

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria



Determinar la seroprevalencia de rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR) en hatos lecheros bovinos no vacunados pertenecientes al departamento de Cajamarca

T E S I S

Para optar el Título Profesional de

MÉDICO VETERINARIO

Presentada por la Bachiller

INFANTE MENDO MILENN SEMIRAMIS

Asesor

Dr. NIÑO RAMOS JOSÉ ANTONIO

CAJAMARCA-PERÚ

2025

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador

Nombres y apellidos: Milenn Semiramis Infante Mendo

DNI N°: 71283597

Escuela Profesional: Medicina Veterinaria

2. Asesor

Nombres y apellidos: Dr. José Antonio Niño Ramos

Facultad: Ciencias Veterinarias

3. Grado académico o título profesional

Grado académico: Título profesional

4. Tipo de trabajo de investigación

Tipo: Tesis

5. Título del trabajo de investigación

Determinar la seroprevalencia de rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR) en hatos lecheros bovinos no vacunados pertenecientes al departamento de Cajamarca

6. Fecha de evaluación: 02 de junio de 2025

7. Software antiplagio: Turnitin

8. Porcentaje de informe de similitud: 13%

9. Código documento: oid 3117:464070112

10. Resultado de la evaluación de solicitud: Aprobado

Fecha de emisión: 02 de junio del 2025



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
NORTE DE LA UNIVERSIDAD PERUANA
Fundada Por Ley N°14015 Del 13 De Febrero De 1962
UNIVERSIDAD LICENCIADA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
DECANATO
Av. Atahualpa 1050 – Ciudad Universitaria Edificio 2F – 205 Fono 076 365852



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Cajamarca, siendo las diez horas del día diecinueve de mayo del dos mil veinticinco, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Veterinarias “César Bazán Vásquez” de la Universidad Nacional de Cajamarca los integrantes del jurado calificador, designados por el Consejo de Facultad, con el objeto de evaluar la sustentación de Tesis titulada: **“Determinar la seroprevalencia de rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR) en hatos lecheros bovinos no vacunados pertenecientes al departamento de Cajamarca”**, asesorada por el docente **Dr. José Antonio Niño Ramos** y presentada por la Bachiller en Medicina Veterinaria: **MILENN SEMIRAMIS INFANTE MENDO**.

Acto seguido el presidente del jurado procedió a dar por iniciada la sustentación y para los efectos del caso se invitó a la sustentante a exponer su trabajo.

Concluida la exposición de la Tesis, los miembros del jurado calificador formularon las preguntas que consideraron convenientes relacionadas con el trabajo presentado; asimismo, el presidente invitó al público asistente a formular preguntas concernientes al tema.

Después de realizar la calificación de acuerdo a las pautas de evaluación señaladas en el Reglamento de Tesis, el jurado calificador acordó: **APROBAR** la sustentación de Tesis para optar el Título Profesional de **MÉDICO VETERINARIO**, con el calificativo final obtenido de **DIECISIETE (17)**.

Siendo las diez horas y cuarenta minutos del mismo día, el presidente del jurado calificador dio por concluido el proceso de sustentación.


x Dr. JORGE GAMARRA ORTIZ
PRESIDENTE


Dr. JORGE LUIS PORTAL TORRES
VOCAL


Dr. JOSÉ FERNANDO CORONADO LEÓN
SECRETARIO


Dr. JOSÉ ANTONIO NIÑO RAMOS
ASESOR

DEDICATORIA

A DIOS

A Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, agradezco por guiarme en este camino. Tu luz me ha guiado en la oscuridad y tu fuerza me ha sostenido en la adversidad. Gracias por inspirarme a perseguir mis sueños y por cada bendición recibida.

A MIS PADRES

Yolanda Marvel Mendo Pita y Trinidad Infante Chávez, por formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A MIS HERMANOS

Milenn de los Angeles Infante Mendo y Danny Gary Omar Infante Mendo, por compartir momentos significativos conmigo y ayudarme en cualquier momento.

Al Ing. Hennry Yoel Núñez Idrogo por su apoyo y amistad incondicional, fuente constante de motivación y alegría en este camino. Esta tesis es también un reflejo de la inspiración que encuentro en personas como tú, que hacen que todo valga la pena.

Semiramis.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

Que, por medio de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria me formó profesionalmente para asumir los retos de la vida cotidiana a través de sus tres pilares: la investigación, la formación y la proyección social.

A MIS ASESORES

Al Dr. José Antonio Niño Ramos, Dr. José Luis Bazán Arce y Dr. Cristian Angel Hobán Vergara, por su valiosa guía y apoyo en el asesoramiento a la realización de la misma.

A mis familiares y amistades que con sus palabras fortalecedoras me hicieron seguir adelante en este camino del conocimiento.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| DEDICATORIA | i |
| AGRADECIMIENTOS | ii |
| ÍNDICE DE TABLAS | iv |
| RESUMEN | v |
| ABSTRACT | vi |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| MARCO TEÓRICO | 3 |
| 1.1. Antecedentes de la investigación | 3 |
| 1.2. Bases Teóricas..... | 12 |
| MARCO METODOLÓGICO | 31 |
| 2.1. Ubicación geográfica..... | 31 |
| 2.2. Diseño de la investigación..... | 32 |
| 2.3. Métodos de Investigación..... | 35 |
| 2.4. Población, muestra y unidad de análisis..... | 35 |
| 2.5. Técnicas para el procesamiento y análisis de información | 36 |
| 2.6. Equipos y materiales | 36 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 37 |
| 3.1. Presentación de resultados | 37 |
| 3.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados | 38 |
| REFERENCIAS | 44 |
| ANEXO 1 | 70 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabla 1. Distribución geográfica de las provincias positivas (n = 10) para IBR en el departamento de Cajamarca, 2024</i> | <i>37</i> |
|---|-----------|

RESUMEN

Cajamarca, siendo una de las cinco principales cuencas productoras de leche en el Perú con un total de 755 857 cabezas de ganado vacuno, se encuentra en una incertidumbre absoluta frente al asedio de una enfermedad probablemente latente en muchas provincias conocida como Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR), también llamada Enfermedad de la Nariz Roja o VPI (Vulvovaginitis Pustular Infecciosa). La IBR es una enfermedad altamente contagiosa de los bovinos que causa síntomas respiratorios, abortos y reducción de la producción de leche, lo que lleva a enormes pérdidas económicas. El objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia del *Herpesvirus bovino tipo 1 (HVB-1)*, agente causal de la IBR en hatos lecheros bovinos no vacunados de crianza extensiva del Departamento de Cajamarca. Se analizaron 464 muestras de sueros bovinos de 10 provincias de Cajamarca, para detectar anticuerpos IgG contra HVB-1. La seroprevalencia encontrada fue del 9 % (41/464). En las provincias de Cajamarca, Santa Cruz y Celendín se observó un mayor número de casos seropositivos para HVB-1 con seroprevalencias de 4.3 %, 1.9 % y 1.29 %, respectivamente. Este estudio reporta la presencia del HVB-1 en bovinos de la provincia de Cajamarca, en la actualidad no se han implementado programas de vacunación contra la IBR en el país. Considerando la seroprevalencia que existe en del departamento de Cajamarca y algunas de sus provincias, las autoridades deberían planificar estrategias de control para la vacunación de estos animales.

Palabras claves: IgG, *Herpesvirus bovino tipo 1 (HVB-1)*, ELISA indirecto, anticuerpos neutralizantes.

ABSTRACT

Cajamarca, being one of the five main milk producing basins in Peru with a total of 755,857 heads of cattle, is in absolute uncertainty facing the siege of a disease probably latent in many provinces known as Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR), also called Red Nose Disease or Vulvovaginitis Pustular Infectious (VPI). IBR is a highly contagious disease of cattle that causes respiratory symptoms, abortions and reduced milk production, leading to huge economic losses. The objective of the present study was to determine the prevalence of Bovine Herpesvirus type 1 (BHV-1), the causal agent of IBR in unvaccinated dairy herds of extensive breeding in the Department of Cajamarca. 464 bovine serum samples from 10 provinces of Cajamarca were analyzed to detect IgG antibodies against BHV-1. The seroprevalence found was 9% (41/464). The provinces of Cajamarca, Santa Cruz and Celendín had a higher number of BHV-1 seropositive cases with seroprevalences of 4.3%, 1.9% and 1.29%, respectively. This study reports the presence of BHV-1 in cattle in the province of Cajamarca. Currently, there are no vaccination programs against IBR implemented in the country. Considering the seroprevalence that exists in the department of Cajamarca and some of its provinces, the authorities should plan control strategies for the vaccination of these animals.

Keywords: IgG, Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), indirect ELISA, neutralizing antibody

INTRODUCCIÓN

El Perú cuenta con una población de ganado vacuno de 5 853 660 cabezas (1), donde la sierra predomina con un total de 3 774 3 cabezas de ganado. Cajamarca cuenta con bovinos cruzados principalmente, representando el 63.9 %, seguida por la raza Brown Swiss con 17.6 %, la Holstein con 10.3 %, Gyr/Cebú con 3.4 % y otras razas con 4.8 % (2). Además, es caracterizada como una de las cinco principales cuencas productoras de leche en el Perú con una producción de 330 831 toneladas al año (3).

La rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), es una enfermedad latente a nivel mundial causada por el *Herpes virus bovino tipo 1* (HVB-1), el cual es un patógeno económicamente significativo debido a su impacto en las pérdidas de producción (4). La IBR está asociada con cuadros clínicos y subclínicos de variable severidad, de acuerdo a la edad y el estado inmunológico del portador y variada forma de manifestación, siendo estas; genital, ocular (5,6), respiratoria, abortiva (7), neurológica (8) y entérica (9), provocando que en algunos casos sea confundida con otras enfermedades o simplemente indetectable en la primeras etapas (10,11).

Se sabe que los abortos ocasionados por el HVB-1 pueden observarse de forma esporádica (12), sin embargo, el virus es un componente importante del complejo respiratorio en establos de bovinos productores de leche y ganado de engorde, ocasionando pérdidas económicas para el ganadero (13,14). La morbilidad que presenta esta enfermedad puede llegar al 100 %, mientras que su porcentaje de letalidad será variable de acuerdo a la edad, presencia y gravedad de otras

enfermedades secundarias que complican el proceso, manejo y traslado casi continuo de animales, animales sin vacunas, etc., pudiendo llegar a alcanzar el 10 % en casos más severos (15).

Son poco los países que han logrado erradicar dicha enfermedad a través de monitoreo y vigilancia constante. Según la Oficina Internacional de Epizootias, Austria, Dinamarca, Finlandia, Suecia, Suiza y Noruega han erradicado la enfermedad (16), mientras que en Australia, Bélgica, Canadá, India, Polonia, Turquía y Estados Unidos se siguen implementando programas de control de IBR. Contrariamente en Perú, falta la implementación de programas de control y erradicación (17). En el Perú la prevalencia de HVB-1 cada vez sigue aumentando presentándose incluso de forma latente. Esta enfermedad fue observada por primera vez en el año 1965 de forma clínica en un grupo de vaquillonas importadas desde USA durante el periodo de la cuarentena sanitaria, a partir de esta fecha, en estudios posteriores realizados mediante serología en bovinos y otros rumiantes se ha logrado demostrar su amplia difusión (18–20).

Dadas las condiciones mencionadas, este estudio se planteó con el objetivo de analizar la seroprevalencia de IBR en el departamento de Cajamarca. Se espera proporcionar información valiosa para el sector agropecuario y la población en general, contribuyendo al conocimiento de la distribución de la IBR en la región Cajamarca y en la integración de posibles medidas preventivas e intervención adecuadas contra esta enfermedad.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes de la investigación

1.1.1. Internacionales

Actualmente Austria, Bélgica, República Checa, Estonia, Dinamarca, Finlandia, Hungría, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Eslovaquia, Luxemburgo, España, Noruega, Suecia, Suiza, Reino Unido y los Países bajos cuentan con una un programa de erradicación activo (21).

La prevalencia alta influye en el importante papel que desempeña el comercio de animales vivos como “centros” de propagación de enfermedades infecciosas, tal cual se demostró en un estudio realizado en 2019 en Sudán. Se analizaron 176 muestras de suero obtenidas de ganado importado para determinar la prevalencia de fiebre aftosa (FA), peste de los pequeños rumiantes (PPR) y rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR). Se utilizaron tres pruebas serológicas; prueba de neutralización sérica para FA, ELISA indirecto para PPR y ELISA competitivo para IBR. La seroprevalencia de FA fue de 77.27 % en el serotipo A (A - Irán), 68.18 % en el serotipo A (A - África), 93.82 % en el serotipo O (O-Pan Asia). Mientras que la seroprevalencia global de PPR fue de 49.431 % y de IBR de 93.75 %. Por lo tanto, este estudio sugirió tomar medidas preventivas de control para evitar la propagación de las enfermedades a través del

comercio de animales; que incluyen detección, vigilancia, precauciones en las fronteras y vacunación (22).

En Etiopía en 2018, se realizó un estudio en 1379 vacas lecheras seleccionadas al azar de 149 rebaños para la detección de anticuerpos específicos del HVB-1 mediante la técnica ELISA indirecto. El muestreo fue realizado en cobertizos lecheros del centro (n = 555), oeste (n = 195) y sur (n = 629) de este país. Se obtuvo como resultado un 81.8 % de seroprevalencia general de HVB-1 a nivel de rebaño y del 41 % a nivel individual de animal, siendo mayor en el ganado lechero procedente de sistemas de producción de crías y en el sistema de producción de leche comercial que en fincas de pequeños propietarios de crianza extensiva. Geográficamente, la prevalencia fue mayor en el oeste y el sur de Etiopía que en las regiones centrales. Por lo tanto, este estudio sugirió que en hatos de ganado lechero mejorados que muestran trastornos reproductivos se deberían considerar las pruebas diferenciales de HVB-1 (23).

En los distritos de Kombolcha y Dessie del norte de Etiopía, se recolectaron un total de 332 muestras de suero de vacas lecheras para determinar la seroprevalencia de IBR y brucelosis. Estas fueron analizadas mediante ELISA competitivo para IBR y la prueba de Rosa de Bengala (RBT) para brucelosis. La seropositividad fue del 25.6 % (85/332) para IBR y de 5.4 % (18/332) para brucelosis con RBT. IBR estuvo significativamente influenciada por la paridad con mayor ocurrencia en vacas multíparas que en primíparas; además, también estuvo altamente asociada con la reproducción repetida, aborto y retención de membrana

fetal. El estudio concluyó que, la asociación de estas enfermedades con la reproducción repetida puede debilitar los esfuerzos por mejorar la reproducción en Etiopía, sugiriendo hacer más estudios con una evaluación más detallada de varios parámetros de rendimiento reproductivo (24).

En la zona central de Etiopía, se hizo un estudio teniendo como objetivo determinar la prevalencia de las principales causas infecciosas de problemas reproductivos del ganado lechero en granjas seleccionadas. Se recolectó un promedio de 86 muestras de suero entre los meses de octubre de 2018 y febrero de 2019, teniendo en cuenta solo animales con antecedentes de problemas reproductivos. El suero fue analizado mediante las técnicas de ELISA indirecta y RBT, para determinar enfermedades de IBR, DVB, *N.caninum* y *C.brunetti*. Reportaron prevalencias del 79.1 %, 38.4 %, 3.5 % y 1.2 %, respectivamente. También encontraron infección combinada de DVB e IBR (21 %), los cuales fueron directamente proporcional a la edad y al número de partos, además, el 95.9 % seropositivas a IBR fueron de raza Jersey a diferencia de los cruces Boran-Friesian con 57.7 %. De acuerdo a la prevalencia general del total de animales con antecedentes de trastornos reproductivos, se encontraron casos de aborto (61.6 %), mortinatalidad (19.8 %) y repetición de reproducción (18.6 %). Este estudio propuso la generación de planes de vacunación contra la IBR y la DVB; además de planes de vigilancia y control (25).

En la provincia de Punjab – Pakistán, mediante la técnica ELISA competitiva se analizaron un total de 400 muestras de ganado vacuno y búfalo. Se reportó una seroprevalencia individual de HVB-1 de 49.5 % en bovinos y de 51.5 % en búfalos. La edad, las razas de los animales y el estado de producción de leche no se consideraron factores de riesgo potenciales para la enfermedad. Sin embargo, el tamaño del rebaño (> 30), la paridad (> 02) y el historial de abortos fueron reportados como factores de riesgo potenciales asociados con la seroconversión de HVB-1 (26).

En un estudio realizado en animales lecheros con trastornos reproductivos en Saurashtra- Gujarat, oeste de la India, mediante ELISA Avidin-Biotina (AB), reportaron una seroprevalencia individual global del 35.19 % (210/598). Se reveló que el HVB-1 está comparativamente más extendido en el ganado (36.31 %) que en los búfalos (33.99 %), donde la mayor prevalencia de IBR (42.07 %) se observó en animales mayores de 07 años. Este estudio propuso la planificación de estrategias de control para vacunar a las vacas lecheras y a las búfalas en la India (27).

En 2021, se analizaron 3125 muestras de suero de ganado (cruce Holstein Friesian) de 35 distritos de cinco estados del noreste de India (Assam, Manipur, Meghalaya, Mizoram y Sikkim), mediante la técnica ELISA Avidin-Biotina (AB). Detectando una seropositividad general de 29.50 %, siendo la seropositividad más alta (43.39 %) y más baja (16.66 %), los estados de Sikkim y Assam respectivamente. Estos fueron seguidos de Mizoram (42.16 %), Manipur (29.86 %) y Meghalaya (27.40 %). El ganado de los grupos de mayor edad mostró la mayor seropositividad en

comparación con los más jóvenes. Este estudio propuso una vigilancia estricta sobre el movimiento de animales, teniendo en cuenta principalmente la evaluación del estado sanitario de los animales a lo largo de las fronteras internacionales (28).

En Ecuador, se llevó a cabo una investigación en 13 unidades de producción (UP) para identificar factores de riesgo asociados en rebaños lecheros no vacunados de un clima húmedo tropical, en cantón Chone, provincia de Manabí. Mediante la técnica de ELISA competitiva, reportaron una seroprevalencia general de HVB-1 de 58.47 % (107/183). De acuerdo a la edad, el valor en los animales menores de dos años fue 28.57 %, y en los mayores a dos años 67.38 %. Los machos mostraron un 18 % de seroprevalencia, mientras que las hembras 82 % y como factores de riesgo significativo la edad y el sexo (29).

En cantón Morona, provincia de Morona Santiago - Ecuador, mediante la técnica de laboratorio, ELISA de bloqueo, se evaluó una población de 158 animales donde se determinó la prevalencia de IBR en un 23.4 %. Reportaron que la enfermedad se debe a un manejo sanitario inadecuado en la vacunación y reproducción de los animales, así como a la alta trashumancia de animales sin certificado sanitario. Estos datos sugirieron incrementar las campañas de vacunación y control de la enfermedad para prevenir problemas de salud en los animales (30).

En Colombia, en la ciudad de Sotaquirá, se detectó una prevalencia alta del 57.5 %, siendo mayor en ganado > 04 años de edad (65 %) y en la raza Holstein (65.5 %). Identificaron asociación significativa entre la raza y la edad de los animales, y como factores de riesgo la raza Holstein, el grupo de edad mayores a 04 años, el semen no certificado y la muerte fetal. En comparación con los grupos de edad menores a 01 año, animales de uno a dos años y la raza Normanda, los cuales se establecieron como factores protectores contra el HVB-1 (31).

En Brasil, en la ciudad de Senador Guimard - Acre, se analizaron 180 muestras de suero sanguíneo mediante la prueba de neutralización viral (VN). Reportaron una prevalencia 61,1 %, identificando como factor de riesgo asociado la ausencia de médico veterinario en los fundos. Los resultados mostraron que la frecuencia del HVB-1 es alta y sugirieron un mejor control mediante medidas profilácticas y de gestión sanitaria (32).

En 12 municipios pertenecientes a la región de Caparaó, Brasil, se analizó muestras de sangre de un hato de 854 vacas lecheras mestizas mediante la prueba de ELISA indirecta, donde se registró una prevalencia promedio de 48.59 % y 26.46 % para IBR y DVB, respectivamente. Además, encontraron que estaban significativamente asociados. Los animales positivos para IBR fueron los que tuvieron más probabilidades de desarrollar mastitis subclínica, que mastitis clínica a comparación de las vacas positivas para DVB, otro factor asociado con IBR fue el ordeño mecánico y el manejo reproductivo mediante crianza natural (33).

1.1.2. Nacionales

En Ayacucho, en el año 2002, en los distritos de Coracora, Chumpi, Puyusca y Pullo de la provincia de Parinacochas, mediante la prueba de neutralización viral, se reportó un 67.6 % (317/469) animales positivos frente a IBR pertenecientes a 25 hatos de bovinos criollos de crianza extensiva (34).

En el valle de Lima en el año 2003, se realizó un estudio en bovinos mayores de 06 meses de edad, pertenecientes a 12 hatos lecheros y sin historial de vacunación para la detección de anticuerpos neutralizantes a HVB-1 en suero mediante la prueba de neutralización viral. Se reportó un total de 67 % (8/12) hatos positivos con un 36 % (143/395) de animales infectados en total. Las prevalencias mayores fueron en hatos con más de 300 animales mayores a 02 años de edad ubicados en la zona sur y norte del valle de Lima, señalando que está difundido a pesar de no haber evidencias clínicas del IBR en el valle de Lima (35).

En Pucallpa – Ucayali, en la Estación Experimental del Trópico del Centro de Investigaciones IVITA, se realizó un estudio donde se extrajeron 268 muestras de suero bovino pertenecientes a animales de raza cebú y cruzados mayores de 06 meses de edad. Se realizaron pruebas mediante las técnicas de neutralización viral, ELISA indirecta, microaglutinación e inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos de agentes infecciosos de alto impacto reproductivo, para DVB y HVB-1, bacterias como *Brucella* sp. y *Leptospira* y el protozoo *N. caninum*,

respectivamente. Se obtuvo como resultado una prevalencia de 46.3 % para anticuerpos contra HVB-1, correspondiendo el 63.2 % a animales adultos, de acuerdo a *Leptospira* se reportó un 52.2 %, 1.5 % contra *N. caninum* y para DVB y *Brucella* sp no se detectaron anticuerpos. Estos resultados indicaron que el HVB-1 y la *Leptospira* constituyen agentes infecciosos de riesgos sanitarios (36).

En Puno, se realizó un estudio en nueve distritos de la provincia de Melgar para la detección de anticuerpos contra HVB-1 mediante la prueba de neutralización viral. Las muestras de sangre recolectadas fueron de 382 bovinos mayores a 06 meses de edad, de los cuales se obtuvo una prevalencia de 29.0 % (110/382), sin haber diferencias entre animales jóvenes y adultos. Reportaron que la enfermedad está difundida en los bovinos pertenecientes a Melgar pudiendo contribuir en la presentación de problemas respiratorios (37).

En el año 2022, en Ayacucho en los distritos de Coracora, Chumpi y Pullo de la provincia de Parinacochas, se realizó un análisis de suero sanguíneo de 460 animales mediante ELISA indirecto para determinar la seroprevalencia de anticuerpos frente a HVB-1. La seroprevalencia general obtenida fue de 59.56 % (282/460); siendo Pullo el distrito con mayor seroprevalencia (71.58 %), identificando las mayores seroprevalencias según la raza del ganado en: Holstein (92.77 %) y Brown swiss (68.44 %). Además, no se reportó asociación estadística significativa para las variables sexo y estado reproductivo (vacía, preñada) (18).

1.1.3. Regionales

En el año 2006, en tres distritos de San Pablo - Cajamarca, se realizó un estudio en bovinos de crianza extensiva, sin historia de vacunación alguna y en su gran mayoría cruzados. Se identificó mediante la prueba de neutralización viral anticuerpos contra el HVB-1 en un 0.6 % (3/480) de animales, siendo las seroreactoras tres vacas Holstein mayores de seis años de edad con una titulación de anticuerpos de 1:64 (2) y 1:32 (1). Estos resultados indicaron que la enfermedad se encuentra difundida en bajo grado entre los animales de la zona, por lo que este estudio concluyó que se debería evitar el ingreso de animales infectados (38).

Años posteriores, en 2024, Cajamarca, se realizó una investigación de agentes infecciosos implicados en problemas reproductivos en ganado de altura de crianza extensiva de los distritos de Sorochuco y La Encañada. La seroprevalencia de *N. caninum*, DVB y HVB-1 de 292 muestras de sangre totales incluidas todas las categorías y razas, fueron de 13.70 %, 30.14 % y 2.74 %, respectivamente. Confirmando la presencia de *N. caninum*, DVB y HVB-1 en problemas reproductivos en ganado de altura en las provincias de Cajamarca y Celendín (39).

1.2. Bases Teóricas

1.2.1. Agente Etiológico

El *herpesvirus bovino tipo 1* (HVB-1) es un miembro fundamental del orden Herpesvirales, familia Herpesviridae, subfamilia Alphaherpesvirinae y género *Varicellovirus* (16). Tiene una estructura típica de virión de herpesvirus y su ADN bicatenario es de aproximadamente 135 kb de tamaño (40). Este herpesvirus posee una cápside con isometría icosaédrica de 100 nm de diámetro que posee 162 capsómeros (150 hexámeros y 12 pentámeros), y ADN lineal de doble cadena con polaridad positiva, el cual posee la capacidad de codificar entre 30 a 35 proteínas estructurales y más de 70 proteínas en la célula infectada. De las proteínas estructurales identificadas se conoce que 14 se encuentran en la nucleocápside y 13 en la envoltura viral (40). La cápside está envuelta en un complejo proteico llamado tegumento, que está compuesto de aproximadamente 20 proteínas virales. El tegumento conecta la cápside con la envoltura externa derivada de la célula, que contiene las proteínas de membrana viral y las glucoproteínas que son esenciales para la penetración exitosa de la membrana celular, incluidas las glucoproteínas gD, gB, gH y gL (41).

El genoma del HVB-1 contiene una región de secuencia larga (UL) única, una región de secuencia corta (US) única, una región de secuencias repetidas internas (IR) entre UL y US, y una región de secuencias repetidas terminales invertidas (TR) (42,43). Codifica alrededor de 73 marcos de lectura abiertos (ORF) (40). La glicoproteína B (gB), la glicoproteína

C (gC) y la glicoproteína D (gD), codificadas por UL27, UL44 y US6, respectivamente, fueron las principales proteínas de unión que podrían inducir un alto nivel de anticuerpos neutralizantes contra el HVB-1 (44).

1.2.2. Serotipos

Existen cuatro subtipos diferentes de HVB-1, el respiratorio (HVB-1.1 y HVB-1.2a), el genital (HVB-1.2b) y el neurológico (HVB-1.3) (45). Las cepas del subtipo HVB-1.1 son las que poseen el mayor nivel de virulencia y son las causantes de las enfermedades infecciosas de mayor severidad y mortandad. Este subtipo posee la capacidad de ser excretado en elevados títulos mediante las secreciones nasales, diseminado de forma más efectiva que el HVB-1.2, además, la mayoría de los aislamientos de HVB-1.1 son de origen respiratorio, mientras que HVB-1.2 mayormente es aislado de infecciones genitales (46,47).

1.2.3. Transmisión

La transmisión horizontal directa se da a través de aerosoles, siendo el contacto directo nariz con nariz el principal modo de transmisión de la enfermedad entre un animal infectado y uno susceptible (48). Los aerosoles deben exhalarse, estornudarse o toserse de un animal infectado durante la eliminación del virus para que se produzca la transmisión (49). La transmisión indirecta se da por vía iatrogénica, como consecuencia de malas prácticas de manejo y el uso de materiales contaminados como guantes, mangas de palpación, agujas y equipos e incluso durante la transferencia de embriones (50). Finalmente la transmisión vertical se

produce de la madre al feto durante la gestación, esto gracias a la capacidad del virus de atravesar la placenta e infectar al feto (51).

1.2.4. Fisiopatología

Entrada del virus en las células

El HVB-1 tiene un ciclo de vida doble en el ganado: primero se producen altos niveles de diseminación del virus durante la infección aguda y posteriormente se establece y mantiene una latencia de por vida. Los altos niveles de replicación del virus pueden conducir a la muerte celular programada, inflamación, diseminación del virus y enfermedad (52).

El virus entra en las células fusionándose con la membrana plasmática celular en un proceso complejo de adhesión y penetración. La entrada del virus requiere la presencia de socios de unión complementarios en el virus y en la célula huésped. Los estudios han demostrado que las glicoproteínas gB, gC, gD, gE, gH, gK y gL del HVB-1 son necesarias para la entrada del virus (53,54). Los subtipos HVB-1.1 y HVB-1.2 difieren en los epítomos gC, que pueden alterar la adhesión viral y la virulencia (55). Aunque no se conocen completamente las proteínas de la célula huésped necesarias para la entrada del HVB-1, el virus se une inicialmente a las cadenas de heparán sulfato en los proteoglicanos de la superficie celular (HSPG) (56) a través de gB y gC (57). Después de esta unión inicial, HVB-1 gB y gD se unen con bastante fuerza a los receptores de la superficie celular (53).

Replicación y liberación del virus

Tras entrar en la célula huésped, el HVB-1 se transporta a través de microtúbulos hasta llegar al núcleo para su replicación utilizando proteínas de la célula huésped (58). La replicación del HVB-1 comienza dentro de las 2 horas posteriores a la infección en el ganado (59) y con la expresión concomitante del antígeno de la superficie celular dentro de las 3-4 horas posteriores a la infección (57).

En el núcleo, el genoma viral es liberado e inicia su replicación. La expresión génica viral durante la infección productiva ocurre en tres fases diferentes: inmediata temprana (IE), temprana (E) o tardía (L). La expresión de genes virales está regulada la unidad de transcripción temprana inmediata 1 (IEtu1) la cual codifica dos proteínas reguladoras virales cruciales; bICP0 (proteína 0 de células infectadas por el virus del herpes bovino 1) y bICP4, que activan la expresión génica viral y la replicación del ADN. Las respuestas inmunes innatas y estas dos proteínas promueven la infección productiva y la producción de virus (60,61). IEtu2 codifica bICP22 y se predice que esta proteína mejora la replicación del virus (61). Una proteína del tegumento viral, VP16 (también conocida como bTIF), es una proteína estructural viral que transactiva específicamente los promotores de IE (62). Las proteínas IE impulsan la expresión del gen E, que generalmente se traduce en proteínas no estructurales que promueven la replicación del ADN viral. Las proteínas L comprenden la cápside y el tegumento del virus infeccioso, que son necesarios para el ensamblaje y la salida del virión (63). El virus se

envuelve a medida que brota a través de la envoltura nuclear y luego se transporta dentro de vesículas intracelulares hasta la membrana citoplasmática y se libera de la célula. Después del ensamblaje, el virus se libera y comienza a infectar otras células dentro de las 8 horas

Fase de latencia

Las partículas virales producidas durante la infección aguda luego ingresan al sistema nervioso periférico (SNP) a través de la propagación de célula a célula a las neuronas sensoriales en los ganglios trigéminos (TG), un sitio importante para la latencia. El mantenimiento de la latencia se define operativamente como la represión a largo plazo de la expresión génica del ciclo lítico viral, y no se detecta la producción del virus (6,64).

El HVB-1 establece una latencia de por vida en las neuronas (65,66). En las neuronas sensoriales latentemente infectadas, el locus del gen relacionado con la latencia (LR) es el único gen viral expresado abundantemente (67). El gen LR codifica múltiples productos, que incluyen: dos micro-ARN, un ARN no-poliA abundante que exhibe una localización nuclear. En conjunto, los productos del gen LR apoyan la supervivencia de las neuronas infectadas al suprimir la muerte celular y la expresión génica viral, pero promoviendo la diferenciación neuronal (64).

Reactivación por estrés o corticosteroides

La reactivación de HVB-1 en latencia también se inicia consistentemente por el corticosteroide sintético dexametasona (DEX) (63,64). ORF2 interfiere con la apoptosis e interactúa con proteínas celulares, incluyendo Notch 1, Notch 3, β -catenina y CCAAT/proteína de unión al potenciador alfa (68–70). La sobreexpresión de estos micro-ARN reduce la expresión de la proteína bICP0 (71), que es una proteína reguladora de la transcripción viral crucial. Por lo tanto, se predice que los productos del gen LR respaldan el establecimiento y mantenimiento de la latencia en las neuronas (70,72). Dos factores de transcripción celular asociados a Wnt (β -catenina y un coactivador de β -catenina, la proteína AT-hook 1 del grupo de alta movilidad (HMGA1)) se detectan fácilmente en las neuronas TG de terneros latentemente infectados, pero no de terneros latentemente infectados tratados con el corticosteroide sintético dexametasona (DEX) para iniciar la reactivación desde la latencia (73). La señalización canónica Wnt/ β -catenina promueve la supervivencia celular, el crecimiento axonal y establece conexiones axónicas adecuadas (74,75). La mayor expresión de al menos siete antagonistas de Wnt ocurre durante las primeras etapas de la reactivación inducida por DEX (70,72), lo que generalmente reduce la supervivencia neuronal (76).

Seis horas después del tratamiento con DEX, se pueden detectar dos proteínas virales tardías, la glicoproteína C y D, en un pequeño porcentaje de neuronas TG. Dado que VP16 activa específicamente los promotores de IE (62,77), esta desencadenaría la expresión del gen IE y la producción de

virus después del tratamiento con DEX. El promotor IEtu1, que impulsa las expresiones de bICP0 y bICP4, es estimulado por DEX y contiene dos sitios de unión de GR de consenso que son esenciales para la transactivación mediada por GR y DEX (78,79). Por lo tanto, es probable que bICP0 y bICP4 se expresen en neuronas TG que no expresan VP16.

Los terneros infectados de forma latente con HVB-1 contienen ADN viral de forma constante en sus amígdalas faríngeas (PT), sin embargo, la diseminación del virus y la expresión del ARN del ciclo lítico viral no se detectan en las PT durante la latencia, lo que sugiere que se establece una infección latente/quiescente (80). Se predice que las PT son un sitio biológicamente relevante para la diseminación y transmisión del virus durante la reactivación de la latencia (81).

El estrés aumenta la incidencia de HVB-1 (63), el virus del herpes simple 1 (63,82) y la reactivación del *herpesvirus canino 1* desde la latencia (83). El aumento de la susceptibilidad a la infección secundaria se correlaciona con la inmunidad mediada por células deprimida después de la infección. La infección disminuye la expresión del receptor de interleucina 2 (IL-2) (84) y altera su producción, disminuye la estimulación mitogénica de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (85), altera las respuestas citotóxicas (86) y disminuye los linfocitos T circulantes (87,88). La inhibición de las respuestas proliferativas de los linfocitos puede ser el resultado de una infección no productiva (85). En general, los alfa herpesvirus pueden inducir disfunción inmunológica al mejorar la actividad de las células T supresoras (89). Cuando dos herpesvirus

coinfectan un organismo, puede producirse una recombinación genética (90). Esta recombinación en el HVB-1 puede influir en la elección del tipo de vacuna y sus consecuencias (91).

1.2.5. Signos Clínicos

Infección en terneros

Los terneros recién nacidos suelen ser inmunes a la enfermedad si consumen calostro que contiene altos niveles de anticuerpos maternos derivados del calostro (MDA) contra HVB-1 (92). El MDA contra HVB-1 normalmente no se detecta hasta los 4-6 meses de edad y, en casos excepcionales, hasta los 9 meses. Los terneros con MDA son inmunes a la enfermedad, pero pueden infectarse y tener una aparición tardía sin mostrar ninguna respuesta inmunitaria humoral (93). Los terneros con MDA son los animales más raros conocidos como portadores latentes seronegativos. Los anticuerpos anti-HVB-1 del calostro no previenen la replicación inicial del virus en los terneros, y la latencia puede persistir después de la disminución de la inmunidad del calostro (94).

Infección en adultos

En la infección por HVB-1, después de un período de incubación de 2 a 4 días, se manifiesta secreción nasal serosa, salivación, fiebre (40 a 42 °C), anorexia y depresión (95). En pocos días, las secreciones nasales y oculares se vuelven mucopurulentas. La mucosa nasal se enrojece y se hacen visibles erosiones superficiales (96), incluso algunos animales

babean excesivamente por las erosiones superficiales de la mucosa oral, las cuales se encuentran entre las lesiones orales más frecuentes (97). Los signos clínicos pueden durar hasta 10 días, después de los cuales el animal suele recuperarse notablemente dada la lesión de la mucosa (48). La rinitis purulenta y la neumonía pueden provocar la muerte, y las infecciones bacterianas adicionales afectan la gravedad de la enfermedad (98). Aunque la replicación viral se limita al tracto respiratorio, los animales también pueden experimentar invasión cerebral y niveles bajos y difíciles de detectar de viremia (99).

Cuando se practica la monta natural, la infección genital puede provocar vulvovaginitis pustulosa o balanopostitis. Sin embargo, la mayoría de las infecciones tienen un curso muy leve o subclínico (11). Un caso no complicado de enfermedad respiratoria o genital causada por HVB-1 suele durar unos 5-10 días.

- Balanopostitis: Las pústulas en la superficie mucosa del prepucio y el pene son indicativas de la afección conocida como IPB en los toros, que tarda de 2 a 3 días en incubarse (100). El macho no puede aparearse porque estas pústulas pueden causar dolor con secreción mucopurulenta. Los toros con el virus también pueden eliminarlo a través del semen, transmitiendo el virus a las hembras vulnerables a través de la inseminación artificial o el apareamiento natural (101).
- Vulvovaginitis: Es una afección dolorosa que se puede identificar después del apareamiento y también se conoce como IPV. Los

signos principales son la micción recurrente y un posible edema o hiperemia en la vulva y la porción posterior de la vagina (102). Los diminutos forúnculos de color blanco a rosado se convierten en pústulas, también se puede observar una secreción mucopurulenta espesa de color amarillo o blanco, particularmente en los casos en que una infección bacteriana posterior es una consecuencia (41).

1.2.6. Diagnóstico

La infección por HVB puede diagnosticarse mediante cultivo celular, histopatología, serología, PCR y microscopía electrónica.

Cultivo celular

El HVB-1 puede aislarse fácilmente en cultivos celulares de riñón, pulmón, testículo, cornete o tráquea bovinos primarios o secundarios y en líneas celulares establecidas como las células de riñón bovino Madin-Darby (MDBK) o CRIB (106). El virus puede aislarse de hisopados nasales, hisopados conjuntivales, hisopados vaginales, lavado prepucial, cotiledones placentarios de fetos abortados, hígado fetal, pulmón, bazo, riñón, ganglio linfático, membrana mucosa del tracto respiratorio, amígdalas y pulmones recolectados en un medio de transporte de virus (107). La presencia de virus en las muestras se detecta mediante un efecto citopático (CPE). El CPE del HVB-1 es característico y suele aparecer dentro de los 3 días posteriores a la inoculación, este se caracteriza por la aparición de racimos de células redondeadas con forma de uva presentes alrededor de una microplaca en el cultivo celular, además, también se

observan células gigantes o sincitios. Los cultivos celulares inoculados con muestras se observan durante 7 días (107).

Histopatología

Las inclusiones virales intranucleares del tipo A de Cowdry pueden identificarse ocasionalmente en las células epiteliales de los tejidos de biopsia vaginal recolectados en la etapa temprana de IPV, pero no en las células recolectadas en la secreción nasal del ganado con IBR (106). Estas inclusiones también están presentes en el cerebro de casos de encefalitis y en tejidos de fetos abortados. Como estas inclusiones son transitorias, el uso del examen histológico para el diagnóstico tiene un valor limitado (107). En la forma encefalítica de la infección por HVB-1 se observan encogimiento perivascular con neurofagia, satelitosis, hemorragia y degeneración neuronal (108).

Microscopía electrónica

El uso de la microscopía electrónica para identificar partículas virales en material clínico, es un método rápido para el diagnóstico de HVB-1 (106).

Serología

La respuesta inmune primaria a la inoculación experimental de HVB-1 en ganado se caracteriza por la formación de anticuerpos IgM e IgG. Las respuestas inmunes secundarias se caracterizan principalmente por la formación de anticuerpos IgG 2. La VNT o Prueba de Neutralización Viral, se ha utilizado ampliamente (109). Sin embargo, la ELISA es una

prueba específica, sensible y más práctica para la detección de anticuerpos frente a HVB-1. La prueba ELISA IgM es útil para el diagnóstico de infecciones recientes con HVB-1 en terneros (110). Además, en Suiza se está utilizando una prueba microELISA para el programa de control de la infección por HVB-1. La prueba es sencilla, rápida y cómoda en comparación con la prueba de neutralización del suero, que requiere instalaciones de cultivo celular y es muy lenta. El único ensayo disponible actualmente que diferencia los anticuerpos contra HVB-1 de los de HVB-5 es una prueba ELISA de bloqueo de gE de HVB-1 (111).

PCR

El ensayo de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), es tan sensible como el aislamiento del virus y es una alternativa práctica para la detección rápida del virus. Los resultados están disponibles en un día en comparación con el aislamiento del virus que requiere 7 días. La PCR en tiempo real proporciona una reproducibilidad satisfactoria, así como una alta especificidad y sensibilidad en combinación con una reducción significativa en el tiempo para detectar productos amplificados (106). Para diferenciar entre HVB-1 y HVB-5, hay ensayos disponibles, como PCR anidada (112) y PCR multiplex (113).

1.2.7. Tratamiento

No hay tratamientos disponibles, por lo que la resistencia al tratamiento no es aplicable (114). El uso de antimicrobianos para minimizar los invasores bacterianos en las enfermedades respiratorias por HVB-1 es relativamente común.

1.2.8. Vacunación

La estrategia es utilizar un programa de vacunación bien planificado. Existen diferentes tipos de vacunas disponibles en el mercado, por ejemplo; vacunas de virus vivos modificados (MLV), vacunas inactivadas, vacunas de subunidades y vacunas marcadoras.

Vacunas de virus vivos modificados (MLV)

Existen tres tipos de vacunas MLV disponibles. La vacuna parenteral se elabora a partir de cultivo de tejido de riñón fetal bovino. Además, hay dos vacunas intranasales disponibles, ya sea de origen de cultivo de tejido de conejo o de origen de cultivo de tejido bovino, que contienen la forma mutante de HVB-1 (106). Las vacunas MLV ofrecen una respuesta inmunitaria rápida concomitante con una inmunidad mucosa local relativamente duradera (115). Tanto las vacunas parenterales como las intranasales estimulan la producción de anticuerpos humorales. La vacuna intranasal estimula la producción local de interferón y de anticuerpos en la mucosa nasal y es segura para su uso en vacas preñadas, además, es muy efectiva en la prevención del aborto. Las vacunas intranasales

proporcionan protección contra la forma respiratoria en las 72 horas siguientes a su administración. Para la vacunación intranasal, se deben administrar con cuidado 2 ml de diluyentes que contengan vacuna en una fosa nasal, ya que esta vacuna sólo se multiplica en la mucosa nasal. Después de la vacunación intranasal, el virus se elimina durante 7 a 14 días, y la eliminación máxima se produce a los 4 días. La vacuna MLV parenteral es potencialmente abortiva y no se debe utilizar en animales preñados no inmunes. Es importante tener en cuenta que el virus de la vacuna MLV a veces se vuelve latente después de la administración (115).

Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas tienen algunas ventajas sobre las vacunas MLV, ya que, no causan aborto, inmunosupresión ni latencia. Sin embargo, no evitan por completo la latencia de las cepas de campo. Por lo general, se administran dos dosis con un intervalo de 10 a 14 días y se observa protección entre 7 y 10 días después de la segunda dosis (116). Las vacunas inactivadas no son tan eficaces como las vacunas MLV debido a la posible destrucción de algunos de los antígenos protectores durante el proceso de inactivación por agentes alquilantes. Para mejorar la eficacia, siempre se agrega un adyuvante (117).

Vacuna de subunidades

Una vacuna de subunidades contiene uno o más de los antígenos del virus necesario para provocar inmunidad protectora y carece de ácido nucleico y otros componentes que podrían causar efectos secundarios no deseados

(118). En HVB-1, las glicoproteínas gB, gC y gD son inmunogénicas y se separan de las células infectadas por el virus o se sintetiza el péptido (106). Los terneros se vacunan entre los 3 y 7 meses de edad con una dosis de refuerzo después de 12 días de la vacunación primaria. No contiene virus vivo, por lo que no hay posibilidad de causar aborto o establecer la infección latente. Además, existe la posibilidad de diferenciar entre animales vacunados e infectados naturalmente.

Vacuna marcadora

La vacuna marcadora se basa en la eliminación de una o más proteínas virales, lo que permite la distinción entre animales vacunados e infectados naturalmente en función de las respectivas respuestas de anticuerpos (119). Existen diferentes tipos de vacunas marcadoras, como gE y gC viva, gE y gG muerta, subunidad gD, subunidad gB y gD incompetente para la replicación. Los terneros vacunados a la edad de 7 semanas mostraron una reducción tanto de los signos clínicos como de la excreción del virus de desafío tan pronto como 7 días después de la inyección IM o 3 días después de la vacunación intranasal. Las vacunas marcadoras gE-negativas, tanto vivas como muertas, ya se utilizan en programas de control o erradicación en la UE (119).

Vacuna multivalente

La vacuna multivalente está disponible para el control de la coinfección asociada con HVB-1. Estas vacunas contienen otros patógenos respiratorios como PI-3, BRSV y BVDV. A veces también contienen

antígenos de *Leptospira* y *Campylobacter* sp. Una vacuna combinada que contiene la vacuna viva gE-negativa, BRSV y PI-3, administrada a las 2 y 6 semanas de edad, ha demostrado ser eficaz en el sentido de que reduce la gravedad de los signos clínicos y la cantidad de virus eliminados después de una infección experimental de desafío (120).

1.2.9. Control y prevención

Varios países comenzaron a implementar esquemas de control para HVB-1 en la década de 1980 (121). Actualmente, en varios países europeos se están implementando programas de erradicación obligatoria o voluntaria, con el uso aliado de vacunas marcadoras.

Estrategia de “probar y matar”

El sacrificio de animales seropositivos sin vacunación concomitante ha sido el método más exitoso para erradicar el HVB-1. Sin embargo, esto solo puede considerarse si la seroprevalencia es relativamente baja. Para lograr la erradicación del HVB-1, se recomienda inicialmente generar ganado reproductor “libre de IBR” eliminando gradualmente todo el ganado seropositivo y reemplazándolo con progenie seronegativa (16). Una estrategia de “prueba y sacrificio” se ha implementado con éxito varios países europeos (122).

Estrategia para diferenciar animales infectados de vacunados

La vacunación con vacunas marcadoras de gE, junto con la eliminación de animales seropositivos para gE, es una estrategia alternativa viable en

países con una alta seroprevalencia de HVB-1 (121,123). Cuando la prevalencia nacional de vacas positivas para gE disminuye al 5%, los animales positivos restantes pueden ser sacrificados (123).

Las vacunas marcadoras permiten la diferenciación serológica de animales infectados de vacunados (DIVA) (124), basada en la ausencia de una o más glicoproteínas en la vacuna que están presentes en el HVB-1 de tipo salvaje (125). Las vacunas marcadoras basadas en mutantes de delección de gE se utilizan ampliamente en Europa, ya sea en formas vivas o inactivadas (126). Después de la infección (pero no después de la vacunación) se puede detectar una respuesta de anticuerpos contra la o las proteínas específicas utilizando una prueba de diagnóstico específica de proteína (ELISA de bloqueo de gE) (124).

Las vacunas vivas con marcador HVB-1 gE-negativo, inducen inmunidad temprana contra la infección (116,124), se puede inducir una protección sustancial tan pronto como 7 días después de la administración intramuscular (IM) y la vacuna se puede administrar temprano en un brote (116). Sin embargo, las respuestas inmunes celulares y humorales son más altas en animales vacunados con una combinación de vacunas vivas e inactivadas. Aunque las vacunas inactivadas inducen una fuerte respuesta de neutralización sérica (127), se demostró que una vacuna viva atenuada gE-negativa induce la mejor protección, demostrando una mejor puntuación clínica o ausencia de signos clínicos tras el desafío en comparación con ganado al que se le administraron una vacuna gE-negativa inactivada (119). La vacunación intranasal con la vacuna viva

marcadora brinda protección en presencia de anticuerpos de origen materno (116). Algunas vacunas vivas marcadoras inducen pirexia transitoria de corto plazo y secreción nasal (128), pero se ha demostrado que son seguras para su uso en ganado reproductor, incluidas vacas preñadas y toros (129).

Las vacunas marcadoras no previenen la excreción de HVB-1 en animales infectados de forma latente después del tratamiento con dexametasona o el desafío con una cepa HVB-1 de tipo salvaje (128). Además, la vacuna atenuada reduce la eliminación del virus significativamente más que sus contrapartes inactivadas. Por el contrario, el ganado vacunado con vacunas marcadoras inactivadas excreta significativamente menos virus que aquellos inmunizados con la preparación atenuada (119). Patel (116), demostró que tras la administración IM de la vacuna viva gE-negativa, no se excretó ningún virus de la vacuna en las secreciones nasales y ningún animal vacunado tuvo una viremia detectable, mientras que el virus se excretó durante 1 a 8 días después de la administración intranasal (IN).

1.3. Definición de términos básicos

Anticuerpos: Proteínas que envuelven una estructura bioquímica compleja demarcada por la unión de cuatro cadenas proteicas, formando parte de la inmunidad humoral (130). Moléculas que se unen específicamente a aquellas sustancias (antígenos) contra las cuales se ha generado una defensa inmune. Los anticuerpos son sintetizados por linfocitos B (células plasmáticas) completamente diferenciados (131).

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), ampliamente utilizado en investigaciones científicas básicas, estudios de aplicaciones clínicas y diagnósticos. La técnica ELISA se basa en la interacción entre el antígeno (es decir, la proteína diana) versus el anticuerpo primario contra el antígeno de interés (132).

Seroprevalencia: Porcentaje de personas o animales de una población que poseen proteínas llamadas anticuerpos en la sangre que muestran que han estado expuestas a un virus u otro agente infeccioso (133).

Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR): Es una infección causada por herpesvirus con diversas consecuencias que incluyen infección inaparente no clínica, enfermedad de las vías respiratorias superiores, conjuntivitis, lesiones de las membranas mucosas del tracto reproductivo masculino y femenino, aborto y, ocasionalmente, encefalitis (134).

Virus: Los virus son entidades cuyos genomas son elementos de ácido nucleico que se replican en el interior de las células vivas utilizando la maquinaria de síntesis celular y provocando la síntesis de elementos especializados que pueden transferir el genoma viral a otras células (135). Estos parásitos intracelulares obligados infecciosos que pueden encerrar su genoma de ácido nucleico en una cápside proteica y persistir extracelularmente, pudiendo verse como bolsas de ácido nucleico (136).

CAPÍTULO II

MARCO METODOLÓGICO

2.1. Ubicación geográfica

El presente trabajo se realizó en el Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA) - EEA Baños del Inca - Cajamarca, en el Laboratorio de Biotecnología en Sanidad Animal. Se encuentra ubicado en el distrito de Baños del Inca, provincia de Cajamarca, el cual cuenta con los siguientes datos de ubicación y agrometeorológicos (*):

| | |
|------------------------------|-------------|
| Altitud: | 2750 msnm |
| Latitud sur: | 7° 09' 44" |
| Longitud Oeste: | 78° 30' 00" |
| Temperatura media anual: | 19 °C |
| Precipitación pluvial anual: | 700 mm |
| Humedad relativa anual: | 64.5% |

(*) Fuente: Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología del Perú – SENAMHI, 2023.

2.2. Diseño de la investigación

2.2.1. Toma de muestra

Para la toma de muestra, de la vena coccígea se colectó alrededor de 6 ml de muestra de sangre en tubos BD Vacutainer sin anticoagulante. Cada tubo fue etiquetado utilizando códigos que identifiquen a cada animal y rebaño del que se extrajo la sangre. Posteriormente, fueron llevadas al Laboratorio de Biotecnología de Sanidad Animal en la Estación Experimental Agraria Baños del Inca – Cajamarca y se centrifugaron por un tiempo de 10 minutos a 1500 rpm para la obtención del suero sanguíneo. Este se separó en microtúbulos cónicos de 1.5 ml y almacenado a - 20°C hasta su respectivo análisis. Finalmente, para confirmar la presencia de anticuerpos dirigidos contra HVB-1 se efectuó el método de ELISA indirecto utilizando el kit comercial ID Screen IBR Indirect.

2.2.2. Procedimiento ELISA indirecto

Para la detección de anticuerpos contra el HVB-1 en suero, se siguió el procedimiento de prueba del fabricante. Con el fin de evitar diferencias en los tiempos de incubación entre las muestras, es posible preparar una microplaca de 96 pocillos que contenga las muestras a ensayar y los controles, para después transferirlos a la microplaca ELISA con una pipeta multicanal.

Preparación de la solución de lavado

Se equilibró la Solución de Lavado Concentrada (20X) a temperatura ambiente 21°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) y agitar correctamente para obtener la disolución de los cristales. Se preparó la Solución de Lavado (1X) diluyendo la Solución de Lavado Concentrada (20X) con agua destilada/desionizada al 1/20.

Procedimiento en Microplaca

Los reactivos se colocaron a temperatura ambiente ($21^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) antes de ser utilizados y homogeneizarlos por vòrtex o por inversión.

Incubación corta

1. En la microplaca ELISA, se añadió.
 - 90 μl del Diluyente 2 en cada pocillo.
 - 10 μl del Control Negativo en los pocillos A1 y B1.
 - 10 μl del Control Positivo en los pocillos C1 y D1.
 - 10 μl de cada muestra a analizar en los pocillos restantes.
2. Se cubrió la placa e incubamos a $45\text{min} \pm 4 \text{ min}$ a 37°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$)
3. Se vació los pocillos. Lavamos 3 veces cada pocillo con al menos 300 μl de solución de lavado.
4. Se distribuyó 100 μl de Conjugado listo para usar en cada pocillo.
5. Se cubrió la placa e incubamos 30 min $\pm 3 \text{ min}$ a 37°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$).
6. Se vació los pocillos. Lavaremos 3 veces cada pocillo con al menos 300 μl de Solución de Lavado.

7. Se distribuyó 100µl de la Solución de Revelación en cada pocillo.
8. Se cubrió la placa e incubar 15 min ± 2 min a 21°C (± 5°C) en la oscuridad.
9. Se distribuyó 100 µl de Solución de Parada en cada pocillo, en el mismo orden que en el paso N°7 para detener la reacción.
10. Leímos la densidad óptica (DO)de la microplaca a 45nm y guardamos resultados.

Validación

El test fue válido cuando la media de la densidad óptica de los Controles positivos (DO_{CP}) sea superior a 0.350 y el cociente entre la media de los Controles positivos (DO_{CP}) y la media de los Controles negativos (DO_{CN}) sea superior a 3.

Interpretación

Para cada muestra, se calculó el porcentaje (S/P%) mediante la siguiente fórmula:

$$S/P \% = \frac{OD_{muestra} - OD_{CN}}{OD_{CP} - OD_{CN}} \times 100$$

El estado de las muestras se asignó de acuerdo a los porcentajes referidos al kit ID Screen IBR Indirect.

2.3. Métodos de Investigación

Análisis de los resultados y deducción.

2.4. Población, muestra y unidad de análisis

Población: Bovinos no vacunados pertenecientes a 10 provincias del departamento de Cajamarca.

Muestra: 464 bovinos no vacunados

La muestra de estudio se calculó haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 p (1 - p) N}{(N - 1)e^2 + Z^2 p (1 - p)}$$

Donde:

$$N = 628\ 066$$

$$Z = 1.96$$

$$p = 60\%$$

$$e = 5\%$$

$$n = x$$

$$n = \frac{(1.96)^2(0.6)(1 - 0.6)(628\ 066)}{(628\ 066 - 1)(0.05)^2 + (1.96)^2(0.6)(1 - 0.6)}$$

$$n = 369$$

Unidad de análisis: Todos los sueros recolectados de la muestra de estudio para determinar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el HVB-1. Se aumentó 95 muestras más, para tener muestras equitativas en las 10 provincias del departamento de Cajamarca.

2.5. Técnicas para el procesamiento y análisis de información

Se realizó un análisis mediante estadística descriptiva en Microsoft Excel.

2.6. Equipos y materiales

Material biológico: 464 sueros de bovinos no vacunados.

Material de campo: Mandil, botas de jebe, guantes quirúrgicos, guantes de palpación desechables, alcohol 70°, formato, tablero de campo, lapiceros, tubos BD Vacutainer sin anticoagulante.

Materiales y equipo de laboratorio: Mandil, guantes quirúrgicos, mascarilla, kit comercial ID Screen IBR Indirect, cabina de esterilización UV, micropipetas de 10 μ l, 50 μ l y 100 μ l, cámara fotográfica, formato para registro de datos, lector de microplacas ELISA.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Presentación de resultados

Tabla 1. Distribución geográfica de las provincias positivas (n = 10) para IBR en el departamento de Cajamarca, 2024

| Provincias | N° Muestras Analizadas | N° Casos Negativos | N° Casos Positivos | Prevalencia |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Cajabamba | 32 | 32 | 0 | 0.00% |
| Cajamarca | 72 | 52 | 20 | 4.31 % |
| Celendín | 40 | 34 | 6 | 1.29% |
| Chota | 92 | 92 | 0 | 0.00% |
| Cutervo | 56 | 56 | 0 | 0.00% |
| Hualgayoc | 32 | 32 | 0 | 0.00% |
| San Marcos | 32 | 28 | 4 | 0.86 % |
| San Miguel | 44 | 44 | 0 | 0.00% |
| San Pablo | 32 | 30 | 2 | 0.43% |
| Santa Cruz | 32 | 23 | 9 | 1.94 % |
| Total | 464 | 423 | 41 | 9 % |

general

En la tabla N°1, se puede observar que de un total de 464 muestras de sueros analizadas para HVB-1, 41 (9 %) tuvieron resultados positivos y 423 (91 %) fueron negativos. En 05 de las provincias se encontraron casos positivos, pero en 05 de ellas no se encontró ni un solo caso positivo para IBR. En las provincias de Cajamarca y Santa Cruz se encontraron mayor número de animales infectados. Mientras que, en San Miguel, Cajabamba, Chota, Cutervo y Hualgayoc, no se encontró ningún caso positivo (Ver Anexo N°1).

3.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados

La prevalencia de IBR a nivel global fue del 9 % en el presente estudio. A nivel nacional, esta prevalencia reportada es notablemente baja en comparación con otras investigaciones realizadas en diferentes regiones del Perú. Por ejemplo, en Ayacucho se reportó una prevalencia del 59.56 % (1), en Puno del 29 % (2), y en Lima del 36 % (3). Esta situación no difiere con la de otros países, donde se han realizado amplias investigaciones que han revelado prevalencias variables, pero relativamente altas de la enfermedad. Por ejemplo, investigaciones han informado una seroprevalencia alta en la ciudad de Sotaquirá - Colombia (57.5 %) (65). Otro estudio realizado en la región de Caparaó, Espírito Santo – Brasil (48.59 %) (66). Incluso en cantón Chone, provincia de Manabí - Ecuador reportaron una seroprevalencia del 58.47 % (29). Estas diferencias en las tasas de seroprevalencia resaltan la importancia de llevar a cabo investigaciones más específicas en cada región, lo cual resulta fundamental para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control, además, en este trabajo se usó ELISA indirecto, lo que puede influir en la sensibilidad y especificidad de la detección de anticuerpos. La ubicación

geográfica, las estrategias de manejo de enfermedades y los sistemas de reproducción son los principales factores influyentes que determinan la distribución de las enfermedades, además, la caracterización latente del virus crea dificultades en el control y erradicación de la enfermedad en los países según Lefevre (137).

En las provincias de Cajamarca, Santa Cruz y Celendín se observó un mayor número de casos seropositivos para HVB-1 con seroprevalencias entre 4.3 %, 1.9 % y 1.29 %, respectivamente. Estas cifras son seguidas por San Marcos con 0.86 % y San Pablo con 0.43 %. La falta de vacunación contribuye a que estos animales sean potencialmente peligrosos, ya que pueden propagar el virus de manera intermitente tanto en el medio ambiente como a otros animales a través del contacto directo. Además, la ausencia de un control activo sobre la venta y compra de ganado y del semen adquirido agrava la esta situación (138). A la fecha, solo se han reportado un par de estudios publicados sobre la seroprevalencia o los factores asociados a IBR en el departamento de Cajamarca. En el año 2006, un estudio realizado por Eglinton Villacaqui *et al.* (38) en tres distritos de San Pablo, provincia de Cajamarca; mediante la prueba de neutralización viral anticuerpos frente a HVB-1, en bovinos de crianza extensiva y sin historia de vacunación alguna, donde reportaron un 0.6 % de animales infectados, este dato se asemeja con nuestro estudio donde en San Pablo se reporta un 0.4 % de casos positivos para IBR. De la misma manera, en otro estudio más actual realizado por Estela Mendoza *et al.* (39), quienes reportaron una seroprevalencia de 4.4 % en el distrito de La Encañada, provincia de Cajamarca, incluso mencionaron que la enfermedad estuvo

asociada a problemas reproductivos. De manera análoga, en el presente estudio en la provincia de Cajamarca, la prevalencia encontrada fue de 4.3 %. En comparación con nuestros datos obtenidos, se destaca la notoria falta de control de esta enfermedad. La variabilidad en las prevalencias entre las regiones estudiadas puede atribuirse a varios factores, incluyendo un manejo sanitario deficiente, la introducción de animales infectados en los rebaños y la adquisición de sementales o semen sin un control sanitario adecuado, lo que agrava la salud animal en los rebaños (38,39). Por ello, la regulación estricta en la compra de animales y semen debe incluir los certificados de sanidad y pruebas serológicas negativas para HVB-1 antes de la compra o introducción de animales, implementación de cuarentenas obligatorias para animales recién adquiridos, promover el uso de semen certificado libre de IBR proveniente de centros de inseminación controlados y capacitar a los productores sobre los riesgos de introducir animales o material genético sin control sanitario. Además de implementar programas de control como en Canadá, Bélgica, Australia, E.E.U.U., quienes incluyen la vigilancia epidemiológica, identificación, la trazabilidad del ganado y eliminación de animales positivos, aunque las pérdidas en Cajamarca serían exponenciales. Se destaca que la mejor estrategia de vacunación para la región sería la implementación de vacunas marcadoras inactivadas, porque combina seguridad, estabilidad, facilidad de manejo y permite un monitoreo epidemiológico efectivo, todo ello compatible con la infraestructura sanitaria y productiva local, caracterizada por sistemas extensivos, limitaciones en la cadena de frío y diversidad en el manejo reproductivo. Esta estrategia, acompañada de controles en el movimiento de

animales y material genético, permitirá reducir la prevalencia y avanzar hacia el control y eventual erradicación de la enfermedad en la región.

En contraste, provincias como Cajabamba, Cutervo, Chota, Hualgayoc, y San Miguel, reportan una prevalencia del 0 %, lo que podría indicar un éxito moderado en el control de enfermedades. Además, es importante destacar que en estas zonas se observa la crianza de ganado en sistemas extensivos, donde los animales suelen estar dispersos en áreas más amplias, con menor densidad y menor contacto directo constante. Esto reduce las oportunidades de transmisión del virus, por lo que la prevalencia de IBR suele ser menor, lo que podría ser un factor que contribuye a la baja seroprevalencia, tal como se ha documentado en investigaciones previas como las de Barret D. *et al.* (139) y Waldeck *et al.* (140). Conjuntamente, el número limitado de muestras investigadas a nivel departamental puede ser la razón para no encontrar casos positivos en masa.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

- De las 464 muestras de suero sanguíneo de vacas analizadas por el método de ELISA indirecta, se encontraron 41 muestras positivas que representan el 9 % de prevalencia de IBR, lo que demuestra la presencia del HVB-1 en el Departamento de Cajamarca.
- De las 10 provincias estudiadas del departamento de Cajamarca, en las provincias de Cajamarca, Santa Cruz y Celendín se observó un mayor número de casos seropositivos para HVB-1 con seroprevalencias de 4.3%, 1.9 % y 1.29 %, respectivamente, cifras seguidas por San Marcos y San Pablo que presentaron seroprevalencias del 0.86 % y 0.43 %. Mientras que, Cajabamba, Cutervo, Chota, Hualgayoc y San Miguel reportan una prevalencia del 0 %.

CAPÍTULO V

SUGERENCIAS

- Implementar programas de control y erradicación activas frente al IBR por medio de las instituciones competentes. Además, se presenta la necesidad de realizar más estudios epidemiológicos para conocer la condición sanitaria de los bovinos y así determinar la incidencia y prevalencia de otras enfermedades presentes.
- Correcta vigilancia y control del ingreso de semen no garantizado y bovinos provenientes de otros lugares endémicos a IBR.
- Implementar programas de capacitación para sensibilizar a los productores sobre el riesgo de esta enfermedad, fortaleciendo la adopción de buenas prácticas, mejorando la salud animal y contribuyendo a la sostenibilidad del sector ganadero.
- Realizar estudios con mayor número de muestras y en más provincias para obtener datos más robustos, permitiendo diseñar estrategias focalizadas y eficaces, maximizando el impacto de las acciones de control.
- Realizar estudios que cuantifiquen el impacto económico de la IBR en la región, contar con datos económicos claros motivará a productores y autoridades a invertir en programas de control y prevención.

REFERENCIAS

1. MIDAGRI. Anuario Estadístico Producción Ganadera y Avícola 2021. Lima; 2021.
2. INEI. Resultados Definitivos. IV Censo Nacional Agropecuario 2012. INEI. 2012. p. 1–67.
3. Gobierno Regional Cajamarca (GRC). Gobierno regional implementa postas de inseminación con modernos equipos y pajillas de semen en las trece provincias. Gobierno Regional Cajamarca (GRC). 2021.
4. Rimayanti R, Khairullah A, Lestari T, Moses I, Utama S, Damayanti R, et al. Infectious bovine rhinotracheitis (IBR): Unveiling the hidden threat to livestock productivity and global trade. *Open Vet J.* 2024;14(10):2525. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i10.3> PMID: 39545192.
5. Ruiz J, Jaime J, Vera V. Latencia del herpesvirus bovino-1: El papel de los transcritos relacionados con latencia (RL). *Acta Biol Colomb [Internet]*. 2008 [cited 2024 May 21];13(1):3–22.
6. Inman M, Lovato L, Doster A, Jones C. A Mutation in the Latency-Related Gene of Bovine Herpesvirus 1 Leads to Impaired Ocular Shedding in Acutely Infected Calves. *J Virol.* 2001 Sep 15 ;75(18):8507–15. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.18.8507-8515.2001> PMID: 11507196.
7. Miller JM, Van der Maaten MJ. Experimentally induced infectious bovine rhinotracheitis virus infection during early pregnancy: effect on the bovine

- corpus luteum and conceptus. *Am J Vet Res.* 1986 Feb 1;47(2):223–8. PMID: 2420240.
8. Silva MS, Brum MCS, Loreto ELS, Weiblen R, Flores EF. Molecular and antigenic characterization of Brazilian bovine herpesvirus type 1 isolates recovered from the brain of cattle with neurological disease. *Virus Res.* 2007 Nov;129(2):191–9. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.07.014> PMID: 17822796.
 9. Takiuchi E, Médici KC, Alfieri AF, Alfieri AA. Bovine herpesvirus type 1 abortions detected by a semi-nested PCR in Brazilian cattle herds. *Res Vet Sci.* 2005 Aug;79(1):85–8. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.11.005> PMID: 15894030.
 10. Piedrahita L, Montoya L, Pedraza F. Herpes Virus Bovino tipo 1 (BoHV-1) como posible causa de encefalitis en bovinos de la región del Magdalena Medio Colombiano. Estudio serológico y análisis epidemiológico. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2010;23:191–8.
 11. van Oirschot JT. Bovine herpesvirus 1 in semen of bulls and the risk of transmission: a brief review. Vol. 17, *The Veterinary quarterly.* Vet Q; 1995. p. 29–33. <https://doi.org/10.1080/01652176.1995.9694526> PMID: 7610554.
 12. Rivera. Etiología infecciosa del aborto bovino. *Rev Inv Vet.* 2001.
 13. Rivera H. AMNS. Complejo respiratorio bovino en terneros del valle de Lima. *Rev Inv Pec IVITA.* 1994;7:3597.

14. Zanabria V, Rivera G. H, Rosadio A. R. Etiología des síndrome neumónico agudo en vacunos de engorde en Lima. *Rev Investig Vet del Perú*. 2000 Jul 3;11(2):67–85. <https://doi.org/10.15381/rivep.v11i2.7063>.
15. Suárez P, da Silva N, Prieto C, Castro JM. Aspectos epizootiológicos y patogenia de la infección por herpesvirus bovino tipo 1. *Bovis*. 1995;64(64):29–40.
16. Ackermann M, Engels M. Pro and contra IBR-eradication. In: *Veterinary Microbiology. Vet Microbiol*; 2006.p.293–302. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.043> PMID: 16337098.
17. Prodesa, SENASA. Proyecto: Fortalecimiento del sistema de vigilancia zoonosanitario. 2010.
18. Vilchez Tineo C, Morales Cauti S. Seroprevalence of antibodies against the Infectious Bovine Rinotracheitis virus in extensive cattle herds in three districts of Ayacucho, Peru. *Rev Investig Vet del Peru*. 2022;33(2). <https://doi.org/10.15381/rivep.v33i2.22577>.
19. Manchego A, Rivera H RR. Seroprevalencia de agentes virales en rebaño mixto de una comunidad andina peruana. *Rev Inv Pec IVIT*. 1998;9(2):1–10.
20. Rosadio RH, Rivera H, Manchego A. Prevalence of neutralising antibodies to bovine herpesvirus-1 in Peruvian livestock. *Vet Rec*. 1993 Jun 12;132(24):611–2. <https://doi.org/10.1136/vr.132.24.611> PMID: 8393226.
21. Iscaro C, Cambiotti V, Petrini S, Feliziani F. Control programs for infectious

- bovine rhinotracheitis (IBR) in European countries: An overview. Vol. 22, *Animal Health Research Reviews*. 2021. p. 136–46. <https://doi.org/10.1017/S1466252321000116> PMID: 35076360.
22. Hekal SHA, Al-Gaabary MH, El-Sayed MM, Sobhy HM, Fayed AAA. Seroprevalence of some Infectious transboundry diseases in cattle imported from Sudan to Egypt. *J Adv Vet Anim Res*. 2019 Mar;6(1):92–9. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f318> PMID: 31453177.
23. Sibhat B, Ayelet G, Skjerve E, Gebremedhin EZ, Asmare K. Bovine herpesvirus-1 in three major milk sheds of Ethiopia: Serostatus and association with reproductive disorders in dairy cattle. *Prev Vet Med*. 2018 Feb 1;150:126–32. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.12.019> PMID: 29406079.
24. Wedajo MT, Alemayehu L, Tefera Y, Hagos A, Abadi AR. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis and brucellosis and their effect on reproductive performance of dairy cattle. *J Vet Med Anim Heal*. 2021 May 31;13(2):106–13. <https://doi.org/10.5897/jvmah2020.0889>.
25. Messele YE, Girmay G, Emeru BA, Bora SK, Gudeta WF, Dersso BS, et al. Seroprevalence of major infectious causes of dairy cattle reproductive problems in central Ethiopia. *ResearchSquare*. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1153341>.

26. Batool A, Rabbani M, Awan FN, Raza S, Firyal S, Azeem S. Serologic Evidence of Bovine Herpes Virus-1 in Cattle and Buffalo Population of Punjab, Pakistan. *Pak J Zool.* 2023 Feb 1;55(1):493–6. <https://doi.org/10.17582/journal.pjz/20220114060140>.
27. Kathiriya J, Sindhi S, Mathapati B, Bhedi K. Seroprevalence of Infectious Bovine Rhinotracheitis (BHV-1) in Dairy Animals with Reproductive Disorders in Saurashtra of Gujarat, India. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2018 Mar 20;7(03):1371–6. <https://doi.org/10.20546/IJCMAS.2018.703.164>.
28. Patil SS, Ravindran R, Sowjanya Kumari R, Suresh KP, Hiremath J, Hemadri D, et al. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) in north eastern (NE) states of India. *J Exp Biol Agric Sci.* 2021 Jun 1;9(3):305–10. [https://doi.org/10.18006/2021.9\(3\).305.310](https://doi.org/10.18006/2021.9(3).305.310).
29. Cedeño-Sánchez H, Burgos-García B, Zambrano-Aveiga J, Jurado-Hidalgo M, Zambrano-Moreira P, Lugo-Almarza M, et al. Bovine Herpesvirus-1 antibodies levels and associated Risk Factors in unvaccinated Dairy Herds from tropical wet weather, Ecuador. *Rev Cient la Fac Vet.* 2022;32. <https://doi.org/10.52973/rcfcv-e32088>.
30. Yari Chacha BM. Prevalencia de rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR) en hatos ganaderos de la parroquia General Proaño, cantón Morona en la provincia de Morona Santiago. *Escuela Superior Politécnica de Chimborazo;* 2022.

31. Ortiz-González AD, Buitrago HAL, Bulla-Castañeda DM, Lancheros-Buitrago DJ, Garcia-Corredor DJ, Díaz-Anaya AM, et al. Seroprevalence and risk factors associated with bovine herpesvirus 1 in dairy herds of Colombia. *VetWorld*.2022Jun1;15(6):1550–6.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1550-1556> PMID: 35993084.
32. da Arruda EF, da Silva TIB, Aragão BB, de Castro RS, Gomes YA. Soroprevalence of bovine alphaherpesvirus type 1 (BoHV-1) and risk factors associated with dairy properties of the municipality of Senador Guiomard, Acre, Brazil. *Arq Inst Biol (Sao Paulo)*. 2019 Sep 26;86:e1362018.
<https://doi.org/10.1590/1808-1657001362018>.
33. Câmara De Almeida Í, Vieira Almeida Y, Donatele DM, Clipes RC, Barioni G, Santos Zanini M, et al. Seroprevalence and associated factors of infectious bovine rhinotracheitis and bovine viral diarrhoea in dairy cows in the Caparaó region, Espírito Santo, Brazil. *Ciência Rural*. 2021 Jul 19;51(12):e20200220.
<https://doi.org/10.1590/0103-8478CR20200220>.
34. Erik Zacarías R, Alfredo Benito Z, Hermelinda Rivera G. Seroprevalencia del virus de la rinotraqueitis infecciosa en bovinos criollos de parinacochas, Ayacucho. *Rev Investig Vet del Peru*. 2002 ;13(2):61–5.
35. Gabriela Sánchez T, Alfredo Benito Z, Hermelinda Rivera G. Seroprevalencia del virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina en ganadolechero del valle de Lima. *Rev Investig Vet del Peru*. 2003;14(1):54–60.

36. Hermelinda Rivera G, Alfredo Benito Z, Olger Ramos C, Alberto Manchego S. Prevalencia de enfermedades de impacto reproductivo en bovinos de la estación experimental de trópico del centro de investigaciones ivita. *Rev Investig Vet del Peru*. 2004;15(2):120–6.
37. Edgar Pariente A, Alberto Ccama S, Hermelinda Rivera G. Anticuerpos contra el virus causante de la rinotraqueitis infecciosa en vacunos de la provincia De Melgar, Puno. *Rev Investig Vet del Peru*. 2006;17(2):137–43. <https://doi.org/10.15381/rivep.v17i2.1528>.
38. Eglinton Villacaqui A, Alberto Manchego S, Víctor Bazán R, Hermelinda Rivera G. Seroprevalencia del virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina en bovinos de crianza extensiva en La Zona De Cajamarca. *Rev Investig Vet del Peru*. 2006;17(2):144–7. <https://doi.org/10.15381/rivep.v17i2.1529>.
39. Mendoza Estela JE, Briones G, Vargas Rocha L. Initial Seroprevalence Records of Infectious Agents Implicated in Reproductive Issues in High-altitude Cattle from Two Districts in Cajamarca, Peru. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2024;30(2):283–8. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2023.30503>.
40. Engels M, Loepfe E, Wild P, Schraner E, Wyler R. The Genome of Caprine Herpesvirus 1: Genome Structure and Relatedness to Bovine Herpesvirus 1. *J Gen Virol*. 1987 Jul 1;68(7):2019–23. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-68-7-2019> PMID: 3037021.

41. Chatterjee A, Bakshi S, Sarkar SN, Mitra J, Chowdhury S. Bovine herpes virus-1 and its infection in India—a review. *Indian J Anim Heal.* 2016;55(1):21–40.
42. Leung-Tack P, Audonnet J-C, Riviere M. The Complete DNA Sequence and the Genetic Organization of the Short Unique Region (US) of the Bovine Herpesvirus Type 1 (ST Strain). *Virology.* 1994 Mar;199(2):409–21. <https://doi.org/10.1006/viro.1994.1139>.
43. d’Offay JM, Eberle R, Fulton RW, Kirkland PD. Complete genomic sequence and comparative analysis of four genital and respiratory isolates of bovine herpesvirus subtype 1.2b (BoHV-1.2b), including the prototype virus strain K22. *Arch Virol.* 2016 Nov 27;161(11):3269–74. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3026-1> PMID: 27568014.
44. Misra V, Babiuk LA, Darcel C le Q. Analysis of bovine herpes virus-type 1 isolates by restriction endonuclease fingerprinting. *Arch Virol.* 1983 Dec ;76(4):341–54. <https://doi.org/10.1007/BF01311201>/METRICS PMID: 6312930.
45. Favier P, No author N author, Marin M, Rez A, No author N author. Role of bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) in diseases of cattle. Recent findings on BoHV-5 association with genital disease. *Open Vet J.* 2012;5(2):46. <https://doi.org/10.5455/ovj.2012.v2.i0.p46> PMID: 26623291.

46. Metzler AE, Matile H, Gassmann U, Engels M, Wyler R. European isolates of bovine herpesvirus 1: A comparison of restriction endonuclease sites, polypeptides, and reactivity with monoclonal antibodies. *Arch Virol*. 1985 Mar;85(1–2):57–69. <https://doi.org/10.1007/BF01317006> PMID: 2990389.
47. Edwards S, Newman RH, White H. The virulence of British isolates of bovid herpesvirus 1 in relationship to viral genotype. *Br Vet J*. 1991;147(3):216–31. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(91\)90046-P](https://doi.org/10.1016/0007-1935(91)90046-P) PMID: 1652347.
48. Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. Vol. 38, *Veterinary Research*. *Vet Res*; 2007. p. 181–209. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006059> PMID: 17257569.
49. Mars M., Brusckhe CJ., van Oirschot J. Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Vet Microbiol*. 1999 Apr 13;66(3):197–207. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00009-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00009-7) PMID: 10227122.
50. Martínez Carlier PJ, Riveira Santos IM. Antecedentes, generalidades y actualización en aspectos de patogénesis, diagnóstico y control de la diarrea viral bovina (DVB) y rinotraqueitis infecciosa bovina (IBR). Pontificia Universidad Javeriana; 2008.
51. Astudillo Valencia NB, Franco Cordoba CP. Seroprevalencia de la rinotraqueitis infecciosa bovina en los municipios de Patía y Mercaderes – Cauca. Universidad del Cauca; 2019.

52. Jones C, Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines. *Anim Heal Res Rev.* 2007 Dec 24;8(2):187–205. <https://doi.org/10.1017/S146625230700134X> PMID: 18218160.
53. Li Y, van Drunen Littel-van den Hurk S, Babiuk LA, Liang X. Characterization of cell-binding properties of bovine herpesvirus 1 glycoproteins B, C, and D: identification of a dual cell-binding function of gB. *J Virol.* 1995 Aug;69(8):4758–68. <https://doi.org/10.1128/JVI.69.8.4758-4768.1995> PMID: 7609042.
54. Dasika GK, Letchworth GJ. Cellular expression of bovine herpesvirus 1 gD inhibits cell-to-cell spread of two closely related viruses without blocking their primary infection. *Virology.* 1999 Feb 1;254(1):24–36. <https://doi.org/10.1006/VIRO.1998.9553> PMID: 9927571.
55. Rijsewijk F, Kaashoek M, Langeveld J, Meloen R, Judek J, Bieńkowska Szewczyk K, et al. Epitopes on glycoprotein C of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) that allow differentiation between BHV-1.1 and BHV-1.2 strains. *J Gen Virol.* 1999;80(6):1477–83. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-6-1477> PMID: 10374966.
56. Hanon E, Meyer G, Vanderplasschen A, Dessy Doizé C, Thiry E, Pastoret PP. Attachment but not penetration of bovine herpesvirus 1 is necessary to induce apoptosis in target cells. *J Virol.* 1998 Sep;72(9):7638–41. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7638-7641.1998> PMID: 9696867.

57. Li Y, Liang X, van Drunen Littel-van den Hurk S, Attah-Poku S, Babiuk LA. Glycoprotein Bb, the N-terminal subunit of bovine herpesvirus 1 gB, can bind to heparan sulfate on the surfaces of Madin-Darby bovine kidney cells. *J Virol.* 1996 Mar;70(3):2032–7. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.3.2032-2037.1996> PMID: 8627732.
58. Hunter E. Virus assembly. In: Howley DMK y PM, editor. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 171–97.
59. Meurens F, Schynts F, Keil GM, Muylkens B, Vanderplasschen A, Gallego P, et al. Superinfection prevents recombination of the alphaherpesvirus bovine herpesvirus 1. *J Virol.* 2004 Apr 15;78(8):3872–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.8.3872-3879.2004> PMID: 15047803.
60. Wirth U V, Fraefel C, Vogt B, Vlcek C, Paces V, Schwyzer M. Immediate-early RNA 2.9 and early RNA 2.6 of bovine herpesvirus 1 are 3' coterminal and encode a putative zinc finger transactivator protein. *J Virol.* 1992 May;66(5):2763–72. <https://doi.org/10.1128/jvi.66.5.2763-2772.1992>.
61. Wirth U V, Vogt B, Schwyzer M. The three major immediate-early transcripts of bovine herpesvirus 1 arise from two divergent and spliced transcription units. *J Virol.* 1991 Jan;65(1):195–205. <https://doi.org/10.1128/jvi.65.1.195-205.1991>.
62. Misra V, Walker S, Hayes S, O'Hare P. The bovine herpesvirus alpha gene trans-inducing factor activates transcription by mechanisms different from those of its herpes simplex virus type 1 counterpart VP16. *J Virol.* 1995 Sep

- ;69(9):5209–16. <https://doi.org/10.1128/jvi.69.9.5209-5216.1995> PMID: 7636962.
63. Jones C. Latency of Bovine Herpesvirus 1 (BoHV-1) in Sensory Neurons. In: Herpesviridae. InTech; 2016. <https://doi.org/10.5772/63750>.
64. Jones C, da Silva LF, Sinani D. Regulation of the latency–reactivation cycle by products encoded by the bovine herpesvirus 1 (BHV-1) latency-related gene. *J Neurovirol*. 2011 Dec 3;17(6):535–45. <https://doi.org/10.1007/s13365-011-0060-3> PMID: 22139602.
65. Jones C. Bovine Herpes Virus 1 (BHV-1) and Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Promote Survival of Latently Infected Sensory Neurons, in Part by Inhibiting Apoptosis. *J Cell Death*. 2013 Jan 9;6(1):JCD.S10803. <https://doi.org/10.4137/JCD.S10803> PMID: 25278776.
66. C. J. Latency of Bovine Herpesvirus 1 (BoHV-1) in Sensory Neurons. In: J. O, editor. Herpesviridae. 1st ed. London, UK; 2016. p. 24.
67. Winkler MTC, Doster A, Sur JH, Jones C. Analysis of bovine trigeminal ganglia following infection with bovine herpesvirus 1. In: *Veterinary Microbiology*. *Vet Microbiol*; 2002. p. 139–55. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(01\)00498-9](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(01)00498-9) PMID: 11888697.
68. Meyer F, Jones C. The cellular transcription factor, CCAAT enhancer-binding protein alpha (C/EBP- α), has the potential to activate the bovine herpesvirus 1 immediate-early transcription unit 1 promoter. *J Neurovirol*. 2009;15(2):123–30. <https://doi.org/10.1080/13550280802534771> PMID: 19115128.

69. Workman A, Sinani D, Pittayakhajonwut D, Jones C. A Protein (ORF2) Encoded by the Latency-Related Gene of Bovine Herpesvirus 1 Interacts with Notch1 and Notch3. *J Virol.* 2011 Mar 15;85(6):2536–46. <https://doi.org/10.1128/jvi.01937-10> PMID: 21191019.
70. Workman A, Zhu L, Keel BN, Smith TPL, Jones C. The Wnt Signaling Pathway Is Differentially Expressed during the Bovine Herpesvirus 1 Latency-Reactivation Cycle: Evidence That Two Protein Kinases Associated with Neuronal Survival, Akt3 and BMPR2, Are Expressed at Higher Levels during Latency. *J Virol.* 2018 Apr ;92(7). <https://doi.org/10.1128/jvi.01937-17> PMID: 29321317.
71. Jaber T, Workman A, Jones C. Small Noncoding RNAs Encoded within the Bovine Herpesvirus 1 Latency-Related Gene Can Reduce Steady-State Levels of Infected Cell Protein 0 (bICP0). *J Virol.* 2010 Jul ;84(13):6297–307. <https://doi.org/10.1128/jvi.02639-09> PMID: 20410286.
72. Liu Y, Hancock M, Workman A, Doster A, Jones C. β -Catenin, a Transcription Factor Activated by Canonical Wnt Signaling, Is Expressed in Sensory Neurons of Calves Latently Infected with Bovine Herpesvirus 1. *J Virol.* 2016 Mar 15 ;90(6):3148–59. <https://doi.org/10.1128/jvi.02971-15> PMID: 26739046.
73. Zhu L, Workman A, Jones C. Potential Role for a β -Catenin Coactivator (High-Mobility Group AT–Hook 1 Protein) during the Latency-Reactivation Cycle of Bovine Herpesvirus 1. *J Virol.* 2017 Mar;91(5). <https://doi.org/10.1128/jvi.02132-16> PMID: 28003484.

74. Salinas PC. Wnt Signaling in the Vertebrate Central Nervous System: From Axon Guidance to Synaptic Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Feb 1;4(2):a008003–a008003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008003>.
75. Rosso SB, Inestrosa NC. WNT signaling in neuronal maturation and synaptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013;7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00103>.
76. Matrisciano F, Busceti CL, Bucci D, Orlando R, Caruso A, Molinaro G, et al. Induction of the Wnt antagonist dickkopf-1 is involved in stress-induced hippocampal damage. *PLoS One* . 2011 ;6(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016447> PMID: 21304589.
77. Misra V, Bratanich AC, Carpenter D, O'Hare P. Protein and DNA elements involved in transactivation of the promoter of the bovine herpesvirus (BHV) 1 IE-1 transcription unit by the BHV alpha gene trans-inducing factor. *J Virol* . 1994 Aug ;68(8):4898–909. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.8.4898-4909.1994> PMID: 8035488.
78. Kook I, Henley C, Meyer F, Hoffmann FG, Jones C. Bovine herpesvirus 1 productive infection and immediate early transcription unit 1 promoter are stimulated by the synthetic corticosteroid dexamethasone. *Virology* . 2015 Oct 1 ;484:377–85. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.06.010> PMID: 26226582.
79. El mayet FS, Sawant L, Thunuguntla P, Jones C. Combinatorial Effects of the Glucocorticoid Receptor and Krüppel-Like Transcription Factor 15 on Bovine Herpesvirus 1 Transcription and Productive Infection. *J Virol* . 2017 Nov

- ;91(21). <https://doi.org/10.1128/jvi.00904-17> PMID: 28794031.
80. Perez S, Inman M, Doster A, Jones C. Latency-related gene encoded by bovine herpesvirus 1 promotes virus growth and reactivation from latency in tonsils of infected calves. *J Clin Microbiol* . 2005 Jan ;43(1):393–401. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.393-401.2005> PMID: 15635000.
 81. Toomer G, Workman A, Harrison KS, Stayton E, Hoyt PR, Jones C. Stress Triggers Expression of Bovine Herpesvirus 1 Infected Cell Protein 4 (bICP4) RNA during Early Stages of Reactivation from Latency in Pharyngeal Tonsil. *J Virol* . 2022 Dec 14 ;96(23). <https://doi.org/10.1128/jvi.01010-22> PMID: 36416585.
 82. Harrison KS, Zhu L, Thunuguntla P, Jones C. Antagonizing the Glucocorticoid Receptor Impairs Explant-Induced Reactivation in Mice Latently Infected with Herpes Simplex Virus 1. *J Virol* . 2019 Jul ;93(13). <https://doi.org/10.1128/jvi.00418-19> PMID: 30971470.
 83. Ledbetter EC, Kice NC, Matusow RB, Dubovi EJ, Kim SG. The effect of topical ocular corticosteroid administration in dogs with experimentally induced latent canine herpesvirus-1 infection. *Exp Eye Res* . 2010 Jun ;90(6):711–7. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.03.001> PMID: 20223234.
 84. Lan H. Effect of bovine herpesvirus-1 on expression of interleukin-2 receptors and effect of interleukin-12 on lymphocyte proliferation. *Vet Microbiol* . 1996 Mar;49(1–2):59–66. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00175-1](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00175-1).

85. Carter JJ, Weinberg AD, Pollard A, Reeves R, Magnuson JA, Magnuson NS. Inhibition of T-lymphocyte mitogenic responses and effects on cell functions by bovine herpesvirus 1. *J Virol.* 1989. Apr;63(4):1525–30. <https://doi.org/10.1128/jvi.63.4.1525-1530.1989>.
86. Babiuk LA, Ohmann HB. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infection in cattle as a model for viral induced immunosuppression. In: Gilmore N WMA, editor. *Viral mechanisms of immune suppression.* New York: Alan R. Liss; 1985. p. 99–114.
87. Griebel PJ, Qualtiere L, Davis WC, Gee A, Ohmann HB, Lawman MJP, et al. T lymphocyte population dynamics and function following a primary bovine herpesvirus type-1 infection. *Viral Immunol.* 1987 ;1(4):287–304. <https://doi.org/10.1089/VIM.1987.1.287> PMID: 3509949.
88. Griebel PJ, Qualtiere L, Davis WC, Lawman MJP, Babiuk LA. Bovine Peripheral Blood Leukocyte Subpopulation Dynamics Following a Primary Bovine Herpesvirus-1 Infection. *Viral Immunol.* 1987 Jan;1(4):267–86. <https://doi.org/10.1089/vim.1987.1.267>.
89. Rinaldo CR, Torpey DJ. Cell-mediated immunity and immunosuppression in herpes simplex virus infection. *Immunodeficiency.* 1993 ;5(1):33–90. PMID: 8167747.

90. Petrini S, Martucciello A, Righi C, Cappelli G, Torresi C, Grassi C, et al. Assessment of Different Infectious Bovine Rhinotracheitis Marker Vaccines in Calves. *Vaccines* . 2022 Jul 28 ;10(8):1204.<https://doi.org/10.3390/vaccines10081204>.
91. Thiry E, Muylkens B, Meurens F, Gogev S, Thiry J, Vanderplasschen A, et al. Recombination in the alphaherpesvirus bovine herpesvirus 1. *Vet Microbiol* . 2006 Mar 31 ;113(3–4):171–7. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.012> PMID: 16343820.
92. Petrini S, Righi C, Iscaro C, Viola G, Gobbi P, Scoccia E, et al. Evaluation of Passive Immunity Induced by Immunisation Using Two Inactivated gE-deleted Marker Vaccines against Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) in Calves. *Vaccines*. 2020 Jan 4 ;8(1):14. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010014> PMID: 31947899.
93. Righi C, Franzoni G, Feliziani F, Jones C, Petrini S. The Cell-Mediated Immune Response against Bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1) Infection and Vaccination. *Vaccines*. 2023Apr2 ;11(4):785. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040785> PMID: 37112697.
94. Homan EJ, Easterday BC. Experimental latent and recrudescant bovine herpesvirus-1 infections in calves. *Am J Vet Res* . 1983 ;44(2):309–13. PMID: 6299146.

95. Ostler JB, Jones C. The Bovine Herpesvirus 1 Latency-Reactivation Cycle, a Chronic Problem in the Cattle Industry . Vol. 15, Viruses. Viruses; 2023 .
<https://doi.org/10.3390/v15020552> PMID: 36851767.
96. Caswell JL, Hewson J, Slavić Đ, DeLay J, Bateman K. Laboratory and Postmortem Diagnosis of Bovine Respiratory Disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* .2012 Nov ;28(3):419–41.
<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.07.004> PMID: 23101669.
97. Damena N. Literature Review on Infectious Bovine Rhinotracheitis. *Austin J Vet Sci Anim Husb* . 2024;11(3):1144.
98. Nettleton P, Russell G. Update on infectious bovine rhinotracheitis. *In Pract* . 2017 Jun 8;39(6):255–72. <https://doi.org/10.1136/inp.j2226>.
99. Stults AM, Sollars PJ, Heath KD, Sillman SJ, Pickard GE, Smith GA. Bovine Herpesvirus 1 Invasion of Sensory Neurons by Retrograde Axonal Transport Is Dependent on the pUL37 Region 2 Effector. Jung JU, editor. *J Virol* . 2022 May 11 ;96(9). <https://doi.org/10.1128/jvi.01486-21> PMID: 35420461.
100. Saha T, Guha C, Chakraborty D, Pal B, Biswas U, Chatterjee A, et al. Isolation and Characterization of BoHV-1 from Cattle in West Bengal, India . Vol. 2, *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. Ferdowsi University of Mashhad;2010Sep .
<https://doi.org/10.22067/VETERINARY.V2I1.3940>.
101. El-Mohamady RS, Behour TS, Rawash ZM. Concurrent detection of bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus-1 in bulls' semen and their effect

- on semen quality. *Int J Vet Sci Med* . 2020 ;8(1):106–14.
<https://doi.org/10.1080/23144599.2020.1850197> PMID: 33426047.
102. Fischer G, Bradford J. Interactions between vulvovaginal disorders and urinary disorders: The case for an integrated view of the pelvis. *Int J Women's Dermatology*.2021Dec1;7(5):600–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.09.006> PMID: 35005179.
103. Farooq S, Kumar A, Chaudhary S, Batra K, Maan S. Bovine herpesvirus 1 (BoHV-1): A review on latency and persistence of infection in cattle. ~ 875 ~
J Pharmacogn Phytochem . 2019 ;8(6).
104. Chowdhury SI, Pannhorst K, Sangewar N, Pavulraj S, Wen X, Stout RW, et al. BoHV-1-Vectored BVDV-2 Subunit Vaccine Induces BVDV Cross-Reactive Cellular Immune Responses and Protects against BVDV-2 Challenge. *Vaccines* . 2021 Jan 13;9(1):46.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9010046> PMID: 33451136.
105. Favier PA, Marin MS, Morán PE, Odeón AC, Verna AE, Pérez SE. Latency of bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) in tonsils and peripheral blood leukocytes. *VetJ*.2014Oct1;202(1):134–40.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.06.017> PMID: 25155304.
106. Nandi S, Kumar M, Manohar M, Chauhan RS. Bovine herpes virus infections in cattle. *Anim Heal Res Rev* . 2009 Jun 29 ;10(1):85–98.
<https://doi.org/10.1017/S1466252309990028> PMID: 19558751.

107. Turin L, Russo S. BHV-1 infection in cattle: an update. *CABI Rev* . 2003 Jan ;2003. <https://doi.org/10.1079/cabireviews20033125970>.
108. Perez SE, Vagnozzi A, Sur JH, Odriozola E, Campero CM O on A. Encefalitis bovina por herpesvirus bovino tipo 5 (HVB-5). Una revisión. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2003;17(2):2004.
109. Perrin B, Calvo T, Cordioli P, Coudert M, Edwards S, Eloit M, et al. Selection of European Union standard reference sera for use in the serological diagnosis of infectious bovine rhinotracheitis. *Rev Sci Tech.* 1994 Sep 1 ;13(3):947–60. <https://doi.org/10.20506/rst.13.3.810> PMID: 7949366.
110. Ungar Waron H, Abraham A. Immunoglobulin M (IgM) indirect enzyme linked immunosorbent assay and the involvement of IgM rheumatoid factor in the serodiagnosis of BHV-1 infection. *Vet Microbiol* . 1991;26(1–2):53–63. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(91\)90041-D](https://doi.org/10.1016/0378-1135(91)90041-D) PMID: 1850891.
111. Wellenberg GJ, Mars MH, Van Oirschot JT. Antibodies against bovine herpesvirus (BHV) 5 may be differentiated from antibodies against BHV1 in a BHV1 glycoprotein E blocking ELISA. *Vet Microbiol* . 2001 Jan 5 ;78(1):79–84. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00283-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00283-2) PMID: 11118743.
112. Ashbaugh SE, Thompson KE, Belknap EB, Schultheiss PC, Chowdhury S, Collins JK. Specific detection of shedding and latency of bovine herpesvirus 1 and 5 using a nested polymerase chain reaction. *J Vet Diagnostic Investig.* 1997 ;9(4):387–94. <https://doi.org/10.1177/104063879700900408> PMID: 9376428.

113. Claus MP, Alfieri AF, Folgueras Flatschart ÁV, Wosiacki SR, Médici KC, Alfieri AA. Rapid detection and differentiation of bovine herpesvirus 1 and 5 glycoprotein C gene in clinical specimens by multiplex-PCR. *J Virol Methods* .2005Sep ;128(1–2):183–8. <https://doi.org/10.1016/J.JVIROMET.2005.05.001> PMID: 15939490
114. More S, Bøtner A, Butterworth A, Calistri P, Depner K, Edwards S, et al. Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): infectious bovine rhinotracheitis (IBR). *EFSA J* . 2017 Jul 1 ;15(7):e04947. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2017.4947> PMID: 32625599.
115. Whetstone CA, Wheeler JG, Reed DE. Investigation of possible vaccine-induced epizootics of infectious bovine rhinotracheitis, using restriction endonuclease analysis of viral DNA. *Am J Vet Res* . 1986 ;47(8):1789–95. PMID: 3019192.
116. Patel JR. Characteristics of live bovine herpesvirus-1 vaccines. *Vet J*. 2005 May 1 ;169(3):404–16. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.03.005> PMID: 15848783.
117. Kramps JA, Banks M, Beer M, Kerkhofs P, Perrin M, Wellenberg GJ, et al. Evaluation of tests for antibodies against bovine herpesvirus 1 performed in national reference laboratories in Europe. *Vet Microbiol* . 2004 Sep 8 ;102(3–4):169–81. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.07.003> PMID: 15327792.

118. Brunner D, Engels M, Schwyzer M, Wyler R. A Comparison of Three Techniques for Detecting Bovine Herpesvirus Type 1 (BHV-1) in Naturally and Experimentally Contaminated Bovine Semen. *Reprod Domest Anim* . 1988 Feb 9;23(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.1988.tb00977.x>.
119. Bosch JC, Kaashoek MJ, Kroese AH, Van Oirschot JT. An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines. *Vet Microbiol* . 1996 Oct ;52(3–4):223–34. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(96\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(96)00070-3) PMID: 8972048.
120. Mars MH, de Jong MCM, van Maanen C, Hage JJ, van Oirschot JT. Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. *Vet Microbiol*. 2000 Sep;76(1):1–13. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00218-2).
121. Ackermann M, Müller HK, Bruckner L, Kihm U. Eradication of infectious bovine rhinotracheitis in Switzerland: review and prospects. *Vet Microbiol* . 1990 ;23(1–4):365–70. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90168-U](https://doi.org/10.1016/0378-1135(90)90168-U) PMID: 2205972.
122. Blickenstorfer S, Schwermer H, Engels M, Reist M, Doherr MG, Hadorn DC. Using scenario tree modelling for targeted herd sampling to substantiate freedom from disease. *BMC Vet Res* . 2011 Dec 16 ;7(1):49. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-7-49> PMID: 21843367.

123. Vonk Noordegraaf A, Buijtels JAAM, Dijkhuizen AA, Franken P, Stegeman JA, Verhoeff J. An epidemiological and economic simulation model to evaluate the spread and control of infectious bovine rhinotracheitis in the Netherlands. *Prev Vet Med.* 1998 Sep 1;36(3):219–38.
[https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(98\)00081-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(98)00081-6) PMID: 9785377.
124. van Oirschot J, Kaashoek M, Rijsewijk F, Stegeman J. The use of marker vaccines in eradication of herpesviruses. *J Biotechnol* . 1996 Jan 26 ;44(1–3):75–81. [https://doi.org/10.1016/0168-1656\(95\)00129-8](https://doi.org/10.1016/0168-1656(95)00129-8) PMID: 8717389.
125. Van Oirschot JT, Kaashoek MJ, Maris Veldhuis MA, Weerdmeester K, Rijsewijk F. An enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against glycoprotein gE of bovine herpesvirus 1 allows differentiation between infected and vaccinated cattle. *J Virol Methods* . 1997 Aug ;67(1):23–34.
[https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(97\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(97)00073-6) PMID: 9274815.
126. van Drunen Littel-van den Hurk S. Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1. *Vet Microbiol* . 2006 Mar 31 ;113(3–4):275–82. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.002> PMID: 16330163.
127. Kerkhofs P, Renjifo X, Toussaint JF, Letellier C, Vanopdenbosch E, Wellemans G. Enhancement of the immune response and virological protection of calves against bovine herpesvirus type 1 with an inactivated gE-deleted vaccine. *Vet Rec* . 2003 May 31 ;152(22):681–6.
<https://doi.org/10.1136/vr.152.22.681> PMID: 12803395.

128. Bosch JC, Kaashoek MJ, Van Oirschot JT. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine* . 1997 Oct ;15(14):1512–7. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(97\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(97)00092-3) PMID: 9330461.
129. Strube W, Auer S, Block W, Heinen E, Kretzdorn D, Rodenbach C, et al. A gE deleted infectious bovine rhinotracheitis marker vaccine for use in improved bovine herpesvirus 1 control programs. *Vet Microbiol* . 1996 ;53(1–2):181–9. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(96\)01246-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(96)01246-1) PMID: 9011010.
130. Constantine A. Bona, Bonilla F. *Textbook of immunology*. 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Amsterdam: Harwood Academic Publisher; 1996.
131. Micheel B. Monoclonal Antibodies. In: *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine* . Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 1174–81. https://doi.org/10.1007/3-540-29623-9_0830.
132. Hayrapetyan H, Tran T, Tellez-Corrales E, Madiraju C. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Types and Applications. *Methods Mol Biol* . 2023;2612:1–17. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2903-1_1 PMID: 36795355.
133. National Cancer Institute. Definition of survivorship - NCI Dictionary of Cancer Terms . National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/seroprevalence> (accessed 2024 Jun 5).

134. Kahrs RF. Infectious Bovine Rhinotracheitis. In: Diseases of Cattle in the Tropics . Dordrecht: Springer Netherlands; 1981. p. 197–205. https://doi.org/10.1007/978-94-015-6895-1_16.
135. Luria SE, Darnell JE, Baltimore D, Campbell A. General virology. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1978. 578–578 p.
136. Stedman KM. Virus. In: Encyclopedia of Astrobiology . Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 1745–8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11274-4_1660.
137. Lefevre PC. Infectious bovine rhinotracheitis in Ethiopia: preliminary serological survey. Rev Elev Med Vet Pays Trop . 1975 ;28(2):103–4. <https://doi.org/10.19182/remvt.8024> PMID: 1208922.
138. Biswas S, Bandyopadhyay S, Dimri U, Patra P. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) are emerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis. Vet Q . 2013 Jun;33(2):68–81. <https://doi.org/10.1080/01652176.2013.799301> PMID: 23802762.
139. Barrett D, Lane E, Lozano JM, O’Keeffe K, Byrne AW. Bovine Herpes Virus Type 1 (BoHV-1) seroprevalence, risk factor and Bovine Viral Diarrhoea (BVD) co-infection analysis from Ireland. Sci Rep . 2024 Jan 9 ;14(1):867. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50433-5> PMID: 38195809.

140. Waldeck HWF, van Duijn L, van den Heuvel-van den Broek K, Mars MH, Santman-Berends IMGA, Biesheuvel MM, et al. Risk Factors for Introduction of Bovine Herpesvirus 1 (BoHV-1) Into Cattle Herds: A Systematic European Literature Review . Vol. 8, *Frontiers in Veterinary Science*. Frontiers Media S.A.; 2021 . p. 688935. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.688935>.

ANEXO 1

MAPA DE CASOS POSITIVOS DE IBR EN LAS PROVINCIAS DE CAJAMARCA

