

Leucosis bovina enzoótica, revisión sistemática de literatura

Enzootic bovine leukosis, systematic review of
literature

*Diana María Bulla-Castañeda**
*Diego José García-Corredor***
*Martín Orlando Pulido-Medellín****

Fecha de recepción: 14 de febrero de 2018

Fecha de aprobación: 18 de mayo de 2018

Resumen

La leucosis bovina enzoótica (LBE) es una enfermedad que se transmite fácilmente por malas prácticas de manipulación, como descornar sin previa desinfección, palpar con mangas desechables reutilizadas, usar agujas y equipo quirúrgico contaminado, y en animales jóvenes, por infección transplacentaria. Es una patología causada por el virus de la leucemia bovina que prevalece en fincas ganaderas en muchos países, aunque algunos países europeos ya se encuentran libres del LBE. Solo una pequeña fracción de los animales infectados desarrolla síntomas clínicos, como linfosarcoma maligno, después de un largo período de incubación, la otra parte de los individuos permanece asintomática. Los principales métodos para el diagnóstico de la enfermedad son la inmunodifusión en gel agar, enzimoimmunoanálisis y la reacción en cadena de la polimerasa, principalmente como ayuda a la confirmación de casos positivos por serología. No existe ningún tratamiento específico para la enfermedad y actualmente no se cuenta con una vacuna comercial que permita la prevención de la enfermedad. En la presente revisión se determinará la incidencia de la leucosis

* Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (Tunja-Boyacá, Colombia). diana.bulla@uptc.edu.co. ORCID: 0000-0002-3740-9454.

** M. Sc. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (Tunja-Boyacá, Colombia). diegojose.garcia@uptc.edu.co. ORCID: 0000-0001-5122-5435.

*** M. Sc. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (Tunja-Boyacá, Colombia). martin.pulido@uptc.edu.co. ORCID: 0000-0003-4989-1476.

enzoótica bovina, sus principales características y los métodos diagnósticos de mayor utilidad.

Palabras clave: enfermedad animal; linfoma; virología; virus.

Abstract

Enzootic bovine leukosis (EBL) is a disease that is easily transmitted by poor handling practices, such as dehorning without prior disinfection, palpating with reused disposable sleeves, using contaminated surgical equipment and needles, and in young animals, due to transplacental infection. It is a pathology caused by the bovine leukemia virus that prevails in cattle farms in many countries, although some European countries are already free of EBL. Only a small fraction of the infected animals develops clinical symptoms, such as malignant lymphosarcoma, after a long incubation period, the other part of the individuals remains asymptomatic. The main methods for the diagnosis of the disease are agar gel immunodiffusion, enzyme immunoassay and the polymerase chain reaction mainly as an aid in the confirmation of positive cases by serology. There is no specific treatment for the disease and currently there is no commercial vaccine that allows the prevention of the disease. In the present review, the incidence of enzootic bovine leukosis, its main characteristics and the most useful diagnostic methods will be determined.

Keywords: animal diseases; lymphoma; virology; virus.

Introducción

La leucosis bovina enzoótica (LBE) o leucosis viral bovina (LVB) ha sido llamada de esta manera por la tendencia a mantenerse en áreas geográficas y rebaños (Johnson & Kaneene, 1992); es una enfermedad transmisible causada por el virus de la leucemia bovina, que es prevalente en el ganado en varios países del mundo. Solo una pequeña fracción de los animales infectados desarrolla las manifestaciones clínicas, como el linfoma maligno, después de un largo período de incubación (Tsutsui, Kobayashi, & Yamamoto, 2016). El LVB se transmite horizontalmente por artrópodos, como la mosca de caballo o las crías, a través de la infección en el útero y la ingestión de calostro de una vaca infectada con LVB. La transmisión iatrogénica puede ocurrir a través de instrumentos quirúrgicos o mangas contaminadas con sangre infectada durante la palpación rectal (Gutiérrez et al., 2014). La infección se detecta en animales mediante pruebas serológicas, generalmente mediante ELISA o pruebas de difusión inmunológica en gel de agar, aunque algunos informes sugieren que las variantes específicas de LVB escapan a la detección de anticuerpos (Fechner et al., 1997).

Muchos países europeos tienen programas nacionales que controlan la propagación de la infección por LVB y, como resultado, su población de ganado está relativamente libre de esta (Rodríguez et al., 2011). Sin embargo, los Estados Unidos, Canadá y Argentina informaron una alta prevalencia de infección por LVB; (Nekouei et al., 2015; Trono, Pérez-Filgueira, Duffy, Borca & Carrillo, 2001).

Aunque es una enfermedad que produce un gran impacto económico en el sector ganadero en muchos países (decomisos, muerte de animales, costos veterinarios, reemplazos tempranos y barreras paraancelarias) (Johnson & Kaneene, 1992), en la actualidad no se cuenta con un tratamiento para la enfermedad ni existe una vacuna comercial para esta (OIE, 2018). La prevención y el control de la enfermedad se logran a partir de buenas prácticas higiénicas y sanitarias, identificación, aislamiento o sacrificio de animales positivos. Por todas las características del virus de leucosis bovina, se debe implementar un programa de control obligatorio, como en el caso de la brucelosis y la tuberculosis (Benavides & Laverde, 2012), ya que de esta manera se pueden disminuir las pérdidas productivas de las ganaderías. Debido a la importancia que tiene la enfermedad y las consecuencias que puede traer para la economía del productor por las pérdidas productivas y reproductivas, en el presente artículo se realiza una revisión que permitirá conocer las generalidades, el diagnóstico y, asimismo, identificar las condiciones en las cuales esta patología se manifiesta y algunos índices de prevalencia según su ubicación geográfica.

Metodología

Se efectuó una búsqueda inicial de artículos relacionados con leucosis bovina enzoótica (LBE) en bases de datos relacionadas con el área, como Scopus, Science Direct y Scielo. Posteriormente se llevó a cabo la lectura y el análisis de los artículos seleccionados mediante la utilización de palabras clave como *leucosis bovina enzoótica*, *linfosarcoma*, *virología* y *enfermedades de los animales*, en español e inglés. La revisión de cada documento por parte de los investigadores se hizo tres o más veces, con el fin de emplear la bibliografía más reciente posible y evitar la presentación de datos incorrectos. Para la selección de los documentos se tuvieron en cuenta criterios como el año de publicación, el tipo de artículo y el idioma; la revisión se complementó con la búsqueda de libros rescatados de la biblioteca del Centro de Investigación y Extensión de la Facultad de Ciencias Agropecuarias (CIECA) de la UPTC. Finalmente, de cada documento se obtuvieron los datos más relevantes relacionados con la enfermedad, junto con aquellos que fueran necesarios para la adecuada citación; también se descartaron aquellos artículos que no contaran con resumen disponible y documentos no científicos.

Agente etiológico

El agente etiológico de la LVB es un virus ARN oncogénico, conocido con el nombre de virus de la leucemia bovina (VLB); es un retrovirus de la familia *Retroviridae*, subfamilia *Orthoretrovirinae*, del género *Deltaretrovirus*, conocido por ser un retrovirus tipo C de distribución mundial (De Giuseppe, Feliziani, Rutili & De Mía, 2004). Posee un genoma diploide de ARN(+) el que es transcrito, en el citoplasma de la célula infectada, por una transcriptasa reversa viral (ADN polimerasa ARN dependiente) en un ADN copia doble cadena (cADN), el cual se integra al genoma celular (Álvarez & Oriani, 2000). Este mecanismo se traduce en la infección de por vida del hospedador y permite que la proteína vírica sea replicada cuando se replican las células del hospedador (Rebhun, 1999).

Su estructura viral consiste en los genes gag, pol, env y prt, y posee una envoltura con proteínas y glicoproteínas que determinan el grado de infección. Estas proteínas se adhieren a la membrana celular del huésped y el virus se integra al genoma como provirus (Zhao & Buehring, 2007), el cual es capaz de producir viriones verdaderos, de evadirse de las células hospedadoras y de infectar otras células (Miller, 1988).

Patogenia

La patogénesis del VLB es variable y depende de las diferencias en la relación virus-hospedero, que incluye el número de células infectadas o número de copias del provirus integradas a las células infectadas, a la expresión de los antígenos virales, la inducción de respuesta inmune antiviral y la proliferación policlonal o monoclonal de linfocitos (Cockerell & Rovnak, 1988).

Los pasos iniciales del establecimiento de la infección por el virus no se encuentran aún definidos (Baruta et al., 2011). La llegada del virus a un individuo susceptible se realiza mediante células de un individuo infectado, las cuales contienen el genoma viral. Estas células alogénicas contenidas en sangre, semen o leche cruda infectan las células del nuevo huésped. Una vez ingresado al organismo, el objetivo del virus son los linfocitos B que expresan la IgM; la infección viral es seguida por una expansión policlonal de una gran y diversa población de linfocitos portadores de uno a cinco provirus integrados (Gillet et al., 2007, citados por Baruta et al., 2011).

Durante el primer mes posinfección, las células infectadas son detectables en sangre alrededor de las dos semanas, alcanzan un pico en la tercera semana y luego decrecen rápidamente, lo que sugiere que el virus está entrando a nuevas células huésped en otros tejidos (Fulton, Portella, & Radke, 2006). El aumento de la carga viral en el animal infectado ocurre por el ciclo replicativo normal del virus, y también por la mitosis de las células huésped infectadas, en un proceso conocido como expansión

clonal (Baruta et al., 2011). Las infecciones por VLB con frecuencia permanecen asintomáticas y se conocen como aleucémicas. A la inversa, entre el 20 y el 30 % de los bovinos infectados desarrolla linfocitosis persistente con expansión policlonal no maligna de las células B (Gillet et al., 2007).

Epidemiología

El VLB se ha extendido a todos los continentes a través del comercio en los animales sacrificados, y es predominante en el ganado en el ámbito mundial (Polat, Takeshima, & Aida, 2017). Los programas de prevención y erradicación mediante vacunación han sido establecidos en los países miembros de la Comunidad Europea desde la segunda mitad del siglo XX y los programas de erradicación han sido muy exitosos en la mayoría de Europa Occidental (Acaite, Tamosiunas, Lukauskas, Milius & Pieskus, 2007; Nuotio, Rusanen, Sihvonen & Neuvonen, 2003; Kautzsch & Schluter, 1990; Maresca et al., 2015). En efecto, algunos países, incluidos Dinamarca, Finlandia, Suiza, Estonia, Países Bajos y Polonia, están completamente libres de VLB (Nuotio et al., 2003; Gottschau, Willeberg, Franti & Flensburg, 1990; Stärk, 1996; More et al., 2017); sin embargo aún hay países en Europa donde existen animales positivos a la enfermedad. En una investigación llevada a cabo en Turquía, un país ubicado en Asia y Europa, a partir de 481 bovinos muestreados de las razas Holstein y Pardo Suizo entre los 18 meses y 10 años, 51 (11 %) mostraron anticuerpos para el virus de la leucemia bovina (Uysal et al., 1998).

En el continente americano, a partir de un estudio epidemiológico de la prevalencia de VLB en el ganado lechero de Estados Unidos, realizado por el Sistema Nacional de Monitoreo de la Salud Animal del Departamento de Agricultura, demostró que el 83.9 % de las vacas lecheras era positivo en el hato y el 39 % de los rebaños de carne tenía al menos un animal infectado por el virus de la leucemia bovina (Aphis, 2008).

En América del Sur se han observado niveles relativamente altos de prevalencia de VLB, y la leucosis inducida por VLB está presente en la mayoría de los países (Polat et al., 2017). Se cree que el virus llegó a partir de la importación de bovinos provenientes de Europa y Estados Unidos (Carvalho et al., 1998). En un estudio realizado en Argentina a partir de 30 rebaños de hembras en producción se pudo determinar una prevalencia predial del 10 % y poblacional del 0,17 % (Álvarez, 2004). También a través de la implementación de la prueba diagnóstica de inmunodifusión en gel de agar, después de la realización de dos muestreos en años diferentes, se pudo obtener una prevalencia de 11,97 % para el año 2013, y tras la eliminación de los animales positivos, para el año 2015 la prevalencia disminuyó a 3,91 % en bovinos muestreados en la provincia de Santa Fe, Argentina (Trabattoni & Moriondo, 2016).

En un estudio llevado a cabo en Uruguay con vacas en producción se reportó un porcentaje de positividad serológica del 10,4 % de los 689 animales analizados (Furtado, Rosadilla, Franco, Paiggio & Puentes, 2013). Además, en una investigación hecha en Chile, a través de una ELISA indirecta se pudo determinar una prevalencia predial general de 34,7 % (Grau & Monti, 2010); también en un establo lechero de Perú se encontró una prevalencia del 92,7 %, donde 51 de las 55 hembras muestreadas fueron positivas a la enfermedad (Sandoval, Delgado, Ruiz & Ramos, 2015).

En Colombia se identificó por primera vez el virus de la leucemia bovina en 1957 en centros diagnósticos mediante necropsias y por la presentación de diferentes casos clínicos (Mariño, 1984). Se han reportado varios estudios que aún ratifican la presencia de la enfermedad en el país, después de una estandarización de la prueba diagnóstica de reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) se identificó un total de 219 vacas positivas al VLB de las 500 muestreadas, equivalente al 44 % de infección en el departamento de Antioquía (Úsuga-Monroy, Echeverri & López-Herrera, 2015).

Igualmente, de un total de 230 animales, organizados por conglomerados según la región de origen, el 22,6 % se detectó con el VLB; de estos, Cundinamarca y Boyacá presentaron el mayor número de animales infectados (50,7 %) (Meza-Barreto, Sanjuanelo-Corredor & Gallego-Marín, 2016). Además, en la vereda El Morichal en Yopal, Casanare, se efectuó un estudio en el que se recolectaron 100 muestras de sangre y a través de ELISA indirecta se pudo determinar una seroprevalencia del 15 % (Bautista, Nova, Pulido-Medellín & Andrade-Becerra, 2013).

En Colombia también se ha evaluado la presencia del VLB en 360 muestras de ADN de razas criollas y de dos razas foráneas (Brahmán y Holstein), en las que se pudo identificar, a través de la realización de una PCR anidada, que el virus de la leucemia bovina se encuentra en mayor cantidad en las razas Hartón del Valle y Chino Santandereano (83,3 % y 60 % respectivamente), comparadas con las razas Holstein y Brahmán, en las que se encuentra en el 83,3 % y el 6,7 % respectivamente (Hernández-Herrera *et al*, 2011).

Se han informado pérdidas económicas anuales de 806 dólares para 50 vacas infectadas, teniendo en cuenta pérdidas lácteas y reproductivas, aborto, servicios veterinarios, costos de los medicamentos y de las labores extras en la granja (Chi, Vanleeuwen, Weersink & Keefe, 2002). Ott, Johnson y Wells (2003) estimaron las pérdidas directas asociadas a la infección clínica por VLB en 500 millones de dólares, y las pérdidas económicas asociadas a linfoma, en 412 dólares por caso (Rhodes, Pelzer & Johnson, 2003). Las pérdidas asociadas a infecciones subclínicas estuvieron representadas en la disminución tanto de la producción de leche, de la eficiencia reproductiva, como de la función inmune (Norby, Bartlett, Byrem & Erskine, 2016).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas, en su mayoría, son inespecíficos y variables, puesto que responden a la ubicación de las formaciones neoplásicas y al grado de afectación de los órganos. Se ha descrito anemia, emaciación e infertilidad, momificaciones por tumoraciones en las paredes del útero y cuernos uterinos. El signo más frecuente que lleva a pensar en la enfermedad es el agrandamiento bilateral de los ganglios explorables (Schell, Heckert & Müller 2004). Los signos clínicos dependen del lugar en que aparecen los tumores y pueden incluir desarreglos digestivos, inapetencia, pérdida de peso, debilidad general y, a veces, manifestaciones neurológicas (Gutiérrez, 2010).

Las infecciones por VLB con frecuencia permanecen asintomáticas y se conocen como aleucémicas; entre el 20 y el 30 % de los bovinos infectados desarrollan linfocitosis persistente con expansión policlonal no maligna de las células B, que más raramente resulta en linfoma de células B (Gillet et al., 2007).

La disrupción esplénica seguida de la formación de tumores es una de las manifestaciones clínicas de la leucemia bovina. Estos tumores surgen de la acumulación de células B transformadas, también de la infiltración de otros tejidos como hígado, corazón, ojos, piel, pulmones y nódulos linfáticos (Burny et al., 1987; Willems et al., 1999) <http://www.mendeley.com/documents/?uuid=0aaf0afb-afc1-4145-9979-6fd-8fcbf97e8>”mendeley”:{“formattedCitation”:(Willems et al., 1999; Meas, Usui, Ohashi, Sugimoto & Onuma, 2002). La forma letal del VLB induce leucemia, linfocitosis persistente caracterizada por un incremento permanente y relativo del número de linfocitos B en la sangre periférica (Gillet et al., 2007).

Transmisión

Las vacas domésticas son el hospedero natural del VLB. La existencia de reservorios salvajes es controversial, pero se ha evidenciado que el VLB persiste en los búfalos de agua (Meas et al., 2000; Singh, Singh & Parihar, 1973). La transmisión experimental de VLB ha sido reportada en varias especies, incluyendo conejos (Onuma et al., 1990; Wyatt et al., 1989; Altanerova et al., 1989), ratas (Boris-Lawrie et al., 1997; Altanerova et al. 1990), gallinas (Mammerickx, Portetelle & Burny, 1981), cabras (Olson et al., 1981) y ovejas (Djilali et al., 1987).

En condiciones naturales, los animales se pueden contagiar por transmisión horizontal; por malas prácticas de manipulación, como descornar sin desinfectar, palpar con mangas desechables reutilizadas, usar agujas y equipo quirúrgico contaminado; por insectos chupadores de sangre; por transfusiones sanguíneas, y, en animales jóvenes, por infección transplacentaria (Ochoa-Cruz, Uribe & Gutiérrez, 2007). Mientras más elevada sea la prevalencia de la enfermedad en un establo lechero, más

favorecida se ve la transmisión horizontal. Por otro lado, la transmisión vertical es de menor importancia, considerando que menos del 10 % de los animales nacidos de madres portadoras se infecta por el virus (Gutiérrez, 2010).

Diagnóstico

Cómo métodos diagnósticos de esta enfermedad de gran importancia económica, se han desarrollado varias técnicas serológicas que incluyen IDGA (inmunodifusión en gel agar), ELISA (enzimoinmunoanálisis) y radioinmunoensayo (RIE), las que tienen muy buena sensibilidad y especificidad, pero hay ciertas condiciones del animal que pueden llevar a falsos positivos o negativos, como en el caso de vacas en período periparto, animales inmunodeprimidos o simplemente productores de una baja respuesta inmune; así como también terneros hasta aproximadamente los seis meses de edad. Estos métodos detectan anticuerpos contra los antígenos p24 y/o gp51 del virión (Álvarez & Oriani, 2000).

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se utiliza principalmente como ayuda a la serología para la confirmación de los resultados. La detección del VLE mediante PCR en animales determinados puede ser útil en circunstancias como terneros jóvenes con anticuerpos del calostro, en casos de tumor para diferenciar entre linfoma esporádico e infecciosos, tejido tumoral de casos sospechosos recogidos en mataderos y casos de resultados débilmente positivos o dudosos en el ELISA (OIE, 2018).

También se puede implementar un ELISA indirecto o un ELISA de bloqueo. Las pruebas basadas en estos principios están comercializadas; se pueden necesitar kits diferentes para las muestras de suero y para las de leche. Algunos ELISA son lo suficientemente sensibles como para utilizarse con muestras compartidas. La prueba AGID es específica, pero no muy sensible para detectar anticuerpos en muestras de suero individuales. Sin embargo, no es adecuada para muestras de leche (excepto el primer calostro) debido a su escasa especificidad y sensibilidad (OIE, 2018).

Tratamiento, prevención y control

La infección por el virus de la leucemia bovina siempre es persistente y los tumores eventualmente son fatales. No se ha demostrado que los fármacos antirretrovirales sean efectivos contra la infección por VLB. Ningún fármaco antitumoral ha probado ser eficaz contra los tumores asociados con la LBE. Incluso si se demuestra que los medicamentos son eficaces contra el VLB, probablemente nunca serán rentables para la mayoría de los animales en la práctica de alimentos con animales (CABI, 2018). En la actualidad no existen vacunas contra el VLB (OIE, 2018).

La prevención y el control de la enfermedad se logran a partir de buenas prácticas higiénicas y sanitarias, identificación, aislamiento o sacrificio de animales positivos. Por todas las características del VLB, se debe implementar un programa de control obligatorio como en el caso de la brucelosis y la tuberculosis, con el objetivo de disminuir las pérdidas ocasionadas para los productores, ya que la fase clínica es muy avanzada y la muerte de los animales es inminente (Benavides & Laverde, 2012).

Conclusiones

La leucosis enzoótica bovina es una enfermedad que causa importantes pérdidas económicas para los productores, principalmente para los hatos lecheros, las cuales se ven reflejadas en la disminución de la producción de leche, abortos y pérdidas reproductivas, entre otras. Su transmisión se presenta principalmente por causas iatrogénicas, cuando no existe un adecuado manejo de insumos veterinarios, que puede provocar el contagio de un animal a otro. Por eso se considera necesario el establecimiento de programas sanitarios que permitan el control dentro de las explotaciones ganaderas y eliminar los animales positivos al VLB. Además, debe existir un protocolo de desecho de objetos, como mangas de palpación y agujas, y de procedimientos veterinarios, como descornes, exámenes reproductivos y otras cirugías. En último término, y teniendo en cuenta que aquí se han hecho pocas investigaciones sobre este tema, se recomienda la realización de estudios que permitan identificar el estado de la enfermedad en Colombia, para, de esta manera, poder implementar programas de control y erradicación de la enfermedad en el país.

Referencias

- Acaite, J., Tamosiunas, V., Lukauskas, K., Milius, J., & Pieskus, J. (2007). The Eradication Experience of Enzootic Bovine Leukosis from Lithuania. *Prev Vet Med.*, 82 (1–2), 83-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.05.010>.
- Altanerova, V., Ban, J., Kettmann, R., & Altaner, C. (1990). Induction of Leukemia in Chicken by Bovine Leukemia Virus Due to Insertional Mutagenesis. *Arch Geschwulstforsch*, 60, 89-96.
- Altanerova, V., Portetelle, D., Kettmann, R., & Altaner, C. (1989). Infection of Rats with Bovine Leukaemia Virus: Establishment of a Virus Producing Rat Cell Line. *J Gen Virol*, 70 (7), 1929-1932. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-70-7-1929>.
- Álvarez, N. (2004). Leucosis enzoótica bovina: estudio seroepidemiológico en rebaños de cría de la provincia de La Pampa, Argentina. *Ciencia Veterinaria*, 6 (1), 22-33.
- Álvarez, N., & Oriani, D. S. (2000). Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) como herramienta diagnóstica de leucosis enzoótica bovina. Argentina: Universidad Nacional de La Pampa, Facultad de Ciencias Veterinarias.
- Aphis (2008). *Bovine Leukosis Virus (BLV) on U.S. Dairy Operations, 2007*. Recuperado de: https://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_is_BLV.pdf.
- Baruta, D. A., Ardoino, S. M., Brandan, J. L., Sosa, R. E., Mariani, E. L., & Albretch, E. M. (2011). Leucosis bovina enzoótica. *Ciencia Veterinaria*, 13(1), 9-16.

- Bautista, N. A., Nova, Y. A., Pulido-Medellín, M. O., & Andrade-Becerra, R. J. (2013). Determinación serológica de leucosis bovina enzoótica en novillas de levante y vacas adultas de la vereda Morichal, Yopal, Casanare. *Ciencia y Agricultura*, 10(1), 31-37. DOI: <https://doi.org/10.19053/01228420.2832>.
- Benavides, B., & Laverde, L. M. (2012). Virus de leucosis bovina: un enemigo silencioso. *Journal of Agriculture and Animal Sciences*, 1(1), 52-61.
- Boris-Lawrie, K., Altanerova, V., Altaner, C., Kucerova, L., & Temin, H. M. (1997). In Vivo Study of Genetically Simplified Bovine Leukemia Virus Derivatives that Lack Tax and Rex. *J Virol*, 71, 1514-1520.
- Burny, A., Cleuter, Y., Kettmann, R., Mammerickx, M., Marbaix, G., Portetelle, D., & Thomas, R. (1987). Bovine Leukaemia: Facts and Hypotheses Derived from the Study of an Infectious Cancer. *Cancer Surv*, 6, 139-159.
- CABI. (2018). Enzootic bovine leukosis. Recuperado de: <https://www.cabi.org/>
- Carvalho, A., Almeida, J. C., Guimarães, L., Estanislao, P., Freitas, J. C., & Santos, C. (1998). Anticorpos contra o vírus da Leucose Bovina em animais da raça leiteira importados do Uruguay. *Pesq Agrop Gaúcha*, 4, 35-38.
- Chi, J., Vanleeuwen, J. A., Weersink, A., & Keefe, G. P. (2002). Direct Production Losses and Treatment Costs from Bovine Viral Diarrhoea Virus, Bovine Leukosis Virus, Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis, and Neospora Caninum. *Preventive Veterinary Medicine*, 55, 137-153. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00094-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00094-6).
- Cockerell, G. L., & Rovnak, J. (1988). The Correlation between the Direct and Indirect Detection of Bovine Leukemia Virus Infection in Cattle. *Leukemia Research*, 12(6), 9-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(88\)90112-9](https://doi.org/10.1016/0145-2126(88)90112-9).
- De Giuseppe, A., Feliziani, F., Rutili, D., & De Mia, G. M. (2004). Expression of the Bovine Leukemia Virus Envelope Glycoprotein (gp51) by Recombinant Baculovirus and its Use in an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*, 11(1), 147-151. DOI: <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.1.147>.
- Djilali, S., Parodi, A. L., Levy, D., & Cockerell, G. L. (1987). Development of Leukemia and Lymphosarcoma Induced by Bovine Leukemia Virus in Sheep: A Hematopathological Study. *Leukemia*, 1(11), 777-781.
- Fechner, H., Blankenstein, P., Looman, A. C., Elwert, J., Geue, L., Albrecht, C., & Ebner, D. (1997). Provirus Variants of the Bovine Leukemia Virus and their Relation to the Serological Status of Naturally Infected Cattle. *Virology*, 237, 261-269. DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8784>.
- Fulton, B. E., Portella, M., & Radke, K. (2006). Dissemination of Bovine Leukemia Virus-Infected Cells from a Newly Infected Sheep Lymph Node. *Journal of Virology*, 80(16), 7873-7884. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00529-06>.
- Furtado, A., Rosadilla, D., Franco, G., Paiggio, J., & Puentes, R. (2013). Leucosis bovina enzoótica en cuencas lecheras de productores familiares del Uruguay. *Veterinaria*, 19(191), 29-37.
- Gillet, N., Florins, A., Boxus, M., Burteau, C., Nigro, A., Vandermeers, F., ... Willems, L. (2007). Mechanisms of Leukemogenesis Induced by Bovine Leukemia Virus: Prospects for Novel Anti-Retroviral Therapies in Human. *Retrovirology*, 4(18), 1-32. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-4-18>.
- Gottschau, A., Willeberg, P., Franti, C. E., & Flensburg, J. C. (1990). The Effect of a Control Program for Enzootic Bovine Leukosis. Changes in Herd Prevalence in Denmark, 1969-1978. *Am J Epidemiol*, 130(2), 356-364. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115505>.
- Grau, M. A., & Monti, G. (2010). Prevalencia serológica predial e intrapredial para el virus de la leucosis bovina (VLB) en lecherías de las regiones de Los Ríos y de Los Lagos de Chile. *Arch Med Vet*, 42, 87-91. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2010000200010>.
- Gutierrez, G. (2010). *Estudio de la dinámica de infección perinatal con BLV en un rodeo de tambo de alta prevalencia*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires.

- Gutiérrez, G., Rodríguez, S. M., De Brogniez, A., Gillet, N., Golime, R., Burny, A., & Willems, L. (2014). Vaccination against δ -Retroviruses: The Bovine Leukemia Virus Paradigm. *Viruses*, 6, 2416-2427. DOI: <https://doi.org/10.3390/v6062416>.
- Hernández-Herrera, D. Y., Posso-Terranova, A. M., Benavides, J. A., Giovambattista, G., & Álvarez-Franco, L. A. (2011). Bovine Leukosis Virus Detection in Creole Colombian Breeds Using Nested-PCR. *Acta Agronómica*, 60(4), 311-317.
- Johnson, R., & Kaneene, J. B. (1992). Bovine Leukaemia Virus and Enzootic Bovine Leukosis. *Vet Bull*, 62, 287-312.
- Kautzsch, S., & Schluter, H. (1990). Prognosis and Economic-Aspects Relating to Control of Enzootic Bovine Leukosis. *Monatsh Veterinarmed*, 45, 41-45.
- Mammerickx, M., Portetelle, D., & Burny, A. (1981). Experimental Cross Transmissions of Bovine Leukemia Virus (BLV) between Several Animal Species. *Zentralbl Veterinarmed B*, 28, 69-81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1981.tb01740.x>.
- Maresca, C., Costarelli, S., Dettori, A., Felici, A., Iscaro, C., & Feliziani, F. (2015). Enzootic Bovine Leukosis: Report of Eradication and Surveillance Measures in Italy over An 8-Year Period (2005–2012). *Preventive Veterinary Medicine*, 119(3-4), 222-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.024>.
- Mariño, O. (1984). Situación de la investigación en leucosis bovina en Colombia. *Acovez*, 8(27), 22-26.
- Meas, S., Seto, J., Sugimoto, C., Bakhsh, M., Riaz, M., & Sato, T. (2000). Infection of Bovine Immunodeficiency Virus and Bovine Leukemia Virus in Water Buffalo and Cattle Populations in Pakistan. *Vet Med Sci*, (62), 329-331.
- Meas, S., Usui, T., Ohashi, K., Sugimoto, C., & Onuma, M. (2002). Vertical Transmission of Bovine Leukemia Virus and Bovine Immunodeficiency Virus in Dairy Cattle Herds. *Vet Microbiol*, 84, 275-282. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(01\)00458-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(01)00458-8).
- Meza-Barreto, G., Sanjuanelo-corredor, D. W., & Gallego-Marín, M. I. (2016). Detección molecular del virus de la leucosis bovina: un estudio por conglomerados en Colombia. *Ciencia y Agricultura*, 13(2), 47–55. DOI: <https://doi.org/10.19053/01228420.v13.n2.2016.5552>.
- Miller, J. M. (1988). Bovine Lymphosarcoma. *Bov. Proc.*, 29, 34–36.
- More, S., Bøtner, A., Butterworth, A., Calistri, P., Depner, K., Edwards, S., & Bicout, D. (2017). Assessment of Listing and Categorisation of Animal Diseases within the Framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): Enzootic Bovine Leukosis (EBL). *EFSA Journal*, 15. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4956>.
- Nekouei, O., Vanleeuwen, J., Sánchez, J., Kelton, D., Tiwari, A., & Keefe, G. (2015). Herd-Level Risk Factors for Infection with Bovine Leukemia Virus in Canadian Dairy Herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 119(3-4), 105-113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.025>.
- Norby, B., Bartlett, P. C., Byrem, T. M., & Erskine, R. J. (2016). Effect of Infection with Bovine Leukemia Virus on Milk Production in Michigan Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 1-10. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10089>.
- Nuotio, L., Rusanen, H., Sihvonen, L., & Neuvonen, E. (2003). Eradication of Enzootic Bovine Leukosis from Finland. *Prev Vet Med.*, 59(1-2), 43-49. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(03\)00057-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00057-6).
- Ochoa-Cruz, A., Uribe, A., & Gutiérrez, M. (2007). Estudio del potencial zoonótico del virus de la Leucosis bovina y su presencia en casos de cáncer de seno. *Revista de La Facultad de Ciencias*, 11(2), 31-40.
- OIE. (2018). Leucosis bovina enzoótica. In *Manual terrestre de la OIE 2018* (pp. 1–12). Recuperado de: http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.04.10_Leucosis_bovina_zenzo%C3%B3tica.pdf.
- Olmos, M., & González-Santos, W. (2013). El valor de la sustentabilidad. *Ciencia y Agricultura*, 10(1), 91-100. DOI: <https://doi.org/10.19053/01228420.2831>.
- Olson, C., Kettmann, R., Burny, A., & Kaja, R. (1981). Goat Lymphosarcoma from Bovine Leukemia Virus. *J Natl Cancer Inst*, (67), 671-675.

- Onuma, M., Wada, M., Yasutomi, Y., Yamamoto, M., Okada, H. M., & Kawakami, Y. (1990). Suppression of Immunological Responses in Rabbits Experimentally Infected with Bovine Leukemia Virus. *Vet Microbiol*, (25), 131-141. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90072-4](https://doi.org/10.1016/0378-1135(90)90072-4).
- Ott, S. L., Johnson, R., & Wells, S. J. (2003). Association between Bovine-Leukosis Virus Seroprevalence and Herd-Level Productivity on US Dairy Farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 61(4), 249-262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2003.08.003>.
- Páez-Barón, E., & Corredor-Camargo, E. (2014). Evaluación de la aptitud reproductiva del toro. *Ciencia y Agricultura*, 11(2), 49-59. DOI: <https://doi.org/10.19053/01228420.3837>.
- Polat, M., Takeshima, S., & Aida, Y. (2017). Epidemiology and Genetic Diversity of Bovine Leukemia Virus. *Virology Journal*, 14(209), 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0876-4>.
- Rebhun, W. C. (1999). *Enfermedades del ganado vacuno*. Zaragoza: Acribia.
- Rhodes, J. K., Pelzer, K. D., & Johnson, Y. J. (2003). Economic Implications of Bovine Leukemia Virus Infection in Mid-Atlantic Dairy Herds. *Javma*, 223(3), 346-352. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.346>.
- Rodríguez, S. M., Florins, A., Gillet, N., De Brogniez, A., Sánchez-Alcaraz, M. T., Boxus, M., & Willems, L. (2011). Preventive and Therapeutic Strategies for Bovine Leukemia Virus: Lessons for HTLV. *Viruses*, 3, 1210-1248. DOI: <https://doi.org/10.3390/v3071210>.
- Sandoval, R., Delgado, A., Ruiz, L., & Ramos, O. (2015). Determinación de la seroprevalencia del virus de la leucemia bovina en un establo lechero de Lima, Perú. *Rev. Inv. Vet. Perú*, 26(1), 152-158.
- Schell, M., Heckert, H. P., & Müller, K. E. (2004). Case Report: Lymphosarcoma in a Cow. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 111(1), 38-41.
- Singh, C. M., Singh, B., & Parihar, N. S. (1973). Pulmonary Involvement in Lymphosarcoma of Indian Buffaloes. *Bibl Haematol*, (39), 220-227. DOI: <https://doi.org/10.1159/000427845>.
- Stärk, K. D. (1996). Animal Health Monitoring and Surveillance in Switzerland. *Aust Vet J*, 73(3), 96-97. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1996.tb09985.x>.
- Trabattoni, E. M., & Moriondo, A. (2016). Leucosis bovina enzoótica en un rodeo de cría. *Revista Veterinaria Argentina*, 33(337), 1-5.
- Trono, K. G., Pérez-Filgueira, D. M., Duffy, S., Borca, M. V., & Carrillo, C. (2001). Seroprevalence of Bovine Leukemia Virus in Dairy Cattle in Argentina: Comparison of Sensitivity and Specificity of Different Detection Methods. *Veterinary Microbiology*, 83, 235-248. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(01\)00420-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(01)00420-5).
- Tsutsui, T., Kobayashi, S., Hayama, Y., & Yamamoto, T. (2016). Fraction of Bovine Leukemia Virus-Infected Dairy Cattle Developing Enzootic Bovine Leukosis. *Preventive Veterinary Medicine*, 124, 96-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.11.019>.
- Úsuga-Monroy, C., Echeverri, J., & López-Herrera, H. (2015). Diagnóstico molecular del virus de leucosis bovina en una población de vacas Holstein, Colombia. *Arch. Zootec*, 64(248), 383-388. DOI: <https://doi.org/10.21071/az.v64i248.424>.
- Uysal, A., Yilmaz, H., Bilal, T., Berriatua, E., Bakirel, U., Arslan, M., & Tan, H. (1998). Seroprevalence of Enzootic Bovine Leukosis in Trakya District (Marmara region) in Turkey. *Preventive Veterinary Medicine*, 37, 121-128. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(98\)00108-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(98)00108-1).
- Willems, L., Burny, A., Dangoisse, O., Collete, D., Dequiedt, F., Gatot, J. S., & Kettmann, R. (1999). Bovine Leukemia Virus as a Model for Human T-Cell Leukemia Virus. *Current Topics in Virology*, 1, 139-167.
- Wyatt, C. R., Wingett, D., White, J. S., Buck, C. D., Knowles, D., Reeves, R., & Magnuson, N. (1989). Persistent Infection of Rabbits with Bovine Leukemia Virus Associated with Development of Immune Dysfunction. *J Virol*, (63), 4498-4506.
- Zhao, X., & Buehring, G. C. (2007). Natural Genetic Variations in Bovine Leukemia Virus *envelope* Gene: Possible Effects of Selection and Escape. *Virology*, 366, 150-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.03.058>.