

PORTADORES DE VIRUS AFTOSO.  
¿PROCESO TERMINAL DE LA INFECCION O ESLABON INTERMEDIO  
EN LA CADENA EPIDEMIOLOGICA DE LA ENFERMEDAD?

Drs. Félix J. Rosenberg\* y Paulo Augé de Mello\*\*

El problema de los portadores de virus en la fiebre aftosa ha merecido una destacada atención desde principios del presente siglo. Es sin embargo en los últimos 15 años que una larga serie de experiencias son realizadas en varios laboratorios del mundo con el fin de esclarecer diversos aspectos del problema.

De tales experiencias pueden extraerse dos conclusiones, hoy generalmente aceptadas: 1) El desenlace del equilibrio virus-huésped en un individuo enfermo de fiebre aftosa es imprevisible, y 2) toda población afectada mantiene el virus en algunos de sus individuos durante períodos variables que pueden llegar hasta 2 años o más postinfección.

Sin embargo, la pregunta sobre si un animal portador puede constituirse en una fuente de infección de aftosa aún no ha recibido una respuesta satisfactoria.

La caracterización del papel de los portadores sanos del virus de la fiebre aftosa en la cadena epidemiológica de la enfermedad constituye, por lo tanto, uno de los problemas epidemiológicos cuya solución ocupa un lugar prioritario para la aplicación de medidas de prevención y erradicación de la fiebre aftosa en Sudamérica.

La finalidad del presente trabajo fue la de establecer una serie de modelos alternativos teóricos para la transmisión del virus de portadores, destacándose aquellas evidencias experimentales o circunstanciales que apoyan

o rechazan las distintas hipótesis, así como las investigaciones futuras que permitan esclarecer las incógnitas críticas para el conocimiento del problema.

Globalmente podemos establecer tres hipótesis alternativas: I. Todo convaleciente portador es potencialmente capaz de transmitir la infección, II. El animal enfermo de fiebre aftosa sólo puede transmitir la infección durante la fase aguda de la enfermedad, y III. El animal portador de virus aftoso puede actuar ocasionalmente como fuente de infección siempre y cuando coexistan ciertos factores condicionantes indispensables (transmisión condicionada).

I. TODO CONVALECIENTE PORTADOR ES  
POTENCIALMENTE CAPAZ DE  
TRANSMITIR LA INFECCION

*I.1 Mecanismo*

Como un portador clásico (tifoidea, polio, etc.) el huésped infectado alberga y elimina el virus en cantidad suficiente para infectar todo susceptible con el cual entre en contacto.

*I.2 Evidencias a favor y en contra*

Las posibilidades de transmisión de virus tienen que ser mucho menores para el portador que para el enfermo agudo, dada la caída brusca de los títulos del virus aislado a partir de los 7 a 10 días postinfección (7, 13, 32, 34). Por otro lado, no existe ninguna evidencia que permita postular que esa menor

---

\* Epidemiólogo, \*\* Oficial de Investigaciones, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, Caixa Postal 589 ZC-00, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

cantidad de virus excretado sea suficiente para establecer una infección en un contacto. Por el contrario, el hecho de que las limitadas pruebas realizadas de transmisión por contacto entre bovinos convalecientes y susceptibles después del 8º día postinoculación (13) y entre portadores y susceptibles (3, 4, 10, 41, 45) no han logrado demostrar en ningún caso el pasaje de virus, descarta automáticamente la posibilidad de considerar al individuo recuperado de aftosa como un portador clásico (fuente de infección permanente).

## II. EL ANIMAL ENFERMO DE FIEBRE AFTOSA SOLO PUEDE TRANSMITIR LA INFECCION DURANTE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD

### II.1 Mecanismo

El mecanismo por el cual el animal estaría incapacitado para transmitir el virus puede estar dado por una o más de las siguientes condiciones:

a) Una vez iniciada la infección comienza la síntesis de anticuerpos humorales y locales, que al cabo de unos 7 días neutraliza por completo todo virus extracelular. Aquellas partículas que pudieron mantenerse libres de anticuerpos en las vías digestivas superiores, incluyendo saliva, serían rápidamente inactivadas por el pH y la temperatura. Es decir que el virus del portador sólo se mantiene íntegro a nivel intracelular siendo rápidamente neutralizado o inactivado apenas es excretado al medio interno o externo.

b) Las cantidades de virus que pudieran ser eliminadas junto con restos (debris) celulares son tan escasas que no permiten al establecimiento de la infección en un susceptible en contacto.

c) El virus en su estado de equilibrio con la célula pierde cierto grado de su infecciosidad por lo cual las dosis necesarias para

infectar a un susceptible debieran ser aún mayores que las requeridas por el virus común de campo.

### II.2 Evidencia a favor y en contra de la hipótesis

La presencia de anticuerpos neutralizantes en la saliva o material esofágico-faríngeo de bovinos portadores fue señalada por Hyslop (17) y Kaaden y col. (20, 21). Estos anticuerpos serían los responsables, según Burrows, por la caída del título infeccioso del virus del portador cuando es mantenido en frío por 24-48 horas (4). Suttmoller y Cottral (37) hallaron títulos infecciosos significativamente mayores en muestras esofágico-faríngeas (E/F) tratadas con tricloro trifluoroetano (TTE) en relación a muestras control. Este tratamiento reactiva el virus aftoso neutralizado por anticuerpos, según lo demostró Tessler en 1966 (43).

Por lo tanto, las cantidades de virus libre (no neutralizado) eliminado deben ser muy pequeñas y particularmente asociadas a la presencia de restos celulares en el vaso del probang usado para la colecta. Las pocas estimaciones cuantitativas realizadas por varios autores son casi siempre bien menores a  $10^2$  unidades formadoras de placas por ml de material (UFP/ml) en muestras de portadores no tratadas con fluorocarbonos y en muchos casos aun en presencia del TTE (4, 22, 37, 46). ¿Sería esta cantidad de virus suficiente para establecer una infección en un contacto? Si tomamos en cuenta que inoculando experimentalmente  $10^2$   $DI_{50}$  por vía intranasal o faríngea, Suttmoller y col. (42) sólo consiguen infectar 12 de 28 bovinos vírgenes, consideramos muy poco probable que la cantidad de virus eliminada por un portador consiga establecer una infección en un contacto, sobre todo si se tiene en cuenta que para hallar títulos máximos ocasionales de un portador de aproximadamente  $10^3$  UFP (37, 46) se deben tomar todo tipo de precauciones como ser, la colecta del material en medios especiales, en condiciones de temperatura ideales, el

tratamiento de la muestra con TTE, inoculación con la menor demora posible, etc.

Esta posibilidad sería aún más reducida si se confirmaran los resultados de Suttmoller y col. (36) y de Kaaden y col. (20) según los cuales el virus aislado de portadores tendría menor infecciosidad y patogenicidad que la muestra original de campo. Sin embargo, trabajos de Burrows (5) y de Straver y col. (35) parecieran demostrar que este hecho no es constante.

En contra de la hipótesis sobre la no transmisión del virus aftoso una vez superado el estado agudo de la infección se deben señalar las numerosas observaciones circunstanciales desde comienzos de siglo que implicarían a los portadores como única fuente posible de infección, tal como lo resumen Ramón, en 1961 (27) y Suttmoller y col., en 1967 (38) y como lo hemos observado ocasionalmente en Sudamérica (6) y más recientemente Hedger y col. (16) en un brote de búfalos.

Otras observaciones circunstanciales en favor de la posible transmisión de virus de un portador está dada por el hallazgo de evidencia de infección en terneros en ausencia de enfermedad clínica. Este hecho fue observado en Botswana (15) y en Brasil (6) mediante el aislamiento de virus (E/F) y recientemente en Paraguay (30) mediante la detección de anticuerpos contra el antígeno VIA.

También las observaciones de Augé y col. (1, 2) sobre transmisión de virus vivo modificado (VVM) indicarían la posibilidad de transmisión de virus al menos en ausencia de enfermedad aguda, aunque en este caso el fenómeno de equilibrio virus-célula posiblemente sea distinto del existente en el portador.

### II.3 Conclusiones

Si bien las observaciones circunstanciales en contra de esta hipótesis no son extremadamente firmes puesto que la mayor parte de ellas podría también explicarse por la persistencia del virus en otros sistemas, ya sean animales o físicos, la posibilidad de

que efectivamente el estado de equilibrio virus-huésped definido como portador sea un proceso terminal en la cadena epidemiológica de la fiebre aftosa, no puede ser descartada.

Sin embargo, todas las evidencias presentadas, tanto a favor como en contra de esta alternativa, nos inclinan a postular la tercera hipótesis como la más probable.

### III. EL ANIMAL PORTADOR DE VIRUS AFTOSO PUEDE ACTUAR OCASIONALMENTE COMO FUENTE DE INFECCION SIEMPRE Y CUANDO COEXISTAN CIERTOS FACTORES CONDICIONANTES INDISPENSABLES (TRANSMISION CONDICIONADA).

#### III.1 Mecanismo

Los factores condicionantes pueden ser agrupados en dos clases: 1) una clase en la que se incluyen estímulos que determinan un aumento de la replicación viral en el portador y 2) la otra requeriría factores ambientales o del huésped que aumenten la posibilidad de transmisión sin que sea preciso modificar la cantidad de virus excretado.

#### Mecanismo 1

El virus mantendría su condición de equilibrio intracelular debido, sobre todo, a la actividad inhibitoria de anticuerpos humorales y/o locales. Por lo tanto, se puede postular que cualquier disminución de la inmunidad del huésped portador, específica o no, inducirá el aumento de la replicación viral y, por lo tanto, la excreción y transmisión del mismo.

Los factores condicionantes responsables por la disminución de la resistencia pueden incidir sobre el huésped o sobre el virus.

#### 1.1 Factores condicionantes que inciden sobre el huésped:

1.1.1 disminución de los anticuerpos de convalecencia hasta un grado tal que ya no sea capaz de neutralizar la totalidad de las partículas volcadas al medio interno (humorales) o externo (locales);

1.1.2 caída de la resistencia no específica por fenómenos de tensión.

1.2 Factores condicionantes que inciden sobre el virus, o sea que modifican sus características antigénicas. Esta modificación puede ser por:

1.2.1 recombinación con otros tipos del virus de fiebre aftosa o con otros virus similares;

1.2.2 mutación y selección inducida por anticuerpos.

1.3 Factores que modifican sus características de infecciosidad y/o patogenicidad:

1.3.1 mutación y selección (independiente del proceso inmunitario).

Cualquiera de estos factores tendría como consecuencia una mayor multiplicación y, por lo tanto, excreción de virus o bien la excreción en pequeñas cantidades de un virus con mayor poder de infecciosidad y/o patogenicidad.

Este mecanismo implicaría, por lo tanto, un cambio repentino en la condición de equilibrio de latencia virus-huésped convirtiéndose el proceso en uno de transmisión normal semejante al existente en la enfermedad aguda. Evidentemente el primer individuo a manifestar signos de enfermedad puede ser tanto el propio portador como el contacto susceptible a excepción del portador sometidos a tensión "stress" (1.1.2) quien posiblemente demostraría signos precoces de enfermedad.

#### Mecanismo 2

Tal como se discutió con respecto a la hipótesis II, las evidencias acumuladas hasta el presente implican que la transmisión de virus de un portador es, sino imposible, por lo menos poco probable. Sin embargo, podrían haber factores condicionantes que actuando sobre el ambiente o sobre el huésped susceptible aumentarían la probabilidad de transmisión.

Dos mecanismos alternativos son hipotéticamente factibles:

2.1 En presencia de condiciones ambientales favorables (temperatura, humedad, etc.) y una densidad de población suficiente para garantizar contactos frecuentes, el virus del portador en cantidades pequeñas podría estar sometido a pasajes continuos dentro del rebaño convaleciente (portadores de corta duración) sin producir respuestas manifiestas en la población (salvo la circulación continua del virus). En determinado momento ese virus podría encontrar un huésped que reuniera las condiciones necesarias para volcar el equilibrio virus-huésped a favor del primero, iniciándose así un nuevo ciclo de la enfermedad.

2.2 Una hipótesis alternativa postula que la permanencia del virus en una población convaleciente no se realiza a través de la circulación continua del virus en la misma, sino más bien a través de algunos pocos individuos que mantienen su condición de portador durante períodos prolongados con eliminaciones de virus en forma cíclica o intermitente (portadores de larga duración). Para que hubiera transmisión de la infección deberían ocurrir una serie de circunstancias en un momento preciso, entre las cuales se pueden citar: a) presencia de uno o más individuos portadores; b) condiciones ambientales óptimas para la transmisión del virus; c) presencia de bovinos susceptibles a pequeñas dosis de virus, y d) contacto íntimo entre el individuo "muy susceptible" en el momento en que el primero se halla en una fase de eliminación máxima del virus.

En ambos casos el fenómeno de transmisión constituiría un problema probabilístico. En el primero, el virus "golpea" continuamente a varios huéspedes hasta hallar el apropiado. En el segundo, el virus sólo puede pasar de un portador apropiado a un susceptible "ideal" en un momento óptimo.

Los modelos alternativos sobre transmisión condicionada se esquematizan en la Tabla 1.

### III.2 Evidencias a favor y en contra de los diversos modelos

#### Modelo 1.1.1

Para que este modelo sea válido se debería poder encontrar algún tipo de relación entre el estado de portador y el nivel de los anticuerpos. En relación a la inmunidad humoral las evidencias demuestran claramente que, por el contrario, la existencia, la duración, así como el título del virus obtenido de portadores, es independiente de los niveles de anticuerpos circulantes (2, 5, 15, 20, 25, 39, 42). Este modelo se ve aún más debilitado por el hallazgo de Hedger en Botswana (15) y de técnicos del CPFA en Brasil (6) de terneros portadores subclínicos con ausencia de anticuerpos sistémicos detectables. Las observaciones circunstanciales de campo tampoco avalan esta hipótesis. Sin embargo, el mecanismo de infección e inmunidad local como responsable por un equilibrio inestable de latencia entre el virus y la célula requiere ser investigado.

#### Modelo 1.1.2

Se ha hallado que los fenómenos de tensión constituyen una importante causa contribuyente al desarrollo de enfermedad respiratoria de origen viral en varias especies incluyendo los bovinos (28). Rosenberg y col. (31) hallaron que la simulación experimental de los efectos del "stress" disminuían los títulos de anticuerpos inducidos por el virus de parainfluenza canina. En relación a la fiebre aftosa, a excepción del reciente trabajo de Suttmoller y McVicar (38), quienes sometieron a diversos estímulos "stresantes" tanto a bovinos portadores como a porcinos susceptibles puestos en contacto y una experiencia de Hedger citada por esos mismos autores, ambas sin resultados positivos, no existen trabajos concluyentes con respecto a este modelo. Sin embargo, frecuentes observaciones a campo asocian el arreo de animales portadores con el inicio de eventos de la enfermedad (6). Pasturino<sup>1</sup> asoció la tensión "psí-

quica" en bovinos (modificación del habitat natural) con la ocurrencia de eventos agudos de fiebre aftosa y sugirió una experiencia de marcación y seguimiento de presuntos portadores con el fin de acumular información de campo al respecto.

Fenómenos de tensión "psíquica" en especies inferiores parecen inducir cambios severos no sólo en su comportamiento como también en la agudización de infecciones latentes<sup>2</sup> tal como ocurre frecuentemente en las infecciones herpéticas en el ser humano.

Creemos que la reproducción experimental de estímulos de tensión es extremadamente difícil y en todo caso sólo resultados positivos serían válidos.

Sin embargo, un estricto sistema de seguimiento de portadores a campo tal como fue seguido por Pasturino, podrá llegar a constituir un elemento valioso para la comprobación de este modelo.

#### Modelo 1.2.1

Este modelo está basado en las experiencias de Pringle (24) demostrando la posibilidad de formación de recombinantes de virus aftoso *in vitro* y del grupo de Plum Island (40, 44) demostrando la formación de partículas mixtas entre el virus aftoso y enterovirus. Este hecho ha sido utilizado por Graves y col. (14) para explicar la presunta infección latente observada en bovinos expuestos al virus de la fiebre aftosa. Por su parte Fellowes y Suttmoller (12) sugirieron la posibilidad de recombinación entre cepas de distinto tipo del virus aftoso (O y A) para explicar cierta modificación antigénica del virus tipo O aislado de portadores.

Sin embargo, si fuera necesaria una recombinación genética para que un virus aftoso de portador pudiera quebrar una presunta barrera

<sup>1</sup> PASTURINO, C. DILFA, Uruguay (comunicación personal).

<sup>2</sup> KOPROWSKI, H. (comunicación personal).

inmunitaria y replicar para, posteriormente, transmitir la infección, deberían ser frecuentes los hallazgos de virus de campo que tuvieran características antigénicas acordes con esta posibilidad de recombinación, cosa que hasta el presente no se ha demostrado que ocurra.

#### Modelo 1.2.2

Varios autores han demostrado la variación antigénica del virus aftoso forzada por anticuerpos específicos, tanto en animales parcialmente inmunes (9, 11, 19, 26) como en cultivo de tejidos en presencia de anticuerpos (18). En el caso del portador, este proceso podría ser factible teniéndose en cuenta la alta tasa de mutación del virus y los niveles decrecientes de anticuerpos que existen a medida que transcurren los meses postinfección. De hecho, variaciones antigénicas han sido observadas por Burrows (5) en una cepa de virus A aislado de un bovino portador entre 14 y 17 semanas postinoculación y por Hedger (15) en el virus SAT<sub>3</sub> aislado de portadores en Botswana, además de las variaciones halladas por Fellowes y Suttmoller (12) mencionadas anteriormente.

Sin embargo, al igual que para el modelo 1.2.1, si esto ocurriera como norma debería ser mucho más frecuente la aparición de subtipos nuevos con diferencias inmunológicas significativas con respecto a los virus de campo típicos.

#### Modelo 1.2.3

En este caso se postula que el equilibrio portador implica, como se dijo, una disminución o pérdida de algunas de las propiedades del virus (infecciosidad, patogenicidad, virulencia, etc.). Una mutación o selección que significará la recuperación de esas características induciría la quiebra de ese estado de equilibrio a favor del virus con el consiguiente aumento en la replicación y transmisión.

Con respecto a la primera parte del modelo, es decir el establecimiento del equilibrio de latencia, como consecuencia de modificaciones en el virus, Straver y col. (35) y

Fellowes y Suttmoller (12) demostraron la menor resistencia a la temperatura y pH de algunas cepas aisladas de portadores. Por su parte, Kaaden y col. (20) y Straver y col. (35) hallaron que el virus del portador producía placas de menor tamaño en cultivo de tejidos. Este hecho también fue hallado por varios autores en cultivos de células crónicamente infectados con virus aftoso (8, 23, 33), siendo postulado que la selección de mutantes formadoras de pequeñas placas o no formadoras de placas como consecuencia de una sobrevivencia prolongada en células, determina una población viral apatogénica o de patogenicidad reducida (8).

En cambio no existe ninguna evidencia de que el fenómeno opuesto ocurra como iniciante de un ciclo de transmisión de un portador aunque teóricamente esto no puede ser descartado.

#### Modelo 2.1

Tanto este modelo como el siguiente (2.2) se basan en las características de la excreción de virus por parte de un portador, cuya intermitencia ha sido comprobada repetidamente<sup>3</sup>. En base a los resultados de sus experiencias, Augé y col. (2) postularon la existencia de animales "receptores" de virus que expuestos a pequeñas dosis de virus desarrollarían infecciones abortivas de corta duración y sin estimulación de anticuerpos. Este mecanismo explicaría la eliminación intermitente de virus por parte de estos "portadores de corta duración" quienes estarían expuestos a reinfecciones permanentes. Por otro lado también ha sido comprobada frecuentemente la gran variación existente en cuanto a la susceptibilidad de los bovinos al virus aftoso (30, 42). Sería posible por lo tanto, que siendo uno de esos animales "receptores" un individuo extremadamente sensible, sea éste el que inicia un nuevo ciclo de infección.

<sup>3</sup> AUGÉ DE MELLO, P. (Datos no publicados).

Para que este modelo mantenga validez se deberá comprobar experimentalmente el pasaje de virus de animales portadores a otros bovinos, sean estos susceptibles o no.

#### Modelo 2.2

En este caso la intermitencia no estaría dada por bovinos "receptores" de eliminación breve de virus que pueden ser ocasionalmente infectados, sino más bien por la propia intermitencia en la excreción de virus por parte de los portadores de larga duración.

En este caso la transmisión se debería exclusivamente a un problema de chance no sólo de contacto con un individuo "muy susceptible", sino de presencia de títulos de virus relativamente altos durante un período de máxima excreción de virus, un contacto sensible y condiciones ambientales que favorezcan esa transmisión.

Salvo la conocida intermitencia en la excreción de virus y el hecho de ser muy pocos los individuos de un lote que excretan virus durante períodos prolongados (35, 2, 45), no

existe otro tipo de evidencia ni a favor ni en contra de este modelo, salvo las siguientes observaciones circunstanciales:

1) El fracaso en reproducir experimentalmente la transmisión de virus.

2) Las aparentes transmisiones ocurridas ocasionalmente a campo sin consecuencias clínicas (medio ciclo de transmisión) (ver II.2).

3) La mayor frecuencia de brotes presuntamente iniciados por portadores en tropas en movimiento. En este caso, a la concentración forzada de portadores y susceptibles se debe sumar el posible fenómeno de tensión operante (ver modelo 1.1.2), que sería un factor contribuyente indispensable para que el virus de parainfluenza bovino (SF-4) induzca el desarrollo de la sintomatología típica de la "fiebre del transporte" (28).

Este modelo difícilmente puede ser reproducido experimentalmente. Pero, posiblemente un modelo matemático probabilístico pueda ayudar grandemente a afianzar esta hipótesis que, creemos, la más cercana a la realidad.

TABLA 1

*Modelos para la transmisión condicionada de la fiebre aftosa entre portadores y susceptibles*

Modelo*	Sujeto de la condición	Factor condicionante	Efecto directo	Consecuencia	Huésped afectado
1.1.1	Huésped-portador	- Tiempo - Ausencia de estímulos antigénicos secundarios	- Descenso de la tasa de anticuerpos de convaleciente	- Aumento de la multiplicación y excreción de virus	- Portador - Susceptible
1.1.2	Huésped-portador	- Tensión	- Disminución de la inmunidad específica y/o resistencia inespecífica	- Aumento de la multiplicación y excreción de virus - Aumento de la susceptibilidad celular	- Portador
1.2.1	Virus del portador	- Presencia de otro virus aftoso o de otro grupo (picornavirus) - Recombinación entre ambos	- Modificación de las características antigénicas	- Aumento de la multiplicación y excreción de virus	- Portador - Contacto susceptible
1.2.2	Virus del portador	- Mutación a nivel de los determinantes antigénicos - Selección por anticuerpos	- Modificación de las características antigénicas	- Aumento de la multiplicación y excreción de virus	- Portador - Contacto susceptible
1.2.3	Virus del portador	- Mutación a nivel de otras características	- Aumento de la infecciosidad y/o patogenicidad	- Aumento de la "agresividad del virus"	- Contacto susceptible
2.1	Huésped susceptible	- Presencia de un individuo muy susceptible como integrante de un ciclo continuo de pasaje de virus	- "Magnificación de la susceptibilidad"	- Desarrollo de un proceso infeccioso con una dosis mínima de virus	- Contacto susceptible
2.2	Virus	- Condiciones climáticas óptimas para la viabilidad viral	- "Magnificación de la transmisibilidad"	- Desarrollo de un proceso infeccioso	- Contacto susceptible
	Ambiente	- Alta tasa de contacto			
	Huésped portador	- Presencia simultánea del portador y de un individuo muy susceptible durante un período de máxima excreción de virus			

\* Ver texto.



#### REFERENCIAS

- 1) AUGE DE MELLO, P.; HONIGMAN, M.N., FERNANDES, M.V. Supervivencia en bovinos del virus modificado de la fiebre aftosa. *Bull. Off. int. Épizoot.* 65: 2091-2106, 1966.
- 2) AUGE DE MELLO, P.; HONIGMAN, M.N.; FERNANDES, M.V.; GOMES, I. Further information on the survival of modified foot-and-mouth-disease in cattle. *Bull. Off. int. Épizoot.* 73: 489-505, 1970.
- 3) BROOKSBY, J.B. Observations on the carrier state in foot-and-mouth disease. Proc. Meet. Res. Group of the European Comm. for the control of Foot-and-Mouth Disease-FAO. Plum Island, U.S.A., 1967.
- 4) BURROWS, R. Studies on the carrier state of cattle exposed to foot-and-mouth disease virus. *J. Hyg. Camb.* 64: 81-90, 1966.
- 5) BURROWS, R. Observations on the carrier state following exposure to foot-and-mouth disease virus. Presented at the An. Met. of the Europ. Com. for the Control of Foot-and-Mouth Disease (Standing. Tech. Com.) held at the Animal Virus Research Institute, Pirbright (14-16 Sept. 1966).
- 6) CENTRO PANAMERICANO DE FIEBRE AFTOSA. Informes de trabajo (no publicados).
- 7) COTTRAL, G.R.; GAILUNAS, P.; COX, B.F. Foot-and-mouth disease virus in semen of bulls and its transmission by artificial insemination. *Arch. ges. Virusforsch.* 23: 362-377, 1968.
- 8) DOUGHERTY, E.; SEIBOLD, H.R.; PATTY, R.E. Effects of chronic residence on size and size-distribution of plaques of type A foot-and-mouth disease virus in primary calf kidney cell cultures. *Am. J. vet. Res.* 29: 693-701, 1968.
- 9) FAGG, R.H.; HYSLOP, N. St. G. Isolation of a variant strain of foot-and-mouth disease virus during passage in partly immunized cattle. *J. Hyg. Camb.* 64 (4): 397-404, 1966.
- 10) FALCONER, J. The epizootiology and control of foot-and-mouth disease in Botswana. *Vet. Rec.* 91: 354-359, 1972.
- 11) FEDERER, K.E.; ALONSO F., A.; PUSTIGLIONE NETTO, L.; PINTO, A.A. Developpement d'un Nouveau Sous-type du virus de la fièvre aphteuse par passages en series sur bovine partiellement immuns. *Symp. Series Immunobiol. Standard.* 8: 65-72, 1968.
- 12) FELLOWES, R.; SUTMOLLER, P. Foot-and-mouth disease virus: Biological characteristics of virus from bovine carriers. *Arch. ges. Virusforsch.* 30: 173-180, 1970.
- 13) GRAVES, J.H.; McVICAR, J.W.; SUTMOLLER, P., TRAUMANT, R. Contact transmission of foot-and-mouth disease from infected to susceptible cattle. *J. Infect. Dis.* 123: 386-391, 1971.
- 14) GRAVES, J.H.; McVICAR, J.W.; SUTMOLLER, P.; TRAUMANT, R., WAGNER, G.G. Latent virus infection in contact transmission of foot-and-mouth disease from infected to susceptible cattle. *J. Inf. Dis.* in press.
- 15) HEDGER, R.S. The isolation and characterization of foot-and-mouth disease from clinically normal herds of cattle in Botswana. *J. Hyg. Camb.* 66: 27-36, 1968.
- 16) HEDGER, R.S.; CONDY, J.B.; GOLDING, S. Infection of some species of African wild life with foot-and-mouth disease virus. *J. Comp. Path.* 82: 455-461, 1972.
- 17) HYSLOP, N. St. G. Secretion of foot-and-mouth disease virus and antibody in the saliva of infected and immunized cattle. *J. Comp. Path.* 75: 111-117, 1965.
- 18) HYSLOP, N. St. G. Isolation of variant strains from foot-and-mouth disease virus propagated in cell cultures containing antiviral sera. *J. Gen. Microbiol.* 41: 135, 1965.
- 19) HYSLOP, N. St. G.; FAGG, R.H. Isolation of variants during passage of a strain of foot-and-mouth disease virus in partly immunized cattle. *J. Hyg. Camb.* 63: 357, 1965.

- 20) KAADEN, O.R.; EISSNER, G.; BOHM, H.O. Untersuchungen über Maul-und Klauenseuche (MKS) - Virusdauer ausscheider bei vakzinierten und experimentell infizierten Rindern. *Zentbl. Vet. Med. B* 17: 485-496, 1970.
- 21) KAADEN, O.R.; EISSNER, G.; DIETSCHOLD, B.; BOHM, H.O. Further studies on the foot-and-mouth disease virus carrier state in cattle, including investigations in the field. Report of the Met. of the Res. Group of the Stand. Tech. Com. for the Control of Foot-and-Mouth Disease. Tübingen, Germany, October 23-24, 1971 (Appendix XVI).
- 22) McVICAR, J.W.; SUTMOLLER, P. The epizootiological importance of foot-and-mouth disease carrier. II - The carrier state of cattle exposed to foot-and-mouth disease following vaccination with an oil adjuvant inactivated virus vaccine. *Arch. ges. Virusforsch.* 26: 217-224, 1969.
- 23) PHILIPSON, L.; DINTER, Z. The role of interferon in persistent infection with foot-and-mouth disease virus. *J. gen. Microbiol.* 32: 277-285, 1963.
- 24) PRINGLE, C.R. Evidence of genetic reconstruction in foot-and-mouth disease virus. *Virology* 25: 48-54, 1965.
- 25) PUSTIGLIONE NETTO, L.; BELEM, R.M.; SUGA, O.; YIDA, O. Pesquisa de animais portadores de virus da febre aftosa a partir de bovinos normais destinados ao abate. *Arq. Inst. Biol. S. Paulo* 39: 125-130, 1972.
- 26) RAMON, G. Foot-and-mouth disease. *Bull. Off. int. Epizoot.* 37 (11-12): 625-662, 1952.
- 27) RAMON, G. A propos de fièvre aphteuse et de la contagion par les animaux apparemment guéris. *Bull. soc. vet. Pratique France*, pp. 1-16, 1961.
- 28) REISINGER, R.C.; HEDDLESTON, K.L.; MANTHEI, C.A. A mixovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 135: 147-152, 1959.
- 29) ROSENBERG, F.J.; ALONSO F., A.; FERNANDES, N. The detection of antibodies to the foot-and-mouth disease virus-infection-associated antigen in field research. II. Prevalence of antibodies in selected cattle populations of Paraguay. Manuscript in preparation.
- 30) ROSENBERG, F.J.; AUGÉ DE MELLO, P.; GOMES, I.; ALONSO F., A. The detection of antibodies to the foot-and-mouth disease virus infection associated antigen in field research. I. Epidemiological studies in a natural outbreak of foot-and-mouth disease in cattle in confinement. Enviado a publicación.
- 31) ROSENBERG, F.J.; LIEF, F.S.; TODD, J.D.; REIF, J.S. Studies of canine respiratory viruses. I. Experimental infection of dogs with an SV5-like canine parainfluenza agent. *Am. J. Epidem.* 94: 147-165, 1971.
- 32) SCOTT, F.W.; COTTRAL, G.E.; GAILIUNAS, P. Persistence of foot-and-mouth disease virus in external lesions and saliva of experimentally infected cattle. *Am. J. vet. Res.* 27: 1531-1536, 1966.
- 33) SEIBOLD, H.R.; COTTRAL, G.E.; PATTY, R.E.; GAILIUNAS, P. Apparent modification of foot-and-mouth disease virus after prolonged residence in surviving cells. *Am. J. vet. Res.* 25: 806-814, 1964.
- 34) SELLERS, R.F.; PARKER, J. Airborne excretion of foot-and-mouth disease virus. *J. Hyg. Camb.* 67: 671-677, 1969.
- 35) STRAVER, P.J.; BOOL, P.H.; CLAESSENS, A.M.S.M.; VAN BEKKUM, J.G. Some properties of carrier strains of foot-and-mouth disease virus. *Arch. ges. Virusforsch.* 29: 114-126, 1969.
- 36) SUTMOLLER, P.; AUGÉ DE MELLO, P.; HONIGMAN, M.N.; FEDERER, K.E. Infectivity for cattle and pigs of three strains of foot-and-mouth disease virus isolated from carrier cattle. *Amer. J. Vet. Res.* 28: 101-105, 1967.

- 
- 37) SUTMOLLER, P.; COTTRAL, G.E. Improved techniques for the detection of foot-and-mouth disease virus in carrier cattle. *Arch. ges. Virusforsch.* 21: 170-177, 1967.
  - 38) SUTMOLLER, P.; COTTRAL, G.E.; McVICAR, J. A review of the carrier state in foot-and-mouth disease. *Proc. An. Mtg. U.S. Livestock Sanit. Assn.* 71: 386-395, 1967.
  - 39) SUTMOLLER, P.; GAGGERO, A. Foot-and-mouth disease carriers. *Vet. Rec.* 77: 968-969, 1965.
  - 40) SUTMOLLER, P.; McVICAR, J.W. Influence of enterovirus on foot-and-mouth disease virus infection: a hypothesis. *Proc. of the 74th An. Met. U.S. Animal Health Assoc.*, 1970.
  - 41) SUTMOLLER, P.; McVICAR, J.W. The epizootiological importance of foot-and-mouth disease carriers. III - Exposure of pigs to bovine carriers. *Arch. ges. Virusforsch.* 31: 78-84, 1972.
  - 42) SUTMOLLER, P.; McVICAR, J.W.; COTTRAL, E. The epizootiological importance of foot-and-mouth disease carriers. I - Experimentally produced foot-and-mouth disease carriers in susceptible and immune cattle. *Arch. ges. Virusforsch.* 23: 227-235, 1968.
  - 43) TESSLER, J. Reactivation of antibody-neutralized foot-and-mouth disease virus by organic chemicals and inhibition by 1-butanol. *Am. J. Vet. Res.* 27: 917-922, 1966.
  - 44) TRAUTMAN, R.; SUTMOLLER, P. Detection and properties of a genomic masked viral particle consisting of foot-and-mouth disease virus nucleic acid in bovine enterovirus protein capsid. *Virology.* 44: 537-543, 1971.
  - 45) VAN BEKKUM, J.G.; FRENKEL, H.S.; FREDERIKS, H.H.J.; FRENKEL, S. Observations on the carrier state of cattle exposed to foot-and-mouth disease virus. *T. Diergeneesk.* 84: 1159-1164, 1959.
  - 46) VAN BEKKUM, J.G.; STRAVER, P.J.; BOOL, P.H.; FRENKEL, S. Further information on the persistence of infective foot-and-mouth disease virus in cattle exposed to virulent virus strains. *Bull. Off. int. Épizoot.* 65: 1949-1965, 1966.