

EL SINDROME DEL OJO AZUL.

FRANCISCO ROSALES ESPINOSA ^{a,b}PABLO CORREA GIRON ^b

RESUMEN

A principios de 1980 se observó en cerdos de la Piedad, Mich. una nueva enfermedad nerviosa, con opacidad azul turquesa de la córnea transparente en algunos de los afectados, denominada "Síndrome del ojo azul" (SOA). La cual fue atribuida a un virus hemoaglutinante, posteriormente caracterizado y denominado **Paramyxovirus** porcino (LPM); serológicamente no tiene relación con otros **Paramyxovirus** ni con diversos virus de **Para Influenza**; se replica en cultivos celulares, embrión de pollo y ratón. En condiciones naturales la enfermedad sólo afecta al cerdo; hay manifestaciones respiratorias, trastornos nerviosos, retraso del crecimiento y falla en el ciclo reproductivo de la cerda. Las lesiones más frecuentemente observadas son neumonía (1-5%) y congestiones meníngea; histológicamente hay encefalitis no supurativa y zonas de neumonía intersticial. Los títulos máximos de anticuerpos se han detectado en la madre recuperadas y en lactantes, descendiendo al valor mínimo entre los dos y tres meses de edad, para después aumentar progresivamente. Se diagnostica por aislamiento y serología. Se han detectado anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación (IH) en sueros porcinos colectados en los años 1972, 1974, 1975, 1977, 1978 y 1979. Se desconoce la extensión y localización exacta de esta enfermedad.

a Recibido para su publicación el 10 de marzo de 1988. Tomando principalmente de la Tesis Profesional para Licenciatura, del primer autor.

b Centro Nacional de Investigación Disciplinarias en Microbiología, INIFAP, SARH, KM. 15 1/2 Carretera a Toluca, Apdo. Postal 41-682 Cuajimalpa, Palo Alto, México, D. F., C.P. 05110

Téc. Pec. Méx. Vol. 27 No. 3 (1989)

HISTORIA.

Los primeros informes de esta enfermedad en México, data de 1981, año en el que Campos¹, es el primero que indicó el "Síndrome del Ojo Azul" denominado así a un fenómeno o proceso patológico que observó aproximadamente a partir de 1980, en cerdos de engorda en cualquier etapa, en animales reproductivos y en lechones al nacimiento.

Los animales eran afectados en los ojos² (generalmente uno, y ocasionalmente los dos), los cuales adquirirían un color azul opaco (turquesas). En un principio se pensó que esta afección correspondía a una deficiencia de vitaminas A, intoxicación por metionina, queratitis bacteriana y/o queratitis viral; sin embargo, al enfocar el tratamiento por estos caminos no se obtuvieron resultados favorables. De estas observaciones se diagnosticó queratitis por deficiencia de riboflavina, y se emitió la hipótesis de que esto podría deberse a:

- 1) Intoxicación por insecticidas organoclorados.
- 2) Uso de pastas de soya con residuos de solventes.
- 3) Conservadores de harina de pescado, organoclorados (probablemente) o fenoles.

Campos¹ menciona que se basó para afirmar esto, en que al tratar con inyecciones de vitamina B-2 y preparados de complejo B hubo recuperación de los animales afectados.

En otra comunicación, Campos y col.², además de enlistar nuevamente los signos clínicos, señalan que hay lagrimeo y ceguera en uno o ambos ojos. La enfermedad presentó morbilidad de aproximadamente 30-40% y mortalidad de 1% o menor. La afección predisponía a los cerdos a tener otras infecciones, tales como cólera porcino y neumonía. A la necropsia se observaron lesiones oculares con engrosamiento y opacidad de la córnea afectada; hígado de un color amarillo ocre. Microscópicamente se encontró cirrosis focal con hepatodistrofia. El diagnóstico correspondió a una hepatodistrofia por probable intoxicación con agentes químicos. Al realizar pruebas de toxicología con muestras de sorgo, basta de soya, leche, harina de pescado y un alimento comercial como testigo, se registro que en el sorgo había 4 ppm de insecticidas. Al alimentar grupos de cinco ratones con los elementos mencionados, y al observarlos durante cuatro semanas, se notó que murieron dos ratones del grupo alimentado con pasta de soya, presentando distrofia del hígado; de los alimentados con sorgo murieron cuatro ratones, presentando la misma lesión; de los alimentos con harina de pescado murieron dos de clostridiasis; mientras que los alimentos con leche y con el alimento comercial (testigo), no murió ningún ratón².

Se mencionó como tratamiento para los cerdos afectados en condiciones naturales, el agregar al alimento vitaminas del complejo B, especialmente: riboflavina, tiamina, niacina, nicotinamida y ácido fólico. Se indica que en los tratamientos individuales,

los animales afectados tienen que ser inyectados con "extractos de hígado" y con vitaminas del complejo B. Se señala que con este tratamiento obtuvieron resultados satisfactorios, ya que en los cerdos tratados el ojo afectado retornó a su condición normal². Los autores concluyeron que los agentes etiológicos fueron los pesticidas a los solventes organoclorados presentes en las semillas².

Por otra parte, Stephano y col.³⁰, comunican que en mayo de 1980 se observó en la Piedad, Mich., un brote con duración de nueve semanas, de una encefalitis en lechones de cuatro a 10 días de edad, con características clínicas y patológicas diferentes a las observadas previamente en México. La morbilidad fue de 20% y la mortalidad del 90%, muriendo aproximadamente 600 lechones, entre los dos y siete días después de los primeros signos. Los signos más sobresalientes fueron incoordinación, temblores musculares, postración, movimientos de carrera y opacidad de la córnea³⁰ uni o bilateral, además de ataxia y conjuntivitis³¹. Los únicos cambios macroscópicos observados en algunos lechones fueron: neumonía que afectó los lóbulos apicales y cardiacos, conjuntivitis y opacidad de la córnea uni o bilateral³¹. Las lesiones microscópicas correspondieron a meningoencefalitis no supurativa y neumonía intersticial^{30,31}. Sin embargo, se debe hacer mención de que en estos primeros reportes no se hace referencia a la presencia de signos respiratorios. Se cita el aislamiento de virus hemaglutinante^{30,31}, aunque no se señala a partir de que órgano. El virus hemaglutinante produjo efecto citopático (ECP) con formación de sincitios, en cultivos celulares primarios de riñón de cerdo y en la línea celular PK-15^{30,31}.

De un encéfalo conservado en refrigeración se logró el aislamiento de un virus parecido a los Paramyxovirus en monoestratos de células de las siguientes líneas celulares: cornete de bovino (BT), riñón bovino (MDBK) y riñón porcino (PK-15). En las dos primeras el ECP se observó desde el primer pase, las 48 horas después de la inoculación, en las células PK-15, el ECP también se observó en el primer pase pero hasta los cinco días postinoculación¹⁰. Cuando estas células se tiñeron con conjugado de cólera porcino no se observó fluorescencia. Al realizar la prueba de seroneutralización ante un suero hiperinmune a pseudorrabia, el virus aislado no fue neutralizado. Se realizó hemaglutinación y se observó que fue positiva con glóbulos rojos de cuye y ovino con título de 1:40, con glóbulos rojos de conejo hubo ligera aglutinación detectable al microscopio con bajo aumento³². Al hacer microscopía electrónica mediante la técnica de tinción negativa, se observaron estructuras con morfología parecida a la de los Paramyxovirus, con tamaño aproximado de 165 nm, y con proyecciones cortas en la periferia, de distribución homogénea^{9,10}.

Los autores de estos trabajos^{9,10} llegaron a la conclusión de que el virus aislado presentó ciertas semejanzas con el reportado anteriormente como productor del "Síndrome del Ojo Azul"^{30, 31} aunque a la fecha no se han correlacionado ambos agentes¹⁰.

ETIOLOGIA.

En estudios serológicos se observa que el virus por Stephano y col.³⁰, no está relacionado con el Paramyxovirus 1 (PMV) (Sendai Newcastle), PMV 2, PMV3, PMV4, PMV6 y PMV7. Tam-

poco está relacionado con el Parainfluenza 1,2,3,4a,6 5; y no se ha relacionado con antisueros de Paramyxovirus conocido, ni con el Coronavirus de la encefalitis por virus hemaglutinante. En estudios de inmunofluorescencia, fue negativo contra conjugados de gastroenteritis transmisible, Parainfluenza-3, Coronavirus bovino, virus respiratorio sincitial, pseudorrabia y encefalitis hemaglutinante^{20, 29}.

En 1986. Moreno-López y col.¹², caracterizaron al virus aislado por Martínez y col.^{9,10}, y lo denominaron virus LPM (La Piedad, Michoacán)¹². Al estudiar sueros hiperinmunes contra algunos otros Paramyxovirus (virus de parainfluenza humana tipos 1,2 y 3, virus de las paperas, virus del sarampión, virus respiratorio sincitial y virus de la Enfermedad de Newcastle), estos no reaccionaron con el virus LPM en pruebas de seroneutralización, fijación del complemento, inmunodifusión e inhibición de la hemaglutinación. En pruebas de inmunodifusión el suero anti LPM no reaccionó con el virus de la parainfluenza-3 o el de la Enfermedad de Newcastle, pero sí hubo reacción ante el virus LPM¹².

El patrón de proteínas del virus LPM fue comparado por medio de electroforesis en gel de poliacrilamida, contra el virus de la Parainfluenza-3, cepa U-23 y el virus de la enfermedad de Newcastle, cepa Montana; resultando similar al de Parainfluenza-3, y algo diferente al de la enfermedad de Newcastle¹².

Stephano y Gay²⁷, comunicaron el logro de 12 aislamientos de diferentes brotes ocurridos de 1980 a 1986 en varios estados de la República Mexicana.

Se realizaron siete aislamientos de granjas de ciclo completo y cinco granjas de engorda. No encontrando

diferencias morfológicas por microscopía electrónica, ni serológicas entre los 12 aislamientos.

Los correspondientes a las granjas de engorda ocasionaron un mayor número de sincitios en cultivos de células PK-15; observando diferencias en cuanto a virulencia entre el aislamiento de 1980 (el cual no ocasionó signos clínicos en animales), y el de 1984 que ocasionó incoordinación y conjuntivitis en cerdos inoculados experimentalmente²⁷.

Es importante señalar que frecuentemente otras enfermedades se presentan asociados al SOA. Para dar un panorama general del gran número de enfermedades que pueden estar presentes en muchos de los brotes encefalíticos de campo, se transcribirán algunos informes hechos al respecto por Shephano²². Se ha observado hasta 30% de mortalidad en cerdos de engorda por enfermedades del sistema nervioso. Las enfermedades diagnosticadas al realizar necropsias y estudios de laboratorio a 35 cerdos muertos en forma natural o sacrificados, pero con signos nerviosos, son los siguientes²²:

- 1.- Síndrome del ojo azul.
- 2.- Enfermedades del edema
- 3.- Cólera porcino.
- 4.- Enfermedad de Aujeszky.
- 5.- Encefalitis por *Streptococcus* spp.

Además de las señaladas, que producen signos nerviosos, se diagnosticaron las siguientes enfermedades y lesiones:

- 6.- Neumonía enzoótica.
- 7.- Pleuroneumonía por *Haemophilus pleuropneumoniae*
- 8.- Pasteurellosis.
- 9.- Rinitis atrófica.
- 10.- Metastrongylosis.

- 11.- Erisipela.
- 12.- Salmonelosis.
- 13.- Ascariasis por *Ascaris suum*.
- 14.- Trichuriasis.
- 15.- Nefritis por *Leptospira* spp.
- 16.- Abscesos.
- 17.- Cistitis supurativa.
- 18.- Hidronefrosis.
- 19.- Enfermedad del corazón de mora.

En todos los casos se diagnosticó cuando menos una de las enfermedades del sistema nervioso, señaladas en los primeros cinco lugares, asociada a una o más de las otras enfermedades enlistadas. Por otra parte, en dos casos en que se aisló el virus de ojo azul, había anticuerpos contra la enfermedad de Aujeszky. Se diagnosticó SOA en 20 de los 35 cerdos estudiados²².

Stephano, Rodríguez y Peralta³², analizaron un brote, en cerdos de 15 a 40 kg., (al parecer combinado) de enfermedad del edema y síndrome del ojo azul, en una granja de engorda, donde se diagnosticó más de una enfermedad por animal, en orden de frecuencia. Enfermedad del edema, Síndrome del ojo azul, Neumonía enzoótica, Salmonelosis, Pleuroneumonía por *Haemophilus* spp., nefritis por *Leptospira* spp., migración de larvas de *Ascaris* sp., Rinitis atrófica, encefalitis por *Streptococcus* spp., enteritis por *Trichuris* sp., cólera porcino, erisipela, metastrongylosis y cistitis supurativa con hidronefrosis; esto a partir de 13 necropsias de cerdo clínicamente enfermos³².

CULTIVO.

El virus muestra poca especificidad de huesped *in vitro* pudiendo ser re-

plicado en embrión de pollo, y en las siguientes líneas celulares: PK 15, testículos de cerdo, VERO (riñón de mono verde africano), riñón de gato, embrión bovino, riñón de hamster lactante y dermis equina; así como en cultivos primarios de riñón de cerdo y de tiroides de bovino; en las cuales causa cambios citopáticos²⁹. Otros autores¹² han encontrado que, también en los siguientes tipos celulares, el virus produce ECP: 1) células de cerdo: de cornete, plexo coroideo y la línea celular IBR s; 2) de bovino: de cornete, riñón, testículo, piel, palatinas y de plexo coroideo; 3) de monos: células GMK; 4) además de plumón de visón y fetales humanas. Hubo cuerpos de inclusión citoplásmicos en la línea celular PK-15, y en mayor cantidad en células GMK¹².

Al inocular embriones de pollo de seis días por la cavidad alantoidea, 50% murieron a las 72 horas postinfección^{19, 29}, y se detectó actividad hemaglutinante en el fluido alantoideo²⁹. En otro experimento, al inocular con el virus LPM embriones de pollo, vía saco vitalino, éstos murieron a los tres o cuatro días, pero no cuando se inocularon por la vía de la cavidad alantoidea o por el saco amniótico. En este estudio no se detectó actividad hemaglutinante en los fluidos del embrión ni en las suspensiones de yema o saco amniótico en siete pases consecutivos; después del 10º pase, el virus LPM se adaptó a crecer en el saco de la yema y en el saco amniótico y mostró títulos de hemoaglutinación (HA) de 1:8 a 1:64¹².

Por otro lado, se ha observado que el virus LPM inoculado en monoestratos de células PK-15, alcanza las más altas concentraciones al titularse por ECP de las 40 a las 75 horas postinoculación, y desde las 65 horas los nueve días postinoculación al titular por HA³.

ESPECIES SUSCEPTIBLES.

La única especie donde se ha confirmado la enfermedad natural es el cerdo¹⁹. Aunque se han detectado anticuerpos¹¹ tanto en cerdas reproductoras como en ratas capturadas dentro de las mismas granjas, con títulos de 1:20 para las ratas, en muestras procedentes de Coacalco, Méx., con una correlación en seroprevalencia de 33% en cerdas y 11% en ratas¹⁵.

Al infectar experimentalmente ratones adultos con el virus LPM por vía intracerebral, se observó temor y excitación. La muerte ocurrió entre los tres y cinco días después de la inoculación; el virus LPM se pudo reaislar de cerebro, pulmón, hígado y bazo, al inocular macerados de éstos en células PK-15; se menciona en este comunicado que el virus probó ser altamente infeccioso y letal para ratones, y para cerdos muy jóvenes, con tropismo hacia el Sistema nervioso central (SNC) y el tracto respiratorio,^{5,12}

Por otra parte, en un experimento donde se inocularon por vía intracerebral 18 ratones de aproximadamente seis semanas de edad, con 0.02 cc del virus LPM del pase XIII realizado en células de cornete de bovino (BI), se presentó la muerte desde las 48 horas después de la inoculación, presentando postración con respiración abdominal, exudado nasal seroso escaso, arqueamiento del dorso, pelo hirsuto, caminar en círculos con la cabeza ladeada, pérdida del equilibrio, parálisis de los miembros anteriores y se enterraban entre el material de la cama antes de morir; al término de la observación, que fue de ocho días, quedaron 11 ratones vivos, los cuales aparentemente se recuperaron (Martínez y Correa 1986, comunicación personal).

El conejo adulto es resistente a la infección intramuscular y no presenta signos de la enfermedad, sin embargo hay desarrollo de anticuerpos¹⁹.

En un estudio donde se utilizaron siete perros localizados en tres granjas, porcinas diferentes, en las que previamente se diagnosticó el SOA, se les dió de comer carne de cerdo que aparentemente murieron con signo del SOA; se observó que los perros permanecieron asintomáticos durante un período de 30 días, y en ninguno se detectó la presencia de anticuerpos IH contra el SOA. Los autores señalan que los estudios realizados indican que el SOA no afecta clínicamente a los perros, y que la ausencia de anticuerpos indica que el virus no se replica en ellos⁶. En otro estudio, al inocular simultáneamente por vía intramuscular, subcutánea y oral, en suspensión con la leche (2 cc por cada vía), en los sacos conjuntivales (0.1 cc en c/u), y por instilación nasal (0.2 cc en cada fosa) un perro mestizo de cuatro semanas de edad, con el pase en células PK-15, de un macerado de tonsila de un cerdo, de donde se aisló un *Paramyxovirus* serológicamente similar al virus LPM, el perro permaneció clínicamente sano durante el mes que duró el período de observación¹³.

Al parecer, el hombre es refractario a la infección²⁷.

TRANSMISION EXPERIMENTAL.

Stephano y Gay²⁴ comunicaron la reproducción experimental de este síndrome, inoculando siete lechones de una camada de ocho, de un día de edad; seis con líquido sobrenadante de un monoestrato de células PK-15 infectadas con encéfalo de lechones afectados por el SOA, este espécimen contenía 4500 DICT 50%/ml, de la si-

guiente manera, dos lechones con 0.3 cc por vía intracerebral, dos con 0.5 cc por vía intratraqueal y dos por vía intranasal; el lechón restante fue inoculado con 0.5 cc por vía intratraqueal, de una suspensión al 10% del encéfalo de un cerdo con "ojo azul"; quedando un lechón hermano como control sin inocular. Los ocho animales fueron dejados con su madre hasta su muerte o hasta el 30º día en que finalizó el experimento. Todos los animales inoculados y el control con éstos, mostraron signos clásicos de la enfermedad, pero en ninguno se observó opacidad de la córnea²⁴. En tanto que en otra investigación donde se inocularon cerdos de tres semanas de edad, se menciona que al 9º día posterior a la inoculación se observó opacidad corneal leve¹².

En los siete lechones de un día de edad, los primeros signos clínicos se presentaron entre las 18 horas y los 19 días postinoculación. La mortalidad ocurrió entre los tres y los 21 días postinoculación, murieron cinco inoculados y el testigo. Los dos cerdos inoculados por vía intranasal se recuperaron el día 30 postinoculación alcanzando peso normal hasta su sacrificio. Los principales cambios observados fueron: enflaquecimiento, degeneración de la grasa cardíaca, "neumonía discreta" en lóbulos antero-ventrales, pulmón no colapsado, leche en estómago, constipación en intestino grueso, congestión meníngea y vejiga plétórica. Las lesiones histológicas más importantes fueron meningoencefalitis, neumonía intersticial difusa, tonsilitis e infiltración por células mononucleares en ángulo iridocorneal. En los estudios virológicos realizados, se consideró aislamiento positivo cuando en el cultivo se observó ECP característico, con formación de sincitios, a las 72 horas en el 1º, 2º

ó 3º pase, y el sobrenadante aglutinó eritrocitos de ovino; lo cual se logró a partir de cerebro de todos los animales, excepto en uno de los inoculados por vía intranasal; también se recuperó el virus a partir de pulmón, tonsilas, bazo, hígado, riñón, sangre, ganglios intestinales y corazón de algunos animales, incluyendo el control, en este último, también se recuperó de corneite nasal, en los de más esto no se intentó. Al hacer inmunofluorescencia del cerebro de los lechones, todos fueron positivos, excepto uno de los inoculados por vía intranasal, al cual no se le hizo esta prueba²⁴.

En otro estudio de transmisión experimental, Martínez y col.,^{9,10} inocularon con el virus LPM, cerdo de aproximadamente tres meses de edad, hiperinmunes a cólera porcino. En el primer cerdo inoculado por vía intramuscular, observaron signos respiratorios severos, estertores y respiración abdominal, conjuntivitis y lagrimeo, con ligera incoordinación y temperatura máxima de 40.4 C el día 16 postinoculación. En otro cerdo inoculado simultáneamente por vía oral, nasal y conjuntival; hubo conjuntivitis, lomo arqueado, diarrea y ligera respiración abdominal, con temperatura máxima de 40.1 C el día 16 postinoculación. Otro cerdo que fue puesto en contacto, mostro una semana después ligera congestión en mucosas oculares, dorso arqueado, ligera opacidad corneal en el ojo derecho y, al 8º día mostró ligeros temblores al hacerle ruido^{9,10}. Al inocular un cerdo normal, hubo ligero aumento de temperatura al 4º día, con un máximo de 40 C, disminución del apetito a partir de 6º día, conjuntivitis pronunciada, inflamación periorbital, exudado nasal y, a partir del 9º día ceguera parcial unilateral con ligera opacidad de la córnea, cabeza torcida, incoordinación,

posición de perro sentado, temblores, caminar en círculos, pedaleo, debilidad y dificultad para levantarse^{9,10}.

Moreno-López y col.¹², inocularon dos cerdos de tres meses de edad, uno por vía intravenosa y otro por vía oral e intranasal con 3 cc del 5º pase del virus LPM en células PK-15, el inóculo contenía 10^4 DICT 50/cc, manteniendo como control a un tercer cerdo de la misma edad en contacto con los inoculados. Los animales inoculados desarrollaron signos respiratorios al 3er. día postinoculación y mostraron fiebre, conjuntivitis y signos nerviosos. En general, los signos de estos dos animales fueron poco severos. El animal no inoculado en contacto con los inoculados desarrolló únicamente ligeros signos respiratorios¹².

Tratando de conocer el efecto del virus en cerdas gestadas, Stephano y Gay^{18,25}, informaron haber reproducido experimentalmente la enfermedad en dos cerdas gestantes, que tenían un promedio de 9.5 lechones nacidos vivos. Erroculando la primera de 3er. parto y 95 días de gestación y la segunda de 5º parto con 35 días de gestación; ambas clínicamente sanas y sin títulos de anticuerpos IH contra el SOA antes de la inoculación. Una tercera cerda de 35 días de gestación sirvió de control. Se inocularon con 3 cc por vía intratraqueal y 2 cc por vía intranasal, de líquidos sobrenadante de cultivo celular del virus del SOA con título de $1 \times 10^{4.5}$. A las 24 horas postinoculación una cerda mostró anorexia que duró 48 horas y estreñimiento, la otra sólo moderado estreñimiento; después fueron asintomáticas. La cerda de 95 días de gestación parió, a los 19 días postinoculación 10 lechones vivos y dos muertos, ninguno de los vivos mostró signos de la

enfermedad, el día del parto se determinaron en el calostro títulos mayores a 1:80 unidades inhibidores de la hemaglutinación en el suero de 1:270. Los 10 lechones que mamaron calostro, 48 horas después fueron inoculados por diferentes vías sin observarse signos clínicos. La otra cerda parió 75 días después de la inoculación cuatro lechones vivos, uno muerto y dos momificados; esta cerda desarrolló títulos serológicos de 1:80, su camada no mostró signos clínicos de la enfermedad, ni infectó a cerdos serológicamente negativos en contacto. La cerda control parió, 80 días después de iniciado el experimento, ocho lechones clínicamente sanos, a los cuales se les permitió mamar, y a las 12 horas de nacidos se inocularon con virus del SOA; enfermaron y murieron con signos de la enfermedad, recuperando más tarde el virus de sus tejidos; esta cerda permaneció serológicamente negativa^{18, 25}.

DIFUSION.

La principal vía de entrada de la enfermedad a una granja, es mediante la introducción de animales infectados a piaras libres de anticuerpos. Además de que se ha sugerido la diseminación por personas y/o vehículos¹⁹. Se ha mencionado que la utilización de "vacunas" elaboradas a partir de suspensiones de encéfalos de cerdos muertos procedentes de zonas afectadas ha contribuido a la diseminación de la enfermedad²⁷.

Al parecer, el stress causado por sistemas de producción intensivos, precede a la presentación del SOA²⁸. Se sugiere que en condiciones de campo, cuando hay tensión y bajan las defensas del animal, el virus del SOA puede establecerse y causar enfermedad con mortalidad en cerdos

de hasta 45 Kg. de peso²⁸.

Se desconoce por cuanto tiempo persiste el virus en una piara infectada, así como por cuanto tiempo eliminan virus los animales enfermos. Si bien, se observan casos todo el año, el número mayor se presenta entre marzo y julio¹⁹.

CURSO.

Al analizar un brote (al parecer combinado) de enfermedad del edema, SOA, y otras enfermedades, en una granja de engorda, se observó que se afectaban únicamente cerdos de 15 a 40 kg. de peso (23 kg. en promedio). Se observaron dos patrones clínicos-patológicos: uno agudo en animales en buen estado de carnes, donde los signos nerviosos progresaron rápidamente, muriendo el mismo día; el otro, de curso más largo, al inicio tienen buen estado de carne pero van perdiendo peso, el 20% de los afectados desarrolló opacidad de la córnea, estos animales murieron entre los tres y cuatro días después del primer signo³².

El cuarentenar cerdos en áreas afectadas de la granja ha ocasionado un aumento en el número de semanas que dura el brote¹⁹. En granjas de ciclo completo el brote agudo con mortalidad en lechones puede durar de dos a nueve semanas, dependiendo del número de cerdos y del número de marrañas que paren durante el brote¹⁹.

SIGNOS CLINICOS.

Los signos clínicos al parecer dependen principalmente de la edad:

a). *Lechones de dos a 15 días de edad:* son los más susceptibles, los signos se presentan súbitamente; se van postrados, deprimidos o con pro-

blemas nerviosos. Los primeros signos son fiebre, eritema cutáneo, pelo erizado, lomo arqueado, acompañado de constipación o en ocasiones de diarreas. Posteriormente hay signos nerviosos progresivos, como incoordinación, debilidad, rigidez principalmente de los miembros posteriores, temblores musculares, conposturas y marchas anormales. Algunos con hipersensibilidad. Más tarde hay postración, letargia, con algunos movimientos involuntarios, mirada perdida, pupila dilatada, ceguera, en ocasiones nistagmus, con muerte entre las 30 y 48 horas después de la postración. En los primeros casos el curso es de 48 horas pero en casos posteriores es de tres a cinco días. Simultáneamente, algunos animales presentan conjuntivitis, ojos hinchados, lagrimeo, párpados pegados, y en 1 a 10% de los afectados hay opacidad de córnea uni o bilateral. Con frecuencia sólo se observa la opacidad corneal sin signos nerviosos en lechones¹⁹.

b).- *Cerdos de más de 30 días*: de acuerdo con Stephano y Gay¹⁹, los signos nerviosos son raros y pocos mueren por la enfermedad. En otra comunicación también se menciona que los cerdos destetados o de más de 30 días sólo ocasionalmente muestran signos nerviosos o mueren, y el único cambio observado es la opacidad de la córnea en el 1 a 4% de los cerdos²⁸. Cuando llegan a presentarse los signos nerviosos hay anorexia, depresión, incoordinación, marchas en círculo y movimientos pendulares de la cabeza, entre otros. Hay conjuntivitis y opacidad de la córnea. Se ha sugerido retraso en el crecimiento y baja en el consumo de alimento¹⁹.

c).- *Animales reproductores y cerdas*

en maternidad: ocasionalmente desarrollan opacidad corneal, principalmente las primerizas. Las cerdas con camadas afectadas están asintomáticas, pero con frecuencia manifiestan anorexia uno o dos días antes de los signos clínicos en los lechones, también pueden presentar opacidad de la córnea¹⁹. Al analizar los diferentes parámetros productivos en las granjas afectadas se observó: incremento en el número de hembras repetidoras, lo que ocasionó una caída en 15 ó 20% de la fertilidad de la pira. Este efecto persiste hasta por seis a ocho meses. Hay un incremento en el número de lechones nacidos muertos (2 a 24%) y fetos momificados (1 a 5%). Se afectan entre el 20 y 65% de las camadas nacidas durante el brote, en las cuales la morbilidad es de 20 a 50%, en estos lechones afectados, la mortalidad va del 87 al 99%. Este efecto en la maternidad dura entre dos y nueve semanas^{19, 28}.

Por otra parte, cuando se analizó un brote en una granja comercial de 760 vientres, ubicada en el municipio de Tlajomulco de Zúñiga, Jal., se hicieron las siguientes observaciones: elevación crítica de los mortinatos, que del 4% se elevó a 32% por el brote, la mortalidad en lactantes de cuatro a 10 días de edad fue del 56%, muriendo el 100% de los que enfermaban. Los destetados de 8 a 15 kg. desarrollaron ojo azul, con algunas bajas. En un 15% de los cerdos de engorda y reproductores se presentó ojo azul, predominantemente unilateral. Las reproductoras que se cubrían durante las semanas posteriores al brote, presentaban frecuentemente repeticiones de calores en un 20%, atrasadas hasta con 45 a 50 días después de la monta inicial, y otro 25% de las reproductoras no resultaron cubiertas, entraban en una etapa de

anestro prolongado hasta por cuatro a cinco meses. Este comportamiento se fue normalizando lentamente ⁷.

d).- *Granjas de engorda*: inicialmente se mencionó que la morbilidad va del 1 a 20%, con mortalidad menor a 1% ¹⁹; pero también se han presentado brotes de encefalitis (de etiología múltiple) hasta con 30% de mortalidad ²². Martínez y col. ^{9,10}, mencionan un brote caracterizado por un síndrome encefalítico con el 15 a 20% de mortalidad en cerdos de engorda.

Con todos lo anterior se ha tratado de dar una imagen de lo que ha sucedido en el campo con esta enfermedad. Al parecer, inicialmente se enfermaban primordialmente los lechones de cuatro a 10 días de edad ^{18,30,33}, posteriormente cada vez se detectó con más frecuencia en los animales de engorda, con mortalidad y signos nerviosos manifiestos ^{9,10,32}; aunque evidentemente, esto no es atribuible a una sola etiología ^{22,32}.

PATOGENIA

Se ha mencionado que hay evidencias de que la ruta natural de infección es la nasofaríngea. El sitio inicial de replicación parece ser que es en la mucosa de los cornetes y en tonsilas. Sin embargo, cuando el virus se inocula intratraquealmente, el período de incubación se acorta. Del sitio inicial de replicación pasa al SNC y pulmón, desconociéndose la forma en que llega al encéfalo ¹⁹.

La opacidad corneal, al parecer es debida aparentemente a una respuesta inmunológica, probable hipersensibilidad tipo III ¹⁹. Por pruebas serológicas Martínez y col., ⁸ han llegado a concluir que las cerdas y lechones con opacidad de la córnea muestran tendencia a pre-

sentar títulos IH contra el virus LPM más elevados que los observados en animales infectados con los ojos sin opacidad; y que no todos los animales con opacidad de la córnea presentan anticuerpos IH ⁸.

En lechones inoculados, el virus se recupera de la sangre, y de diferentes tejidos, lo que indica que la viremia es parte importante en la diseminación de virus en el animal, aunque no se sabe cuando ocurre esto. Aparentemente debido a ella el virus llega al útero, causando muerte embrionaria con retorno al estro en el primer tercio de la gestión, y causando muerte fetal y momificaciones en gestaciones más avanzadas ¹⁹.

Los autores de un experimento en el cual se incularon dos cerdos gestantes con el virus del SOA, mencionan que los hallazgos observados indican que el efecto reproductivo dependerá de la etapa de la gestión en que ocurre la infección. Sugiriendo que cuando esta ocurre al inicio de la gestación se produce muerte embrionaria, reabsorción y retorno al estro; cuando ocurre a mediados de la gestación se produce muerte fetal con momificación, y al final ocasiona mortinatos o infección de lechones después del nacimiento. Cuando la cerda se infecta con tiempo suficiente para desarrollar anticuerpos, confiere inmunidad pasiva a los lechones con el calostro ²⁵. Esto último ha sido comprobado por Martínez y col. ¹¹. Al parecer, el aborto no ha sido característico de la enfermedad ²⁵.

LESIONES A LA NECROPSIA.

Al realizar 13 necropsias de animales

clínicamente enfermos, en un brote (al parecer combinado) de enfermedad del edema y síndrome del ojo azul, se observó un orden de frecuencia: congestión del encéfalo, bronconeumonía, opacidad de la córnea, aumento de tamaño de ganglios, hemorragias de serosas y riñón, ascitis, gastritis, aumento del líquido cefalorraquídeo, neumonía fibrinosa, manchas de leche, edema intestinal, hidropericardio e hidrotorax, pericarditis, edema gástrico y laríngeo, peritonitis, nefritis, y otras lesiones menos frecuentes³².

Aunque las lesiones macroscópicas más frecuentes observadas son neumonía en los bordes ventales de los lóbulos craneales (1-5%) y congestión meníngea. En lechones postrados se ve atrofia serosa de la grasa coronaria, moderada distensión gástrica con leche, distensión de vejiga por acumulo de orina y fluido en cavidad peritoneal con finas bandas de fibrinosa. Opacidad y edema de la córnea uni o bilateral, en 1 a 10% de los cerdos, con grosor de hasta 3 mm, humor acuoso escaso; pueden encontrarse animales recuperados de la enfermedad, que solo presentan la secuela de opacidad de córnea. En ocasiones hay formación de una vesícula de 2 a 3 mm o úlcera en la capa externa de la córnea, así como con menor frecuencia queratocono¹⁹.

HISTOPATOLOGIA.

En una comunicación relativa a las lesiones histológicas del SNC, producidas por un virus hemaglutinante en lechones infectados en condiciones naturales, se estableció que había: meningoencefalitis no supurativa en los 80 cerebros examinados; la sustancia gris fue la principalmente afectada, pero cada animal presentó un diferente grado de severidad y de ex-

tensión de la lesión en el cerebro. Hubo gliosis focal, infiltración perivascular de linfocitos, células plasmáticas y células reticulares, necrosis, neuronofagia, meningitis y coroiditis. Dentro del cerebro las áreas más afectadas fueron: el tálamo, cerebro medio y corteza cerebral; no obstante que las lesiones fueron vistas a través de todo el cerebro. Las lesiones en el SNC correspondieron a aquellas producidas por virus neurotropos¹⁴.

En lechones, los principales cambios histológicos se localizan en el SNC, existiendo variaciones en cuanto a la severidad y extensión de la lesión¹⁹. En encefalo se ha observado una encefalitis no supurativa, caracterizada por gliosis focal y difusa, infiltración leucocitaria perivascular²⁸; se afirma que no se observan cuerpos de inclusión *in vivo*¹⁹; pero *in vitro* se han observado en células GMK, y en menor cantidad en células PK-15¹². En pulmón se da el cambio más frecuente, consiste en zonas localizadas y diseminadas de neumonía intersticial, en donde el septo alveolar se ve engrosado por células mononucleares^{19,28}. En el ojo, de los cerdos con opacidad de la córnea, hay uveítis anterior²⁸, el edema corneal es variable¹⁹. Hay infiltración por células inflamatorias²⁸ (mononucleares y neutrófilos)¹⁹, en ángulo irido corneal, unión esclero corneal, y endotelio corneal²⁸; en la cepa interna de la córnea puede haber una capa de macrófagos y neutrófilos, así como un aumento de vascularización¹⁹. Muchos animales tienen tonsilitis moderada con descamación del epitelio y células inflamatorias en criptas¹⁹. En otros órganos los cambios no son significativos^{19,28}.

Los cambios histológicos más importantes que se observaron en el encéfalo de 13 cerdos de engorda clínicamente enfermos, en un brote (al

parecer combinado) de enfermedad del edema y síndrome del ojo azul, fueron: degeneración de las paredes de los vasos sanguíneos y malacia simétrica que afectó tálamo, cerebro medio, cerebelo y médula (próxima al acueducto), en siete casos se observó, además de lo anterior, encefalitis no supurativa y en dos encefalitis supurativa³².

Por otra parte, en un estudio acerca del SOA, se realizó la necropsia a 15 cerdos de engorda que mostraron signos nerviosos, de los cuales 10 tenían opacidad de la córnea. Los cerdos provenían de siete granjas ubicadas en la Piedad, Mich. y sus alrededores. En un animal con opacidad de la córnea se diagnosticó pseudorrabia por inmunofluorescencia realizada en tonsila y escéalo, y mostró lesiones histopatológicas sugestivas de la misma; pero además, mostró títulos inhibidores de la hemaglutinación contra el virus del SOA, mayores a 1:128, pero fue negativo al SOA por inmunofluorescencia. En esta comunicación se concluye que el animal sufrió SOA previamente y desarrolló opacidad de la córnea, posteriormente padeció Aujeszky. No es fácil establecer el papel del virus del SOA y el del virus de la enfermedad de Aujeszky en forma simultánea, en un cerdo con signos nerviosos³³.

INMUNIDAD.

En un estudio epizootológico en el que se utilizó la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización, se observó que en la granja A, de ciclo completo, los anticuerpos persistieron en el pie de cría hasta por más de 15 meses, en el 56% de los cerdos, y en la granja B hasta por más de 11 meses, en el 88% de la piara. Al introducir a la granja A54 cerdos sin anti-

cuerpos, seis meses después del brote, ningún animal mostró signos, pero 25 tuvieron anticuerpos ascendentes (IH y SN). En un segundo estudio se introdujeron 48 animales, 18 meses después del brote, y ninguno mostró signos clínicos de la enfermedad. En el primer muestreo serológico, cuatro animales fueron positivos a la prueba de IH, pero negativos a SN 17,23. Al introducir a la granja B 30 cerdos, 11 meses después del brote, tampoco hubo signos ni anticuerpos. Se concluye en este trabajo que en granjas cerradas esta enfermedad se autolimita, y los anticuerpos persisten en el pie de cría hasta por 15 o más meses, después del brote 17,23.

A mediados del año 1985, en una granja de ciclo completo cercana a La Piedad, Mich., Martínez y col.,¹¹, realizaron un muestreo serológico al azar, para determinar la curva de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en cerdos de diferentes edades. Con los resultados obtenidos, se dedujo que los títulos máximos correspondieron a las madres y a sus lechones lactantes. Estos títulos descendieron en los lechones al valor mínimo entre dos a tres meses de edad, y se incrementaron conforme aumentó la edad¹¹.

DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico preciso se requiere el aislamiento del virus a partir del encéfalo principalmente, y de tonsilas y pulmón¹⁹; así como de la identificación del virus mediante pruebas serológicas de anticuerpos fluorescentes, o de virus neutralización. Las pruebas serológicas de inhibición de la hemaglutinación y/o seroneutralización, para detectar títulos ascendentes de anticuerpos, también son útiles para integrar el diagnóstico¹⁹. Cabe men-

cionar que el virus se aísla del encéfalo con mayor abundancia que de cualquier otro tejido ¹⁹.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Se debe diferenciar de la enfermedad de Aujeszky, la cual produce cuerpos de inclusión intranucleares y aborto en forma característica, es producida por el virus herpes ¹⁹, que al ser inoculado en conejos vía subcutánea, produce escozor, al grado de que en los conejos se produce laceración y mueren en dos a cuatro días ⁴. De la encefalitis por virus hemaglutinante, la cual sólo afecta a lechones con dos cuadros clínicos, uno encefalítico y otro digestivo con vómito y desnutrición; hay ceguera, pero sin opacidad de la córnea. Además de que este virus no hemaglutina eritrocitos de caballo, y de que el sincitio sólo lo forma en riñón primario de cerdo; no tiene neuraminidasa, no hay elución y tiene morfología diferente ¹⁹.

Este síndrome se puede confundir, de acuerdo a sus características, con gastroenteritis transmisible por mortalidad súbita que es causa en lechones ¹⁹; sin embargo, esta enfermedad es de tipo digestivo. SMEDI y parvovirus que también pueden causar problemas reproductivos en las hembras. Influenza por los problemas respiratorios. Deficiencia de vitamina A por la opacidad de la córnea. Cólera porcino, tremor congénito, enterovirus y enfermedad del edema entre otros, por los signos nerviosos en lechones ¹⁹.

PREVENCION.

Para prevenir la enfermedad se deben seguir medidas sanitarias que reduzcan al mínimo el riesgo de adquirir la enfermedad ¹⁹. Se

sugiere que en condiciones de campo, cuando hay tensión y bajan las defensas del animal, el virus del SOA puede establecerse y causar enfermedad con mortalidad en cerdos de hasta 45 kg. de peso ²⁸.

TRATAMIENTO Y CONTROL.

Al presentarse un brote, se debe medicar contra infecciones bacterianas concurrentes para reducir la mortalidad, y un posible retraso en el crecimiento, siendo esto importante cuando se observa diarrea, tos y/o aborto ¹⁹.

DISTRIBUCION.

De acuerdo con Stephano y Gay ²⁸ hasta septiembre de 1985 la enfermedad se había diagnosticado en 12 estados de la República Mexicana. En 1980 en los estados de Michoacán, Jalisco y Guanajuato; en 1982 en el Estado de México; en 1983 en el Distrito Federal, Nuevo León, Hidalgo, Tlaxcala, Yucatán, Tabasco y Queretaro; y en 1984 en Tamaulipas. A este respecto, en diciembre de 1986, se aclaró que los casos de Yucatán y Tabasco, fueron a nivel de rastro y que aparentemente provenían del Bajío ²¹. Se afirma que en todos los estados donde se ha reconocido la enfermedad, se ha aislado el mismo virus, y los estudios serológicos y de inmunofluorescencia específica contra el virus, han resultado positivos ¹⁹. Desde principios de 1986 los brotes se han multiplicado, observándose epizootias en zonas "limpias" de Guanajuato, Jalisco y Michoacán, debido aparentemente a la movilización de cerdos adquiridos al destete, de diversas procedencias, y contratados en una granja para engorda ²⁵. La Pie-

dad, Mich. continúa siendo el principal foco de infección²⁶.

EFFECTO ECONOMICO.

Dadas las características señaladas y los estudios realizados, esta enfermedad tiene un efecto importante en la porcicultura nacional²⁸. Como parte de la conclusión de este trabajo, se hace mención de un análisis económico de un brote (al parecer combinado) de enfermedad del edema y SOA, el cual arrojó los siguientes resultados de una población susceptible de 6000 cerdos (de 15 a 40 kg. de peso), se afectaron 3000 (50%), de estos murieron 2034 (67.8%); con un costo promedio por animal de \$7,000.00, lo que dió un total de \$14'235,000.00. Los animales que no murieron (966) tuvieron un retraso promedio de 45 días para llegar al peso de venta (105 kg.). Se calculó un consumo de alimento diario de 2.5 kg/día/cerdo, a razón de \$32.00 el kilo, lo que da un total de pérdidas, por este concepto de \$3'477,600.00. Se mencionan pérdidas globales (por muerte y retraso del crecimiento) en el brote estudiado, que ascendieron a \$17'715,600.00³². Se debe mencionar que los costos anotados son de aproximadamente julio de 1984, cuando un dólar EUA costaba \$187.07.

SUMMARY.

Early in 1980 a new pig nervous disease was observed in La Piedad, Mich. (LPM), show in blue turquoise corneal opacity in some of the affected pigs, therefore it was called "Blue Eye Syndrome". An hemagglutinating virus was initially isolated, later characterized and named as porcine *Paramyxovirus* LPM, serologically not related neither with other *Paramyxovirus* nor with Parainfluenza viruses; it replicates in cell cultures, chicken embryo and mice. In field conditions the disease only affect pigs with respiratory and nerous signs, growth retardation and reproduction failure in sows.

The lesions most frequently observed are pneumonia (1-5%), meningeal congestion; histologically non suppurative encephalitis and interstitial pneumonia were found. The highest antibody titres were detected in the recovered dams and in sucklings, coming down to minimal levels between two and three months of age, later they came up progressively. Diagnosis is made by viral isolation and by serology. IH antibodies have been found in porcine sera collected in 1972, 1974, 1975, 1977, 1978 and 1979. The exact extent and localization of this disease is unknown.

LITERATURA CITADA.

1 CAMPOS M.,E., 1981. Síndrome del ojo azul o cerdos zarcos. Mem. XVI Convención AMVEC-IXTAPA 81, Gro., del 1 al 5 de julio.

2 CAMPOS M.,E., CALDERON S.,E. and SOLARIO, S., 1982. "The blue eye syndrome", Síndrome del ojo azul. proc. of the 7th International Pig Veterinary Society Congress (IPVS), México, D.F.: 171..

3 COLINAS T.,A.; MARTINEZ L.,A., CORREA G.,P., FAJARDO M., R., 1987. Ciclo de crecimiento del *Paramyxovirus* porcino de La Piedad, Michoacán, en la línea de células PK-15. Mem. Reunión de Investigación Pecuaria en México: 71.

4 CORREA G.,P., 1982. Pseudorrabia. En: Enfermedades virales de los animales domésticos (monogástricos), vol. 1, 4ª edición Editado por P. CORREA Editorial FH.: 43-47.

5 CORREA G.,P., MARTINEZ L.,A.; ERICSSON, A. and MORENO-LOPEZ, J., 1986. Characterization of a *Paramyxovirus* isolated from the brain of piglet in México, Proc. 9th IPVS Congress, Barcelona, Spain, July 15-18.:205.

6 GAY.G.,M.; STEPHANO; H., A. y VERGARA LI.,M., 1985. Determinación de anticuerpos contra un virus aislado en cerdos afectados con el síndrome del ojo azul en sueros de perros en contacto. Mem. XX Reunión Nacional AMVEC, Mérida, Yuc., 10-13 de julio: 69-70.

7 GUILLEN A.,H., 1984. Estudio de un brote de una nueva enfermedad denominada Síndrome del Ojo Azul de los porcinos. Tesis Profesional, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnica, Universidad de Guadalajara.

- 8 MARTINEZ L., A.; COLINAS T., A.; CORREA G., P.; RAMIREZ N., R., GARIBAY S. M., COSS, M., BAEZ, A. y COBA A., A., 1987 b. Determinación de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra el Paramyxovirus LPM en cerdos con signos nerviosos, con y sin opacidad de la córnea. Mem. II Congreso ALVEC, XXII Convención AMVEC, III Encuentro UNPC: Acapulco., México 22-25 Septiembre: 76-78.
- 9 MARTINEZ L., A., P. CORREA G., P. FAJARDO M. y M. GARIBAY, 1985. Aislamiento y estudio de un virus porcino parecido a los Paramyxovirus. Encuentro sobre enfermedades infecciosas del cerdo. Editado por P. CORREA y A. MORILLA. AMVEC, Centro Médico Nacional del IMSS. México, D.F., 6 y 7 de Mayo: 15-21.
- 10 MARTINEZ L., A.; CORREA G., P., FAJARDO M., R., GARIBAY S., M., MORENO-LOPEZ, J., RAMOS R., I. y ROSALES E., F., 1985. Un virus hemaglutinante similar a los paramixovirus que produce encefalitis y mortalidad en cerdos. Mem. Reunión de Investigación Pecuaria en México, México, D.F., 81.
- 11 MARTINEZ L., A., CORREA G., P., ROSALES E., J.A.F., VAZQUEZ C., GARIBAY M. S., 1987. Curva de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra el Paramyxovirus porcino de La Piedad, Michoacán, en cerdos de una granja de ciclo completo. Tec. Pec. Méx. Vol. 25, No. 2, mayo-agosto: 163-167.
- 12 MORENO-LOPEZ, J., CORREA, P., MARTINEZ L., A. and Ericson, A., 1986. Characterization of a Paramyxovirus isolated from the brain of a piglet in México. Arch. Virol. 91:221-231.
- 13 RAMIREZ N., R.; MARTINEZ L., A.; CORREA G., P.; COLINAS T., A., 1987. Un brote de Paramyxovirus encefalítica en cerdos de una granja del estado de México. Mem. II Congreso ALVEC, XXII Convención AMVEC, III Encuentro UNPC. Acapulco, México: 64-67.
- 14 RAMIREZ T., C. and STEPHANO H., A., 1982. Histological central nervous system lesions produced by an hemagglutinating virus in naturally infected piglets. Proc. 7th IPVS Congress, México, D.F. : 154.
- 15 ROSALES E., F.; RAMOS R., I.; SANCHEZ-MEJORADA P., H.; y CORREA G., P. 1987. Anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) contra el Paramyxovirus porcino LPM en cerdas y ratas de las mismas granjas. Mem. XXI Reunión Nacional de la Asociación Mexicana de Producción Animal, AMPA-87, Cd. Victoria , Tamps.; octubre 29-31.: 164.
- 16 ROSALES E., J.A.F., 1987. Estudio retrospectivo de la presencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra el Paramyxovirus porcino de La Piedad, Michoacán (LPM), aparentemente asociados con el síndrome del ojo azul, en sueros de cerdos colectados de 1972 a 1986. Tesis Profesional Licenciatura MV2, Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán, UNAM.
- 17 STEPHANO, A.; DOPORTO, J.M. y GAY, M. 1986 c. Estudios epidemiológico en 2 granjas afectadas por el Síndrome del Ojo Azul. Proc. 9th IPVS Congress, Barcelona, Spain. July 15-18.: 456.
- 18 STEPHANO, A. and GAY, M. 1984 c. Experimental studies on a new viral syndrome in pigs called "blue eye", characterized by encephalitis and corneal opacity. Proc. 8th IPVS Congress, Ghent, Belgium, August, 27-31.: 71.
- 19 STEPHANO, A. y GAY, M., 1985 b. Síndrome del ojo azul en cerdos. Mem. Encuentro sobre enfermedades infecciosas del cerdo, AMVEC. Editado por P. CORREA G. y A. MORILLA G.; Centro Médico Nacional del IMSS. México, D.F., 6 y 7 de Mayo. : 1-13.
- 20 STEPHANO, A. y M. GAY, 1985. Síndrome del ojo azul en cerdos. Síntesis Porcina. Vol. 4, No. 5, Mayo. : 42-49.
- 21 STEPHANO, A. y GAY, M., 1986 e. Encefalitis, falla reproductiva y opacidad córnea, ojo azul. Síntesis porcina, Vol. 5.
- 22 STEPHANO H., A., 1985 a. Brotes de encefalitis en cerdos de engorda. Síntesis porcina, Vol. 4, No. 2, febrero.: 9-12.
- 23 STEPHANO II, A.; DOPORTO D., J. M. y GAY G., M., 1985 c. Estudio epidemiológico en dos granjas porcinas afectadas por el síndrome del ojo azul. Mem. Reunión de Investigación Pecuaria en México, México, D.F. : 93.
- 24 STEPHANO H., "A. y GAY G. M., 1983. El síndrome del "ojo azul" estudio experimental. Mem. Reunión de Investigaciones Pecuaria en México, México, D.F.: 523-528.

- 25 STEPHANO H., A. y GAY, M., 1984 a. "Efecto del virus del ojo azul en la reproducción de la cerda. Mem. II Congreso Nacional AMVEC, Mazatlán, Sin., Julio 11 al 14: 83-85.
- 26 STEPHANO H. A. y GAY G., M., 1985 d. El síndrome del ojo azul en cerdos de granjas engordadoras del Bajío. Mem. Reunión de Investigación Pecuaria en México, México, D.F.: 94.
- 27 STEPHANO H., A. y GAY G., M., 1986 d. Análisis de cepas del virus del síndrome del ojo azul aislados de 12 brotes diferentes de encefalitis y opacidad de la córnea en cerdos. Mem. Reunión de Investigación Pecuaria en México. México, D.F.: 163.
- 28 STEPHANO H., A. y GAY G., M., 1986 a. El síndrome del ojo azul. Una nueva enfermedad en cerdos asociada a un paramixovirus. *Vet. Mex.* Vol. 17, No. 2.: 120-122.
- 29 STEPHANO H., A.; GAY, M. and Kreese J., 1986 b. Properties of a paramixovirus associated to a new syndrome (blue eye syndrome) characterized by encephalitis, reproductive failure and corneal opacity. Proc. 9th IPVS Congress, Barcelona, Spain. July 15-18.: 455.
- 30 STEPHANO H.,A.; GAY G., M.; RAMIREZ T.,C. y MAQUEDA A., J.J., 1981. Estudio de un brote de encefalitis en lechones por virus hemaglutinante. Mem. XVII Convención AMVEC-IXTAPA 81, Gro., del 1^o al 5 de julio.
- 31 STEPHANO H.,A.; GAY G.,M.; RAMIREZ T.C. and MAQUEDA A.,J., 1982. An outbreak of encephalitis in piglets produced by an hemaglutinating virus. Proc. 7th IPVS Congress, México, D.F.: 153.
- 32 STEPHANO H., A.; RODRIGUEZ, H. y PERALTA R.,C., 1984 b. Análisis de un brote de angiopatía cerebro espinal (Enfermedades del edema) y Síndrome del Ojo Azul en cerdos de una granja engordadora. Mem. II Congreso Nacional AMVEC, Mazatlán, Sin., Julio 11 al 14. : 102-104.
- 33 STEPHANO H.,A. y GAY G., M., 1985 e. El síndrome del ojo azul en cerdos en granjas engordadoras. Mem. XX Reunión Nacional AMVEC, Mérida Yuc., del 10 al 13 de julio.: 71-74.