

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL



Principales enfermedades digestivas de origen viral en becerras Holstein

Por:

JORGE GARCÍA RIVERA

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila

Junio, 2022.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Principales enfermedades digestivas de origen viral en becerras Holstein.

Por:

JORGE GARCÍA RIVERA

MONOGRAFÍA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

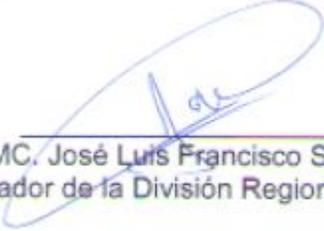
Aprobada por:


Dr. Silvestre Moreno Avalos
Presidente


MVZ. Ernesto Loza Zavala
Vocal


MC. Carlos Raúl Rascón Díaz
Vocal


MVZ. Rodrigo Isidro Simón Alonso
Vocal Suplente


MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Junio, 2022

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Principales enfermedades digestivas de origen viral en becerras Holstein.

Por:

JORGE GARCÍA RIVERA

MONOGRAFÍA

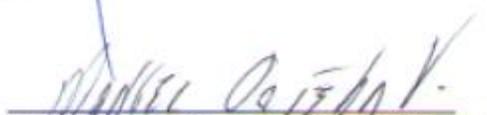
Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:


Dr. Silvestre Moreno Avalos
Asesor Principal


MVZ. Ernesto Loza Zavala
Coasesor


MVZ. Manuel de Jesús Ortega Vargas
Coasesor


MC. José Luis Francisco Sandoval Elias
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Junio, 2022

AGRADECIMIENTOS

A Dios y mi familia por su apoyo incondicional, a mí ALMA TERRA MATER por mi formación académica.

DEDICATORIAS

A mis padres, Cándido García Morales y Ma de Jesús Rivera Rodríguez

A mis hermanos; María Fernanda García Rivera, Fernando García Rivera y Jesús Eduardo García Rivera.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIAS	ii
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. AGENTES ETIOLÓGICOS.....	4
3.1.- Rotavirus.....	4
3.2.- Coronavirus.....	5
VI. EPIDEMIOLOGIA Y DISTRIBUCIÓN.....	6
□ Rotavirus:	6
□ Coronavirus:	7
V. FACTORES DE VIRULENCIA	7
Rotavirus:.....	7
Cápside.....	7
Coronavirus:.....	9
VI.- PATOGENIA.....	10
□ Rotavirus:	10
□ Coronavirus	11
VII. SIGNOS	12
□ Rotavirus:	12
□ Coronavirus:	13
VIII. LESIONES	13
□ Rotavirus	13
□ Coronavirus:	14
IX. DIAGNOSTICO.....	14

□ Rotavirus:	14
□ Coronavirus:	15
X. TRATAMIENTO	16
□ Rotavirus:	16
□ Coronavirus	16
XI. PREVENCIÓN Y CONTROL	17
XII. BIBLIOGRAFIA	18

RESUMEN

En los sistemas de producción bovino (carne y leche) la etapa de crianza es crucial y clave para el éxito de la producción, en esta etapa los terneros son mas susceptibles a enfermedades respiratorias y entéricas causadas por múltiples agentes infecciosos como virus bacterias y protozoarios.

Los principales agentes etiológicos virales de diarrea clínica en la crianza de becerras Holstein son el *coronavirus* y *rotavirus*, es importante monitorear el comportamiento y presencia de signos clínicos durante el primer mes de vida los becerros afectados sufren deshidratación, desequilibrios electrolíticos, y acidosis metabólica, que, si no es tratada puede causar la muerte.

El tratamiento para las enteritis víricas consiste en corregir las pérdidas de agua y los desequilibrios electrolíticos que ocasionan la deshidratación, acidosis y muerte. La terapia de fluidos es el primer tratamiento de elección seguido de antibióticos que pueden ser administrados por vía enteral y parenteral para tratar una infección bacteriana secundaria.

Ante la inevitable exposición de las terneras a los agentes infecciosos se han implementado técnicas de inmunización como un manejo correcto del calostro y la aplicación de vacunas.

Palabras clave: Holstein, Sistema digestivo, Coronavirus, Rotavirus, Diarrea.

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de las explotaciones de bovino de leche, carne, doble propósito u otro fin zootécnico en donde la crianza se realiza de forma intensiva ya sea artificial o en forma natural debemos estar preparados a las posibles enfermedades (Domínguez, 2019).

Es bien sabido que, en todas las especies animales, hay numerosas afecciones que se acompañan de desequilibrios hidroeléctricos y ácido-básicos, pero quizá tengan una especial importancia en los rumiantes en razón a su particular fisiología digestiva (Diez y López, 2008).

Las principales causas de morbilidad y mortalidad en becerros se atribuyen principalmente a procesos diarreicos, respiratorios y sépticos, constituyendo el síndrome diarreico el grupo más importante. La edad de mayor vulnerabilidad de diarreas está alrededor del periodo neonatal, los porcentajes de mortandad en esta etapa de crianza pueden variar entre un 1 a 50% y la diarrea neonatal representa entre 40 y 70% de la causa de dichas muertes en los primeros 30 días de vida de los becerros (Albores, s.f; Reyes *et al.*, 2002; Mazorra *et al.*, 2007; Diez y López, 2008; Parreño, 2008; Bilbao *et al.*, 2012; Caffarena, 2017).

Las enfermedades entéricas son comunes en becerros, estas infecciones son multifactoriales y pueden estar asociadas a factores ambientales, nutricionales e infecciosos. Los agentes infecciosos relacionados a estas enfermedades entéricas pueden dividirse en virales, bacterianos y/o protozoos. Estudios desarrollados demostraron que *E. coli* enterotoxigénica, *Salmonella spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Rotavirus* y *Coronavirus* son los principales agentes etiológicos diagnosticados en las diarreas neonatales de becerros, siendo los virus los más importantes (Margueritte, *et al.*, 2007; Baquero-Parrado, 2008; Diez y López, 2008; Bucardo y Corrales, 2009; Franco, 2011; Bilbao, 2012; Pardo, 2012; Pardo y Oliver, 2012; Cadavid-Betancur *et al.*, 2014; Pardo y Oliver, 2015; Sandoval *et al.*, 2017; Benito *et al.*, 2020).

El *Rotavirus* es un virus enteropatógeno más común en el bovino detectado en enteritis agudas en becerros, causa grandes pérdidas económicas en la industria ganadera, debido a altas tasas de morbilidad y mortalidad, retraso en el crecimiento y ganancia de peso, así como altos costos de tratamientos. El *Coronavirus* bovino se asocia más a síndromes clínicos diversos, ya que produce hepatitis, trastornos nerviosos, nefritis, pero también es causa importante de diarrea neonatal de las becerras, disentería de invierno, la cual ocurre primariamente en bovinos adultos y cursa con severas diarreas y enfermedad respiratoria infecciosa bovina en jóvenes y adultos, incluida la fiebre de embarque (Martell, *et al.*, 2006; Gutiérrez y Baoming, 2007; Delgado, 2019; Jang *et al.*, 2019).

En términos generales, *Rotavirus* y *Coronavirus* son los principales agentes etiológicos implicados en la diarrea de becerros en todo el mundo, se observan en diferentes momentos durante el periodo de cría, principalmente durante el primer mes de vida, los becerros afectados sufren deshidratación, desequilibrios electrolíticos, y acidosis metabólica, que, si no se trata, puede conducir a la muerte. La prevalencia promedio de *Rotavirus* y *Coronavirus* en becerros con diarrea varía de 20-40% y de 2-43%, respectivamente (Louge *et al.*, 2010; Bilbao *et al.*, 2012; Choudhary *et al.*, 2017; Caffarena *et al.*, 2021).

II. ANTECEDENTES

Los primeros reportes de *Rotavirus* se hicieron en la década de los 50-60 por microscopía electrónica en tejidos intestinales de un mono en cautiverio, años después se dio a conocer el virus en bovinos en la diarrea neonatal en becerros en Nebraska, pero como agente reovirus, pero no se conoció como rotavirus bovino sino hasta el año 1973, el cual fue descubierto por Bishop y colaboradores, se le asignó el nombre rotavirus a causa de la apariencia del virus con aspecto de rueda y actualmente se le considera el principal agente patógeno productor de diarreas en terneros menores de un mes de vida en todo el mundo (Bonilla, 2007; García, 2007; Bucardo y Corrales, 2009; Vargas, *et al.*, 2012).

La primera notificación de *Coronavirus* fue por Stair y colaboradores, ocurrió en el año 1972 en los Estados Unidos de América, asociado a una enfermedad entérica de los terneros neonatos (Síndrome diarreico neonatal del ternero); el virus fue purificado de heces fecales diarreicas de becerros inoculados experimentalmente, detectándose por microscopía electrónica y caracterizándose morfológicamente dentro del grupo de los coronavirus ; un año después en 1973 Mebus logró el aislamiento del virus en cultivo primario de riñón de embrión bovino (Martell, *et al.*, 2006; Sánchez, 2008; Méndez, 2011).

Posteriormente en el año 1975 en Nueva Zelanda se relacionó a *Coronavirus* bovino con un síndrome diarreico del ganado bovino adulto (Disentería de Invierno), aunque esta relación permaneció como un enigma durante algunos años, reportándose por varios investigadores en diversos países, lo que fue aclarado en estudios subsiguientes, reconociéndose a *Coronavirus* bovino como el principal agente etiológico de la Disentería de Invierno (Martell, *et al.*, 2006).

III. AGENTES ETIOLÓGICOS

3.1.- Rotavirus

Tienen apariencia de una rueda, cuando es visualizado mediante microscopio eléctrico debido a su núcleo hexagonal, taxonómicamente se ubica en la familia *Reoviridae* y género *Rotavirus*. Es un virus icosaédrico, desnudo, con un diámetro aproximado a los 70 nm. Posee 32 capsómeros en su triple cápside, la que envuelve 11 segmentos de ARN bicatenario que codifican 6 proteínas estructurales (VP1 a VP4, VP6 y VP7) y seis proteínas no estructurales (NSP1 A NSP6) (Albores, s.f; Bonilla, 2007; Bucardo y Corrales, 2009; Badaracco, *et al.*, 2010; Asano, *et al.*, 2011; Malik, *et al.*, 2016; Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018; Fritzen, *et al.*, 2019).

Las partículas de rotavirus son altamente resistentes a solventes orgánicos como cloroformo y éter, permanecen estables dentro de un rango de PH 2 a 9.5 y a temperatura de 60°C por una hora, se han descrito periodos de supervivencia de hasta más de 6 meses fuera de su hospedador, sobreviviendo en materia fecal (hasta 9 meses), ambientes húmedos y en temperaturas entre los 4 y 20°C en presencia de Ca²⁺. El virus solo puede ser inactivado con compuestos fenólicos, sales de amonio cuaternario, formalina al 0.5 % y betapropiolactona al 10% (Albores, s.f; Fariñas, s.f; Bonilla, 2007; Asano, *et al.*, 2011; Centro Médico Veterinario de Paysandú).

3.2.- Coronavirus

Son virus ARN monocuaternario que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, género *Coronavirus* y orden *Nidovirales*, están envueltos y poseen proyecciones de superficie (espículas) en forma de coronas visibles en microscopio electrónico. Son pleomorfos, pero generalmente esféricos u ovals. El virus tiene un tamaño de 120 nm (Albores, s.f; Valdivia *et al.*, 2000; Martell *et al.*, 2006; Ramírez, 2007; Santibáñez, 2012; García, 2017; Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018).

Es un virus que se caracteriza por una gran estabilidad en el agua y a PH ácido. Debido a la presencia de lípidos esenciales en la envoltura viral, este virus es bastante susceptible a jabones, solventes orgánicos como éter, cloroformo, deoxicolato de sodio y otros desinfectantes comunes, puede permanecer en congelación un tiempo muy largo, incluso a -20°C puede resistir más de dos años; sin embargo al calentarlo a 50°C durante 60 minutos se inactiva totalmente (Albores, s.f; Hoet y Boscán, 2005; Martell *et al.*, 2006).

La supervivencia del virus en el ambiente es muy baja; a temperatura ambiente el virus disminuye tres logaritmos su título durante un período mayor de 10 días, siendo extremadamente sensible a las altas temperaturas y a las radiaciones solares (Martell *et al.*, 2006).

VI. EPIDEMIOLOGIA Y DISTRIBUCIÓN

- **Rotavirus:** epidemiológicamente es un virus que se distribuye ambientalmente en todo el mundo con una prevalencia alta, está presente en un 60% de las granjas, afectando a becerros entre 4-14 días de edad (Albores, s.f; Badaracco *et al.*, 2010; Castañón y Rigueria, 2012; Seid y Ahmednur, 2021).
- **Coronavirus:** son virus que también están ampliamente distribuidos por todo el mundo (Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018).

Coronavirus es altamente contagioso y tiende a propagarse rápidamente, existiendo una mayor incidencia en los meses de invierno (noviembre- abril), ya que el mismo es sensible a la luz solar y a las altas temperaturas (Flores, 2020).

Transmisión

Todos los patógenos causales de diarrea presentan transmisión fecal-oral (Baquero-Parrado, 2008).

- **Rotavirus:** existen animales portadores del virus albergándolo principalmente en yeyuno e íleon sin presentar sintomatología de la enfermedad, transmitiéndolo de forma fecal-oral, relacionándose con la falta de higiene y el hacinamiento, los animales infectados eliminan grandes cantidades de virus principalmente excretándolos en el medio ambiente después de un período de incubación que varía de 15 horas a cinco días, lo que provoca que se propague rápidamente entre becerros jóvenes (Albores, s.f; Diez y López, 2008; Bucardo y Corrales, 2009; Choudhary *et al.*, 2017).

El clima natural y otras evidencias epidemiológicas disponibles sugieren que quizá el aire juegue un papel en la propagación directa o indirecta del rotavirus (García, 2017).

- **Coronavirus:** a diferencia de *Rotavirus*, el *Coronavirus* presenta neumotropismo, es decir, que este virus se puede replicar en el epitelio nasal para incrementar la carga viral y así poder sobrevivir al pasar por los estómagos y extenderse al tracto gastrointestinal invadiendo yeyuno, íleon, colon y recto. En consecuencia, la infección por *Coronavirus* se transmite por vía fecal-oral o respiratoria y generalmente ocurre por transmisión horizontal de la madre a la descendencia o entre becerros (Hoet, Boscan, 2005; Baquero-Parrado, 2008; Diez y López, 2008; García, 2017; Bok *et al.*, 2018).

V. FACTORES DE VIRULENCIA

Rotavirus:

Cápside:

Se caracteriza por tener triple cápside proteica dividiéndose en interna, media y externa:

- **Cápside interna:** también llamada core, es la responsable de envolver las proteínas VPI y VP3 mismas que acompañan al ARN viral, la cápside interna está compuesta por la proteína VP2, que en conjunto estas 3 proteínas forman un complejo enzimático donde VP1 es la transcriptasa viral, VP2 posee la capacidad de unión al ARN, por lo que actuaría como proteína de empaquetamiento y VP3 posee actividad de guanidiltransferasa (Bonilla, 2007).

- **Cápside media:** constituida por unidades trimericas de la proteína estructural VP6, esta proteína es altamente estable e inmogénica, constituyendo el 50% de la masa total del virión y cumple un papel fundamental en la estabilidad estructural del mismo, dada su interacción con las proteínas de la cápside externa y el core (Bonilla, 2007).

La proteína VP6 permite la clasificación de los rotavirus en siete grupos (A-G), esta proteína es compartida por todos los rotavirus integrantes de un mismo grupo, independientemente de la especie de origen (Parreño, *et al.*, 2001; Bonilla, 2007; Asano, *et al.*, 2011).

Los *rotavirus* de la especie A se reconocen como los miembros más importantes del género tanto en medicina humana como en veterinaria es el grupo con más frecuencia identificado en diarrea neonatal de los becerros a nivel mundial. *Rotavirus* grupo B ha sido detectado en terneros y esporádicamente asociado con diarrea neonatal, pero se encuentra especialmente involucrado en brotes de diarrea epizoótica en ganado adulto. El *rotavirus* grupo C fue aislado por primera vez en un caso de diarrea en bovinos adultos en Japón (Bonilla, 2007; OIE, 2015; Benito, *et al.*, 2020; Flores, 2020).

- **Cápside de externa o superficie:** formada por la glicoproteína VP7 y alrededor de 60 espículas constituidas por dímeros de la proteína VP4. La glicoproteína VP7 representa el 30% de la masa total del virión y constituye el principal antígeno neutralizante. La respuesta inmune contra VP7 en el huésped infectado se asocia con protección. La proteína VP4 constituye el 1,5% de la masa viral, presenta actividad de hemoaglutinina, incluye epitopos neutralizantes específicos y participa en la adsorción y penetración del virus a la célula. La VP7 y VP4 se han utilizado para comprender la dinámica epidemiológica (Bonilla, 2007; Odagiri, *et al.*, 2020).

Coronavirus: La envoltura viral del *Coronavirus*, está formada por una doble capa lipídica con cinco proteínas estructurales (M, S, HE, S Y N) que se proyectan desde ella, lo que resulta en una estructura con picos (Muñoz, s. f).

Las proteínas estructurales del virus incluyen una fosfoproteína N, conformando la nucleocápside, la cual interactúa con la glicoproteína M, para la formación de partículas virales. En la membrana del virus se encuentra una glicoproteína S, responsable de la interacción entre el virus y el receptor celular, también provocando anticuerpos neutralizantes. También tiene una proteína E, todas son proteínas estructurales que se encuentran en todos los *coronavirus* (Bok *et al.*, 2018; Delgado, 2019).

Dos tipos de espículas se proyectan desde la membrana del virus; la espícula más larga mide alrededor de 20 nm, la cual es una glicoproteína (S), sumamente pesada, su masa molecular es de alrededor de 180 kd y la más corta de las dos espículas del virus es denominada hemoaglutinina esterasa (HE), glicoproteína que posee una masa de 65 kd. Las glicoproteínas contienen dos regiones hidrofóbicas características: una, el extremo N-terminal, que funciona como una simple secuencia y la otra, el extremo C-terminal, que funciona como un ancla a la membrana, dando lugar a dos subdominios, S1 y S2 (Martell *et al.*, 2006).

El subdominio S1 incluye la porción N-terminal, la mitad de la molécula y forma la porción globular de la espícula. Esta contiene la secuencia que es responsable del ligamiento a los receptores específicos de la membrana de la célula susceptible. La secuencia de S1 es variable, ocurriendo mutaciones en diferentes cepas o aislados. Estas mutaciones en la secuencias de S1 han estado asociadas con alteraciones antigénicas y en la patogenicidad del virus (Martell *et al.*, 2006).

El subdominio S2 representa la porción C-terminal de la proteína y en contraste sus secuencias son más conservadas y posee una estructura enrollada, constituyendo el tallo de la espícula viral (Martell et al., 2006).

VI.- PATOGENIA

Tanto los *Rotavirus* como los *Coronavirus* tienen una patogenia similar, aunque este último es capaz de producir un cuadro clínico más grave, afectando a un tramo mayor de intestino, incluyendo el colon (Fariñas, s.f; Hoet y Boscán, 2005).

Estos virus se multiplican entre los enterocitos y cuando los destruyen se desarrolla una atrofia de las vellosidades intestinales, al no digerirse los nutrientes de la leche existe un incremento de disacáridos en la luz, que provoca un incremento de presión osmótica, que absorbe dando a una diarrea, hipovolemia y acidosis llegando en ocasiones a un shock hipovolémico y muerte. Lo más típico es, primero llegan los virus y posteriormente hay colonización bacteriana (Diez y López, 2008; Castañón y Rigueira, 2012).

- **Rotavirus:** El *Rotavirus* bovino genera diarrea en terneros menores de 3 semanas de vida, y la edad de máxima susceptibilidad se registra entre los 2 y 19 días de edad (Bucardo y Corrales, 2009).

Los *rotavirus* infectan selectivamente los enterocitos maduros localizados en la porción apical de las microvellosidades intestinales. Los enterocitos son invadidos por el virus, que se replica rápidamente en el citoplasma y provoca la lisis celular y la atrofia de la microvellosidad (Bucardo y Corrales, 2009; Jang et al., 2019).

A medida que progresa la infección, las células infectadas son reemplazadas por células cuboidales inmaduras y secretorias de la cripta, incapaces de cumplir con las funciones normales de digestión y absorción, por lo que disminuye el transporte de glucosa asociado al sodio, se registran niveles anormalmente bajos de maltosa, sacarosa y lactosa, los que vuelven a la normalidad luego de 4 a 8 semanas post-infección. La mayoría de los individuos con gastroenteritis aguda por rotavirus padecen mala absorción de lactosa e intolerancia. La lactosa de la leche no digerida favorece el desarrollo bacteriano y ejerce un efecto osmótico que contribuye al desarrollo de la diarrea. Esta serie de hechos provocan la pérdida de electrolitos y fluidos, que ocasionalmente llevan a la deshidratación severa y muerte (Bucardo y Corrales, 2009).

También se postula que la infección por rotavirus produce la activación de terminales nerviosas en la pared intestinal generando un aumento del peristaltismo y de la secreción de agua fomentando la diarrea acuosa (Bucardo y Corrales, 2009).

Se han reportado otras manifestaciones asociadas a la infección por *Rotavirus*, que ocurren en aproximadamente 2 a 5% de casos, que van desde convulsiones benignas hasta encefalitis. No obstante, todavía no está claro si el rotavirus permanece activo y se replica en sitios extraintestinales, o si el virus es solo pasivamente transferido a través del torrente sanguíneo. Estos datos sugieren la patogenia de los rotavirus puede ser más complejo de lo que se piensa actualmente (Choudhary *et al.*, 2017).

- **Coronavirus:** La gran diferencia que se observa con el *Rotavirus* es que afecta al intestino delgado y grueso (Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018).

El virus ingresa en el organismo normalmente por ingestión o inhalación. Cuando la puerta de entrada es la vía enterógena, el virus infecta células epiteliales del intestino delgado y el colon, donde hace una replicación local, la cual produce atrofia de las vellosidades; debido a esto las enzimas situadas en la membrana de las células epiteliales, especialmente las del intestino delgado no atacan de manera suficiente al alimento ingerido (Martell *et al.*, 2006).

La diarrea comienza cuando las células intestinales tienen el virus en su interior, ya que afecta la función de las mismas, que luego son descamadas. Cuarenta a noventa horas después de la infección hay una gran cantidad de células descamadas, por lo que las vellosidades se encuentran acortadas, y se fusionan. Las células de las criptas del colon también están infectadas, al igual que las células no diferenciadas, las caliciformes, fibroblastos y endoteliales de la lámina propia. El epitelio intestinal es reparado por células funcionalmente inmaduras que cubren las vellosidades del ID y de la mucosa del colon. Como se dijo anteriormente hay alteraciones en la permeabilidad, secreción y absorción. En ambos casos, hay una pérdida extensiva de agua, cloro, sodio y bicarbonato (Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018).

VII. SIGNOS

- **Rotavirus:** Los primeros signos se caracterizan por un repentino brote de diarrea entre los terneros. Los animales tienen fiebre, están echados, con leve depresión, no quieren mamar y la diarrea es acuosa amarilla. En casos sin complicación, dura 1 o 2 días y es autolimitante. La recuperación depende del grado de deshidratación y de la presencia de infecciones secundarias. El cuadro clínico también va a depender del serotipo actuante

y de la protección calostrual que presente (Rodríguez, 2006; Choudhary *et al.*, 2017; Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018).

Conforme avanza la enfermedad los signos clínicos van empeorando, la diarrea leve pasa a severa, hay un paso de una diarrea muy acuosa de color amarillo pálido a una diarrea pastosa de color amarillo verde, misma que resulta en deshidratación, fuerte depresión y a veces la muerte. Los ojos están hundidos y la piel se vuelve tensa e inelástica. El abomaso y los intestinos a menudo se distienden con líquidos y gases (Choudhary *et al.*, 2017).

- **Coronavirus:** Son muy similares a los de la diarrea por *rotavirus*, pero más intensos. Después de un período de incubación de 36-60 horas comienzan los signos que incluyen depresión moderada, colitis, fiebre, deshidratación, anorexia, diarrea con heces con moco (líquida profusa amarillenta). Después de 2 días con diarrea los terneros están delgados, débiles y depresivos. Puede continuar hasta la muerte, aún sin tener infecciones secundarias (Guzmán, 2012; Centro Médico Veterinario de Paysandú, 2018; Delgado, 2019; Torino, 2019).

VIII. LESIONES

- **Rotavirus:** Los cambios en la mucosa pueden ser leves o graves. En casos leves, las lesiones se presentan formando parches en el epitelio e incluyen acortamiento de las vellosidades lo que provoca atrofia vellositaria y una leve infiltración de la lámina propia con células mononucleares. En casos graves, se produce un total acortamiento de las vellosidades, una marcada infiltración de células y factores inflamatorios, y daño severo del epitelio que

incluye degeneración, vacuolización, necrosis y descamación de las células infectadas (Bucardo y Corrales, 2009; Choudhary, *et al.*, 2017).

En los animales sobrevivientes, las vellosidades vuelven a la normalidad en 3 a 4 semanas (Choudhary *et al.*, 2017).

- **Coronavirus:** Las lesiones macroscópicas muestran estómago distendido con leche coagulada en su interior, dilatación, flacidez y liquido en intestino, ganglios linfáticos mesentéricos pueden estar algo agrandados y hemorragias petequiales en ciego y colon (Dualde *et al.*, 2018; Delgado, 2019).

Las lesiones microscópicas de la infección por *coronavirus* varían con la gravedad y la duración de la infección, en la mayoría de los casos podemos encontrar atrofia de las vellosidades, pudiéndose observar en ocasiones descamación del epitelio hacia la luz intestinal y microerosiones, también las placas de Peyer, pueden verse involucradas e infiltradas por células de tipo histiocitario (Fariñas, s.f; Dualde *et al.*, 2018).

IX. DIAGNOSTICO

El identificar a un agente etiológico en particular como causal de un brote de diarrea usando solo hallazgos clínicos no es posible. Las infecciones múltiples tienden a ser más comunes en producir cuadros clínicos diarreicos que infecciones causadas por un solo agente; un becerro con infecciones mixtas (dos o más patógenos) es 6 veces más probable de presentar un cuadro clínico (diarrea) que becerros con infecciones simples (Hoet y Boscan, 2005).

- **Rotavirus:** El diagnóstico de la enfermedad se establece con los síntomas del enfermo y un examen de laboratorio. El rotavirus se excreta en grandes

cantidades en las heces y, por lo tanto, se puede identificar fácilmente en manera fecal y/o a partir de muestras de intestino obtenidas en necropsias. La prueba más utilizada es el estudio de inmunoensayo enzimático, (ELISA) además de otras pruebas rápidas para detectar el *rotavirus* grupo A. Numerosas técnicas se han desarrollado para el diagnóstico de rotavirus, siendo las más usuales las siguientes: Microscopía Electrónica (ME), y Electroforesis en Gel de Poliacrilamida (PAGE) (Rodríguez-Limas *et al.*, s.f; Bucardo y corrales, 2009; Choudhary *et al.*, 2017; Rodríguez-Limas *et al.*, 2017).

- **Coronavirus:** Inicialmente la detección de *Coronavirus* bovino se basaba en la purificación del virus a partir de muestras de heces fecales diarreicas y el empleo de microscopia electrónica, pero posteriormente con la adición de tripsina a cultivos celulares se logró el aislamiento del virus. Para el aislamiento primario de muchas cepas del virus se emplean en la actualidad una variedad de células animales y humanas, aunque existen cepas no susceptibles a la multiplicación en cultivos celulares. Entre los cultivos primarios empleados figuran, los de riñón de embrión bovino, riñón bovino, intestino de terneros, tráquea bovina, cultivo fetal de tráquea de ternero, cultivo fetal de pulmón bovino y pulmón de hámster (Martell *et al.*, 2006).

Otra técnica es la detección de antígenos virales por técnicas inmunohistoquímicas como inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa en cortes criostáticos de órganos afectados, utilizando un panel de anticuerpos monoclonales, disponibles a nivel comercial, puede brindar una respuesta rápida y sencilla (Martell *et al.*, 2006).

X. TRATAMIENTO

Los tratamientos de las enteritis víricas bovinas se basan, como el resto de las especies, en la puesta en marcha de medidas de apoyo para corregir las pérdidas de agua y los desequilibrios electrolíticos que conducen a la deshidratación, acidosis, shock y muerte (Fariñas, s.f).

Clínicamente la diarrea es el signo que comparten las dos infecciones por *coronavirus* y *rotavirus*, la cual se caracteriza por un aumento de agua en la materia fecal, secundaria a un trastorno hidroelectrolítico intestinal; si ésta es severa y hay excesivas pérdidas de fluidos, asociada con desbalances electrolíticos profundos por lo que la terapia de fluidos es el primer tratamiento de elección (Odeón, 2001)

- **Rotavirus:** Como en otras infecciones virales, no existe un tratamiento específico para las infecciones por rotavirus en bovinos. En general se recomienda suspender la ingesta de leche durante 24-48 horas, situación que sólo es practicable en terneros alimentados artificialmente. Según el grado de deshidratación se recomienda la administración de fluidos y electrolitos por vía oral en caso de diarrea leve; o parenteral en las diarreas severas. La aplicación de terapias de rehidratación oral ha resultado efectiva en el tratamiento de la enfermedad, probablemente por el correcto funcionamiento del transporte de glucosa asociado al sodio en zonas no infectadas del epitelio. Un amplio espectro de antibióticos puede ser administrado por vía oral o sistémica para tratar una posible infección bacteriana secundaria que podría desencadenar una septicemia en caso de lesiones severas del epitelio intestinal. (Parreño, 2008; Bucardo y Corrales, 2009).
- **Coronavirus:** El tratamiento es sintomático para combatir la deshidratación y se debe utilizar una terapia antibiótica para controlar las infecciones secundarias (Méndez, 2011).

XI. PREVENCIÓN Y CONTROL

Como los patógenos son ubicuos, es imposible evitar la exposición a ellos, sin embargo, con el manejo adecuado de los animales jóvenes, particularmente durante el período neonatal se puede reducir marcadamente la morbilidad y la mortalidad (Choudhary *et al.*, 2017; Domínguez, 2019)

Uno de los factores más importantes en cualquier unidad de producción lo constituye el buen manejo de planes sanitarios, ya que las pérdidas de animales conllevan a mermas económicas para el productor. Por tanto, con la implementación de un adecuado plan sanitario se podría mejorar la situación de los becerros al nacimiento, los cuales son los más susceptibles de padecer enfermedades como las diarreas indiferenciadas (López *et al.*, 2012).

Teniendo en cuenta el impacto económico que generan estas enfermedades a nivel productivo, se han aplicado medidas de prevención y control basadas en dos estrategias de inmunización. La utilización de vacunas inactivadas destinadas a potenciar la inmunidad pasiva a través de la inmunización de las madres en el último tercio de gestación, la implementación de programas de vacunación ha demostrado una disminución progresiva de la morbilidad en hatos endémicamente infectados, el grado de eficacia de esta estrategia es variable, influyendo entre otros factores, la vía de inmunización, la dosis, la concentración de antígeno, el tipo de adyuvante y el proceso de inactivación, así como también, la implementación de adecuadas prácticas de manejo (Bucardo y Corrales, 2009).

Otro control es el calostro consumido en la primera toma, se caracteriza por ser rico en altas concentraciones de anticuerpos y proporciona al ternero una excelente barrera defensiva frente a *Rotavirus* y *Coronavirus*. Esta protección es aún mayor si la madre fue vacunada contra *Rotavirus*, *Coronavirus* y *E. coli* enterotoxigénica (Hernández *et al.*, 2014; Valdez *et al.*, 2019).

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Albores, R. J. E. s.f. Diarrea neonatal en terneros. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Torreón, Coahuila. pp. 1-39.
- 2) Asano, K. M., Gregori, F., Souza, S. P., Rotava, D., Oliveira, R. N., Villarreal, L. Y. B. 2011. Bovine rotavirus in turkeys with enteritis. AVIAN DISEASES. 55. pp. 697-700.
- 3) Badaracco, A., Garaicoechea, L., Rodríguez, D., Uriarte, E. L., Odeón, A., Bilbao, G., *et al.* 2012. Bovine rotavirus strains circulating in beef and dairy herds in Argentina from 2004 to 2010. Veterinary Microbiology, 158. pp. 394–399.
- 4) Baquero-Parrado, J. R. 2008. Diarrea neonatal indiferenciada en terneros: consideraciones sobre su prevención en campo. Consultado 16/11/2021 en: <http://vip.ucaldas.edu.co/vetzootec/downloads/v2n2a08.pdf>.
- 5) Benito, A. A., Monteaguado, L. V., Arnal, J. L., Baselga, C., Quilez, J. 2020. Occurrence and genetic diversity of rotavirus A in faeces of diarrheic calves submitted to a veterinary laboratory in Spain. Preventive Veterinary Medicine. 185. pp. 105-196.
- 6) Bilbao, G. N. 2012. Diarrea en los terneros: pautas de manejo para reducir la mortandad en la guachera. Consultado 16/11/2021 en: http://in.lab9dejulio.com.ar/oculta_secciones/diarrea-en-los-terneros-pautas-de-manejo-para-reducir-la-mortandad-en-la-guachera_a273.
- 7) Bilbao, G. N., Castro, P. A. A. M., Badaracco, A., Rodríguez, D., Monteavaro, C. E., Parreño, V. 2012. Diarrea neonatal del ternero. Sitio

Argentino de Producción Animal. Consultado 16/11/2021 en: https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infeciosas/bovinos_leche/70-diarrea.pdf.

- 8) Bok, M., Alassia, M., Frank, F., Vega, C. G., Wigdorovitz, A., Parreño, V. 2018. Passive immunity to control *Bovine coronavirus* diarrhea in a dairy herd in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 50 (1). pp. 23-30
- 9) Bonilla, E. J. L. 2007. Detección y genotipificación de rotavirus bovino y porcino en Costa Rica. Universidad Nacional de Costa Rica. pp. 1-50.
- 10) Bucardo, R. O. A., Corrales, G. E. U. 2009. Prevalencia y electroferotipos de rotavirus bovino grupo A en terneros con diarrea en el periodo de febrero-noviembre 2008 en fincas ganaderas de los municipios de León y Chinandega. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. pp. 1-54.
- 11) Cadavid-Betancur, D. A., Giraldo-Echeverri, C. A., Sierra-Bedoya, S., Montoya-Pino, M., Chaparro-Gutiérrez, J. J., Restrepo-Botero, J. E., et al. 2014. Diarrea neonatal bovina en un hato del altiplano norte de Antioquia (Colombia), un estudio descriptivo. *Veterinaria y Zootecnia.* 8 (2). pp. 120-129.
- 12) Caffarena, R. D. 2017. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la diarrea neonatal en terneros de tambos de Uruguay y su asociación con infección por *Cryptosporidium spp.* y *Escherichia coli* F5 (K99) +. Universidad de la república. Facultad de Veterinaria. Uruguay. pp. 1-92.
- 13) Caffarena, R. D., Casaux, M. L., Schild, C. O., Fraga, M., Castells, M., Colina, R., et al. 2021. Causes of neonatal calf diarrhea and mortality in

- pasture-based dairy herds in Uruguay: a farm-matched case-control study. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52 (2). pp. 977–988.
- 14) Castañón, M., Rigueira, R. L. 2012. Digestivo de rumiantes: patología digestiva en lactantes. Universidad de Santiago de Compostela. pp. 1-28.
- 15) Centro Médico Veterinario de Paysandú. 2018. XLVI Jornadas Uruguayas Buiatría. Sociedad Uruguaya de Buiatría. pp. 1-252.
- 16) Choudhary, M., Choudhary, B. K., Ghosh, R. C., Giri, D. K., Netty, S. 2017. Pathobiology of rotaviral diarrhoea in calves: a potent zoonotic threat: a review. *Journal of Cell and Tissue Research*. 17 (2). pp. 6151-6154.
- 17) Delgado, G. R. A. 2019. Inmunoterapia para el control de diarreas indiferenciadas en crianza. BMEDITORES. Consultado 16/11/2021 en: <https://bmeditores.mx/ganaderia/inmunoterapia-para-el-control-de-diarreas-indiferenciadas-en-crianza-2217/>.
- 18) Díez, A. A. J., López, R. J. 2008. Procesos entéricos en vacunos. *RECVET*. 3 (7).
- 19) Domínguez, P. U. I. 2019. Síndrome diarreico neonatal en bovinos. Consultado 16/11/2021 en: <https://bmeditores.mx/ganaderia/diarrea-en-becerras-sindrome-diarreico-neonatal-en-bovinos-2361/>.
- 20) Dualde, F., Preisegger, G., Belén, R. M. 2018. Diarrea neonatal en terneros de guachera. Descripción de un caso clínico. *Facultad de Ciencias Veterinarias*. pp. 1-39.

- 21) Fariñas, G. F. s. f. Diarreas víricas en ganado bovino. Mundo ganadero. Consultado 16/11/2021: https://www.mapa.gob.es/ministerio/pags/biblioteca/revistas/pdf_MG%5CMG_2006_188_17_20.pdf.
- 22) Flores, I. O. A. 2020. Determinación de los factores de riesgo de la diarrea neonatal bovina en el Cantón General Antonio Elizalde. Universidad Agraria del Ecuador. Guayaquil-Ecuador. pp. 1-133.
- 23) Franco, S. S. C. 2011. Valor predictivo positivo del diagnóstico clínico de diarrea en terneros. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Litoral. pp. 1-77.
- 24) Fritzen, J. T. T., Oliveira, M. V., Lorenzetti, E., Miyabe, F. M., Viziack, M. P., Rodrigues, C. A., *et al.* 2019. Longitudinal surveillance of rotavirus A genotypes circulating in a high milk yield dairy cattle herd after the introduction of a rotavirus vaccine. *Veterinary Microbiology*. 230. pp. 260–264.
- 25) García, L. M. D. 2007. Estudio retrospectivo de rotavirus en bovinos Holstein de la Comarca Lagunera, diagnosticados en la unidad de diagnóstico de la UAAAN, UL. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Torreón, Coahuila. pp. 1-35.
- 26) García, S. G. 2017. Diagnóstico de campo por inmunocromatografía para diarreas en becerros lactantes. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Torreón, Coahuila. pp. 1-43.

- 27) Gutiérrez, M. F., Baoming, J. 2007. Detección de rotavirus bovino del grupo A. Análisis filogenético del gen que codifica para la proteína VP7 de su cápside externa. *Revista de la Facultad de Ciencias*. 12 (3). pp. 37-45.
- 28) Guzmán, C. A. 2012. Efectos en la salud asociados con el fracaso de la transferencia de la inmunidad pasiva en becerros recién nacidos en Cajeme. Instituto Tecnológico de Sonora. pp. 1-65.
- 29) Hernández, J., Abuelo, A., Castillo, C. 2014. Diarreas en terneros: medidas de control generales y específicas a adoptar por el ganadero. *Revista Técnica Ganadera*. (89). pp. 1-5.
- 30) Hoet, A. E., Boscán, L. 2005. Complejo diarreico bovino. *Manual de Ganadería Doble propósito*. pp. 340-347.
- 31) Jang, J. Y., Kim, S., Kwon, M. S., Lee, J., Yu, D. H., Song, R. H., *et al.* 2019. Rotavirus-mediated alteration of gut microbiota and its correlation with physiological characteristic in neonatal calves. *Journal of Microbiology*. 57 (2). pp. 113-121.
- 32) López, J. A., Mendoza, M., Bastidas, Z., Pirez, K., Ramón, E. 2012. Análisis molecular del gen de la VP4 de la cepa de rotavirus bovino tipo P (5) aislada en becerros en el estado Yaracuy. *Rev. Fac. Cs. Vets*. 53 (2). pp. 81-88.
- 33) Louge, U. E. L., Parreño, G. V., Spath, E., Leunda, M. R, Saif, L. J., Odeón, A. C. 2010. Circulación de rotavirus y coronavirus bovino en terneros de tambo y cría con y sin diarrea (2007-2009). *Sitio Argentino de Producción Animal*. Consultado 16/11/2021 en: https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/107-rotavirus.pdf.

- 34) Malik, Y. S., Kumar, N., Sharma, K., Saurabh, S., Dhama, K., Prasad, M, *et al.* 2016. Multispecies reassortant bovine rotavirus strain carries a novel simian G3-like VP7 genotype. *Infection, Genetics and Evolution.* 41. pp. 63–72.
- 35) Margueritte, J., Mattion, N., Blackhall, J., Fernández, F., Parreño, V., Vagnozzi, A., *et al.* 2007. Diarrea neonatal en terneros de rodeos de cría: su prevención y tratamiento. Sitio Argentino de Producción Animal. Consultado 16/11/2021 en: https://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infeciosas/bovinos_en_general/54-diarrea_neonatal.pdf.
- 36) Martell, B. A., Rodríguez, B. E., Valle, B. M. 2006. Coronavirus bovino: infecciones neumointestinales. *REDVET.* 7 (12). pp. 1-28.
- 37) Mazorra, C. M., Prado, S. E. A. 2007. Tratamiento oral del síndrome diarreico en terneros con zeolita natural. *REDVET.* 8 (3). pp. 1-9.
- 38) Méndez, R. I. R. 2011. Principales enfermedades infecciosas en becerras. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Unidad Laguna. pp. 1-39.
- 39) Muñoz, A. G. s. f. Revisión bibliográfica de las pruebas diagnósticas en las diarreas neonatales bovinas. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. pp. 1-45.
- 40) Odagiri, K., Yoshizawa, N., Sakihara, H., Umeda, K., Rahman, S., Nguyen, S. V., *et al.*, 2020. Development of genotype-specific anti-bovine rotavirus a immunoglobulin yolk based on a current molecular epidemiological analysis of bovine rotaviruses a collected in Japan during 2017-2020. *Viruses.* 12.

- 41) Odeón, A. C. 2001. Diarrea neonatal de los terneros; etiopatogenia, tratamiento y control. El sitio de la producción animal. Consultado 16/11/2021 en: https://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/35-diarrea_neonatal_de_terneros.pdf.
- 42) OIE. 2015. Conclusiones y Recomendaciones XXI Seminario sobre armonización del registro y control de medicamentos veterinarios. Guía de prueba de potencia para vacunas bovinas inactivas que contengan rotavirus bovino, agente viral asociado a la diarrea neonatal del ternero. pp. 66-82.
- 43) Pardo, M. D., Oliver, O. E. 2012. Identificación de agente infecciosos asociados con Diarrea Neonatal Bovina en la Sabana de Bogotá. Rev. MVZ Córdoba. 17 (3). pp. 3162-3168.
- 44) Pardo, D., Oliver, O. 2015. Determinación de factores de riesgo involucrados en diarrea neonatal bovina en fincas lecheras del trópico alto colombiano. Rev vet. 26 (2). pp. 124-130.
- 45) Pardo, M. D. P. 2012. Determinación de los factores de riesgo y de los agentes etiológicos asociados con la presentación de Diarrea Neonatal Bovina (DNB) en fincas de la Sabana de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. pp. 1-125.
- 46) Parreño, V. 2008. Diarrea neonatal bovina: protegerlos desde la panza. Revista Angus. 241. pp. 61-65.
- 47) Parreño, V., Constantini, V., Fernández, F. 2001. Caracterización antigénica y molecular de rotavirus en diferentes especies de animales. Seminario animales y humanos Ohio (USA) State University. pp. 1-16.

- 48)Ramírez, C. L. 2007. Identificación de cepas de coronavirus y rotavirus presentes en muestras fecales diarreicas de bovinos y niños en Costa Rica. Universidad Nacional Facultad de Ciencias de la Salud. pp. 1-53.
- 49)Reyes, A. I., Montejo, C. E., Pérez, F. F., Duverger, R. J., Reyes, A. L. E. 2002. Agentes etiológicos más frecuentes en terneros diarreicos de 7 a 30 días de nacidos. Consultado 17/11/2021 en: <https://studylib.es/doc/504346/agentes-etiológicos-más-frecuentes-en-terneros>.
- 50)Rodríguez-Limas, W. A., Tonatiuh, R. O., Palomares, L. A. s.f. Identificación de genotipos de rotavirus bovino prevalecientes en México como herramienta para el desarrollo de una vacuna recombinante. XII Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería. Consultado 17/11/2021 en: https://smbb.mx/congresos%20smbb/morelia07/TRABAJOS/Area_IX/CART_ELES/CIX-6.pdf.
- 51)Rodríguez-Limas, W. A., Tonatiuh, R. O., Palomares, L. A. 2017. Identificación de genotipos de rotavirus bovino prevalecientes en México como herramienta para el desarrollo de una vacuna recombinante. BioTecnología. 10 (1). pp. 1-9.
- 52)Rodríguez, R. M. A. 2006. Manual sobre aspectos de crianza de becerros. Universidad Autónoma de Baja California. pp. 1-54.
- 53)Sánchez, G. A. 2008. Frecuencia de rotavirus y coronavirus en el síndrome de la diarrea indiferenciada de las becerras en la cuenca lechera de Delicias, Chihuahua. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. pp. 1-39.

- 54) Sandoval, R. M., Delgado, C. A., Chavera, C. A., Choez, K. A., García, B. C., Ruiz, G. L., et al. 2017. Brote de alta morbilidad en terneros lecheros por diarrea neonatal producida por *Cryptosporidium sp* asociado a bacteriemia en un establo lechero de Lima. *Rev Inv Vet Perú*. 28 (3). pp. 757-763.
- 55) Santibáñez, C. D. F. 2012. Diagnóstico de coronavirus bovino mediante técnicas moleculares a partir de heces de terneros en dos lecherías de la provincia del Ranco, Chile. Universidad Austral de Chile. pp. 1-27.
- 56) Seid, U., Ahmednur, M. 2021. Pathophysiology of rotavirus un calves and zoonotic importance. *Journal of Veterinary Research Advances*. 3 (1). pp. 1-24.
- 57) Torino, Z. 2019. Cuantificación de pérdidas económicas a causa de diarreas neonatales en un sistema de cría bovina en confinamiento, ubicado en la provincia de Salta. Universidad del Salvador. Escuela de Agronomía. pp. 1-32.
- 58) Valdez, R. J., González-Avalos, R., Ávila-Cisneros, R., Peña-Revuelta, B., Reyes-Romero, A. 2019. Impacto económico de la mortalidad y morbilidad por enfermedades en becerras lecheras. *ABANICO VETERINARIO*. pp. 2448-6132.
- 59) Valdivia, A. G., Cervantes, R. R., Soriano, B. D. M., Alba, H. F., Montaraz, C. J. A., Tortora, P. J. L. 2000. Interacción de cepas verocitotóxicas de *Escherichia coli* y rotavirus en un brote de diarrea en becerros. *Vet Mex*. 31 (4). pp. 293-300
- 60) Vargas, D. S., Góngora, O. A., Correa, J. J. 2012. Enfermedades virales emergentes en ganado de leche de América Latina. *ORINOQUIA*. 16 (2).