



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Malformaciones congénitas causadas por virus en ovino: revisión y estudio  
de casos de campo

Virus-induced congenital malformations in lambs: a review and study of  
field cases

Autora

Carmen Gómez Royo

Directores

Lluís Luján Lerma

Ana Rodríguez Largo

Facultad de Veterinaria

2021

---

## ÍNDICE

---

RESUMEN/ ABSTRACT .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	2
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	3
3. METODOLOGÍA .....	3
A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	3
B. CASO CLÍNICO .....	4
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	4
4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	4
4.1.1 Pestivirus.....	4
4.1.1.1 Etiología .....	4
4.1.1.2 Epidemiología y transmisión .....	5
4.1.1.3 Patogenia .....	8
4.1.1.4 Lesiones macroscópicas .....	8
Hipoplasia cerebelar .....	8
Hidranencefalia y porencefalia .....	9
Hipomielinogénesis.....	10
4.1.1.4 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control .....	11
4.1.1.5 Border Disease .....	12
Origen, etiología e impacto .....	12
Epidemiología .....	13
Clínica .....	13
Lesiones macroscópicas.....	15
4.1.1.6 BVD .....	16
Lesiones macroscópicas.....	17
4.1.2 Orthobunyavirus .....	17
4.1.2.1 Etiología, epidemiología e impacto.....	17
4.1.2.2 Transmisión.....	18
4.1.2.3 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control .....	19
4.1.2.3 Serogrupo Simbu: Enfermedad de Schmallerberg .....	20
Etiología, origen, epidemiología e impacto .....	20
Patogenia.....	21
Clínica .....	22
Lesiones macroscópicas.....	23
4.1.2.4 Serogrupo Simbu: Enfermedad de Akabane y enfermedad de Aino .....	25
4.1.3 Oribivirus.....	26
4.1.3.1 Lengua azul .....	26
4.2 CASO CLÍNICO .....	27
4.2.1 Anamnesis.....	27
4.2.2 Estudios in vivo .....	27
4.2.3 Examen postmortem.....	28
4.2.4 Estudio histológico .....	29
4.2.5 Análisis filogenético .....	31
5. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS .....	32
6. VALORACIÓN PERSONAL.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA .....	33

## RESUMEN/ ABSTRACT

---

Existen múltiples enfermedades víricas que producen defectos congénitos en los pequeños rumiantes. Los géneros más relevantes son Pestivirus y Orthobunyavirus, presentan una distribución mundial, multitud de similitudes y con un gran impacto sanitario y económico en el sector ovino. En esta memoria se estudian las enfermedades de mayor importancia provocadas por estos virus, destacando las lesiones macroscópicas coincidentes y su tropismo por los tejidos que conforman el sistema nervioso central (SNC). El virus de la enfermedad de la frontera o Border disease (BDV) y el virus de Schmallemberg (SBV) producen las patologías víricas teratogénicas más relevantes en ganado ovino. Existen otros agentes víricos que producen la misma clínica y patogenia, cuyo hospedador principal es el bovino y están íntimamente relacionados debido a la transmisión cruzada entre cepas víricas. Algunos ejemplos son el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de Akabane (AKAV) y el virus de Aino (AINOV). La similitud en su presentación pone de manifiesto la importancia de utilizar el diagnóstico epidemiológico y los métodos de diagnóstico de laboratorio para su diferenciación. El diagnóstico a nivel de campo basado en la clínica y las lesiones observadas en ocasiones resulta insuficiente, por lo que la oportunidad de aplicar pruebas complementarias y la realización de un estudio histopatológico pueden aportar información muy relevante.

There are multiple viral diseases that cause birth defects in small ruminants. The most relevant families are Pestivirus and Orthobunyavirus, which have a worldwide distribution and many similarities. Their importance lies in the health and economic impact they have on the sheep sector, which is already in decline. In this report, the most important diseases caused by these viruses are studied, highlighting the coinciding macroscopic lesions and their tropism for the tissues that make up the central nervous system. Border disease virus (BDV) and Schmallemberg virus (SBV) produce the most relevant teratogenic viral pathologies in sheep. There are other viral agents that produce the same clinical and pathogenesis, whose main host is the cattle and are closely related due to cross transmission between viral strains. Examples are bovine viral diarrhoea virus (BVDV), Akabane virus (AKAV) and Aino virus (AINOV) which are reported briefly in this report. The similarity in their presentation highlights the importance of using epidemiological diagnosis and laboratory diagnostic methods for their differentiation. Field diagnosis based on clinical findings and observed lesions is sometimes insufficient, so the opportunity to apply complementary tests and histopathological study can provide very relevant information.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Las malformaciones son fallos que se producen en la etapa más temprana de la morfogénesis embrionaria. Se trata de defectos exclusivamente físicos, que causan fenómenos como la ausencia o falta de desarrollo de órganos y cambios en su tamaño, forma y localización (Spranger et al., 1982). Por otro lado, se encuentran las anomalías que son defectos del desarrollo que suceden durante el desarrollo fetal y que producen alteraciones de tipo físico, psíquico, motor y funcional (Martínez-Frías, 2009). Incluyen fenómenos como las deformaciones y disrupciones, que se diferencian de las malformaciones en que el defecto observable que se produce ha sucedido tras una correcta formación durante el periodo embrionario (Spranger et al., 1982). Clínicamente es difícil distinguir ambos tipos de alteración congénita en el momento del nacimiento (Martínez-Frías, 2009). Las características que lo permiten se basan en conocer el momento del desarrollo en el que se producen dichas alteraciones y los mecanismos patogénicos implicados en su formación (Martínez-Frías, 2009; Spranger et al., 1982).

La presencia de malformaciones congénitas es una causa indirecta de mortalidad temprana. La aparición de lesiones en diferentes órganos y estructuras constituye un compromiso para la realización de funciones básicas, lo que a veces provoca una situación de incompatibilidad con la vida del animal (Dutra, Quintans y Banchemo, 2007). Las malformaciones congénitas son producidas principalmente por agentes infecciosos de naturaleza bacteriana, vírica y parasitaria que afectan a las hembras a lo largo de la gestación (García Bocanegra y Zafra, 2019). En el ovino destacan las anomalías producidas por agentes víricos, siendo los géneros Pestivirus y Orthobunyavirus la principal causa de defectos congénitos en corderos neonatos en España y Europa (Beer, Conraths y van der Poel, 2013). Estos virus se caracterizan por producir lesiones a nivel del sistema nervioso central como: la hipoplasia cerebelar o la hidranencefalia entre otros (Dutra, Quintans y Banchemo, 2007; Pérez et al, 2017).

El estudio del impacto económico y productivo causado por agentes víricos durante la gestación es difícil de determinar en ganado ovino. En la producción de ganado bovino, sin embargo, se encuentran análisis económicos al respecto. Las pérdidas monetarias son directas cuando son provocadas por fallos reproductivos que implican la pérdida de la gestación, como la mortalidad embrionaria, la mortalidad temprana y los abortos a término. Las pérdidas indirectas, son originadas por la disminución de todos los parámetros productivos (Thornton, 2010; Richter et al, 2016).

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

La elección del tema que se desarrolla en esta memoria se justifica en base a dos ideas principales. En primer lugar, es necesario poner de manifiesto la importancia sanitaria de los agentes víricos que provocan fallos en la gestación en los rumiantes, ya que se trata de una de las causas principales de muerte embrionaria, fetal y de mortalidad en edades tempranas. Además, la constante evolución de los agentes de tipo vírico hace necesario mantener una revisión actualizada sobre sus características. En segundo lugar, destaca el impacto económico y productivo que desencadena este tipo de infecciones. Las consecuencias reproductivas producidas por estas patologías afectan a todos los sistemas productivos, generando pérdidas inasumibles por un sector en riesgo de extinción en nuestro país como es la ganadería ovina.

Los objetivos que guían la realización de este trabajo son los siguientes: i) elaborar una revisión breve, concisa y didáctica sobre de los principales agentes víricos responsables de malformaciones en la especie ovina en España y Europa y ii) el estudio y seguimiento de un caso de pestivirus en la especie ovina, incluyendo para ello la descripción de la clínica y la realización de estudios anatomopatológicos y genómicos.

## 3. METODOLOGÍA

---

En lo referido a la estructura de esta memoria, se presenta en primer lugar una revisión de los principales virus que producen malformaciones congénitas en rumiantes. Posteriormente, se exponen los resultados del estudio de un caso clínico relacionado con dichas patologías, junto con un breve estudio de las lesiones reseñables desde un enfoque anatomopatológico.

### a. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de los principales agentes víricos responsables de la aparición de malformaciones congénitas en la especie ovina. La información consultada al respecto ha sido obtenida a través de bases de datos dedicadas a la consulta de artículos y revistas científicas online como Mendeley, PubMed, Elsevier, ScienceDirect, ResearchGate, Google Scholar y Zaguán. La obtención de información en dichos buscadores se llevo a realizado utilizando palabras clave como: *pestivirus*, *border disease*, *bovine viral diarrhea*, *orthobunyavirus*, *Schmalleberg*, *congenital malformations*, *gestation*, *virus*.

Para completar la búsqueda de información y afianzar conceptos, se han consultado diferentes libros de patología (Pugh, 2002; Scott, 2015; Zachary, 2017; García Bocanegra y Zafra, 2019) e histopatología veterinaria (Pawlina, 2020).

## b. CASO CLÍNICO

Con el objetivo de complementar la información obtenida en la revisión bibliográfica, se ha realizado el estudio de un caso clínico en la especie ovina. Se trata de un cordero con sintomatología nerviosa compatible con una infección por Pestivirus, remitido a la Universidad de Zaragoza. Este estudio incluye la anamnesis, la exploración clínica y neurológica juntamente con la realización de pruebas complementarias como analíticas sanguíneas y microbiológicas, estudios anatomopatológicos realizados postmortem y la toma de muestras para análisis posteriores, que incluyeron estudio histopatológico y estudio filogenético de cepas víricas. Las pruebas complementarias se basaron en una exploración clínica y neurológica con las que normalmente se evalúa el estado general del animal. La exploración neurológica incluye el estudio del estado propioceptivo, reacción a estímulos, presencia de reflejos y su intensidad y un análisis individual del estado de los pares craneales. Se realizó una toma de muestras de sangre entera y suero del animal in vivo destinados a la detección de antígeno vírico en células sanguíneas. Para las pruebas de diagnóstico directo como el aislamiento vírico mediante Real Time PCR (o prueba de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real) e indirecto mediante serología, se utilizaron muestras en fresco (encéfalo, pulmón y bazo) obtenidas tras la eutanasia del animal. Ambos análisis fueron realizados por una empresa de diagnóstico externa (EXOPOL). Las muestras obtenidas para el posterior estudio histopatológico comprendían órganos como encéfalo, pulmón, bazo y folículo piloso. Fueron fijadas en formaldehído al 10% durante 48 horas y procesadas de manera rutinaria para su evaluación histológica. Se llevó a cabo el análisis filogenético del virus a partir de muestras de cerebro y cerebelo para obtener un diagnóstico confirmatorio complementario y conocer la clasificación taxonómica de la cepa aislada. Dicho análisis fue realizado por el Prof. Dr. Matthias Schweizer en el *Institute of Virology and Immunology* de la Universidad de Bern (Suiza).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

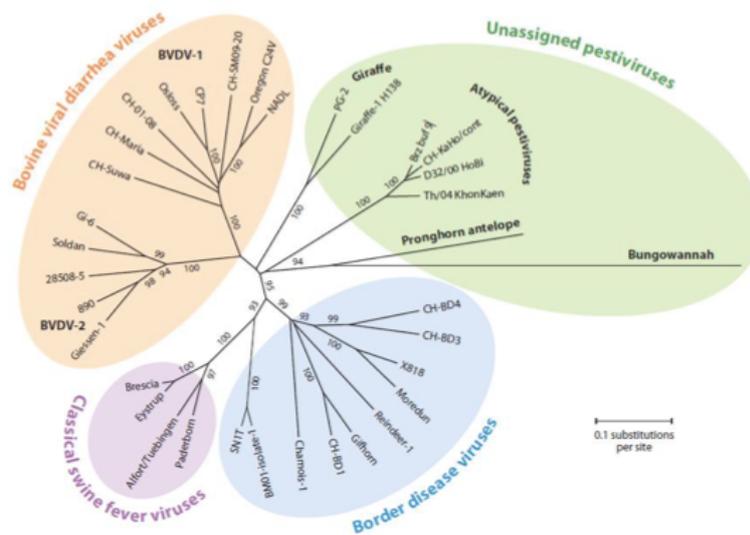
### 4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 4.1.1 Pestivirus

##### 4.1.1.1 Etiología

Los Pestivirus son virus ARN monocatenario pertenecientes a la familia *Flaviviridae* (Smith et al., 2017). Están formados por 4 proteínas estructurales en su cápside externa que son fundamentales en su interacción con la célula del hospedador, su propagación y supervivencia

(Tautz y Meyers, 2015). Presentan escasa resistencia ambiental y a compuestos como el éter, el cloroformo, la tripsina y los desinfectantes comunes (Tautz y Meyers, 2015). Se caracterizan por presentar relaciones estrechas entre ellos y heterogeneidad y variabilidad genómica (Righi et al., 2021). Poseen una alta capacidad mutagénica, por su condición de virus ARN, ya que utilizan el ácido ribonucleico en su proceso de replicación. Esta característica les facilita la adaptación a una amplia variedad de hospedadores potenciales (Tautz y Meyers, 2015). Las transmisiones cruzadas entre las diferentes especies de hospedadores son comunes, siendo la más importante entre ovinos y bovinos (Schweizer y Peterhans, 2014; Smith et al., 2017). Las principales especies de Pestivirus se dividen en dos grandes grupos (Fig. 1) (Schweizer y Peterhans, 2014). El primero está formado por las especies que afectan a rumiantes domésticos y salvajes y el segundo lo conforma la especie que afecta al ganado porcino (Schweizer y Peterhans, 2015; Tautz y Meyers, 2015). Los Pestivirus que afectan a rumiantes domésticos causan un impacto económico significativo a nivel productivo (Smith et al., 2017). Conforman este grupo el virus de la Diarrea Vírica Bovina tipos 1 y 2 (BVDV-1 y BVDV-2), el virus de la Enfermedad de la Frontera o Border Disease (BDV-1 a 8) y el virus de la Peste Porcina Clásica (VPFC) (Smith et al., 2017; Righi et al., 2021). Se ha relatado la presencia de otras 7 nuevas especies exóticas de BDV que afectan a fauna silvestre y ratas (BDV 1 a 8), cuya taxonomía se encuentra en discusión (Smith et al., 2017).



**Figura 1.** Diagrama donde se muestra la distribución taxonómica y la clasificación del género Pestivirus. Fuente: Schweizer y Peterhans, 2014.

#### 4.1.1.2 Epidemiología y transmisión

La entrada de las pestivirosis en una población se produce a través de un animal virémico agudo, un animal virémico persistente o persistentemente infectado (PI) o iatrogénicamente (García Bocanegra y Zafra, 2019). La principal vía de transmisión se produce por la convivencia de

animales infectados con animales no expuestos al virus previamente (Pugh, 2002). Dicha transmisión se lleva a cabo de manera horizontal directa a través de secreciones nasolacrimales, saliva, orina, heces, leche y semen de animales enfermos (Oguzoglu, 2012; García Bocanegra y Zafra, 2019). En lo referido a la transmisión a través del semen de machos PI, se ha hallado descendencia tanto sana como con sintomatología clínica, por lo que la transmisión a través del semen no está del todo aclarada (Nettleton et al., 1995).

La transmisión horizontal indirecta puede darse en la realización de prácticas como la exploración rectal, la inseminación artificial (García Bocanegra y Zafra, 2019) y a través de fómites contaminados con secreciones (Tautz y Meyers, 2015). La transmisión de manera iatrogénica se da a través del uso de material veterinario, como agujas no desechables en una vacunación. Se han descrito brotes de pestivirus cuya causa ha sido una vacuna contaminada (Asín et al., 2020). Debido a su corta viremia, los Pestivirus necesitan grandes poblaciones animales para mantener su transmisión horizontal (Oguzoglu, 2012). Los sistemas intensivos en los que encontramos animales de diferentes procedencias, como los cebaderos, suponen el mayor riesgo de exposición al virus a causa de animales jóvenes PI (Nettleton et al., 1992; Oguzoglu, 2012). También existe cierta incidencia de transmisión en pastoreo extensivo si se realiza en pastos comunales o si este se da en zonas de circulación de ungulados silvestres susceptibles a poseer la enfermedad, en el caso del BDV (Valdazo-González, Álvarez-Martínez y Greiser-Milke 2006; García Bocanegra y Zafra, 2019). La transmisión vertical se produce en hembras gestantes seronegativas que entran en contacto con el virus de manera horizontal (Hansen et al., 2015). Su capacidad para atravesar la placenta durante la gestación y transmitir la infección al feto provoca abortos en diferentes etapas de la gestación, malformaciones congénitas y síndromes en animales que sobreviven hasta el nacimiento (Scherer et al, 2001; Hansen et al., 2015). Se produce un efecto determinado en el feto según el momento de exposición, la cepa vírica y la especie de hospedador implicada (Scherer et al, 2001; Oguzoglu, 2012; Braun et al., 2019). Otra posible vía de transmisión vertical es la existencia de una hembra gestante con estatus PI. Los gametos procedentes de esa madre también lo estarán y darán lugar a un feto infectado (Nettleton et al., 1995).

Existen factores propios del hospedador que predisponen la infección como la especie o la convivencia con animales PI (García Bocanegra y Zafra, 2019; Nettleton et al., 1992). Estos virus son capaces de infectar ovinos, caprinos, bovinos y porcinos además de múltiples especies de ungulados silvestres. El poder patógeno del BVD es máximo en la especie ovina, seguido de la caprina y la bovina (Schweizer y Peterhans, 2014). En el caso del BVDV el hospedador principal es el bovino, ovino y caprino, en orden de importancia (Schweizer y Peterhans, 2014). Algunos autores defienden la influencia de la raza en el desarrollo de la enfermedad (García Bocanegra

y Zafra, 2019). Los animales PI son aquellos que, tras contraer la infección de manera vertical en el útero, sobreviven y desde su nacimiento excretan el virus de manera continuada o persistente (Baker, 1995; Scott, 2015). El feto es expuesto a la infección antes de desarrollar su estatus de inmunocompetencia, entre los días 60 y 85 de gestación en corderos y 100-120 días en terneros (Pedrera et al., 2007; Oguzoglu, 2012). Conforme avanza la gestación, el feto comienza a desarrollar la respuesta inmunitaria, pero resultará inmunotolerante a este virus por lo que no responderá frente a él produciendo anticuerpos neutralizantes y adquirirá el estado de persistentemente infectado. Esta situación genera individuos virémicos permanentes que diseminan el virus durante toda su vida (Pedrera et al., 2007; Oguzoglu, 2012). En el BVDV, son reservorios para la forma no citopática del virus, que además es necesaria para su formación (Zachary, 2017). Se presentan con prevalencias bajas en el rebaño, pero son la causa principal de la persistencia del virus en las explotaciones (Nettleton et al., 1992; Braun et al., 2019). La principal problemática se da cuando no se detecta la presencia de estos animales, que producen una liberación continuada del virus a dosis infectantes elevadas y éstos están en contacto con hembras preñadas (Braun et al., 2019; García Bocanegra y Zafra, 2019). Los animales PI se caracterizan por mostrar una disminución en el desarrollo durante la gestación, menor peso al nacimiento y retraso en el crecimiento que alargarán a lo largo de su vida, un signo característico para su identificación (Fig. 2) (Nettleton et al., 1992, Zachary, 2017). Además, son más susceptibles a sufrir patologías secundarias y en caso de alcanzar la edad adulta (ya que tienen una supervivencia limitada) obtendrán valores productivos o reproductivos más bajos, sobre todo en BVDV (Pedrera et al., 2007).



**Figura 2.** Ternero infectado por BVDV (derecha). Obsérvese el reducido tamaño causado por el retraso en el crecimiento, al comparar con el animal control (izquierda). Fuente: <https://foroagroganadero.com/>

#### 4.1.1.3 Patogenia

Esta memoria se centra en la infección intrauterina del feto, el mecanismo patológico de los Pestivirus en esta etapa y las lesiones macroscópicas que se observan en animales recién nacidos y mortinatos. La patogenia del BVDV es extensa y complicada, debido a la existencia de formas citopáticas y no citopáticas y al desarrollo de otras manifestaciones clínicas como la enfermedad de las mucosas (Baker, 1995; Hansen et al., 2015). La extensión de este trabajo no permite desarrollar de manera detallada dichas características, por lo que nos centraremos en la manifestación teratogénica de la enfermedad. El feto se enfrenta a una infección virémica muy agresiva que conduce a la muerte fetal o al desarrollo de fenómenos inflamatorios que dan lugar a los mecanismos patogénicos y lesiones (Baker, 1995; Hansen et al., 2015).

#### 4.1.1.4 Lesiones macroscópicas

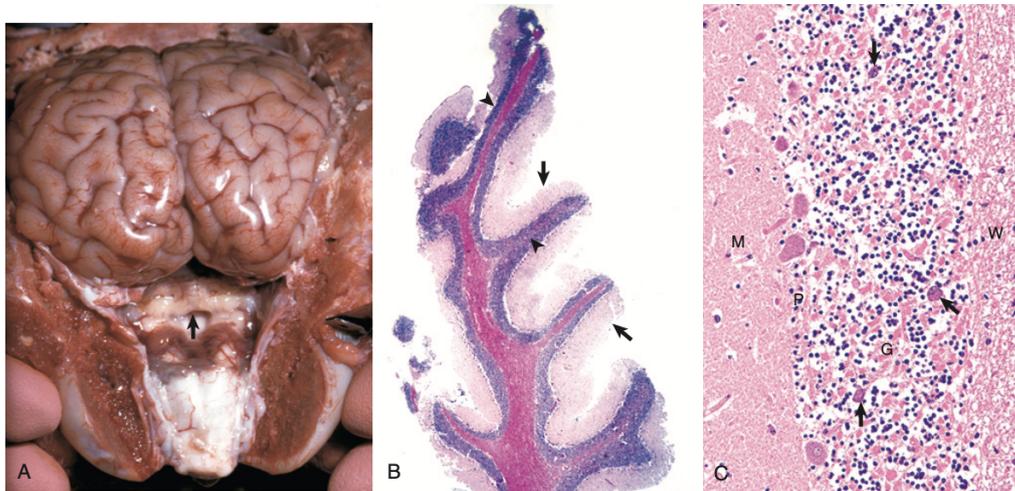
En este apartado se desarrollan las principales alteraciones macroscópicas observables en rumiantes que presentan malformaciones congénitas producidas por Pestivirus. Las lesiones más importantes se encuentran en el SNC, como la hipoplasia cerebelar, la porencefalia o hidranencefalia y la hipomielogénesis (Pérez et al., 2013, Agerholm et al., 2015).

#### Hipoplasia cerebelar

Junto a la hipomielogénesis y la hidranencefalia, la hipoplasia cerebelar es la lesión más común causada por pestivirus en los rumiantes (Scherer et al., 2001; Pérez et al., 2017). El mecanismo de acción de estos virus se basa en la destrucción de las células que compondrán el cerebelo, en especial aquellas de la capa granular externa que todavía se encuentran en división en el último tercio de gestación y el periodo neonatal temprano (Kato y Dobyns, 2003; Zachary, 2017). Estas células indiferenciadas migran para formar la capa granular y al producirse su destrucción esta capa no se forma en su totalidad o de manera correcta lo que da lugar a una hipoplasia (Fig. 3) (Agerholm et al. 2015; Zachary, 2017). La infección en esta etapa también provoca una afectación a la vascularización que desemboca en isquemia de la sustancia blanca cerebelosa, que favorece la disminución en el tamaño del órgano (Fig. 3) (Kato y Dobyns, 2003, Zachary, 2017). El grado de hipoplasia dependerá de la gravedad de los fenómenos, la edad y estado fisiológico de desarrollo en el que se encuentra el feto en el momento de la infección. El grado de afectación será mayor en las primeras etapas de la diferenciación celular. (Pérez et al, 2013; Zachary, 2017)

Microscópicamente, hay necrosis y pérdida de la capa granular externa y degeneración y pérdida de células de Purkinje (Fig. 3). Dicha degeneración de las células de Purkinje podría ser originada

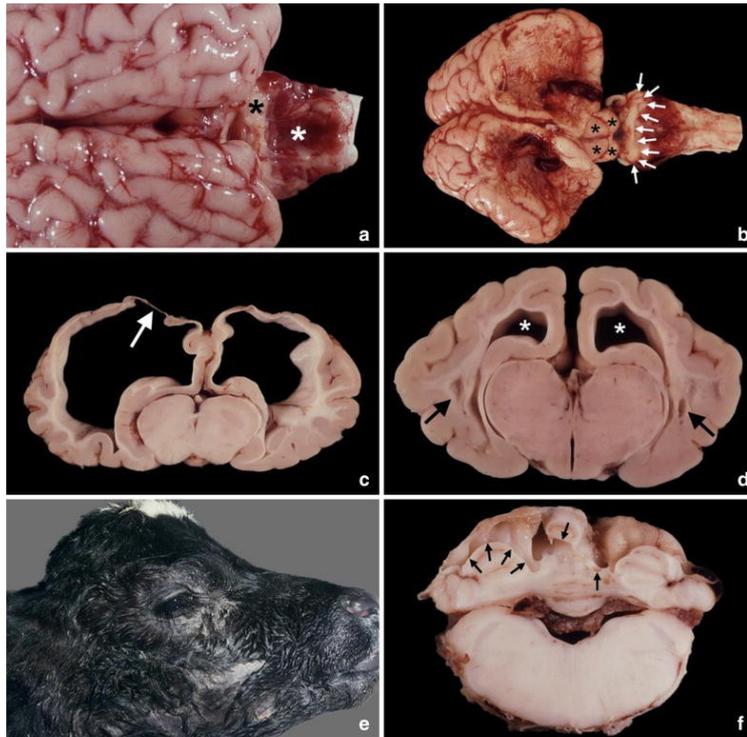
por la acción del virus o la falta de desarrollo normal de la corteza cerebelosa, debido a la edad (Pérez et al, 2013; Zachary, 2017).



**Figura 3.** A) Hipoplasia cerebelosa severa en ternero (flecha). B) Tinción histológica H&E que muestra un giro cerebelar a pocos aumentos. Se observa una hipoplasia generalizada, donde la capa molecular está reducida (flechas) y la capa conformada por células granulares está reducida en grosor y aparenta cierto desorden celular (cabezas de flecha). C) En esta imagen a más aumentos, se puede observar la capa molecular (M) que posee un grosor reducido y una disminución del número de núcleos neuronales fisiológico. La capa de células de Purkinje (P) presenta grandes huecos entre las células adyacentes y hay retención de células de Purkinje (flechas) en la capa de células granulares (G). La capa de células granulares posee un número significativamente reducido de neuronas. Fuente: Zachary, 2017.

### Hidranencefalia y porencefalia

Otros defectos que pueden ser causados por Pestivirus, son la formación de cavidades llenas de líquido en los hemisferios cerebrales, que pueden alcanzar diferentes tamaños (Agerholm et al., 2015; Zachary, 2017). Se desarrollan durante la gestación debido a un fallo en el mecanismo de formación de neuroblastos inmaduros, produciendo su destrucción. La pérdida de estos impide el desarrollo normal del tejido (Hewicker-Trautwein y Trautwein, 1994; Zachary, 2017). Según su porcentaje de afectación del tejido se diferencian en porencefalia en el caso de pequeñas cavidades e hidranencefalia cuando son de gran tamaño (Agerholm et al., 2015). La hidranencefalia se considera una forma grave de porencefalia y se caracteriza por la cavitación en áreas normalmente ocupadas por la materia blanca de los hemisferios cerebrales. Es a menudo bastante severa (Fig. 4) (Agerholm et al., 2015). Microscópicamente se observa la necrosis de células indiferenciadas como neuroblastos potenciales y células de la neuroglía, que rodean a su vez una cavidad llena de líquido en la zona subventricular de los hemisferios cerebrales (Zachary, 2017).



**Figura 4:** Conjunto de lesiones congénitas producidas por Pestivirus. A) Hipoplasia cerebelosa grave en la que se observan pequeños resquicios de desarrollo cerebelar (asterisco negro). Se puede visualizar el 4º ventrículo, cubierto por el plexo coroideo que está congestionado (asterisco blanco). B) Hidranencefalia. Colapso y rotura de los hemisferios cerebrales en su parte posterior y dorsal. Se encuentran cubiertas por tejido leptomeníngeo congestivo. Se observa hipoplasia cerebelar severa (flechas). Entre las partes colapsadas de hemisferios y el cerebelo hipoplásico se encuentran los colículos rostral y caudal (asteriscos). C) Hidranencefalia. Se aprecia una reducción en el tamaño y adelgazamiento de la materia gris y blanca cerebral. Se observan ventrículos laterales extremadamente dilatados. Las partes dorsales de los hemisferios cerebrales están parcialmente cubiertas por leptomeninges muy adelgazadas, encontrándose debajo la ausencia del tejido cerebral (flecha). D) Hidrocefalia interna bilateral, donde se observa dilatación de los ventrículos laterales del cerebro (asteriscos). Las flechas señalan quistes porencefálicos bilaterales en la sustancia blanca del cerebro. F) Quistes porencefálicos en cerebelo. Tras la sección transversal del órgano se observan cavidades quísticas que afectan a los hemisferios y vermis cerebelares (flechas). Fuente: Agerholm et al., 2015

### Hipomielinogénesis

La hipomielinogénesis es una lesión neurodegenerativa asociada a fallos producidos durante la gestación, produciéndose la falta de conformación de la mielina que rodea los axones y nervios del SNC (Pérez et al., 2013). Son fenómenos que aparecen normalmente en la Enfermedad de la Frontera y afectan principalmente a la sustancia blanca del cerebro y cerebelo (Løken, 1995; Zachary, 2017). Macroscópicamente se observa una confluencia entre la sustancia gris y blanca que forman el cerebro y cerebelo, lo que hace difícil distinguirlas entre sí cuando se realizan secciones transversales (Clarke y Osburn, 1978; Zachary, 2017). Se relaciona con una disminución de la formación de la glicoproteína básica de la mielina, que conforma las vainas que rodean los axones en el SNC (Pérez et al, 2013; Suárez-Vega et al, 2013).

#### *4.1.1.4 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control*

La sintomatología clínica en animales adultos es inespecífica o inaparente, por lo que resulta difícil diferenciarla de otros procesos infecciosos, parasitarios, tóxicos o metabólicos sin la utilización de técnicas de laboratorio (Scott, 2015). Además, el diagnóstico diferencial asociado a brotes de abortos y descenso de la fertilidad en explotaciones también es amplio (García Bocanegra y Zafra, 2019). El diagnóstico de laboratorio se basa en el aislamiento del virus o sus proteínas a través de métodos directos o métodos indirectos para la detección de anticuerpos frente al virus (Moennig et al., 2005; Sandvik, 2005).

**Diagnóstico directo:** pueden realizarse pruebas como la PCR convencional y a tiempo real para la detección del genoma vírico utilizando cebadores comunes a todas las especies de Pestivirus (Braun et al., 2019). El aislamiento vírico de diferentes líneas celulares y orígenes es la técnica de referencia. Otra técnica de diagnóstico directo es la técnica inmunohistoquímica de anticuerpos específicos frente al virus, realizada en estudios postmortem (Oguzoglu, 2012, García Bocanegra y Zafra, 2019). Para la identificación de animales PI destaca como herramienta diagnóstica el análisis inmunoenzimático (ELISA) de antígeno, a través de leucocitos sanguíneos (Moennig, Houe y Lindberg, 2005; Sandvik, 2005). Las muestras in vivo por excelencia son leucocitos, piel y suero sanguíneo (OIE, 2019). En la realización de biopsias, se utiliza tejido procedente de piel de la oreja (García Bocanegra y Zafra, 2019). Hay que tener especial precaución con la utilización de suero en animales lactantes, ya que el virus puede estar neutralizado por los anticuerpos maternos colostrales (Pedrera et al., 2007; Oguzoglu, 2012). En animales muertos o abortos, además de las anteriores, se tomarán muestras de bazo, riñón, placenta y tejido nervioso, como cerebro, cerebelo y médula espinal (Agerholm et al., 2015; Braun et al., 2019). En el caso del BVDV, también podremos obtener muestras de íleon, tonsilas, bazo y timo (Grooms et al., 2009). Para obtener un diagnóstico confirmatorio de un animal sospechoso deberemos realizar dos pruebas RT-PCR separadas 15 días, para descartar una viremia transitoria provocada por una infección aguda (Grooms et al., 2009; Braun et al., 2019).

**Diagnóstico indirecto:** el establecimiento de pruebas diagnósticas indirectas tiene como objetivo la detección de anticuerpos virales en la confirmación de un posible brote (Scott, 2015). Las muestras de elección son sueros pareados de hembras abortadas con un intervalo de 15 a 20 días (Sandvik, 2005). Las pruebas más utilizadas son kits comerciales ELISA del virus o de proteínas conservadas y el test de seroneutralización vírica, que es la técnica de referencia y se utiliza como confirmación ante un resultado ELISA positivo (García Bocanegra y Zafra, 2019).

**Tratamiento:** el tratamiento del BDV es ineficaz debido al tipo de vacunas existentes y a la frecuencia de vacunación, que es mínima (Pérez et al., 2017, Berriatua et al., 2004). Se han desarrollado escasas vacunas y las que se comercializan son inactivadas, por lo que es obligada la revacunación cada poco tiempo (Scott, 2015) La gran variabilidad antigénica propia de la naturaleza de los Pestivirus según su zona geográfica dificulta la síntesis de una vacuna única. La alternativa a dicha situación sería elaborar una vacuna específica para cada variedad antigénica (Braun et al., 2019). Sin embargo, en el BVDV se han desarrollado vacunas eficaces frente a la infección, de tipo atenuado e inactivado (Sandvik, 2005).

**Profilaxis:** la enfermedad de la frontera no está sometida a programas oficiales de erradicación a diferencia de la diarrea vírica bovina (OIE, 2019) Existe una discusión actual sobre la intervención y creación de programas debido a su capacidad para infectar a la especie bovina e interferir en el programa de erradicación del BVDV (Braun et al., 2019). La principal medida profiláctica es la identificación de animales PI y su eliminación del rebaño (Greiser-Wilke, Grummer y Moennig, 2003).

#### 4.1.1.5 Border Disease

La Enfermedad de la Frontera es una infección causada por el virus de la enfermedad de la frontera o border disease virus (BDV) (Nettelton y Entrican, 1998; García Bocanegra y Zafra, 2019). Su hospedador son los rumiantes domésticos y salvajes, principalmente el ganado ovino. Se caracteriza por su repercusión reproductiva en hembras gestantes y su descendencia, asociándose a la presencia de abortos, mortinatos y al nacimiento de animales con malformaciones congénitas, debilidad y sintomatología nerviosa (Løken, 1995; Nettleton y Entrican, 1998).

#### Origen, etiología e impacto

El virus de la enfermedad de la frontera o border disease virus (BDV) es un virus del género Pestivirus de la familia *Flaviviridae* (Schweizer y Peterhans, 2014; Smith et al., 2017). Se ha propuesto su clasificación en 8 nuevos subgenotipos (BDV-1 a 8) debido a variables genómicas y geográficas que permiten su diferenciación (Smith et al., 2017). En España encontramos principalmente la presencia el genotipo BVD-4, en rumiantes domésticos y salvajes (Vega et al., 2015; Arnal et al., 2004; Valdazo-González, Álvarez-Martínez y Greiser-Milke, 2006). La presencia del resto de genotipos, se ha reportado en toda Europa (Schweizer y Peterhans, 2014). La primera evidencia de la enfermedad se halló en 1959, observándose corderos recién nacidos con sintomatología nerviosa y pelaje áspero en los condados fronterizos entre Inglaterra y Gales

(Løken, 1995). Los problemas reproductivos y la pérdida de la mayoría de las gestaciones y corderos son la causa directa de pérdidas económicas (Pérez et al., 2017; García Bocanegra y Zafra, 2019). Las pérdidas indirectas son ocasionadas por la escasez de reportes de la enfermedad, ya que la principal medida de erradicación en una zona endémica es la eliminación de los animales persistentemente infectados (PI). Por razones monetarias, es una práctica poco asumible para la mayoría de los ganaderos de ovino. Además, las medidas aplicadas en la detección y erradicación del virus a nivel de campo son escasas (Pérez et al., 2017; Tongue, Watson y Hosie, 2017). La combinación de pérdidas económicas directas producidas por fallos reproductivos y la ineficacia de la erradicación y el control, producen la persistencia la enfermedad (García Bocanegra y Zafra, 2019).

### Epidemiología

Se trata de una enfermedad endémica de razas ovinas y caprinas de distribución mundial cuyas prevalencias varían notablemente entre países, regiones y rebaños (Løken, 1995; Tongue, Watson y Hosie 2017; Braun et al., 2019). Existen numerosos estudios sobre la transmisión activa de diferentes subgenotipos del BDV entre rumiantes domésticos y silvestres, como el sarrio (*Rupicapra Pyrenaica*) el ciervo (*Cervus Elaphus*) y la cabra montés (*Capra Pyrenaica*) (Arnal et al., 2004; Jiménez-Ruiz et al., 2021b). Se ha descrito una mortalidad elevada que ha causado importantes reducciones en sus poblaciones, siendo una problemática de actualidad (Jiménez-Ruiz et al., 2021b). La enfermedad de la frontera posee el estatus de enfermedad de presentación epizootica, ya que aparece de manera endémica tras un primer contacto con animales susceptibles seronegativos (Nettleton et al, 1995). Tras una primera oleada, se produce una inmunización adquirida por la que se reduce considerablemente la aparición de casos clínicos y reportes de problemas reproductivos (Campbell et al., 2021).

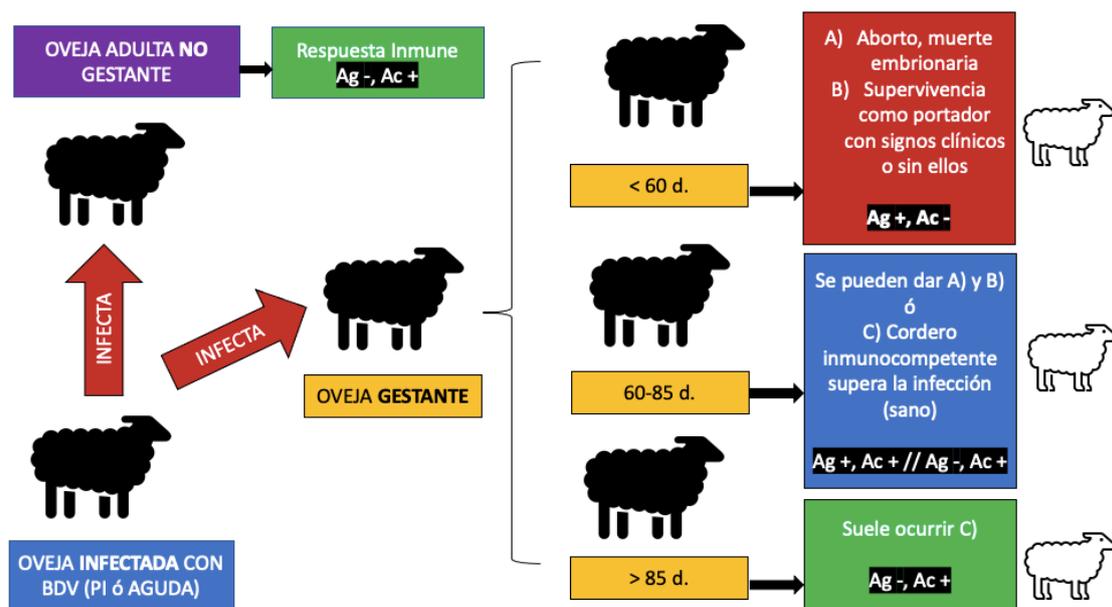
### Clínica

El poder patogénico del BVD en ovino está determinado principalmente por tres factores: la raza, la virulencia de la cepa y el momento de gestación en el que se produce la infección (Oguzoglu, 2012). La enfermedad en animales adultos no gestantes suele presentarse de manera subclínica o a través de un cuadro leve con fiebre y leucopenia (Løken, 1995). Tras el contagio, se produce la incubación del virus durante 1 a 4 días y aparece una viremia corta de entre 7 y 15 días de duración. Tras la fase virémica se produce la clínica, que puede ser inexistente, con una duración de entre 5 y 15 días (García Bocanegra y Zafra, 2019). Es un proceso autolimitante que se caracteriza por presentar viremia transitoria, con excreción del

virus de manera moderada y pasajera y una fuerte respuesta inmune (Oguzoglu,, 2012). Se han descrito formas de presentación con fiebre y leucopenia elevadas, anorexia, conjuntivitis, descarga nasal, disnea, diarrea y picos de mortalidad de animales jóvenes (Nettleton et al., 1992). A nivel de explotación se observa un descenso paulatino de la fertilidad y una escasa viabilidad de corderos recién nacidos (Nettleton et al., 1992).

Los principales signos clínicos se observan en corderos prematuros que han sobrevivido a la infección en el útero. Son animales más pequeños, débiles que generalmente mueren a los pocos días de nacer (Nettleton et al., 1992, Løken, 1995). Se caracterizan por presentar sintomatología nerviosa como temblores, ataxia, incoordinación, pataleo, *circling* (o giros constantes en una dirección) y en ocasiones alteraciones en el vellón o síndrome del vellón peludo (Oguzoglu, 2012). Los animales con hipoplasia cerebelosa están postrados y presentan dificultad para ponerse en pie (Scott, 2015; Agerholm et al., 2015). Cuando están erguidos, mantienen las extremidades anteriores muy abiertas y pueden tener temblores como consecuencia de la hipomielinogénesis (Scott, 2015; Agerholm et al., 2015). Bajo condiciones controladas la supervivencia mejora, aunque sus tasas de crecimiento son más lentas y pueden sucumbir al desarrollo de una neumonía o cuadros diarreicos (Nettleton et al, 1992). A pesar de que la supervivencia de estos individuos es limitada, se han detectado ovinos de hasta 5,5 años de edad con viremia persistente (Nettleton et al., 1992). Estos animales se mostraron más predispuestos a sufrir procesos inflamatorios sistémicos crónicos, incluyendo nefritis, miocarditis y neumonía (Nettleton et al, 1992).

La viabilidad o gravedad de la clínica depende del momento de exposición en la infección vertical (Fig. 5), en la que puede darse la muerte del feto en cualquier momento de gestación (García Bocanegra y Zafra, 2019). En el primer tercio de gestación (menos de 60 días), el feto no ha desarrollado su sistema inmune y se produce un aborto temprano o una reabsorción fetal, teniendo como consecuencia una repetición del celo en las hembras (Scott, 2014). En el segundo tercio (entre 60 y 85 días), podrán producirse abortos, mortinatos que presenten malformaciones congénitas o el nacimiento de animales prematuros que mostrarán clínica (Nettleton et al., 1992; Scott, 2014). En función de si el animal ha desarrollado o no su sistema inmunitario, se convertirá en un animal enfermo inmunocompetente, que puede presentar un estado de viremia transitoria y/o sintomatología o un animal inmunotolerante con condición de persistentemente infectado y viremia continuada (Scott, 2014, García Bocanegra y Zafra, 2019). En el último tercio (más de 85 días), el feto es inmunocompetente y se produce un descenso significativo en la aparición de sintomatología clínica aunque no se evita el nacimiento de animales débiles e infectados (Oguzoglu, 2012).



**Figura 5.** Desarrollo de la infección vertical y la respuesta inmune en corderos expuestos a BDV según el tercio de gestación en el que ha ocurrido la infección. Fuente: elaboración propia basada en Nettleton et al., 1992.

### Lesiones macroscópicas

La infección del BDV desencadena defectos congénitos en los corderos a nivel del vellón (vellón peludo o *hairy shaker*) producido por una hipertriosis congénita (Nettleton et al., 1992). El sistema músculoesquelético presenta alteraciones como la artrogriposis, braquignatia o prognatia y anomalías posturales (García Bocanegra y Zafra, 2019). Los defectos propios del sistema nervioso ocurren cuando la infección fetal se da en las fases finales de la organogénesis del SNC y del desarrollo del sistema inmunitario (Pérez et al., 2013). Se producen lesiones como la hipoplasia cerebelar, hidranencefalia, porencefalia, hipomielinogénesis y en menor medida hidrocefalia y microcefalia (Fig. 6) (Zachary, 2017; Pérez et al., 2017). Cabe destacar la importancia de la hipertriosis congénita, signo característico de la presencia de la enfermedad (Fig. 6) (Nettleton et al., 1992; Løken, 1995). La hipertriosis congénita, o crecimiento excesivo de pelo, puede producirse por dos causas principales. La primera es debido a una hipertermia en las hembras preñadas que viven en zonas de alta temperatura ambiental (Pugh, 2002). Esta anomalía del vellón sólo se observa en las razas de lana fina y media (de pelo liso) (Pugh, 2002). La infección fetal antes de los 80 días de gestación da lugar a una fase inicial de retraso del crecimiento folicular, seguida de un período prolongado de crecimiento rápido de los folículos primarios (Oguzoglu, 2012; Zachary, 2017). La alteración del ritmo de crecimiento de los folículos da lugar a la producción de pelos primarios más grandes y al aspecto clínico del vellón "peludo".

Desde el punto de vista microscópico, los folículos primarios y los pelos están agrandados, y el número de folículos secundarios y fibras de lana está reducido (Zachary, 2017)



**Figura 6.** 1) Cordero con vellón peludo o hipertrichosis y afectación nerviosa 2) Hidranencefalia en un cordero abortado (Imágenes tomadas de Oguzoglu et al., 2012)

#### 4.1.1.6 BVD

La Diarrea Vírica Bovina o BVDV es una enfermedad infectocontagiosa que afecta a rumiantes domésticos y silvestres, en especial al ganado vacuno (Baker, 1995; Pedrera et al., 2007). Se caracteriza por presentar una amplia variedad de formas clínicas y pronósticos que dependen de factores relacionados con el agente etiológico, el hospedador y el ambiente (Sandvik, 2005). El BVDV es un Pestivirus que posee una gran variabilidad de cepas, que se clasifican de manera general en dos genotipos (BVDV-1, BVDV-2) y dos biotipos (citopático y no citopático) (Pedrera et al, 2007). Posee una distribución mundial, que oscila entre el 40 y 70% de incidencia en el ganado vacuno. El genotipo BVDV-1 es el más relevante en nuestro país y posee la mayor tasa de distribución. Generalmente causa síntomas clínicos leves, pero si afecta a hembras gestantes producirá la infección en el feto que desembocará en abortos, mortinatos y malformaciones congénitas (Pedrera et al., 2007). El genotipo BVDV-2 tiene una distribución circunscrita a Norteamérica, incluyendo Estados Unidos y Canadá (Sandvik, 2005; Pedrera et al, 2007).

En un estudio experimental (Nettleton et al, 1992) realizado a ovejas persistentemente infectadas (PI) inoculadas con el BVDV (genotipo BVDV-1) se observó que de madres infectadas a los 50-60 días de gestación se obtenían fetos y corderos neonatos que mostraban signos severos de enfermedad, demostrando la transmisión cruzada de los Pestivirus y su capacidad para establecer viremias persistentes en los hospedadores (Nettleton et al, 1992). Un estudio realizado por Evans, Hemmatzadeh y Cockcroft en 2017, inoculando el genotipo BVDV-2 en ovejas preñadas, demostró la transmisión transplacentaria del virus a los fetos de manera muy eficiente y dio lugar a mortalidad fetal y perinatales y a la producción de corderos

persistentemente virémicos (Evans, Hemmatzadeh y Cockcroft, 2017). Sin embargo, se observaron malformaciones cerebrales congénitas, lo que quizá refleje las propiedades patógenas específicas de la cepa (Evans, Hemmatzadeh y Cockcroft, 2017).

### Lesiones macroscópicas

Las lesiones macroscópicas producidas por el BVDV dependen fundamentalmente de la edad a la que el animal es expuesto a la infección (Scherer et al., 2001). Los animales infectados principalmente durante el segundo tercio de gestación desarrollarán lesiones circunscritas al SNC de menor o mayor gravedad (Tabla 1) (Scherer et al., 2001). Se pueden encontrar además alteraciones del sistema ocular como cataratas o microftalmia, y afectación del sistema musculoesquelético y tegumentario como hipotricosis y alteraciones del vellón (Baker, 1995). Si el animal desarrolla la enfermedad de las mucosas tras el nacimiento, se observarán lesiones en todos los sistemas (García Bocanegra y Zafra., 2019). Las alteraciones macroscópicas en esta forma de presentación incluyen la erosión, la ulceración y la hemorragia de las mucosas de las cavidades oral y nasal y de la faringe, el esófago y el intestino delgado (Agerholm et al., 2015).

Lesión	Definición	BDV	BVDV
Microencefalia	Reducción del tamaño del cerebro		X
Hidranencefalia	Pérdida severa de masa cerebral sustituida por fluido	X	X
Porencefalia	Cavidades quísticas llenas de líquido en el tejido cerebral	X	X
Hipoplasia cerebelar	Reducción del tamaño del cerebelo	X	X
Displasia cerebelar	Desarrollo anormal del tejido cerebelar	X	
Hipomielogénesis	Fallo en el desarrollo de las vainas mielínicas	X	X
Hidrocefalia	Dilatación de los ventrículos laterales por líquido cefalorraquídeo	X	X
Artrogriposis	Contracción articular de las extremidades	X	
Braquignatia inf.	Defecto en el crecimiento que produce un acortamiento mandibular	X	X
Hipertrichosis congénita	Alteración del ritmo de crecimiento del pelo, siendo excesivo	X	
Hipotricosis/alopecia congénita	Alteración del ritmo de crecimiento del pelo, siendo insuficiente o inexistente		X

**Tabla 1.** Definición y asociación entre las lesiones macroscópicas más comunes causadas por BDV y BVDV. Fuente: Agerholm et al., 2015; Zachary, 2017; García Bocanegra y Zafra., 2019.

#### 4.1.2 Orthobunyavirus

##### 4.1.2.1 Etiología, epidemiología e impacto

La familia *Peribunyaviridae* comprende un total de 5 géneros de virus ARN (Calisher, 2008). Su estructura es esférica o pleomórfica con envoltura, de 80 a 110 nm de diámetro, con tres segmentos del genoma (S, M y L) de polaridad negativa (Elliott, 2014; OIE, 2019). La principal

diferencia entre ellos es su mecanismo de transmisión (Elliott, 2014). Los géneros que se transmiten a través de artrópodos hematófagos son *Orthobunyavirus*, *Nairovirus* y *Phlebovirus* (Calisher, 2008). Dicha vía de transmisión los clasifica dentro la familia *Arboviridae*, formada por virus que se replican y son transmitidos por artrópodos hematófagos que infectan animales vertebrados (Elliott, 2014). A pesar de poseer características estructurales similares, las propiedades biológicas y las repercusiones clínicas que producen los *Orthobunyavirus* permiten clasificarlos como un género independiente (Calisher, 2008). Este género contiene varios serogrupos, entre los que se incluyen: Bunyamwera, que comprende el virus de Cache Valley (CVV); Simbu, del que forman parte los virus de Schmallenberg (SBV), Akabane (AKAV) y Aino (AV) y por último, California, que incluye el virus de La Crosse (LACV) entre otros. Tienen tropismo por los tejidos fetales y las células del SNC (Chung et al., 1990; Varela et al., 2013; Peperkamp et al., 2015; Warrilow, 2017). Causan trastornos reproductivos que incluyen abortos, mortinatos y malformaciones congénitas en los rumiantes domésticos, lo que supone considerables pérdidas económicas para la industria ganadera. Dado que los signos clínicos son tan similares, el diagnóstico de confirmación requiere la detección e identificación viral para diferenciar la infección (Doceul et al., 2013; Varela et al., 2013; Agerholm et al., 2015; De Regge, 2017; Collins et al., 2019; OIE, 2019)

#### 4.1.2.2 Transmisión

La transmisión se produce de manera horizontal, a través de la picadura de un artrópodo hematófago (Warrilow, 2017). Los principales vectores implicados son insectos dípteros nematóceros (Doceul et al., 2013). Destacan como vectores del serogrupo Simbu los mosquitos del género *Culicoides* aunque también se incluyen mosquitos del género *Aedes* y *Culex* y varias especies de garrapatas (Doceul et al., 2013; De Regge, 2017). Se ha relatado la transmisión a través de otras familias de mosquitos, como los flebotomos y los tisanópteros, insectos dípteros neópteros (Doceul et al., 2013). Las hembras adquieren el virus al alimentarse de la sangre de un huésped vertebrado virémico (De Regge, 2017). El virus se replica dentro del mosquito trasladándose a las glándulas salivares, a través de las cuales se realizará la transmisión de la infección a un nuevo huésped en el siguiente momento de alimentación (Mellor, Boorman y Baylis, 2000; De Regge, 2017). Tras entrar en contacto con la sangre del hospedador, una hembra en gestación, la infección puede transmitirse de manera transplacentaria al feto en desarrollo (Warrilow, 2017). La replicación del virus en del feto es lo que dará lugar a la aparición de defectos congénitos (De Regge, 2017).

La persistencia del virus en una región geográfica depende de la existencia de una estrecha relación entre vectores y hospedadores virémicos y susceptibles (Parsonson y McPhee, 1985). Las diferencias en la estacionalidad de los Culicoides influyen de manera determinante en la epidemiología de los virus pertenecientes al grupo Simbu (De Regge, 2017). Las tasas de infección son más altas en los meses cálidos y húmedos del verano, con mayor abundancia de vectores. La ausencia puntual de estos en los meses fríos da lugar a un patrón estacional de transmisión (De Regge, 2017).

#### *4.1.2.3 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control*

**Diagnóstico directo:** se utilizan en animales virémicos que presentan procesos agudos y muestras de fetos o neonatos que muestran signos (Wernike y Hoffmann, 2017). Las muestras de elección son sangre, placenta, líquido amniótico y tejido nervioso de muestras fetales (OIE, 2019). Las técnicas de elección son la RT-PCR y el aislamiento del virus en líneas celulares de otras especies (Wernike y Hoffmann, 2017; OIE, 2019). El aislamiento vírico es la técnica por excelencia para diferenciar las enfermedades teratogénicas pertenecientes al mismo grupo, ya que producen lesiones en neonatos con una gran similitud en características y forma de presentación (Wernike y Hoffmann, 2017).

**Diagnóstico indirecto:** Las técnicas indirectas o serológicas son de gran importancia debido a los cortos periodos de viremia (Doceul et al., 2013). Son fundamentales para establecer evaluaciones sanitarias de las explotaciones y programas de vigilancia (García Bocanegra y Zafra, 2019). Las muestras de elección son sueros pareados de hembras abortadas en los días 1 y 30. Las técnicas de elección son la inmunofluorescencia directa (IFI), el análisis inmunoenzimático (ELISA) y el test de seroneutralización vírica (TSV), que es la prueba de referencia en la confirmación de un caso positivo (OIE, 2019). La combinación de RT-PCR en muestras de tronco cerebral con pruebas de anticuerpos específicos en los fluidos fetales maximiza la proporción de casos confirmados de diagnóstico en corderos con malformaciones (Lievaart-Peterson et al., 2015; De Regge, 2017)

**Profilaxis:** El tratamiento principal se basa en paliar los síntomas como la pirexia y la deshidratación (Doceul et al., 2013). La prevención de la enfermedad se basa principalmente en conseguir una inmunidad de rebaño frente al virus y establecer medidas que reduzcan la exposición a vectores en las explotaciones (De Regge., 2017). La inmunidad puede adquirirse de manera natural o mediante inmunización activa o vacunación. (García Bocanegra y Zafra., 2019).

La inmunidad natural ideal es aquella adquirida por hembras jóvenes no gestantes o recién nacidas, expuestas al virus antes de la temporada reproductiva (Doceul et al., 2013). La vacunación ofrece un mayor número de ventajas, como la seguridad y la disminución en la aparición de síntomas clínicos (García Bocanegra y Zafra, 2019). Se trata de la medida de control vectorial más efectiva en combinación con otras medidas de profilaxis sanitaria, siendo fundamentales aquellas que frenen la entrada de vectores. El diagnóstico epidemiológico es fundamental para comprender la diseminación e impacto del virus en una zona geográfica (De Regge, 2017). Se basa en determinar la presencia de vectores competentes en la zona, realizar un estudio de factores predisponentes y analizar el historial de movimientos entre explotaciones (Lievaart-Peterson et al., 2015; De Regge, 2017; García Bocanegra y Zafra, 2019; Collins et al., 2019). Algunas medidas son la aplicación de medidas generales de limpieza, desinfección y aplicación de larvicidas y adulticidas; el uso tópico de piretroides en hembras gestantes; colocación de mosquiteras y trampas en las instalaciones y eliminación de áreas potenciales de cría de *Culicoides* como aguas estancadas y acumulación de materia orgánica (De Regge et al., 2017, Collins et al., 2019; OIE, 2019). Frente al AKAV y el AINOV, la clave es el control basado: en la vacunación, medidas de reducción de vectores y el diagnóstico laboratorial (Tsuda et al., 2004 Lee et al., 2015)

#### *4.1.2.3 Serogrupo Simbu: Enfermedad de Schmallenberg*

La enfermedad de Schmallenberg es una enfermedad emergente producida por el virus de Schmallenberg (VSB) y transmitida por dípteros hematófagos del género *Culicoides* (Beer, Conraths y van der Poel, 2013). Afecta a rumiantes domésticos, silvestres y origina procesos inespecíficos transitorios, alteraciones reproductivas en hembras gestantes y malformaciones congénitas en fetos y neonatos (Beer, Conraths y van der Poel, 2013; García Bocanegra y Zafra, 2019; Jiménez-Ruiz et al., 2019).

#### *Etiología, origen, epidemiología e impacto*

El SBV está producida por un virus ARN perteneciente al género *Orthobunyavirus* (Collins et al., 2019). Forma parte del serogrupo Simbu, que incluye a otros como el AKAV y el AINOV, con los que está íntimamente relacionado (Willow, 2017). Debido a su estatus de Arbovirus, su transmisión en vertebrados se produce a través de la picadura de mosquitos infectados que replican el virus, especialmente los pertenecientes al género *Culicoides* (De Regge, 2017).

La situación epidemiológica del virus ha sufrido variaciones desde su hallazgo en la ciudad de Schmallemburg, Alemania, en octubre de 2011 (Beer, Conraths y van der Poel, 2013). El primer reporte de la enfermedad sucedió debido a una bajada de la producción lechera en vacas, que también mostraban signos de pirexia y diarrea (Collins et al., 2019). Las muestras de plasma obtenidas de animales con sintomatología confirmaron el diagnóstico (De Regge, 2017). El impacto en ganado ovino y caprino comenzó a vislumbrarse poco después, al observarse corderos con malformaciones congénitas durante las parideras de finales de noviembre de 2011 en los Países Bajos (Lievaart-Peterson et al., 2015). La toma de muestras de animales afectados confirmó la presencia de SBV en ganado ovino en Europa (van den Brom et al., 2012; Lievaart-Peterson et al., 2015). La infección se extendió rápidamente por Europa, reportándose casos de malformaciones congénitas en ovinos y bovinos en el invierno y la primavera de 2011- 2012 y 2012-2013 (De Regge, 2017; Collins et al., 2019). La presencia de la enfermedad se confirmó en un total de 29 países europeos en un lapso temporal de 2 años. Destaca un mayor porcentaje de casos en países de Europa del Este (EFSA, 2012; Lievaart-Peterson et al., 2015). Hasta el momento de la aparición del SBV en Europa, el serogrupo Simbu se encontraba únicamente distribuido de manera enzoótica en Asia, África y Oceanía (König et al., 2019). Los parientes más cercanos al SBV son los virus Sathuperi, Douglas, Shamonda, Akabane, Aino, Peaton o Sango, que, hasta la fecha, no se han identificado en Europa (Doceul et al., 2013). El origen del SBV es desconocido y la principal hipótesis al respecto es que se trata de una importación accidental (Doceul et al., 2013; Collins et al., 2019). El hallazgo del primer brote de SBV en España, en la provincia de Córdoba (Andalucía), planteó el desarrollo de un estudio de su evolución (Jiménez-Ruiz et al., 2019). En el año posterior se constataron nuevos brotes en otras zonas del país, la extensión del primer brote a lo largo de toda la región afectada y la exposición al SBV en especies de rumiantes silvestres en diferentes regiones, incluida la zona de estudio (Jiménez-Ruiz et al., 2019; Jiménez-Ruiz et al., 2021). Según los estudios de campo, el impacto de las infecciones por el SBV es mayor en el ganado ovino que en el bovino (EFSA, 2012; Dominguez et al., 2014; König et al., 2019). Tras el aislamiento de SBV, se constató la presentación de malformaciones típicas en más del doble de corderos que terneros (Dominguez et al., 2014). En ovejas gestantes se alcanzaron tasas de abortos y defectos teratogénicos elevadas, frente a la ausencia de aparición de estos en granjas de ganado vacuno (Dominguez et al., 2014).

### Patogenia

Al tratarse de una enfermedad de aparición reciente, la patogénesis no ha sido definida de manera clara y los resultados obtenidos al respecto son experimentales (Collins et al., 2019).

Cuando un bovino u ovino adulto se infecta a través de un vector, puede desarrollar viremia y una posterior inmunidad protectora de larga duración (Elliott, 2014; Rodríguez-Prieto et al, 2014). Sin embargo, si una hembra gestante seronegativa al SBV desarrolla viremia en una fase crítica de la gestación, se producirá la aparición de malformaciones congénitas. Esto es debido a la capacidad de transmisión transplacentaria del virus (Hoffmann et al, 2012). El periodo crítico de gestación en el que el feto es susceptible a desarrollar defectos teratogénicos y la capacidad transplacentaria del virus todavía no se ha determinado con seguridad (König et al., 2019). Las investigaciones apuntan a una similitud con las fases críticas de otros virus Simbu, como el AKAV (Hoffmann et al., 2012). Las líneas de investigación al respecto de los efectos según la etapa de gestación se basan en la analogía con otros Orthobunyavirus, como el virus del Cache Valley o el virus de la enfermedad de Akabane (Parsonson et al., 1985; Chung et al., 1990; Lievaart-Peterson et al., 2012). La infección durante el primer mes de gestación puede producir la muerte embrionaria desencadenando una reabsorción o aborto y la consecuente repetición del celo (Lievaart-Peterson et al., 2015). Si se da entre el día 25 y 50 de gestación, se pueden encontrar fallos graves en el desarrollo neuromuscular del feto (Chung et al., 1990; Lievaart-Peterson et al., 2012). Tras el día 50, no se observan malformaciones, pero si la presencia de polioencefalomielitis en etapas posteriores (Chung et al., 1990; Lievaart-Peterson et al., 2012). Ovejas gestantes infectadas con el virus Akabane eran susceptibles a la infección vertical tras el día 30 de gestación (Parsonson et al., 1985). En 2019 se realizó un estudio por König et al. en ganado vacuno que determinaba el punto crítico de infección fetal y la transmisión del virus en las primeras fases de infección. Los resultados obtenidos determinaron que la infección transplacentaria en ganado vacuno es muy baja y heterogénea en comparación con la transmisión en ovinos. Además, se demostró la existencia de grandes variaciones entre individuos y distribución geográfica (König et al., 2019)

### Clínica

Existen dos formas principales de presentación clínica. En rumiantes adultos, incluidos los bovinos, la infección es asintomática o se observa un cuadro leve e inespecífico, con la aparición de fiebre, diarrea y disminución de los valores productivos (Hoffmann et al., 2012). En hembras en periodo crítico de gestación se puede inducir el aborto, la muerte fetal, el parto prematuro o el nacimiento de recién nacidos con malformaciones graves (Doceul et al, 2013; König et al, 2019). En ganado ovino se reportaron pocos casos con presencia de clínica en animales adultos, aunque se observó la disminución de la fertilidad y repetición de celo además de los signos típicos (Lievaart-Peterson et al., 2015; Luttikholt et al., 2014). En lo referido a corderos recién

nacidos, los signos observados incluyen debilidad, dificultad para mantenerse en pie y mamar, visión deficiente y signos neurológicos (Lievaart-Peterson et al., 2012). Algunos de los signos nerviosos observados son ataxia, tetania, paresia, movimientos natatorios y *circling* (Lievaart-Peterson et al., 2012). A nivel musculoesquelético, se observó la presencia de hipoplasia muscular de extremidades anteriores y posteriores con o sin malformación esquelética (Luttikholt et al., 2014). Se notificaron corderos o cabritos normales o malformados nacidos de una misma gestación, y ambos sexos estaban afectados (Lievaart-Peterson et al., 2012). En el caso de las lesiones observadas en corderos mortinatos o prematuros muertos a las horas del nacimiento, se encontraron lesiones que varían en extensión y gravedad (Lievaart-Peterson et al., 2012). Se incluyen artrogriposis, tortícolis, escoliosis y cifosis, cráneo aplanado con braquignatia inferior y porencefalia, hidranencefalia y displasia de leve a marcada del cerebelo, el tronco cerebral y la médula espinal. (Fig. 7, Lievaart- Peterson et al., 2012; van den Brom et al., 2012)

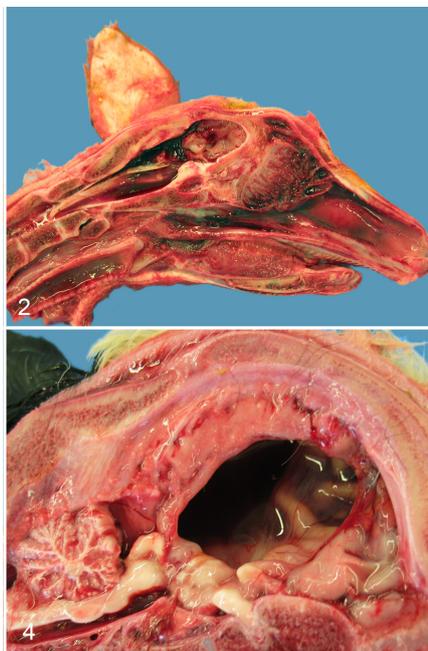


**Figura 7.** Signos clínicos observables en corderos infectados con SBV. Corderos mortinatos (a-c) que presentan alteraciones congénitas como tortícolis (b), escoliosis, cifosis y braquignatia inferior (c). d) Cordero neonato con presencia de artrogriposis bilateral posterior. Fuente : Lievaart-Peterson et al., 2015

### Lesiones macroscópicas

Las malformaciones observadas afectan principalmente al sistema nervioso central y/o esquelético-muscular y causan el síndrome de artrogriposis-hidranencefalia (AHS) (Peperkamp et al., 2014). Incluye lesiones en fetos y neonatos como la artrogriposis, cifosis, lordosis, tortícolis, escoliosis, braquigna, hipoplasia de leve a grave del sistema nervioso central, porencefalia, médulas espinales estrechas o poliomiелitis (Lievaart-Peterson et al., 2015;

Peperkamp et al., 2014, van den Brom et al., 2012, König et al, 2019). En un estudio realizado por Peperkamp et al. (2014) en los Países Bajos a finales de 2011 y principios de 2012, se incluyeron casos de corderos y terneros que presentaban malformaciones congénitas compatibles con el síndrome de artrogriposis e hidranencefalia. Los casos procedían de explotaciones de diferentes localizaciones del país. La mayoría de los animales remitidos fueron abortados a final de gestación, nacieron muertos (mortinatos) y aquellos que nacieron vivos fueron eutanasiados al poco tiempo de nacer. Se realizó un estudio macroscópico y microscópico completo, con especial atención a órganos del SNC, del sistema musculoesquelético y la placenta. Los corderos mostraron mayor porcentaje de animales afectados y gravedad lesional. Los hallazgos más representativos en orden de número de animales afectados fueron: displasia cerebelar en combinación con defectos cerebrales, artrogriposis múltiple congénita en diversos grados con hipoplasia grave de los músculos de las extremidades afectadas, malformaciones en la columna vertebral (como tortícolis, escoliosis y cifosis) principalmente en la región torácica, disminución del tamaño de la médula oblongada y la médula espinal, defectos en el cerebro como displasia, microencefalia, porencefalia, hidrocefalia, lisencefalia e hidranencefalia, bóveda craneal reducida por huesos frontales, parietales y occipitales engrosados y en último lugar braquignatia inferior e hipoplasia de los músculos masticatorios (Fig. 8). No se detectaron malformaciones macroscópicas en otros aparatos.



**Figura 8.** 2) Infección producida por SBV en cordero mortinato. La sección sagital del cráneo muestra el cráneo engrosado, disminución del tamaño de la cavidad cerebral, microencefalia y braquignatia inferior. 4) Infección por SBV en ternero mortinato. La sección sagital del cráneo muestra hidrocefalia y la disminución del tamaño del cerebro y tronco cerebral. Fuente: Peperkamp et al. 2014.

Histológicamente, se observó de manera mayoritaria la presencia de lesiones crónicas residuales en la materia gris como rarefacción y cavitación (Lievaart et al., 2015). En la materia blanca se vislumbró degeneración, necrosis y pérdida neuronal (Lievaart- Peterson et al., 2015). Las lesiones cerebrales microscópicas en los terneros coincidían con las de los corderos, pero eran menos graves (Lievaart-Peterson et al., 2015). En la médula espinal también se encontraba pérdida neuronal en los cuernos ventrales compatibles con la presencia de artrogriposis y deformaciones de la columna vertebral. Con la utilización de la detección inmunohistoquímica de antígenos localizada las neuronas de la materia gris del cerebro y la médula espinal, surgió la hipótesis de la afectación primaria del tejido nervioso central, siendo la hipoplasia muscular secundaria al daño neuronal (Varela et al., 2013). Las masas musculares estaban formadas principalmente por tejido fibroso y adiposo (Peperkamp et al., 2014; Lievaart- Peterson et al., 2015). En corderos probablemente infectados durante las últimas fases de la gestación se hallaron signos de encefalomiелitis, meningoencefalomiелitis linfocítica, nódulos gliales principalmente en el mesencéfalo y el hipocampo (Herder et al., 2012). Otro estudio demostró el tropismo y replicación del SBV en las células mitóticas que componían el tejido del SNC, causando malacia cerebral y vacuolización de la corteza cerebral (Varela et al., 2013). El antígeno del SBV está asociado a la presencia de células inflamatorias, además de la susceptibilidad de afectación de diferentes regiones del cerebro y del sistema nervioso central (Herder et al., 2013) Sin embargo, la presencia de malformaciones se observó en animales con y sin inflamación en el tejido nervioso (Herder et al., 2013).

#### *4.1.2.4 Serogrupo Simbu: Enfermedad de Akabane y enfermedad de Aino*

Los virus AKAV y AINOV, pertenecientes al serogrupo Simbu del género Orthobunyavirus son transmitidos por artrópodos hematófagos, característica que los incluye dentro de los denominados Arbovirus (Hartley et al, 1977; Konno, Moriwaki y Nakagawa, 1982; Tsuda et al, 2004; De Regge, 2017). Sus principales vectores son los mosquitos del género *Culicoides*, diferenciados por la zona geográfica en la que se distribuyen. En particular se encuentran *Culicoides brevitarsis* en Australia, *C. oxystoma* en Japón y *C. imicola* en Israel (Agerholm et al, 2015; De Regge, 2017). Su aparición y propagación se relaciona con la localización geográfica de su vector y su transmisión horizontal (Kirkland et. al, 1988; Mellor, Boorman y Baylis, 2000). Sus principales hospedadores son los rumiantes, aunque se han detectado anticuerpos en otras especies domésticas y animales salvajes del continente africano (Mellor, Boorman y Baylis, 2000). AKAV y AINOV tienen especial impacto en el ganado bovino y son especialmente susceptibles las hembras en período crítico de gestación (Hartley et al., 1977; Konno, Moriwaki

y Nakagawa, 1982; De Regge et al., 2017). Se caracterizan por producir una infección inaparente en adultos y daño fetal, con la aparición de abortos, mortinatos y malformaciones congénitas. La patogenicidad de la enfermedad está directamente relacionada con la edad gestacional en la que se ha producido la infección, al igual que la naturaleza y la gravedad de las lesiones (Hartley et al., 1977; Kirkland et al., 1988). Se caracterizan por mostrar tropismo por las células inmaduras del SNC y del músculo esquelético, que darán lugar a como artrogriposis, hidranencefalia, porencefalia, microencefalia, hidrocefalia o encefalomiелitis (Konno, Moriwaki y Nakagawa, 1982; Kirkland et al., 1988; Charles, 1994; Agerholm et al., 2015). Se trata de virus ampliamente distribuidos en el continente asiático, siendo la causa principal de anomalías congénitas en ganado bovino en Asia (Charles, 1994; De Regge, 2017). El virus de AINOV está relacionado con el AKAV, ya que posee una gran similitud en la aparición de lesiones y está transmitido por los mismos vectores. Sin embargo, es antigénica y biológicamente distinto, lo que resulta la clave de su diagnóstico (Coverdale, Cybinski y St George, 1978; Agerholm et al., 2015).

#### 4.1.3 Oribivirus

##### 4.1.3.1 Lengua azul

El virus de la lengua azul o Blue tongue virus (BTV) del género Orbivirus, pertenece a la familia *Reoviridae* (García Bocanegra y Zafra, 2019). Se trata de una patología poco contagiosa pero que produce morbilidades de hasta el 100% en ganado ovino, siendo la especie más susceptible (Wilson y Mellor, 2009). Su relevancia en esta memoria se debe a su manifestación clínica reproductiva, produciendo abortos, mortinatos y malformaciones congénitas, y a su presencia endémica en España y Europa (García Bocanegra y Zafra, 2019). El resto de las especies ruminantes y los camélidos son un reservorio potencial en el mantenimiento y dispersión del virus, especialmente el ganado bovino, que presenta viremias muy largas (Kyriakis et al., 2015; García Bocanegra y Zafra, 2019). La distribución global del BTV en zonas templadas y subtropicales coincide con la presencia de dípteros hematófagos del género *Culicoides* (Wilson y Mellor, 2009). La circulación del virus es estacional y esta directamente asociada con el periodo de actividad del vector. En España, el periodo de mayor riesgo comprende finales de verano a principios de invierno (García Bocanegra y Zafra, 2019) La presencia de los distintos serotipos del BTV está determinada por las especies *Culicoides* presentes en esa región (Wilson y Mellor, 2009). En Europa se encuentran en circulación 6 serotipos del BTV (1, 2, 3, 4, 8 y 16) (Kyriakis et al., 2015). En España se han detectado BTV-1, 4 y 8, declarándose muchos brotes en la última década (García Bocanegra y Zafra, 2019). El serotipo BTV-8 posee capacidad transplacentaria y

es el principal responsable de la aparición de malformaciones congénitas (Agerholm et al., 2015). Las lesiones observadas en fetos abortados o mortinatos asociadas a infecciones fetales producidas por BTV-8 en fases tempranas de la gestación, consisten principalmente en la aparición de hidranencefalia, acompañada de abombamiento craneal en algunos casos (Agerholm et al., 2015). La porencefalia se observa con menor frecuencia (MacLachlan et al., 2000). Ambas lesiones pueden ir acompañadas de hipoplasia cerebelosa, cuya gravedad varía desde una leve hasta la ausencia casi total de cerebelo (MacLachlan et al., 2000; Agerholm et al., 2015;) El estudio histopatológico revela la afectación del virus a las células precursoras neuronales y gliales del cerebro (MacLachlan et al., 2000). Los fetos infectados en fases posteriores de la gestación muestran encefalitis pero no malformaciones cerebrales (MacLachlan et al., 2000; Agerlhom et al., 2015).

## 4.2 CASO CLÍNICO

### 4.2.1 Anamnesis

Se remiten 2 corderos al Servicio Clínico de Rumiantes (SCRUM) del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, procedentes de una explotación situada en Aladrén (Zaragoza). Se trata de una explotación de 1100 animales de raza Rasa aragonesa que sigue un manejo semi-intensivo, estabula a las ovejas al final de la gestación y salen a pasto inmediatamente después del parto. En la última parición, se reportan 20 partos simples en los que 8 corderos presentan sintomatología nerviosa al nacimiento, con temblores e incoordinación de movimientos. Vista la sintomatología comentada, los veterinarios pautan la administración de correctores minerales con cobre. Una semana después de la aplicación de las medidas recomendadas, el porcentaje de animales afectados asciende al 31% del total de nacidos. Todos los animales afectados mueren. Posteriormente, otros 12 corderos nacen afectados y siguen la misma evolución. Además, el aborto de 6 hembras gestantes fue reportado.

### 4.2.2 Estudios in vivo

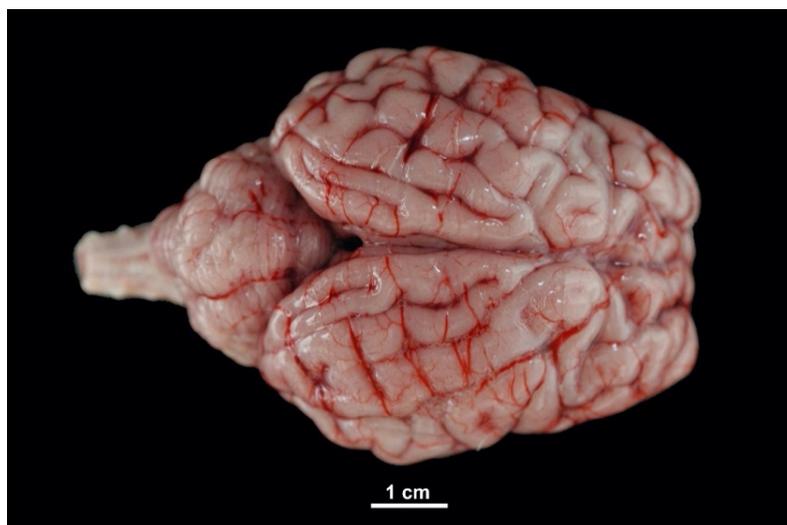
En la exploración clínica, lo más llamativo fue la incapacidad de ponerse en pie de los animales y el temblor que aparecía cuando reaccionaban a un estímulo, denominado comúnmente temblor de intención, disminuyendo notablemente o desapareciendo cuando se encontraban solos. El resto de la exploración no reveló ningún hallazgo relevante y se concluyó que únicamente estaba afectado el sistema nervioso. La exploración neurológica mostró que la reacción a estímulos era positiva, mostrándose alerta y siendo dichos estímulos la causa aparente del inicio de los temblores. Se apreció una importante atrofia muscular y reacciones

posturales anormales. Con la realización de diferentes pruebas neurológicas, se pudo localizar el problema a nivel del sistema nervioso central, en concreto a nivel intracraneal y se sospechó de la afectación del cerebelo debido a los temblores de intención.

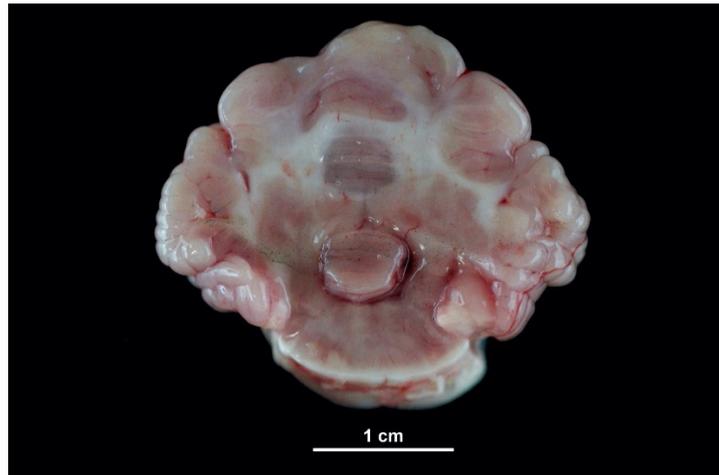
Los análisis hematológicos de ambos animales no mostraron hallazgos significativos. Se observó una ligera leucocitosis sin neutrofilia en ambos casos, que se interpretó sin relevancia. En las muestras enviadas a un laboratorio externo (EXOPOL), se obtuvo un resultado positivo (positividad del kit a partir del coeficiente de replicación (Cq) menor a 38) en pruebas moleculares de RT-PCR tanto para Pestivirus (Cq24) como para Border Disease (Cq26). Además, la serología resultó positiva a la presencia de antígenos de Border Disease mediante ELISA de captura con valores superiores a 2,25 (siendo positivo con valores superiores a 0,3).

#### 4.2.3 Examen postmortem

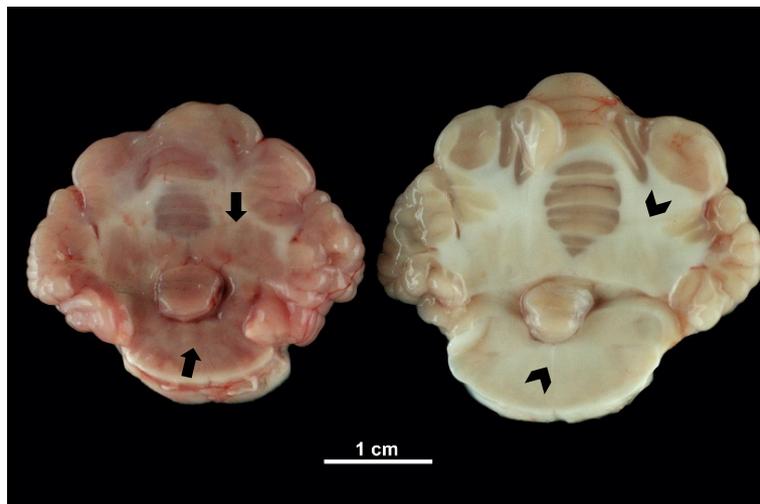
Se realizó la necropsia y el estudio macroscópico postmortem de uno de los animales. Los hallazgos más representativos se hallaron a nivel del sistema nervioso central (SNC) ya que el cerebelo mostraba una ligera hipoplasia (Fig. 9). Al realizar un corte transversal del encéfalo se observó una hipoplasia de la sustancia blanca y una pobre diferenciación entre la sustancia gris y blanca que se observaba en la sección del cerebro y, con mayor claridad, en el cerebelo (Fig. 10). En la Fig.11 podemos observar la comparación de las sustancias gris y blanca entre el caso estudiado en este TFG y un cordero sano de la misma edad. No se observaron alteraciones macroscópicas en la médula espinal de las regiones cervical, torácica y lumbar. Se observó de manera anecdótica la presencia de enteritis catarral, posiblemente asociada al cambio de alimentación y la postración, que dificultarían la correcta digestión.



**Figura 9.** Sistema nervioso central. Se observa ligera hipoplasia cerebelar.



**Figura 10.** Sección transversal de cerebello. Obsérvese la escasa formación de sustancia blanca en el interior, en comparación con la sustancia gris en el exterior.

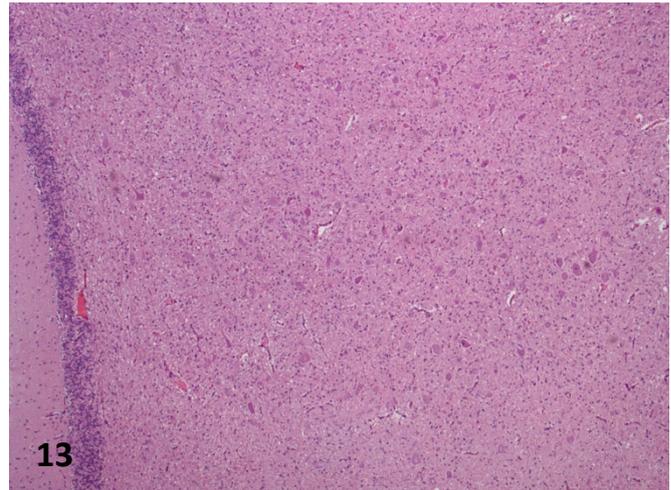
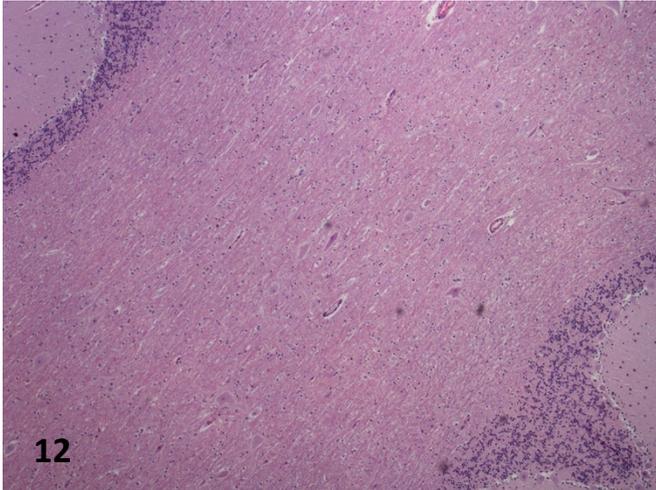


**Figura 11.** Comparativa de cortes transversales de cerebello. A la izquierda el caso objeto de estudio (afectado) y a la derecha un animal control. La sustancia blanca (flechas) se encuentra disminuida en el cerebello afectado, si se compara con el control (puntas de flecha).

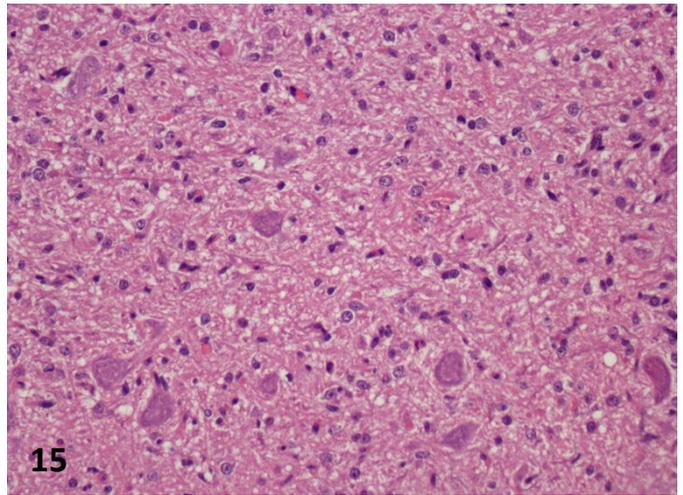
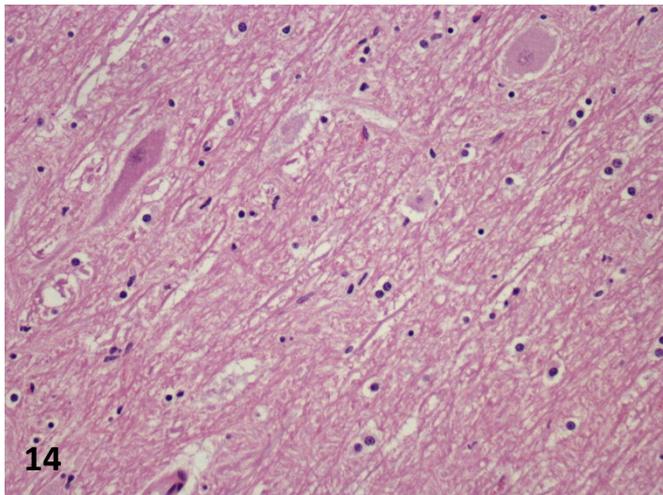
#### 4.2.4 Estudio histológico

El estudio histológico del cerebello reveló un aumento de la celularidad (pleocitosis) de la sustancia blanca acompañada de una hipomielogénesis, o falta total o parcial de formación de la mielina y consecuentemente, de sustancia blanca (Figs. 12 y 13) Esta lesión produce una pseudoconcentración celular: a pesar de observarse un aparente aumento de células, la realidad es una falta de formación de la sustancia blanca. Los axones neuronales presentaban engrosamiento, fragmentación (Figs. 15 y 16) y también se observaban escasos focos astrocíticos, de significación no aclarada. La astrocitosis es una proliferación de los astrocitos,

un tipo de respuesta celular de estas células frente a procesos inflamatorios o degenerativos en el sistema nervioso. Se realizó una preparación histológica proveniente de una muestra de bazo, en la que se observó hipoplasia de la pulpa blanca e histiocitosis de la pulpa roja, hallándose un aumento de macrófagos y folículos linfoides. En lo referido a la muestra obtenida de la piel, no se observaron alteraciones en la integridad de los folículos pilosos, tratándose de una imagen aparentemente normal.



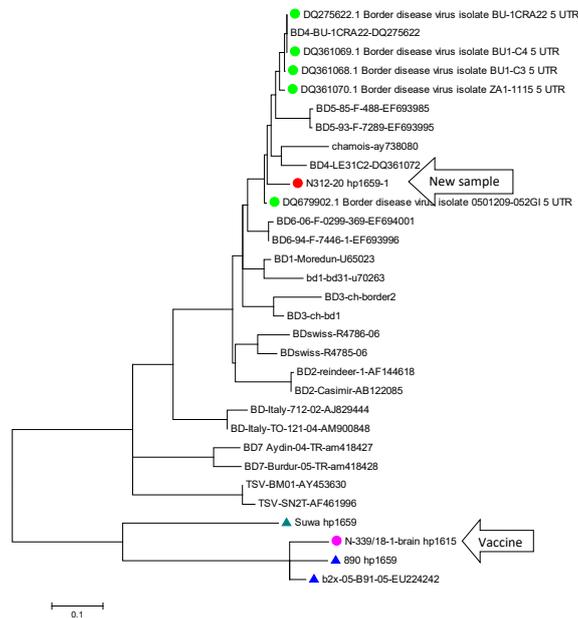
**Figura 12.** Cordero control, sustancia blanca cerebelar. Número escaso (normal) de células nerviosas entre las fibras de la sustancia blanca. HE x4. **Figura 13.** Cordero afectado por Border disease, sustancia blanca cerebelar. Se observa gran número de células (neuronas, astrocitos) y muy escasa sustancia blanca. HE x4



**Figura 14.** Cordero control, sustancia blanca cerebelar. Se observa abundancia de fibras de mielina y escasas células nerviosas. HE x20. **Figura 15.** Cordero afectado por Border disease, sustancia blanca cerebelar. Se observa gran número de células (neuronas, astrocitos) por la desaparición de las vainas de mielina. HE x20.

#### 4.2.5 Análisis filogenético

Se remitió muestras de encéfalo y cerebelo al *Institute of Virology and Immunology* de la Universidad de Bern (Suiza), donde se realizó un análisis RT-PCR complementario y un estudio filogenético de la muestra problema, cuyos resultados permitieron establecer algunas conclusiones. En primer lugar, el resultado de la RT-PCR resultó positivo a BDV, confirmando así los resultados obtenidos previamente en el laboratorio EXOPOL. Por otra parte, el análisis filogenético de la secuencia genómica hallada en la muestra se correspondió con el subgenotipo BDV-4, que es el subgenotipo circulante más común en el ganado ovino y rumiantes silvestres afectados por Pestivirus en España (Fig. 16; Valdazo-González et al., 2006; Jiménez-Ruiz et al., 2021). Este estudio filogenético confirmó la ausencia de otras cepas de Pestivirus en la muestra enviada. Para ello, se incluyó en el estudio el análisis de gran cantidad de cepas circulantes de BDV, incluyendo incluso la cepa de BVDV aislada de la vacuna comercial Overvac EC, frente al ectima contagioso. Dicha vacuna desencadenó en el año 2017 un brote de abortos y malformaciones en un rebaño ovino de alta prolificidad, debido a una contaminación por Pestivirus, aislándose una cepa no citopática del BVDV-2 (Fig. 16; Asín et al., 2020).



**Figura 16.** Estudio filogenético de la muestra detectada en este estudio (“New sample”) en comparación con otros muchos otros aislados de Border disease virus. Se indica la posición de una cepa de BVD, aislada en ganado ovino y que fue aislada contaminando una vacuna frente al ectima contagioso ovino (“Vaccine”). Fuente: Schweizer, 2021

## 5. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

---

Los Pestivirus y los Orthobunyavirus son dos géneros virales que causan importantes enfermedades en el ganado ovino, produciendo fundamentalmente malformaciones congénitas que muestran preferencia por el sistema nervioso central.

Estas enfermedades muestran una clínica inaparente o inespecífica en animales adultos, lo que dificulta el diagnóstico a nivel de campo. Además, la clínica y las lesiones en recién nacidos son similares, con lo que nunca se puede hacer un diagnóstico directo, precisando de un diagnóstico de laboratorio para conocer su etiología.

La aparición de efectos teratogénicos se encuentra directamente influenciada por la etapa gestacional en la que se produce exposición al virus, siendo las hembras gestantes seronegativas las más susceptibles a desarrollar dichos efectos.

En rumiantes, la hipoplasia cerebelar es la alteración más frecuente del sistema nervioso central, seguida por la hidranencefalia o porencefalia y, finalmente, la afectación del sistema músculo-esquelético.

La naturaleza mutagénica de los agentes víricos expuestos en este trabajo pone de manifiesto la necesidad de la investigación constante en estas infecciones.

Pestiviruses and Orthobunyaviruses are two viral genera that cause important diseases in sheep, mainly producing congenital malformations that show a preference for the central nervous system.

These diseases show an inapparent or non-specific clinical picture in adult animals, which makes diagnosis at field level difficult. In addition, the clinical features and lesions in newborns are similar, which means that a direct diagnosis can never be made, requiring laboratory diagnosis to determine the aetiology.

The occurrence of teratogenic effects is directly influenced by the gestational stage at which exposure to the virus occurs, with seronegative pregnant females being the most susceptible to develop such effects.

In ruminants, cerebellar hypoplasia is the most frequent alteration of the central nervous system, followed by hydranencephaly or porencephaly and, finally, involvement of the musculoskeletal system.

The mutagenic nature of the viral agents discussed in this paper highlights the need for ongoing research into these infections.

## 6. VALORACIÓN PERSONAL

---

Tras la realización de esta memoria, me gustaría agradecer en primer lugar a mis tutores, el Dr. Lluís Luján y deseo que la futura doctora Ana Rodríguez, su paciencia, calidad humana y una profesionalidad desbordante. En segundo lugar y no menos importante, agradecer el apoyo incondicional de mis hermanos, Jorge y Héctor y sobre todo de mi padre, Carlos. No podría haber llegado al final de esta carrera de obstáculos sin contar con mis queridas amigas de Veterinaria, gracias al destino por habernos juntado. Por último, dedicar la realización de este trabajo a la memoria de mi madre, con el deseo de que estuviese orgullosa de mi por llegar hasta aquí y a Óscar Escobedo, veterinario, albéitar, padre, amigo, mentor. Gracias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

Agerholm, J. S., Hewicker-Trautwein, M., Peperkamp, K. y Windsor, P. A. (2015). "Virus-induced congenital malformations in cattle". *Acta veterinaria Scandinavica*, 57(1), pp 54. doi:10.1186/s13028-015-0145-8

Arnal, M., Fernández-de-Luco, D., Riba, L., Maley, M., Gilray, J., Willoughby, K., Vilcek, S. y Nettleton, P. F. (2004). "A novel pestivirus associated with deaths in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*)". *The Journal of general virology*, 85(Pt 12), pp 3653–3657. doi:10.1099/vir.0.80235-0

Asín, J., Hilbe, M., de Miguel, R., Rodríguez-Largo, A., Lanau, A., Akerman, A., Stalder, H., Schweizer, M. y Luján, L. (2021). "An outbreak of abortions, stillbirths and malformations in a Spanish sheep flock associated with a bovine viral diarrhoea virus 2-contaminated orf vaccine". *Transboundary and emerging diseases*, 68(2), pp 233–239. doi:10.1111/tbed.13619

Baker J. C. (1995). "The clinical manifestations of bovine viral diarrhea infection". *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 11(3), pp 425–445. doi:10.1016/s0749-0720(15)30460-6

Basqueira, N. S., Ramos, J. S., Torres, F. D., Okuda, L. H., Hurley, D. J., Chase, C., Gomes, A., y Gomes, V. (2020). "An Assessment of Secondary Clinical Disease, Milk Production and Quality, and the Impact on Reproduction in Holstein Heifers and Cows from a Single Large Commercial Herd Persistently Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus Type 2". *Viruses*, 12(7), pp. 760. doi:10.3390/v12070760

Beer, M., Conraths, F. J. y van der Poel, W. H. (2013). "Schmallenberg virus--a novel orthobunyavirus emerging in Europe". *Epidemiology and infection*, 141(1), pp 1–8. doi:10.1017/S0950268812002245

Berriatua, E., Barandika, J., Aduriz, G., Atxaerandio, R., Garrido, J. y García-Pérez, A. L. (2004). "Age-specific seroprevalence of Border disease virus and presence of persistently infected sheep in Basque dairy-sheep flocks". *Veterinary Journal*, 168(3), pp 336–342. doi:10.1016/j.tvjl.2003.11.005

- Braun, U., Hilbe, M., Peterhans, E. y Schweizer, M. (2019). "Border disease in cattle". *Veterinary journal (London, England:1997)*, 246, pp 12–20. doi:10.1016/j.tvjl.2019.01.006
- Calisher, C.H. (2008). "Orthobunyaviruses". En: Mahy, B. y van Regenmortel, M. (Coord.) *Encyclopedia of Virology (Third Edition)*. Ámsterdam: Elsevier, pp 479–483. doi:10.1016/b978-012374410-4.00623-3
- Campbell, E., McConville, J., Clarke, J., Donaghy, A., Moyce, A., Byrne, A. W., Verner, S., Strain, S., McKeown, I. M., Borne, P. y Guelbenzu-Gonzalo, M. (2021). "Pestivirus apparent prevalence in sheep and goats in Northern Ireland: A serological survey". *The Veterinary record*, 188(1), e1. doi:10.1002/vetr.1
- Charles J. A. (1994). "Akabane virus". *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 10(3), pp. 525–546. doi:10.1016/s0749-0720(15)30537-5
- Chung, S. I., Livingston, C. W., Jr, Edwards, J. F., Crandell, R. W., Shope, R. E., Shelton, M. J. y Collisson, E. W. (1990). "Evidence that Cache Valley virus induces congenital malformations in sheep". *Veterinary microbiology*, 21(4), pp. 297–307. doi:10.1016/0378-1135(90)90001-c
- Clarke, G. L. y Osburn, B. I. (1978). "Transmissible congenital demyelinating encephalopathy of lambs". *Veterinary pathology*, 15(1), pp. 68–82. doi:10.1177/030098587801500109
- Collins, Á. B., Doherty, M. L., Barrett, D. J. y Mee, J. F. (2019). "Schmallenberg virus: a systematic international literature review (2011-2019) from an Irish perspective". *Irish veterinary journal*, 72, pp. 9. doi:10.1186/s13620-019-0147-3
- Collins, Á. B., Barrett, D., Doherty, M. L., Larska, M. y Mee, J. F. (2016). "Post-epidemic Schmallenberg virus circulation: parallel bovine serological and Culicoides virological surveillance studies in Ireland". *BMC Veterinary Research*, 12(1), pp. 234. doi:10.1186/s12917-016-0865-7
- Coverdale, O. R., Cybinski, D. H. y St George, T. D. (1978). "Congenital abnormalities in calves associated with Akabane virus and Aino virus". *Australian veterinary journal*, 54(3), pp. 151–152. doi:10.1111/j.1751-0813.1978.tb05538.x
- De Regge, N. (2017). "Akabane, Aino and Schmallenberg virus-where do we stand and what do we know about the role of domestic ruminant hosts and Culicoides vectors in virus transmission and overwintering?". *Current opinion in virology*, 27, pp. 15–30. doi:10.1016/j.coviro.2017.10.004
- Doceul, V., Lara, E., Sailleau, C., Belbis, G., Richardson, J., Bréard, E., Viarouge, C., Dominguez, M., Hendriks, P., Calavas, D., Desprat, A., Languille, J., Comtet, L., Pourquier, P., Eléouët, J. F., Delmas, B., Marianneau, P., Vitour, D. y Zientara, S. (2013). "Epidemiology, molecular virology and diagnostics of Schmallenberg virus, an emerging orthobunyavirus in Europe". *Veterinary research*, 44(1), pp. 31. doi:10.1186/1297-9716-44-31
- Dominguez, M., Gache, K., Touratier, A., Perrin, J. B., Fediaevsky, A., Collin, E., Bréard, E., Sailleau, C., Viarouge, C., Zanella, G., Zientara, S., Hendriks, P. y Calavas, D. (2014). Spread and impact of the Schmallenberg virus epidemic in France in 2012-2013. *BMC veterinary research*, 10, pp. 248. doi:10.1186/s12917-014-0248-x
- Dutra, F., Quintans, G. y Banchemo, G. (2007). "Lesions in the central nervous system associated with perinatal lamb mortality". *Australian veterinary journal*, 85(10), pp. 405–413. doi:10.1111/j.1751-0813.2007.00205.x

European Food Safety Authority (2012): "*Schmallenberg*" virus: analysis of the epidemiological data. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2012.EN-360> [Consultado 17-11-2021]

Elliott R. M. (2014). "Orthobunyaviruses: recent genetic and structural insights". *Nature reviews. Microbiology*, 12(10), pp. 673–685. doi:10.1038/nrmicro3332

Evans, C.A., Moffat, J.L., Hemmatzadeh, F. y Cockcroft, P.D. (2017). "The risk of transmission from sheep experimentally infected with BVDV-1c during the acute phase to BVDV naïve sheep". *Small Ruminant Research*, 153, pp. 5-8. doi:10.1016/j.smallrumres.2017.04.022

García Bocanegra, I. y Zafra Leva, R. (2019). *Enfermedades Infectocontagiosas en Rumiantes (1ª edición)*. Barcelona: Elsevier España.

Grooms, D., Givens, M.D., Sanderson, M.W., White, B.J., Grotelueschen, D.M., y Smith, D.R. (2009). "Integrated BVD control plans for beef operations". *The Bovine practitioner*, 43, pp. 106-116. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Integrated-BVD-control-plans-for-beef-operations.-Grooms-Givens/912ea5bf88ba7d6fa9b6b5d96e1e9d34bc706d67> [Consultado 17-11-2021]

Greiser-Wilke, I., Grummer, B., y Moennig, V. (2003). "Bovine viral diarrhoea eradication and control programmes in Europe". *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*, 31(2), pp. 113–118. doi:10.1016/s1045-1056(03)00025-3

Hansen, T. R., Smirnova, N. P., Webb, B. T., Bielefeldt-Ohmann, H., Sacco, R. E. y Van Campen, H. (2015). "Innate and adaptive immune responses to in utero infection with bovine viral diarrhoea virus". *Animal health research reviews*, 16(1), pp. 15–26. doi:10.1017/S1466252315000122

Hartley, W. J., De Saram, W. G., Della-Porta, A. J., Snowdon, W. A. y Shepherd, N. C. (1977). "Pathology of congenital bovine epizootic arthrogryposis and hydranencephaly and its relationship to Akabane virus". *Australian veterinary journal*, 53(7), pp. 319–325. doi:10.1111/j.1751-0813.1977.tb00240.x

Herder, V., Hansmann, F., Wohlsein, P., Peters, M., Varela, M., Palmarini, M. y Baumgärtner, W. (2013). "Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants". *PloS one*, 8(5), e62939. doi:10.1371/journal.pone.0062939

Herder, V., Wohlsein, P., Peters, M., Hansmann, F., y Baumgärtner, W. (2012). "Salient lesions in domestic ruminants infected with the emerging so-called Schmallenberg virus in Germany". *Veterinary pathology*, 49(4), pp. 588–591. doi:10.1177/0300985812447831

Hewicker-Trautwein, M. y Trautwein, G. (1994). "Porencephaly, hydranencephaly and leukoencephalopathy in ovine fetuses following transplacental infection with bovine virus diarrhoea virus: distribution of viral antigen and characterization of cellular response". *Acta neuropathologica*, 87(4), pp. 385–397. doi:10.1007/BF00313608

Hoffmann, B., Scheuch, M., Höper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrmeier, H., Eschbaumer, M., Goller, K. V., Wernike, K., Fischer, M., Breithaupt, A., Mettenleiter, T. C. y Beer, M. (2012). "Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011". *Emerging infectious diseases*, 18(3), pp. 469–472. doi:10.3201/eid1803.111905

Jiménez-Ruiz, S., Paniagua, J., Isla, J., Martínez-Padilla, A.B., Risalde, M.A., Caballero-Gómez, J., Cano-Terriza, D., Pujols, J., Arenas, A. y García-Bocanegra, I. (2019). "Description of the first Schmallenberg

disease outbreak in Spain and subsequent virus spreading in domestic ruminants". *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 65, pp. 189-193. doi:10.1016/j.cimid.2019.06.002

Jiménez-Ruiz, S., Risalde, M. A., Acevedo, P., Arnal, M. C., Gómez-Guillamón, F., Prieto, P., Gens, M. J., Cano-Terriza, D., Fernández de Luco, D., Vicente, J. y García-Bocanegra, I. (2021a). "Serosurveillance of Schmallenberg virus in wild ruminants in Spain". *Transboundary and emerging diseases*, 68(2), pp. 347–354. doi: 10.1111/tbed.13680

Jiménez-Ruiz, S., Vicente, J., García-Bocanegra, I., Cabezón, Ó., Arnal, M. C., Balseiro, A., Ruiz-Fons, F., Gómez-Guillamón, F., Lázaro, S., Escribano, F., Acevedo, P., Domínguez, L., Gortázar, C., Fernández de Luco, D. y Risalde, M. A. (2021b). "Distribution of Pestivirus exposure in wild ruminants in Spain". *Transboundary and emerging diseases*, 68(3), pp. 1577–1585. doi: 10.1111/tbed.13827

Kato, M. y Dobyns, W. B. (2003). "Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration". *Human molecular genetics*, 12 (1), pp. 89–96. doi:10.1093/hmg/ddg086

Kirkland, P. D., Barry, R. D., Harper, P. A. y Zelski, R. Z. (1988). "The development of Akabane virus-induced congenital abnormalities in cattle". *The Veterinary record*, 122(24), pp. 582–586. doi:10.1136/vr.122.24.582

Konno, S., Moriwaki, M., y Nakagawa, M. (1982). "Akabane disease in cattle: congenital abnormalities caused by viral infection. Spontaneous disease". *Veterinary pathology*, 19(3), pp. 246–266. doi: [10.1177/030098588201900304](https://doi.org/10.1177/030098588201900304)

König, P., Wernike, K., Hechinger, S., Tauscher, K., Breithaupt, A. y Beer, M. (2019). "Fetal infection with Schmallenberg virus - An experimental pathogenesis study in pregnant cows". *Transboundary and emerging diseases*, 66(1), pp. 454–462. doi:10.1111/tbed.13045

Kyriakis, C. S., Billinis, C., Papadopoulos, E., Vasileiou, N. G., Athanasiou, L. V. y Fthenakis, G. C. (2015). "Bluetongue in small ruminants: An opinionated review, with a brief appraisal of the 2014 outbreak of the disease in Greece and the south-east Europe". *Veterinary microbiology*, 181(1-2), pp. 66–74 doi:10.1016/j.vetmic.2015.08.004

Lee, J. H., Seo, H. J., Park, J. Y., Kim, S. H., Cho, Y. S., Kim, Y. J., Cho, I. S. y Jeoung, H. Y. (2015). "Detection and differentiation of Schmallenberg, Akabane and Aino viruses by one-step multiplex reverse-transcriptase quantitative PCR assay". *BMC veterinary research*, 11, pp. 270. doi:10.1186/s12917-015-0582-7

Lievaart-Peterson, K., Luttikholt, S., Peperkamp, K., Van den Brom, R., Vellema, P. (2015). "Schmallenberg disease in sheep or goats: Past, present and future". *Veterinary microbiology*, 181(1-2), pp. 147–153. doi:10.1016/j.vetmic.2015.08.005

Lievaart-Peterson, K., Luttikholt, S.J.M., Van den Brom, R. y Vellema, P. (2012). "Schmallenberg virus infection in small ruminants – First review of the situation and prospects in northern Europe", *Small Ruminant Research*, 106, pp. 71–76. doi:10.1016/j.smallrumres.2012.03.006

Løken, T. (1995). "Border disease in sheep". *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 11(3), pp. 579–595. doi:10.1016/s0749-0720(15)30468-0

Luttikholt, S., Veldhuis, A., Van den Brom, R., Moll, L., Lievaart-Peterson, K., Peperkamp, K., Van Schaik, G. y Vellema, P. (2014) "Risk Factors for Malformations and Impact on Reproductive Performance and Mortality Rates of Schmallenberg Virus in Sheep Flocks in the Netherlands". *PLOS ONE*, 9(6), e100135. doi: [10.1371/journal.pone.0100135](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100135)

MacLachlan, N. J., Conley, A. J., y Kennedy, P. C. (2000). "Bluetongue and equine viral arteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion". *Animal reproduction science*, 60-61, pp. 643–651. doi:10.1016/s0378-4320(00)00105-6

Martínez-Frías, M.L. (2010). "Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas". *Medicina de familia. SEMERGEN*, 36(3), pp. 135–139. doi:10.1016/j.semerg.2009.12.012

Mellor, P. S., Boorman, J., y Baylis, M. (2000). "Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors". *Annual review of entomology*, 45, pp. 307–340. doi:10.1146/annurev.ento.45.1.307

Moennig, V., Houe, H. y Lindberg, A. (2005). "BVD control in Europe: current status and perspectives". *Animal health research reviews*, 6(1), pp. 63–74. doi:10.1079/ahr2005102

Nettleton, P. F. y Entrican, G. (1995). "Ruminant pestiviruses". *The British veterinary journal*, 151(6), pp. 615–642. doi:10.1016/s0007-1935(95)80145-6

Nettleton, P. F., Gilray, J. A., Russo, P. y Dlisi, E. (1998). "Border disease of sheep and goats". *Veterinary research*, 29(3-4), pp. 327–340. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902531/document> [Consultado 17-11-2021]

Nettleton, P. F., Gilmour, J. S., Herring, J. A. y Sinclair, J. A. (1992). "The production and survival of lambs persistently infected with border disease virus". *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 15(3), pp. 179–188. doi:10.1016/0147-9571(92)90091-5

Oguzoglu, T. C. (2012). "A Review of Border Disease Virus Infection in Ruminants: Molecular Characterization, Pathogenesis, Diagnosis and Control". *Animal Health, Prod. and Hyg*, (1), pp. 1-9. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/236021072\\_A\\_Review\\_of\\_Border\\_Disease\\_Virus\\_Infection\\_in\\_Ruminants\\_Molecular\\_Characterization\\_Pathogenesis\\_Diagnosis\\_and\\_Control](https://www.researchgate.net/publication/236021072_A_Review_of_Border_Disease_Virus_Infection_in_Ruminants_Molecular_Characterization_Pathogenesis_Diagnosis_and_Control) [Consultado 17-11-2021]

Organización Mundial de Sanidad Animal (2019). *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres 2019*. Disponible en: <https://www.oie.int/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/> [Consultado 17-11-2021]

Parsonson, I. M. y McPhee, D. A. (1985). "Bunyavirus pathogenesis". *Advances in virus research*, 30, pp. 279–316. doi: [10.1016/s0065-3527\(08\)60453-4](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60453-4)

Pawlina, W. (2016). *Histología: texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular (7ª edición)*. Barcelona: Wolters Kluwer.

Pedraza, M., Rivalde, M.A., Romero-Trejejo, J.L., Da Silva Alexandre, A., Nuñez, A., Ruiz Villamor, E., Gómez Villamandos, J.C. y Sánchez Cordón, P.J. (2007). "Diarrea vírica bovina: etiología, formas clínicas, distribución del virus y patogenicidad". *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, 20, pp. 135-158. Disponible en: <https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/2448> [Consultado 17-11-2021]

Peperkamp, N. H., Luttikholt, S. J., Dijkman, R., Vos, J. H., Junker, K., Greijdenus, S., Roumen, M. P., van Garderen, E., Meertens, N., van Maanen, C., Lievaart, K., van Wuyckhuise, L. y Wouda, W. (2015). "Ovine and Bovine Congenital Abnormalities Associated With Intrauterine Infection With Schmallenberg Virus". *Veterinary pathology*, 52(6), pp. 1057–1066. doi:10.1177/0300985814560231

Pérez Pérez, V., Fernández Fernández, M., Benavides, J., García Iglesias, M. J., Pérez-Martínez, C. y Ferreras, M. C. (2017). "Anomalías congénitas en pequeños rumiantes: revisión de casos de diagnóstico". *XLII Congreso Nacional y XVIII Internacional de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia (SEOC)*. Salamanca, 20-22 septiembre 2017. Salamanca: Aquilafuente, Ediciones Salamanca pp. 527-532.

Pérez Pérez, V., Suárez-Vega, A., Fuertes, M., Benavides, J., Delgado, L., Ferreras, M. C. y Arranz, J. J. (2013). "Hereditary lissencephaly and cerebellar hypoplasia in Churra lambs". *BMC veterinary research*, 9, pp. 156. doi:10.1186/1746-6148-9-156

Pugh, D.G. (2002). *Sheep and Goat Medicine (1<sup>st</sup> edition)*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, A Harcourt Sciences Company.

Richter, V., Lebl, K., Baumgartner, W., Obritzhauser, W., Käsbohrer, A. y Pinior, B. (2017). "A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection". *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 220, pp. 80–87. doi:10.1016/j.tvjl.2017.01.005

Righi, C., Petrini, S., Pierini, I., Giammarioli, M. y De Mia, G. M. (2021). "Global Distribution and Genetic Heterogeneity of Border Disease Virus". *Viruses*, 13(6), pp. 950. doi:10.3390/v13060950

Rodríguez-Prieto, V., Kukielka, D., Mouriño, M., Paradell, H., Plaja, L., Urniza, A. y Sánchez-Vizcaíno, J. M. (2016). "Natural Immunity of Sheep and Lambs Against the Schmallenberg Virus Infection". *Transboundary and emerging diseases*, 63(2), pp. 220–228. doi:10.1111/tbed.1225

Sandvik T. (2005). "Selection and use of laboratory diagnostic assays in BVD control programmes". *Preventive veterinary medicine*, 72(1-2), pp. 3–219 doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.08.015

Scherer, C. F., Flores, E. F., Weiblen, R., Caron, L., Irigoyen, L. F., Neves, J. P. y Maciel, M. N. (2001). "Experimental infection of pregnant ewes with bovine viral diarrhoea virus type-2 (BVDV-2): effects on the pregnancy and fetus". *Veterinary microbiology*, 79(4), pp. 285–299. doi:10.1016/s0378-

Schweizer, M., Peterhans, E. (2014). "Pestiviruses". *Annual review of animal biosciences*, 2, pp. 141–163. doi:10.1146/annurev-animal-022513-114209

Scott, P.R. (2015). *Sheep Medicine (2nd edition)*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor and Francis Group.

Smith, D. B., Meyers, G., Bukh, J., Gould, E. A., Monath, T., Scott Muerhoff, A., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Stapleton, J. T., Simmonds, P. y Becher, P. (2017). "Proposed revision to the taxonomy of the genus Pestivirus, family Flaviviridae". *The Journal of general virology*, 98(8), pp. 2106–2112. doi:10.1099/jgv.0.000873

Spranger, J., Benirschke, K., Hall, J. G., Lenz, W., Lowry, R. B., Opitz, J. M., Pinsky, L., Schwarzacher, H. G. y Smith, D. W. (1982). "Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group". *The Journal of pediatrics*, 100(1), pp. 160–165. doi:10.1016/s0022-3476(82)80261-8

Suárez-Vega, A., Gutiérrez-Gil, B., Cuchillo-Ibáñez, I., Sáez-Valero, J., Pérez, V., García-Gámez, E., Benavides, J. y Arranz, J. J. (2013). "Identification of a 31-bp deletion in the RELN gene causing

lissencephaly with cerebellar hypoplasia in sheep". *PLoS one*, 8(11), e81072. doi:10.1371/journal.pone.0081072

Tautz, N., Tews, B. A. y Meyers, G. (2015). "The Molecular Biology of Pestiviruses". En: Kielian, M., Maramorosch, K. y Mettenleiter, T.C. (Coord.) *Advances in virus research*, 93, pp. 47–160. doi:10.1016/bs.aivir.2015.03.002

Thornton, P.K. (2010) "Review Livestock Production: Recent Trends, Future Prospects". *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, 365, pp. 2853-2867. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2010.0134>

Tongue, S. C., Pritchard, I., Watson, D. y Hosie, B. D. (2017). "Preliminary survey of lamb losses (black loss) in Highland sheep flocks". *The Veterinary record*, 180(8), pp. 197. doi: 10.1136/vr.104010

Tsuda, T., Yoshida, K., Ohashi, S., Yanase, T., Sueyoshi, M., Kamimura, S., Misumi, K., Hamana, K., Sakamoto, H. y Yamakawa, M. (2004). "Arthrogryposis, hydranencephaly and cerebellar hypoplasia syndrome in neonatal calves resulting from intrauterine infection with Aino virus". *Veterinary research*, 35(5), pp. 531–538. doi: 10.1051/vetres:2004029

Valdazo-González, B., Alvarez-Martínez, M. y Greiser-Wilke, I. (2006). "Genetic typing and prevalence of Border disease virus (BDV) in small ruminant flocks in Spain". *Veterinary microbiology*, 117(2-4), pp. 141–153. doi:10.1016/j.vetmic.2006.06.008

van den Brom, R., Luttikholt, S. J., Lievaart-Peterson, K., Peperkamp, N. H., Mars, M. H., van der Poel, W. H. y Vellema, P. (2012). "Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection". *Tijdschrift voor diergeneeskunde*, 137(2), pp. 106–111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393844/> [Consultado 17-11-2021]

Varela, M., Schnettler, E., Caporale, M., Murgia, C., Barry, G., McFarlane, M., McGregor, E., Piras, I. M., Shaw, A., Lamm, C., Janowicz, A., Beer, M., Glass, M., Herder, V., Hahn, K., Baumgärtner, W., Kohl, A. y Palmarini, M. (2013). "Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host". *PLoS pathogens*, 9(1), e1003133. doi:10.1371/journal.ppat.1003133

Vega, S., Rosell, R., Orden, J. A., Pérez, T., Marín, C., González, S., Marco, I., Cabezón, O. y de la Fuente, R. (2015). "Antigenic and molecular characterisation of Border disease virus associated with high mortality in lambs in Spain". *Veterinary record open*, 2(1), e000048. doi:10.1136/vetreco-2014-000048

Warrilow, D. (2017). "Arboviruses". En: Schmidt T. M. (Coord.) *Encyclopedia of Microbiology (Fourth edition)*. Amsterdam: Elsevier, pp. 234-237. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.13010-9

Wernike, K., Beer, M., y Hoffmann, B. (2017). "Schmallenberg Virus Infection Diagnosis: Results of a German Proficiency Trial". *Transboundary and emerging diseases*, 64(5), pp. 1405–1410. doi:10.1111/tbed.12517

Wilson, A. J., y Mellor, P. S. (2009). "Bluetongue in Europe: past, present and future". *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 364(1530), pp. 2669–2681. doi:10.1098/rstb.2009.0091

Zachary, J.F. (2017). *Pathologic basis of veterinary disease (Sixth edition)*. St. Louis, Missouri: Elsevier