad que deberán ser aclarados con futuras investigaciones.

Como es de conocimiento, recientemente Colombia fue declarada como país libre de Fiebre Aftosa con vacunación y como la EV es clínicamente similar a esta, la comunidad internacional exigirá un control estricto de esta enfermedad vesicular para poder exportar carne y subproductos. Afortunadamente el país cuenta con una vacuna desarrollada por técnicos del ICA y aprobada para su aplicación, este inmunógeno ha sido probado en diferentes ensayos de campo con excelentes resultados.

Debido a la enorme importancia económica y sanitaria de la EV en el país y en las Américas, el presente trabajo tiene como objetivo principal revisar aspectos básicos de la enfermedad con énfasis en el agente etiológico, epidemiología, patogénesis, diagnóstico y control , aprovechando los trabajos de investigación realizados en el país y en el exterior, principalmente por el ICA y los avances que se tienen con la vacuna existente y los logros que se han obtenido en algunas zonas del país con su aplicación, con el fin de ilustrar y concientizar a los ganaderos, médicos veterinarios, zootecnistas, microbiólogos, etc. sobre el impacto que tiene la EV en el país y en la comunidad internacional y la urgencia de instaurar una campaña nacional de prevención y control de la misma, estableciendo la vacunación obligatoria principalmente en las zonas endémicas.

# 1. JUSTIFICACIÓN

## 1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La Estomatitis Vesicular es una enfermedad de alto impacto económico en Colombia y en algunos países de Centro, Sur América y Estados Unidos.

Antes de ser declarado Colombia como país libre de Fiebre Aftosa con vacunación por la OIE, la Estomatitis Vesicular ocupaba el segundo lugar en pérdidas económicas en la industria pecuaria y los brotes de la enfermedad se han mantenido con fluctuaciones a través de los años. Por esta razón al desaparecer la Fiebre Aftosa, se hace notoria la necesidad de instaurar medidas de control de la misma. Colombia cuenta con una vacuna contra la EV y un laboratorio nacional posee el registro y autorización del ICA para la comercialización de la misma, sin embargo, no existe una campaña nacional para su debido control.

Los mercados internacionales de carnes y subproductos seguramente exigirán al país un riguroso control de la enfermedad para brindarles confiabilidad en las transacciones comerciales ya que la sintomatología clínica de la EV es similar al de la Fiebre Aftosa, requiriéndose diagnóstico de laboratorio para su confirmación.

En razón a que Colombia es el país de mayor incidencia de la enfermedad en las Américas se hace necesario enfatizar a las autoridades sanitarias del país la necesidad de establecer medidas de prevención y control para acreditar los mercados internacionales.

Con esta revisión se pretende recopilar información sobre aspectos de patogénesis, epidemiología, diagnóstico e inmunización con énfasis a la presentación de la enfermedad en Colombia y analizar y divulgar información actualizada para los médicos veterinarios, zootecnistas, bacteriólogos, microbiólogos y principalmente a los técnicos del Instituto

Colombiano Agropecuario con miras a posicionar al país como pionero en la prevención y control de la enfermedad en las Américas.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

La EV constituye actualmente la enfermedad vesicular más importante en Colombia, debido a que la Fiebre Aftosa fue exitosamente controlada en el país y se logró la certificación por la Organización Internacional de Sanidad Animal (OIE) como país libre de Fiebre Aftosa con vacunación.

Colombia es el país más afectado por la EV en las Américas y anualmente se registran en promedio alrededor de 800 brotes de la enfermedad diagnosticados por el Instituto Colombiano Agropecuario.

Las repercusiones económicas en la ganadería colombiana son de gran trascendencia debido a la pérdida de peso de los animales afectados, pérdidas por la disminución en la producción de leche, pérdidas por descarte de vacas que desarrollan mastitis como consecuencia de las lesiones en los pezones, que constituyen puerta de entrada de bacterias oportunistas.

Colombia como país libre de Fiebre Aftosa con vacunación, tendrá nuevas ofertas de exportación de carne y subproductos pecuarios a diferentes países latinoamericanos, europeos y asiáticos pero al ser la EV similar clínicamente a la Fiebre Aftosa, crea incertidumbre y dudas a la comunidad internacional. La única alternativa que tendría el país, sería implantar medidas de prevención y control e instaurar la vacunación como el medio más eficaz para disminuir el número de brotes de la enfermedad.

Es importante realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre aspectos de epidemiología, patogénesis, diagnóstico, control e inmunidad, así como conocer los avances que existen en el conocimiento de la enfermedad en el mundo y principalmente en

Colombia que es el país pionero en investigación, principalmente en los aspectos de patogénesis en distintas especies susceptibles y el uso de inmunógenos a nivel poblacional.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Hanson en la historia natural de la Estomatitis Vesicular, presenta los primeros informes de brotes de la enfermedad remontándose al siglo XIX en el Sur de África donde aparentemente el virus afectó a caballos y mulas que diseminaron la enfermedad, generando brotes en el año de 1884. La infección aparentemente fue transmitida por contacto directo entre animales con lesiones en la cavidad bucal, fiebre, pérdida del apetito y salivación excesiva. (Hanson, 1957)

Los brotes de la EV aparecieron en el sur de África nuevamente en 1897, pero esta vez infectando el ganado. Aunque la enfermedad pudo haber desaparecido de África hacia 1900, apareció por primera vez en América en 1916 en Estados Unidos. (Letchworth *et al.* 1999)

Durante la Primera Guerra Mundial la enfermedad reportó miles de brotes en Estados Unidos en diferentes estados del país. El virus atacaba tanto a ganado como caballos y la infección parecía más severa con el tiempo. (Hanson, 1957)

En Richmond, Indiana, después de una investigación realizada en granjas y cada animal infectado en la zona, se logró establecer que el virus I afectaba también a los equinos. (Letchworth *et al.* 1999)

La EV fue reportada en América del Sur por primera vez en La Plata, Argentina. Dos años después en, 1941, apareció cerca a Barinas, Venezuela, infectando 716 vacas, 195 caballos y mostrando el primer reporte en porcinos con 48 animales infectados. (Hanson, 1957)

En 1943 el virus fue reportado en Colombia en porcinos, aunque aproximadamente quince años atrás habían sido reportados brotes en ganado en el departamento del Huila. (Arbeláez

*et al.* 1995) Se supo que esta era una enfermedad enzoótica que aparecía cada año con gran severidad. La incidencia del brote ocurría principalmente en los meses secos aunque en países sin estaciones la pluviosidad también incrementaba los brotes. La enfermedad en Colombia era más frecuente en ganado aunque también afectaba caballos y mulas y con menor frecuencia a porcinos.

Gracias a los avances y técnicas de diagnóstico se ha logrado, en los países en donde la enfermedad está presente, generar un reporte de zona del brote, cantidad de animales infectados, especies y tipo de virus.

La distribución geográfica de la enfermedad es amplia. La EV está presente desde Canadá hasta los países que se encuentran ubicados hacia el mar Caribe. El virus no ha sido reportado en Inglaterra, el Este de Canadá, los países al Norte del Pacífico y Alaska. La Estomatitis Vesicular pudo haber generado brotes en algunos países de Europa pero desafortunadamente no se tiene un reporte de esto. En Alemania, Inglaterra, Irlanda e Italia existen investigaciones de la enfermedad pero siempre atribuyeron los brotes a la Fiebre Aftosa. (Letchworth *et al.* 1999)

## **2.2 AGENTE ETIOLÓGICO**

El virus de la Estomatitis Vesicular está compuesto por una cadena simple de ácido ribonucleico (ARN), de polaridad negativa (Sokol & Clark, 1973 ; Sleat & Banerjee, 1993) y posee cinco proteínas en su estructura: Proteína G (Glicoproteína) importante en la inducción de la respuesta inmune del huésped y para adherirse a las células susceptibles en el proceso de replicación (Reading *et al.* 1978; Sevier *et al.* 2000; Carneiro *et al.* 2001; Brown & Lyles, 2003; Sun *et al.* 2008), proteína N (Nucleoproteína) principal proteína de la nucleocápside y es fosforilada (zajac & hummeler, 1970; Chang *et al.* 1994), M (Proteína de Matriz o Membrana), esta última interactúa con la membrana celular por medio de asociaciones libres (Ranajitpal & Wagner, 1986; Ferran & Lenard, 1997; Ahmed & Lyles, 1998; Kopecky *et al.* 2001; Himangi *et al.* 2002; Ahmed *et al.* 2004; Gaddy &

Lyles, 2006; Renukaradhya *et al.* 2008) y tiene un rol importante en el proceso de ensamblaje del virus y en el efecto citopático viral. (Gaudier *et al.* 2002; Newcomb & Brown, 1981; Odenwald *et al.* 1986; Wiener *et al.* 1985; Morita *et al.* 1987; Lyles, 2000; kopecky *et al.* 2001)

También se ha asociado al virus la proteína L, que es la polimerasa viral y está presente en mayor cantidad, tiene carácter de transcriptasa y es una ARN polimerasa dependiente de ARN que interviene en la transcripción y replicación del ARN viral. (Arstila, 1974; Canter & Perrault, 1996; Emerson & Schubert, 1987, Vadillo *et al.* 2002), y por último la NS o P, que se encuentra formando parte de la nucleoproteína viral y es fosforilada. (Moyer & Summers, 1974; Brazas & Jin, 2002; Das & Pattnaik, 2004) Estas proteínas son distintas, poseen antígenos no relacionados con propiedades serológicas específicas. (Dietzschold *et al.* 1974) También poseen glicolípidos compuestos por ácido neuramínico, estos usualmente se asemejan a los presentes en la célula hospedera y hacen parte de los glicolípidos como las glicoproteínas hacen parte de los viriones. (Klenk & Choppin, 1971)

El virus de la EV tiene forma de bala, aproximadamente de 70 nanómetros de diámetro y 170 nanómetros de longitud. Pertenece a la familia Rhabdoviridae, género vesiculovirus. La etiología viral de la EV fue establecida por Cotton en 1926, quien demostró que existían dos serotipos de virus antigénicamente diferentes y a los cuales se les denominó según los Estados donde fueron aislados por primera vez, New Jersey (NJ) e Indiana (I). De este último serotipo a su vez se conocen los subtipos: Clásico, Cocal y Alagoas, (Cartwright *et al.* 1972) siendo estas dos últimas cepas menos patogénicas para bovinos, equinos y porcinos que el subtipo Clásico. (Pal *et al.* 1985; Almansa *et al.* 2000)

Los serotipos fueron examinados en 1933 del fluido de lesiones vesiculares presentes en cerdos, en donde las partículas encontradas mostraron una medida similar para los dos serotipos, aunque también se cree que el tamaño del virus puede tener pequeñas variaciones dependiendo del animal del que sea aislado. (Lallemand *et al.* 2006)

Otros de los componentes de los serotipos revelan porcentajes de: 3% de ácido ribonucleico, 65% de proteína, 20% de lípidos y 13% de carbohidratos. (McSharry & Wagner, 1971)

Los serotipos I y NJ han mostrado una morfología similar, pero son serológica e inmunológicamente distintos y aparentan tener requerimientos ecológicos diferentes. Asimismo, el serotipo NJ, tiene un periodo de incubación más corto, los animales muestran sintomatología más grave y especialmente lesiones podales en bovinos, mientras que las lesiones exclusivas de ubre han sido relacionadas con el serotipo I. (Reichmann *et al.* 1978; Letchworth *et al.* 1999)

**2.2.1 Resistencia a los agentes físicos y químicos.** El virus de la EV es inactivado a Temperaturas de 50 a 60°C en 30 minutos y también por la luz solar, Luz UV y por los disolventes de lípidos. También es sensible a los desinfectantes usuales, como el hipoclorito de sodio, el fenol y el formol. El virus se puede conservar a -70°C y mediante liofilización. (Biberstein & chung, 1994; Power *et al.* 2007)

**2.2.2 Replicación viral.** La proteína G se une al receptor de las células epiteliales, y después de la fusión el virus penetra por endocitosis y se libera la ribonucleoproteína en el citoplasma celular. La transcripción produce transcritos monocistrónicos en respuesta a las señales de inicio y parada, cada uno de los cuales (en número de cinco) se corresponden con las proteínas del virus, y da lugar a ARNm que se localiza en el extremo 3' y a un gradiente de ARNm obtenidos a partir de los genes en siguiente orden: N-NS-M-G-L. Más tarde la replicación conduce a la síntesis de un genoma completo, positivo, que sirve para amplificar genomas negativos para la progenie de los viriones. A través de la acción de la proteína M, la nucleocápside se une a las membranas celulares en los lugares donde están insertados los peplómeros víricos. Los viriones se forman por gemación de la nucleocápsides a través de las membranas citoplasmáticas de los epitelios infectados. (Vadillo *et al.* 2002; McCombs *et al.* 1966; Irie *et al.* 2007)

En el proceso de evolución del virus de la EV, se ha demostrado que la polimerasa del virus procesa muchos errores durante la replicación y a consecuencia de esto se genera al menos una mutación en el genoma de cada progenie. Así, la progenie es una mezcla heterogénea llamada “quasiespecie”. (Sur *et al.* 2003)

Algunas de las implicaciones que trae consigo la rápida evolución del virus de la EV no están hasta el momento claras. El virus de la EV no es solo un virus, es una población de virus que poseen grandes aproximaciones en sus genes. (Holland *et al.* 1976)

## **2.3 EPIDEMIOLOGIA Y TRANSMISIÓN**

**2.3.1 Ciclo natural de infección.** El virus de la EV es mantenido en nichos ecológicos estables en Centro, Norte y Sur América, en áreas del sudeste de Estados Unidos y México. Los brotes que se reportan cada año ocurren dentro de estos nichos e infectan un alto porcentaje de especies susceptibles. Estudios llevados a cabo en Costa Rica muestran que 21 y 46% del ganado presentan anticuerpos contra la EV I y NJ respectivamente. (Hanson & Karstad, 1958; Atwill *et al.* 1993) y se observó que 2.6% de los bovinos seroconvirtieron en un periodo de cinco meses. (Vanleeuwen *et al.* 1995) En Georgia, el 80% de los caballos tienen anticuerpos (González *et al.* 1980) y aproximadamente la mitad de los ciervos de cola blanca en la isla de Ossabaw, Georgia (Stalkenecht & Erickson, 1986) tienen anticuerpos contra el virus de la estomatitis y 12 al 60% de cerdos silvestres presentan anticuerpos cada verano. (Stalkenecht *et al.* 1985)

Cientos y miles de brotes de EV NJ e I se reportan anualmente en Centro y Sur América, pero el número de brotes varía siendo predominante el serotipo NJ. (Hanson *et al.* 1968; Orrego *et al.* 1978; Cardona *et al.* 1983)

Mason en 1976, afirmó que se desconocen los mecanismos de infección, el modo de transmisión y el reservorio del virus y aún hoy cobran vigencia estas aseveraciones.

En Colombia se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo entre los años 1961 a 1975 y se encontró la existencia de dos áreas epidemiológicamente distintas. La primera, un área endémica con brotes cíclicos y de alta incidencia, la segunda, un área endémica de baja incidencia con características geográficas y de vegetación diferentes a la primera. (Orrego *et al.* 1978; Ossa, 2001)

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en valles de montañas y valles bajos, hacia las estribaciones de la cordillera, en especial la central. Las épocas de mayor incidencia corresponden al primer y tercer trimestre del año (Ver tabla 3 y Figura 8), de esta manera los brotes se evidencian en tiempos secos que siguen a épocas de lluvia que traen consigo la multiplicación de artrópodos como *Phlebotomus* (mosca de arena), *Aedes* y *Simulium* (mosca negra) que juegan un papel importante como vectores de la enfermedad. *Simulium*, es un hematófago que al alimentarse lesiona la piel del animal o humano, tiene una amplia distribución geográfica y parece ser que su población es muy constante, si este vector no transmite la enfermedad, podría contribuir a su presentación clínica como factor de estrés. (Granada, 1995)

Amplia es la evidencia que soporta el rol de los artrópodos como vectores y quizás la fuente de infección más importante de los vesiculovirus. (Letchworth *et al.* 1999) y están asociados principalmente con los animales que ingresan a las granjas. (Meyer *et al.* 1960)

El virus de la EV se replica en las moscas negras y se secreta por la saliva. (Cupp *et al.* 1992) La mayor evidencia de esto se muestra por el comprometimiento en la transmisión del virus de EV por moscas de arena en áreas endémicas en la isla de Ossabaw, Georgia donde son muy activas en poblaciones de cerdos que muestran anticuerpos contra el virus de la EV. (Brinson *et al.* 1992; Comer *et al.* 1994) El virus NJ aislado de moscas de arenas en la isla de Ossabaw produce la enfermedad típica vesicular en cerdos inoculados en forma experimental, (Clarke *et al.* 1996). Este tipo de moscas es común en áreas de Costa Rica donde abunda ganado de explotación lechera infectado con el virus de EV. (Atwill *et al.* 1992) Es probable que estas moscas de arena sean vectores biológicos debido a que son infectadas en ausencia de casos clínicos, mientras que las moscas negras, los mosquitos, las

moscas domésticas y algunos otros insectos no hematófagos son probablemente vectores mecánicos, puesto que únicamente son infectados durante las epidemias de la EV.

Los vesiculovirus se replican en los artrópodos, hecho este demostrado en moscas de arena inoculadas en forma experimental con el virus I (Johnson *et al.* 1997) y estas mismas moscas cuando se infectan con el virus NJ mantienen el virus en el intestino durante 36 horas y en las glándulas salivares durante 5 a 6 días (Weaver *et al.* 1992) y mosquitos *Aedes aegypti* también se ha observado la replicación del virus I. (Muggsay & Suárez, 1962)

Las moscas de arena inoculadas experimentalmente con el virus I transmiten el virus por vía transovárica. (Tesh *et al.* 1974) Moscas de arena hembras fueron encontradas infectadas en forma natural con el virus NJ, implicando este hecho la transmisión transovárica del virus ya que los machos no se alimentan de sangre. (Comer *et al.* 1995)

También se ha observado que el virus Indiana 3 o Alagoas es transmitido en forma vertical en las moscas de arena. (Tesh *et al.* 1987)

Moscas *Aedes aegypti* inoculadas experimentalmente con el virus I transmiten el virus a ratones (Muggsay & Suárez, 1962) y estas mismas moscas transmiten el virus NJ de animales infectados a animales susceptibles. (Bergold *et al.* 1968)

El virus Indiana II o Cocal ha sido transmitido por mosquitos *Aedes* a partir de murciélagos infectados experimentalmente a ratones susceptibles. (Donaldson, 1970; Domingo *et al.* 1996)

También se ha observado persistencia del ARN del virus NJ hasta por un año en hámster infectado en forma experimental (Letchworth *et al.* 1996) y persistencia en bovinos durante cinco años después de la infección y en experimentos realizados en bovinos se ha detectado ARN viral pero no virus infeccioso después de la infección. (Letchworth, 1996)

La temperatura y la humedad relativa no se han implicado como factores importantes para la iniciación de epizootias como sí se ha evidenciado con la pluviosidad. Los factores meteorológicos junto al ciclo de vida de los reservorios del virus como los artrópodos que viven en el alimento de los bovinos y porcinos, podrían explicar la presentación periódica de la enfermedad. (Cardona *et al.* 1983)

Asimismo, la EV puede ser considerada endémica en climas cálidos en algunas áreas donde reaparece anualmente y donde una gran parte de la población animal susceptible posee anticuerpos. Es importante resaltar que esta enfermedad es epidémica en climas más cálidos donde aparece irregularmente y donde los animales susceptibles se encuentran en general libres de anticuerpos. Las infecciones de especies silvestres, del hombre y de los cerdos son características de las áreas endémicas. En las áreas en que la enfermedad es epidémica, la infección es reconocida primariamente como una entidad clínica que ataca bovinos y equinos. (Tesh *et al.* 1977)

En Colombia, el número de brotes en ganado usualmente aumenta en enero, febrero y agosto durante la transición de la época de lluvia a la época seca. (Orrego *et al.* 1987) Esto sugiere que el virus de EV responde a cortos o largos cambios climáticos, pero nunca se le ha relacionado con el fenómeno del Niño. (Letchworth *et al.* 1999)

En Estados Unidos los brotes usualmente aparecen en el comienzo de la primavera o verano, el número más alto de brotes se presentan en agosto y septiembre y por lo general desaparecen en la primera nevada. (McDaniel, 1984)

Aunque son desconocidos algunos de los aspectos epidemiológicos del virus de EV y como es de conocimiento, esta enfermedad presenta síntomas muy parecidos a los ocasionados por la Fiebre Aftosa, se realizó en Colombia un estudio a través del Laboratorio de Investigaciones Médico Veterinarias (LIMV) acerca de la transmisión por contacto directo, logrando confirmar esta vía. (Arbeláez & Valbuena, 1987) Las fuentes directas de infección son la saliva, las secreciones y el epitelio de las vesículas rotas. (Ariza & Arbeláez, 1992)

Según experimentos realizados por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) en 1998, se observó que los bovinos que han estado en contacto con animales infectados pueden adquirir la enfermedad a través de las vías nasofaríngea u oral, sin poder descartarse la vía conjuntival, la cual ha sido sugerida como puerta de entrada del agente, debido a que humanos que han adquirido la enfermedad por manejo de animales infectados o personal de laboratorio que trabaja en forma constante con el virus, los signos clínicos evidenciados están precedidos por una fuerte conjuntivitis. (Arbeláez & Rocha, 1984; Ferran, & Lenard, 1997; Desforges *et al.* 2002)

Otro posible medio de transmisión del virus es la piel, pero se requiere de abrasiones en las mucosas para que se desarrollen en forma rápida lesiones vesiculares típicas y se lleve a cabo una propagación del virus vía sanguínea facilitada por las escoriaciones de la mucosa nasal, permitiendo la localización del virus en los epitelios más próximos al sitio de infección inicial. (Arbeláez & Rocha, 1987)

En cuanto a la susceptibilidad de los animales, observaciones realizadas en fincas de la zona cafetera de Colombia a bovinos, mostraron que las hembras mayores de dos años pueden ser las más afectadas por el virus y que las vacas de ordeño presentan la incidencia más alta (10 y 100%) en el lapso de un año, seguidas por las novillas con incidencia hasta del 33.3%. (Orrego *et al.* 1988) Cabe destacar que en lecherías, la población de machos y hembras no son comparables como para hacer una valoración real.

En áreas endémicas, donde los animales jóvenes usualmente tienen anticuerpos maternos, la infección comúnmente ocurre sin signos clínicos para estos animales. (Vanleeuwen *et al.* 1995) Sin embargo, la enfermedad clínica también puede ser inaparente en animales menores de un año que no poseen anticuerpos maternos. (Letchworth *et al.* 1999)

En los equinos la forma subclínica de la enfermedad y la falta de atención y toma de muestras para la realización de un diagnóstico de enfermedades vesiculares, propicia en

gran manera la transmisión del virus entre los animales de la misma explotación y en algunos casos entre hatos, cuando animales portadores sanos diseminan la enfermedad; asimismo, como los equinos no son susceptibles a la Fiebre Aftosa, este hecho facilita el diagnóstico de la EV en el campo.

Es importante saber que los animales corren un riesgo más alto al encontrarse en potreros aislados, ya que esto conlleva a que se les preste menor atención y que manejen un nivel de estrés mayor por la presencia de insectos, los cuales se presentan en mayor proporción en lugares alejados.

Respecto a la incidencia de los serotipos de los virus de la EV en Colombia, el serotipo NJ aparece con mayor frecuencia a comienzos de año en los meses de enero a abril, mientras que el serotipo Indiana aparece en septiembre, aunque ambos virus se han hallado en los mismos brotes. (Arbeláez *et al.* 2005)

El serotipo NJ parece estar restringido a huéspedes vertebrados, mientras que el virus I ha sido aislado también de artrópodos y vertebrados y tiene por lo menos tres serotipos como se mencionó anteriormente, dos de los cuales parecen estar limitados a Sudamérica (Indiana 2 y 3). (Templeton *et al.* 1988)

La cepa Indiana 2, denominada virus "Cocal" por Jonkers (Jonkers, 1967) fue aislada de pulgas recogidas de ratas de arrozales atrapadas en la floresta Bush en Trinidad y también cerca de Belém do Pará, en Brasil. Para ese entonces, ningún caso se asoció con el virus de la estomatitis vesicular, aunque si se encontraron anticuerpos específicos para esta cepa en caballos en Trinidad. (Federer *et al.* 1967)

Respecto a la cepa Indiana 3 (Alagoas), en julio de 1964 se detectó un brote de enfermedad vesicular en mulas de una plantación de azúcar en el estado de Alagoas, Brasil. Los équidos fueron afectados con mayor frecuencia, aunque también hubo casos en bovinos y se hallaron anticuerpos específicos en el suero de los trabajadores de la plantación, quienes

dijeron haber tenido fiebre, dolores de cabeza y malestar en la época en que era investigado el primer brote en las mulas. (Federer *et al.* 1967)

No es común encontrar las cepas NJ e I actuando concomitantemente en el mismo rebaño o en la misma área. Sin embargo, en México se aislaron ambos virus en la misma propiedad, en el mismo animal y aún en la misma muestra. (Mason *et al.* 1976)

Respecto a la morbilidad media en Colombia, se tienen aproximaciones del 12%, siendo el 65.5% de los casos de la enfermedad el agente causal el serotipo NJ y el 34.5% con el serotipo I. (Arbeláez & Rocha, 1987)

Los periodos endémicos en Colombia se presentan con una duración aproximada de tres años y los epidémicos de cuatro años. (Laserna, 1967)

Una posible explicación del por qué la incidencia de la EV aumenta progresivamente con el tiempo, es la acumulación de animales no infectados previamente, lo que genera y favorece la diseminación periódica del virus. (Tesh *et al.* 1969)

La EV es considerada una enfermedad zoonótica por la OIE y puede ser adquirida con mayor frecuencia en personas que tienen contacto directo con animales en tiempos epizoóticos. Las estadísticas demuestran que un 48 a 100% de las infecciones en humanos ocurren en zonas endémicas en Centro América. (Johnson *et al.* 1997). En un estudio realizado en el sudeste de Georgia, USA, se observó que el 25% de 200 sueros humanos analizados, fueron positivos a anticuerpos. (Hanson & Karstad, 1958) En áreas epidémicas de la enfermedad las infecciones en humanos son relativamente comunes y se relacionan por contacto directo con animales afectados (Fields & Hawkins, 1967; Reif *et al.* 1987) y esto se corrobora por la seroconversión observada en 17 de 133 personas con exposición ocupacional a brotes naturales con el serotipo NJ en la epidemia de 1982 reportada en el occidente de Estados Unidos. (Reif *et al.* 1987) y en 26 de 37 entrenadores de animales infectados con el virus de la estomatitis en un periodo de dos semanas. Antes de que se

instaurara las medidas de bioseguridad en los laboratorios con equipos técnicamente adecuados, se reportaban infecciones frecuentes en personal de laboratorio y manipuladores de animales. (Patterson *et al.* 1958)

En monos (*Macacus* y *Cynomologus*), se ha demostrado que el virus de EV, inoculado por vía intracerebral, desarrollan una encefalomiелitis fatal, pero al inocular el virus por vía intradérmica no se presenta ningún tipo de síntoma.

En ovejas y cabras no es usual la enfermedad. En un experimento, un grupo de científicos inocularon el virus de EV por vía intradermolingual y en las encías en las especies mencionadas y no se observó ninguna sintomatología de enfermedad vesicular. (Hanson, 1957)

El hurón ha sido sometido a experimentos con el virus de la EV y ha demostrado ser altamente susceptible a la infección utilizando diferentes vías de inoculación. (Mason, 1976)

Los roedores son otros de los animales susceptibles. (González *et al.* 1980) El virus ha sido inoculado en ratas, ratones, hámsteres y cobayos por vía intranasal y desarrollan una neumonía que en la mayoría de los casos es fatal.

El ganado adulto parece ser más susceptible que los terneros. En el campo, rara vez se observan terneros con lesiones típicas de la enfermedad. Experimentalmente los terneros pueden ser infectados pero muestran síntomas más suaves que los animales adultos. (Hanson, 1957)

Con respecto a la fauna silvestre, se han encontrado anticuerpos neutralizantes en animales infectados de manera natural, siendo las más frecuentes las llamas, jabalíes, ciervos, venados de cola blanca, lince, coyotes, osos, mapaches, zarigüeyas, zorrillos, zorros, ardilla gris, conejos, ratas de madera en México, ratas de algodón, ratones de patas blancas, ratones de rocas, ratones domésticos, murciélagos, pavos, patos, micos y algunas otras

especies de mamíferos arbóreos y terrestres. (Karstad *et al.* 1956; Hanson & Karstad, 1958; Tesh *et al.* 1969; Letchworth *et al.* 1999)

## **2.4 ESTOMATITIS VESICULAR EN COLOMBIA**

En 1929 fue diagnosticada por primera vez la Estomatitis Vesicular en el departamento del Huila. (Laserna, 1967) y rápidamente se extendió a las zonas endémicas del país. (Almansa *et al.* 2000)

En un estudio realizado por Arbeláez *et al.* (1995), se analizó la dinámica del virus de la Estomatitis Vesicular en Colombia. En el periodo de 1989 a 1991 hubo mayor incidencia del virus serotipo I, mientras que en el periodo de 1992 a 1995 prevaleció el serotipo NJ. (Arbeláez *et al.* 1995) Los datos se pueden observar en la tabla y figura 1, en donde se evidencia como el serotipo NJ ha predominado sobre el serotipo I desde 1995 hasta la fecha.

Desde que se reportó la EV por primera vez en el país, los focos han aumentado progresivamente. En 1975 se registraron 60 focos para los dos serotipos y 411 en 1995, lo cual podría ser atribuido a la falta de vacunas comerciales y de una campaña nacional obligatoria para el control de la enfermedad. Arbeláez *et al.* (1995)

Entre 1994 y 1998 se confirmaron 1738 focos, de los cuales 1254 correspondieron al serotipo NJ y los 484 restantes al serotipo I. (Almansa *et al.* 2000) (Ver Tabla 1 y figura 1) Según el ICA, durante el periodo comprendido entre 1991 a 2001, el serotipo NJ fue aislado de 3520 animales afectados, mientras que el serotipo I fue aislado de 1527 animales enfermos, lo cual evidencia el predominio del serotipo NJ en Colombia en comparación con el serotipo I.

Un notable incremento de la EV se evidenció en el estudio realizado por Arbeláez *et al.* (2005), en el cual se analizó la dinámica de presentación de la EV en Colombia durante el periodo 1995-2004, reportando un promedio de focos por año de 494 con un pico

epidémico en 2001 con 666 focos para el serotipo NJ. El total de focos reportados en el periodo analizado, considerando los dos serotipos fue de 4.897 75.3% correspondió al serotipo NJ y 24.2% al serotipo I. Los diagnósticos en este periodo fueron tomados en un 95% de epitelio de animales que presentaban síntomas o lesiones vesiculares.

La presentación de la enfermedad en Antioquia siempre ha revelado un aumento progresivo en los diferentes estudios (Ver Tabla 2 y Figura 3) probablemente debido a las óptimas condiciones ambientales y ecológicas que ofrece este departamento para la supervivencia del virus, al tipo de explotación ganadera y a una buena vigilancia epidemiológica, duplicando su presentación en departamentos de alta incidencia como Santander, Córdoba, Sucre y Cundinamarca (Ver figuras 2- 4-5-6 y 7)

En el 2005, el diagnóstico de EV serotipo I para este año disminuyó un 30% con respecto al 2004 y se presentó en cinco departamentos menos. Respecto al serotipo NJ, se presentó un 20% menos con respecto a los brotes observados en el 2004 y en un departamento menos. La mayor frecuencia de presentación de EV, se reportó en Antioquia, Putumayo, Norte de Santander y Santander.

En el 2006, se registraron 385 brotes de EV, es decir, un 28% más de las registradas el año anterior. De estos 385 brotes, el 65%, correspondió al serotipo NJ.

Para el año 2006, los departamentos que registraron las mayores incidencias de presentación de la EV fueron en su orden Antioquia, Nariño y Valle del Cauca.

Durante el año 2007, se reportaron 404 focos de EV, de los cuales 365 correspondieron al serotipo NJ, 27 al serotipo I y 12 casos sin tipificar.

En el año 2008, la presentación de brotes de EV disminuyó a 266 comparado con el 2007. De estos brotes, 108 correspondieron al serotipo NJ, 18 al serotipo I y 6 casos sin tipificar. Los departamentos con mayor frecuencia de presentación fueron: Bolívar, Boyacá, Cesar, La guajira, Magdalena, Meta, Norte de Santander y Risaralda.

El boletín epidemiológico mensual de ocurrencia de enfermedades vesiculares realizadas por el grupo de epidemiología veterinaria del ICA, muestra un acumulado de 162 brotes de EV desde enero hasta septiembre del presente año. De estos, 148 corresponden al serotipo NJ, 14 al serotipo I y 8 sin tipificar y contaban con 40 muestras en proceso de diagnóstico, de las cuales no se tiene registro.

Finalmente, en Colombia, los departamentos con mayor incidencia de brotes desde el año de 1989 hasta septiembre del 2009 fueron: Antioquia, Córdoba, Santander, Sucre y Cundinamarca como se observa en la Figura 2, siendo Antioquia el departamento con mayor número de animales infectados y notificados en el país.

## **2.5 ESTADOS DE ESTOMATITIS VESICULAR EN ALGUNOS PAISES DE AMÉRICA**

En Venezuela la EV fue detectada en 1941 (Hanson, 1952) y al igual que en Ecuador, se registran los serotipos NJ e I. La presentación en este país presenta características de endemicidad y vale la pena resaltar que Venezuela no cuenta con una buena infraestructura de laboratorios de diagnóstico de enfermedades vesiculares, razón por la cual muchos brotes no se reportan y por lo tanto la información no es muy confiable (Ver Tabla 4 y figura 17)

En Ecuador, la enfermedad se localiza en áreas hacia el sur del país y tampoco cuentan con una buena infraestructura de laboratorios de diagnóstico de enfermedades vesiculares. De igual manera, en Perú, también han sido diagnosticados los dos serotipos, existiendo un área endémica al noroeste del país. Tanto en Venezuela como en Colombia la dispersión de la EV es considerable y junto a Perú, representan los países con mayor número de reportes de focos de infección para el año 2007 según el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. (Ver Tabla 5) (Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, 1996; López & Allende, 2000)

Bolivia, Chile y Paraguay no tienen registro histórico de la enfermedad y Argentina no presenta casos después del año 1986. (López & Allende, 2000)

La situación de EV en Centro América presenta características endémicas con los dos serotipos y se pudo hallar información correspondiente a focos en el año 2007. (Ver Tabla 6) En esta región la estomatitis vesicular fue diagnosticada por primera vez en Guatemala y Panamá en 1953 (Gallego, 2000) existiendo áreas endémicas tanto para el tipo I como para el tipo NJ. En Costa Rica el 80% de los casos son ocasionados por el virus NJ (Rodríguez *et al.* 1990) que tiene presencia endémica en dos lugares, uno en las estribaciones de la cordillera central y otro en la provincia de Guanacaste; por su parte el virus I se distribuye regularmente en todo el territorio (Atwill *et al.* 1993).

Los focos reportados de la EV en Centro y Sur América, ubican a Colombia como el país con mayor número de focos de infección en comparación con los países en donde la enfermedad aún se presenta. (Ver Tabla 6 y Figura 15)

## **2.6 MANIFESTACIONES CLINICAS**

La enfermedad se caracteriza por fiebre, aftas, lesiones vesiculares en el epitelio de la mucosa oral, la lengua, encías, las bandas coronarias de los cascos y los espacios interdigitales, también pueden presentar salivación excesiva y en algunos casos postración.(Arbeláez & Rocha, 1987) En hembras bovinas en producción, la ubre y particularmente los pezones, se pueden ver severamente afectados ocasionando a veces problemas de mastitis con complicaciones por bacterias y pueden disminuir la producción láctea en un 75% durante aproximadamente un mes.

Las lesiones en novillas y vacas secas son usualmente bucales y rara vez podales, mientras que en machos las lesiones suelen ser en la cavidad bucal y podales.

En los equinos, las lesiones se pueden presentar principalmente en los cascos y en las encías, pero es más marcada la presentación subclínica de la enfermedad. (Arbeláez & Ariza, 1989)

## **2.7 PATOGENESIS**

En la Estomatitis Vesicular generalmente no se observa viremia, en caso de observarse esta puede ser muy escasa. (Orrego & Camargo, 1992). Sin embargo, en experimentos realizados sobre patogénesis en bovinos libres de anticuerpos contra la EV, se ha observado la presentación de viremia de corta duración. (Arango *et al.* 1975; Arbeláez *et al.*, 1983)

La inoculación del virus de la EV por vía intravenosa, produce infección pero no la enfermedad y se requieren abrasiones previas en la ubre y en la lengua para que se produzcan lesiones vesiculares. (Arango *et al.* 1975; Superti *et al.* 1987; Charles *et al.* 2007)

Estudios experimentales realizados en cobayos inoculados con los serotipos I y NJ por vía intradermoplantar, mostraron el desarrollo de vesículas primarias en el lugar de inoculación y se observó que los cobayos adultos son más susceptibles al serotipo I, mientras que los cobayos jóvenes presentaron lesiones secundarias con el serotipo NJ. (González *et al.* 1980; Arbeláez *et al.* 1987)

Bovinos libres de anticuerpos contra la EV e inoculados por vía intradermolingual con ambos serotipos en experimentos separados, pueden desarrollar fiebre entre las 12 y 24 horas post infección. Las vesículas usualmente aparecen a las 36 horas después de la inoculación y la viremia puede ser evidente tanto en cobayos como en bovinos, desde las 24 horas postinfección y con el desarrollo de lesiones vesiculares. (Arbeláez *et al.* 1993; Orrego *et al.* 1992)

En otros estudios experimentales, se infectaron bovinos adultos libres de anticuerpos contra la EV utilizando la vía intranasal con y sin escarificación de la mucosa nasal. Lo bovinos

inoculados con escarificación previa desarrollaron lesiones vesiculares en las encías, fiebre y anticuerpos neutralizantes con los serotipos I y NJ en experimentos separados. Únicamente los bovinos no escarificados infectados con el serotipo I desarrollaron lesiones en las encías. (Arbeláez & Rocha, 1987; Arbeláez & Valbuena, 1987) Otro experimento fue realizado en bovinos adultos libres de anticuerpos contra el serotipo I utilizando la vía intradérmica en la tabla del cuello con una dosis de  $10^6$  DICC 50/ml (dosis infectante cultivo celular 50). Se observó fiebre y desarrollo de lesiones vesiculares en las encías y altos títulos de anticuerpos neutralizantes desde el día cinco postinfección. (Arbeláez & Valbuena, 1987)

En otro ensayo sobre patogénesis en equinos adultos libres de anticuerpos contra el serotipo I, inoculando el virus por vía intradérmica, se observó presentación de fiebre y altos títulos de anticuerpos neutralizantes desde el quinto día postinfección. (Arbeláez & Rocha, 1983)

En otro experimento, se seleccionaron porcinos de tres meses de edad libres de anticuerpos contra el serotipo I y fueron inoculados por vía intradérmica en el hocico y región interdigital. Se observó el desarrollo de lesiones vesiculares en los sitios de inoculación, fiebre y altos títulos de anticuerpos neutralizantes desde el día quinto postinfección. (Arbeláez & Rocha 1987; Arbeláez & Sánchez, 1988; Sur *et al.* 2003 )

## **2.8 DIAGNÓSTICO**

En el momento en que se observen lesiones vesiculares o se sospeche la presentación de la enfermedad, se aconseja tomar una muestra de epitelio de las lesiones vesiculares, bien sea lingual, mamaria o podal, utilizando un frasco de boca ancha conteniendo glicerina bufferada (suministrada por el ICA en todos los centros de diagnóstico del país) y remitida al laboratorio de enfermedades vesiculares del Instituto Colombiano Agropecuario ICA. La muestra ideal para el diagnóstico de la enfermedad es el epitelio lingual, preferiblemente en una cantidad no inferior a 1g de epitelio.

En el laboratorio de enfermedades vesiculares se utiliza rutinariamente la técnica de fijación del complemento 50% hemólisis, (Camargo *et al.* 1950) para el diagnóstico de la EV a partir del epitelio.

**2.8.1 Breve descripción de la técnica de FC.** Esta técnica emplea suero hiperinmunes preparados en cobayos correspondiente a los serotipos de EV NJ e I y los serotipos de Fiebre Aftosa O, A y C. Como complemento se utiliza suero de cobayo normal previamente titulado y como sistema indicador se utiliza una suspensión de glóbulos rojos de cordero y hemolisina (suero de conejo hiperinmunizado con glóbulos rojos de cordero) en solución bufferada y este constituye el sistema hemolítico o indicador de la reacción. La técnica se realiza en tubos de vidrio de 2.5ml de capacidad los cuales contienen 0.2ml del antígeno (muestra de epitelio macerado y molido, suspendido en un buffer sin color), 0.2ml de suero hiperinmune de cada serotipo mencionado y 0.2ml de complemento. La muestra se incuba a 37°C a baño maría por media hora. Pasado este tiempo, se adicionan 0.4ml de sistema indicador, se agitan los tubos y se incuba nuevamente por media hora. Al finalizar la incubación se hace la lectura correspondiente en espectrofotómetro 450nm. (Manual de la OIE de animales terrestres, 2004)

También en algunos casos cuentan con la técnica de ELISA cuando las muestras de epitelio son insuficientes. La técnica indirecta de ELISA tipo "sándwich" (IS-ELISA) es en la actualidad el método diagnóstico elegido para la identificación de los serotipos víricos en la EV y otras enfermedades vesiculares. Específicamente, el procedimiento ELISA identifica todas las cepas del virus de la EV de serotipo I, con un juego de antisueros polivalentes de conejo/cobayo preparados contra viriones de las cepas representativas de los tres subtipos del serotipo I. (Alonso *et al.* 1991; Afshar *et al.* 1993) Para la detección de las cepas NJ del virus de la EV, es adecuado un juego de antisueros monovalentes de conejo/cobayo. (Manual de la OIE de animales terrestres, 2004)

Cuando no se logra un diagnóstico por FC o ELISA, debido a una muestra insuficiente de epitelio, se procede a realizar la prueba biológica, inoculando la suspensión de la muestra

de epitelio en células de la línea BHK-21. Estas muestras se incuban a 37°C y se observan durante 2 a 3 días para determinar la presencia de efecto citopático, caracterizado por redondeamiento de la monocapa de células el cual es observado en microscopio invertido. Cuando se observa efecto citopático se procede a analizar la muestra por fijación FC o ELISA. (Ferris & Donaldson, 1988; Hofner *et al.* 1994)

El diagnóstico serológico para la determinación de anticuerpos neutralizantes, se realiza a partir de muestras de sueros pareados, tomando la primera muestra a los animales (bovinos, equinos, porcinos) con síntomas de enfermedad vesicular o de animales en contacto con enfermos. Una segunda muestra debe ser tomada a las tres semanas de haber comenzado la enfermedad en cualquiera de las especies afectadas. (Jenny *et al.* 1959; Katz *et al.* 1997; Johannsdottir, 2009)

Para la determinación de anticuerpos neutralizantes, el ICA utiliza de rutina la técnica de microneutralización en placa, empleando células BHK21 y 100 DICC 50. (Arbeláez *et al.* 1979)

También se utiliza en algunos casos la técnica de ELISA de bloqueo en fase líquida para la determinación de anticuerpos neutralizantes. Se recomienda el uso de las glicoproteínas víricas como antígeno, porque no son infecciosas, detectan los anticuerpos neutralizantes y proporcionan menos resultados falsos positivos que la NV (Katz *et al.* 1995; Manual de la OIE de animales terrestres, 2004)

En cuanto a técnicas moleculares, el laboratorio de enfermedades vesiculares del ICA tiene estandarizada la técnica de RT-PCR cuando no se puede establecer un diagnóstico convencional con las muestras de epitelio de mala calidad -Última Actualización: Enero 30, 2008. (Sellers & Maarouf, 1990; Manual de la OIE de animales terrestres, 2004)

## 2.9 INMUNIDAD

La inmunización contra la Estomatitis Vesicular era un problema importante que debía ser estudiado con miras a la aplicabilidad de la profilaxis vacunal en los países en los cuales la enfermedad se presenta en algunas zonas con ataques permanentes o cíclicos.

Para el año de 1963, Lauerman y Hanson prepararon una vacuna contra la EV en embrión de pollo con la cual lograron cierto éxito aplicándola semanas antes de la época en la que se presentaba usualmente la enfermedad. (Lauerman & Hanson, 1984)

En otro experimento, Laserna y Jaramillo (1967) elaboraron una vacuna inactivada cultivando los virus de New Jersey e Indiana en epitelios linguales de bovinos, logrando una protección poco satisfactoria en los ensayos experimentales.

Doce años después, el Instituto Colombiano Agropecuario, elaboró una vacuna en condiciones de laboratorio a partir de los virus NJ e I, concentrados con polietilenglicol, inactivados con acetilileneimine y absorbidos a partes iguales en una mezcla de aceite mineral y emulsificante. La vacuna se creó con el propósito de alcanzar un aumento en la inmunogenicidad de los antígenos virales y un nivel alto de anticuerpos circulantes, los cuales no pudieron ser medidos con precisión. (Lobo *et al.* 1979)

Hasta ese momento, en el país, los intentos para producir un biológico eficaz para el control de la enfermedad habían sido poco exitosos.

Arbeláez *et al.* (1982), realizaron un ensayo que consistió en observar el efecto inmunizante de una nueva vacuna experimental preparada con virus inactivado más adyuvante oleoso, inoculando bovinos de áreas endémicas en las épocas consideradas de mayor riesgo de presentación de la enfermedad. Los resultados obtenidos en este experimento fueron exitosos en condiciones de campo, considerándose el efecto protector en zonas endémicas de presentación de la enfermedad, aunque fueron observados mensualmente casos clínicos de la enfermedad en animales no vacunados.

En 1992, se realizó un experimento tomando cobayos como especie indicadora de inmunidad para ensayos de vacunas experimentales. Se ensayó una vacuna bivalente inactivada con BEI (Etileninmina binaria) en donde los cobayos vacunados mostraron altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra los virus NJ e I durante los cinco meses de observación. Asimismo se comprobó la utilidad de esta especie como indicadora de inmunidad con ese tipo de inmunógenos. (Ariza & Arbeláez, 1992)

Esta vacuna fue evaluada en un predio de explotación lechera, localizado en el eje cafetero, donde la EV es de presentación endémica. Durante el experimento la vacuna mostró una protección del 80%, contribuyendo a la disminución de la incidencia de la enfermedad y por consiguiente menores pérdidas económicas. Los autores aconsejan las vacunaciones en áreas hiperendémicas cada seis meses, en áreas endémicas y oligoendémicas repetir aplicaciones a los sesenta días y continuar la vacunación cada seis meses. La primera aplicación de la vacuna debe realizarse a los tres primeros meses de edad en los bovinos. (Orrego *et al.* 1992; Wilson *et al.* 2008)

En un experimento de campo en los municipios de Frontino y Abriaquí, Antioquia, se seleccionaron 22 predios de explotación lechera y la mitad de la población bovina de todas las edades de cada predio sirvió de control sin vacunación. Los animales fueron identificados con chapetas de colores y con un modelo estadístico se seleccionaron grupos de bovinos vacunados y controles, los cuales fueron sangrados cada mes durante 450 días con el fin de observar la dinámica de anticuerpos neutralizantes y se revacunaron a los seis meses. Durante este lapso de tiempo se presentaron brotes naturales de la enfermedad y al finalizar el experimento se observó que la vacuna brindó una protección del 95% y muy pocos animales vacunados desarrollaron la enfermedad con lesiones vesiculares suaves a nivel de la mucosa bucal, mientras que los animales no vacunados que enfermaron presentaron lesiones vesiculares severas en la lengua. (Arbeláez *et al.* 2003)

Con los resultados de este experimento el Instituto Colombiano Agropecuario ICA, aprobó el registro de la vacuna a la Empresa Colombiana de Productos Veterinarios VECOL. (Arbeláez *et al.* 2003)

El último experimento con relación a la vacuna fue publicado por Arbeláez *et al.* (2008), donde se observó el mejoramiento en la producción industrial de la vacuna oleosa bivalente contra la Estomatitis Vesicular.

Cabe resaltar que la vacunación es una herramienta que se utiliza como mecanismo de prevención para evitar la presentación de la enfermedad. Los estudios anteriores, han permitido evaluar la capacidad protectora del inmunógeno en la especie porcina y bovina. Esta vacuna también protege a la especie equina, pero no se recomienda su aplicación debido a que genera granulomas en el lugar de aplicación, siendo aconsejable si es utilizada, otros sitios menos visibles.

Actualmente, la vacuna contra el virus de la EV es producida por la Empresa Colombiana de Productos Veterinarios Vecol S.A, quienes distribuyen a diferentes zonas del país y algunos países como Venezuela y Ecuador.

## **2.10 CONTROL DE LA ENFERMEDAD**

Los requerimientos de pruebas para el movimiento de animales pueden variar según el estado. Las instalaciones infectadas son puestas en cuarentena: no debería haber ningún movimiento de animales de una propiedad infectada por al menos 21 días después de que todas las lesiones se curen, a menos que los animales vayan directamente al matadero. El aislamiento de animales sintomáticos, ayuda a controlar la propagación de la EV dentro de un hato. Los caballos parecen ser más contagiosos durante los primeros seis días después de la infección. (Valbuena *et al.* 1998)

Una buena desinfección y saneamiento puede reducir la propagación del virus en fómites. El virus de la EV se inactiva con la luz solar y no sobrevive por largos períodos de tiempo en el medio ambiente, salvo en lugares frescos y oscuros. Sin embargo, puede seguir siendo infeccioso de 3 a 4 días en fómites incluyendo cubos, pesebres y heno. Se han reportado tasas de ataque más bajas en las industrias lácteas donde los alimentos y los canales de agua se limpiaron con regularidad. El equipo de ordeño también debe ser desinfectado entre usos, y las vacas con lesiones deben ser ordeñadas de último. El virus es susceptible a numerosos desinfectantes incluyendo hipoclorito de sodio al 1%, etanol al 70%, glutaraldehído al 2%, carbonato de sodio al 2%, hidróxido de sodio al 4%, desinfectantes iodóforos, formaldehído y el dióxido de cloro. Asimismo, es inactivado por la luz UV, los disolventes de lípidos, o calor. (Carbrey, 1984)

En los animales localizados en los establos se observa una disminución del riesgo de transmisión de la enfermedad y el ganado de pastoreo es más propenso a infectarse. Otras medidas de control de insectos también pueden ser útiles. Las zonas de cría del insecto deben ser eliminadas o reducidas, e insecticidas en aerosol o aretes pueden ser utilizados en animales. Además, evitar alimentos duros o abrasivos puede prevenir abrasiones orales que podrían facilitar las infecciones. Las vacunas comerciales se utilizan en algunas regiones endémicas de América Central y del Sur, pero no están disponibles en los EE.UU.

En Colombia, para el control de la EV se cuenta con una vacuna registrada y aprobada por el ICA pero el país no cuenta con una campaña nacional de control como sucede con la fiebre aftosa. (Schmitt, 2000). A pesar de los excelentes resultados logrados con la vacuna a nivel de campo en estudios experimentales, el país está en mora de instaurar esta medida de control, máxime cuando en el mes de mayo del presente año el país fue declarado libre de fiebre aftosa con vacunación por la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE), (Hofner, 1994) en la figura 16 se puede evidenciar la disminución de la Fiebre Aftosa en el área Andina en el periodo comprendido entre 1990-2008 y cómo ha aumentado la EV en esta misma zona.

Sin embargo, en algunos departamentos donde la EV tiene mayor incidencia han aplicado la vacuna en algunos de sus municipios desde el año 2000 hasta el presente (Ver Figuras 9-10-11-12-13 y 14)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre la EV en aspectos concernientes al agente etiológico, epidemiología, patogénesis , diagnóstico, prevención e inmunidad, aprovechando los avances en la investigación que ha realizado el ICA durante estos últimos años y la literatura científica internacional, con el fin de informar y concientizar a la comunidad científica sobre la gran importancia de la enfermedad, su impacto económico y las repercusiones en las exportaciones de carne y subproductos por ser similar clínicamente a la Fiebre Aftosa.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Revisar aspectos básicos sobre el virus de la EV
- Revisar y analizar la literatura actualizada sobre la patogénesis de la EV en bovinos, porcinos y equinos y comprender mejor las medidas más adecuadas de control
- Revisar los aspectos epidemiológicos más importantes de la EV en especial el papel que juegan los artrópodos en la transmisión en zonas endémicas de la enfermedad
- Actualización en las técnicas de diagnóstico convencionales y moleculares
- Revisar la situación actual de la enfermedad en Colombia en comparación con los países afectados de la región , la presentación de brotes por departamentos de mayor incidencia y por tipo de virus y los resultados de los ensayos de vacunación en los municipios de presentación endémica

#### **4. METODOLOGÍA**

El presente es un estudio de tipo no experimental, en el cual se llevó a cabo una revisión exhaustiva de literatura de distintas fuentes acerca de las generalidades del virus causante de la Estomatitis Vesicular, su epidemiología, manifestaciones clínicas en las especies susceptibles, patogénesis, inmunidad, control y situación de la enfermedad en el país.

Se realizó consulta personal con profesionales del Instituto Colombiano Agropecuario para analizar la situación actual, control epidemiológico y campañas de vacunación en algunos municipios del país y medidas que tomará el ICA como ente de salud pecuaria en un futuro próximo.

## 5. CRONOGRAMA

| Mes                                                                               | Mes 1 | Mes 2 | Mes 3 | Mes 4 | Mes 5 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Actividad                                                                         |       |       |       |       |       |
| Exploración del problema a Investigar                                             | x     |       |       |       |       |
| Revisión de Literatura                                                            | x     | X     | X     | x     | X     |
| Recolección semanal de datos de la vigilancia epidemiológica realizada por el ICA | x     | X     | X     | x     | X     |
| Elaboración de Primer informe de avance                                           |       | X     |       |       |       |
| Elaboración de Segundo informe de avance                                          |       |       | X     |       |       |
| Análisis de los resultados                                                        |       |       |       | x     | X     |
| Escribir trabajo de grado                                                         | x     | X     | X     | x     | X     |

## **6. RESULTADOS OBTENIDOS**

En este trabajo se realizó análisis de:

- La situación actual de Colombia con respecto a la EV (epidemiología, casuística por técnicas de diagnóstico y programas de prevención y control)
- Conocimiento de las investigaciones llevadas a cabo en el país en los diferentes aspectos mencionados.
- Consulta de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales para conocer los avances que se tienen sobre esta enfermedad.
- Divulgación científica de este documento con el fin de dar conocer los avances que se tienen en Colombia en cuanto a control y prevención de la enfermedad.

## 7. CONCLUSIONES

Se puede concluir de acuerdo a los análisis de la revisión bibliográfica que actualmente se tienen conocimientos generales sobre la dinámica y la ciclicidad de la EV en Colombia, gracias a que el ICA cuenta con una muy buena infraestructura en el laboratorio de diagnóstico de enfermedades vesiculares, buena vigilancia epidemiológica en todo el país debido a que indirectamente se tiene que controlar permanentemente la posible presentación de brotes de fiebre aftosa. Además se conocen las épocas del año en donde la enfermedad aparece con mayor incidencia y los animales con mayor nivel de susceptibilidad, de igual forma los departamentos en donde los focos de infección son más altos como es el caso de Antioquia, en donde se evidencian según los datos suministrados por el Instituto Colombiano Agropecuario que es el departamento más afectado por la EV, conjuntamente registra ser la zona con mayor índice de vacunación, aunque ésta aún no esté implementada como vacuna obligatoria en Colombia, sin embargo, en el año 2001, en que Antioquia registra la mayor venta de vacunas según los datos facilitados por VECOL, es el mismo año en donde la enfermedad mostró el pico más alto de brotes en el acumulado de 1989 a 2009, demostrando este hecho que en este departamento se vacuna con mayor frecuencia cuando la EV aparece de manera epidémica y no como medida de prevención de la enfermedad. Igual comportamiento se observa en los departamentos de mayor incidencia. Sin embargo, al hacer un análisis de los registros de venta de vacuna, los datos obtenidos no muestran un volumen de ventas significativo para poder concluir que efectos benéficos tiene la vacunación, aunque como se mencionó en la revisión, la vacuna actual brindó una protección mayor del 90% cuando se ensayó en varios predios de los municipios de Frontino y Abriaquí durante año y medio.

Colombia requiere la implementación de un programa nacional de control de la EV ya que esta alternativa sería la forma más eficiente de controlar la enfermedad, máxime cuando la comunidad internacional está atenta a la presentación de brotes de enfermedad vesicular por estar relacionada clínicamente con la fiebre aftosa para que el comercio internacional fluya

con confianza y la balanza comercial del país se beneficie con la exportación de la carne y subproductos pecuarios.

Además, no existe ninguna posibilidad de erradicar la EV debido a que está ligada ecológicamente a zonas endémicas donde existen vectores, reservorios, vegetación, etc, dejando como única alternativa de prevención y control la sistematización de un programa de vacunación a nivel nacional por parte de las autoridades sanitarias del país.

## REFERENCIAS

Abad J. Morales L. Estudio retrospectivo del impacto económico de la estomatitis vesicular en un hato lechero de la zona cafetera: 1980-1985. Tesis de grado. Universidad de Caldas, Manizales, 1986, 85 p.

Orrego A, Arbeláez G, Cardona MC. Estomatitis vesicular en Bovinos de zonas cafeteras I. Encuesta epidemiológica. Rev. ICA 1988; 23:231-236

Arbeláez G, Pineda A, Quintero de Busto M, Sánchez C. Estomatitis Vesicular en Colombia.1989-1994. Centro de Investigaciones en Salud y Producción Animal (CEISA) 1995; 22-25

Hanson R. The Natural History of Vesicular Stomatitis. Department of Veterinary Science, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 1957; 16(3): 179-180

Letchworth GJ, Rodriguez L, Barrera C. Review of Vesicular stomatitis. The veterinary journal 1999; 157: 239-260

Sokol F, Clark F. Phosphoproteins, structural components of rhabdoviruses. Virology 1973; 52:246-263.

Sleat DE, Banerjee AK. Transcriptional Activity and Mutational Analysis of Recombinant *Vesicular Stomatitis Virus RNA polymerase*. Department of Molecular Biology, Research Institute NC2 131, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland Ohio, Journal of virology 1993; 67(3): 1334-1339

Reading L, Penhoet E, Ballou E. Carbohydrate Structure of Vesicular Stomatitis Virus Glycoprotein. Journal of Biological Chemistry 1978; 253(16): 5600-5609

Sevier CS, Weisz, OA, Davis M, Machamer CA. Efficient Export of the Vesicular Stomatitis Virus G Protein from the Endoplasmic Reticulum Requires a Signal in the Cytoplasmic Tail That Includes Both Tyrosine-based and Di-acidic Motifs. Department of Cell Biology and Anatomy, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Molecular Biology of the Cell 1999; 11: 13-22

Carneiro FA, Ferradosa AS, Da Poian AT. Low pH-induced Conformational Changes in Vesicular Stomatitis Virus Glycoprotein Involve Dramatic Structure Reorganization. *The journal of biological chemistry* 2001; 276(1): 62–67

Brown EL, Lyles DS. Organization of the Vesicular Stomatitis Virus Glycoprotein into Membrane Microdomains Occurs Independently of Intracellular Viral Components. Department of Microbiology and Immunology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, *Journal of virology* 2003; 77(7): 3985–3992

Sun X, Belouzard S, Whittaker RG. Molecular Architecture of the Bipartite Fusion Loops of Vesicular Stomatitis Virus Glycoprotein G, a Class III Viral Fusion Protein. *THE Journal of biological chemistry* 2008; 283(10): 6418–6427

Zajac BA, Hummeler K. Morphogenesis of the Nucleoprotein of Vesicular Stomatitis Virus. Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, *Journal of virology* 1970; 6(2): 243-252

Chang TL, Reiss CS, Huang AS. Inhibition of Vesicular Stomatitis Virus RNA Synthesis by Protein Hyperphosphorylation. Department of Biology, New York University, New York. *Journal of virology* 1994; 68(8): 4980-4987

Ranajit pal, Wagner RR. Mapping Regions of the Matrix Protein of Vesicular Stomatitis Virus Which Bind to Ribonucleocapsids, Liposomes, and Monoclonal Antibodies. *Journal of virology* 1986; 58(3): 860-868

Ferran MCA, Lenard JL. The Vesicular Stomatitis Virus Matrix Protein Inhibits Transcription from the Human Beta Interferon Promoter. Department of Molecular and Cell Biology, University of Connecticut. *Journal of virology* 1997; 71(1): 371–377

Ahmed M, Lyles D. Effect of Vesicular Stomatitis Virus Matrix Protein on Transcription Directed by Host RNA Polymerases I, II, and III. *Journal of virology* 1998; 72(10): 8413–8419

Kopecky A, Willingham MC, Lyles D. Matrix Protein and Another Viral Component Contribute to Induction of Apoptosis in Cells Infected with Vesicular Stomatitis Virus. School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. *Journal of virology* 2001; 75(24): 12169–12181

Himangi R, Whitt MA. Identification of Two Additional Translation Products from the Matrix (M) Gene That Contribute to Vesicular Stomatitis Virus Cytopathology. Department of Molecular Sciences, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, *Journal of virology* 2002; 76(16): 8011–8018

Ahmed M, McKenzie MO, Puckett S, Hojnacki M, Poliquin L, Lyles D. Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *Journal of Virology* 2004; 77: 4646–4657.

Ahmed M, Cramer SD, Lyles D. Sensitivity of prostate tumors to wild type and M protein mutant vesicular stomatitis viruses. *Virology* 2004; 330: 34–49.

Gaddy D, Lyles D. Vesicular Stomatitis Viruses Expressing Wild-Type or Mutant M Proteins Activate Apoptosis through Distinct Pathways. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. *Journal of virology* 2006; 79(7): 4170–4179

Renukaradhya GA, Khan MA, Shaji D, Brutkiewicz RR. Vesicular Stomatitis Virus Matrix Protein Impairs CD1d-Mediated Antigen Presentation through Activation of the p38 MAPK Pathway. *Journal of virology* 2008; 82(4): 12535–12542

Gaudier M, Gaudin Y, Knossow M. Crystal structure of Vesicular Stomatitis virus matrix protein. *The EMBO journal* 2002; 21(12): 2886-2892

Newcomb W, Brown J C. Role of the vesicular stomatitis virus matrix protein in maintaining the viral nucleocapsids in the condensed form found in native virions. *Journal of virology* 1981; 39:295-299.

Odenwald WF, Arnheiter HM, Dubois D, Lazzarini R A. Stereo images of vesicular stomatitis virus assembly. *Journal of virology* 1986; 57:922-932.

Wiener JR, Pal R, Barenholz Y, Wagner RR. Effect of the vesicular stomatitis virus matrix protein on lateral organization of lipid bilayers containing phosphatidylglycerol: use of fluorescent phospholipid analogs. *Journal of virology* 1985; 24:7651-7658.

Morita K, Vanderoef R, Lenard J. Phenotypic Revertants of Temperature-Sensitive M Protein Mutants of Vesicular Stomatitis Virus: Sequence Analysis and Functional Characterization. Department of Physiology and Biophysics, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Piscataway, *Journal of virology* 1987; 61(2): . 256-263

Lyles D. Cytopathogenesis and inhibition of host gene expression by RNA viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64 : 709–724.

Kopecky SA, Willingham MC, Lyles DS. Matrix protein and another viral component contribute to induction of apoptosis in cells infected with vesicular stomatitis virus. *Journal of virology* 2001; 75:12169–12181.

Arstila P. Characteristics of Vesicular Stomatitis Virus Envelopes Released with Saponin. University of Turku, *Journal Genetic Virology* 1974; 24:319-326

Canter DM, Perrault J. Stabilization of vesicular stomatitis virus L polymerase protein by P protein binding: a small deletion in the C-terminal domain of L abrogates binding. *Virology* 1996; 219:376–386.

Emerson SU, Schubert M. Location of the binding domains for the RNA polymerase L and the ribonucleocapsid template within different halves of the NS phosphoprotein of vesicular stomatitis virus. *Journal Genetic Virology* 1987; 84:5655–5659.

Vadillo SM, Durán P, Mateos EM. *Manual de microbiología veterinaria*. McGraw-hill. Interamericana. 2002; 667- 678

Moyer SA, Summers DF. Phosphorylation of Vesicular Stomatitis Virus In Vivo and In Vitro. Departments of Microbiology and Immunology and Cell Biology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. *Journal of virology* 1974; 13(2): 455-465

Brazas LB, Jin H. The major phosphorylation sites of the respiratory syncytial virus phosphoprotein are dispensable for virus replication in vitro. *Journal of Virology* 2002; 76:10776–10784.

Subash C, Pattnaik A. Phosphorylation of Vesicular Stomatitis Virus Phosphoprotein P Is Indispensable for Virus Growth. Department of Veterinary and Biomedical Sciences and Nebraska Center for Virology, University of Nebraska—Lincoln. *Journal of Virology* 2004; 78(12): 6420–6430

Dietzschold B, Schneider G, Cox J. Serological Characterization of the Three Major Proteins of Vesicular Stomatitis Virus. *Journal of Virology* 1974; 14(1):1-6

Klenk D, Choppin W. Glycolipid Content of Vesicular Stomatitis Virus Grown in Baby Hamster Kidney Cells. The Rockefeller University, New York. *Journal of Virology* 1971;7(3):416-417

Cotton WE. Vesicular stomatitis and its relation to the diagnosis of foot-and-mouth disease. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1926; 69: 313-332

Cartwright B, Smale C, Brown F, Hull R. Model for Vesicular Stomatitis Virus. *Journal of Virology* 1972; 10: 256-260

Pal R, Ogden R, Wagner R R. Monoclonal antibodies to the matrix protein of vesicular stomatitis virus (New Jersey serotype) and their effects on viral transcription. *Virology* 1985; 143:657-662.

Lallemand C, Blanchard B, Palmieri M, Lebon P, May E, Tovey MG. Single-stranded RNA viruses inactivate the transcriptional activity of p53 but induce NOXA-dependent apoptosis via post-translational modifications of IRF-1, IRF-3 and CREB. *Laboratory of Viral Oncology* 2006; 26: 328–338.

McSharry J, Wagner R. Carbohydrate Composition of Vesicular Stomatitis Virus. *Journal of Virology* 1971; 7(3): 412-415

Reichmann M, Schnitzlein M, Bishop D, Lazzarini S, Wagner R. Classification of the New Jersey Serotype of Vesicular. *Journal of Virology* 1978; 25(1): 446-449

Biberstein EL, Chung Z. Tratado de microbiología veterinaria. Ed Acribia. Zaragoza, España. 1994, 607p.

Power AT, Wang J, Falls J, Paterson JM, Parato KA, Lichty, B D, Stojdl, DF, Forsyth P, Atkins H. Carrier cell-based delivery of an oncolytic virus circumvents antiviral immunity. *Rev. molecular* 2007; 15: 123-130

McCombs R, Melnick B, Brunshwig G. Biophysical Studies of Vesicular Stomatitis Virus. *Journal of Bacteriology* 1966; 91(2):803-811

Irie T, Carnero E, Okumura A, García-Sastre A, Harty R. Modifications of the PSAP region of the matrix protein lead to attenuation of vesicular stomatitis virus in vitro and in vivo. *Journal of General Virology* 2007; 88: 2559–2567

Sur JH, Allende R, Doster AR. Vesicular stomatitis virus infection and neuropathogenesis in the murine model are associated with apoptosis. *Journal of Veterinary and Pathology* 2003; 40:512–520.

Breindl M, Holland JJ. Studies on the in vitro transcription and translation of vesicular stomatitis virus mRNA. *Virology* 1976;73:106-118.

Atwill ER, Rodríguez LL, Hird DW, Rojas O. Environmental and host factors associated with seropositivity to New Jersey and Indiana Vesicular Stomatitis viruses in Costa Rican cattle. *Preventive veterinary Medicine* 1993; 15:303-314

Vanleeuwen JA, Rodriguez L, Waltner-Towes D. Cow, farm and ecologic risk factors of clinical vesicular stomatitis on Costa Rica dairy farms. *American journal of tropical medicine and hygiene* 1995; 53: 342-350

González G, Hanson R, Barrera C, Londoño M. Respuesta de cobayos a la inoculación con cepas New Jersey e Indiana del virus de la Estomatitis Vesicular. *Revista ICA* 1980; 15:1-10

Hanson R, Karstad L. Feral swine as reservoir of vesicular stomatitis in Southeastern United States. *United States Livestock Sanitary Association Proceeding*. 1958; 62:309-315

Stallknecht DE, Erickson GA. Antibodies to vesicular stomatitis New Jersey type virus in a population of white-tailed deer. *Journal of Wildlife diseases* 1986, 22: 250-254

Stallknecht DE, Nettles VF, Fletcher WO, Erickson GA. Enzootic vesicular stomatitis New Jersey type in a insular feral swine population. *American journal of epidemiology* 1985; 122:876-883

Hanson RP, Estupiñan J, Castañeda J. Vesicular stomatitis in the Americas. *Bull. Off. Int. Epizoot* 1969; 70: 37-47

Orrego A, Lobo C, Cardona U. Estudios epidemiológicos retrospectivos de la Estomatitis Vesicular en Colombia 1961-1975. *Revista ICA* 1978; 13: 321-336

Cardona U, Arbeláez G, Rueda F. Observaciones epidemiológicas sobre la Estomatitis Vesicular en Colombia 1976-1981. *Revista ICA* 1983; 18:193-198

Ossa J. Ecoepidemiología de la Estomatitis Vesicular en un municipio cafetero de Antioquia. *Revista Colombiana Ciencias Pecuarias* 2001; 14(1):20-27

Mason, Herrera SA, Turner WJ. Vesicular stomatitis in Mexico. *Proc. 80<sup>th</sup> Ann. Meet. U.S. Animal Health Assoc* 1976; 234-253

Granada F. Oncocercosis en Colombia. *Revista CES medicina, Cauca* 1995; 9(2): 154-158

Meyer NK, Moulton WM, Rodgers EW. Outbreaks of vesicular stomatitis in Oklahoma and Texas. *Annual meeting* 1960; 324-332.

Cupp EW, Mare CJ, Cupp MS, Ramberg FB. Biological transmission of vesicular stomatitis virus (New Jersey) by *Simulium vittatum* (Diptera: Simuliidae). *Journal of Medical Entomology* 1992; 29:137-140

Brinson FJ, Hagan DV, Comer JA, Strohle DA. Seasonal abundance of *Lutzomya shannoni* (Diptera: Psychodidae) on Ossabaw Island, Georgia. *Journal of Medical Entomology* 1992; 29: 178-182

Comer JA, Kawanaugh DM, Stallknecht DE, Corn JL. Population dynamics of *Lutzomyia shannoni* (Diptera: Psychodidae) in relation to the epizootiology of vesicular stomatitis virus on Ossabaw Island, Georgia. *Journal of Medical Entomology* 1994; 31: 850-854

Johnson JE, Schnell MJ, Buonocore L, Rose JK. Specific targeting to CD<sup>+</sup> cells of recombinant vesicular stomatitis viruses encoding human immunodeficiency virus envelope proteins. *Journal of virology* 1997; 71: 5060-5068

Weaver SC, Tesh RB, Guzman H. Ultrastructural aspects of replication of the New Jersey serotype of vesicular stomatitis virus in a suspected sand fly vector. *Lutzomyia shannoni* (Diptera: Psychodidae). *American Journal of tropical medicine and hygiene* 1992; 46: 201-10

Muggsaw M, Suárez O. Multiplication of vesicular stomatitis virus in *Aedes aegypti* mosquitoes, *Virology* 1962; 17: 202-204

Tesh RB, Chanotis BN, Peralta PH, Johnson KM. Ecology of viruses isolated from Panamanian *Phlebotomine* sandflies. *Virology* 1974; 23(2):258-269

Comer JA, Stallknecht DE, Nettles VF. Incompetence of white-tailed deer as amplifying hosts of vesicular stomatitis virus for *Lutzomyia shannoni* (Diptera: Psychodidae). *Journal of Medical Entomology* 1995; 32: 738-740

Tesh R B, Boshell SJ, Modi GB, Morales AA, Rodriguez C, Walters LL, Gaitán MO. Natural infection of humans, animals, and phlebotomine sand flies with the Alagoas serotype of vesicular stomatitis virus in Colombia. *American Journal of tropical Medicine and Hygiene* 1987; 36: 653-661

Bergold GH, Suárez OM, Munz K. Multiplication in and transmission by *Aedes aegypti* of vesicular stomatitis virus. *Journal of invertebrate pathology* 1968; 11: 406-428

Donaldson AI. Bats as possible maintenance hosts for vesicular stomatitis virus. *American journal of epidemiology* 1970; 92:132-136

Domingo E, Escarmies C, Sevilla N, Moya A, Elena SF, Quer J, Novella LS, Holland JJ. Basic concepts in RNA virus evolution. *FASEB journal* 1996; 10: 859-864

Letchoworth GJ, Barrera JD, Fishel JR, Rodriguez I. Vesicular stomatitis New Jersey virus RNA persists in cattle following convalescence. *Virology* 1996; 219: 480-484

Letchoworth GJ. Vesicular stomatitis in virus infections of equines, ed MJ Stueden, Amsterdam: Elsevier 1996; 279p

Cardona AU, Arbeláez RG, Rueda AF. Observaciones epidemiológicas sobre la estomatitis vesicular en Colombia. Años 1976-1981. *Revista ICA* 1983; 18:193-198

Tesh R, Saidi S, Jawadians E, Loh P, Nadim A. Isfahan virus, a new vesiculovirus infecting humans, gerhils and sandflies (*Phlebotomus papatasi*) in Iran. *American journal of tropical medicine and hygiene* 1977; 26: 299-306

McDaniel HA. History of vesicular stomatitis in the United States. *Proceedings of an International Conference on Vesicular Stomatitis: México, Septiembre 1984; 159-167*

Arbeláez G, Valbuena M. La instalación nasal como vía de entrada de infección experimental de Estomatitis Vesicular tipo Indiana, en bovinos. *Revista ICA* 1987; 22(2):59-64

Ariza F, Arbeláez G. El cobayo como especie indicadora de inmunidad para ensayos de vacunas experimentales contra Estomatitis Vesicular. *Revista ICA* 1992; 27:445-449

Arbeláez G, Rocha J. Transmisión por contacto del virus de Estomatitis Vesicular New Jersey en bovinos. *Revista ICA* 1984; 19:191-199

Ferran MC, Lenard L. The vesicular stomatitis virus matrix protein inhibits transcription from the human beta interferon promoter. *Journal of Virology* 1997; 71: 371-377.

Desforges M, Despars G, Berard S, Gosselin M, McKenzie M O, Lyles DS, Talbot PJ, Poliquin L. mutations contribute to inefficient induction of apoptosis leading to persistent infection of human neural cells by vesicular stomatitis virus. *Virology* 2002; 295: 63-73

Irie T, Harty RN. L-domain flanking sequences are important for host interactions and efficient budding of vesicular stomatitis virus recombinants. *Journal of Virology* 2005; 79, 12617–12622

Arbeláez G, Rocha J. Bovinos infectados por instalación nasal con el virus de la Estomatitis Vesicular: Tipo New Jersey. *Revista ICA* 1987; 22(2):65-69

Orrego A, Arbeláez G, Cardona MC. Estomatitis vesicular en Bovinos de zonas cafeteras.II. Ecuena epidemiológica. *Revista ICA*; 1988. 23: 136-144

Arbeláez G, Pineda A, Sánchez M, Quintero de BM, Naranjo N. Estomatitis Vesicular en Colombia: 1995-2004. *Revista ICA* 2005; 39-41

Templeton J, Smith R, Adams G. Natural Disease Resistance in Domestic Animals. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1988; 192: 1305-1315.

Jonkers AH. The epizootiologist of the vesicular stomatitis viruses: a reappraisal. *American journal of epidemiology* 1967; 86: 286-291

Federer K.E, Burrows R, Brooksby J.B. Vesicular stomatitis virus. The relationship between some strains of the Indiana serotype. *Res. vet.Sci* 1967; 8: 103-117

Arbeláez G, Rocha J. Reproducción en bovinos de la Estomatitis Vesicular serotipo New Jersey por infección intranasal. *Revista ICA* 1987; 22(2):65-68

Laserna B. Estomatitis vesicular en Colombia. *Veterinaria Colombiana.* 1967; 2: 2133-2140

Tesh R, Peralta P, Johnson K. Ecologic Studies Of Vesicular Stomatitis Virus: Prevalence of infection among animals and humans living in an area of endemic VSV activity. *American Journal of Epidemiology* 1969; 90(3): 225-261

Johnson JE, Schnell MJ, Buonocore L, Rose JK. Specific targeting to CD+ cells of recombinant vesicular stomatitis viruses encoding human immunodeficiency virus envelope proteins. *Journal of Virology* 1997; 71(7): 5060-5068

Hanson RP, Karstand L. Feral swine as reservoir of vesicular stomatitis in Southeastern United States. United States Livestock Sanitary Association Proceeding 1958; 62: 309-315

Fields BN, Hawkins K. Human infection with the virus of vesicular stomatitis during an epizootic. New England journal of medicine 1967; 277: 989-994

Reif JS, Webb PA, Monafh TP, Emerson JK, Poland JD, Kemp GE, Cholas G. Epizootic vesicular stomatitis in Colorado. 1982: infection in occupational risk groups. American journal of Tropical Medicine and Hygiene 1987; 19: 66-73

Patterson WC, Mott LO, Jenney EW. Study of vesicular stomatitis in man. Journal of the American Veterinary Medical Association 1958; 133: 57-66

Karstad LH, Adams EV, Hasson RP, Ferris DH. Evidence for the role of wildlife in epizootics of vesicular stomatitis. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1956; 129:95-6

Arbeláez G, Pineda A, Quintero M, Sánchez C. La Estomatitis Vesicular en Colombia. Revista ACOVEZ 1995; 20 (2): 22-25.

Arbeláez G, Pineda L.A, Sánchez C, Quintero M, Naranjo N. Estomatitis vesicular en Colombia: 1995- 2005. Revista ICA Informa 2005;32 1: 39-42. 2005

Arbeláez G, Sánchez C. Estudio clínico serológico de la Estomatitis Vesicular Indiana en porcinos. Revista ICA 1988; (4):313-318

Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Estudio Epidemiológico de la Estomatitis Vesicular en América del Sur. En: Serie de monografías Científicas y Técnicas 1996; 15: 12-24

López A, Allende R. Situación sanitaria y de los sistemas vigilancia epidemiológica en América del Sur. En: II Conferencia internacional la estomatitis vesicular y su impacto en la producción pecuaria americana. (3º: 2000 : Bogotá). Memorias de II conferencia internacional la Estomatitis Vesicular y su impacto en la producción pecuaria Americana. Bogotá: ICA, 2000:12-21.

Gallego ML. Sistemas de vigilancia de Estomatitis Vesicular en Colombia. En: II Conferencia Internacional La Estomatitis Vesicular y su impacto en la Producción pecuaria Americana. (5° : 2000 : Bogotá). Bogotá: ICA 2000: 34-49.

Rodriguez L. Serological Monitoring of Vesicular Stomatitis New Jersey Virus in Enzootic Regions of Costa Rica. En : American Journal Tropical Medicine and Hygiene 1990;. 42, (3):272-281

Arbeláez G, Ariza F. Respuesta clínico serológica en equinos inoculados con el virus de Estomatitis Vesicular Indiana por vía intradérmica. Revista ACOVEZ 1989; 13(4):4-8

Orrego A, Camargo D. Comportamiento Epidemiológico de la Estomatitis Vesicular Bovina en los Departamentos de Caldas, Quindío y Risaralda 1985 1990. Instituto Colombiano Agropecuario, Manizales

Arbeláez, G. Respuesta de dos bovinos adultos inoculados con dos cepas de virus de estomatitis vesicular New Jersey. Revista ICA 1983; 18: 491- 490\_

Arango A, Jonkers A, Dueñas A, Estupiñan J. Leucocitos Bovinos: Cultivo y posible papel en la patogénesis de Estomatitis Vesicular Bovina. Revista ICA 1975;1:215-222

Superti F, Seganti L, Ruggeri M, Tinari A, Donelli, G, Orsi N. Entry pathway of Vesicular Stomatitis Virus into different host cells. Journal genetics of Virology. University of Rome. Roma (Italia) 1987;68:387-399

Charles F.C, Vivian OD, William TG, Douglas G D, Mark E, Luis LR. Vesicular stomatitis New Jersey virus (VSNJV) infects keratinocytes and is restricted to lesion sites and local lymph nodes in the bovine, a natural host. Veterinary Pathology 2007; 38:375-390

Arbeláez, G., Valbuena, M., Barrera, J. Inmunidad post-convalecencia contra Estomatitis Vesicular serotipo Indiana en bovinos. Revista ICA 1987; 22:186-191

Arango, A., Jonkers, A., Dueñas, A., Estupiñan, J. Leucocitos Bovinos: Cultivo y posible papel en la patogénesis de Estomatitis Vesicular Bovina. Revista 1975; 1:215-222

Arbeláez G, Ariza F, Orjuela J. Inmunidad humoral en bovinos vacunados contra la Estomatitis Vesicular New Jersey, utilizando vacuna oleosa inactivada. Revista ICA 1993; 28:65-67

Orrego A, Arbeláez G, Valbuena R, Rocha J, Cardona M, Uribe R. Evaluación de campo de una vacuna contra la Estomatitis Vesicular Bovina. Revista del centro Internacional de Investigaciones del café (Cenicafé). Colombia 1992; 43(4):113-108

Arbeláez G, Rocha J. Reproducción en bovinos de la estomatitis vesicular serotipo New Jersey por infección intranasal. Revista ICA 1987;2: 65-69,.

Arbeláez, G, Valbuena R. La instilación nasal como vía de infección experimental de estomatitis vesicular tipo indiana en bovinos. Revista ICA 1987; 22: 59 – 64,

Arbeláez G, Valbuena R. Manifestaciones clínicas serológicas y aislamiento del virus de estomatitis vesicular serotipo indiana en bovinos inoculados por vía intradérmica. Revista ICA 1987; 2: 29 – 36

Arbeláez G, Rocha J. Ensayos sobre la patogénesis del virus de la Estomatitis Vesicular en cobayos. Revista ACOVEZ 1983; 7(24): 5-10

Arbeláez G, Valbuena M, Rocha J. Respuesta protectora de un inmunógeno contra la Estomatitis Vesicular serotipo Indiana. Revista ICA 1989; 24:19-23

SUR J, Allende R, Doster AR. Vesicular Stomatitis Virus Infection and Neuropathogenesis in the Murine Model are Associated with Apoptosis. Department of Veterinary and Biomedical Sciences, University of Nebraska–Lincoln and Pan American Foot-and-Mouth Disease Center, Rio de Janeiro, Brazil. Veterinary pathology 2003; 40: 512-520

Camargo NF, Eichhorn EA, Levine JM, Tellez GA. A complement fixation technique for foot and mouth disease and vesicular stomatitis. Proceeding annual meeting American Veterinary Medical Association 1950; 87:207-211

Alonso A, Martins M, Gomez M.P.D, Allende R, Sondahl MS. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection, typing and subtyping of vesicular stomatitis virus. Journal Veterinary 1999; 3:287–292.

Afshar A, Shakarchi NH, Dulac GC. Development of a competitive enzyme linked immunosorbent assay for detection of bovine, equine, ovine and porcine antibodies to vesicular stomatitis virus. *Journal Clinical Microbiology* 1993; 31:1860–1865

Ferris NP, Donaldson AI. An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of VSV antigen. *Veterinary Microbiology* 1988; 18:243–258.

Hofner MC, Carpenter WC, Ferris NP, Kitching RP, Botero FA. A hemi-nested PCR assay for the detection and identification of vesicular stomatitis virus nucleic acid. *Journal of Virology* 1994; 50: 11–20

Jenny EW, Mott LO, Traub E. Serological studies with the virus of vesicular stomatitis. I. Typing of vesicular stomatitis by complement fixation. *Journal of Veterinary* 1958; 19: 993–998

Katz JB, Ernisse KA, Landgraf JG, Schmitt BJ. Comparative performance of four serodiagnostic procedures for detecting bovine and equine vesicular stomatitis virus antibodies. *Journal of Veterinary* 1997; 9:329–331

Johannsdottir HN, Mancini R, Kartenbeck J, Amato L, Helenius A. Host Cell Factors and Functions Involved in Vesicular Stomatitis Virus Entry. *Journal of Virology* 2009; 83(1): 440–453

Arbeláez G. Estandarización de la técnica de microneutralización para anticuerpos del virus de Fiebre Aftosa. *Revista ICA*, 1979; 16: 87 – 92

Katz J.B, Shafer AL, Ernisse KA. Construction and insect larval expression of recombinant vesicular stomatitis nucleocapsid protein and its use in competitive ELISA. *Journal of Virology* 1995; 54:145–157

Sellers R.F, Maarouf A.R. Trajectory analysis of winds in vesicular stomatitis in North America. *Epidemiology Infected* 1990; 104: 313–328.

Lauerman LH, Hanson RP. Live vesicular stomatitis virus vaccines. En: Mason J (Editor). Proceedings of an International Conference on Vesicular Stomatitis. Mexico City. U.S. Commission for the prevention of Foot-and-Mouth Disease 1984: 591-599.

Laserna B, Jaramillo. Estomatitis Vesicular en Colombia. Veterinaria Colombiana 1967; 2:2133-2140

Lobo C, Arbeláez G, Estupiñán J, López M. Ensayos de vacunas contra la Estomatitis Vesicular I preparación experimental. Revista ACOVEZ 1979; 3(9):32-39

Arbeláez G, Lobo C.A, Gerardino D.A, Estupiñán J, López MA. Ensayos de vacunas contra la estomatitis vesicular II. Observación experimental de campo. Revista ACOVEZ 1982; 6: 27 – 34

Ariza F, Arbeláez G. El Cobayo como especie indicadora de inmunidad para ensayos de vacunas experimentales contra la estomatitis vesicular. Revista ICA 1992; 27: 445 – 450

Orrego A, Arbeláez G, Valbuena RM, Rocha JR, Rubio J, Cardona MC. Evaluación de campo de una vacuna contra la estomatitis Vesicular bovina. Revista CENECAFE 1992; 43 (4):105 – 113

Wilson S, Buonocore L, Palin A, Rose JK, Reuterl JD. Intranasal Immunization with Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Expressing Murine Cytomegalovirus Glycoprotein B Induces Humoral and Cellular Immunity. The American Association for Laboratory Animal Science 2008; 58(2):568-670

Arbeláez G, Aristizabal JA, Sánchez C, Morales LF, Piedrahita ID, Quientero M, Barrera JM. Evaluación de una vacuna contra la estomatitis vesicular en bovinos en los municipios de Frontino y Abriaquí, Antioquia. Revista ACOVEZ 2003; 28 No(2):3 – 10

Arbeláez G, Mondragón N, Turriago C, Mora N. Mejoramiento de la producción de una vacuna oleosa contra estomatitis vesicular bivalente. Revista Scientiarum. Pontificia Universidad Javeriana. 2008; 13(1), 33-42

Valbuena S, Quintero de BM., Sánchez C, Rocha R, Arbeláez G, Orrego A. Avance en la investigación sobre La Estomatitis Vesicular en Colombia. Ed 2da. Ministerio de Agricultura e Instituto Colombiano Agropecuario. 1998; 3-59

Carbrey EA: Laboratory diagnosis of vesicular stomatitis. In Proceedings of the International Conference on Vesicular Stomatitis. 1984;446-456.

Schmitt B: Vesicular stomatitis. In OIE manual of standards for diagnostic test and vaccines, ed 4, 2000; 93-99.

Hofner MC, Carpenter WC, Ferris NP. A semi-nested PCR assay for the detection and identification of vesicular stomatitis virus nucleic acid. Journal of Virology 1994; 50: 11-20

#### REFERENCIAS ELECTRONICAS

Almansa J, Barrera G, Malagón A. Purificación y métodos de microscopia electrónica de transmisión del virus de la Estomatitis Vesicular. 2000. <[http://www.encolombia.com/acovez24\\_purificacion18.htm](http://www.encolombia.com/acovez24_purificacion18.htm)> Consultado el 24 de Junio de 2009.

ICA. [en línea]: Sugerencia de protección y regulación pecuaria 2009 <<http://www.ica.gov.co/getattachment/4b3.pdf> > Consultado el 04 de Agosto de 2009

ICA. [en línea]: Boletín epidemiológico semanal de ocurrencias de enfermedades vesiculares en Colombia 2009. <<http://www.ica.gov.co/getattachment/fd47>> Consultado 05 de Agosto de 2009

## ANEXOS

Tabla 1. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia- periodo comprendido entre 1989-2009

| AÑO  | NJ  | I   |
|------|-----|-----|
| 1989 | 104 | 155 |
| 1990 | 181 | 215 |
| 1991 | 222 | 499 |
| 1992 | 281 | 110 |
| 1993 | 213 | 83  |
| 1994 | 196 | 54  |
| 1995 | 278 | 133 |
| 1996 | 148 | 36  |
| 1997 | 299 | 113 |
| 1998 | 333 | 148 |
| 1999 | 418 | 50  |
| 2000 | 375 | 182 |
| 2001 | 666 | 249 |
| 2002 | 485 | 146 |
| 2003 | 407 | 64  |
| 2004 | 305 | 42  |
| 2005 | 257 | 19  |
| 2006 | 366 | 19  |
| 2007 | 365 | 27  |
| 2008 | 108 | 18  |
| 2009 | 148 | 14  |

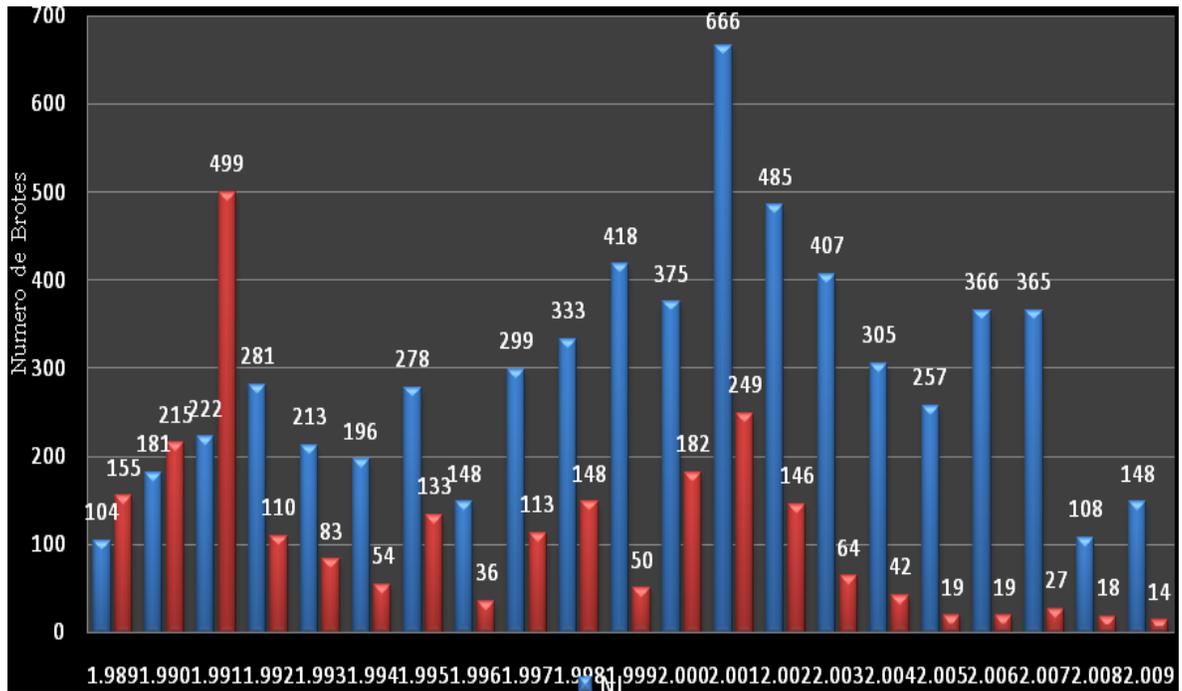


Figura 1. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia- periodo comprendido entre 1989-2009

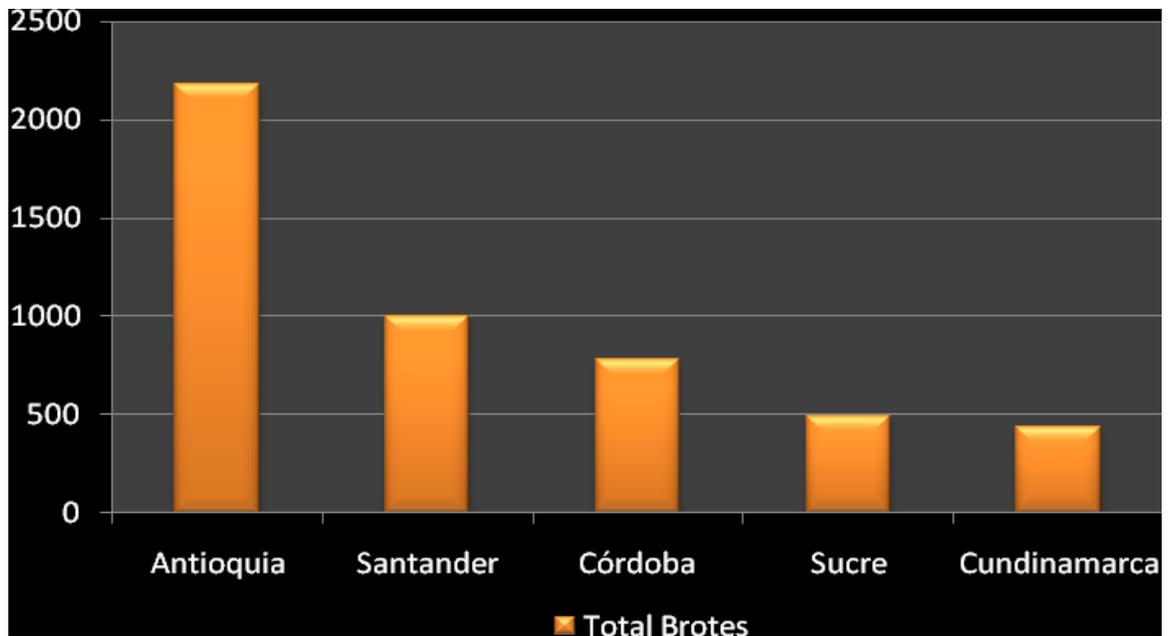


Figura 2. Brotes de EV serotipo NJ e I. Departamentos con mayor incidencia en Colombia. Acumulado años 1989 – 2009

Tabla 2. Departamento con mayor incidencia de brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia:  
Antioquia. Acumulado años 1989-2009

| Año   | NJ  | I   |
|-------|-----|-----|
| 1.989 | 8   | 51  |
| 1.990 | 24  | 41  |
| 1.991 | 81  | 179 |
| 1.992 | 103 | 38  |
| 1.993 | 58  | 14  |
| 1.994 | 80  | 8   |
| 1.995 | 148 | 29  |
| 1.996 | 33  | 8   |
| 1.997 | 90  | 48  |
| 1.998 | 58  | 56  |
| 1.999 | 117 | 7   |
| 2.000 | 68  | 10  |
| 2.001 | 179 | 65  |
| 2.002 | 99  | 34  |
| 2.003 | 90  | 3   |
| 2.004 | 87  | 3   |
| 2.005 | 51  | 5   |
| 2.006 | 100 | 2   |
| 2.007 | 90  | 2   |
| 2.008 | 4   | 0   |
| 2.009 | 8   | 3   |

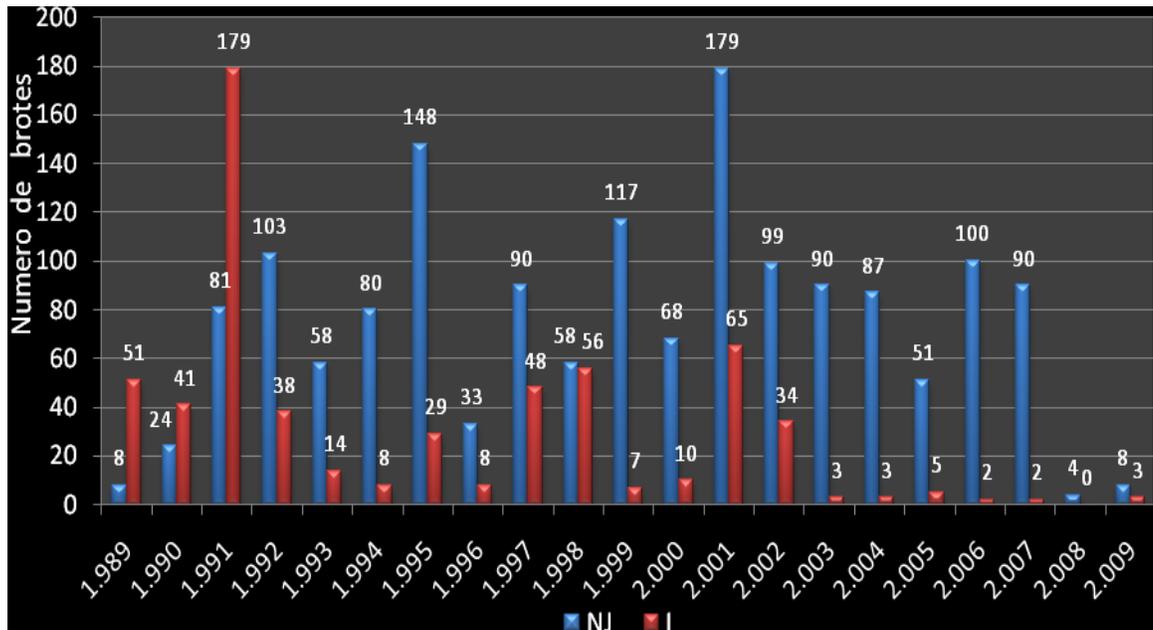


Figura 3. Departamento con mayor incidencia de brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia: Antioquia. Acumulado años 1989-2009

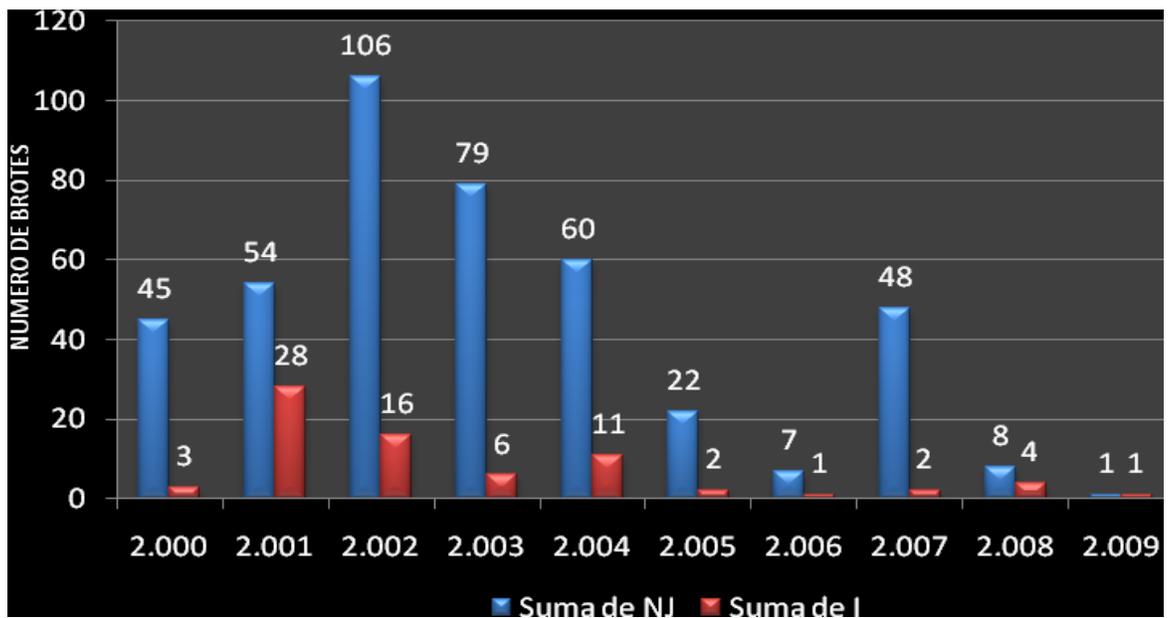


Figura 4. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Santander. Acumulado años 1989-2009

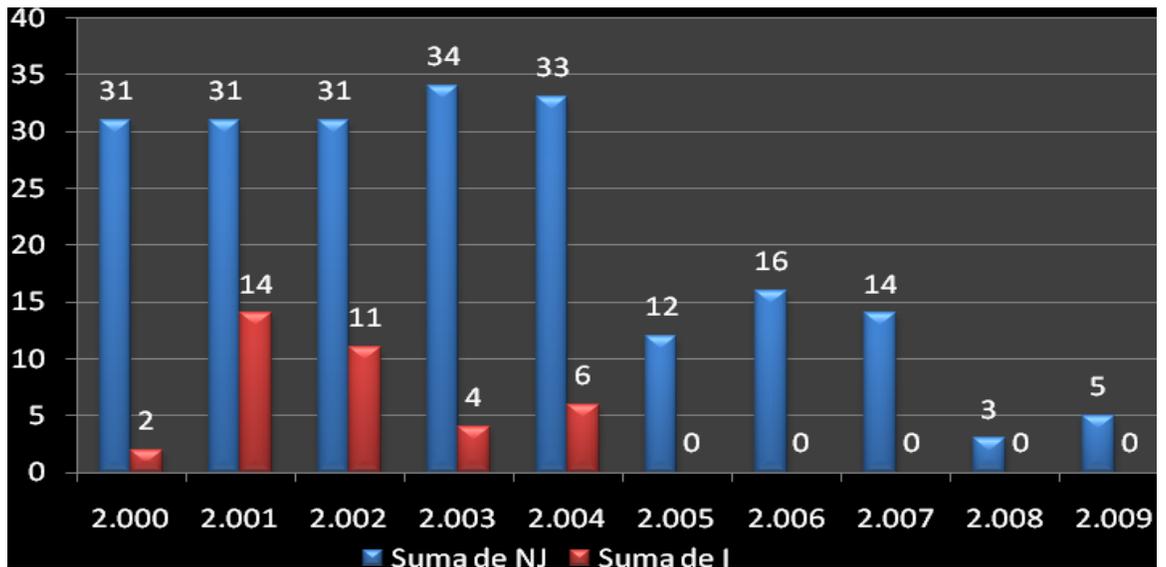


Figura 5. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Córdoba. Acumulado años 1989-2009

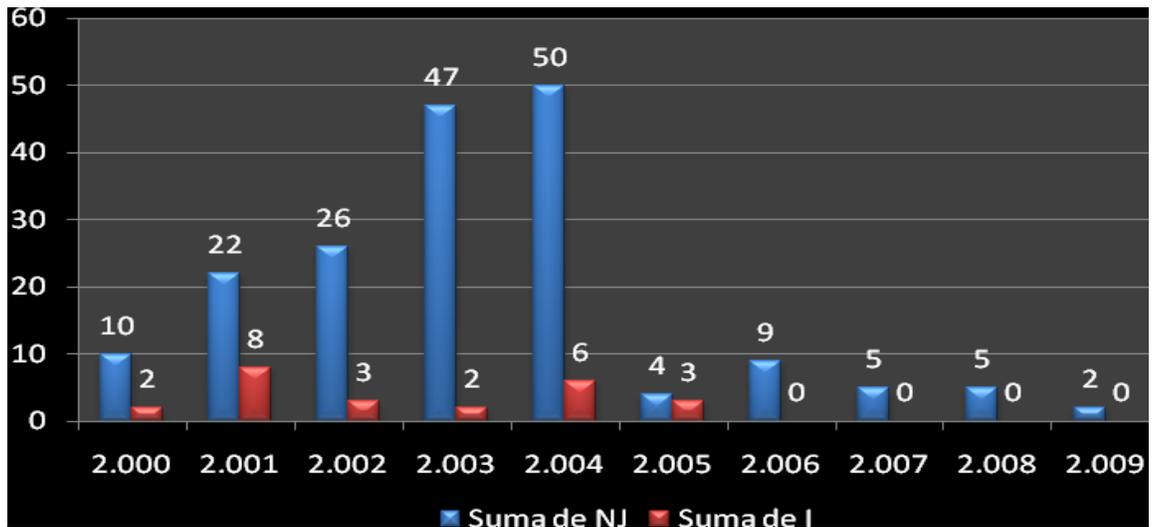


Figura 6. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Sucre. Acumulado años 1989-2009

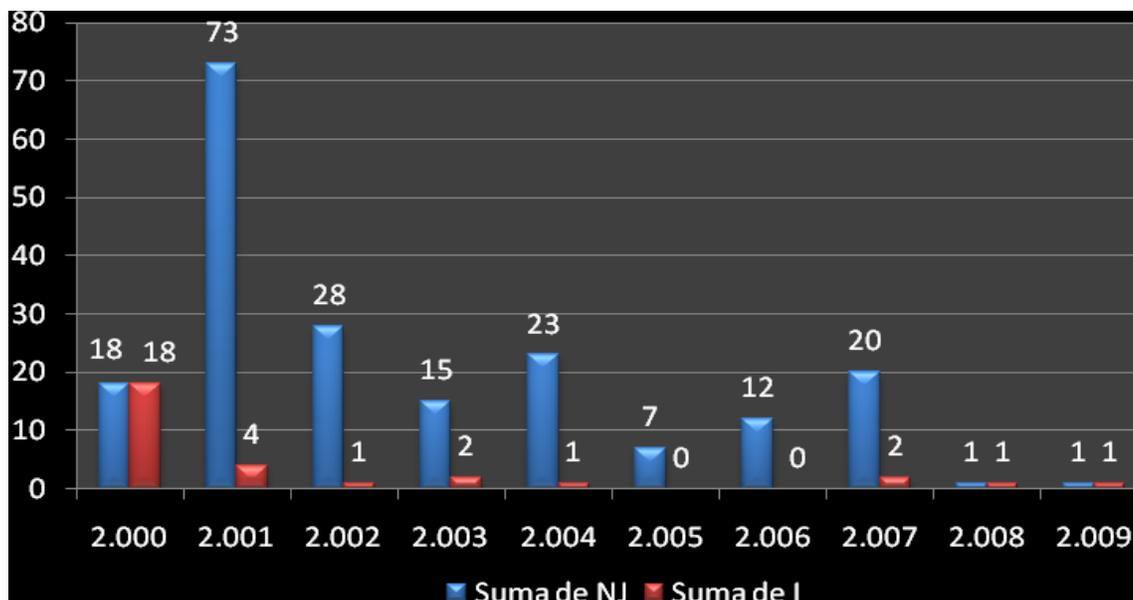


Figura 7. Brotes de EV serotipo NJ e I en Colombia. Departamento Cundinamarca. Acumulado años 1989-200

Tabla 3. Brotes de EV en Colombia por meses. Acumulado años 1989-2009

| AÑO   | ENE  | FEB  | MAR  | ABR | MAY  | JUN  | JUL  | AGO  | SEP  | OCT  | NOV  | DIC  |
|-------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1.989 | 219  | 166  | 138  | 101 | 68   | 72   | 76   | 154  | 398  | 345  | 246  | 139  |
| 1.990 | 206  | 211  | 112  | 40  | 69   | 99   | 120  | 131  | 108  | 114  | 99   | 137  |
| 1.991 | 207  | 169  | 107  | 34  | 31   | 37   | 59   | 35   | 52   | 76   | 103  | 71   |
| 1.992 | 123  | 126  | 90   | 49  | 59   | 103  | 136  | 134  | 152  | 133  | 147  | 56   |
| 1.993 | 77   | 93   | 38   | 17  | 83   | 80   | 94   | 93   | 89   | 59   | 97   | 196  |
| 1.994 | 285  | 153  | 106  | 67  | 80   | 109  | 130  | 150  | 119  | 61   | 99   | 125  |
| 1.995 | 348  | 185  | 112  | 56  | 47   | 67   | 84   | 80   | 117  | 72   | 76   | 58   |
| 1.996 | 55   | 78   | 40   | 27  | 31   | 40   | 53   | 59   | 50   | 50   | 52   | 38   |
| 1.997 | 87   | 99   | 105  | 47  | 46   | 52   | 77   | 108  | 82   | 91   | 109  | 126  |
| 1.998 | 184  | 73   | 33   | 47  | 72   | 96   | 119  | 94   | 85   | 81   | 132  | 63   |
| 1.999 | 72   | 39   | 18   | 41  | 58   | 72   | 95   | 102  | 91   | 121  | 108  | 51   |
| 2.000 | 105  | 103  | 97   | 67  | 73   | 63   | 67   | 72   | 56   | 54   | 104  | 74   |
| 2.001 | 97   | 123  | 195  | 65  | 93   | 64   | 65   | 88   | 97   | 135  | 146  | 90   |
| 2.002 | 123  | 109  | 73   | 53  | 52   | 54   | 138  | 50   | 59   | 85   | 68   | 58   |
| 2.003 | 50   | 68   | 69   | 33  | 56   | 90   | 68   | 71   | 46   | 36   |      | 31   |
| 2.004 | 68   | 79   | 65   | 40  | 55   | 76   | 59   | 61   | 39   | 38   |      | 36   |
| 2.005 | 55   | 38   | 28   | 21  | 36   | 22   | 39   | 29   | 33   | 40   | 59   | 30   |
| 2.006 | 55   | 49   | 61   | 24  | 49   | 27   | 44   | 63   | 73   | 39   | 48   | 35   |
| 2.007 | 83   | 70   | 65   | 40  | 52   | 53   | 72   | 42   | 26   | 36   | 23   | 18   |
| 2.008 | 15   | 19   | 9    | 19  | 19   | 30   | 38   | 25   | 21   | 15   | 37   | 13   |
| 2.009 | 17   | 35   | 31   | 15  | 38   | 26   | 36   | 40   | 43   | 0    | 0    | 0    |
| Total | 2531 | 2085 | 1592 | 903 | 1167 | 1332 | 1669 | 1681 | 1836 | 1703 | 1831 | 1445 |

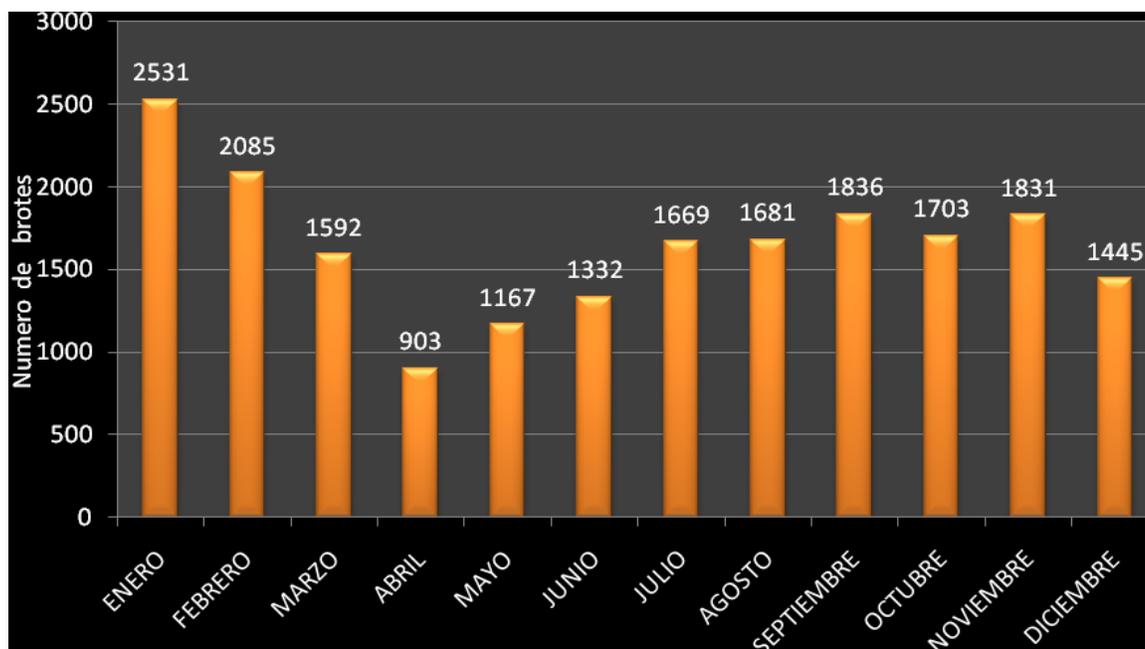


Figura 8. Brotes de EV en Colombia por meses. Acumulado años 1989-2009

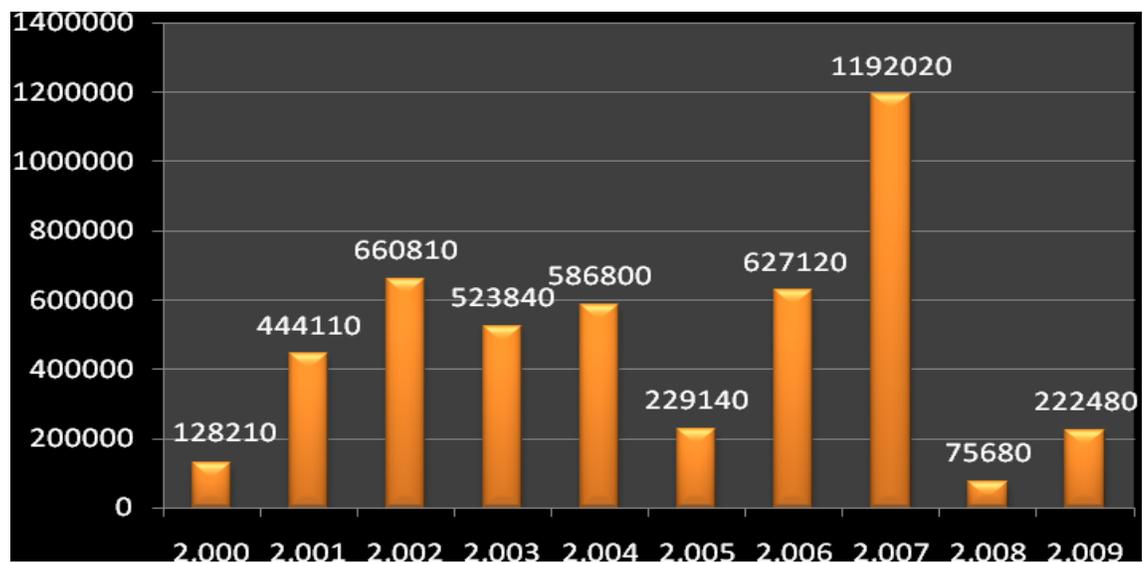


Figura 9. Número de vacunas de EV vendidas en Colombia. Acumulado 2000-2009

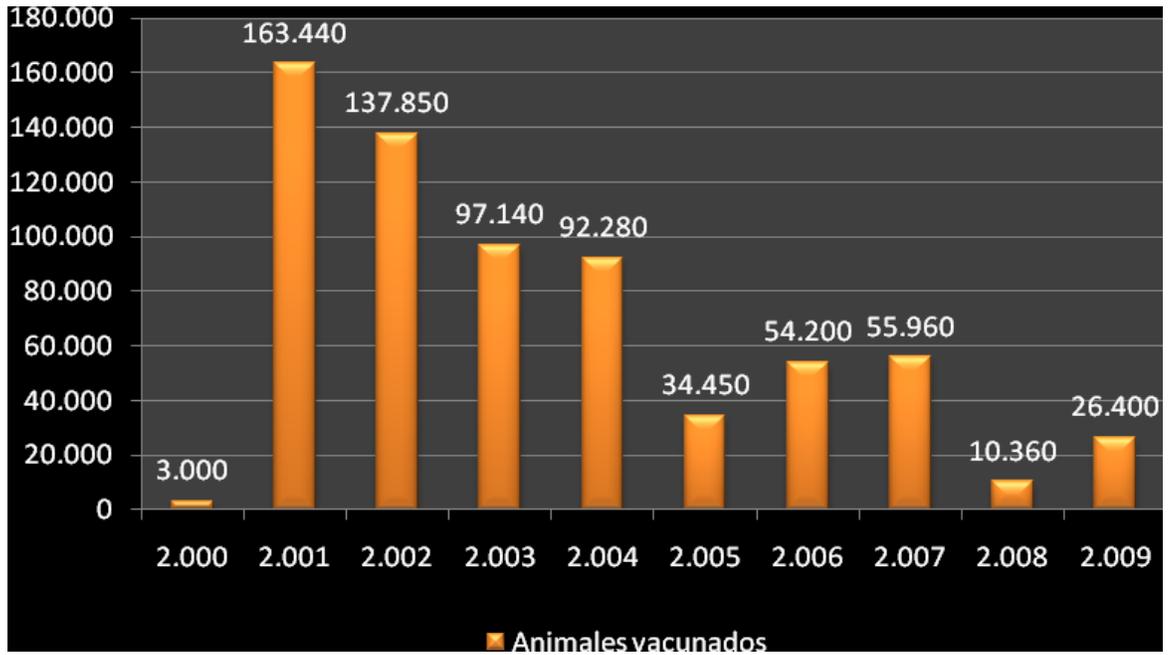


Figura 10. Animales vacunados en Antioquia. Acumulado 2000-2009

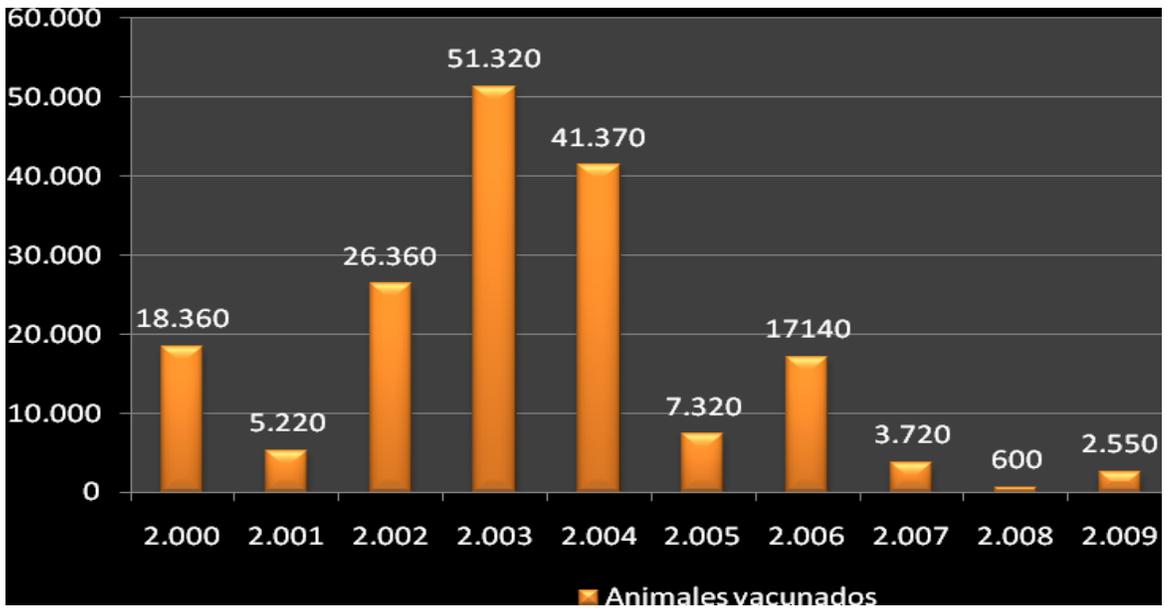


Figura 11. Animales vacunados en Santander. Acumulado 2000-2009

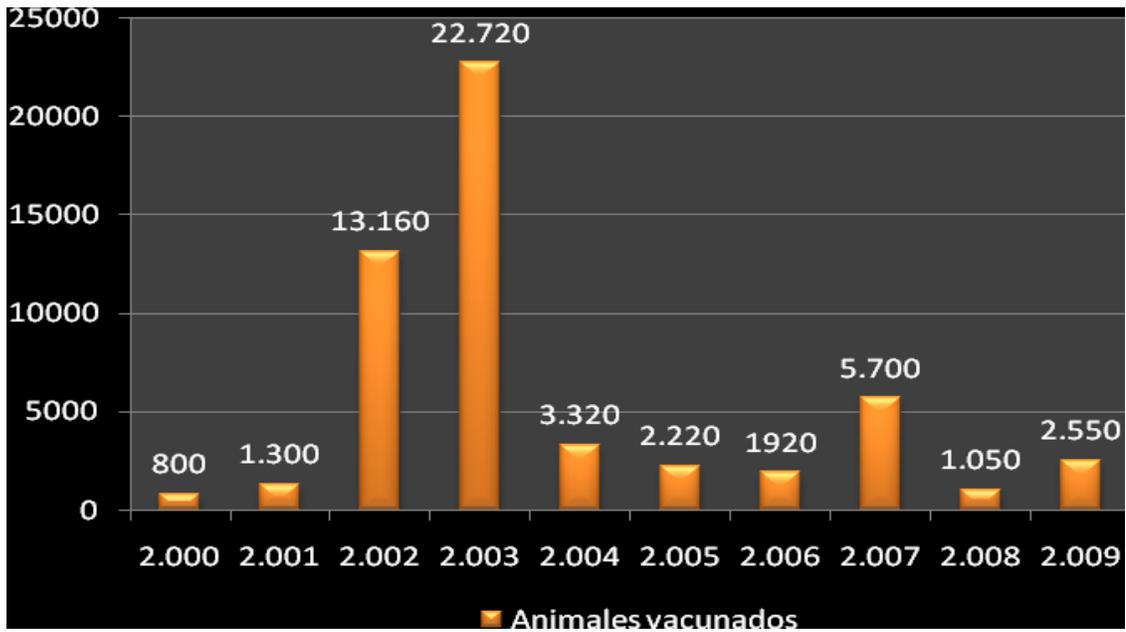


Figura 12. Animales vacunados en Córdoba. Acumulado 2000-2009

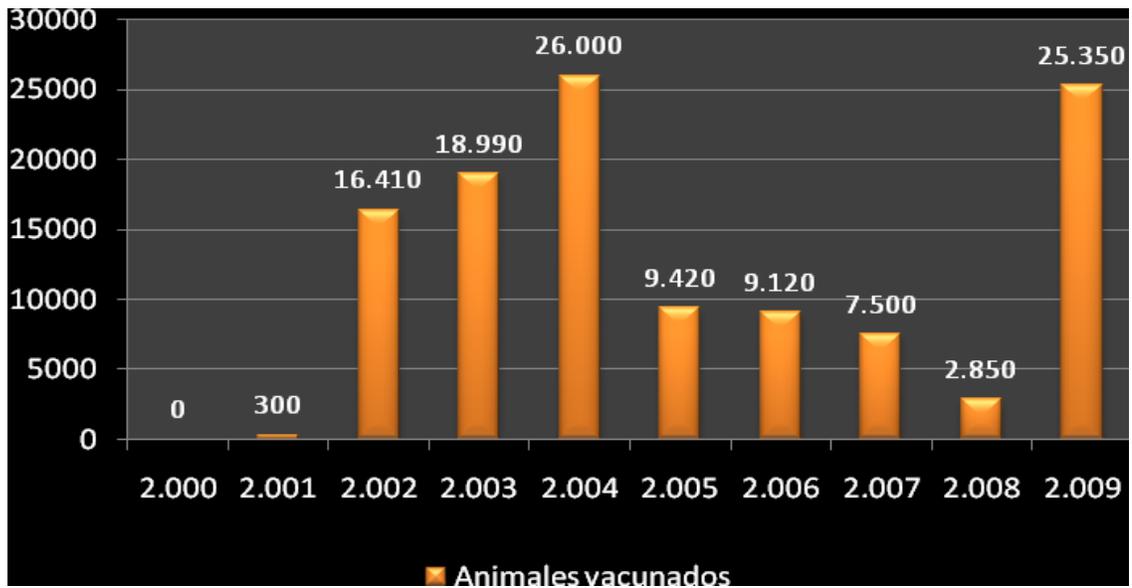


Figura 12. Animales vacunados en Sucre. Acumulado 2000-2009

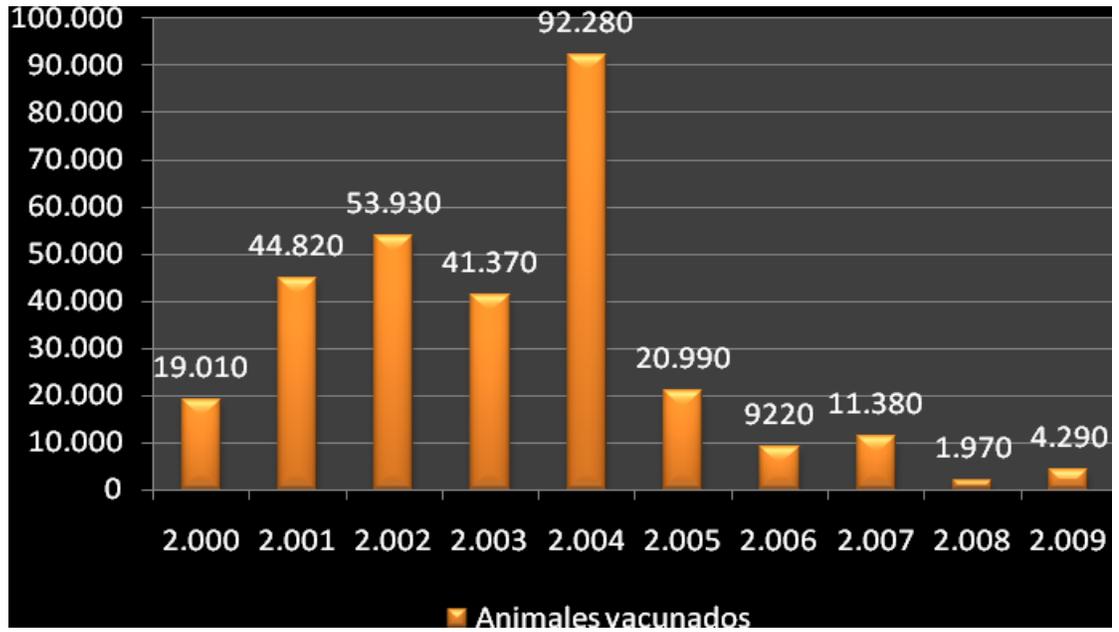


Figura 13. Animales vacunados en Cundinamarca. Acumulado 2000-2009

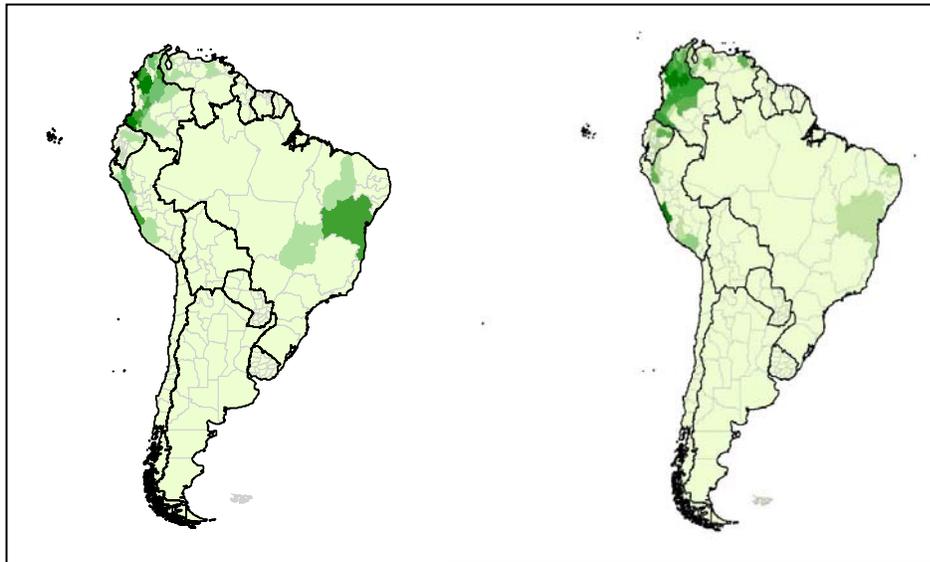


Figura 14. Distribución de focos en Sudamérica, año 2006 y 2007

Fuente: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

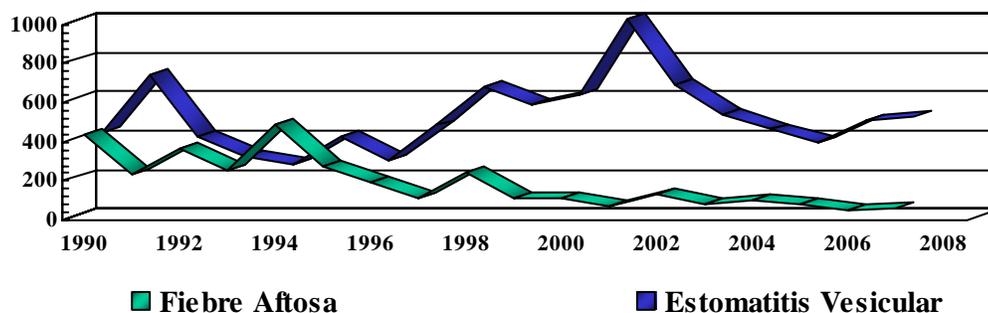


Figura 15. Fiebre Aftosa y Estomatitis Vesicular en el área Andina. Acumulado 1990-2008.  
Fuente: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

Tabla 4. Número total de focos de infección en Venezuela. Acumulado 1991-2008.  
Realizado por Julián Castro Marrero M.V

| Año  | Focos |
|------|-------|
| 1991 | 16    |
| 1992 | 12    |
| 1993 | 4     |
| 1994 | 8     |
| 1995 | 18    |
| 1996 | 19    |
| 1997 | 19    |
| 1998 | 38    |
| 1999 | 28    |
| 2000 | 20    |
| 2001 | 68    |
| 2002 | 16    |
| 2003 | 22    |
| 2004 | 14    |
| 2005 | 17    |
| 2006 | 15    |
| 2007 | 42    |
| 2008 | 31    |

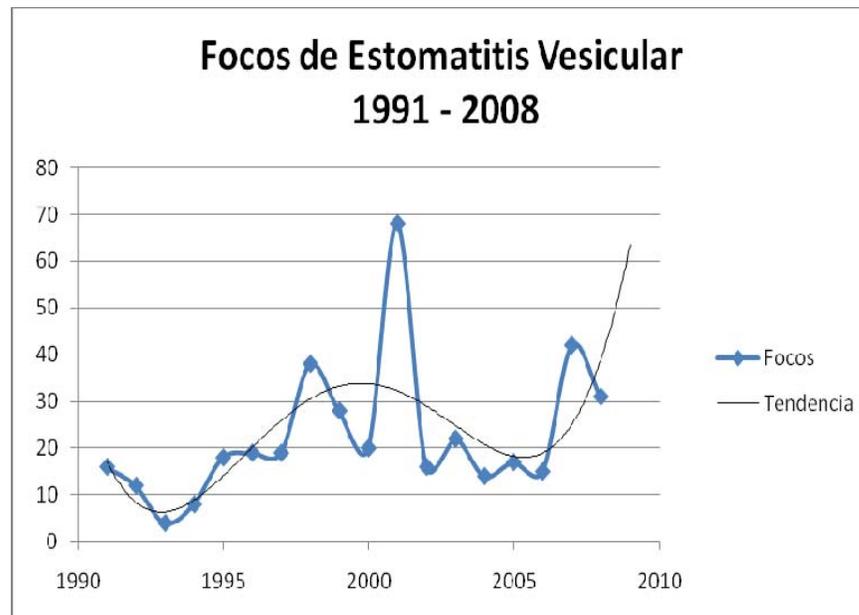


Figura 16. Número total de focos de infección en Venezuela. Acumulado 1991-2008.  
Fuente: Realizado por Julián Castro Marrero M.V

Tabla 5. Establecimientos afectados por Estomatitis Vesicular en Sudamérica. Año 2007.

| País      | Con notificación de síntomas compatibles a vesiculares | NJ  | I  |
|-----------|--------------------------------------------------------|-----|----|
| Argentina | 16                                                     | 0   | 0  |
| Bolivia   | 205                                                    | 0   | 0  |
| Brasil    | 78                                                     | 0   | 2  |
| Chile     | 1                                                      | 0   | 0  |
| Colombia  | 580                                                    | 365 | 27 |
| Ecuador   | 105                                                    | 8   | 3  |
| Guyana    | 0                                                      | 0   | 0  |
| Paraguay  | 6                                                      | 0   | 0  |
| Perú      | 86                                                     | 60  | 3  |
| Uruguay   | 19                                                     | 0   | 0  |
| Venezuela | 114                                                    | 26  | 6  |

Fuente: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

Tabla 6. Diagnóstico de Estomatitis Vesicular en Centro América. Año 2007.

| <b>País</b> | <b>NJ</b> | <b>I</b> |
|-------------|-----------|----------|
| Belice      | 1         | 0        |
| Costa Rica  | 20        | 1        |
| El salvador | 25        | 5        |
| Guatemala   | 39        | 5        |
| Honduras    | 24        | 3        |
| Nicaragua   | 352       | 7        |
| Panamá      | 66        | 3        |
| México      | 69        | 0        |

Fuente: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa