



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

**INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA DE ABORTOS EN OVINOS DE
URUGUAY**

MATÍAS ANDRÉS DORSCH

TESIS DE DOCTORADO EN SALUD ANIMAL

**URUGUAY
2022**



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

**INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA DE ABORTOS EN OVINOS DE
URUGUAY**

MATÍAS ANDRÉS DORSCH

Federico Giannitti, Vet., Esp.

Director

Martín Fraga, Lic., MSc, Dr.

Co-director

Sergio Fierro, DCV, MSc, PhD

Co-director

2022

**INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE
DEFENSA DE TESIS**

**Fernando Dutra Quintela; DMV, MSc-Pathol,
MSc-VetMed, FRCV-Sweden**

**División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) “Miguel C. Rubino”
Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP) – Uruguay**

Valentín Pérez Pérez; Dr., Dipl. ECSRHM, Dipl. ECVF

**Departamento de Sanidad Animal
Universidad de León – España**

**Francesca Chianini; DVM, MS, PhD
Moredun Research Institute - Escocia**

ACTA DE TESIS DE DOCTORADO

ORIENTACIÓN: Salud Animal

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: aula virtual, 15/11/2022

TRIBUNAL: Fernando Dutra, Valentín Pérez, Francesca Chianini

CI	NOMBRE	CALIFICACIÓN	NOTA
3430054-9	Matías Andrés Dorsch	MBS	10

NOTA: La calificación mínima para aprobar la defensa es B.B.B (6)



Dr. Fernando Dutra Quintela (Uruguay)



Dra. Francesca Chianini (Escocia)



Dr. Valentín Pérez Pérez (España)

TRIBUNAL FIRMA

*La ciencia nos hace fuertes,
pero la cultura nos hace mejores*

AGRADECIMIENTOS

Citando a J.L. Borges: “no sé cómo expresar mi agradecimiento, sin que lo contaminen de algún modo la humildad o la vanidad”. Me basta con dejar en claro que, lejos de tratarse de un logro personal, este trabajo ha sido un esfuerzo grupal y como tal, es el fruto de la cooperación, generosidad y compromiso de muchas personas de diversas instituciones.

En primer lugar, agradezco a mi tutor, Federico Giannitti, que ha trabajado incansablemente en este proyecto, guiándome en cada etapa y haciendo aportes valiosos que han contribuido a mejorar significativamente este trabajo.

A Martín Fraga y Sergio Fierro, mis co-tutores, a quienes les agradezco por sus aportes, entusiasmo, y por su colaboración activa en el procesamiento de las muestras y en la obtención de las mismas, respectivamente.

Agradezco enormemente también a Benjamín Doncel Díaz y Darío Caffarena, mis compañeros de oficina, quienes nunca dudaron en dejar de lado sus actividades para ayudarme con las diferentes actividades de este proyecto.

Al personal de la PSA que colaboró en la realización de las extensas actividades de laboratorio que conlleva un proyecto de esta magnitud.

Al Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA) por haberme otorgado una beca de posgrado y haber confiado en mí para llevar a cabo este doctorado, otorgándome la posibilidad de vivir esta experiencia.

A los investigadores de otras instituciones (Secretariado Uruguayo de la Lana, Institut Pasteur de Montevideo, Universidad de la República -Facultad de Ciencias y Centro Universitario Regional Litoral Norte-) que participaron en este proyecto e hicieron todo esto posible.

A los veterinarios y productores que enviaron muestras y confiaron en nosotros para ayudar a identificar las problemáticas sanitarias de sus majadas.

A mis amigos, porque aún en la distancia, siguen estando cerca.

A mi familia, por el incentivo y el apoyo que me han brindado siempre, y por educarme en el pensamiento de que es posible superarse cada día.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.

Listado de abreviaturas

ADN	Ácido de desoxirribonucleico
ADNr	Ácido de desoxirribonucleico ribosomal
ARN	Ácido ribonucleico
ARNr	Ácido ribonucleico ribosomal
AV	Aislamiento viral
BDV	<i>Border disease virus</i> (virus de la enfermedad de la frontera)
BPA	Aglutinación con antígeno tamponado en placa
BTV	<i>Bluetongue virus</i> (virus de la lengua azul)
BVDV	<i>Bovine viral diarrhea virus</i> (virus de la diarrea viral bovina)
<i>Cff</i>	<i>Campylobacter fetus</i> subespecie <i>fetus</i>
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EMJH	Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
HI	Hemaglutinación indirecta
IDGA	Inmunodifusión en gel de agar
IFD	Inmunofluorescencia directa
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IHQ	Inmunohistoquímica
MAT	Prueba de microaglutinación
NARMS	<i>National Antimicrobial Resistance Monitoring System</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
PFC	Prueba de fijación del complemento
PRB	Prueba de Rosa de Bengala
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa
SNV	Prueba de seroneutralización viral

ÍNDICE

RESUMEN	vi
SUMMARY	viii
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
2. CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA	8
3. HIPÓTESIS	9
4. OBJETIVOS	9
4.1. Objetivo General	9
4.2. Objetivos Específicos	9
5. ESTRATEGIA DE LA INVESTIGACIÓN	10
6. CAPÍTULO 1: REVISIÓN DE CAUSAS BACTERIANAS, PROTOZOARIAS Y VIRALES DE ABORTOS EN OVINOS Y CAPRINOS DE SUDAMÉRICA	13
6.1. Introducción	14
6.2. Materiales y métodos	16
6.3. Patógenos abortivos en Sudamérica	19
6.4. Conclusiones	46
7. CAPÍTULO 2: INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA DE 100 CASOS DE ABORTO EN OVINOS EN URUGUAY (2015-2021) Y EVALUACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS BACTERIAS ABORTIGÉNICAS AISLADAS	48
7.1. Introducción	49
7.2. Materiales y métodos	51
7.3. Resultados	57
7.4. Discusión	76
7.5. Conclusiones	84
8. CAPÍTULO 3: ESTUDIO SEROLÓGICO DE PATÓGENOS CON POTENCIAL ABORTIVO EN MAJADAS OVINAS DE URUGUAY	85
8.1. Introducción	86
8.2. Materiales y métodos	87
8.3. Resultados	90
8.4. Discusión	93
8.5. Conclusiones	98
9. CONCLUSIONES GENERALES	100
10. REFERENCIAS	102

11. ANEXOS	133
11.1. Anexo 1	133
11.2. Anexo 2	137

RESUMEN

A pesar de la importancia económica y sociocultural que posee la ovinocultura en Uruguay, las existencias ovinas han decrecido marcadamente en las últimas décadas. La eficiencia productiva y económica de los sistemas de producción ovina están determinadas en gran medida por la eficiencia reproductiva, que suele ser baja en las majadas uruguayas, dificultando el mantenimiento o incremento de las existencias ovinas. La eficiencia reproductiva se ve afectada negativamente por los abortos y la mortalidad perinatal, los cuales pueden tener diferentes etiologías, poco documentadas en Sudamérica. Gran parte de los problemas sanitarios que determinan abortos en pequeños rumiantes (ovinos, caprinos) son causados por patógenos zoonóticos, y algunos de ellos que han emergido en ciertas partes del mundo, son bacterias multirresistentes a antibióticos. Los objetivos de este trabajo fueron: 1) revisar la información existente sobre abortos de etiología infecciosa y parasitaria en ovinos (y caprinos) de Sudamérica; 2) determinar la frecuencia relativa de causas infecciosas (bacterianas, virales) y parasitarias (protozoos apicomplejos) de abortos mediante diagnóstico laboratorial para la detección directa de patógenos abortivos en ovinos de Uruguay; 3) determinar la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas de casos con diagnóstico etiológico de aborto bacteriano; y 4) estimar la seroprevalencia a cuatro patógenos con potencial de causar aborto en majadas con historia reciente de aborto. Para el primer objetivo se revisó la bibliografía publicada sobre abortos bacterianos, protozoarios y virales en ovinos (y caprinos) de Sudamérica y se evaluó si los reportes fueron concluyentes en demostrar la causalidad de los abortos usando un criterio preestablecido de clasificación (causa posible, probable o confirmada). En la actualidad, las causas confirmadas de abortos en ovinos en la región son *Campylobacter fetus* subesp. *fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Leptospira* spp., *Listeria ivanovii*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* y *Sarcocystis* spp. Por otro lado, *Brucella ovis*, *Brucella melitensis*, *Bacillus licheniformis* y el virus de la lengua azul, son probables causas de aborto en ovinos de la región ya que se han detectado en fetos abortados y/o se han asociado a abortos mediante estudios seroepidemiológicos. Existen otros agentes que están presentes en la región, que aunque no han sido asociados con abortos (*Listeria monocytogenes*, *Yersinia* spp., pestivirus, entre otros), deberían considerarse posibles causas de aborto. Con respecto al segundo objetivo, se analizaron 100 casos de aborto (fetos y/o placentas) mediante técnicas patológicas, moleculares, bacteriológicas y serológicas. Se logró un diagnóstico causal en 46

casos, de los cuales 33 correspondieron a agentes infecciosos y 13 a distocia. Las causas infecciosas incluyeron a *T. gondii* (n=27), *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* (n=5) y *Campylobacter* sp. (especie no identificada, n=1). Otros patógenos abortivos fueron identificados por métodos moleculares (virus de la diarrea viral bovina 1i y 2b, *C. jejuni*) o serológicos (*Leptospira* spp.) aunque no se cumplió con el criterio establecido para atribuir causalidad abortiva. No se identificaron ácidos nucleicos de otros protozoarios apicomplejos (*N. caninum*, *Sarcocystis* spp.), ni de *Chlamydia* spp., *Coxiella burnetii*, ni virus de la enfermedad de la frontera en ninguno de los abortos analizados. Para el tercer objetivo se evaluó la sensibilidad a ocho antimicrobianos en dos cepas de *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* aislados de dos fetos abortados en distintos predios y en distintos años (únicos casos de aborto de etiología bacteriana identificados en el objetivo 2) y se encontró que ambas eran resistentes al ácido nalidíxico y sensibles a los otros siete antibióticos evaluados. Finalmente, el cuarto objetivo comprendió el análisis serológico de ovinos de 13 majadas mediante kits comerciales de ELISA para detección de IgG anti-*T. gondii* (n=364), anti-*C. abortus* (n=364), anti-*C. burnetii* (n=183) y anti-*B. ovis* (n=168). El porcentaje de seropositividad a nivel predial fue de 53,85% (7/13), 16,67% (2/12), 16,67% (2/12), y 0% (0/8) para *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, respectivamente. La seroprevalencia real general individual para *T. gondii*, *C. abortus* y *C. burnetii* fue 19,7% (IC95% 15,5 – 23,8), 1,3% (IC95% 0,12 – 2,42) y -5,42% (IC95% - 8,70 – -2,14), respectivamente. En conjunto, los resultados sugieren que la toxoplasmosis y la campilobacteriosis son importantes enfermedades causales de abortos en esta población de estudio, siendo además zoonóticas, mientras que la distocia es una importante causa no infecciosa de muerte fetal. A su vez, la toxoplasmosis presentó una prevalencia individual y predial relativamente alta. Son necesarios más estudios sobre la epidemiología, impacto económico, prevención y control de las enfermedades reproductivas ovinas. Asimismo, se destaca la necesidad de implementar programas de vigilancia de enfermedades zoonóticas de rumiantes en Uruguay.

PALABRAS CLAVE: abortos, ovinos, toxoplasmosis, campilobacteriosis, distocia, diagnóstico, patologías reproductivas, Uruguay.

SUMMARY

Despite the economic and sociocultural importance of sheep farming in Uruguay, sheep stocks have dropped significantly over the past decades. The productive and economic efficiency of sheep production systems is largely determined by the reproductive efficiency, which is generally low in Uruguayan flocks, precluding the increase of sheep stocks. Reproductive efficiency is negatively affected by abortion and perinatal mortality, which may have different etiologies, and are poorly documented in South America. Many diseases that cause abortion in small ruminants (sheep, goats) are caused by zoonotic pathogens, and some of them are emerging diseases caused by bacteria resistant to multiple antibiotics. The aims of this study were to: 1) review the existing information on infectious and protozoal abortion in sheep (and goats) in South America; 2) determine the relative frequency of infectious (bacteria and viruses) and parasitic (Apicomplexan protozoa) causes of abortion through diagnostic investigations for direct detection of abortigenic pathogens in sheep in Uruguay; 3) evaluate the antimicrobial susceptibility in bacteria isolated from cases of bacterial abortion; and 4) estimate the seroprevalence of four pathogens with abortigenic potential in flocks with recent history of abortion. For the first objective, we reviewed the literature on bacterial, protozoal, and viral abortion in sheep (and goats) in South America and analyzed whether the reports were conclusive in demonstrating the causality of abortions by using a pre-established classification criterion (possible, probable or confirmed cause of abortion). Currently, the confirmed causes of abortion in sheep in the region include *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Leptospira* spp., *Listeria ivanovii*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Sarcocystis* spp. *Brucella ovis*, *Brucella melitensis*, *Bacillus licheniformis* and bluetongue virus, are probable causes of abortion in the region since they have been detected in aborted fetuses and/or have been associated with abortions through seroepidemiological studies. There are other agents that are present in the region but have not been associated with abortion (*Listeria monocytogenes*, *Yersinia* spp., pestivirus, among others) which should be considered possible causes of abortion. Regarding the second objective, 100 cases of ovine abortion (fetuses and/or placentas) were analyzed using pathological, molecular, bacteriological, and serological methods. An etiologic diagnosis was achieved in 46 cases, 33 of which had an infectious etiology and 13 were due to dystocia. Infectious causes included *T. gondii* (n=27), *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* (n=5) and *Campylobacter* sp. (not identified at the species

level, n=1). Other abortifacients were detected by molecular (bovine viral diarrhea virus 1i and 2b, *C. jejuni*) and serological (*Leptospira* spp.) methods although they did not meet the criteria to be considered the cause of the abortions. For the third objective, antimicrobial sensitivity was evaluated in two *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* strains that had been isolated from two aborted fetuses from two different flocks in different years (representing the only cases of bacterial abortion identified in the second objective). Both strains were resistant to nalidixic acid and susceptible to the other seven tested antibiotics. Finally, the fourth objective comprised serological testing of sheep from 13 flocks using commercial ELISAs for *T. gondii* (n=364), *C. abortus* (n=364), *C. burnetii* (n=183) and *B. ovis* (n=168) IgG antibodies. The percentage of seropositivity at the flock level was 53.85% (7/13), 16.67% (2/12), 16.67% (2/12), and 0% (0/8) for *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* and *B. ovis*, respectively. The overall true individual seroprevalence for *T. gondii*, *C. abortus* and *C. burnetii* was 19.7% (95%CI 15.5 – 23.8), 1.3% (95%CI 0.12 – 2.42) and -5.42% (95%CI -8,70 – -2,14), respectively. Overall, these findings suggest that toxoplasmosis and campylobacteriosis are important infectious causes of abortion in our study population, while dystocia is a major non-infectious cause of fetal death. In addition, toxoplasmosis' individual and flock seroprevalence was relatively high. Further studies on the epidemiology, economic impact, prevention, and control of reproductive diseases in sheep are needed. Likewise, this study highlights the need to implement surveillance programs for zoonotic diseases of ruminants in Uruguay.

KEYWORDS: abortion, sheep, toxoplasmosis, campylobacteriosis, dystocia, diagnosis, reproductive pathology, Uruguay.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La ovinocultura es una actividad que posee importancia económica y sociocultural en Uruguay (Bonino Morlán, 2004). Actualmente, el stock ovino nacional consta de 6,3 millones de cabezas (MGAP, 2021), distribuyéndose el ~70% de dicha población en seis departamentos: Salto (20,8%), Artigas (14,4%), Paysandú (11,8%), Tacuarembó (9%), Durazno (6,7%) y Cerro Largo (6,7%). La población de lanares está distribuida en 21.000 predios aproximadamente, de los cuales 1594 se dedican a la producción ovina de forma exclusiva (PENRO, 2016; MGAP, 2021). Durante el periodo 2020/2021, 3.4 millones de ovejas ingresaron a servicio y se señalaron 2 millones de corderos (INAC, 2021). En dicho período, las exportaciones de carne y lana equivalente base sucia fueron de 48.000 y 26.600 toneladas, respectivamente, lo cual significó el ingreso de USD168 millones (MGAP, 2021). A pesar de contribuir significativamente a la economía nacional, el stock ovino experimentó un descenso sostenido en décadas pasadas (Montossi *et al.*, 2013; Cardellino, 2015), aunque en los últimos diez años se ha mantenido relativamente constante. Si bien la reducción de las existencias ovinas es una tendencia global - asociada principalmente a factores climáticos y económicos-, algunos países como Australia y Nueva Zelanda han compensado estas mermas incrementando la producción individual, especialmente mejorando la eficiencia reproductiva, el rendimiento de la canal y la calidad de sus productos (Morris, 2009; Montossi *et al.*, 2013; Beef and Lamb New Zealand, 2020).

El panorama del rubro ovino en Uruguay se contrapone al de los países anteriormente citados, ya que la reducción del stock trajo aparejada una disminución de la productividad (por ej., tasa de señalada promedio), lo que redundó en una menor capacidad de competencia del rubro (Cardellino, 2015). Esta marcada pérdida de productividad responde a múltiples causas, que incluyen la distribución de las existencias ovinas en zonas marginales, las prácticas de manejo inadecuadas, la nutrición deficitaria y los problemas sanitarios (Cardellino, 2015). Estas deficiencias se ven claramente reflejadas en los magros indicadores reproductivos y productivos, como la tasa de señalada ($TSC = \text{corderos señalados} / \text{ovejas ofrecidas al servicio} * 100$) y el porcentaje de destete ($\% \text{ destete} = \text{corderos destetados} / \text{ovejas ofrecidas al servicio} * 100$). Dichos indicadores constituyen los principales parámetros globales de los sistemas de producción, y además se hayan condicionados por otras variables, como la fertilidad, prolificidad y supervivencia de los corderos (Azzarini, 1984, 2000, 2004). Históricamente, la tasa de señalada en Uruguay ha sido de 58% (Bonino Morlán, 2004), mientras que el porcentaje de destete ronda el 50-60% (Montossi *et al.*, 2005). A pesar de la introducción de herramientas tecnológicas destinadas a incrementar la eficiencia reproductiva (correcta selección de la época de servicio, adecuado manejo nutricional en el preservicio y parto, control parasitario, entre otros), los indicadores reproductivos actuales distan mucho del potencial reproductivo de la especie. Este pobre desempeño reproductivo determina un menor número de hembras y machos destinados a la reproducción/reposición, menos corderos para faena y una producción de lana

inferior, lo cual agrava las pérdidas económicas y plantea una dificultad creciente de mantener o aumentar el stock nacional.

Las enfermedades reproductivas disminuyen la eficiencia del sistema productivo, y además ocasionan pérdidas económicas debido a la disminución en el número de corderos señalados, la manutención de animales improductivos (por ejemplo, ovejas que no producen un cordero por año), el aumento de la eliminación de hembras vacías o abortadas y los eventuales costos que trae aparejada la reposición externa (Bonino Morlan, 2004). A pesar del significativo impacto económico que estas enfermedades tienen sobre la producción, su magnitud es mayormente desconocida en Uruguay. Una de las causas de este fenómeno, al menos en algunas regiones, es la dificultad de determinar las pérdidas económicas, ya que la mayoría de las explotaciones ovinas se caracterizan por poseer majadas medianas, usualmente manejadas en condiciones extensivas (de Rancourt *et al.*, 2006). Además, se trata de sistemas productivos de bajos insumos, con escasa adopción de tecnología y falta de registros fiables que permitan cuantificar los parámetros reproductivos o económicos (de Rancourt *et al.*, 2006). Por lo tanto, la escasa evidencia disponible está restringida a estimaciones groseras y generalmente enfocadas en una enfermedad en particular. Informes elaborados por los servicios de diagnóstico y universidades estiman que las pérdidas anuales provocadas por el aborto enzoótico ovino (AEO) en el Reino Unido son de £15 millones (Mearns, 2007), mientras que en el sur de Australia, se estima que la toxoplasmosis ocasiona pérdidas cercanas a los USD70 millones anuales (O’Handley, 2017). Adicionalmente, existen escasas evaluaciones económicas sobre el impacto de la toxoplasmosis ovina, realizadas a partir del seguimiento continuo de las majadas. En España, Gutiérrez-Expósito *et al.* (2021) estimaron las pérdidas producidas en dos brotes de abortos en una majada lechera manejada de forma intensiva (1928 ovejas en ordeño y 3000 animales en total) y en otra de carne manejada en condiciones semi-extensivas (700 animales), con tasas de abortos de 12,6% y 33,3%, respectivamente. Las pérdidas económicas totales directas fueron de €5154,5 (€171,8/aborto) en la majada lechera y de €4456 (€63,6/aborto) en la de carne (Gutiérrez-Expósito *et al.*, 2021). Por último, en Uruguay, Freyre *et al.* (1999) estimaron las mermas económicas a través del estudio serológico de 18 majadas pertenecientes a ocho departamentos, totalizando 1613 ovejas. Las pérdidas gestacionales (abortos) debidas a *Toxoplasma gondii* se estimaron entre 1,4-3,9% del total de ovejas estudiadas, lo que se traduciría en sumas entre USD1,4 y 4,7 millones (Freyre *et al.*, 1999).

Las pérdidas reproductivas pueden ocurrir en diferentes momentos del ciclo reproductivo. Por un lado, la mortalidad embrionaria (hasta el día 34 de gestación) puede pasar desapercibida y conducir a repeticiones de celo, y a la concentración de los partos hacia el final de la época de parición (Holler, 2012). Estas pérdidas tempranas pueden comprometer al 15-30% del total de ovocitos ovulados y generalmente están asociadas a causas fisiológicas, nutricionales, genéticas/hereditarias, ambientales y no infecciosas, las cuales suelen ser difíciles de caracterizar (Fernández Abella *et al.*, 2006; Holler, 2012). Algunos agentes infecciosos frecuentemente vinculados a este tipo de mermas son *T. gondii*, virus de la enfermedad de la frontera (BDV, *Pestivirus*) y virus de la lengua azul (BTV, *Orbivirus*) (Davies, 2019). Por otro

lado, las muertes perinatales ocurren alrededor del parto, concentrándose principalmente en los tres primeros días de vida y al igual que las pérdidas embrionarias, pueden desencadenarse tanto por factores no-infecciosos (distocia, síndrome de estrés-inanición-hipotermia, traumatismos, depredación, defectos congénitos, deficiencias nutricionales, etc.) como infecciosos/parasitarios (*T. gondii*, *Chlamydia abortus*, *Listeria* spp., *Campylobacter* spp., etc.) (Dennis, 1974; Haughey, 1991; Davies, 2019). Diversos estudios indican que la mortalidad neonatal en ovinos de Uruguay es de 15-30% (Azzarini *et al.*, 1975; Fernández Abella, 1985, 1995), lo cual se condice con los valores observados en otros países (Dennis, 1974; Haughey, 1991). Por último, el aborto se define como la expulsión del feto antes de que alcance su desarrollo gestacional completo y, por lo tanto, incapaz de vivir de forma independiente (Holler, 2012). Las mermas provocadas por abortos, si bien suelen ser inferiores a las ocasionadas por la mortalidad embrionaria o perinatal/neonatal, pueden alcanzar cifras considerables, en particular ante la presencia de enfermedades abortivas (Holler, 2012). Algunos estudios señalan que, en condiciones normales, la proporción de hembras ovinas gestantes que padecen aborto no supera el 2% (Menzies, 2011; Schnydrig *et al.*, 2017; Dun, 2019), aunque este valor varía entre los distintos sistemas productivos. Cuando las hembras abortadas superan el 5% o los abortos se suceden en un acotado periodo de tiempo, es probable que un agente infeccioso/parasitario se halle implicado (Menzies, 2011; Davies, 2019). Además de las bacterias, virus y protozoos, los abortos también pueden ser causados por agentes no infecciosos (por ejemplo, deficiencias minerales, plantas tóxicas, sobrenutrición, entre otros) (Givens & Marley, 2008; Menzies, 2011; Borel *et al.*, 2014; Davies, 2019); sin embargo, las enfermedades infecciosas/parasitarias son consideradas entre las causas más frecuentes (Carson *et al.*, 2018; Dun, 2019).

La frecuencia de los agentes infecciosos y/o parasitarios ha sido estudiada principalmente en los países con una fuerte tradición en la producción ovina, tales como Australia (Paulsen & Moule, 1953; Plant *et al.*, 1972; Clune *et al.*, 2021), Nueva Zelanda (West, 2002), Gran Bretaña (Carson *et al.*, 2018), Holanda (Van Den Brom *et al.*, 2012; Van Engelen *et al.*, 2014), Dinamarca (Agerholm *et al.*, 2006), Suiza (Chanton Greutmann *et al.*, 2002; Schnydrig *et al.*, 2017), Hungría (Szeredi *et al.*, 2006), Alemania (Meixner *et al.*, 2020), Canadá (Hazlett *et al.*, 2013) y EE. UU. (Kirkbride, 1993). La información sobre la frecuencia de las diferentes causas de abortos en ovinos en distintos países se resume en la tabla 1. En la misma se observa que la importancia relativa de cada agente varía según el país o región; sin embargo, en líneas generales *T. gondii*, *C. abortus* y *Campylobacter* spp. suelen estar entre las principales causas de abortos en ovinos (Kirkbride, 1993; Buxton & Henderson, 1999; Van Engelen *et al.*, 2014).

Los estudios realizados sobre abortos en ovinos de Uruguay son muy escasos, y por esta razón, solo unos pocos patógenos han sido identificados. *T. gondii* es el abortivo mejor caracterizado en Uruguay, ya que ha sido detectado mediante serología (Freyre *et al.*, 1983, 1999; Suzuki *et al.*, 2011) y aislado a partir de placentas y tejidos fetales provenientes de brotes espontáneos de abortos (Freyre *et al.*, 1987, 1994). Además, existen estudios serológicos que evidencian la circulación de *Chlamydia* spp. (Freyre *et al.*, 1997), *Leptospira interrogans*

serogrupo Pomona (Bonino Morlán & Cavestany, 2005) y *Neospora caninum* (Suzuki *et al.*, 2011) en las majadas uruguayas. Por último, más recientemente se han identificado casos de abortos ocasionados por *C. fetus* subesp. *fetus* (Giannitti *et al.*, 2018), por una especie de *Campylobacter* no confirmada, pero que sería distinta de *C. fetus* y *C. jejuni* (Aráoz *et al.*, 2018), y por *N. caninum* (Pieruccioni *et al.*, 2022).

Hasta la fecha existe evidencia directa de unos pocos patógenos, mientras que la presencia de otros ha sido evidenciada únicamente mediante métodos indirectos (serología). Por lo tanto, la información disponible está limitada a reportes de casos puntuales o relevamientos serológicos realizados sobre escasos números de animales, lo cual impide conocer la prevalencia real de estos agentes. En este contexto, surge la necesidad de profundizar en esta temática a fin de lograr identificar las causas de abortos en las majadas ovinas de Uruguay, como un primer paso para establecer futuras medidas de control y/o prevención.

Por último, la emergencia de bacterias resistentes a múltiples antibióticos constituye una de las principales problemáticas en la medicina humana y veterinaria, lo cual resulta aún más preocupante si consideramos el limitado número de nuevos fármacos en desarrollo (Magiorakos *et al.*, 2012). Muchas de las bacterias involucradas en abortos en ovinos poseen potencial zoonótico, como *Leptospira* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Listeria* spp., *Yersinia* spp., *Francisella tularensis*, entre otras (Agerholm *et al.*, 2006; O'Toole *et al.*, 2008; Menzies, 2011). Trabajos realizados en diversas especies animales han reportado el surgimiento de aislados multirresistentes de algunos de estos géneros bacterianos, tales como *S. Brandenburg* (Wright *et al.*, 1998), *S. Montevideo* (Kim *et al.*, 2012), *Y. enterocolitica* (Jamali *et al.*, 2015), entre otros. En EE.UU., un clon de *C. jejuni* resistente a las tetraciclinas se expandió por numerosos estados en tan solo una década, convirtiéndose en una de las principales causas de abortos en ovinos de ese país (Sahin *et al.*, 2008). Por lo tanto, el monitoreo de los agentes bacterianos con potencial abortigénico constituye un aporte valioso tanto para el sector ovino como para la salud pública.

Tabla 1: Resumen de las causas de abortos en ovinos en diversos países y sus frecuencias.

	País							
	Australia (Plant <i>et al.</i> , 1972) ^a		EE.UU. (Kirkbride, 1993)		Suiza (Chanton- Greutmann <i>et al.</i> , 2002)		Hungría (Szeredi <i>et al.</i> , 2006)	
Período	1963-1970		1980-1989		1996-1998		1998-2005	
Total de casos	357		1784		86		246	
% diagnosticados	76,2		44		75		51,2	
% infecciosos	50		28,6		51		50,4	
% protozoos	24,6		10,7		19		0,8	
Causas (%)	<i>Campylobacter</i>	32	<i>Toxoplasma</i>	27	<i>Chlamydia</i>	53,2	<i>Chlamydia</i>	89,7
	<i>Toxoplasma</i>	24,6	<i>Campylobacter</i>	26,2	<i>Toxoplasma</i>	25,8	<i>Coxiella</i>	3,9
	Distocia	21,3	<i>Chlamydia</i>	12,5	Otras bacterias	16,1	<i>Staphylococcus</i>	1,6
	<i>Listeria</i>	18	<i>Trueperella</i>	6,4	Malformaciones	3,2	<i>Toxoplasma</i>	1,6
	Otros	2,6	<i>Salmonella</i>	5	<i>Coxiella</i>	1,6	<i>Campylobacter</i>	0,8
	Malformaciones	1,5	<i>Pasteurella</i>	4,8			<i>Leptospira</i>	0,8
			<i>E. coli</i>	4,3			<i>Pseudomonas</i>	0,8
			BDV	3,6			<i>Streptococcus</i>	0,8
			<i>Bacillus</i>	1,7				
			Otros	8,4				

BDV: virus de la enfermedad de la frontera

^a Sólo se consideraron los fetos abortados, excluyendo las muertes neonatales (postnatales).

Tabla 1: Resumen de las causas de abortos en ovinos en diversos países y sus frecuencias (continuación)

	País							
	Dinamarca (Agerholm <i>et al.</i> , 2006)		España (Fernández <i>et al.</i> , 2012)		Holanda (Van den Brom <i>et al.</i> , 2012)		Canadá (Hazlett <i>et al.</i> , 2013)	
Período	2003-2004		2004-2010		2006-2011		2009-2011	
Total de casos	24		271		282		167	
% diagnosticados	66,7		61		47,5		56,3	
% infecciosos	93,8		68,9		76,9		67	
% protozoos	6,3		23,5		21,6		33	
Causas (%)	<i>Yersinia</i>	31,2	<i>Chlamydia</i>	39	<i>Chlamydia</i>	26,1	<i>Toxoplasma</i>	33
	<i>Fusobacterium</i>	25	<i>Toxoplasma</i>	31,1	<i>Campylobacter</i>	24,6	<i>Campylobacter</i>	22,3
	<i>E. coli</i>	18,7	<i>Salmonella</i>	12,2	<i>Toxoplasma</i>	21,6	<i>Chlamydia</i>	20,2
	<i>Listeria</i>	12,5	BDV	8,5	<i>Listeria</i>	12,7	<i>Coxiella</i>	12,8
	<i>Campylobacter</i>	6,3	<i>Coxiella</i>	3,7	<i>Yersinia</i>	5,2	Otros	11,7
	<i>Toxoplasma</i>	6,3	<i>Listeria</i>	2,4	Otras bacterias	4,5		
			Otros	2,4	<i>Coxiella</i>	3,7		
			<i>Campylobacter</i>	0,6	No-infecciosos	1,6		

Tabla 1: Resumen de las causas de abortos en ovinos en diversos países y sus frecuencias (continuación)

	País							
	Holanda (van Engelen <i>et al.</i> , 2014)		Alemania (Meixner <i>et al.</i> , 2020)		Australia (Clune <i>et al.</i> , 2021)		Argentina (Della Rosa, 2021)	
Período	2012-2013		2003-2018		2000-2018		2018-2019	
Total de casos	57		200		529		27	
% diagnosticados	68,4		61,5		56,7		55,6	
% infecciosos	66,7		87,8		72		33,3	
% protozoos	20,5		12,2		9,3		53,3	
Causas (%)	<i>Campylobacter</i>	28,2	<i>Chlamydia</i>	64,1	<i>Campylobacter</i>	32,3	Protozoos	53,3
	<i>Toxoplasma</i>	20,5	Otras bacterias	9,9	<i>Listeria</i>	25,7	<i>Leptospira</i>	20
	<i>Chlamydia</i>	18	<i>Toxoplasma</i>	6,9	<i>Toxoplasma</i>	9,3	Distocia	13,3
	Malformaciones	12,8	<i>Coxiella</i>	6,1	Otros infecciosos	14	<i>Listeria</i>	6,7
	<i>E. coli</i>	7,7	<i>Neospora</i>	5,3	No-infecciosos	18,7	<i>Campylobacter</i>	6,7
	<i>Yersinia</i>	5,1	<i>Campylobacter</i>	3,8				
	<i>Listeria</i>	5,1	<i>Listeria</i>	1,5				
	<i>Arcanobacterium</i>	2,6	Viral ^a	1,5				
			<i>Salmonella</i>	0,8				

^a Infección por el virus de Schmallenberg.

2. CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA

Los indicadores reproductivos registrados en las majadas ovinas de Uruguay evidencian que el potencial biológico de la especie aún no ha sido alcanzado (Montossi *et al.*, 2005). Esto probablemente esté asociado a factores nutricionales, sanitarios y de manejo (Bonino Morlán, 2004). Si bien la incorporación de paquetes tecnológicos ha permitido mejorar los índices productivos/reproductivos, es evidente que existen causas que impiden que los ovinos expresen todo su potencial; los agentes infecciosos y protozoarios abortivos constituirían parte de ellas, aunque la identificación de dichos patógenos, así como su frecuencia e impacto son desconocidos en Uruguay.

Uruguay tiene una fuerte tradición en la producción ovina; sin embargo, a diferencia de otros países con condiciones productivas y climáticas similares, la información local disponible sobre las enfermedades reproductivas infecciosas y parasitarias es muy escasa. Probablemente, esto se deba a múltiples motivos, tales como la dificultad de hallar los fetos abortados en condiciones extensivas, el accionar de animales depredadores y/o carroñeros, el avanzado grado de autólisis que suelen presentar los fetos y/o placentas remitidos a laboratorios para análisis, la dificultad en la detección de los agentes etiológicos, la dificultad de acceso a los servicios de diagnóstico veterinarios existentes, la carencia de técnicas diagnósticas adecuadas, los elevados costos analíticos, y la limitada disponibilidad de recursos humanos con formación en la temática, entre otros. Por lo tanto, mediante un grupo de trabajo interinstitucional [Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL), Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA), Facultad de Ciencias (FCIEN), Institut Pasteur de Montevideo y CENUR Litoral Norte (UdelaR Salto)] e interdisciplinario se abordó el diagnóstico laboratorial de las pérdidas reproductivas en majadas ovinas. Para ello, este proyecto estuvo vinculado con otro cuyo objetivo fue cuantificar las pérdidas de forma objetiva mediante un seguimiento longitudinal con ecografías reproductivas de majadas experimentales y comerciales. A medida que se registraron pérdidas gestacionales, se remitieron las muestras correspondientes (fetos, placentas y sueros) al laboratorio a fin de realizar un diagnóstico causal. Adicionalmente, y ante la posible dificultad de recuperar los fetos, placentas y sueros en estas majadas, se admitieron muestras provenientes de majadas comerciales que experimentaron abortos espontáneos, con el objetivo de incrementar el número de casos analizados. De esta forma, la información generada constituiría la base para la futura aplicación de medidas de control y/o prevención, adaptadas a los sistemas de producción locales.

3. HIPÓTESIS

Existen causas infecciosas y protozoarias de abortos en ovinos de Uruguay que aún no han sido identificadas mediante métodos directos (diagnóstico de abortos) o indirectos (serología), incluyendo agentes bacterianos resistentes a antibióticos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Revisar y compilar la información sobre abortos infecciosos en ovinos (y caprinos) de Sudamérica, identificar causas de aborto en majadas ovinas de Uruguay y sus frecuencias relativas en el periodo 2015-2021, determinar la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias causales de abortos y estimar la seroprevalencia a cuatro patógenos con potencial abortivo en majadas con antecedentes recientes de aborto.

4.2. Objetivos Específicos

1-Revisar y compilar la información existente sobre abortos de etiología infecciosa/protozoaria en ovinos (y caprinos) de Sudamérica categorizando la causalidad en posible, probable o confirmada siguiendo un criterio preestablecido (Capítulo I).

2-Determinar la frecuencia relativa de causas de abortos en fetos y placentas de ovejas abortadas (serie de casos) mediante diagnóstico laboratorial a través de técnicas de anatomía patológica (necropsia, histología, inmunohistoquímica), bacteriológicas, y moleculares para la detección directa de patógenos abortivos (Capítulo II).

3-Determinar la susceptibilidad antimicrobiana en las bacterias causales de abortos identificadas en casos del objetivo específico 2 (Capítulo II).

4- Estimar la frecuencia de seropositividad a nivel de majadas y la seroprevalencia real a cuatro patógenos con potencial abortivo en ovejas/borregas de majadas con antecedentes recientes de aborto (Capítulo III).

5. ESTRATEGIA DE LA INVESTIGACIÓN

La presente tesis está dividida en tres capítulos que abordan los cuatro objetivos específicos detallados previamente. Se expresa a continuación la estrategia de investigación para cada capítulo.

Capítulo I: Revisión de causas bacterianas, protozoarias y virales de abortos en ovinos y caprinos de Sudamérica

Para llevar a cabo el primer objetivo específico se recopiló información sobre las causas infecciosas/parasitarias de abortos en ovinos y caprinos de Sudamérica. La búsqueda incluyó 7 bases de datos (Google Scholar, SciELO, Latindex, ScienceDirect, MEDLINE, WorldWideScience y BASE) de donde se obtuvo material bibliográfico de distintos tipos (artículos científicos, resúmenes de congresos, tesis de grado, maestría y doctorado, libros, sitios web, boletines e informes de organizaciones vinculadas a la sanidad animal). En total, se incluyeron 198 referencias bibliográficas, de las cuales 143 proveían información sobre las causas de pérdidas reproductivas en pequeños rumiantes de Sudamérica; las 55 referencias restantes fueron incluidas a fin de enriquecer la discusión independientemente de su región de origen. Adicionalmente, se evaluó y discutió si los hallazgos descritos en la literatura fueron concluyentes en demostrar la causalidad de los abortos utilizando un criterio de clasificación establecido *a priori* (causa posible, probable, o confirmada), y se compiló información sobre las técnicas de diagnóstico recomendadas por la OIE para confirmar la etiología de los abortos en pequeños rumiantes.

Los resultados de esta revisión fueron publicados en la revista *Small Ruminant Research*, con la siguiente autoría y título:

Dorsch M.A., Cantón G.J., Driemeier D., Anderson M.L., Moeller R.B., Giannitti F. 2021. Bacterial, protozoal and viral abortions in sheep and goats in South America: A review. *Small Ruminant Research* 205: 106547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2021.106547>

Capítulo II: Investigación diagnóstica de 100 casos de abortos en ovinos en Uruguay (2015-2021) y evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias abortigénicas

Para el segundo objetivo específico se estableció un grupo conformado por investigadores de diversas instituciones a través de un proyecto financiado por el Fondo Clemente Estable (FCE) de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), titulado “Cuantificación de pérdidas embrionarias y fetales en majadas de Uruguay y diagnóstico de agentes infecciosos involucrados” (código FCE_3_2018_1_148540). Este proyecto permitió la financiación de la recolección y análisis en aproximadamente 50 casos recibidos en 2019 y parte de 2020. La financiación de este proyecto fue complementada en partes equivalentes por un proyecto financiado por el INIA, titulado “Investigación diagnóstica de enfermedades de animales de producción en Uruguay: fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y control de las enfermedades del ganado” (código

PL_27 N-23398), que permitió financiar análisis de aproximadamente 50 abortos recibidos en 2015-2018, 2021, y parte de 2020. El mencionado equipo intervino en el diagnóstico de los fetos y/o placentas recuperados de ovejas/borregas abortadas. Dichos especímenes fueron remitidos en su mayoría a la Plataforma de Investigación en Salud Animal (PSA) de INIA La Estanzuela y, en una menor proporción a DILAVE Paysandú, para el estudio de serie de casos. Se realizó la necropsia y recolección de muestras de tejidos y fluidos corporales para los análisis histológicos/inmunohistoquímicos, bacteriológicos (cultivos bacterianos), moleculares (PCR para detección de protozoarios, virus y bacterias) y serológicos. De esta forma, se intentó la detección y/o aislamiento de los agentes infecciosos y parasitarios asociados con abortos en ovinos, como *Campylobacter* spp., *C. abortus*, *Salmonella enterica*, *C. burnetii*, *Brucella* spp., *Leptospira* spp., *Listeria* spp., *T. gondii*, *N. caninum* y pestivirus (BDV, BVDV). Los resultados del estudio patológico y los análisis bacteriológicos y moleculares fueron interpretados individualmente en cada caso para lograr establecer una asociación entre las lesiones fetales/placentarias y los agentes detectados, permitiendo obtener un diagnóstico patológico y etiológico del aborto cuando fuera posible. Los análisis serológicos en las muestras fetales fueron realizados para detección de anticuerpos totales contra *Leptospira* spp. por la técnica de MAT, a través de la cual se evaluó la exposición fetal a este agente, pero no como criterio de causalidad de los abortos.

El tercer objetivo consistió en la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias causales de abortos aisladas de tejidos fetales y/o placenta. De esta forma, se propuso llevar a cabo un monitoreo de la resistencia antibiótica en los aislamientos bacterianos realizados en el contexto de este proyecto.

Los resultados correspondientes al segundo y tercer objetivos específicos fueron publicados en dos revistas científicas revisadas por pares, con las siguientes autorías y títulos:

Dorsch M.A., Francia M.E., Tana L., González F., Cabrera A., Calleros L., Sanguinetti M., Barcellos M., Zarantonelli L., Ciuffo C., Maya L., Castells M., Mirazo S., Silveira C.S., Rabaza A., Caffarena R.D., Doncel Díaz B., Aráoz V., Matto C., Armendano J., Salada S., Fraga M., Fierro S., Giannitti F. 2022. Diagnostic investigation of 100 cases of abortion in sheep in Uruguay: 2015-2021. *Frontiers in Veterinary Science* 9: 904786. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>

Dorsch M.A., Casaux M.L., Calleros L., Aráoz V., Caffarena R.D., Monesiglio C., Barcellos M., Silveira C.S., Perdomo Y., Bancho G., Uzal F.A., Fraga M., Giannitti F. 2022. *Revista Argentina de Microbiología* 54(1): 25 – 30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.005>

Capítulo III: Estudio serológico de patógenos con potencial abortivo en majadas ovinas de Uruguay

Con respecto al cuarto objetivo específico, se utilizaron sueros de ovejas o borregas de majadas experimentales y comerciales que hubieran presentado abortos. Las muestras se

obtuvieron a partir de las ovejas/borregas abortadas, y cuando fue posible, también de aquellas compañeras de majada que parieron normalmente. De esta forma, se estimó la seroprevalencia de cuatro patógenos con potencial abortigénico en 13 majadas ovinas. Las muestras de suero fueron procesadas mediante kits de ELISA comerciales para la detección de anticuerpos IgG contra *C. abortus*, *T. gondii*, *C. burnetii* y *B. ovis*.

6. CAPÍTULO 1: REVISIÓN DE CAUSAS BACTERIANAS, PROTOZOARIAS Y VIRALES DE ABORTOS EN OVINOS Y CAPRINOS DE SUDAMÉRICA

Small Ruminant Research 2021; 205:106547

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2021.106547>

Principales aportes de este trabajo:

- Se revisó la literatura sobre los agentes abortivos bacterianos, protozoarios y virales en ovinos y caprinos de Sudamérica.
- Las causas de abortos fueron clasificadas como confirmadas, probables o posibles usando un criterio preestablecido.
- Se listaron y discutieron las lesiones fetoplacentarias típicas y las pruebas de laboratorio recomendadas por la OIE para cada patógeno.
- Se identificaron y listaron los patógenos abortivos de pequeños rumiantes que no se han reportado en Sudamérica.

RESUMEN

Las enfermedades bacterianas, protozoarias y virales son las principales causas de aborto en ovinos y caprinos. Estos agentes causan importantes pérdidas económicas, y muchos de ellos representan una preocupación para la salud pública (patógenos zoonóticos) y/o el comercio internacional de ganado, como ocurre con aquellos que causan enfermedades de declaración obligatoria a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). En Sudamérica, la información sobre su ocurrencia, prevalencia e impacto económico es escasa. En este trabajo, revisamos la bibliografía disponible sobre abortos bacterianos, protozoarios y virales identificados mediante pruebas de laboratorio en ovinos y caprinos en Sudamérica y analizamos si las investigaciones diagnósticas son concluyentes para demostrar la causalidad del aborto. También recopilamos información sobre los métodos de diagnóstico recomendados por la OIE para el diagnóstico de laboratorio de estos agentes abortivos y sobre las principales lesiones fetoplacentarias inducidas por ellos. En esta región se han confirmado como enfermedades abortivas en pequeños rumiantes la campilobacteriosis (*Campylobacter fetus* subesp. *fetus* y *Campylobacter jejuni*), la leptospirosis, la listeriosis (*Listeria ivanovii*), la clamidiosis (*Chlamydia abortus*), la toxoplasmosis, la neosporosis y la sarcocistosis. *Brucella ovis*, *Brucella melitensis*, *Chlamydia pecorum*, *Coxiella*

burnetii, *Bacillus licheniformis* y el virus de la lengua azul, son probables causas de aborto en la región ya que se han detectado en fetos abortados y/o se han asociado a abortos mediante estudios seroepidemiológicos. *Listeria monocytogenes*, *Histophilus ovis*, *Actinobacillus seminis*, *Trueperella pyogenes*, *Yersinia* spp., *Trypanosoma vivax*, herpesvirus caprino 1 y pestivirus también infectan a los pequeños rumiantes en la región, por lo que podrían ser considerados como posibles causas de aborto, aunque no se han asociado al aborto en Sudamérica (es decir, no se han detectado en fetos abortados ni se han asociado al aborto mediante estudios seroepidemiológicos). Otros agentes como *Flexispira rappini*, *Francisella tularensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, el virus de la fiebre del Valle del Rift, el virus de la enfermedad de Wesselbron y los bunyavirus, conocidos por ser abortivos en ovejas y cabras en otras regiones del mundo, no han sido documentados en Sudamérica. Si bien algunos de estos agentes podrían ser exóticos en este subcontinente, otros podrían no haber sido diagnosticados teniendo en cuenta las limitaciones de los sistemas de vigilancia de enfermedades animales, que dificultan la eventual detección de enfermedades emergentes, reemergentes y transmisibles en Sudamérica.

Palabras clave: abortos, investigación diagnóstica, caprinos, enfermedades infecciosas, patología, protozoos, ovinos, Sudamérica.

6.1. INTRODUCCIÓN

Los ovinos y los caprinos fueron introducidos en Sudamérica por los exploradores españoles durante el siglo XVI. Actualmente, la ganadería ovina y caprina es una actividad económica y culturalmente importante en Sudamérica. Esta región alberga aproximadamente 65 millones de ovejas y 22 millones de cabras, que representan el 5% y el 2% de la población mundial, respectivamente (FAO, 2018).

La cría de pequeños rumiantes suele considerarse una actividad agropecuaria secundaria, y se utiliza como medio de subsistencia en muchas pequeñas explotaciones familiares (Aréchiga *et al.*, 2008). Debido a su gran adaptabilidad a entornos hostiles, las ovejas y las cabras suelen criarse en zonas marginales, inadecuadas para actividades agropecuarias más rentables. La cría se lleva a cabo en diversos sistemas de explotación, que incluyen condiciones extensivas, intensivas, nómadas y/o trashumantes (Zygoyiannis, 2006; Aréchiga *et al.*, 2008; Smith & Sherman, 2009).

En América del Sur, los niveles de producción de pequeños rumiantes son generalmente bajos debido a múltiples factores, incluyendo problemas nutricionales, sanitarios y reproductivos, entre otros (Alexandre & Mondonnet, 2005; Morris, 2009; FAO, 2018). Las fallas reproductivas, incluidos los abortos, influyen directamente en el número de corderos/cabritos destetados, en el porcentaje de descartes y en la reposición (Bonino Morlan, 2004), causando importantes pérdidas económicas al disminuir la productividad general de las majadas (Edmondson *et al.*, 2012). Las ovejas y las cabras suelen tener una mayor incidencia de abortos que los bovinos, tal es así que tasas de aborto de hasta un 5% suelen considerarse normales (Edmondson *et al.*, 2012). Se han

identificado causas de aborto bacterianas, parasitarias (protozoos), virales, nutricionales, genéticas, metabólicas y tóxicas (Borel *et al.*, 2014). Entre ellas, las enfermedades bacterianas, virales y protozoarias son las causas de aborto más frecuentemente reconocidas en ovinos y caprinos en todo el mundo (Kirkbride, 1993; Moeller, 2001).

La importancia de estudiar la causalidad del aborto en los pequeños rumiantes se basa en seis razones principales: 1- muchos patógenos bacterianos, virales y protozoarios abortigénicos son zoonóticos, 2- algunos de ellos causan enfermedades de declaración obligatoria a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) ya que implican peligros específicos para el comercio internacional de ganado o productos animales (OIE, 2020), 3- tienen un impacto negativo en el medio ambiente al reducir la productividad animal que se traduce en un aumento de las emisiones de gases de efecto invernadero por unidad de producto ganadero (Hristov *et al.*, 2013; Özkan *et al.*, 2022), 4- afectan la economía de los productores agropecuarios de subsistencia en zonas desfavorecidas contribuyendo a la pobreza y la inseguridad alimentaria, 5- la reciente aparición de bacterias causales de abortos resistentes a los antibióticos (Sahin *et al.*, 2008), y 6- las pérdidas reproductivas pueden ser un indicador negativo de bienestar animal.

A pesar de estas razones, las causas bacterianas, protozoarias y virales de abortos en pequeños rumiantes no han sido estudiadas sistemáticamente en la mayoría de los países sudamericanos (Menzies, 2011). Mientras que algunos de estos patógenos han sido reconocidos desde hace tiempo por múltiples pruebas de diagnóstico, otros han sido identificados sólo a través de métodos indirectos (serología). Muchos de ellos no han sido investigados en Sudamérica o son considerados exóticos. Las publicaciones regionales sobre este tema son escasas y a menudo de difícil acceso. Las revisiones disponibles se centran en una sola enfermedad en un país (Poester *et al.*, 2002; Samartino, 2002; Rovani Scolari *et al.*, 2011; da Silva *et al.*, 2013) o región (Jones & Dávila, 2001; Lager, 2004; Legisa *et al.*, 2014; Martins & Lilenbaum, 2014; Petrakovsky *et al.*, 2014; Lobato *et al.*, 2015; Rossetti *et al.*, 2017), pero actualmente no se dispone de revisiones exhaustivas sobre una variedad de agentes abortivos bacterianos, protozoarios y virales.

El diagnóstico etiológico del aborto en los rumiantes suele ser desafiante debido a la dificultad de adquirir muestras de calidad en condiciones de campo extensivas, el escaso registro de los eventos sanitarios en las explotaciones, la falta de acceso a laboratorios especializados en salud animal con pruebas diagnósticas validadas y el limitado conocimiento de las manifestaciones clínicas y patológicas causadas por los abortos. En este trabajo se revisa la literatura disponible sobre las causas bacterianas, protozoarias y virales de abortos identificadas en ovinos y caprinos en Sudamérica mediante diagnóstico de laboratorio. Se discute si las investigaciones diagnósticas presentadas en la literatura revisada son concluyentes para demostrar la causalidad del aborto, así como sus diagnósticos diferenciales. Por último, recopilamos información sobre los métodos de diagnóstico recomendados por la OIE para evaluar las causas de aborto en pequeños rumiantes, así como sobre las lesiones fetoplacentarias más destacadas para cada agente y el periodo gestacional de los abortos inducidos por estos agentes.

6.2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando múltiples bases de datos (Google Scholar, SciELO, Latindex, ScienceDirect, MEDLINE, WorldWideScience y BASE). Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de las siguientes palabras: oveja, cabra, ovino, caprino, nombres de todos los países sudamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela), nombres latinos actuales o anteriores de las causas bacterianas, protozoarias y virales de aborto (es decir, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia abortus*, *Chlamydophila abortus*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, virus de la lengua azul, Orbivirus, etc.), nombres de las enfermedades (es decir, toxoplasmosis, clamidiosis, aborto enzoótico ovino, brucelosis, coxielosis, fiebre Q, enfermedad de la lengua azul, etc.) y el término aborto. No hubo restricciones en cuanto al tipo de estudio, el año de publicación (última búsqueda realizada en septiembre de 2022) o el idioma (español, portugués, inglés y francés). Se consideraron igualmente los artículos científicos, los resúmenes de congresos, las tesis de grado, maestría y doctorado y los boletines/revistas de todos los países de América del Sur. Publicaciones revisadas por pares (112 documentos), resúmenes de congresos (20 documentos), tesis de grado (tres documentos), de maestría (un documento) y de doctorado (dos documentos) de todos los países de Sudamérica fueron incluidas. Adicionalmente, se incluyeron un libro (Robles & Olaechea, 2001) y tres publicaciones de fuentes fidedignas, pero no revisadas por pares, entre las cuales se encuentran dos boletines oficiales de las autoridades nacionales en sanidad animal de Chile (Saldías *et al.*, 2014) y Perú (Valderrama *et al.*, 2015), y un reporte de evaluación de los servicios veterinarios de Uruguay emitido por la OIE (Hutter *et al.*, 2014). Con el fin de enriquecer la discusión e independientemente del origen geográfico, se consultaron otros 44 artículos científicos revisados por pares, un resumen revisado por pares presentado en un congreso, ocho libros y dos sitios web, los cuales comprenden las estadísticas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAOSTAT) (FAO, 2018) y la lista de las enfermedades, infecciones e infestaciones de la OIE vigentes en el 2020 (OIE, 2020).

A partir de la información recopilada, clasificamos deliberadamente las enfermedades/agentes identificados en Sudamérica en una de las tres categorías siguientes 1- *confirmada*, 2- *probable*, o 3- *posible causa de aborto*. La categoría 1- *causa confirmada de aborto* incluyó agentes abortivos que fueron detectados en la placenta y/o muestras fetales de ovejas/cabras abortadas, junto con la identificación de lesiones macroscópicas y/o histológicas compatibles y la exclusión de otros agentes que causan lesiones similares. La categoría 2, *causa probable de aborto*, incluía: a- agentes abortivos identificados en la placenta y/o muestras fetales de ovejas/cabras abortadas sin lesiones compatibles, o con lesiones compatibles para la que no se descartaron otros agentes que pueden ocasionar hallazgos similares (diagnósticos diferenciales); y b- agentes investigados mediante estudios seroepidemiológicos para los que se encontró una asociación estadística entre aborto y seropositividad. En la categoría 3 (*posible causa de aborto*), se incluyeron agentes que, aunque son conocidos por su potencial abortigénico y están presentes

en ovejas y/o cabras en Sudamérica -como se ha demostrado a través de métodos de laboratorio directos o indirectos-, no han sido identificados en casos de aborto en ovinos/caprinos de la región. A fin de ilustrar más claramente la objetividad del criterio de clasificación propuesto, decidimos transformar esta clasificación cualitativa en una escala numérica utilizando el sistema de puntajes descrito en la tabla 2. De esta forma, los agentes abortivos que sumaron 7 u 8 puntos fueron considerados como *causas confirmadas de aborto*, los que sumaron entre 2 y 6 puntos, como *causas probables de aborto*, y los que sumaron 1 punto, como *causas posibles de aborto*.

Tabla 2: Sistema de puntuación utilizado para la clasificación de los agentes abortivos como causa confirmada, probable o posible.

	A- El agente abortivo se detectó en la placenta y/o tejidos fetales de ovinos/caprinos abortados en Sudamérica (si= 2 puntos, no= 0 puntos)	B- La detección fetoplacentaria estuvo asociada a la identificación de lesiones macroscópicas/ microscópicas compatibles con las causadas por el patógeno (si= 2 puntos, no= 0 puntos)	C- Otros agentes abortivos que ocasionan lesiones similares fueron descartados (si= 2 puntos, no= 0 puntos)	D- Estudio seroepidemiológico con asociación estadística entre el aborto y la seropositividad (si= 1 punto, no= 0 puntos)	E- Agente con potencial abortigénico presente en la región (métodos laboratoriales directos o indirectos), pero no necesariamente identificado en casos de aborto en la región (si= 1 punto, no= 0 puntos)	Puntaje total
Causa confirmada de aborto	<u>2</u> 2	<u>2</u> 2	<u>2</u> 2	<u>1</u> 0	<u>1</u> 1	<u>8</u> 7
Causa probable de aborto	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>6</u>
	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>5</u>
	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>4</u>
	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Causa posible de aborto	0	0	0	0	1	1

6.3. PATÓGENOS ABORTIVOS EN SUDAMÉRICA

Los abortos bacterianos, protozoarios y virales identificados en ovinos y/o caprinos en Sudamérica y su categorización como causas confirmadas, probables o posibles de aborto, según la definición anterior y lo expresado en la tabla 2, se resumen en la tabla 3. En esta tabla, los patógenos detectados en una sola especie animal en un país determinado, se consideraron como posible causa de aborto para la otra especie en el mismo país. Las muestras y los métodos de diagnóstico recomendados por la OIE para evaluar las causas de aborto en los pequeños rumiantes, así como las lesiones fetoplacentarias más destacadas y el período de gestación de los abortos inducidos por estos agentes se muestran en la tabla 4.

Tabla 3: Agentes abortivos infecciosos y parasitarios identificados en ovinos y caprinos en Sudamérica, clasificados como causas confirmadas, probables o posibles de abortos.

Agente	Ovinos		Caprinos	
	Evidencia de infección o exposición	Nivel de causalidad en el aborto	Evidencia de infección o exposición	Nivel de causalidad en el aborto
BACTERIAS				
<i>Brucella ovis</i>	Si	Probable	-	-
<i>Brucella melitensis</i>	Si	Probable	Si	Posible
<i>Campylobacter fetus</i> subesp. <i>fetus</i>	Si	Confirmado	No	Posible
<i>Campylobacter jejuni</i>	Si	Confirmada	No	Posible
<i>Chlamydia abortus</i>	Si	Posible	Si	Confirmado
<i>Chlamydia pecorum</i>	No	Posible	Si	Probable
<i>Coxiella burnetii</i>	Si	Posible	Si	Probable
<i>Leptospira</i> spp.	Si	Confirmada	Si	Probable
<i>Listeria monocytogenes</i>	Si ^a	Posible	Si ^a	Posible
<i>Listeria ivanovii</i>	Si	Confirmado	No	Posible
<i>Actinobacillus seminis</i>	Si ^a	Posible	No	Posible
<i>Histophilus ovis</i>	Si ^a	Posible	No	Posible
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Si ^a	Posible	No	Posible
<i>Trueperella pyogenes</i>	Si ^a	Posible	No	Posible
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Si ^a	Posible	No	Posible

<i>Bacillus licheniformis</i>	No	Posible	Si	Probable
PROTOZOOS				
<i>Toxoplasma gondii</i>	Si	Confirmado	Si	Confirmado
<i>Neospora caninum</i>	Si	Confirmado	Si	Confirmado
<i>Sarcocystis</i> spp.	Si	Confirmado	Si	Posible
<i>Trypanosoma vivax</i>	Si	Posible	Si	Posible
VIRUS				
Virus de la lengua azul	Si	Probable	Si	Posible
Virus de la enfermedad de la frontera	Si	Posible	No	Posible
Herpesvirus caprino 1	NA	NA	Si	Posible

^aIndica presencia del agente asociado a manifestaciones clínicas diferentes de abortos (orquitis, epididimitis, encefalitis, etc.).
NA: no aplica.

6.3.1. Bacterias

6.3.1.1. *Brucella ovis*

Brucella ovis se transmite por vía venérea y causa epididimitis/orquitis con reducción de la fertilidad, abortos ocasionales y mortalidad perinatal (Moeller, 2012). En Sudamérica, *B. ovis* se aisló por primera vez en carneros afectados en la década de 1960 en Argentina (Cedro *et al.*, 1963). Años más tarde, se diagnosticó brucelosis en Rio Grande do Sul, Brasil (Blobel *et al.*, 1972), donde se cultivaron nueve aislados de lo que los autores denominaron bacterias similares a *Brucella* (morfológica y bioquímicamente consistentes con *B. ovis*) a partir del epidídimo o del semen de 9 de 25 carneros con epididimitis. Un décimo aislamiento se cultivó a partir del contenido abomasal de 1 de 17 corderos nacidos muertos. Los mismos autores utilizaron seis de estos aislados (incluyendo el correspondiente al mortinato) para reproducir experimentalmente la epididimitis en seis carneros (Blobel *et al.*, 1972).

A pesar de la amplia distribución de *B. ovis* en las majadas ovinas sudamericanas (Corbel, 1997), no hallamos ninguna publicación que describiera abortos con lesiones fetales y/o placentarias y la identificación simultánea de este agente. Esta observación se condice con la opinión de un experto en brucelosis ovina del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Argentina (Robles C., comunicación personal 2020). Dado que la enfermedad afecta con mayor frecuencia a los carneros que a las ovejas, la mayoría de los estudios serológicos se han centrado en los primeros, y sólo unos pocos estudios serológicos intentaron asociar la seropositividad con problemas reproductivos en las ovejas (Pinheiro Junior, 2008; Rizzo *et al.*,

2014; Alves *et al.*, 2017). En São Paulo (Brasil), se informó de una seroprevalencia del 1,7% utilizando la prueba de fijación del complemento (PFC) en 294 ovejas de 28 majadas con antecedentes de trastornos reproductivos. De los cinco ovinos seropositivos, cuatro eran ovejas, tres de las cuales tenían antecedentes de aborto y una con historial de repetición de celo. El otro animal seropositivo era un carnero asintomático. No se encontró asociación entre la seropositividad y los trastornos reproductivos (Rizzo *et al.*, 2014). En el mismo estudio, los cultivos bacterianos selectivos para *Brucella* spp. en 16 fetos abortados, una placenta, 13 muestras de descargas uterinas y seis hisopados vaginales de ovejas abortadas fueron negativos para *B. ovis* (Rizzo *et al.*, 2014). En Pernambuco, Brasil, se analizaron los sueros de 119 ovejas de 12 majadas mediante inmunodifusión en gel de agar (IDGA), revelando una seroprevalencia del 5,88% (Alves *et al.*, 2017). La seropositividad se asoció significativamente con la ocurrencia de abortos, ya que cinco ovejas seropositivas y 28 seronegativas tenían un historial de abortos, mientras que las restantes 84 ovejas seronegativas y dos seropositivas habían parido normalmente (Alves *et al.*, 2017).

Dado que la mayoría de los estudios serológicos se centraron principalmente en los carneros, la seroprevalencia de la brucelosis en las ovejas es en gran medida desconocida. Robles *et al.* (2014) muestrearon 208 ovejas y 147 carneros de 28 predios ubicados en la provincia de Río Negro, Argentina. La seroprevalencia determinada por ELISA fue de 4,81% y 9,52% en ovejas y carneros, respectivamente. No se intentó asociar los abortos con el status serológico (Robles *et al.*, 2014). Un extenso estudio de 15 años en la Patagonia argentina que incluyó 181.495 muestras de suero de carneros de 758 majadas encontró una seroprevalencia del 5,8% y del 66,2% a nivel individual y predial, respectivamente (Robles *et al.*, 2012). Esto indica que el agente está extendido en la región, independientemente de la documentación de los abortos. Del resto de países de Sudamérica, hay evidencias de seropositividad a *B. ovis* en carneros de majadas en Chile (Arévalo Hernández, 2004) y Perú (Véliz & Pizarro, 1997; Quispe *et al.*, 2002).

La característica patológica de los abortos causados por *B. ovis* es la placentitis supurativa con necrosis cotiledonaria e intercotiledonaria, con presencia de pequeños cocobacilos gramnegativos intratrofoblásticos (Moeller, 2012). Además, los fetos abortados pueden presentar bronconeumonía, esplenomegalia y peritonitis o pleuritis fibrinosa (Moeller, 2012). El diagnóstico etiológico se confirma mediante el aislamiento bacteriano a partir de la placenta o de muestras fetales en agar sangre o, preferentemente, en medio de Thayer-Martin (OIE, 2018) o en agar Skirrow (Paolicchi *et al.*, 1991). Además, se puede realizar la detección de anticuerpos específicos anti-*B. ovis* en suero materno mediante ELISA, PFC o IDGA (OIE, 2018). La detección del ADN o antígeno bacteriano puede lograrse en los tejidos fetales o en la placenta mediante PCR e inmunohistoquímica (IHQ), respectivamente (Moeller, 2012).

A partir de los criterios que establecimos, *B. ovis* fue clasificada como causa probable de aborto en ovejas en Brasil. En este país, el agente fue aislado de un cordero nacido muerto no sometido a examen patológico, y asociado estadísticamente con el aborto en un estudio

seroepidemiológico. En Argentina, Chile y Perú, *B. ovis* debe considerarse como una posible causa de aborto, ya que los estudios serológicos indican exposición a dicho agente.

Tabla 4: Muestras, periodo gestacional del aborto, lesiones fetoplacentarias características y métodos de diagnóstico recomendados para la identificación de agentes abortogénicos infecciosos y protozoarios en pequeños rumiantes.

Agentes	Periodo gestacional del aborto	Muestras	Lesiones fetales y placentarias características	Métodos de diagnóstico	Métodos recomendados por la OIE ^a
BACTERIAS					
<i>Brucella ovis</i> y <i>B. melitensis</i>	Gestación tardía	Suero materno, fluidos fetales	Macro: engrosamiento inter-cotiledonario con fibrina	Cultivo bacteriano (placenta, contenido abomasal o pulmón) en agar sangre (<i>Bm</i>) y agar Thayer–Martin (<i>Bo</i>)	Si ^{b,c}
		Tejidos frescos, descargas uterinas/vaginales	Histología: placentitis necrotizante y bronconeumonía	Detección de anticuerpos por ELISA, PFC, IDGA o PRB dependiendo de la especie de <i>Brucella</i> spp.	
		Placenta y tejidos fetales fijados			
<i>Campylobacter fetus</i> subesp. <i>fetus</i> y <i>C. jejuni</i>	Gestación tardía	Tejidos frescos, descargas uterinas/vaginales	Macro: cotiledones amarillos y friables (placentitis). Lesiones circulares multifocales en el hígado (hepatitis)	Cultivo bacteriano (descargas uterinas/vaginales, placenta, hígado, pulmón o contenido abomasal) en agar Skirrow	Si ^{d,e}
		Placenta y tejidos fetales fijados	Histología: hepatitis necrosupurativa multifocal	PCR IFD en improntas de placenta y tejidos fetales (hígado, pulmón) o fluidos (contenido abomasal)	
<i>Chlamydia abortus</i>	Gestación temprana y tardía	Tejidos frescos, descargas uterinas/vaginales	Macro: placentitis con cotiledones rojo-oscuros	PCR Detección de anticuerpos por ELISA	Si ^f
		Placenta y tejidos fetales fijados	Histología: placentitis necrotizante con vasculitis, hepatitis y neumonía	IHQ	
		Suero materno			
<i>Coxiella burnetii</i>	Gestación tardía	Tejidos frescos, descargas uterinas/vaginales	Macro: placentitis con exudado amarronado	PCR Detección de anticuerpos por ELISA o IFI	Si ^g
		Placenta y tejidos fetales fijados	Histología: placentitis necrosupurativa con bacterias intratrofoblásticas	IHQ	
		Suero materno			
<i>Leptospira</i> spp.	Gestación tardía	Suero materno, fluidos fetales	Macro: ictericia, fluidos sanguinolentos en las cavidades fetales	PCR	Si ^h

		Tejidos frescos		Seroconversión e identificación serológica por MAT o ELISA	
		Tejidos fetales fijados	Histología: nefritis intersticial	Cultivo bacteriano en medio EMJH	
				Identificación mediante tinción argéntica, IHQ en tejidos fetales o IFD en improntas de tejido fresco (riñón, hígado, pulmón, placenta)	
<i>Listeria monocytogenes</i> y <i>L. ivanovii</i>	Gestación tardía	Placenta y tejidos fetales fijados	Macro: placentitis supurativa. Múltiples focos amarillentos en el hígado (hepatitis)	Cultivo bacteriano (placenta, hígado, pulmón o contenido abomasal) en caldo de enriquecimiento para <i>Listeria</i>	Si ⁱ
		Tejidos frescos, descargas uterinas/vaginales	Histología: hepatitis necrosupurativa multifocal		
Otras bacterias	Gestación media y tardía	Tejidos frescos	Macro: placentitis	Cultivo bacteriano (tejidos frescos, contenido abomasal)	No
		Placenta y tejidos fetales fijados	Histología: placentitis neutrofílica e inflamación neutrofílica en múltiples tejidos fetales		

PROTOZOOS

<i>Toxoplasma gondii</i>	Gestación temprana y media	Suero materno, fluidos fetales	Macro: cotiledones enrojecidos	PCR	Si ⁱ
		Tejidos frescos	Histología: encefalitis no supurativa y necrotizante.	Detección de anticuerpos por ELISA o IFI	
		Placenta y tejidos fetales fijados	Placentitis		
<i>Neospora caninum</i>	Gestación media y tardía	Suero materno, fluidos fetales	Sin lesiones macroscópicas	PCR	No
		Tejidos frescos	Histología: encefalitis necrotizante y placentitis	Detección de anticuerpos por ELISA o IFI	
		Placenta y tejidos fetales fijados			
<i>Sarcocystis</i> spp.	Gestación temprana y tardía	Tejidos frescos	Macro: focos necróticos blancos en la placenta	PCR	No
		Placenta y tejidos fetales fijados	Histología: encefalitis necrotizante multifocal. Placentitis	IHQ	

<i>Trypanosoma vivax</i>	Gestación tardía	Tejidos frescos Placenta y tejidos fetales fijados Frotis sanguíneos	Macro: ascitis, hidrotórax y edema subcutáneo Histología: encefalitis no supurativa y miocarditis	PCR Visualización directa en frotis de sangre teñidos con Giemsa	Si ^k
VIRUS					
Virus de lengua azul (<i>Orbivirus</i>)	Muerte embrionaria. Abortos tempranos	Suero materno, fluidos fetales Tejidos frescos Placenta y tejidos fetales fijados	Macro: hidranencefalia, porencefalia, hipoplasia cerebelar Histología: necrosis cerebrocortical, meningitis	RT-PCR Detección de anticuerpos por ELISA o SNV Aislamiento viral	Si ^l
Virus de la enfermedad de la frontera (<i>Pestivirus</i>)	Muerte embrionaria. Abortos medios y tardíos	Suero materno, fluidos fetales Tejidos frescos Placenta y tejidos fetales fijados	Macro: hipoplasia cerebelar, hidrocefalia Histología: desmielinización encefálica y espinal	RT-PCR IHQ Detección de anticuerpos por ELISA o SNV Aislamiento viral	Si ^m
Herpesvirus caprino 1	Gestación tardía	Suero materno, fluidos fetales Tejidos frescos Tejidos fetales fijados	Macro: múltiples focos blancos en el hígado, pulmones, riñones Histología: focos necróticos con inclusiones intranucleares en el hígado, pulmones, riñones	PCR IHQ Detección de anticuerpos por ELISA o SNV Aislamiento viral	No

Bm: *Brucella melitensis*; **Bo:** *Brucella ovis*; **ELISA:** enzoinmunoanálisis de adsorción; **EMJH:** medio Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris; **IDGA:** prueba de inmunodifusión en gel agar; **IFD:** inmunofluorescencia directa; **IHQ:** inmunohistoquímica; **IFI:** inmunofluorescencia indirecta; **MAT:** prueba de la microaglutinación; **OIE:** Organización Mundial de Sanidad Animal; **PFC:** prueba de fijación del complemento; **PRB:** prueba de rosa de Bengala; **RT-PCR:** PCR transcriptasa reversa; **SNV:** prueba de seroneutralización viral.

^a<https://www.oie.int/en/standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

^bhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.07.07_OVINE_EPID.pdf

^chttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.04_BRUCELLOSIS.pdf

^dhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.04_BGC.pdf

^ehttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.09.03_CAMPYLO.pdf

^fhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.07.05_ENZ_ABOR.pdf

^ghttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.16_Q_FEVER.pdf

^hhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.12_LEPTO.pdf

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.09.06_LISTERIA_MONO.pdf

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.09.09_TOXO.pdf

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.16_TRYPANOSOMOSIS.pdf

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.03_BLUETONGUE.pdf

https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.07.01_BORDER_DIS.pdf

6.3.1.2. *Brucella melitensis*

Brucella melitensis infecta a caprinos, ovinos y humanos (Blasco & Molina-Flores, 2011). Este agente provoca abortos en la gestación tardía con más frecuencia en las cabras que en las ovejas. La brucelosis caprina ha sido controlada en la mayoría de los países desarrollados, pero sigue siendo endémica en muchos países en desarrollo (Blasco & Molina-Flores, 2011; Rossetti *et al.*, 2017). Russo *et al.* (2016) estudiaron la prevalencia de *B. melitensis* en caprinos y ovinos de Formosa, Argentina. Un total de 25.401 sueros caprinos y 2453 sueros ovinos fueron analizados para detectar anticuerpos contra *Brucella* spp. (cepas lisas) mediante la prueba del antígeno bufferado (BPA) y la PFC, revelando seroprevalencias del 12,6% y 1,4% en caprinos y ovinos, respectivamente. *Brucella melitensis* se detectó mediante cultivo bacteriano y PCR en muestras de leche en 5 de 15 cabras de tres majadas diferentes con antecedentes recientes de abortos (Russo *et al.*, 2016).

La seroprevalencia de *B. melitensis* ha sido estimada en algunos estudios en caprinos en Perú (Garro *et al.*, 2005; Taboada *et al.*, 2005; Rojas *et al.*, 2006; Toledo *et al.*, 2007; Valderrama *et al.*, 2015) y Ecuador (Poulsen *et al.*, 2014), y en caprinos y ovinos en Venezuela (Arias & Cárdenas, 2007; Javitt *et al.*, 2009; Valeris-Chacín *et al.*, 2012). En ninguno de estos estudios se determinó la asociación entre los resultados serológicos y el aborto. Las majadas caprinas de la Patagonia argentina, Colombia, Chile, Uruguay y Brasil se consideran libres de brucelosis caprina (Poester *et al.*, 2002; Tique *et al.*, 2010; Rossetti *et al.*, 2017).

Se notificó un caso de aborto ovino causado por *B. melitensis* en un establecimiento argentino donde coexistían cabras y ovejas (Gaido *et al.*, 2015). Un feto ovino abortado a los 4 meses y medio de gestación presentaba poliserositis fibrinosa y hepatoesplenomegalia visibles macroscópicamente, las cuales son lesiones compatibles con brucelosis. Histológicamente, se describieron neumonía intersticial mononuclear, esplenitis perivascular y placentitis difusa (Gaido *et al.*, 2015). A pesar de la hepatomegalia identificada a nivel macroscópico, no se describieron lesiones histológicas en el hígado, aunque no se proporcionó una lista completa de los tejidos examinados. Los autores reportaron el hallazgo de neumonía intersticial mononuclear; sin embargo, lo esperable en la mayoría de las enfermedades bacterianas abortigénicas -incluyendo brucelosis- hubiese sido bronconeumonía con infiltrados de neutrófilos y macrófagos, y formación de células gigantes multinucleadas en el caso de brucelosis (Kirkbride, 1993; Moeller, 2012; Poester *et al.*, 2013). Adicionalmente, se omitió la información sobre los tipos predominantes de células inflamatorias que infiltraban el bazo y la placenta, la aparición de necrosis en los tejidos

afectados, además de si se observaron cocobacilos intratrofoblásticos y/o extracelulares intralesionales en la placenta o los tejidos fetales. Se aisló *B. melitensis* y se detectó mediante PCR en el pulmón, el hígado y el abomaso del feto abortado. Se descartó la presencia de *B. ovis* mediante PCR. La aglutinación con sueros monoespecíficos identificó el aislado como *B. melitensis* biovar 1 (Gaido *et al.*, 2015), que es el biovar predominante en Sudamérica (Samartino, 2002). Se procesaron secciones de placenta, bazo, hígado y pulmón por IHQ utilizando un antisuero comercial contra *Brucella abortus* como anticuerpo primario. Se observó inmunoreactividad positiva en la placenta y el pulmón, lo que se interpretó como una reacción cruzada con *B. melitensis* (Gaido *et al.*, 2015). En este caso, la presencia de *B. abortus* no se investigó por PCR. La evaluación serológica de todas las cabras adultas del rebaño (n = 168) y de algunas ovejas (n = 6, incluida la oveja abortada) mediante BPA como prueba tamiz y PFC como prueba de confirmación reveló seroprevalencias del 69% y del 50% en los caprinos y ovinos, respectivamente, siendo la oveja abortada seropositiva (Gaido *et al.*, 2015). Otras causas de placentitis y aborto, incluyendo *T. gondii*, *Campylobacter* spp., *Chlamydia* spp. y *C. burnetii* parecen no haber sido investigadas en este caso.

Las lesiones y los procedimientos de diagnóstico de *B. melitensis* son similares a los descritos para *B. ovis* en la sección anterior. Aunque las técnicas serológicas disponibles [BPA, PFC, prueba de la rosa de Bengala (PRB), etc.] se desarrollaron originalmente para la detección de anticuerpos anti-*B. abortus* en el ganado vacuno, su uso se recomienda también para los pequeños rumiantes (Blasco & Molina-Flores, 2011; OIE, 2018).

Basándonos en nuestro criterio de clasificación, *B. melitensis* es una causa probable de aborto en ovinos y una causa posible de aborto en caprinos en Argentina, y una causa posible de aborto en Ecuador, Perú y Venezuela donde hay evidencia serológica de exposición.

6.3.1.3. *Campylobacter* spp.

Campylobacter fetus subesp. *fetus* (*Cff*) y *C. jejuni* constituyen las principales causas de aborto en ovinos y caprinos en Estados Unidos (Kirkbride, 1993; Moeller, 2001). En Sudamérica, las pérdidas reproductivas debidas a *Campylobacter* spp. han sido raramente reportadas. Fiorentino *et al.* (2017) describieron un brote de abortos en 7 de 205 ovejas Pampinta de La Pampa, Argentina. Se tomaron muestras de fetos gemelos y tres placentas para investigación diagnóstica. Se aisló *Cff* en cultivo puro y/o se identificó por PCR de ambos fetos y dos placentas. El examen histopatológico reveló bronconeumonía y pericarditis supurativa compatibles con campilobacteriosis en ambos fetos.

Se reportó un aborto esporádico causado por *Cff* en una de 62 ovejas Finnish en Uruguay (Giannitti *et al.*, 2018; Dorsch *et al.*, 2022). El feto no pudo ser recuperado, pero la placenta de la oveja abortada presentó placentitis fibrinosupurativa severa con vasculitis neutrofílica y necrotizante y trombosis en las arteriolas coriónicas, hallazgos típicos de campilobacteriosis.

Campylobacter fetus se aisló e identificó a nivel de especie y subespecie mediante PCR multiplex y qPCR (Dorsch *et al.*, 2022), y secuenciación del genoma completo (Costa *et al.*, 2020). Se descartaron otras causas de placentitis, como *T. gondii*, *Chlamydia* spp. y *C. burnetii*, mediante IHQ (Dorsch *et al.*, 2022). En Brasil, se detectó el ADN de *Cff* por PCR en un feto ovino abortado a los 105 días de gestación y en un neonato ovino de dos propiedades diferentes en el estado de Rio Grande do Sul. En este caso, no se identificaron lesiones histológicas, no se aisló el agente en los cultivos microaeróbicos en ninguno de los dos casos y no se descartaron otras causas frecuentes de aborto y mortalidad neonatal, como *T. gondii* y *Chlamydia* spp. (Gressler *et al.*, 2012). En este contexto, la causalidad del aborto o la mortalidad neonatal es cuestionable, ya que la confirmación del diagnóstico etiológico no debería basarse únicamente en la detección molecular.

La importancia de *C. jejuni* como abortivo en otras regiones del mundo parece ser mayor en caprinos que en ovinos (Smith & Sherman, 2009). Sin embargo, no hay informes de abortos causados por *C. jejuni* en cabras en Sudamérica. En ovinos, se reportó un caso de aborto en un feto de 85 días de gestación de una majada de la provincia de Buenos Aires (Argentina). El examen histológico reveló placentitis necrotizante y supurativa severa, neumonía intersticial no supurativa difusa, enteritis no supurativa y epicarditis no supurativa. En el cultivo de la placenta en agar Skirrow se observó el desarrollo de colonias morfológicamente compatibles con *Campylobacter* spp., las cuales luego fueron identificadas mediante pruebas bioquímicas y tinción de Gram. Por último, la IFD para *C. fetus* resultó negativa (Della Rosa, 2021). En Rio Grande do Sul (Brasil), esta bacteria fue aislada en cultivo puro e identificada por PCR a partir del contenido abomasal de un feto ovino abortado, lo que es altamente sugestivo de causalidad. En la necropsia no se reportaron lesiones y no se proporcionaron resultados del examen histopatológico de los tejidos fetales (Vargas *et al.*, 2005). En São Paulo (Brasil), *C. jejuni* se aisló de las heces de 7 de 274 ovejas de cinco majadas con historia de trastornos reproductivos, incluyendo el nacimiento de corderos débiles, muerte neonatal y retención de placentas (Rizzo *et al.*, 2015). Hasta la fecha, solo hemos encontrado un reporte que describe lesiones fetales y placentarias en fetos ovinos abortados infectados por *C. jejuni* en Sudamérica. Sin embargo, considerando que el agente circula en las majadas ovinas de la región, es probable que los abortos por *C. jejuni* estén siendo subdiagnosticados.

En Uruguay, *Campylobacter* sp. fue detectado mediante PCR en un feto ovino abortado procedente de una majada de traspatio de 23 animales (Aráoz *et al.*, 2018). En la necropsia, el feto presentaba poliserositis fibrinosa acompañadas de hidroperitoneo moderado, hidrotórax e hidropericardio. El examen histológico reveló hepatitis necrotizante y neutrofílica aleatoria multifocal, neumonía (alveolitis) neutrofílica multifocal y enteritis neutrofílica erosiva/necrotizante segmental moderada, todo lo cual es altamente sugestivo de una infección fetal bacteriana. Se detectó ADN de *Campylobacter* sp. mediante PCR en el contenido abomasal e hígado fetal. Se secuenció un fragmento de 734 pb del gen 16S ARNr amplificado a partir del contenido abomasal para identificar la especie, revelando una identidad del 99-100% con *C. jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter insulaenigrae* o *Campylobacter hepaticus*. Aunque el

Campylobacter que infectaba a este feto no pudo ser identificado inequívocamente a nivel de especie, el análisis de la secuencia de ADN descartó a *C. fetus* (Aráoz *et al.*, 2018). Posteriormente, una prueba de qPCR para detección de *C. jejuni* fue negativa en este mismo caso (ver capítulo 2 de esta tesis).

Campylobacter spp. se transmite a través de la ingestión de alimentos contaminados con heces, descargas vaginales o tejidos fetales (Menzies, 2011). El aborto suele producirse al final de la gestación y puede afectar hasta al 25% de la majada (Moeller, 2001; Menzies, 2011). Con frecuencia se observa placentitis cotiledonaria, hepatitis necrotizante multifocal y bronconeumonía supurativa (Moeller, 2001). El diagnóstico puede confirmarse mediante el cultivo bacteriano, aunque debido a su fastidioso crecimiento, en los laboratorios de diagnóstico se suelen utilizar otros métodos de detección como la PCR o la inmunofluorescencia directa (IFD).

De acuerdo con los criterios de clasificación propuestos, *Cff* es una causa confirmada de abortos en ovejas pero no en cabras en Argentina y Uruguay, y una causa probable en Brasil, mientras que *C. jejuni* debe considerarse una causa confirmada de abortos en Argentina y probable en Brasil y Uruguay.

6.3.1.4. *Chlamydia* spp.

Chlamydia abortus (antes *Chlamydophila abortus* y *Chlamydia psittaci* serotipo 1) es un agente zoonótico que se transmite por vía oral o aerógena (Rodolakis *et al.*, 1998). Aunque *C. abortus* causa abortos en la última etapa de la gestación, también se han descrito pérdidas tempranas y el nacimiento de corderos débiles (Rodolakis & Laroucau, 2015).

Se han detectado anticuerpos contra *C. abortus* mediante estudios serológicos en majadas ovinas y caprinas con antecedentes de abortos en Argentina (Fiorentino *et al.*, 2015), Brasil (Rossi *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2012; Farias *et al.*, 2013), Chile (Moreira *et al.*, 2017), Colombia (Perry *et al.*, 1980a) y Perú (Sánchez *et al.*, 2018). En uno de estos estudios, los antecedentes de abortos en la majada fueron considerados como un factor de riesgo para la seropositividad en cabras (Santos *et al.*, 2012). Estos autores analizaron mediante PFC 975 muestras de suero de 110 majadas de cabras en el estado de Paraíba, Brasil, y encontraron una seroprevalencia del 9,3% y del 50% a nivel individual y de majada, respectivamente. La frecuencia de cabras con anticuerpos contra *C. abortus* fue significativamente mayor en las majadas con antecedentes de abortos. No se encontró asociación entre los resultados serológicos y los antecedentes de infertilidad o mortinatos (Santos *et al.*, 2012). De los otros seis estudios, cuatro no hallaron una asociación entre las pérdidas reproductivas y la seropositividad (Rossi *et al.*, 2012; Farias *et al.*, 2013; Fiorentino *et al.*, 2015; Sánchez *et al.*, 2018), y los dos restantes no evaluaron si existía dicha asociación (Perry *et al.*, 1980a; Moreira *et al.*, 2017). En una majada de caprinos con abortos en La Rioja (Argentina), se encontró una seroprevalencia del 19,5% por ELISA. Las pruebas de qPCR e IFD fueron negativas para *C. abortus* en los siete fetos abortados examinados y en una placenta, y no se identificaron

lesiones microscópicas en dichos tejidos (Fiorentino *et al.*, 2015). Por lo tanto, la implicancia de *C. abortus* en estos abortos no ha sido esclarecida.

En Chile, Moreira *et al.* (2017) estudiaron la cinética de los anticuerpos anti-*Chlamydia* por PFC en cabras abortadas y no abortadas durante 3 años. Los autores concluyeron que poco después de que se produjeran los abortos, los títulos de anticuerpos alcanzaban 1:256 o 1:1.024, pero luego disminuían durante el año siguiente y eran indetectables al tercer año. No se proporcionó información sobre si había diferencias en la seroprevalencia entre las cohortes de caprinos abortados y no abortados.

Los reportes de abortos por clamidias se limitan a majadas caprinas de Chile y Argentina (Bedotti *et al.*, 2008; Saldías *et al.*, 2014; Di Paolo *et al.*, 2019). En 2012, se registraron dos brotes de abortos asociados a *C. abortus* en diferentes majadas caprinas ubicadas en las regiones Metropolitana y del Biobío en Chile (Saldías *et al.*, 2014). La primera majada presentó una alta seroprevalencia (43,01%, 117/272) determinada por ELISA indirecto y PFC, con títulos de anticuerpos > 1:32. Se tomaron muestras de placenta, pulmón e hígado de dos fetos abortados, uno de cada majada, para realizar el examen histopatológico y pruebas moleculares. Se describieron infiltrados inflamatorios en el estroma placentario y en la pared de los vasos sanguíneos. No se mencionó la presencia de bacterias intracitoplásmicas (inclusiones), que son típicas de la clamidiosis, aunque pueden ser difíciles de encontrar. El ADN de *C. abortus* fue amplificado mediante qPCR en ambos casos, mientras que *C. pecorum* y *C. psittaci* se descartaron mediante qPCR en tejidos de un solo animal. No se proporcionaron los resultados de las pruebas para otros agentes abortivos (Saldías *et al.*, 2014).

En La Pampa, Argentina, se describió un presunto brote de aborto por clamidias en una explotación caprina, donde se identificaron abortos durante la gestación tardía y mortinatos en 30 de 250 cabras criollas (Bedotti *et al.*, 2008). La histología reveló placentitis necrosupurativa con vasculitis necrotizante y focos aislados de encefalitis no supurativa en un número indeterminado de casos. Seis de las 6 hembras abortadas y 5 de las 9 no abortadas fueron seropositivas a *Chlamydia* spp. por ELISA, y las 15 fueron seronegativas a *Brucella* spp. y *T. gondii*. Con estos datos se realizaron análisis estadísticos (prueba exacta de Fisher) y las diferencias en las proporciones de cabras abortadas y no abortadas seropositivas a *Chlamydia* spp. no fueron estadísticamente significativas. Los tejidos fetales o la placenta no se analizaron mediante PCR, IHQ o tinciones especiales para detectar *Chlamydia* spp. ni otros agentes abortivos que pudieran causar lesiones similares. A pesar de describir lesiones placentarias compatibles con clamidiosis, los autores no describieron si se identificaron bacterias intracelulares (inclusiones).

En Mendoza, Argentina, Di Paolo *et al.* (2019) informaron de pérdidas reproductivas en 70 de 400 cabras criollas que abortaron fetos a término o parieron cabritos débiles. Un feto muerto y su placenta fueron sometidos a un examen macroscópico e histopatológico. A nivel macroscópico, la placenta estaba engrosada con un exudado necrótico y fibrinopurulento que era particularmente evidente en las regiones cotiledonarias, mientras que no se observaron lesiones

macroscópicas en el feto. Desde el punto de vista histológico, la placenta presentaba necrosis difusa de las vellosidades y del epitelio intercotiledonario, infiltración de neutrófilos, escasos linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, y mineralización. El trofoblasto estaba expandido por una miríada de inclusiones basófilas de ~1 µm. Los vasos corioalantoideos estaban expandidos por un infiltrado inflamatorio pleocelular y fibrina (vasculitis) y ocluidos por trombos de fibrina. El feto presentaba encefalitis perivascular linfocítica y neutrofílica, y vasculitis, hepatitis necrotizante multifocal con infiltración de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas junto con colangiohepatitis linfoplasmocítica y neumonía intersticial linfoplasmocítica. Se identificó *C. abortus* en la placenta mediante una combinación de tinción de Ziehl-Neelsen y PCR en tiempo real y anidada, y se demostró la presencia de abundante antígeno clamidial intralesional e intratrofoblástico mediante IHQ. *Toxoplasma gondii* y *C. burnetii* se descartaron mediante IHQ, y *C. pecorum* se descartó mediante PCR.

Chlamydia pecorum es un habitante normal del tracto digestivo de los rumiantes, capaz de causar abortos esporádicos en ovinos y caprinos (Walker *et al.*, 2015; Giannitti *et al.*, 2016). En 2010, muestras de placenta, pulmón e hígado de un feto caprino abortado de Atacama, Chile se enviaron al laboratorio de referencia de clamidiosis de la OIE (Instituto Federal de Investigación en Sanidad Animal, Friedrich-Loeffler-Institut, Jena, Alemania), donde se identificó *C. pecorum* mediante qPCR y microarreglos (Saldías *et al.*, 2014). No se proporcionó información sobre el examen anatomopatológico de estos tejidos ni sobre las pruebas adicionales para evaluar otros posibles agentes abortigénicos.

Las lesiones más destacadas de la clamidiosis incluyen placentitis neutrofílica y necrotizante con inclusiones intratrofoblásticas, que representan cuerpos elementales y reticulares de clamidia, y vasculitis. En algunos animales también puede identificarse hepatitis necrotizante multifocal con infiltrados portales mononucleares (Moeller, 2001). Además, se ha reportado enteritis fibrinosupurativa con bacterias intracitoplasmáticas en los enterocitos en fetos caprinos abortados por *C. pecorum* (Giannitti *et al.*, 2016). *Chlamydia* spp. puede visualizarse mediante tinciones especiales (Giménez, Ziehl-Neelsen o Giemsa) en frotis placentarios o secciones histológicas. Además, la IFD y la IHQ pueden ayudar a detectar los antígenos de *Chlamydia* spp. (Rodolakis & Laroucau, 2015). Dado que el aislamiento de las clamidias requiere de cultivos celulares, se recomienda la detección molecular (Rodolakis & Laroucau, 2015). Esto permite una identificación más sencilla, ya que las pruebas inmunológicas pueden presentar reactividad cruzada (Giannitti *et al.*, 2016).

Según nuestros criterios de clasificación, *C. abortus* es un agente abortivo confirmado en caprinos en Argentina, una causa probable de aborto en caprinos en Chile y Brasil, y una posible causa de aborto en ovinos en Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Perú. *Chlamydia pecorum* es una causa probable de aborto caprino en Chile; esta bacteria no ha sido identificada en ovejas o cabras en otros países sudamericanos.

6.3.1.5. *Coxiella burnetii*

Coxiella burnetii es una bacteria intracelular obligada zoonótica con una dosis infectiva extremadamente baja. El aborto tardío, los partos prematuros y los mortinatos suelen ser los únicos signos clínicos de la infección en los rumiantes (Agerholm, 2013).

A pesar de las evidencias de coxielosis en varias especies (incluyendo humanos) de Sudamérica (Perry *et al.*, 1980b; Oropeza *et al.*, 2010; Trezeguet *et al.*, 2010; Troncoso *et al.*, 2014; de Oliveira *et al.*, 2018), no hay reportes que confirmen abortos en ovinos o caprinos en este subcontinente. El aborto y la detección de *C. burnetii* por métodos moleculares y serológicos se informó en caprinos de Alagoas, Brasil (de Oliveira *et al.*, 2018). Se evaluó una majada de 332 cabras, de las cuales 40 (12%) habían abortado. Se identificaron anticuerpos en el 55,1% de las 312 hembras analizadas utilizando un kit comercial de ELISA. De las 27 hembras abortadas analizadas, 15 (55,5%) fueron seropositivas, porcentaje similar a la seroprevalencia global de la majada. El ADN de *C. burnetii* se detectó mediante PCR, seguida de secuenciación, en dos de las 23 muestras de placenta analizadas, pertenecientes a cuatro hembras abortadas y 19 no abortadas. Las dos muestras positivas a la PCR procedían de hembras abortadas y seropositivas. Lamentablemente, ninguna de las 23 placentas fue sometida a un examen histopatológico y no se investigaron otros agentes abortivos. En Cesar, Colombia, se analizaron por PCR 66 muestras de leche de ovejas y 328 hisopados vaginales de cabras de 15 majadas para identificar el ADN de *C. burnetii*. El 6% (4/66) de las muestras de leche y el 0,6% (2/328) de los hisopados vaginales fueron positivos (Contreras *et al.*, 2018). En este estudio no se buscó la asociación con los abortos.

De todos los países de América del Sur, *C. burnetii* se ha confirmado como abortivo en ganado lechero en Argentina (Morrell *et al.*, 2022) y Uruguay, donde se reportaron dos brotes: uno en el departamento de Colonia (Macías-Rioseco *et al.*, 2019) y el otro en el departamento de San José (Macías-Rioseco *et al.*, 2020; Rabaza *et al.*, 2021a). Interesantemente, uno de estos episodios estuvo relacionado con posible infección en trabajadores expuestos a los abortos bovinos (Rabaza *et al.*, 2021b). Uno de estos predios se encuentra a ~3,5 km de una gran explotación ovina y a ~10 km de una pequeña majada lechera caprina (Giannitti F, observación personal). En las zonas rurales, es probable la dispersión aérea de *C. burnetii* desde el ganado. La bacteria puede transportarse hasta 18 km dependiendo de la velocidad del viento, y los mayores riesgos de infección se producen a 5 km de las fuentes (Clark & Soares Magalhães, 2018). Por lo tanto, los casos de aborto en otras especies de rumiantes son probables en éste y tal vez en otros países de América del Sur y probablemente no se identifican o reportan.

Existe evidencia serológica de exposición a *C. burnetii* en ovinos y caprinos de Argentina (Romaña, 1962; Trezeguet *et al.*, 2010), Brasil (de Souza *et al.*, 2018), Chile (Troncoso *et al.*, 2014), Colombia (Perry *et al.*, 1980b), Venezuela (Oropeza *et al.*, 2010) y Uruguay (Bacigalupi *et al.*, 1958). En Uruguay, un estudio serológico en 591 ovejas enviadas a faena (provenientes de 10 de 19 departamentos), reveló una seroprevalencia del 10,3% mediante la prueba de aglutinación

en lámina. Se detectaron individuos seropositivos en los 10 departamentos, lo que indica una amplia distribución geográfica del agente (Bacigalupi *et al.*, 1958).

En el diagnóstico del aborto por coxielosis, la placenta es el principal y, la mayoría de las veces, el único tejido útil desde el punto de vista diagnóstico, ya que presenta inflamación severa, necrosis y abundantes bacterias basófilas intratrofoblásticas (Moeller, 2001; Agerholm, 2013). La detección molecular o la IHQ en la placenta en presencia de lesiones compatibles confirman el diagnóstico etiológico (Moeller, 2001; Agerholm, 2013). En casos de aborto, la serología no es muy útil ya que se pueden encontrar animales seropositivos pero asintomáticos y, por el contrario, los animales infectados de forma aguda pueden abortar antes de que los anticuerpos se eleven a niveles detectables (OIE, 2018).

En base a nuestro esquema de clasificación, *C. burnetii* es una causa probable de abortos en caprinos en Brasil, y una posible causa de aborto en ovinos y caprinos en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Venezuela y Uruguay, donde se ha reportado exposición serológica.

6.3.1.6. *Leptospira* spp.

Aunque la leptospirosis afecta a un amplio espectro de especies, incluyendo animales y seres humanos, los pequeños rumiantes poseen una baja susceptibilidad y no se consideran reservorios importantes (Leon-Vizcaino *et al.*, 1987). A pesar de esto, hay evidencia serológica de exposición a varios serogrupos/serovares de *Leptospira* en ovinos y caprinos en Argentina (Brihuega *et al.*, 1984; Martínez *et al.*, 2013; Martín *et al.*, 2014; Robles *et al.*, 2014), Brasil (Martins *et al.*, 2012a; Higino *et al.*, 2013; Cortizo *et al.*, 2015), Bolivia (Ciceroni *et al.*, 1997), Guyana (Motie & Myers, 1986), Perú (Flores *et al.*, 2009; Bautista *et al.*, 2014), Ecuador (Navarrete, 2019), Colombia (Parra Solano *et al.*, 2016), Venezuela (Valeris-Chacín *et al.*, 2012) y Chile (Zamora *et al.*, 1999). Se dispone de poca información sobre los serovares que afectan el rendimiento reproductivo en ovinos y caprinos en todo el mundo, aunque los serogrupos Hebdomadis, Australis y Pomona fueron identificados como posibles causantes de abortos, mortinatos y muertes neonatales en ovinos en Irlanda del Norte (Ellis *et al.*, 1983).

La única evidencia confirmatoria de abortos por *Leptospira* spp. en ovinos de Sudamérica está dada por 3 fetos abortados (dos de los cuales estaban momificados) de dos majadas de Buenos Aires, Argentina (Della Rosa, 2021). Los hallazgos histopatológicos consistieron en neumonía intersticial no supurativa, hepatitis periportal no supurativa, nefritis intersticial multifocal no supurativa y meningoencefalitis no supurativa. El ADN de *Leptospira* spp. fue detectado por qPCR en los tres fetos, mientras que la IFD para *Leptospira* spp. fue positiva en solo uno de ellos. No se identificó el serogrupo ni la especie de *Leptospira* spp. infectante en ninguno de los fetos (Della Rosa, 2021).

En una majada caprina de tamaño desconocido de Guyana que presentaba abortos, mortinatos y muerte de hembras adultas, cuatro de 112 (3,6%) hembras evaluadas evidenciaron

anticuerpos anti-*Leptospira* mediante la prueba de microaglutinación (MAT); la seroprevalencia en las hembras supervivientes aumentó al 46% (17/31) un año después, con títulos que iban de 1:200 a 1:1.600 contra múltiples serovares (*Icterohaemorrhagiae*, *Pyrogenes*, *Pomona*, *Hardjo* y *Wolffi*) (Motie & Myers, 1986). Aunque esto indica una exposición a múltiples serovares de *Leptospira* con una seroprevalencia creciente a lo largo del tiempo, el papel causal de este agente en los abortos y mortinatos no ha sido determinado.

En Junín, Perú, un estudio de casos y controles intentó asociar los abortos con el estatus serológico de los ovinos (Flores *et al.*, 2009), pero la seroprevalencia evaluada por MAT no difirió significativamente entre los casos (63/220; 28,6%) y los controles (46/220; 20,9%). Se detectaron con frecuencia los serovares *Ballum* e *Icterohaemorrhagiae*. En Espírito Santo, Brasil, Cortizo *et al.* (2015) estudiaron 12 explotaciones ovinas y 12 caprinas y encontraron seroprevalencias de 10,4% (46/442) y del 11,1% (33/296) en ovejas y cabras, respectivamente; *Icterohaemorrhagiae* fue el serovar más frecuente en ambas especies. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la seropositividad y el aborto, ya que las ovejas serorreactivas (riesgo relativo: 1,3) y las cabras (riesgo relativo: 1,9) tenían más probabilidades de pertenecer a majadas con antecedentes de aborto que los animales seronegativos ($p < 0,05$). Hasta donde sabemos, este es el único estudio serológico que provee evidencia indirecta del rol abortigénico de *Leptospira* spp. en ovinos y caprinos sudamericanos, y sugiere que la leptospirosis puede ser una causa de aborto subdiagnosticada en pequeños rumiantes domésticos en la región.

En Río de Janeiro (Brasil), se investigó el rol de la leptospirosis como causa de pérdidas reproductivas en una majada de 125 cabras Saanen libres de brucelosis. De 50 cabras preñadas, se registraron 22 abortos tardíos, seis reabsorciones embrionarias diagnosticadas por ultrasonografía y dos muertes neonatales entre agosto y octubre de 2009 (Martins *et al.*, 2012b). Un número no especificado de fetos necropsiados presentaban ictericia y petequias en el hígado y los riñones, mientras que 15 fetos abortados (62,8%) estaban macerados (Martins *et al.*, 2012b). Se evidenció seropositividad (títulos de MAT $\geq 1:200$) a *Leptospira* spp. en el 48,8% (61/125) de las cabras, principalmente al serovar *Icterohaemorrhagiae* (65,8%), seguido de *Hardjo* y *Bratislava* (17,1% cada uno), con títulos que oscilaban entre 1:200 y $\geq 1:800$. Se recolectó orina de las 50 hembras (48 de las cuales fueron seropositivas) y se procesó para el cultivo de leptospirosis y PCR. Aunque no se obtuvieron aislamientos, 48/50 (96%) hembras resultaron positivas a la PCR, incluyendo 47 animales seropositivos y uno seronegativo. Las 22 hembras abortadas dieron positivo a la PCR en orina. Los autores infirieron que la leptospirosis era la causa de los abortos. Sin embargo, consideramos que la investigación no proporciona pruebas confirmatorias de la causalidad, ya que 1- el porcentaje de seropositividad y los títulos de anticuerpos no se compararon entre las hembras abortadas (casos) y las no abortadas (controles); 2- las muestras de las placentas/fetos abortados no se procesaron para la detección de ADN de *Leptospira* spp. (PCR, qPCR), antígenos (IFD, IHQ), bacterias (cultivo, microscopía de campo oscuro, tinciones especiales) o anticuerpos anti-*Leptospira* (MAT) para investigar la infección o la exposición fetal; 3- los tejidos fetales no fueron examinados histológicamente para evaluar las lesiones microscópicas compatibles con

leptospirosis; y 4- otros agentes abortivos frecuentes en caprinos no fueron investigados en las hembras o fetos.

Leptospira spp. se aisló de una cabra lechera en Río de Janeiro, Brasil (Lilenbaum *et al.*, 2007) que pertenecía a una majada con trastornos reproductivos diferentes al aborto (repetición del estro y bajas tasas de concepción); el aislado se obtuvo de una cabra de 4 años sin signos clínicos y fue presuntamente clasificado como serogrupo Grippotyphosa por MAT. El aislamiento de *Leptospira* spp. a partir de cabras u ovejas abortadas o de sus fetos/placentas nunca ha sido notificado en Sudamérica, mientras que la detección molecular ha sido reportada solo en tres casos (Della Rosa, 2021) por lo que las pruebas directas de infección fetoplacentaria en la literatura revisada son escasas.

Los fetos abortados por *Leptospira* spp. pueden presentar ictericia, petequias en el tejido subcutáneo, fluidos de aspecto sanguinolento en las cavidades corporales, congestión visceral generalizada y hepatomegalia (León-Vizcaíno *et al.*, 1987). Microscópicamente, la nefritis tubulointersticial es el principal hallazgo patológico, y también se puede observar colestasis canalicular, edema del estroma corioalantoideo e infiltración linfocítica (Moeller, 2012). Las espiroquetas pueden observarse en los túbulos renales proximales en secciones histológicas teñidas con Warthin-Starry, y la detección antigénica puede realizarse por IHQ en secciones de tejido, y/o por IFD en improntas de tejidos fetales (riñón, hígado, pulmón, placenta) o frotis de fluidos fetales (contenido abomasal, humor acuoso) (Moeller, 2012; Ellis, 2015; Schlafer & Foster, 2016). El ADN de *Leptospira* spp. puede detectarse con mayor sensibilidad mediante PCR o qPCR; el cultivo bacteriano no se realiza de forma rutinaria en fetos, ya que es muy difícil y demanda mucho tiempo (OIE, 2018).

De acuerdo con nuestros criterios de clasificación, *Leptospira* spp. debe considerarse una causa confirmada de aborto en ovinos en Argentina, una causa probable en ovinos y caprinos en Brasil, y una causa posible en Bolivia, Guyana, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela y Chile.

6.3.1.7. *Listeria* spp.

La listeriosis puede afectar a muchas especies, aunque la mayoría de los casos clínicos ocurren en rumiantes (OIE, 2018). *Listeria monocytogenes* y *Listeria ivanovii* se transmiten por vía oral, atraviesan la placenta tras la bacteriemia y causan abortos generalmente al final de la gestación (Moeller, 2001; Fentahun & Fresebehat, 2012).

Recientemente, se informó de un aborto por *L. ivanovii* en una majada de Santa Fe, Argentina (Della Rosa *et al.*, 2019). Diez de 390 ovejas Santa Inés abortaron fetos a término en un período de un mes. Un feto abortado a los 130 días de gestación presentaba hepatitis necrotizante multifocal, bronconeumonía supurativa, meningitis difusa y focos ocasionales de gliosis en el tronco cerebral y médula espinal. Se describieron colonias bacterianas intralesionales en el hígado, los pulmones y las meninges. *Listeria ivanovii* se aisló en cultivo puro a partir de la placenta, el

cerebro, el hígado, el pulmón y el contenido abomasal. En secciones de pulmón, hígado y meninges se inmunomarcaron múltiples colonias bacterianas por IHQ utilizando un antisuero policlonal comercial contra los serotipos 1 y 4 de *L. monocytogenes*, lo que pone en duda la especificidad del antisuero. Además, se observaron colonias Gram positivas en el hígado, encéfalo y pulmón. Los tejidos fetales fueron negativos para *T. gondii* y *N. caninum* por PCR, y los fluidos fetales fueron negativos para los anticuerpos contra estos protozoos por la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

El diagnóstico etiológico de la listeriosis suele basarse en la identificación bacteriana, ya sea por aislamiento en cultivo puro (Fentahun & Fresebehat, 2012) o por PCR en tejidos fetales o placenta con lesiones típicas. Las lesiones más consistentes en los abortos incluyen placentitis cotiledonaria e intercotiledonaria necrosupurativa, hepatitis necrosupurativa aleatoria multifocal y bronconeumonía supurativa (Moeller, 2001). La visualización de bacilos grampositivos intralesionales en secciones de tejido también contribuye al diagnóstico (Moeller, 2012). Además, la bacteria puede detectarse por IHQ (Moeller, 2012).

Según nuestro criterio de clasificación, *L. ivanovii* es una causa confirmada de aborto en ovinos de Argentina. *Listeria monocytogenes* ha sido identificada como causante de enfermedad neurológica en ovinos y caprinos en Argentina (Olguin Perglione *et al.*, 2018) y Brasil (Rissi *et al.*, 2006, 2010); por lo tanto, debe ser considerada como una posible causa de aborto en pequeños rumiantes en estos países.

6.3.1.8. *Histophilus ovis*, *Actinobacillus seminis* y otras bacterias

Estas bacterias han sido asociadas clásicamente a la epididimitis en carneros y a los abortos esporádicos en ovejas (Moeller, 2012). En Sudamérica se han aislado *Actinobacillus seminis*, *Histophilus ovis*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Trueperella pyogenes* y *Yersinia pseudotuberculosis* a partir de muestras de semen de carneros con epididimitis (Zamora *et al.*, 1977; Robles & Olaechea, 2001). Sin embargo, no hay reportes disponibles sobre abortos causados por estos agentes en pequeños rumiantes de la región.

Muchas otras bacterias pueden causar abortos esporádicos en pequeños rumiantes (Kirkbride, 1993; Moeller, 2001, 2012). Por lo general, los abortos se producen a mediados y finales de la gestación (Moeller, 2012). En Buenos Aires, Argentina, *Bacillus licheniformis* se asoció con un aborto en una cabra lechera Saanen (Fiorentino *et al.*, 2014). Un feto de 60 días presentaba abomasitis no supurativa, enteritis mixta, hepatitis multifocal y pericarditis no supurativa. Se aisló *B. licheniformis* en cultivo puro a partir de muestras de hígado, pulmón y contenido abomasal. Se descartó la presencia de *T. gondii* mediante PCR en tejidos fetales e IFI en suero fetal.

Se aisló *Staphylococcus* spp. de un feto caprino abortado en Uruguay (Preliasco *et al.*, 2013). No se aportó información sobre lesiones macroscópicas o histológicas en el feto o la

placenta, por lo que la implicancia de *Staphylococcus* spp. en el aborto es incierta. Aunque Uruguay ha notificado oficialmente la presencia de *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serovar Abortusovis de acuerdo a un reporte de evaluación de los servicios veterinarios realizada por la OIE (Hutter *et al.*, 2014), no hallamos publicaciones de abortos causados por este agente en ningún país sudamericano en la literatura revisada.

Los hallazgos patológicos varían según la bacteria actuante, aunque la placentitis necrosupurativa y la bronconeumonía supurativa son lesiones inespecíficas frecuentes (Kirkbride, 1993; Moeller, 2012). Las siguientes pautas pueden ser de utilidad en el diagnóstico del aborto esporádico por bacterias misceláneas (Kirkbride, 1993; Moeller, 2012; Borel *et al.*, 2014):

1- La bacteria debe ser aislada en grandes cantidades y/o en cultivo puro en el contenido abomasal fetal, tejidos y/o placenta.

2- El examen patológico debe revelar lesiones histológicas en la placenta o en los tejidos fetales compatibles con una etiología bacteriana, frecuentemente inflamación supurativa o pleocelular con numerosos neutrófilos y macrófagos.

3- Se deben descartar otras causas específicas de abortos.

6.3.2. Protozoos

6.3.2.1. *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis es una de las principales causas de abortos en ovinos y caprinos (Moeller, 2001, 2012). La transmisión es principalmente horizontal a través de la ingestión de forraje o agua contaminada con ooquistes excretados por félicos. La transmisión transplacentaria (vertical) es menos frecuente (Buxton *et al.*, 2007).

La toxoplasmosis ha sido diagnosticada en la mayoría de los países de Sudamérica, sin embargo, son relativamente escasos los reportes clínicos en ovinos o caprinos (Freyre *et al.*, 1987, 1994; Pescador *et al.*, 2007a; Caldeira *et al.*, 2011; de Moraes *et al.*, 2011; Unzaga *et al.*, 2014; Gual *et al.*, 2018). En Uruguay, Freyre *et al.* (1987) aislaron *T. gondii* en una majada de 470 ovejas y 30 borregas de dos dientes, donde se identificaron 10 fetos abortados y 50 corderos muertos. Se remitió una placenta y siete fetos abortados para su examen diagnóstico. En todos los fetos examinados se observó encefalomiелitis multifocal no supurativa y necrotizante con gliosis y ocasionales quistes de protozoos. Asimismo, la placenta presentó inflamación histiocítica y plasmocítica con múltiples focos de necrosis y mineralización. Se aisló *T. gondii* de la placenta. Se detectaron anticuerpos específicos anti-*T. gondii* mediante hemaglutinación indirecta (HI); la seroprevalencia fue significativamente mayor en las ovejas abortadas (~35%) que en las no abortadas (17%), y las ovejas abortadas presentaron títulos de anticuerpos más altos (hasta 1:2048) que las no abortadas (1:256).

En Argentina, Unzaga *et al.* (2014) aislaron *T. gondii* del cerebro de un feto caprino abortado, que fue seronegativo por IFI. Histológicamente, la placenta exhibió necrosis y mineralización, y se descartó la infección por *N. caninum*. El aislado de *T. gondii* se identificó como atípico o no canónico mediante el método de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP). Gual *et al.* (2018) reportaron un brote de toxoplasmosis en una majada de ovejas Texel en un predio de la provincia de Buenos Aires, Argentina. En un grupo de 184 ovejas preñadas, se identificaron 15 abortos y nueve mortinatos. Se diagnosticaron histológicamente miocarditis y epicarditis no supurativas, hepatitis portal y encefalitis necrotizante multifocal con quistes protozoarios en dos fetos momificados. Se detectó *T. gondii* por PCR en ambos fetos y por IHQ en uno de ellos. Se descartaron otras causas de aborto, incluyendo *N. caninum*, y se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la seropositividad y los abortos/mortinatos.

En Pernambuco, Brasil, de Moraes *et al.* (2011) detectaron ADN de *T. gondii* mediante PCR en placentas y tejidos fetales ovinos. Tres fetos abortados y dos corderos nacidos muertos de un total de 35 resultaron positivos por PCR. En los cinco casos positivos, se hallaron placentitis necrotizante y mononuclear con áreas de mineralización, compatibles con toxoplasmosis. Aunque *T. gondii* es la etiología más probable de aborto en estos casos, no se realizó histología fetal y no se descartaron otras causas de aborto, en particular *N. caninum* que puede causar lesiones placentarias similares.

Pescador *et al.* (2007a) diagnosticaron un aborto, cuatro mortinatos y una muerte neonatal en una majada caprina de Rio Grande do Sul, Brasil, basándose en la observación de lesiones microscópicas y en la detección de ADN de *T. gondii* mediante PCR. La IHQ para *T. gondii* sólo fue positiva en uno de los seis casos, aunque todos los ejemplares examinados presentaban lesiones típicas de toxoplasmosis, tales como encefalitis necrotizante multifocal, miocarditis mononuclear, neumonía intersticial no supurativa y hepatitis mononuclear periportal. Se realizó una evaluación serológica de *T. gondii* mediante HI, detectándose títulos de anticuerpos de hasta 1:2048. Se descartaron otras causas de aborto, como *N. caninum* y bacterias.

Caldeira *et al.* (2011) reportaron abortos en una majada de Saanen de Mato Grosso, Brasil. Siete fetos de 110 a 140 días de gestación fueron sometidos a investigación diagnóstica. Todos ellos exhibieron encefalitis y uno presentó neumonía mononuclear. Se detectó ADN de *T. gondii* en los siete fetos mediante PCR. Además, cuatro hembras abortadas presentaban títulos elevados de anticuerpos contra *T. gondii* por IFI, que oscilaban entre 1:1.024 y 1:32.768. Se descartaron otras causas de aborto mediante cultivo bacteriano y PCR para *B. abortus* y *N. caninum*.

Existe evidencia serológica y estadísticamente significativa de abortos en ovinos y caprinos en Brasil (Romanelli *et al.*, 2007; Brandão *et al.*, 2009; Pimentel *et al.*, 2013; Cosendey-KezenLeite *et al.*, 2014; Maia *et al.*, 2021) y Argentina (Gos *et al.*, 2016; Gual *et al.*, 2018). En Paraná, Brasil, 305 ovinos de 9 establecimientos fueron examinados por IFI (Romanelli *et al.*, 2007). Las ovejas que presentaron problemas reproductivos durante el primer y segundo tercio de la gestación tenían más probabilidades de ser seropositivas a *T. gondii* que aquellas que se

encontraban en el último tercio de gestación. Gos *et al.* (2016) encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los abortos y la serorreactividad en caprinos de La Rioja, Argentina, donde aproximadamente el 22,4% (53/237) de las hembras fueron seropositivas por IFI. Las hembras abortadas presentaron títulos de anticuerpos de hasta 1:800, y el 68% de las majadas analizadas tenían animales seropositivos. Otros estudios serológicos realizados en ovinos y caprinos en Brasil (Nunes *et al.*, 2013; Rizzo *et al.*, 2018), y ovinos en Perú (Reif *et al.*, 1989) no encontraron asociaciones entre los trastornos reproductivos y los resultados serológicos. Además, se han detectado anticuerpos séricos anti-*T. gondii* en ovinos en Chile (Gorman *et al.*, 1999), ovinos y caprinos en Colombia (Perry *et al.*, 1979; Álvarez *et al.*, 2017; Martínez-Rodríguez *et al.*, 2020) y caprinos en Venezuela (Nieto & Meléndez, 1998).

El hallazgo de encefalitis multifocal necrotizante y no supurativa en fetos abortados es altamente sugestivo de un aborto por protozoos (Dubey, 2010). Se pueden utilizar IHQ o PCR para la identificación de *T. gondii* (OIE, 2018). Además, se pueden detectar anticuerpos mediante IFI o ELISA en el suero materno y/o en los fluidos fetales (Dubey, 2010), aunque éstos pueden demostrar la exposición, pero no necesariamente prueban la causalidad.

Basándonos en nuestros criterios de clasificación, *T. gondii* es una causa confirmada de abortos en ovinos y caprinos de Argentina, Brasil y Uruguay, y una posible causa de abortos en Chile, Colombia, Perú y Venezuela.

6.3.2.2. *Neospora caninum*

Neospora caninum afecta principalmente al ganado vacuno, mientras que los ovinos y caprinos se ven afectados con menor frecuencia (Dubey, 2003). A diferencia de la toxoplasmosis, la principal vía de transmisión de *N. caninum* es transplacentaria (González-Warleta *et al.*, 2018). El aborto a mediados o finales de la gestación suele ser el único signo clínico en ovejas y cabras adultas (Moeller, 2012). En estas especies, *N. caninum* suele causar abortos/mortinatos esporádicos, aunque en una majada de España se describieron pérdidas considerables que afectaron a grupos de ovejas (González-Warleta *et al.*, 2014).

Se han confirmado abortos por *N. caninum* en caprinos y ovinos de Argentina (Hecker *et al.*, 2019; Campero *et al.*, 2018) y Brasil (Pinto *et al.*, 2012; Costa *et al.*, 2014), y en ovinos de Uruguay (Pieruccioni *et al.*, 2022). Pinto *et al.* (2012) identificaron *N. caninum* en dos fetos ovinos de una majada de 268 ovejas Santa Inés que tuvieron contacto con perros y vacas lecheras en Mato Grosso do Sul, Brasil. Ambos fetos presentaban lesiones microscópicas de miocarditis no supurativa y múltiples focos de infiltración de células mononucleares y gliosis con estructuras protozoarias en el cerebro. El antígeno de *N. caninum* fue identificado por IHQ en el miocardio y cerebro. Los autores también describieron una débil marcación positiva para *T. gondii* e interpretaron que probablemente se trataba de una reacción cruzada dado que se utilizaron anticuerpos policlonales como anticuerpo primario. Lamentablemente, no se realizaron pruebas

moleculares, ultraestructurales o serológicas para identificar con mayor detalle los protozoos infectantes.

Costa *et al.* (2014) evaluaron fetos caprinos de Minas Gerais, Brasil, infectados naturalmente con *N. caninum* con el objetivo de caracterizar la reacción inflamatoria en el tejido cerebral. De ocho fetos analizados abortados a los 90-150 días de gestación, dos tenían encefalitis necrotizante multifocal con gliosis e inflamación, y cuatro presentaban gliosis multifocal y/o manguitos perivasculares mononucleares, mientras que no se detectaron lesiones en los dos fetos restantes. Se observaron quistes de protozoarios en el tálamo o la corteza cerebral de cuatro fetos. La confirmación etiológica se logró mediante IHQ y PCR, mientras que *T. gondii* fue descartado.

Un aborto en caprinos causado por *N. caninum* fue diagnosticado en una majada lechera de la provincia de Buenos Aires, Argentina (Campero *et al.*, 2018). Un feto abortado a los 3 meses de gestación presentó miocarditis y hepatitis necrotizante, neumonía y nefritis intersticial. *Neospora caninum* se detectó por IHQ en el miocardio y por PCR en el corazón, hígado, pulmón, riñón y músculo esquelético. La serología materna reveló un título de anticuerpos anti-*N. caninum* de 1:3.200 por IFI; sin embargo, no se detectaron anticuerpos contra el protozoo en el feto. Los tejidos fetales fueron negativos para *T. gondii* por PCR.

Recientemente, Hecker *et al.* (2019) diagnosticaron neosporosis en un feto ovino abortado de 112 días de gestación en la provincia de Buenos Aires, Argentina. En esta majada, se identificaron abortos en 10 de 119 (8,4%) ovejas. El diagnóstico se basó en los hallazgos patológicos, que incluían placentitis necrotizante, mio-, endo- y epicarditis linfocítica y glositis, junto con la identificación de *N. caninum* en la placenta y la lengua por IHQ, la amplificación del ADN de *N. caninum* en cerebro, pulmón y corazón, y títulos de 1:800 en los fluidos fetales por IFI. Otras causas de aborto, incluyendo *T. gondii*, fueron descartadas por IHQ y cultivos bacterianos.

En Uruguay, Pieruccioni *et al.* (2022) diagnosticaron *N. caninum* en un feto ovino de 4 meses de gestación en una majada de 220 ovejas del departamento de Tacuarembó. El feto presentó encefalitis necrotizante multifocal con focos de gliosis, glositis linfocítica multifocal y pericarditis. La IHQ de *N. caninum* arrojó inmunomarcación en el encéfalo e hígado, mientras que la IHQ de *T. gondii* fue negativa. Además, dos de tres muestras de suero (correspondientes a la madre del feto y otras dos ovejas abortadas) fueron positivas para la detección de anticuerpos anti-*N. caninum* por ELISA e IFI, y negativas para anticuerpos contra *T. gondii* por HI. No se realizó diagnóstico molecular de estos patógenos en el feto.

Escasos estudios lograron asociar la serología de *N. caninum* con abortos en ovejas de Sudamérica (Salaberry *et al.*, 2010; Machado *et al.*, 2011; Hecker *et al.*, 2019). En Colombia (Patarroyo *et al.*, 2013) y Uruguay (Suzuki *et al.*, 2011) también existe evidencia serológica de *N. caninum* en majadas ovinas.

Los fetos abortados por *N. caninum* presentan lesiones microscópicas morfológicamente indistinguibles de las causadas por *T. gondii* (Barr *et al.*, 1990). Por esta razón, deben utilizarse métodos como la IHQ o la PCR en tejidos fetales y en la placenta para identificar el agente etiológico (Dubey & Schares, 2006). El examen serológico de las ovejas o cabras abortadas y sanas, y de los fetos abortados puede contribuir al diagnóstico (Dubey & Schares, 2006).

Basándonos en nuestros criterios de clasificación, *N. caninum* es una causa confirmada de abortos en ovinos y caprinos en Argentina, Brasil y Uruguay, y una posible causa de abortos en ovinos en Colombia, donde existen evidencias de exposición serológica.

6.3.2.3. *Sarcocystis* spp.

Sarcocystis spp. rara vez causa enfermedad clínica en los rumiantes. Sin embargo, se han notificado abortos esporádicos y mortinatos en pequeños rumiantes (Dubey *et al.*, 2016). Las especies más patógenas para ovinos y caprinos son *S. tenella* y *S. capracanis*, respectivamente (Moeller, 2012). Ambas especies han sido identificadas por métodos morfológicos, ultraestructurales y moleculares en muestras ovinas y caprinas obtenidas en mataderos de Brasil (Bittencourt *et al.*, 2016). Pescador *et al.* (2007b) reportaron un caso de un cordero nacido muerto infectado por *Sarcocystis* spp. en una majada de Brasil. Ocho de 60 ovejas Corriedale tuvieron abortos tardíos y mortinatos. El cordero analizado presentó encefalitis necrotizante multifocal y miocarditis no supurativa. Se detectaron esquizontes en forma de roseta en el endotelio vascular del cerebro, los pulmones y los riñones. La membrana externa de los esquizontes era débilmente positiva a la reacción de ácido periódico-Schiff (PAS), pero los merozoitos y los núcleos eran PAS negativos. La IHQ para *T. gondii* fue negativa, mientras que la IHQ para *N. caninum* fue positiva y se interpretó como una reacción cruzada por el uso de anticuerpos policlonales. Por último, *Sarcocystis* spp. se identificó mediante microscopía electrónica de transmisión, que reveló la ausencia de roptrias y vacuolas parasitóforas. No se realizaron pruebas moleculares ni IHQ para *Sarcocystis* spp.

Un estudio serológico longitudinal en un predio situado en Buenos Aires, Argentina, encontró anticuerpos anti-*Sarcocystis* en 93 de 129 (72,09%) ovejas y 57 de 117 (67,57%) corderos. Se detectó *S. tenella* en el músculo esquelético de un cordero mediante PCR y secuenciación (Hecker *et al.*, 2018). En Perú, Castro & Leguía (1992) analizaron muestras de corazón y esófago de 134 ovejas y 63 cabras por triquinoscopía. Se encontraron quistes de protozoos intrasarcoplásmicos morfológicamente consistentes con *Sarcocystis* spp. en el corazón del 91% y 52,4% de las ovejas y cabras, respectivamente, y en el esófago del 39,8% de las ovejas y 76,2% de las cabras. Estas pruebas indican que la sarcocistosis está presente en las majadas ovinas y caprinas de estos países.

El diagnóstico de aborto por *Sarcocystis* spp. se basa en la detección de lesiones compatibles y estructuras parasitarias características en las células endoteliales, junto con la

identificación inmunohistoquímica, molecular (Moeller, 2012), y/o ultraestructural de los protozoos.

De acuerdo a nuestro criterio de clasificación, *Sarcocystis* spp. es una causa confirmada de abortos en ovinos en Brasil, y una posible causa de abortos en Argentina y Perú.

6.3.2.4. *Trypanosoma vivax*

Trypanosoma vivax es un protozoo flagelado que causa enfermedad sistémica aguda o crónica en rumiantes (OIE, 2018). Este parásito ha sido reportado en todos los países de Sudamérica, excepto en Uruguay y Chile (Jones & Dávila, 2001; Dávila & Silva, 2006). La transmisión se produce principalmente a través de insectos hematófagos, como *Tabanus* spp. y *Stomoxys* spp. (Dávila & Silva, 2006; Galiza *et al.*, 2011). A pesar de su amplia distribución en Sudamérica, no hay reportes de abortos confirmados por *T. vivax* en la región, aunque se ha establecido una asociación indirecta (Batista *et al.*, 2009; Galiza *et al.*, 2011). Batista *et al.* (2009) evaluaron 177 caprinos y 248 ovinos de cuatro establecimientos en Paraíba, Brasil, y hallaron una prevalencia cercana al 25% en ambas especies mediante el examen directo de frotis de sangre (“buffy coat”) y PCR. Las cabras y ovejas infectadas evidenciaron apatía, palidez de las mucosas, debilidad, pérdida de peso, abortos y dieron a luz a neonatos débiles y de bajo rendimiento que morían a los tres días. Un segundo estudio realizado cinco meses más tarde descubrió que la enfermedad había evolucionado hacia una forma crónica y asintomática. Aunque se produjeron abortos durante los brotes de tripanosomiasis, no se analizaron los tejidos fetales ni las placentas. Por lo tanto, falta la confirmación definitiva de la causalidad (Batista *et al.*, 2009).

Se reportó un brote severo de tripanosomiasis en ovinos de Paraíba, Brasil (Galiza *et al.*, 2011). De 306 ovinos, 240 mostraron signos clínicos y 216 murieron en cuatro meses. Se observó anorexia, letargo, anemia, temblores, presión cefálica y abortos. Aproximadamente el 75% de las ovinos infectados abortaron o parieron corderos débiles que murieron poco después. *Trypanosoma vivax* se identificó en frotis de sangre y se detectó por PCR en muestras de sangre obtenidas de ovinos sintomáticos y asintomáticos en muestreos sucesivos. Todos los ovinos sintomáticos (32/32) estaban anémicos, 52,17% (12/23) fueron positivos a la PCR para *T. vivax* y en el 75% (24/32) se observó el parásito en los frotis de sangre. Los animales asintomáticos no estaban anémicos (0/2) y el parásito no se visualizó en los frotis de sangre (0/2), aunque se detectó *T. vivax* por PCR en el 46,7% (35/75) de ellos. La necropsia de tres ovejas afectadas reveló un agrandamiento del bazo y nódulos linfáticos, atrofia serosa de la grasa pericárdica, sangre acuosa y coelocitas fluidas transparentes en la cavidad abdominal y torácica. Microscópicamente, se observó miocarditis linfoplasmocítica multifocal, hepatitis periportal mononuclear con células de Mott, hiperplasia de la pulpa blanca esplénica y meningoencefalitis severa no supurativa con vasculitis linfoplasmocítica y zonas de malacia. Se realizó el examen histológico en un feto abortado y no se hallaron lesiones.

Silva *et al.* (2013) describieron abortos durante la gestación tardía y el nacimiento de corderos prematuros y débiles en ovejas inoculadas experimentalmente con cepas de *T. vivax* aisladas por Galiza *et al.* (2011). Siete fetos examinados exhibieron hepatitis linfocítica multifocal con necrosis hepatocelular, pericarditis linfoplasmocítica extensiva y encefalitis linfocítica multifocal. Además, se observó placentitis con necrosis trofoblástica. Se detectó *T. vivax* por PCR en varios tejidos fetales (cerebro, corazón, riñones y testículos), fluidos (sangre, líquido amniótico) y placenta. Este estudio confirmó que la transmisión transplacentaria de *T. vivax* produce enfermedad fetoplacentaria en ovejas preñadas, infectadas experimentalmente y con parasitemia elevada. No se ha investigado si esto ocurre en condiciones naturales.

El diagnóstico de la tripanosomiasis se basa en la detección del parásito mediante PCR o técnicas directas (por ejemplo, frotis de sangre teñidos con Giemsa) (OIE, 2018). Las técnicas ELISA e IFI son otros métodos recomendados para la identificación de este organismo (OIE, 2018).

En base a nuestros criterios de clasificación, y a la citada infección experimental, *T. vivax* podría considerarse como una posible causa de aborto en ovinos y caprinos en la mayoría de los países sudamericanos, excepto Chile y Uruguay. Sin embargo, cabe señalar que no se han confirmado casos de aborto con infección fetoplacentaria por este agente en condiciones naturales.

6.3.3. Virus

6.3.3.1. Virus de la lengua azul

El BTV (*Orbivirus*) se encuentra muy extendido en Sudamérica, principalmente en regiones tropicales y subtropicales favorables para la supervivencia del vector (Lager, 2004), ya que la transmisión se produce a través de la picadura de dípteros *Culicoides* (Maclachlan *et al.*, 2015). Se han detectado anticuerpos contra el BTV en sueros de ovinos y caprinos en Argentina (Lager, 2004), Brasil (Sbizera, 2018), Chile (Tamayo *et al.*, 1985), Ecuador (Merino Mena, 2011), Guayana Francesa (Lancelot *et al.*, 1989), Guyana (Gibbs *et al.*, 1983), Perú (Rosadio *et al.*, 1984; Navarro *et al.*, 2019; Jurado *et al.*, 2020) y Surinam (Gibbs *et al.*, 1983). Aunque nunca se ha notificado en ovinos o caprinos, existe evidencia serológica de infección por BTV en bovinos de Venezuela (González *et al.*, 2000) y Colombia (Homan *et al.*, 1985). Bolivia, Paraguay y Uruguay son los únicos países sudamericanos en los que BTV no ha sido documentado en ninguna especie. Sin embargo, dado que ejemplares de *Culicoides* que son vectores competentes del virus han sido reportados en estos países (Spinelli & Martínez, 1991; Ronderos *et al.*, 2003; Veggiani Aybar *et al.*, 2011, 2015), y considerando que el virus circula en regiones vecinas, es probable que BTV esté presente en estos países. De todos los estudios serológicos realizados en ovinos o caprinos en Sudamérica, solo uno realizado en Brasil identificó que el aborto era significativamente más frecuente en las ovejas seropositivas mediante un análisis de factores de riesgo (Sbizera, 2018).

Se describieron brotes por BTV en siete explotaciones ovinas en Rio Grande do Sul, Brasil. En estos brotes, se registró un aborto en una sola oveja (Guimarães *et al.*, 2017). El feto abortado, de edad gestacional indeterminada, fue recuperado de una oveja afectada que manifestó apatía, tos, disfagia y ptialismo. Se detectó una pequeña cantidad de ARN viral en el hígado del feto mediante RT-qPCR (ciclo umbral 36), pero no se encontraron lesiones macroscópicas o microscópicas en los tejidos fetales. Esto sugiere que el aborto puede haber sido resultado del deterioro clínico de la oveja en vez de la patología fetal, a pesar de la infección transplacentaria con una baja carga viral en el feto. Hasta donde sabemos, ésta es la única documentación de infección por BTV en un feto ovino abortado en Sudamérica. Las malformaciones congénitas causadas por el BTV descritas en otras regiones del mundo no han sido reportadas en pequeños rumiantes en Sudamérica (Maclachlan & Osburn, 2017).

Los fetos abortados suelen manifestar hidranencefalia que se agrava a medida que avanza la gestación cuando la infección fetal tiene lugar antes de la mitad de la gestación (Maclachlan & Osburn, 2017). Microscópicamente, se puede observar encefalitis necrotizante con gliosis (Maclachlan *et al.*, 2009; Moeller, 2012). Se recomienda la detección del ARN viral mediante RT-qPCR ya que el aislamiento del virus es dificultoso (Maclachlan *et al.*, 2015). La detección del virus puede no ser posible en el momento del aborto en algunos fetos con malformaciones causadas por la infección del BTV durante la gestación temprana. La evaluación serológica puede realizarse mediante la prueba de neutralización viral (SNV), IDGA o ELISA (OIE, 2018).

Basándonos en nuestros criterios de clasificación, BTV es una causa probable de aborto en ovinos en Brasil, y una posible causa de aborto en la mayoría, si no en todos, los demás países sudamericanos.

6.3.3.2. *Virus de la enfermedad de la frontera*

El BDV (*Pestivirus*) se transmite principalmente por contacto directo con individuos infectados de forma persistente o temporal (Moeller, 2012). El BDV provoca la muerte embrionaria, abortos y el nacimiento de corderos con signos nerviosos y defectos en el vellón (Løken, 1995). No se han registrado casos clínicos en Sudamérica y no hay asociación serológica del BDV con los abortos. Su presencia se ha evidenciado a través de estudios serológicos en ovinos en Chile (Tadich *et al.*, 1998) y Perú (Álvarez *et al.*, 2002; Llancares *et al.*, 2012). En São Paulo, Brasil, Gaeta *et al.* (2016) analizaron 268 muestras de suero de ovejas con antecedentes de aborto, encontrando sólo dos (0,75%) individuos positivos por SNV. Desafortunadamente, no fue posible diferenciar entre los anticuerpos contra el BDV y el virus de la diarrea viral bovina (BVDV). Por lo tanto, las ovejas seropositivas podrían haber estado expuestas a cualquiera de los dos virus. El papel causal del BDV en las pérdidas gestacionales en majadas sudamericanas sigue siendo desconocido.

En cuanto al diagnóstico, los fetos suelen mostrar hipomielinización en el cerebro y la médula espinal (Moeller, 2012). La RT-qPCR es la técnica más sensible para la detección viral (OIE, 2018). La detección de anticuerpos puede realizarse mediante SNV y ELISA (OIE, 2018). En las infecciones agudas, se recomienda el análisis de sueros de animales convalecientes y recientemente infectados (OIE, 2018).

Basándonos en nuestros criterios de clasificación, el BDV es una posible causa de aborto en ovinos y caprinos en Brasil, Chile y Perú.

6.3.3.3. *Herpesvirus caprino 1*

El herpesvirus caprino 1 se transmite por vía genital y nasal (Tempesta *et al.*, 1999). Las características clínicas incluyen lesiones genitales y signos digestivos y respiratorios, abortos tardíos y muertes neonatales (Uzal *et al.*, 2004; Moeller, 2012).

A pesar de la evidencia serológica de exposición en caprinos en Argentina (Maidana *et al.*, 2015; Suárez *et al.*, 2015, 2016; Echague *et al.*, 2016) y Brasil (Silva *et al.*, 2013; Borges, 2015; Gregory *et al.*, 2020), no hay información disponible de enfermedad clínica o asociación serológica con pérdidas reproductivas.

El diagnóstico se basa en la detección de lesiones histológicas en fetos abortados, incluyendo necrosis multifocal con cuerpos de inclusión viral intranucleares en el hígado, los pulmones y los riñones (Moeller, 2001, 2012). A menudo es difícil aislar el virus de los tejidos fetales, por lo que se recomienda la PCR para la identificación viral (Uzal *et al.*, 2004; Moeller, 2012). La detección de anticuerpos puede realizarse mediante SNV o ELISA, los cuales poseen una sensibilidad similar (Marinero *et al.*, 2010).

Sobre la base de nuestros criterios de clasificación, el herpesvirus caprino 1 debe considerarse una posible causa de aborto en Argentina y Brasil.

6.3.4. *Agentes abortivos no reportados en Sudamérica*

Muchos agentes abortivos de ovinos y caprinos nunca han sido reportados en Sudamérica. Las muestras recomendadas, los métodos de diagnóstico y las lesiones fetoplacentarias más destacadas para algunos de estos agentes se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Muestras, métodos de diagnóstico y lesiones fetoplacentarias características para los agentes abortivos de ovinos y caprinos que no han sido identificados en Sudamérica.

Agentes	Muestras	Técnicas	Lesiones fetales y placentarias características	Pruebas adicionales	Métodos recomendados por la OIE ^a
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Frotis sanguíneos, cerebro fetal	Giemsa, PCR	Sin lesiones macroscópicas. Histología: leucomalacia multifocal.	IFI, ELISA	No
<i>Flexispira rappini</i>	Placenta, hígado, pulmón	Cultivo bacteriano, PCR	Macro: lesiones multifocales blancas en el hígado (hepatitis). Histología: hepatitis necrosupurativa	Tinción Giemsa o violeta cristal. Microscopía de fase o campo oscuro	No
<i>Francisella tularensis</i>	Placenta, bazo, pulmón, hígado	Cultivo bacteriano, PCR, IHQ	Macro: lesiones multifocales blancas en el bazo, pulmón e hígado (esplenitis, neumonía, hepatitis). Histología: esplenitis necrotizante	Lesiones histológicas	Si ^b
Schmallenberg virus (<i>Orthobunyavirus</i>)	Cerebro, médula espinal, contenido abomasal, placenta	RT-PCR, ELISA, AV	Macro: hipoplasia encefálica, hidranencefalia, artrogriposis, torticolis. Histología: encefalomiелitis no supurativa	Serología fetal	Si ^c
Cache Valley virus (<i>Orthobunyavirus</i>)	Cerebro, músculo	RT-PCR, AV	Macro: artrogriposis, desviaciones espinales, hipoplasia muscular, hidrocefalia. Histología: rarefacción del neuropilo y malacia	Serología fetal	Si ^c
Rift Valley fever virus (<i>Phlebovirus</i>)	Hígado, bazo, linfonódulos, fluidos fetales	RT-PCR, AV, IFI	Macro: lesiones multifocales blanco-grisáceas en el hígado. Histología: necrosis hepática multifocal	ELISA	Si ^d
Akabane virus (<i>Orthobunyavirus</i>)	Cerebro, músculo, placenta	RT-PCR, AV	Macro: microencefalia, desviaciones espinales, atrofia muscular. Histología: encefalitis necrotizante	Serología fetal	Si ^c
Nairobi sheep disease virus (<i>Nairovirus</i>)	Linfonódulos, bazo, cerebro	RT-PCR, AV	Macro: hemorragias en las serosas de varios órganos	Serología fetal	Si ^c

Wesselbron disease virus (<i>Flavivirus</i>)	Hígado, bazo, cerebro	RT-PCR, AV	Macro: aplasia espinal, hipoplasia cerebelar, braquignatia. Histología: necrosis hepática con inclusiones intranucleares	Serología fetal	No
--	-----------------------	------------	---	-----------------	----

AV: aislamiento viral; **ELISA:** enzimoimmunoanálisis de adsorción; **IFI:** prueba de inmunofluorescencia indirecta; **IHQ:** inmunohistoquímica; **RT-PCR:** PCR transcriptasa reversa;

^a<https://www.oie.int/en/standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

^bhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.22_TULAREMIA.pdf

^chttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.09.01_BUNYAVIRAL_DISEASES.pdf

^dhttps://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.18_RVF.pdf

6.4. CONCLUSIONES

Las causas bacterianas, parasitarias y virales de abortos en ovinos y caprinos han sido raramente evaluadas en Sudamérica. La ocurrencia, la prevalencia, el impacto en la salud animal y pública, la producción y la economía de los abortos en pequeños rumiantes son en gran medida desconocidos en Sudamérica. Se ha confirmado que la campilobacteriosis, la clamidiosis, la leptospirosis, la listeriosis, la toxoplasmosis, la neosporosis y la sarcocistosis son abortigénicas en los pequeños rumiantes en la región. En el caso de otras enfermedades que están presentes en Sudamérica, como la brucelosis causada por *B. ovis* y *B. melitensis*, la coxielosis, y la enfermedad de la lengua azul, existen pocas pruebas, en su mayoría seroepidemiológicas o de infección fetal, que apoyan una probable causalidad de aborto en ovinos y/o caprinos. *Yersinia* spp., el herpesvirus caprino 1 y los pestivirus infectan a los pequeños rumiantes de la región, aunque no se han asociado con el aborto. Sin embargo, deben considerarse como posibles causas de aborto dado su conocido potencial abortigénico observado en otras regiones del mundo. Otros agentes como *Flexispira rappini*, *Francisella tularensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, el virus de la fiebre del Valle del Rift, el virus de la enfermedad de Wesselbron y los bunyavirus, conocidos agentes abortivos en ovinos y caprinos en otras regiones del mundo, no han sido documentados en Sudamérica. Si bien algunos de estos agentes podrían ser exóticos en la región, otros pueden haber pasado desapercibidos.

Las principales limitaciones para la identificación de las causas de abortos en ovinos y caprinos en los países sudamericanos incluyen: 1- la dificultad de adquirir muestras de calidad para la investigación de laboratorio en condiciones de campo extensivas, 2- la falta de acceso a laboratorios veterinarios con procedimientos de diagnóstico fiables para la identificación de patógenos y patologías específicas, particularmente en áreas remotas o marginales con grandes poblaciones de pequeños rumiantes, y 3- limitaciones financieras y estratégicas para los programas

de monitoreo y vigilancia de enfermedades. Estas limitaciones dificultan la eventual detección de enfermedades transmisibles emergentes/reemergentes en Sudamérica.

7. CAPÍTULO 2: INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA DE 100 CASOS DE ABORTO EN OVINOS EN URUGUAY (2015-2021) Y EVALUACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS BACTERIAS ABORTIGÉNICAS AISLADAS

Frontiers in Veterinary Science 2022; 9:904786.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>

Revista Argentina de Microbiología 2022; 54(1): 25-30

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.005>

Principales aportes de este trabajo:

- Se analizaron 100 casos de aborto en ovinos utilizando métodos patológicos, moleculares, bacteriológicos y serológicos.
- En 46 casos se logró un diagnóstico, incluyendo agentes infecciosos (n=33) y distocia (n=13).
- Las causas infecciosas comprendieron *Toxoplasma gondii* (n=27), *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* (n=5) y *Campylobacter* sp. (especie no identificada, n=1).
- Se detectaron otros agentes abortivos (virus de la diarrea viral bovina 1i y 2b, *Campylobacter jejuni*, *Leptospira* spp.) sin clara asociación causal con los abortos.
- Se identificaron anticuerpos totales anti-*Leptospira* spp. en 15/63 (23,8%) fetos abortados mediante MAT.
- Se analizó la susceptibilidad antimicrobiana frente a 8 antibióticos en dos cepas de *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* causantes de abortos; ambas fueron resistentes al ácido nalidíxico y susceptibles al resto de los antimicrobianos evaluados.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue identificar las causas de aborto mediante investigación laboratorial en majadas ovinas de Uruguay. Entre 2015 y 2021, se investigaron 100 casos de aborto, que comprendían 58 fetos, 36 fetos con sus placentas y 6 placentas. Los casos fueron

sometidos a exámenes patológicos macroscópicos y microscópicos, y a pruebas microbiológicas y serológicas para la identificación de las causas de aborto, incluyendo patógenos protozoarios, bacterianos y virales. Se determinó un diagnóstico etiológico en 46 (46%) casos, incluyendo 33 (33%) casos ocasionados por agentes infecciosos, los cuales fueron detectados junto con la identificación de lesiones fetoplacentarias atribuibles a dichos patógenos. Veintisiete casos (27%) fueron atribuidos a *Toxoplasma gondii*, 5 (5%) a *Campylobacter fetus* subespecie *fetus* y 1 (1%) a una especie no identificada de *Campylobacter*. Catorce casos (14%) presentaron lesiones fetoplacentarias inflamatorias y/o necrotizantes compatibles con una etiología infecciosa. Aunque no se identificó concluyentemente la causa de estas lesiones, se detectó *T. gondii* en 4 de estos casos, se aislaron bacterias oportunistas (*Bacillus licheniformis*, *Streptococcus* sp.) en 2 casos y se detectó el virus de la diarrea viral bovina subtipo 1i (BVDV-1i) en otro. Se identificó *Campylobacter jejuni* en un (1%) feto severamente autolítico y momificado. En un feto con diagnóstico etiológico de toxoplasmosis se identificó incidentalmente el BVDV-2b. La prueba de aglutinación microscópica reveló anticuerpos contra uno o más serovares de *Leptospira* spp. en 15 de 63 (23,8%) fetos; sin embargo, *Leptospira* spp. no fue identificada mediante una combinación de qPCR, cultivo, inmunofluorescencia directa ni inmunohistoquímica. *Neospora caninum*, *Chlamydia abortus*, *Chlamydia pecorum*, *Coxiella burnetii* y el virus de la enfermedad de la frontera no se detectaron en ninguno de los casos analizados. Los partos distócicos fueron la causa de muerte en 13 (13%) fetos nacidos de 8 ovejas, en su mayoría provenientes de una majada de alta prolificidad. Se identificaron malformaciones congénitas como prognatismo inferior, quiste hepático focal y agenesia enterohepática en un feto cada una, siendo esta última la única considerada incompatible con la vida postnatal. La toxoplasmosis, la campilobacteriosis y la distocia fueron las principales causas identificadas de pérdidas fetales. A pesar de que la eficacia para lograr un diagnóstico etiológico fue relativamente baja, este estudio laboratorial y sistemático de los casos de abortos es valioso para identificar sus causas y permitir la vigilancia de los patógenos zoonóticos. Dos cepas de *Cff*, únicas causas bacterianas de aborto aisladas, presentaron resistencia al ácido nalidíxico.

Palabras clave: ovinos, aborto, patología, toxoplasmosis, campilobacteriosis, distocia, enfermedades infecciosas, pérdidas reproductivas, susceptibilidad antimicrobiana.

7.1. INTRODUCCIÓN

La economía de Uruguay se basa principalmente en la producción agrícola y ganadera (FAO & PNUD, 2017), y el sector ovino es responsable de una proporción importante del producto interno bruto generado por el sector ganadero a través de la producción, industrialización, comercialización interna y exportación de lana, pieles, carne y queso (MGAP, 2021). A pesar de su relevancia económica, el stock ovino ha disminuido significativamente en las últimas décadas, principalmente por factores políticos, socioeconómicos, sanitarios y ambientales (Montossi *et al.*,

2013). Esta tendencia a la baja se ve agravada por la baja eficiencia (re)productiva general de las majadas uruguayas (Bonino Morlan, 2004; Montossi *et al.*, 2005). En este contexto, las enfermedades reproductivas representan importantes pérdidas económicas, ya que afectan negativamente los ingresos al reducir el número de corderos destetados y elevan los costos de producción al aumentar la tasa de eliminación y reposición de hembras abortadas, incrementando los costos de alimentación de las hembras no productivas, la mano de obra y los servicios veterinarios, entre otros costos (Bonino Morlan, 2004).

Entre las causas del aborto en ovinos, definido como la muerte fetal seguida de expulsión, se encuentran agentes infecciosos, incluyendo varios patógenos zoonóticos, y no infecciosos (es decir, factores nutricionales, genéticos, metabólicos, tóxicos y físicos -distocia, traumatismos-) (Givens & Marley, 2008; Borel *et al.*, 2014). Aunque la presencia y prevalencia de los patógenos abortificantes varía según la región geográfica, está ampliamente aceptado que los patógenos zoonóticos como *Toxoplasma gondii*, *Campylobacter* spp., *Chlamydia abortus* y *Coxiella burnetii* se encuentran entre las causas infecciosas más frecuentes de aborto en las ovejas (Kirkbride, 1993; Buxton & Henderson, 1999; Van Engelen *et al.*, 2014). Además, muchos agentes abortivos de los ovinos son de notificación obligatoria a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), ya que su presencia puede implicar restricciones al comercio internacional de ganado o productos de origen animal (OIE, 2020). Por lo tanto, la identificación de los patógenos abortivos ovinos es clave para desarrollar estrategias de control y prevención de las pérdidas reproductivas, vigilar las enfermedades endémicas, exóticas, (re)emergentes y transfronterizas, y reducir los riesgos para la salud pública (Clune *et al.*, 2021). En este sentido, la creciente resistencia a los antimicrobianos de muchos patógenos de especies animales que podrían transmitirse al ser humano resulta preocupante. Existen numerosos antecedentes de aislamientos de cepas bacterianas resistentes a múltiples grupos de antibióticos en rumiantes, muchas de las cuales pueden causar abortos y poseen un elevado potencial zoonótico, tales como *Campylobacter* spp., (Yeşilmen & Gül, 2007; Sahin *et al.*, 2008), *Salmonella* spp. (Wright *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2012), *Y. enterocolitica* (Jamali *et al.*, 2015), etc.

Diversos programas de seguimiento para la detección de patógenos abortivos en ovinos han sido desarrollados en varios países de Europa y Oceanía, que poseen una larga tradición en la producción ovina (Plant *et al.*, 1972; Kirkbride, 1993; Chanton-Greutmann *et al.*, 2002; West, 2002; Agerholm *et al.*, 2006; Szeredi *et al.*, 2006; Fernández *et al.*, 2012; Van Den Brom *et al.*, 2012; Carson *et al.*, 2018; Clune *et al.*, 2021). Tales programas no han sido implementados sistemáticamente en Uruguay u otros países sudamericanos, por lo que el conocimiento actual sobre la etiología del aborto en las majadas locales y regionales es limitado (Dorsch *et al.*, 2021). En Uruguay, sólo *T. gondii* y más recientemente casos individuales de *Campylobacter* spp. han sido confirmados como causas de aborto ovino (Freyre *et al.*, 1987; Aráoz *et al.*, 2018; Dorsch *et al.*, 2022). Además, existe evidencia serológica de exposición a *Leptospira* spp. (Bonino Morlan & Cavestany, 2005), *Neospora caninum* (Suzuki *et al.*, 2011) y *Chlamydia* spp. (Freyre *et al.*, 1997). Aunque la evidencia disponible es limitada, sugiere que varias enfermedades pueden afectar negativamente al rendimiento reproductivo de las majadas locales. Por lo tanto, hay un déficit de información sobre los agentes causantes de abortos. La identificación de los agentes abortivos es el primer paso para implementar futuros programas de control y prevención. En este sentido, se

pretende identificar las causas de aborto en las majadas de Uruguay a nivel de laboratorio mediante métodos patológicos, bacteriológicos, moleculares y serológicos. Además, este reporte pretende evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas en casos de etiología bacteriana.

7.2. MATERIALES Y MÉTODOS

7.2.1. Selección de casos

Entre julio de 2015 y agosto de 2021 se procesaron 100 casos de abortos en ovinos en el laboratorio de diagnóstico veterinario de la "Plataforma de Investigación en Salud Animal" del INIA La Estanzuela. Los casos fueron remitidos desde 30 establecimientos comerciales privados y 4 experimentales. Estos últimos pertenecen al Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL) (2 predios), a la Facultad de Agronomía de la Universidad de la República (UdelaR) (1 predio), o al INIA La Estanzuela (1 predio).

Los casos incluían 3 tipos diferentes de remisiones: 1- fetos abortados sin su placenta, 2- fetos abortados con su placenta, o 3- placentas de ovejas abortadas sin los fetos. Más de un feto y/o placentas sin fetos expulsados por la misma oveja se consideraron casos diferentes. Por ejemplo, en una ocasión una oveja expulsó 3 fetos y 1 placenta sin asociación clara con ninguno de los fetos; por lo tanto, los 4 especímenes se consideraron casos individuales.

7.2.2. Examen patológico y recolección de muestras

A todos los fetos se les practicó una autopsia y todas las placentas se examinaron para evaluar las lesiones macroscópicas. La edad gestacional en los fetos se estimó midiendo la longitud desde el hueso occipital a la base de la cola, y otras características del desarrollo fetal, como la presencia/ausencia de cobertura pilosa/lanar desarrollada, el descenso testicular en los machos y la erupción de los dientes incisivos (Kirkbride, 1986). Se registraron hallazgos adicionales, como el grado de autólisis/descomposición postmortem (mínimo, leve, moderado o severo), el sexo del feto y anomalías (como la momificación fetal o las malformaciones congénitas). En todos los casos, se recolectaron muestras de tejidos y fluidos (véase más adelante) para realizar pruebas histológicas, bacteriológicas, moleculares y/o serológicas.

7.2.3. Histología e inmunohistoquímica

Las muestras de tejido recolectadas para la histopatología incluyeron el cerebro, hígado, pulmones, riñones, corazón, timo, bazo, músculo esquelético, lengua, esófago, tráquea, glándulas adrenales, abomaso, pre-estómagos, intestino delgado y grueso y placenta. Las muestras fueron fijadas en formol tamponado al 10% durante 48-72 horas, incluidas en parafina, cortadas en secciones de 4-5 μm , montadas en portaobjetos de vidrio y teñidas con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos fueron examinados utilizando un microscopio óptico (AxioScopeA.1, Carl Zeiss,

Alemania) equipado con una cámara digital en color (Axiocam 512, Carl Zeiss, Alemania) comandada por el software ZEN (Carl Zeiss, Alemania).

Algunas secciones de tejido fijadas en formol e incluidas en parafina fueron seleccionadas para IHQ para la detección de BVDV y de *Leptospira* spp. según se consideró apropiado en cada caso, siguiendo procedimientos descritos anteriormente (Haines *et al.*, 1992; Ramos-Vara & Beissenherz, 2000). Brevemente, la IHQ para BVDV se realizó siguiendo un procedimiento descrito previamente (Haines *et al.*, 1992), utilizando el anticuerpo monoclonal de ratón 15C5 dirigido contra un epítipo de una glicoproteína de 48-kD del BVDV. Se utilizó como sistema de detección el polímero anti-ratón producido en caprinos y marcado con peroxidasa de caballo (EnVision+ System HRP, K4000, Dako, CA, USA) y como cromógeno el 3-amino-9-etilcarbazol (AEC) (K3464, Dako, CA, USA). Para el procedimiento de IHQ de *Leptospira* spp., el bloqueo de la peroxidasa endógena se realizó utilizando peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 minutos, luego se aplicó un anticuerpo multivalente de conejo (LEP-FAC, NVSL, Ames, Iowa, EE.UU.) como anticuerpo primario como se ha descrito previamente (Ramos-Vara *et al.*, 2000) a una dilución de 1:5.000 sin recuperación antigénica. Se utilizó un polímero anti-conejo marcado con HRP producido en cabras (EnVision+ System HRP, K4003, Dako, CA, USA) y AEC (K3464, Dako, CA, USA) como sistema de detección y solución de cromógeno/sustrato. Se utilizaron controles positivos y negativos apropiados para ambas IHQ. Los controles positivos consistieron en tejidos que contenían los patógenos, mientras que los controles negativos consistieron en secciones seriadas de los mismos tejidos en las que el anticuerpo primario fue sustituido por suero no inmune de la misma especie animal. Todas las corridas se validaron mediante la observación de la inmunoreactividad en los controles positivos y la ausencia de ésta en los controles negativos.

7.2.4. Cultivos bacteriológicos

Muestras frescas de hígado, pulmón, líquido abomasal y placenta (cuando estaba disponible) fueron inoculadas en agar sangre y MacConkey (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Inglaterra) e incubadas en atmósfera aeróbica a 37°C siguiendo metodologías previas (Macías-Rioseco *et al.*, 2020). Las mismas muestras fueron inoculadas en agar Skirrow (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Inglaterra) y posteriormente incubadas en condiciones microaeróbicas generadas con sobres comerciales (CampyGen, CN0025, Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Inglaterra) a 37°C. Los aislamientos bacterianos se identificaron mediante la morfología de las colonias, tinción de Gram y pruebas bioquímicas de rutina. Para el cultivo de leptospiras, se inocularon muestras de líquido abomasal, hígado, riñón y placenta en el medio Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH) suplementado con 5-fluorouracilo y se incubaron a 29°C (Hamond *et al.*, 2019). Los medios inoculados se examinaron semanalmente mediante microscopía de campo oscuro durante 6 meses.

7.2.5. Prueba de susceptibilidad antimicrobiana (microdilución en caldo)

Esta técnica se utilizó a fin de evaluar la susceptibilidad de las bacterias causales de abortos frente a ocho antimicrobianos pertenecientes a seis clases distintas, incluyendo los aminoglucósidos (gentamicina), macrólidos (azitromicina y eritromicina), quinolonas (ciprofloxacina y ácido nalidíxico), lincosamidas (clindamicina), fenicoles (florfenicol) y tetraciclinas (tetraciclina). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de estos antimicrobianos se determinaron utilizando Sensititre™ Campylobacter CAMPY AST Plate (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.), siguiendo los procedimientos sugeridos por el “Clinical and Laboratory Standard Institute” (CLSI) (CLSI, 2018). Brevemente, las placas se incubaron a 37°C durante 48h y la CIM se definió como la concentración más baja de cada antimicrobiano que resultaba en la inhibición completa del crecimiento visible en el medio. Para el control de calidad, utilizamos la cepa ATCC 33560 de *C. jejuni*. Los resultados se interpretaron en base a los puntos de corte propuestos por el “National Antimicrobial Resistance Monitoring System” (NARMS) del “U.S. Centers for Diseases Control and Prevention” (CDC) para *C. jejuni* (NARMS, 2015), ya que no se han establecido puntos de corte para *C. fetus*.

7.2.6. Pruebas de inmunofluorescencia directa para *Campylobacter fetus* y *Leptospira* spp.

Se evaluaron improntas de placenta fresca, hígado, pulmón y frotis de líquido abomasal mediante IFD (Macías-Rioseco *et al.*, 2020). Los portaobjetos se fijaron en etanol a temperatura ambiente y luego se incubaron con un antisuero específico de *C. fetus* (Biotandil, Tandil, Buenos Aires, Argentina) conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC). Además, se realizó la IFD en improntas de riñón, hígado, líquido abomasal y placenta utilizando un antisuero de conejo multivalente específico unido a FITC (LEP-FAC, NVSL, Ames, Iowa, USA) para la detección de *Leptospira* spp. Los portaobjetos se visualizaron en un microscopio de fluorescencia (AxioLab.A1, Carl-Zeiss, Alemania) ajustado a longitudes de onda de 495 nm de excitación y 519 nm de emisión.

7.2.7. Pruebas moleculares para la detección de patógenos bacterianos, protozoarios y virales

La extracción de ácidos nucleicos (ADN y/o ARN) se realizó a partir de tejidos fetales congelados, líquido abomasal y/o placentas utilizando diferentes kits comerciales, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los ácidos nucleicos extraídos de las diferentes muestras (tabla 6) se procesaron mediante qPCR para la detección de *Campylobacter* spp. incluyendo protocolos específicos para *C. fetus* y *C. jejuni* (Vondrakova *et al.*, 2014; Iraola *et al.*, 2016), una PCR convencional para la detección simultánea de *C. abortus*, *Chlamydia pecorum* y *C. burnetii* (Berri *et al.*, 2009), una qPCR basada en SYBR Green para la detección y cuantificación de *Leptospira* spp. dirigida al gen *lipL32* (Nieves, 2018), tres PCR convencionales para la detección individual de *N. caninum* (Yamaga *et al.*, 1996), *T. gondii* y la subunidad ribosomal menor de los coccidios (Schaes *et al.*, 2008), y una RT-PCR para la detección de pestivirus (Vilček *et al.*, 1994; Maya *et al.*, 2016). Las muestras, los kits de extracción de ácidos nucleicos, los cebadores y las condiciones de reacción para cada protocolo de PCR, así como el laboratorio que los realizó, se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Muestras, kits de extracción, cebadores y condiciones de las reacciones de los protocolos de PCR utilizados para la detección de patógenos bacterianos, virales y protozoarios en los casos de abortos en ovinos.

Agente	Muestras (kits de extracción)	Cebadores	Temperatura de annealing (°C)	Ciclos	Tamaño de amplicón (pb)	Referencias
<i>Campylobacter fetus</i> ^a	Hígado, riñón, líquido abomasal, placenta (PL)	F: 5'-GCACCTGTCTCAACTTTC-3' R: 5'-CCTTACCTGGGCTTGAT-3'	60	40	78	Iraola <i>et al.</i> (2016)
<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	Hígado, riñón, líquido abomasal, placenta (PL)	F: 5'-TGCACCAGTGACTATGAATAACGA-3' R: 5'-TCCAAAATCCTCACTTGCCATT-3'	60	40	124	Vondrakova <i>et al.</i> (2014)
<i>Chlamydia abortus</i> ^b	Placenta, pulmón, hígado (MM)	F: 5'-CTCACCATTGTCTCAGGTGGA-3' R: 5'-ACCGTAATGGGTAGGAGGGGT-3'	61	35	821	Berri <i>et al.</i> (2009)
<i>Chlamydia pecorum</i> ^b	Placenta, pulmón, hígado (MM)	F: 5'-TTCGACTTCGCTTCTTACGC-3' R: 5'-TGAAGACCGAGCAAACCACC-3'	61	35	526	Berri <i>et al.</i> (2009)
<i>Coxiella burnetii</i> ^b	Placenta, pulmón (MM)	F: 5'-TATGTATCCACCGTAGCCAGT-3' R: 5'-CCCAACAACACCTCCTTATTC-3'	61	35	687	Berri <i>et al.</i> (2009)
<i>Leptospira</i> spp. ^c	Hígado, riñón, líquido abomasal, placenta (PL)	F: 5'-TAAAGCCAGGACAAGCGCC-3' R: 5'-TACGAACTCCCATTTTCAGCG-3'	60	40	102	Nieves (2018)
<i>Neospora caninum</i> ^d	Placenta, cerebro (QD)	F: 5'-CAGTCAACCTACGTCTTC-3' R: 5'-GTGCGTCCAATCCTGTAA-3'	55	35	306	Yamage <i>et al.</i> (1996)
<i>Toxoplasma gondii</i> ^d	Placenta, cerebro (QD)	F: 5'-CGCTGCAGACACAGTGCATCTGGATT-3' R: 5'-CCCAGCTGCGTCTGTCTGGGAT-3'	60	35	500	Schares <i>et al.</i> (2008)
Coccidios ^d	Placenta, cerebro (QD)	F: 5'-AAGTATAAGCTTTTTATACGGCT-3' R: 5'-CACTGCCACGGTAGTCCAATAC-3'	56	35	300	Schares <i>et al.</i> (2008)
Pestivirus ^e	Pool de hígado, riñón, timo, bazo, pulmón y corazón (MM)	F: 5'-ATGCCCWTAGTAGGACTAGCA-3' R: 5'-WCAACTCCATGTGCCATGTAC-3'	60	40	288	Vilček <i>et al.</i> (1994); Maya <i>et al.</i> (2016)

Bp: pares de bases; **PL:** PureLinkTM Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, USA); **MM:** MagMAXTM Pathogen RNA/DNA Kit (Thermo Fisher Scientific, USA); **QD:** Quick DNATM Tissue/Insect Miniprep Kit (Zymo Research, USA); **F:** forward; **R:** reverse.

^a *Análisis realizado en la “Sección de Genética Evolutiva, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay.*

^b *Análisis realizado en la “Plataforma de Investigación en Salud Animal, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA), La Estanzuela, Colonia, Uruguay”.*

^c *Análisis realizado en la “Unidad Mixta Institut Pasteur de Montevideo-INIA, Uruguay”.*

^d *Análisis realizado en el “Laboratorio de Biología de Apicomplejos, Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay”.*

^e *Análisis realizado en el “Laboratorio de Virología Molecular, Centro Universitario Regional Norte, Universidad de la República, Uruguay”.*

Además, cuando se obtuvo un resultado positivo por el protocolo de qPCR mencionado para *Leptospira* spp. en alguna muestra de un caso determinado, se extrajo el ADN de todas las muestras disponibles del mismo caso utilizando un kit comercial (MagMAX™ Pathogen RNA/DNA Kit, Thermo Fisher Scientific, EE.UU.) y se procesó mediante un segundo protocolo de qPCR dirigido al mismo gen (*lipL32*) pero utilizando una sonda TaqMan™ (Stoddard *et al.*, 2009) en lugar de SYBR Green. Este procedimiento se realizó en el INIA La Estanzuela. En el caso de pestivirus, cuando se obtuvo un resultado positivo a la PCR, se secuenció la región genómica 5'UTR (Macrogen, Seúl, Corea del Sur) y se realizaron análisis filogenéticos para identificar la especie y el subtipo viral (Maya *et al.*, 2016).

7.2.8. Análisis serológicos

La detección y titulación de anticuerpos totales contra *Leptospira* spp. se realizó mediante la MAT en fluido (suero) obtenido de las cavidades torácica o pericárdica del feto (cuando estaba disponible), siguiendo un procedimiento descrito previamente (Ellis *et al.*, 1982). Los antígenos utilizados para la MAT incluyeron una colección de cepas de *Leptospira* de referencia de los serogrupos Canicola, Ballum, Grippotyphosa, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Tarassovi y Sejroe, así como una serie de aislados autóctonos representativos de los serovares que circulan en Uruguay, incluyendo Sejroe, Pyrogenes, Australis, Autumnalis y Pomona. El punto de corte fue de 1:10, las muestras positivas se diluyeron aún más y se analizaron para la titulación a punto final (OIE, 2018; Zarantonelli *et al.*, 2018). Este ensayo se realizó en la "Unidad Mixta Institut Pasteur de Montevideo-INIA" (UMPI).

7.2.9. Interpretación de los resultados y diagnóstico etiológico

Los resultados de los exámenes patológicos macroscópicos y microscópicos y de los análisis bacteriológicos, moleculares y serológicos fueron integrados e interpretados caso por caso. El diagnóstico etiológico de los abortos infecciosos se basó en la asociación entre el patógeno identificado por las pruebas bacteriológicas y/o moleculares y las lesiones macroscópicas y/o microscópicas compatibles con dicho agente. Los casos con un patógeno identificado, pero sin lesiones compatibles y los casos con lesiones y sin patógeno identificado se consideraron de etiología indeterminada. Las pruebas serológicas (MAT) se utilizaron como forma indirecta de evaluar la exposición *in útero* a *Leptospira* spp.; un resultado positivo a esta prueba no se consideró por sí solo evidencia de causalidad del aborto.

Los criterios aplicados para establecer un diagnóstico etiológico de muerte fetal atribuido a distocia incluyeron: edad fetal cercana al término de la gestación con fetos plenamente desarrollados, ausencia de momificación fetal, lesiones traumáticas macroscópicas como costillas fracturadas, hemotórax, hemopericardio o hemoperitoneo junto con palidez tisular generalizada consistente con anemia por desangramiento, edema subcutáneo que afectaba a la cabeza/cuello, capa de lana/pelo extensamente teñida de meconio sugerente de estrés fetal, y ausencia de lesiones histológicas relevantes en los tejidos fetales/placenta. Cuando se diagnosticó distocia en un feto

expulsado por una oveja portadora de múltiples fetos remitidos al laboratorio, también se diagnosticó distocia en los hermanos si eran fetos a término sin momificación, sin lesiones y sin patógenos identificados.

7.2.10. Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas de comparación de proporciones (test de independencia de Chi cuadrado o test exacto de Fisher en función del número de casos), para evaluar las diferencias ($p < 0,05$) en los casos con diagnóstico etiológico por tipo de presentación (fetos, fetos con placentas, placentas sin fetos), grado de autólisis (mínima/leve, moderada, grave) y estado de momificación fetal. Además, para evaluar el rol del grado de autólisis (como variable ordinal), la disponibilidad de placenta y la momificación fetal como predictores de la categoría de diagnóstico etiológico (causa infecciosa, distocia, indeterminada), se construyó un árbol de inferencia condicional (CTREE) en R v4.1.2 (R Core Team, 2021) utilizando los paquetes "party" v1.3-9 y "caret" v6.0-90 (Fox, 2005; Kuhn, 2008; Hothorn *et al.*, 2012). Para ajustar el CTREE se seleccionó un criterio mínimo de 0,55 basado en un procedimiento de validación cruzada de 10 iteraciones repetidas. Los registros faltantes en 11 casos se trataron mediante el uso de variables sustitutivas. Se utilizó la corrección de Bonferroni para ajustar la multiplicidad.

7.3. RESULTADOS

7.3.1. Descripción de los casos

Las remisiones consistieron principalmente en fetos abortados sin sus placentas ($n=58$), seguidos de fetos abortados con su placenta ($n=36$) y placentas de ovejas abortadas sin los fetos ($n=6$), totalizando 100 casos. Ochenta y un casos remitidos al laboratorio pertenecían a 61 ovejas abortadas, que estaban gestando uno ($n=30$), dos ($n=24$), tres ($n=6$) o cinco fetos ($n=1$) (no todos los fetos/placentas expulsados por estas ovejas abortadas fueron enviados al laboratorio, por lo que no todos representan casos). Se desconoce el número de ovejas abortadas y su carga fetal en los 19 casos restantes, aunque dado que 12 de estos casos se presentaron en fechas diferentes o procedían de explotaciones distintas, concluimos que pertenecían al menos a 12 ovejas diferentes. Por lo tanto, los 100 casos pertenecían, como mínimo, a 73 ovejas abortadas. Las explotaciones desde las que se remitieron los casos estaban distribuidas en 9 de los 19 departamentos (47,4%) en los que se subdivide geográficamente Uruguay (figura 1). La ubicación geográfica y el número de establecimientos (departamentos) y los casos analizados para cada departamento y predio se muestran en la tabla 7.

La información correspondiente a las características productivas (número total de hembras, raza, tipo de producción) y reproductivas (hembras preñadas totales, porcentaje de hembras abortadas, categoría afectada, tipo de servicio, fecha de servicio y parición, etc.) de las majadas que remitieron fetos y/o placentas para este estudio se resumen en la tabla suplementaria 1 (anexo 1).

Se estimó la edad gestacional en los 94 fetos necropsiados: 70 pertenecían al último tercio de la gestación (>100 días), mientras que los 24 restantes se encontraban en el segundo tercio (50 a ≤100 días). El grado de autólisis fue mínimo en un caso, leve en 35, moderado en 35 y severo en 18; esta información no se registró en los 11 casos restantes. Veintitrés de los 94 (24,5%) fetos presentaban momificación, todos ellos con autólisis severa (14 fetos) o moderada (9 fetos). El número de casos remitidos por establecimiento osciló entre 1 y 25, y no se obtuvo más de un diagnóstico etiológico en un mismo predio. Sin embargo, se hallaron evidencias de infección/exposición a tres agentes patógenos (como máximo) en dos majadas diferentes (*Leptospira* spp., *T. gondii* y BVDV-1i en una majada, y *Leptospira* spp., *T. gondii* y *Cff* en otra) por métodos moleculares, bacteriológicos y/o serológicos, aunque el examen patológico de los casos de estas majadas no reveló lesiones atribuibles a los agentes detectados, excepto a *Cff*.

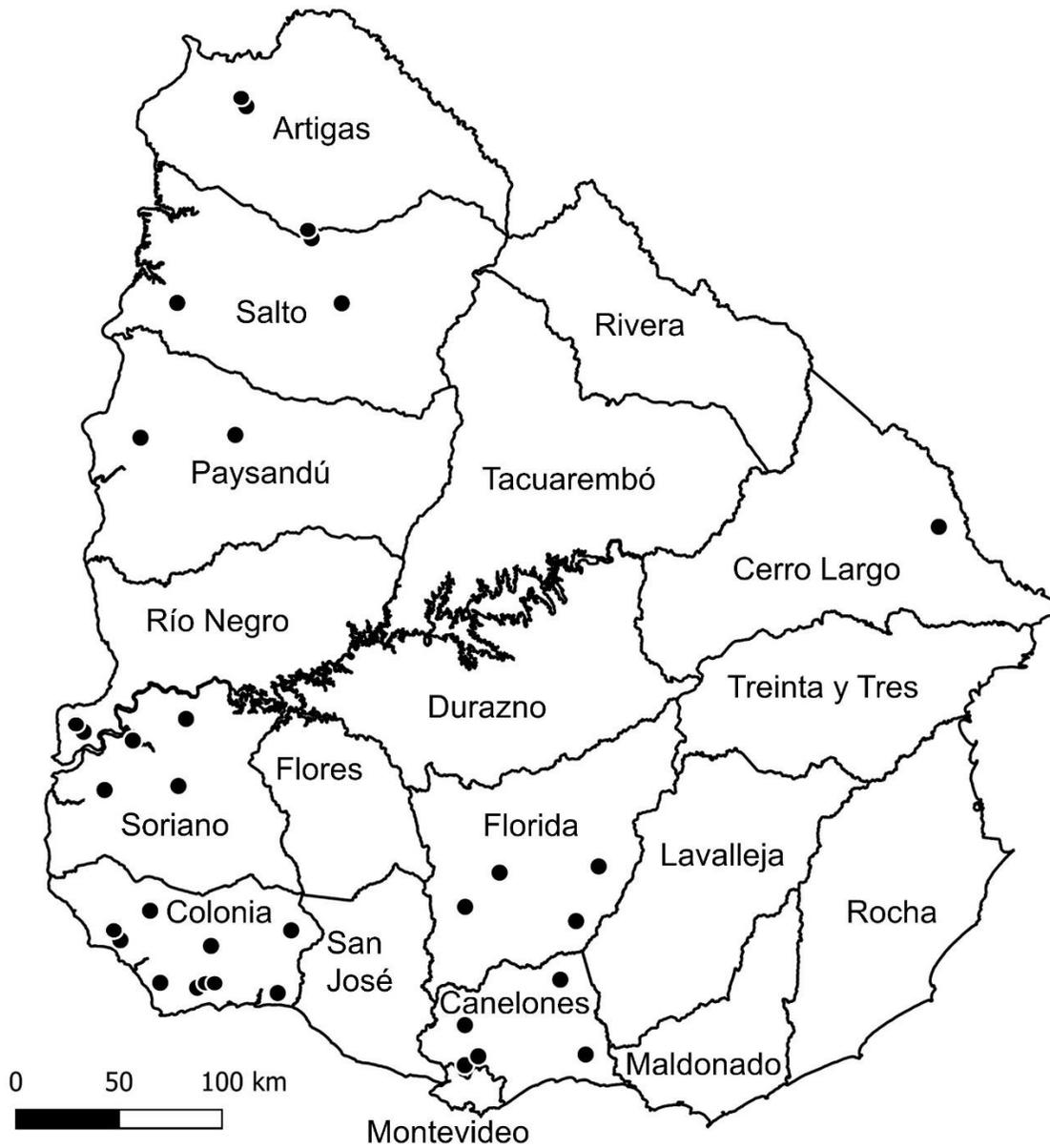


Figura 1: Mapa de Uruguay que muestra la localización geográfica de los 34 establecimientos (puntos negros) que remitieron casos. El mapa fue creado utilizando el software versión 2.14 (<http://qgis.osgeo.org>). Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>). CC-BY.

Tabla 7: Localización geográfica y cantidad de establecimientos, número de casos analizados, y etiologías identificadas en 100 casos de abortos en ovinos investigados durante el periodo 2015 – 2021.

Departamento	Nro. de predios (ID predio)	Nro. de casos (casos por establecimiento) ^a	Etiologías infecciosas			Distocia ^a
			<i>T. gondii</i> ^a	<i>Campylobacter fetus fetus</i> ^a	<i>Campylobacter sp.</i> ^{a, b}	
Artigas	2 (A-B)	2 (A1, B1)	2 (A1, B1)	0	0	0
Canelones	5 (A-E)	6 (A1, B2, C1, D1, E1)	5 (A1, B2, C1, E1)	0	0	0
Cerro Largo	1 (A)	1	1	0	0	0
Colonia	10 (A-J)	33 (A11, B2, C8, D1, E1, F3, G1, H1, I3, J2)	8 (B2, D1, E1, F2, J2)	1 (C1)	1 (H1)	1 (A1)
Florida	4 (A-D)	32 (A25, B3, C1, D3)	4 (C1, D3)	0	0	12 (A9, B3)
Paysandú	2 (A-B)	5 (A4, B1)	0	0	0	0
Río Negro	2 (A-B)	6 (A2, B4)	2 (A2)	4 (B4)	0	0
Salto	4 (A-D)	7 (A2, B1, C3, D1)	4 (A2, C1, D1)	0	0	0
Soriano	4 (A-D)	8 (A3, B1, C1, D3)	1 (A1)	0	0	0
Total	34	100	27 (58,7%) ^c	5 (10,9%) ^c	1 (2,2%) ^c	13 (28,3%) ^c

ID: identificación.

^a Cada letra en mayúscula entre paréntesis corresponde a un predio y el número que la acompaña indica la cantidad de casos remitidos desde cada predio.

^b Aunque no se logró identificar la especie de *Campylobacter*, las pruebas específicas para *C. fetus* y *C. jejuni* fueron negativas.

^c Indica el porcentaje de los 46 casos con diagnóstico etiológico.

7.3.2. Interpretación combinada de los resultados: hallazgos patológicos y diagnóstico etiológico

Los diagnósticos etiológicos se resumen en la tabla 7. Se logró un diagnóstico etiológico en 46 de 100 (46%) casos remitidos de 25 de 34 (73,5%) predios. Esta frecuencia varió en función del tipo de remisión, siendo del 41,4% (24/58) para los fetos sin placenta, del 66,7% (4/6) para las placentas sin feto y del 50,0% (18/36) para los fetos con su placenta. A pesar de ello, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,4$). La proporción de casos con diagnóstico etiológico no fue significativamente diferente en los fetos con (7/23; 30,4%) o sin (35/71; 49,3%) momificación ($p=0,1$). Además, se llegó a un diagnóstico etiológico en 20 de 36 (55,6%) casos con autólisis mínima/leve, 20/35 (57,1%) casos con autólisis moderada y 1 de 18 (5,6%) casos con autólisis severa, siendo este porcentaje significativamente menor en estos últimos ($p=0,0003$). El CTREE que mejor clasificó los datos incluyó el grado de autólisis y la disponibilidad de placenta como predictores (figura 2).

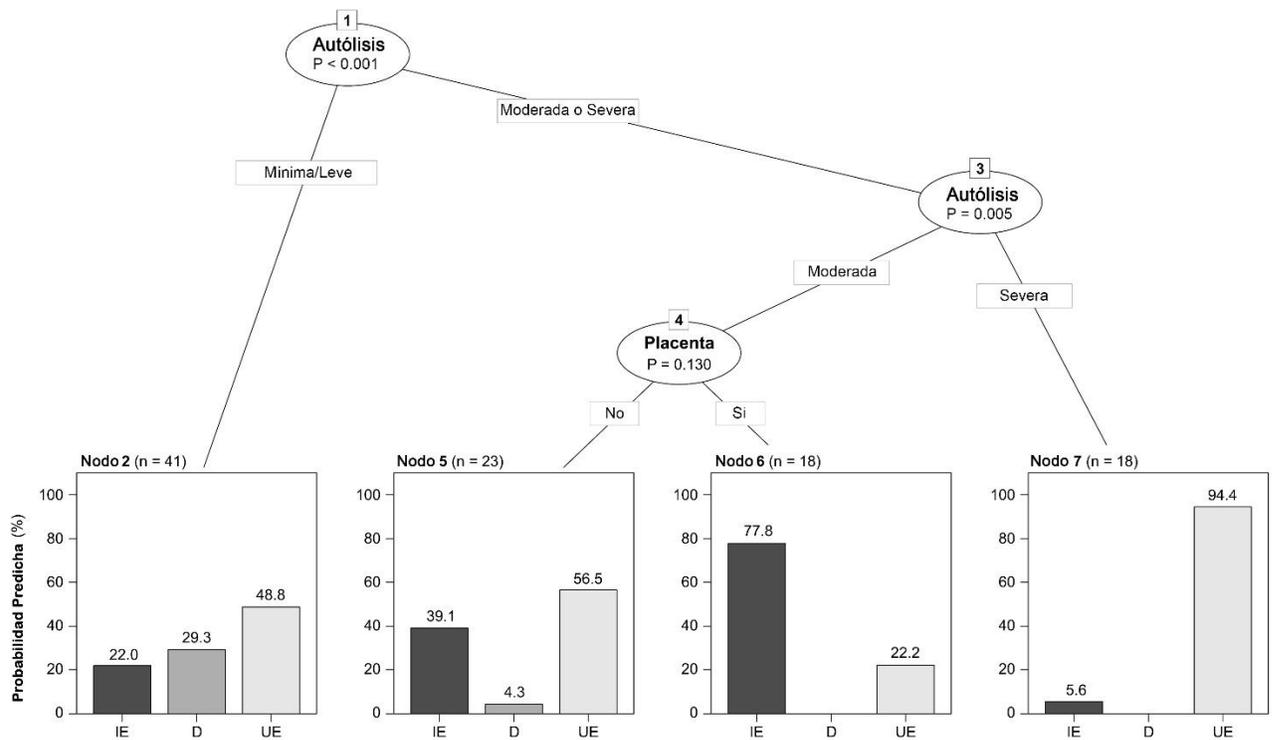


Figura 2: Árbol de inferencia condicional construido por el método de validación cruzada que evidencia la distribución condicional de las categorías de diagnóstico como una función del grado de autólisis y la disponibilidad de la placenta. En el nodo 2, el cual agrupó los casos con autólisis mínima/leve, la probabilidad de alcanzar un diagnóstico etiológico de distocia fue mayor. Los nodos 5 y 6 comprendían los casos con autólisis moderada, y en los mismos, la probabilidad de lograr un diagnóstico de etiología infecciosa fue mayor cuando la placenta se hallaba disponible (nodo 6) que cuando no lo estaba (nodo 5). El nodo 7 agrupó los casos con autólisis severa, los cuales presentaron una mayor probabilidad de tener una etiología indeterminada. IE: Etiología infecciosa ($n=33$). D: Distocia ($n=13$). UE: Etiología indeterminada ($n=54$). La momificación fetal fue también considerada como un potencial predictor, pero no fue incluida en la versión final del diagrama ya que no mejoró la precisión de la clasificación. Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>). CC-BY.

7.3.2.1. Etiologías infecciosas

El diagnóstico etiológico de aborto con etiología infecciosa se alcanzó en 33 de 100 (33%) casos, lo que representa el 71,7% de los 46 casos con diagnóstico etiológico (tabla 7).

7.3.2.1.1. Toxoplasmosis

La toxoplasmosis fue diagnosticada en el 27% de los 100 casos (81,8% de los 33 casos con etiología infecciosa), en 19 de 34 (55,9%) explotaciones de 8 de los 9 departamentos (tabla 7). De estos 27 casos, 14 eran fetos con placenta, 10 eran fetos sin placenta y 3 eran placentas sin fetos. Se diagnosticó toxoplasmosis en 17 de 42 (40,5%) casos con placenta y en 10 de 58 (17,2%) casos sin placenta, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). Siete de los 24 fetos (29,2%) estaban momificados. El porcentaje de casos con diagnóstico etiológico de toxoplasmosis no difirió significativamente en los fetos momificados (7/23, 30,4%) respecto a los no momificados (17/71; 23,9%) ($p=0,5$). En los fetos momificados (7/23 casos) y en los casos con autólisis severa (1/18 casos), la toxoplasmosis fue el único diagnóstico etiológico alcanzado. Los abortos se produjeron en el último (13 casos) y segundo (10 casos) tercio de la gestación, con una edad fetal media de ~105 días y un rango de 60 - 135 días de gestación. No se identificó ningún caso en el primer tercio de la gestación; la edad gestacional no fue determinada en cuatro fetos. En 2 casos se registró el parto de un cordero sano viable junto con la expulsión de un único feto momificado.

En general, la proporción de ovejas abortadas en las majadas con casos de toxoplasmosis fue del 1 al 4%, excepto en dos majadas con tasas de aborto más elevadas. En una de ellas, 8 de 70 borregas (11,4%) abortaron en 15 días, mientras que en la otra 4 de 25 borregas (16,0%) abortaron en un periodo de 7-10 días. En un caso se observaron las típicas lesiones macroscópicas en la placenta, caracterizadas por cotiledones rojizos con múltiples focos blancos de ~1x2 mm (figura 3A). Independientemente de la observación de las lesiones macroscópicas, el examen histológico reveló placentitis cotiledonaria multifocal no supurativa y necrotizante con mineralización ocasional en 16 de los 17 (94,1%) casos en los que la placenta estaba disponible (figura 3B-C). Los tejidos fetales presentaban lesiones típicas de la infección por protozoos en 18 de 24 casos (75,0%). Éstas incluían encefalitis necrotizante multifocal y gliosis (16 casos, figura 3D), miocarditis no supurativa con o sin epicarditis (13 casos), glositis (11 casos), hepatitis (11 casos), miositis (8 casos), leucomalacia periventricular extensiva (6 casos), neumonía intersticial multifocal no supurativa (6 casos), adrenalitis (3 casos) y nefritis intersticial (2 casos). Se observaron estructuras basófilas piriformes compatibles con taquizoítos protozoarios formando clústeres dentro de las células trofoblásticas (figura 3C) en dos placentas, y dentro del citoplasma de los hepatocitos adyacentes a las zonas necróticas en el hígado de otro caso.

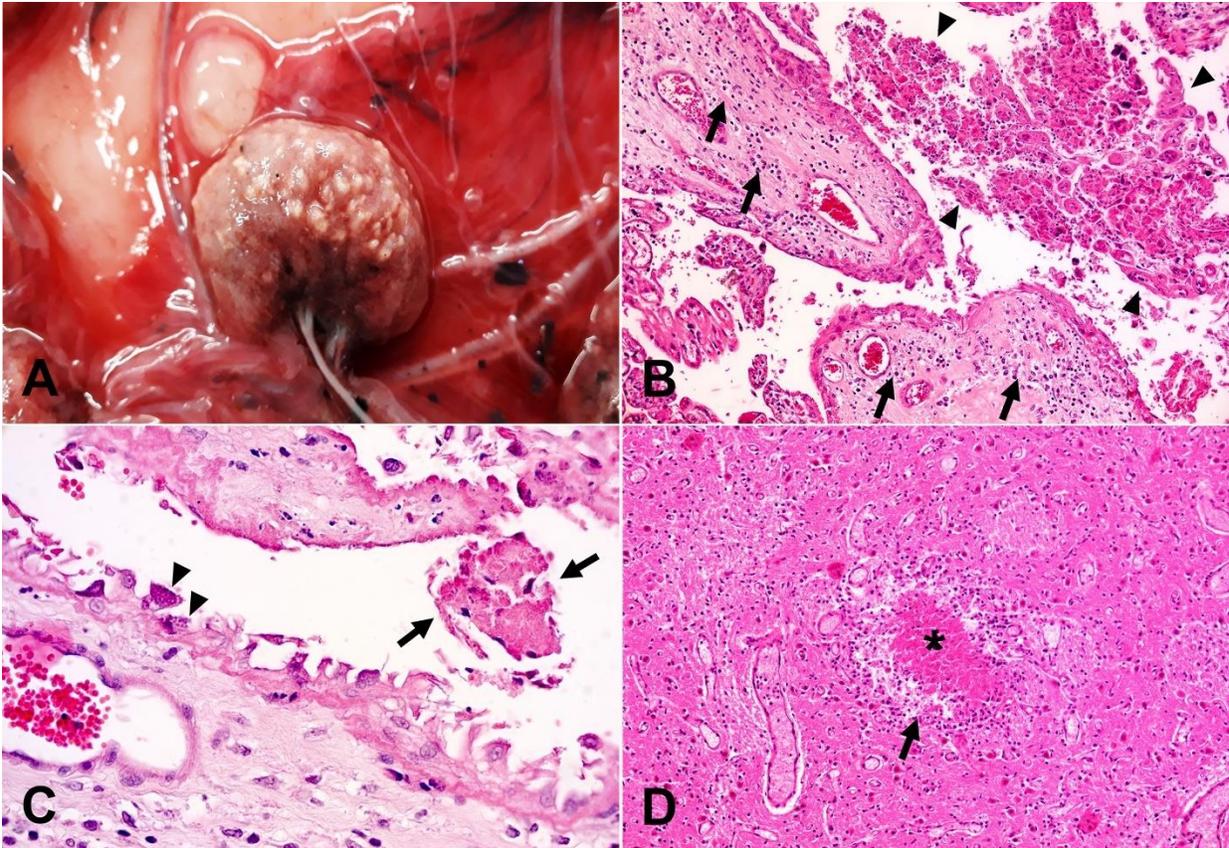


Figura 3: Hallazgos patológicos en casos de abortos con diagnóstico de toxoplasmosis. **A-** Vista macroscópica de la placenta (membrana coriónica) que muestra un cotiledón (centro) con múltiples focos de ~1x2 mm, pálidos y blanquecinos, bien demarcados, redondos a ovales, consistentes con focos de necrosis y mineralización (placentitis cotiledonaria necrotizante multifocal). **B-** Correlato histológico de A, necrosis trofoblástica extensiva, y desprendimiento (puntas de flecha) junto con infiltrados inflamatorios (flechas) en el estroma coriónico (placentitis necrotizante). Hematoxilina-Eosina, 200x. **C-** Trofoblastos dispersos adheridos al estroma coriónico conteniendo un elevado número de estructuras basófilas piriformes e intracitoplasmáticas consistente con zoítos de *T. gondii* (puntas de flecha), adyacentes a un área de trofoblasto necrótico desprendido (flechas). Hematoxilina-Eosina, 630x. **D-** Cerebro, encefalitis necrotizante caracterizada por un área focal de necrosis (asterisco) rodeada por un halo de células gliales e inflamatorias (flecha). Hematoxilina-Eosina, 200x. Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>). CC-BY.

En un caso con diagnóstico etiológico de toxoplasmosis, se identificó el BVDV-2b mediante PCR y secuenciación. El caso consistía en un feto y su placenta, expulsados a los 75 días de gestación. Se observaron lesiones típicas de etiología protozoaria que incluían encefalitis necrotizante severa multifocal no supurativa con gliosis, miocarditis/epicarditis multifocal no supurativa y miositis, neumonía intersticial multifocal no supurativa y necrotizante, hepatitis multifocal aleatoria no supurativa y necrotizante, adrenalitis cortical y medular multifocal no supurativa, y placentitis multifocal cotiledonaria e intercotiledonaria no supurativa con necrosis trofoblástica multifocal y mineralización coriónica. Se detectó ADN de *T. gondii* en el cerebro y la placenta. Debido a la identificación molecular del BVDV-2b, se procesaron secciones de hígado, pulmón, corazón, bazo y riñón mediante IHQ para la detección del antígeno del BVDV, con

resultados negativos en todos los tejidos. Una muestra de suero de la oveja abortada, obtenida en el momento del aborto, fue analizada por PCR para la detección de pestivirus, con resultado negativo. En conjunto, estos resultados indican una infección fetal transitoria por el BVDV-2b en una oveja no virémica. El animal pertenecía a una pequeña majada de 20 ovejas. Notablemente, había ganado vacuno en el predio.

7.3.2.1.2 - Campilobacteriosis

Los abortos causados por *Cff* representaron el 5% del total de casos y el 15,2% de los 33 casos de etiología infecciosa. Esta enfermedad fue diagnosticada en 2 de 34 (5,9%) explotaciones de diferentes departamentos (tabla 7). Estas pérdidas se produjeron en el último tercio de preñez, con una edad gestacional media de 120 días. Cuatro de los casos eran fetos sin placenta procedentes de un predio, mientras que el caso restante consistía en una placenta de una oveja abortada de otra explotación. Los cuatro fetos procedentes de la misma explotación fueron abortados por al menos 2 y un máximo de 3 ovejas (2 fetos eran gemelos, los otros 2 podrían haber sido gemelos o expulsados por ovejas diferentes). En dicho establecimiento, 20 de ~180 ovejas preñadas (11,1%) abortaron durante la temporada de partos, mientras que en el otro predio, 3 de 57 ovejas preñadas (5,3%) abortaron en una semana. Se logró aislar *Cff* en cuatro casos (3 fetos y la placenta), y la detección de *C. fetus* fue exitosa en los 5 casos por qPCR. Además, se identificó *C. fetus* mediante IFD en las improntas de pulmón, hígado y/o líquido abomasal en 3 de 4 fetos (el caso que constaba sólo de placenta no fue procesado por IFD). El examen patológico de los fetos reveló hepatitis necrotizante y supurativa multifocal severa (4 casos), miositis linfocítica leve (2 casos), bronconeumonía supurativa extensa severa, miocarditis linfocítica leve, meningitis neutrofílica e histiocítica, esplenitis neutrofílica y fibrinosa, enterocolitis neutrofílica y abomasitis con peritonitis fibrinosupurativa y microtrombosis de los vasos mesentéricos, y linfadenitis mesentérica neutrofílica e histiocítica (1 caso cada una). En el único caso en el que la placenta estaba disponible para su examen, se observó placentitis fibrinonecrotizante severa con arteriolitis necrotizante y microtrombosis de las arteriolas coriónicas (figura 4A-C).

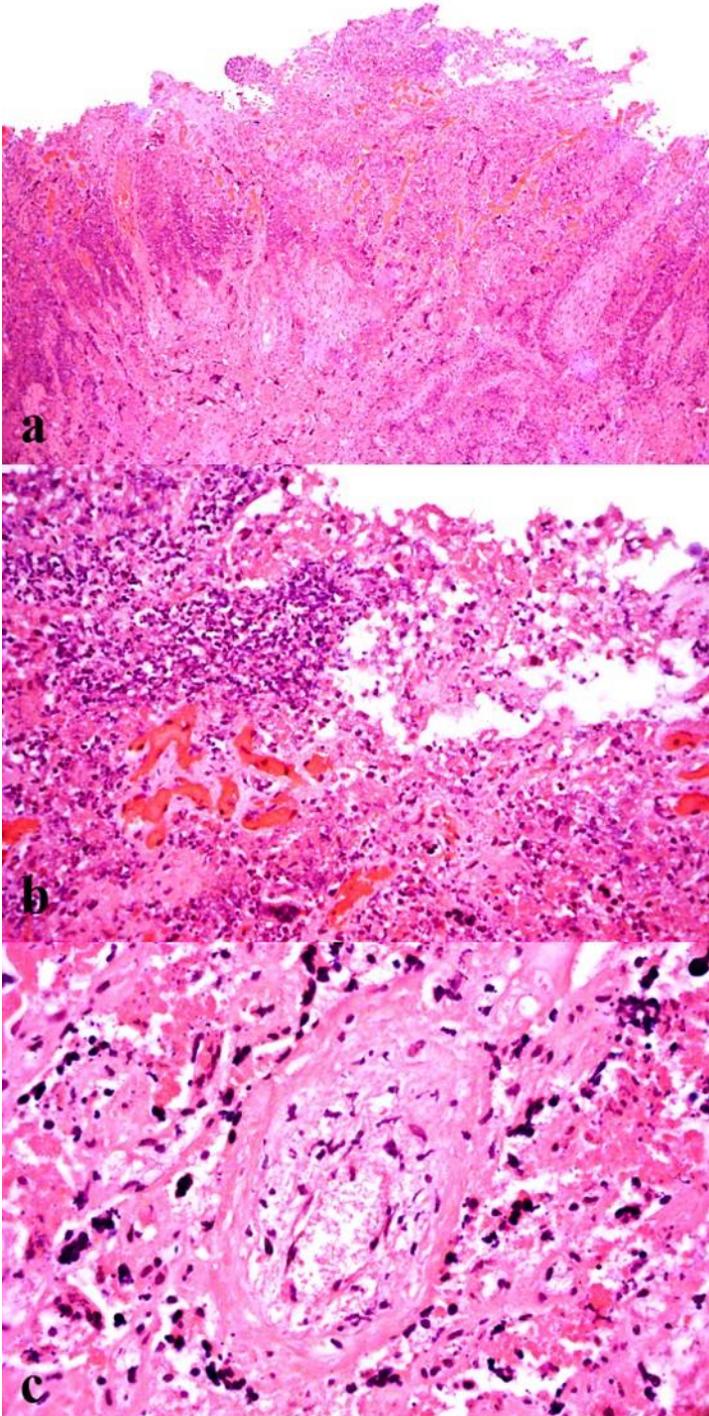


Figura 4: A- Sección histológica de la placenta cotiledonaria evidenciando infiltración inflamatoria extensiva severa. B- Mayor magnificación de la figura 4A. Nótese los abundantes neutrófilos degenerados mezclados con un exudado fibrinoso y detritos celulares cariorrécticos (placentitis cotiledonaria fibrinonecrotizante neutrofílica extensiva severa). C- Sección transversal de una arteriola coriónica (centro) donde se observa necrosis concéntrica de la túnica media e infiltración neutrofílica mural (arteriolitis), con abundante fibrina y detritos necróticos en el estroma circundante. (Hematoxilina-Eosina, A: 200x, B: 400x, C: 630x). Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.005>). CC-BY-NC-ND.

Se detectó una especie no identificada de *Campylobacter* mediante PCR convencional dirigida al gen que codifica el ARNr 16S en el pulmón y contenido abomasal de un feto tardío (1% de los casos, y 3% de los 33 casos con etiología infecciosa), como ya habíamos reportado anteriormente (Aráoz *et al.*, 2018). Se secuenció un fragmento de 734 pb del gen del ARNr 16S amplificado a partir del líquido abomasal y se utilizó para evaluar su similitud con las secuencias disponibles mediante BLAST, revelando una especie de *Campylobacter* idéntica en un 99-100% a *C. jejuni*, *C. coli*, *C. insulaenigrae* y *C. hepaticus*, y en consecuencia, descartando a *C. fetus*, como habíamos descrito anteriormente (Aráoz *et al.*, 2018). El ADN extraído de los pulmones, hígado y el líquido abomasal de este feto resultó negativo para *C. jejuni* y *C. fetus* por qPCR. Mediante la IFD se observaron escasas estructuras bacilares curvadas y débilmente fluorescentes, cuya morfología era similar a *Campylobacter* spp. en improntas de hígado, pero no en las de pulmón ni líquido abomasal. No se lograron aislamientos bacterianos, ni siquiera en los cultivos selectivos para *Campylobacter* spp. Los hallazgos patológicos consistieron en poliserositis fibrinosa (figura 5A), hepatitis necrotizante y neutrofílica aleatoria multifocal (figura 5B), neumonía con alveolitis neutrofílica (figura 5C) y enteritis necrotizante y neutrofílica erosiva (Aráoz *et al.*, 2018). Como todas estas lesiones son compatibles con la campilobacteriosis, se hizo un diagnóstico etiológico de aborto por *Campylobacter* sp., aunque no se pudo identificar el *Campylobacter* causante a nivel de especie. Este aborto fue el único registrado durante la temporada de partos en una majada de 23 ovejas (aborto esporádico) de una pequeña explotación comercial/de traspatio.

7.3.2.2. Etiologías no infecciosas (distocia)

La distocia (figura 6) se diagnosticó en 13 de los 100 casos (13%) provenientes de 3 de las 34 explotaciones (8,8%) y en el 28,3% de los 46 casos con un diagnóstico etiológico. La información con respecto a los casos de muerte por distocia se resume en la tabla 8. Brevemente, los 13 casos de distocia correspondían a 8 ovejas diferentes, 7 de las cuales (87,5%) eran portadoras de fetos múltiples que iban de gemelos a quintillizos; esta información no fue registrada en un caso. Seis de estas 8 ovejas (75,0%) procedían de una majada experimental, particularmente prolífica. Se diagnosticó distocia en 9 de los 25 casos (36,0%) provenientes de esta majada y fue el único diagnóstico etiológico alcanzado a nivel predial, a pesar de ser el establecimiento con el mayor número de remisiones. Los demás casos de distocia procedían de majadas comerciales.

Tabla 8: Detalles de los casos con diagnóstico etiológico de distocia.

Departamento y majada	Identificación del caso	Nro. de fetos (carga fetal)	Nro. de fetos remitidos al laboratorio (casos)	Nro. de casos con lesiones macroscópicas consistentes con distocia	Nro. de casos de muerte fetal atribuidas a distocia
Florida A	18-128	2	2	1	2 ^a
Florida B	19-093	3	3	1	3 ^b
Florida A	20-061	3	3	3	3
Florida A	20-063 A	2	1	1	1 ^c
Florida A	20-063 B	5	1	1	1
Florida A	20-063 C	ND	1	1	1 ^d
Colonia A	20-075	ND	1	1	1
Florida A	21-070	3	3	1	1 ^e

ND: no determinado.

^a Esta oveja estaba gestando mellizos. Ambos fetos estaban muertos al ser expulsados y fueron remitidos al laboratorio. Uno de ellos tenía lesiones macroscópicas compatibles con distocia. El segundo feto estaba a término, no presentó lesiones macro- o microscópicas y no se detectaron patógenos; sin embargo, la muerte fetal fue atribuida al parto prolongado de su hermano mellizo, totalizando 2 casos de distocia.

^b Esta oveja estaba gestando trillizos, todos los cuales fueron remitidos al laboratorio. Uno de los fetos presentó lesiones traumáticas compatibles con distocia. Los otros dos eran fetos a término con leve autólisis, sin lesiones macro- o microscópicas, y en los cuales no se identificó la causa de las muertes. Dada la evidencia de distocia en uno de los trillizos, la muerte fetal fue atribuida a distocia en todos los fetos, totalizando tres casos de distocia.

^c Esta oveja parió un cordero viable y un feto a término muerto que fue remitido al laboratorio.

^d Esta oveja parió 4 corderos viables y un feto a término muerto que fue remitido al laboratorio.

° Esta oveja estaba gestando trillizos, los cuales estaban muertos al momento de la expulsión y fueron remitidos al laboratorio. Uno de los fetos estaba a término (44 cm de longitud cráneo-coxígea) y evidenció autólisis leve, cumpliendo así con el criterio que establecimos para el diagnóstico de distocia. Los otros dos fetos estaban momificados y severamente autolíticos, con longitudes cráneo – coxígeas de 33 y 34 cm, indicando que las muertes fetales habían ocurrido antes de la expulsión, aproximadamente a los días 105-120 de gestación. Estos dos fetos no cumplieron con los requisitos para ser considerados casos de distocia, y por lo tanto, fueron considerados como abortos de causa indeterminada, basándonos en el examen patológico y otros resultados laboratoriales.

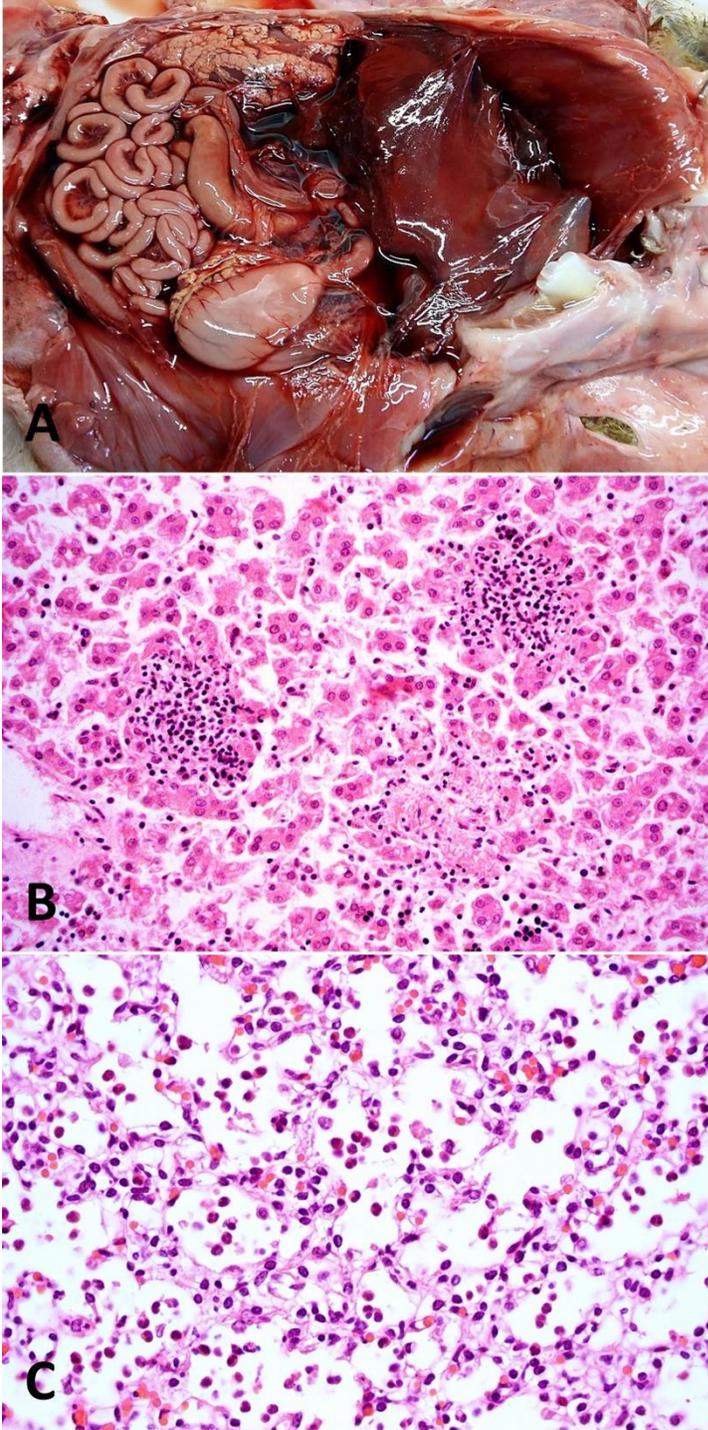


Figura 5: Hallazgos patológicos en un feto con diagnóstico etiológico de campilobacteriosis. **A-** Cavidad abdominal, peritonitis fibrinosa y adherencias fibrinosas entre la cápsula hepática y el diafragma. **B-** Hígado, hepatitis necrotizante y neutrofílica, multifocal aleatoria. Hematoxilina-Eosina, 400x. **C-** Pulmón, los espacios alveolares contienen una moderada cantidad de neutrófilos (alveolitis neutrofílica/neumonía). Hematoxilina-Eosina, 400x. Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>). CC-BY.

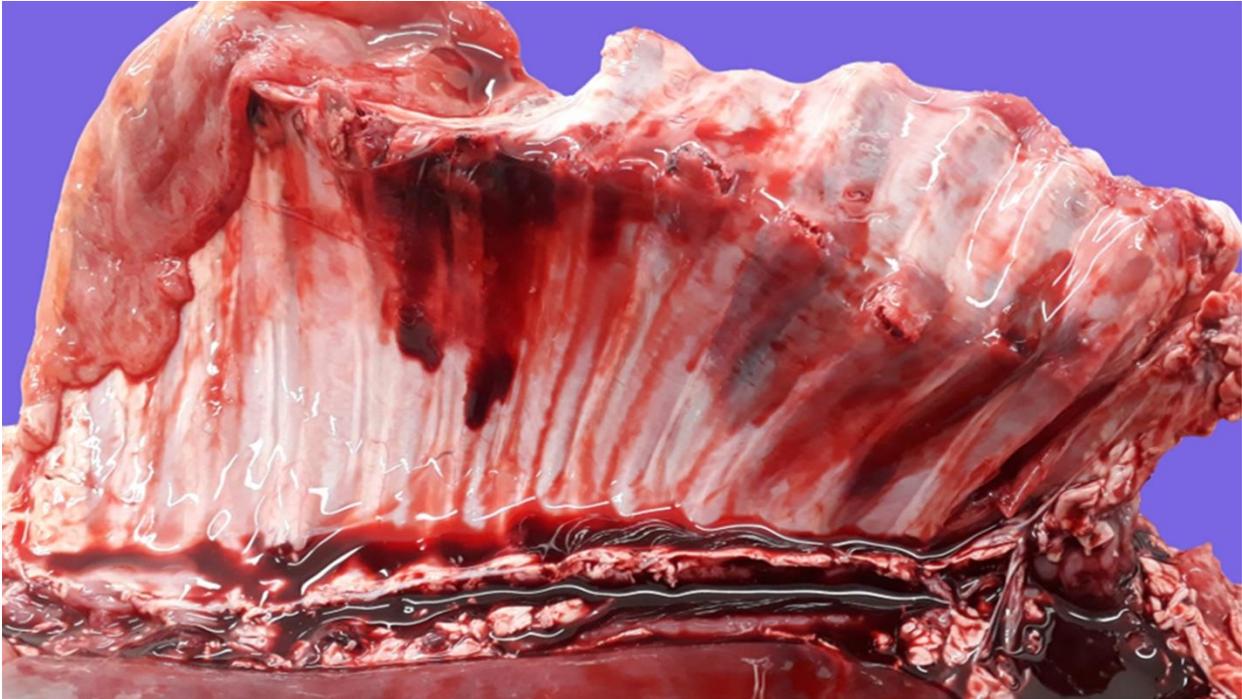


Figura 6: Hallazgos patológicos en un feto a término con diagnóstico de distocia. Superficie serosa de la parrilla costal derecha. Múltiples fracturas completas y desplazadas del cuerpo de 9 costillas contiguas con hemorragias extensivas pleurales y subpleurales asociadas y desgarro de los músculos intercostales adyacentes. Se observa sangre sin coagular en la cavidad torácica (hemotórax), y el diafragma y los músculos intercostales de las áreas no afectadas están pálidos, lo que es consistente con anemia secundaria a desangramiento. Estas lesiones son atribuibles a un traumatismo agudo severo debido a distocia. Reproducido de Dorsch *et al.*, 2022. (<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.904786>). CC-BY.

7.3.2.3. Casos de etiología indeterminada

En 54 de los 100 casos (54%) no se cumplieron los requisitos para establecer un diagnóstico etiológico, por lo que fueron considerados abortos de etiología indeterminada. Catorce de estos casos (14% de los 100 casos y 25,9% de los 54 casos de etiología indeterminada) presentaron lesiones microscópicas inflamatorias y/o necrotizantes en al menos un tejido (placenta, corazón, cerebro, pulmones, riñones, hígado, bazo, glándulas adrenales y/o lengua) atribuibles a un agente patógeno. Sin embargo, no se identificó ningún patógeno mediante las pruebas de laboratorio realizadas, o bien los agentes infecciosos identificados eran oportunistas (véase más adelante) o no podían asociarse causalmente con las lesiones observadas, por lo que estos 14 casos se consideraron de etiología indeterminada. Los hallazgos patológicos correspondientes a estos casos se listan en la tabla suplementaria 2 (anexo 2).

Campylobacter jejuni fue detectado por qPCR en el hígado de un feto de 80 días severamente autolítico y momificado. El avanzado estado de descomposición postmortem impidió la identificación de eventuales lesiones histológicas, por lo que no se cumplió con el criterio para establecer un diagnóstico etiológico. No se aislaron patógenos bacterianos en este caso, incluyendo

Campylobacter spp., y la IFD de *C. fetus* fue negativa. No se detectaron otros abortos simultáneamente en esta majada comercial que tenía aproximadamente 100 ovejas.

En un caso se detectó ADN de *Leptospira* spp. mediante una qPCR basada en SYBR Green. El caso consistía en un feto y su placenta abortados al final de gestación por una oveja trillícer. Aunque los tres fetos fueron expulsados muertos, lamentablemente sólo uno de ellos y su placenta fueron remitidos para su análisis. A pesar de que se analizaron la placenta, el riñón, el hígado y el líquido abomasal mediante qPCR, sólo la placenta arrojó un resultado positivo. La cantidad de ADN de *Leptospira* spp. detectada estaba por debajo del límite de cuantificación de esta técnica, que es de 10 copias genómicas/ μ L. El ADN extraído de duplicados de las mismas muestras (placenta, riñón, hígado y líquido abomasal), así como de pulmón, bazo y cerebro, fue procesado mediante un protocolo de qPCR basado en tecnología TaqMan™ para *Leptospira* spp. con resultados negativos en todas las muestras. Todas las demás pruebas para *Leptospira* spp. (IHQ en placenta, pulmón e hígado; cultivo de riñón, hígado y placenta en medio EMJH; e IFD en líquido abomasal, riñón e hígado) arrojaron resultados negativos. Además, no se detectaron anticuerpos por MAT en el líquido fetal (punto de corte 1:10) ni en una muestra de suero de la oveja abortada (punto de corte 1:100) recolectada en el momento del aborto. En este contexto, y teniendo en cuenta todos los resultados, se desestimó el resultado positivo obtenido por la qPCR basada en SYBR Green para *Leptospira* spp. El examen histopatológico reveló microtrombosis aguda moderada multifocal en los capilares coriónicos de la placenta, microtrombosis aguda leve multifocal en los capilares pulmonares y colestasis canalicular leve en el hígado. Incidentalmente, se observó metaplasia ósea crónica multifocal en la placenta coriónica. Aunque se detectó ADN de *T. gondii* en el cerebro del feto, no se observaron lesiones atribuibles a toxoplasmosis en el cerebro ni en ningún otro tejido examinado en este caso; la PCR de *T. gondii* fue negativa en la placenta. Como este caso no cumplía el criterio establecido para arribar a un diagnóstico etiológico, fue considerado un aborto de causa indeterminada.

Las bacterias oportunistas que han sido previamente asociadas a abortos esporádicos en ovinos se identificaron en 2 casos (2%) con lesiones sugestivas de una etiología infecciosa. Uno de ellos era un feto de 120 días, moderadamente autolítico, con neumonía fibrinosa aguda multifocal y moderada (alveolitis y bronquiolitis) y colestasis canalicular leve multifocal en el hígado; en los cultivos bacterianos se aisló *Bacillus licheniformis*. El otro caso era un feto momificado y moderadamente autolítico de 110 días de gestación con meningitis neutrofílica leve multifocal y leucocitosis/neutrofilia circulante en los capilares meníngeos y cerebrocorticales. Se aislaron *Bacillus licheniformis* y *Streptococcus* sp. en los cultivos bacterianos, mientras que todas las demás pruebas para evaluar la presencia de patógenos bacterianos fueron negativas. Se detectó ADN de *T. gondii* en el cerebro, pero no se identificaron lesiones típicas de toxoplasmosis en ninguno de los tejidos fetales examinados. En ambas majadas los abortos fueron esporádicos. Aunque estas bacterias oportunistas podrían haber ocasionado las lesiones descritas en estos dos fetos, dichos hallazgos también podrían deberse a otros patógenos que habrían sido difíciles de identificar considerando el estado de descomposición postmortem en ambos casos. Dado que ambos agentes son también contaminantes ocasionales, estos dos casos fueron clasificados como abortos de probable causa infecciosa, de etiología incierta.

El BVDV-1i se identificó mediante PCR seguida de secuenciación en un feto. La oveja estaba gestando mellizos hacia el final de la gestación; uno de los corderos nació vivo y sobrevivió, mientras que el otro fue expulsado muerto y enviado al laboratorio. Los abortos fueron esporádicos en esta majada. La necropsia del feto reveló autólisis leve, ausencia de momificación y aireación parcial de los pulmones, lo que sugiere que el feto estuvo vivo hasta poco antes de la expulsión. El examen histopatológico reveló nefritis intersticial linfocítica moderada multifocal. Debido a la identificación molecular del BVDV-1i, varios tejidos fetales, incluidos el riñón, corazón, bazo, hígado y glándula adrenal, fueron procesados por IHQ para la detección de BVDV, con resultados negativos. Además, la MAT realizada en una muestra de fluido torácico fetal reveló un título de anticuerpos de 1:80 frente a *Leptospira* serogrupo Pyrogenes, y ningún título frente a los demás serovares analizados. La IFD, qPCR y el cultivo para *Leptospira* spp. fueron negativos en este feto. Una muestra de riñón fue sometida a IHQ para la detección de *Leptospira* spp., con resultado negativo.

7.3.2.4. Malformaciones congénitas

Se identificaron malformaciones congénitas en tres fetos. Uno de ellos era una hembra parcialmente momificada de aproximadamente 110 días de gestación con prognatismo inferior; que también exhibió meningitis neutrofílica de etiología indeterminada y de la que se aislaron las bacterias oportunistas *Bacillus licheniformis* y *Streptococcus* sp. Además, un feto macho a término presentó un quiste focal, bien delimitado, de paredes flácidas y lleno de líquido de ~2 cm de diámetro en la cara diafragmática del lóbulo izquierdo del hígado (quiste hepático). La causa de la muerte fetal en este caso fue una distocia no relacionada con esta malformación congénita incidental. Finalmente, un feto macho de 135 días presentó agenesia completa del hígado, segmento descendente del duodeno, yeyuno, íleon, colon y ciego. Aunque esta malformación habría sido incompatible con la vida postnatal si el feto hubiera sobrevivido hasta el final de la gestación, la causa del aborto en este caso fue la toxoplasmosis, ya que se halló una placentitis necrotizante linfocítica extensiva y severa con ocasionales neutrófilos, y *T. gondii* fue detectado por PCR en la placenta y el cerebro.

7.3.3. Resultados de las pruebas de laboratorio

7.3.3.1. Cultivos bacteriológicos

Se cultivaron las muestras de 89 casos. Se aisló *Cff* en 4 casos de campilobacteriosis (véase más arriba) siendo el único patógeno bacteriano primario abortivo aislado. Se aislaron bacterias oportunistas como *Bacillus licheniformis* y *Streptococcus* sp. en 2 casos con lesiones de causa indeterminada (descritas anteriormente). En 43 casos, las bacterias aisladas en cultivos puros o mixtos se consideraron contaminantes, incluido un aislado de *Bacillus cereus* obtenido de un tercer feto sin lesiones. Otros contaminantes fueron *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Brevibacterium* sp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter* spp. y *Escherichia coli*. Los cultivos bacteriológicos fueron negativos en 42 casos. En ninguno de los cultivos se aisló

Brucella spp., *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *C. jejuni*, *Yersinia* spp. u otras bacterias abortivas conocidas de los ovinos. En ninguno de los 86 casos cultivados para *Leptospira* spp. en el medio EMJH se obtuvo un aislado identificable por microscopía de campo oscuro.

7.3.3.2. Prueba de susceptibilidad antimicrobiana (microdilución en caldo)

Se analizaron dos cepas de *Cff* aisladas de dos majadas diferentes en 2017 y 2020. Ambas cepas fueron resistentes al ácido nalidíxico y sensibles al resto de los antimicrobianos evaluados (tabla 9).

Tabla 9: Puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para determinar la sensibilidad antimicrobiana en dos cepas de *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* aisladas de dos casos de aborto en ovinos.

Antibiótico	Punto de corte CIM (µg/ml)		CIM (µg/ml) ^a	
	Resistente	Susceptible	Cepa aislada en 2017	Cepa aislada en 2020
Gentamicina	≥ 4	≤ 2	0,5	0,5
Azitromicina	≥ 0,5	≤ 0,25	0,12	0,25
Eritromicina	≥ 8	≤ 4	0,5	0,5
Ciprofloxacina	≥ 1	≤ 0,5	0,25	0,25
Ácido nalidíxico	≥ 32	≤ 16	>64	>64
Clindamicina	≥ 1	≤ 0,5	0,5	0,5
Florfenicol	≥ 8	≤ 4	1	0,5
Tetraciclina	≥ 2	≤ 1	1	0,5

^a Los valores que se hallan por encima del punto de corte de resistencia se indican en negrita.

7.3.3.3. Inmunofluorescencia directa

Las improntas de placenta y tejidos fetales, y los frotis de líquido abomasal fueron examinados por IFD para *C. fetus* y *Leptospira* spp. en 83 y 81 casos, respectivamente. Se observaron bacilos curvos fuertemente fluorescentes compatibles con *C. fetus* en 3 de 4 fetos con diagnóstico etiológico de campilobacteriosis por *Cff* (véase más arriba). No se detectaron espiroquetas fluorescentes morfológicamente compatibles con *Leptospira* spp. en ninguna de las muestras analizadas.

7.3.3.4. Técnicas moleculares

Las muestras de 91 casos se analizaron mediante PCR para coccidios, *T. gondii* y *N. caninum*. Se detectó ADN de *T. gondii* en 42 casos, incluidos los 27 casos con diagnóstico etiológico de toxoplasmosis descritos anteriormente. En los 15 casos restantes, se detectó ADN de

T. gondii pero no se observaron lesiones típicas de la enfermedad. Todos los casos positivos para *T. gondii* lo fueron también para coccidios, y todos los casos negativos para *T. gondii* lo fueron también para coccidios. Todos los casos resultaron negativos para *N. caninum*.

Se realizaron qPCRs para *C. fetus* y *C. jejuni* en 92 casos; 5 resultaron positivos para *C. fetus* (correspondientes a los 5 casos de campilobacteriosis descritos anteriormente -4 fetos y 1 placenta-) y uno fue positivo para *C. jejuni*. Este último era un feto severamente autolítico y momificado como se ha descrito anteriormente. En otro caso (feto), se detectó una especie no identificada de *Campylobacter*, tal como reportamos previamente (Aráoz *et al.*, 2018); las qPCR para *C. jejuni* y *C. fetus* fueron negativas en este caso.

A excepción del único caso descrito anteriormente, no se detectó ADN de *Leptospira* spp. en ninguno de los otros 88 casos evaluados por la qPCR basada en SYBR Green. Por último, no se detectó ADN de *C. abortus*, *C. pecorum* ni *C. burnetii* en ninguno de los 85 casos analizados.

Se detectó pestivirus por PCR en 2 de los 91 casos. La secuenciación reveló la presencia de BVDV-1i en un caso y de BVDV-2b en el otro (como se ha descrito anteriormente). El BDV no se identificó en ningún caso.

7.3.3.5. Técnicas serológicas

La MAT se realizó en 63 muestras de líquido fetal (en muchos fetos momificados la deshidratación severa impidió la obtención de esta muestra). Los resultados se muestran en la tabla 10. Se detectaron anticuerpos anti-*Leptospira* spp. en 15 fetos (23,8%) provenientes de 9 de 34 (26,5%) establecimientos ubicados en 6 departamentos (Artigas, Canelones, Colonia, Florida, Rio Negro y Soriano).

Tabla 10: Muestras de fluidos fetales seroreactivas a la técnica de aglutinación microscópica (MAT) realizada utilizando 12 serogrupos de *Leptospira* spp. y un título de corte de 1:10.

Caso	Serogrupos de referencia							Serogrupos autóctonos				
	Can	Bal	Gri	Ict	Pom	Tar	Sej	Sej	Pyr	Aus	Aut	Pom
19-088 A	-	-	-	1:20	-	-	-	-	-	-	-	1:160
19-088 B	1:10	1:10	1:10	1:40	1:160	1:80	1:20	1:80	1:40	1:20	1:20	1:160
19-093 A	1:80	1:20	-	1:20	-	-	-	-	1:10	-	-	-
19-099	1:40	-	1:20	1:20	1:10	-	-	-	-	-	-	-
19-100 A	-	-	-	-	1:80	-	1:20	-	1:40	1:80	-	1:10
19-105	-	-	-	-	-	-	-	-	1:80	-	-	-
19-116	1:20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19-119 A	1:20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-047 C	-	1:10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20-047 D	-	-	-	1:10	-	-	-	-	-	-	-	-
20-061 A	-	-	-	1:10	-	-	-	-	-	-	-	-
20-061 B	1:10	1:20	-	1:10	-	-	-	-	-	-	-	1:10
20-061 C	1:10	1:10	-	1:10	-	-	-	-	-	-	-	-
20-064 B	-	-	-	-	1:10	-	-	1:10	-	-	1:10	1:80
20-066	-	-	-	-	-	-	-	1:40	-	-	1:10	-
Total	7	5	2	8	4	1	2	3	4	2	3	5

Can: *Canicola*; **Bal:** *Ballum*; **Gri:** *Grippityphosa*; **Ict:** *Icterohaemorrhagiae*; **Pom:** *Pomona*; **Tar:** *Tarassovi*; **Sej:** *Sejroe*; **Pyr:** *Pyrogenes*; **Aus:** *Australis*; **Aut:** *Autumnalis*.

7.4. DISCUSIÓN

En este trabajo identificamos las causas de las pérdidas fetales y su frecuencia relativa en las majadas de Uruguay. Hasta donde sabemos, este estudio representa la mayor serie de casos de abortos ovinos realizada en Sudamérica, constituyendo un aporte significativo tendiente a profundizar el conocimiento regional de los agentes causantes de abortos en esta especie.

La eficiencia diagnóstica global (porcentaje de casos con diagnóstico etiológico) en este estudio fue similar a la reportada en trabajos anteriores (Plant *et al.*, 1972; Kirkbride, 1993). La eficiencia diagnóstica no se vio significativamente influida por el tipo de remisión, aunque fue ligeramente superior cuando se incluyeron muestras de placenta, en concordancia con otros estudios (Fernández *et al.*, 2012; Van Den Brom *et al.*, 2012; Van Engelen *et al.*, 2014; Clune *et al.*, 2021). Esto destaca el valor de la placenta en la investigación diagnóstica del aborto, particularmente para las enfermedades infecciosas, como se ha mencionado anteriormente (Menzies, 2011; Moeller, 2012; Van Den Brom *et al.*, 2012; Dun, 2019).

En nuestro estudio, la autólisis avanzada redujo la probabilidad de arribar a un diagnóstico etiológico (Holler, 2012; Schnydrig *et al.*, 2017). Esto está parcialmente relacionado con los criterios establecidos para atribuir la causalidad del aborto en los casos con etiología infecciosa, que incluían la identificación conjunta de las lesiones y los patógenos. Dado que la autólisis avanzada afecta tanto a la capacidad de reconocer eventuales lesiones tisulares como a la detección de patógenos, no es de extrañar que el porcentaje de diagnósticos etiológicos fuera significativamente menor en los casos con autólisis severa. Sin embargo, en muchos casos con autólisis moderada e incluso en fetos momificados, se cumplieron los criterios diagnósticos que establecimos, sobre todo en los casos de toxoplasmosis. Dada su capacidad de formar quistes, *T. gondii* es resistente y detectable por PCR en tejidos fetales y placentas incluso ante la autólisis moderada / descomposición postmortem. Asimismo, las lesiones tisulares inducidas por este parásito pueden ser tan severas que pueden reconocerse aún en casos con una conservación relativamente pobre. En este sentido, las lesiones encefálicas y, en menor medida, placentarias, ambas típicas de la toxoplasmosis pueden ser detectadas por patólogos experimentados incluso ante cambios autolíticos considerables. Esto resalta la importancia de analizar todas las muestras independientemente de los cambios autolíticos o del estado de momificación, especialmente cuando se sospecha de toxoplasmosis. Por otro lado, la capacidad de identificar la causa del aborto en los casos con etiologías bacterianas o virales parece verse afectada negativamente por la autólisis.

En general, las etiologías identificadas en este trabajo fueron las que suelen inducir lesiones reconocibles y cuya identificación es relativamente sencilla (Kirkbride, 1993). Consistentemente, los principales agentes infecciosos reportados en este estudio (*T. gondii* y *Campylobacter* spp.) son considerados causas significativas de abortos en varios países, tales como Australia (Plant *et al.*, 1972; Clune *et al.*, 2021), Canadá (Hazlett *et al.*, 2013), Estados Unidos (Kirkbride, 1993), Países Bajos (Van Den Brom *et al.*, 2012; Van Engelen *et al.*, 2014) y Nueva Zelanda (West, 2002). Además, se identificó la distocia como causa de muerte fetal en 28,3% de los casos con diagnóstico etiológico, lo que es similar a los hallazgos de un trabajo previo (Plant *et al.*, 1972), pero ciertamente superior a la mayoría de las series de casos, en las que las muertes fetales por

distocia estaban en el rango del 2-4% (Kirkbride & Johnson, 1989; Kirkbride, 1993; Clune *et al.*, 2021).

La elevada frecuencia de distocias aquí descrita puede ser explicada probablemente porque 9 de los 13 casos procedían de un mismo establecimiento; por tanto, este valor está sesgado. Se trata de una explotación experimental con una majada muy prolífica (alta tasa de gestaciones con cargas fetales ≥ 2), en la cual se implementa un manejo nutricional diferencial de las ovejas con múltiples fetos durante el último tercio de la gestación, lo que determina un elevado peso de los corderos al nacimiento, pudiendo así explicar la elevada tasa de distocias (Dutra *et al.*, 2007; Jacobson *et al.*, 2020). La mayoría de los diagnósticos de distocia en este trabajo correspondieron a ovejas que estaban gestando múltiples corderos. Cabe destacar que, a pesar de ser la majada de la que se remitieron más casos (25/100 casos), la distocia fue el único diagnóstico etiológico confirmado a nivel de establecimiento. Esto pone de manifiesto el mayor impacto relativo de la distocia sobre las enfermedades infecciosas como causa de pérdidas fetales en esta majada. Aunque la selección por prolificidad aumenta la productividad (es decir, el número de corderos destetados por oveja), la mayor incidencia de los patos distócicos puede ser preocupante por cuestiones vinculadas al bienestar animal.

En un considerable número de casos (54%) no se pudo lograr un diagnóstico etiológico según los criterios establecidos, lo que coincide con las tasas de eficiencia diagnóstica reportadas en series de casos previas (Kirkbride, 1993; Szeredi *et al.*, 2006; Van Den Brom *et al.*, 2012; Schnydrig *et al.*, 2017). La proporción de casos de aborto de etiología indeterminada que presentaban lesiones compatibles con un agente infeccioso (14%) era similar a la descrita por Kirkbride (1993). Varios factores podrían explicar el fracaso en la identificación de patógenos abortivos, particularmente bacterias, incluyendo: 1) bacterias que no crecen en condiciones estándar o que tienen requisitos de crecimiento fastidiosos, 2) disminución de la viabilidad bacteriana debido a la autólisis o momificación fetal, o 3) contaminación del cultivo por microorganismos saprófitos que podrían enmascarar el crecimiento de las bacterias patógenas (Van Engelen *et al.*, 2014). Además, existen agentes infecciosos cuya presencia en Uruguay es desconocida, tales como *Francisella tularensis* (O'Toole *et al.*, 2008), *Flexispira* sp., o el virus de Schmallerberg (Collins *et al.*, 2019; Szeredi *et al.*, 2020), para los que no se realizaron pruebas específicas. Además, no debe descartarse la ocurrencia de agentes abortivos desconocidos en la región, ya que el conocimiento de la variedad de enfermedades infecciosas que afectan al ganado en la región es limitado. Por otro lado, los abortos sin lesiones histológicas y/o con malformaciones congénitas podrían estar asociados a agentes no infecciosos como plantas tóxicas o con alto contenido de fitoestrógenos, deficiencias de elementos traza (cobre, selenio, yodo, etc.), enfermedades genéticas/hereditarias, estrés, condiciones climáticas extremas o reacciones adversas a medicamentos y/o vacunas (Chanton-Greutmann *et al.*, 2002; Moeller, 2012). La identificación laboratorial de estas causas suele ser difícil o incluso imposible en la mayoría de los casos (Chanton-Greutmann *et al.*, 2002).

Toxoplasma gondii fue la causa más frecuente en nuestra serie de casos, lo que enfatiza su relevancia. Para ilustrar esto, en esta serie de casos se detectó *T. gondii* por PCR en el 75% (24/32) de las majadas analizadas, y en el 46,2% (42/91) de los casos. En Uruguay, este protozoo había

sido identificado primeramente de forma indirecta a través de un relevamiento serológico (Freyre *et al.*, 1983), y luego mediante el aislamiento a partir de muestras fetales y placentarias (Freyre *et al.*, 1987, 1994). Un estudio serológico más reciente realizado en 1361 ovinos de 10 majadas del norte de Uruguay halló una seroprevalencia de 38,9% (Suzuki *et al.*, 2011). En este estudio se diagnosticaron abortos por *T. gondii* en 8 de los 9 departamentos analizados. En conjunto, estas evidencias demuestran que tanto el parásito como la enfermedad clínica están ampliamente distribuidos en todo el país.

La gravedad de la toxoplasmosis clínica depende en gran medida de la etapa de la gestación en la que se produzca la infección; durante las primeras fases, la infección suele ser mortal, mientras que hacia la mitad de la gestación, la infección conduce a la aparición de mortinatos, y hacia el final, son frecuentes los nacimientos de corderos nacidos clínicamente sanos pero infectados congénitamente (Buxton *et al.*, 2007; Innes *et al.*, 2009). Además, es probable que la variabilidad genética entre las distintas poblaciones del parásito influya en la presentación clínica, ya que las cepas atípicas (es decir, cepas con perfiles genotípicos particulares que difieren de los tipos clonales I, II y III, y que están muy extendidas en Sudamérica) suelen ser más virulentas que el tipo clonal II, que es el linaje predominante en Europa (Simon *et al.*, 2019; Bernstein *et al.*, 2020). En consecuencia, sería necesaria la realización de más estudios sobre la diversidad genética de las poblaciones de *T. gondii* que infectan a los ovinos en Uruguay.

En este estudio, se detectó ADN de *T. gondii* en 42 casos, 15 de los cuales (35,7%) carecían de lesiones histológicas compatibles con toxoplasmosis, por lo que se consideraron infecciones congénitas subclínicas o incidentales. El nacimiento de un cordero sano acompañado de un feto momificado, descrito en la literatura en casos de toxoplasmosis ovina (Buxton & Henderson, 1999; Buxton *et al.*, 2007), se registró en dos casos de nuestra serie. Aunque hay escasa evidencia sobre la tasa de transmisión congénita, se cree que <2% de los corderos viables nacen infectados y <4% son capaces de transmitir la infección a su progenie (Dubey, 2009). Sin embargo, se sospecha que la tasa de infecciones congénitas subclínicas puede ser mayor de lo que se creía anteriormente (Dubey & Kirkbride, 1989; Duncanson *et al.*, 2001), lo que permitiría la transmisión transgeneracional y el mantenimiento del parásito en la majada. Cabe destacar que la principal vía de transmisión para los ovinos es la ingestión de ooquistes excretados por felinos domésticos y/o silvestres, entre los que se cuentan especies presentes en Uruguay, como los pumas (*Puma concolor*), los ocelotes (*Leopardus pardalis*), los margay (*Leopardus wiedii*), los yaguarundí (*Puma yagouaroundi*) y los gatos monteses (*Oncifelis onchofelis geoffroyi*) (Dubey *et al.*, 2020). Los felinos pueden infectarse mediante la depredación de aves y pequeños mamíferos infectados (roedores, lagomorfos, etc.), aunque la información disponible sobre la importancia de los huéspedes intermediarios como fuentes de infección para los félidos es escasa (Dubey, 2021). En este sentido, son necesarios más estudios epidemiológicos a fin de lograr un conocimiento en profundidad de los ciclos de vida domésticos y silvestres de *T. gondii* en Uruguay, así como el papel de los animales como fuentes de toxoplasmosis humana.

Considerando las tasas de aborto en la mayoría de las majadas con diagnóstico etiológico de toxoplasmosis encontradas en este trabajo (1-4%), se puede inferir que la enfermedad probablemente sea endémica en la mayoría de los predios (Menzies, 2011). Sin embargo, se

registraron brotes/tormentas de aborto (>10%) en borregas en dos establecimientos. A diferencia de las ovejas adultas, que desarrollan una inmunidad celular de larga duración tras el aborto, las borregas son la categoría más susceptible, ya que suelen carecer de inmunidad específica contra *T. gondii* al momento de su primera gestación y, por lo tanto, son más propensas a abortar tras la primoinfección (Dubey, 2021). La vacunación es una herramienta valiosa para prevenir los brotes de aborto por *T. gondii* en ovinos; lamentablemente, no hay vacunas aprobadas para su uso en el país.

Sólo se observaron lesiones macroscópicas en la placenta en un caso de toxoplasmosis, probablemente debido a que sólo son evidentes en muestras bien conservadas (Kirkbride, 1993). Los hallazgos histológicos coincidieron con descripciones anteriores, siendo la placenta, el cerebro, el corazón y el músculo esquelético los tejidos más frecuentemente afectados (Buxton & Finlayson, 1986; Dubey, 2021). De forma infrecuente, se observaron taquizoítos de *T. gondii*, usualmente localizados en los sitios de las lesiones, como se ha descrito anteriormente (Kirkbride, 1993). A diferencia de lo sugerido por van den Brom *et al.* (2012), la elevada frecuencia de lesiones que observamos en el miocardio demuestra el valor de este tejido para el diagnóstico del aborto en ovinos. Además, el miocardio es un órgano diana no sólo para los protozoos, sino también para los pestivirus (Broaddus *et al.*, 2009; Toplu *et al.*, 2012).

Dado que las lesiones microscópicas causadas por *T. gondii* son similares a las causadas por otros protozoos relacionados como *N. caninum* o *Sarcocystis* spp., el diagnóstico de aborto por estos protozoos requiere pruebas adicionales (Barr *et al.*, 1990; Jenkins *et al.*, 2002). En este estudio, se implementaron tres protocolos de PCR para la detección del ADN de coccidios, *T. gondii* y *N. caninum* (Yamaga *et al.*, 1996; Schares *et al.*, 2008). La ausencia de ADN de *N. caninum* en todas las muestras analizadas coincide con un estudio serológico realizado en 2008 en 10 majadas ovinas seleccionadas al azar en tres departamentos de Uruguay (Artigas, Salto, Canelones), donde se reportó una baja seroprevalencia de *N. caninum* (0,7%) (Suzuki *et al.*, 2011). Estos resultados son llamativos por varias razones: 1) la neosporosis está ampliamente distribuida en los rodeos bovinos de Uruguay (Macchi *et al.*, 2020), y es la principal causa infecciosa de aborto identificada a nivel de laboratorio (Macías-Rioseco *et al.*, 2020); 2) *N. caninum* fue reportado recientemente como causa de aborto en un majada del norte de Uruguay (Pieruccioni *et al.*, 2022) y también en la región central de Argentina, la cual presenta condiciones productivas, geográficas y climáticas similares a las de Uruguay (Della Rosa *et al.*, 2021); y 3) el uso difundido de perros pastores y/o guardianes en las majadas en Uruguay garantizaría un estrecho contacto entre los hospedadores definitivos (cánidos) y los hospedadores intermediarios susceptibles (rumiantes). Las condiciones extensivas de los sistemas de producción ovina (Barling *et al.*, 2001), el tamaño reducido de las majadas (Otranto *et al.*, 2003) o las dietas basadas en pasturas en lugar de concentrados (McAllister, 2016), podrían explicar la baja prevalencia de la neosporosis en las majadas locales.

Aunque no se realizó ninguna técnica específica para confirmar o descartar la presencia de *Sarcocystis* spp., los esquizontes que contienen merozoítos dispuestos en forma de "roseta" suelen ser evidentes al examen histológico en los tejidos fetales, en particular en los capilares glomerulares, las células endoteliales del cerebro y los pulmones (Mackie *et al.*, 1992; Pescador

et al., 2007b; Agerholm & Dubey, 2014). No se observaron esquizontes similares a *Sarcocystis* spp. en ninguno de los casos. *Sarcocystis* spp. parece ser una causa extremadamente infrecuente de aborto en ovinos, ya que existen escasos reportes al respecto (Mackie *et al.*, 1992; Pescador *et al.*, 2007b; Agerholm & Dubey, 2014).

Campylobacter fetus subesp. *fetus* fue la segunda causa más frecuente de aborto identificada en este trabajo, un agente que no había sido detectado como agente abortivo en ovinos de Uruguay hasta hace poco (Dorsch *et al.*, 2022). Se remitieron cuatro fetos procedentes de una majada con antecedentes de abortos esporádicos en cada temporada. Sin embargo, la ocurrencia de múltiples abortos en un corto período de tiempo no se había observado en esta majada hasta que se investigó este episodio. Este patrón cíclico es característico de la campilobacteriosis; en las majadas endémicas, las tormentas de abortos suelen producirse cada 4 o 5 años, aunque puedan observarse abortos esporádicos cada temporada (Skirrow, 1994; Grogono-Thomas *et al.*, 2000; Menzies, 2011). Una posible explicación de este patrón es que la inmunidad de la majada aumenta después de un brote de abortos y disminuye con el tiempo (Skirrow, 1994; Grogono-Thomas *et al.*, 2000; Menzies, 2011). Estas observaciones sugieren que los animales infectados asintómicamente podrían ser una fuente de infección para las ovejas susceptibles (Grogono-Thomas *et al.*, 2000).

A nivel macroscópico, los fetos infectados por *Cff* presentaban lesiones inespecíficas, tales como la acumulación de líquido en la cavidad torácica y peritoneal, o placentitis, como se había descrito anteriormente (Hedstrom *et al.*, 1987; Skirrow, 1994; Moeller, 2012). La lesión macroscópica más llamativa en los abortos por *Campylobacter* spp. consiste en múltiples focos puntiformes o redondeados, circunscritos y de color amarillo-grisáceo, que varían desde unos pocos milímetros hasta 4 cm de diámetro, distribuidos aleatoriamente en el hígado fetal (McFarlane *et al.*, 1952; Kirkbride, 1993; Fenwick *et al.*, 2000; Moeller, 2012). Esta lesión no era evidente en ninguno de los cuatro fetos, como se había reportado anteriormente (Hedstrom *et al.*, 1987; Fiorentino *et al.*, 2017). Considerando que las lesiones hepáticas macroscópicas sólo pueden observarse hasta en un 25% de los casos, aproximadamente (Sahin *et al.*, 2017), y que no constituyen un hallazgo patognomónico (*F. rappini*, *F. tularensis* y *Listeria* spp. pueden causar lesiones similares) (Kirkbride *et al.*, 1986; Kirkbride, 1993), el valor etiológico de este hallazgo parece ser limitado, aunque cuando está presente, es altamente sugerente de una causa bacteriana.

Ambas cepas de *Cff* eran resistentes al ácido nalidíxico (quinolona), tal como fue descrito anteriormente por de Brito *et al.* (2017), quienes reportaron que 85,7% (18/21) de los aislamientos de *C. fetus* de muestras de bovinos eran resistentes a este antibiótico. Se ha reportado una cepa de *Cff* resistente a las tetraciclinas que había sido aislada de una oveja abortada en Turquía (Yeşilmen & Gül, 2007); sin embargo, ninguna de las otras seis cepas de *Cff* analizadas en ese estudio evidenció resistencia a dicho antibiótico. Las cepas uruguayas no eran resistentes a la gentamicina, como se había identificado anteriormente en una cepa de *Cff* aislada de un feto ovino abortado (Yeşilmen & Gül, 2007). Si bien la resistencia a múltiples grupos de antibióticos no parece estar muy difundida entre las cepas de *Cff*, se ha reportado de forma infrecuente el aislamiento de cepas multirresistentes (es decir, que presentan resistencia a cuatro o más grupos de antimicrobianos) en bovinos (de Brito *et al.*, 2017) y en un paciente humano (Anstead *et al.*, 2001), aunque en ninguno

de los dos casos se llevó a cabo la identificación a nivel de subespecie. La susceptibilidad a las tetraciclinas constituye un hallazgo relevante ya que este fármaco es recomendado para el tratamiento de la campilobacteriosis (Sahin *et al.*, 2008). De todas formas, se han reportado escasos aislamientos de *Cff* resistentes a las tetraciclinas y en general, se considera menos relevante que la resistencia generada por *C. jejuni* a este antimicrobiano (Menzies, 2011). En EE.UU., la alta presión de selección causada por el uso frecuente de tetraciclinas ha dado lugar a la aparición de un clon de *C. jejuni* resistente a la tetraciclina (Sahin *et al.*, 2008). Actualmente, este clon de *C. jejuni* se ha extendido reemplazando a *Cff* como una de las principales causas de abortos en ovinos en EE.UU. (Sahin *et al.*, 2008).

Se diagnosticó un aborto esporádico por una especie de *Campylobacter* no identificada en una majada de 23 ovejas. Macroscópicamente, el feto presentaba peritonitis fibrinosa; una lesión altamente sugerente de una etiología bacteriana. El agente sólo fue detectado mediante técnicas moleculares; no se pudo lograr el aislamiento bacteriano probablemente debido a sus exigentes requisitos de crecimiento (Sahin *et al.*, 2017), a que la temperatura de incubación no fue la adecuada (37°C en lugar de 42°C, que es la temperatura óptima para las especies termófilas de *Campylobacter*) (OIE, 2018) o al avanzado grado de autólisis fetal que puede comprometer la viabilidad bacteriana. Aunque no se ha podido confirmar la especie, podría tratarse de *C. jejuni*, ya que es comúnmente asociado a los abortos en ovinos y caprinos (Sahin *et al.*, 2017). Sin embargo, *C. jejuni* no fue detectado por una qPCR especie-específica en este caso. La importancia de *C. jejuni* como causa de abortos en ovinos difiere según las regiones. En Nueva Zelanda y Gran Bretaña es una causa importante, mientras que en Estados Unidos se ha convertido en la principal especie de *Campylobacter* asociada al aborto en ovinos (Sahin *et al.*, 2008, 2017). En cuanto a las otras posibles especies implicadas en este caso, de acuerdo con la secuenciación del gen del ARNr 16s (*C. coli*, *C. insulaenigrae* o *C. hepaticus*), sólo *C. coli* ha sido asociado infrecuentemente a abortos en ovinos (Diker *et al.*, 1988, 2000; Clune *et al.*, 2021).

En nuestra serie de casos, *C. jejuni* fue detectado sólo una vez en un feto momificado abortado por una borrega de una majada de 100 ovejas en la que no se registraron otras pérdidas. Aunque la autólisis impidió la identificación de eventuales lesiones, su detección en un feto abortado indica que *C. jejuni* debería ser considerado como una causa probable de aborto en ovejas en Uruguay (Dorsch *et al.*, 2021). Hasta donde sabemos, *C. jejuni* fue identificado como abortivo ovino recientemente y sólo una vez en Sudamérica (Argentina) (Della Rosa, 2021).

Tanto *Leptospira* spp. como el BVDV se han asociado a pérdidas reproductivas en ovinos (Ellis *et al.*, 1983; Leon-Vizcaino *et al.*, 1987; Elvira Partida *et al.*, 2017; Asín *et al.*, 2020). En este estudio, se detectaron anticuerpos contra diferentes serogrupos de *Leptospira* spp. mediante MAT. Entre ellos, Pomona, Grippotyphosa e Icterohaemorrhagiae han sido implicados en abortos, mortinatos y muerte de corderos débiles en otros países (Ellis *et al.*, 1983; Leon-Vizcaino *et al.*, 1987). Aunque los resultados serológicos deben interpretarse con cautela dada la posibilidad de reacciones cruzadas, los serogrupos infectantes suelen ser fácilmente identificables por presentar los títulos de anticuerpos más elevados (OIE, 2018). Los serogrupos Pomona, Icterohaemorrhagiae, Canicola, Ballum y Pyrogenes fueron los más prevalentes en este trabajo. Entre estos serogrupos, Pomona, Canicola y Pyrogenes ya habían sido reportados en bovinos en

Uruguay (Zarantonelli *et al.*, 2018), así como en caprinos y ovinos en Brasil (Lilenbaum *et al.*, 2009; Lucheis & Ferreira, 2011), evidenciando una amplia distribución en la región. Aunque la enfermedad clínica por *Leptospira interrogans* serogrupo Pomona serovar Kennewicki ha sido identificada en ovinos en Uruguay (Hamond *et al.*, 2019), el papel de *Leptospira* spp. como causa de pérdidas fetales sigue siendo desconocido en esta especie. La información sobre *Leptospira* spp. como agente abortigénico en ovinos en Sudamérica se limita a un reporte de Argentina. Dicho informe describe la detección de *Leptospira* spp. por métodos moleculares (qPCR dirigida al gen ADNr 16S) e IFD en tres fetos abortados, dos de ellos momificados (2 casos) y con lesiones histológicas inflamatorias compatibles con una etiología infecciosa (3 casos) (Della Rosa, 2021). Los tres casos procedían de dos majadas diferentes, pero no se identificaron las especies de *Leptospira* ni los serogrupos implicados. Cabe destacar que, a diferencia del gen que se analizó en nuestro estudio (*lipL32*), que sólo estaría presente en las especies de *Leptospira* spp. patógenas conocidas hasta la fecha (Ahmed *et al.*, 2020), el gen ADNr 16S que se analizó en el estudio de Argentina es compartido por especies patógenas y saprofitas de *Leptospira*.

En un caso del presente estudio, se encontró un título serológico de 1:80 contra el serogrupo Pyrogenes en un feto con nefritis intersticial linfocitocítica, el cual estaba vivo hasta poco antes de la expulsión, de acuerdo con los hallazgos de la necropsia. A pesar de este título serológico, no se pudo detectar *Leptospira* spp. mediante otras pruebas adicionales (IFD, qPCR, cultivo en EMJH e IHQ), lo que permitió descartar una infección activa en el momento de la expulsión; por lo tanto, no se arribó a un diagnóstico etiológico. Dado que se trataba de un feto a término y, en consecuencia, capaz de provocar una respuesta inmunitaria eficaz, hipotizamos que la infección fue controlada con éxito en el útero, y que la muerte fetal al final de la gestación podría haber estado relacionada con otra causa no identificada. El hallazgo de títulos de MAT a uno o más serogrupos de *Leptospira* spp. sin la identificación concurrente de leptospiros no es infrecuente en fetos ovinos y bovinos abortados (Kirkbride & Johnson, 1989). Aunque es probable, no se ha determinado si la nefritis observada en este feto fue una secuela de la exposición *in útero* a *Leptospira* spp. Además, se detectó BVDV-1i en los tejidos de este feto, lo que sugiere una infección activa aunque posiblemente subclínica, ya que no se encontraron lesiones fetales compatibles con la infección por pestivirus (por ejemplo, encefalitis, miocarditis, displasia cerebelosa u otras malformaciones congénitas del cerebro) y además, la IHQ para BVDV fue negativa.

En otro caso, se detectaron bajas concentraciones de ADN de *Leptospira* spp. (menos de 10 equivalentes genómicos/ μ l) mediante el procedimiento qPCR SYBR Green en la placenta de un feto a término. Sin embargo, este resultado no fue confirmado por una segunda qPCR basada en TaqMan™ realizada sobre placenta y tejidos fetales. Dado que el resto de las pruebas auxiliares, incluyendo el cultivo, la IHQ y la MAT en el feto y la madre fueron todas negativas, el resultado arrojado por la qPCR SYBR Green fue descartado. Los resultados discordantes de ambos procedimientos de qPCR pueden explicarse por las diferencias en sus límites inferiores de detección (que es mayor para el procedimiento basado en TaqMan™), así como en su sensibilidad y especificidad. En conjunto, aunque se realizó un amplio panel de pruebas diagnósticas para evaluar la presencia de este patógeno, su papel como abortivo no pudo confirmarse en ningún caso aplicando los criterios que establecimos para atribuir la causalidad. Esto se condice con los

resultados de la mayor serie de casos de abortos/natimortos ovinos, en la que se identificó *L. interrogans* en una frecuencia extremadamente baja, de 1 de 702 (0,14%) casos con una etiología infecciosa (Kirkbride, 1993).

Las dos especies y subtipos de BVDV (1i y 2b) identificadas aquí no pudieron asociarse causalmente con las pérdidas fetales según el criterio de diagnóstico que establecimos; sin embargo, su detección demuestra una circulación activa del BVDV en ovejas preñadas, lo que constituye un hallazgo sin precedentes en Uruguay. En este contexto, el BVDV debe ser considerado como una causa probable de aborto ovino en el país (Dorsch *et al.*, 2021). Además, las propiedades inmunosupresoras del BVDV predisponen a infecciones secundarias por agentes oportunistas (Roth *et al.*, 1981; Kirkbride, 1993). En cuanto a la fuente de infección, la transmisión viral entre rumiantes puede tener lugar cuando ovinos y bovinos comparten los mismos potreros o por contacto estrecho entre ambas especies (Valdazo-González *et al.*, 2006; Krametter-Frötscher *et al.*, 2007). Tanto el ganado vacuno como el ovino pueden nacer infectados de forma persistente con el BVDV y puede producirse una transmisión entre especies (Evans *et al.*, 2018). Curiosamente, en uno de los establecimientos de nuestro estudio coexistieron ovinos y bovinos. En el otro predio, los ovinos habían pastado en un lote previamente ocupado por bovinos y además, tuvieron un contacto potencial con los bovinos a través del alambrado que separaba las dos propiedades.

Tanto el BVDV-1i como el -2b habían sido descritos en bovinos en Uruguay, evidenciando una baja prevalencia en comparación con la cepa dominante BVDV-1a (Maya *et al.*, 2016). El subtipo 1i ha sido detectado en bovinos en el Reino Unido (Booth *et al.*, 2013), Estados Unidos (Neill *et al.*, 2019) y Brasil (Mósená *et al.*, 2017), pero hasta donde sabemos nunca se había detectado en ovinos. Los reportes sobre el BVDV-2b en bovinos sugieren que es más prevalente y está más ampliamente distribuido en la región que el BVDV-1i (Maya *et al.*, 2016; Monteiro *et al.*, 2019; Spetter *et al.*, 2020). Este hallazgo se opone a lo expresado en un reciente meta-análisis donde la seroprevalencia del BVDV-1 en ovejas y cabras es mayor (Diao *et al.*, 2021). Esta diferencia podría deberse a que este meta-análisis sólo incluyó dos estudios de Sudamérica. Recientemente, se identificó el BVDV-2b como causa de aborto en majadas en España como resultado de infecciones espontáneas en un caso (Elvira Partida *et al.*, 2017) y de la administración de una vacuna viva modificada contra el virus Orf (Parapoxvirus) que contenía productos derivados de bovinos contaminados con pestivirus en el otro (Asín *et al.*, 2020).

A pesar de la evidencia serológica de que *C. burnetii* circula en ovinos y bovinos en Uruguay (Bacigalupi *et al.*, 1958), y de la reciente confirmación de casos de aborto en bovinos lecheros (Macías-Rioseco *et al.*, 2019; Rabaza *et al.*, 2021a), este patógeno no fue detectado en ninguno de los casos analizados en nuestra serie. En la actualidad, se desconoce el impacto de la fiebre Q en majadas, tanto a nivel local como regional. Del mismo modo, no se detectó ADN de *C. abortus* o *C. pecorum* en ningún caso. La escasa evidencia sobre la presencia de *Chlamydia* spp. en Uruguay se limita a un relevamiento serológico en ovinos realizado mediante ELISA, en la que sólo 3 de 107 (2,8%) individuos (de dos majadas diferentes) fueron positivos (Freyre *et al.*, 1997). En contraste, se han reportado abortos causados por *C. abortus* y *C. pecorum* en cabras en Chile (Saldías *et al.*, 2014) y Argentina (Di Paolo *et al.*, 2019). La escasa información disponible

en Uruguay y países limítrofes sugiere que la prevalencia del aborto enzoótico por *Chlamydia* es significativamente menor en comparación con las majadas europeas, donde se considera una causa importante de pérdidas reproductivas (Chanton-Greutmann *et al.*, 2002; Szeredi *et al.*, 2006; Fernández *et al.*, 2012; Van Den Brom *et al.*, 2012; Van Engelen *et al.*, 2014; Meixner *et al.*, 2020).

Varias bacterias oportunistas como *E. coli*, *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. y *Pseudomonas* spp. pueden causar abortos esporádicos en ovinos (Kirkbride, 1993; Szeredi *et al.*, 2006; Moeller, 2012; Schnydrig *et al.*, 2017). En este trabajo, las bacterias oportunistas se asociaron a lesiones en dos casos, pero su papel causal en el aborto fue indeterminado (Kirkbride, 1993). No obstante, es probable que los abortos por patógenos oportunistas estén subreportados (Agerholm *et al.*, 2006; Mearns, 2007; Clune *et al.*, 2021).

7.5. CONCLUSIONES

Este trabajo aporta información valiosa sobre las causas del aborto en ovinos en Uruguay, ampliando así la evidencia disponible sobre un importante problema sanitario en las explotaciones ovinas de todo el mundo. Al igual que lo reportado en otros países, la toxoplasmosis y la campilobacteriosis fueron las causas infecciosas más frecuentemente identificadas; además de su impacto reproductivo en las ovejas, son patógenos zoonóticos de interés para la salud pública. Adicionalmente, el posible rol del BVDV como causal de pérdidas reproductivas en ovinos de Uruguay no debería ser ignorado. La falta de identificación de otros agentes abortivos bien conocidos, algunos de los cuales han sido detectados en rodeos bovinos locales, tales como *N. caninum* y *C. burnetii*, fue un hallazgo sorpresivo, aunque no haberlos detectado no descarta su presencia bajo ningún concepto. En algunas majadas, la distocia puede ser uno de los principales responsables de las pérdidas fetales superando a las enfermedades infecciosas. La información que aporta este estudio puede ayudar a delinear estrategias para prevenir y controlar las pérdidas reproductivas en el ganado ovino en Uruguay. Se necesitan más estudios multidisciplinarios sobre la epidemiología de las enfermedades y los factores que contribuyen a las pérdidas reproductivas ovinas en la región, incluyendo la búsqueda de causas adicionales que pueden haber pasado desapercibidas. El seguimiento de las pérdidas fetales en ovinos fortalece la vigilancia de las enfermedades zoonóticas con potencial impacto en la salud pública.

8. CAPÍTULO 3: ESTUDIO SEROLÓGICO DE PATÓGENOS CON POTENCIAL ABORTIVO EN MAJADAS OVINAS DE URUGUAY

Principales aportes de este trabajo:

- Se realizó un estudio serológico en ovinos de 13 majadas con antecedentes de aborto.
- Se utilizaron kits de ELISA comerciales para detección de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia abortus*, *Coxiella burnetii* y *Brucella ovis*.
- El porcentaje de seropositividad (seroprevalencia aparente) a nivel individual fue de 19,15% (68/355), 1,93% (7/363), 1,64% (3/183) y 0% (0/168) para *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, respectivamente.
- El porcentaje de seropositividad (prevalencia aparente) a nivel predial fue de 53,85% (7/13), 16,67% (2/12), 16,67% (2/12), y 0% (0/8) para *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, respectivamente.
- La seroprevalencia real individual general para *T. gondii*, *C. abortus*, y *C. burnetii* fue 19,7% (IC95% 15,5 – 23,8), 1,3% (IC95% 0,12 – 2,42) y -5,42% (IC95% -8,70 – -2,14), respectivamente.

RESUMEN

En Uruguay existe escasa información respecto de la prevalencia de patógenos con potencial abortivo en majadas ovinas. En este capítulo se efectuó un estudio serológico de ovinos de 13 majadas con antecedentes recientes de abortos a fin determinar la seroprevalencia frente a determinados patógenos conocidos por su potencial abortigénico. Se utilizaron kits comerciales de ELISA para detección de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* (n=364), *Chlamydia abortus* (n=364), *Coxiella burnetii* (n=183) y *Brucella ovis* (n=168). El porcentaje de seropositividad a nivel individual fue de 19,15% (68/355), 1,93% (7/363), 1,64% (3/183) y 0% (0/168) para *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, respectivamente, mientras que el porcentaje de seropositividad a nivel predial fue de 53,85% (7/13), 16,67% (2/12), 16,67% (2/12), y 0% (0/8) para *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, respectivamente. La seroprevalencia real general individual para *T. gondii*, *C. abortus* y *C. burnetii* fue 19,7% (IC95% 15,5 – 23,8), 1,3% (IC95% 0,12 – 2,42) y -5,42% (IC95% -8,70 – -2,14), respectivamente. En las majadas y animales evaluados, *T. gondii* fue el patógeno más prevalente, mientras que *C. abortus* y *C. burnetii* presentaron prevalencias bajas y *B. ovis* no fue evidenciado. Aunque este estudio no permite hacer

extrapolaciones poblacionales, los resultados presentan un paralelismo con los presentados en el capítulo 2 de la tesis, destacándose la importancia de *T. gondii* como patógeno con potencial abortivo en las majadas estudiadas.

Palabras clave: ELISA, serología, patógenos abortivos, seroprevalencia, ovinos

8.1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la producción ovina en Uruguay enfrenta numerosos desafíos que impiden el desarrollo del sector (Bervejillo & Bottaro, 2021). Tal como ocurre en otros países, las enfermedades reproductivas constituyen uno de estos retos, ya que ocasionan pérdidas económicas y productivas considerables e incluso dificultan el crecimiento de las majadas (Masala *et al.*, 2007; Williams & O' Donovan, 2009; Holler, 2012). Las fallas reproductivas en ovinos pueden obedecer a causas no infecciosas (nutricionales, genéticas, tóxicas, metabólicas, etc.) o infecciosas (Givens & Marley, 2008; Borel *et al.*, 2014; Davies, 2019). Éstas últimas comprenden a bacterias, virus y protozoarios, que pueden ocasionar infertilidad, mortalidad embrionaria, abortos, natimortos y el nacimiento de corderos débiles que mueren pocas horas después de nacer (Moeller, 2012). Algunos estudios indican que las enfermedades infecciosas son importantes causas de pérdidas reproductivas en majadas de distintas regiones del mundo (Carson *et al.*, 2018; Dun, 2019).

El sector ovino contribuye significativamente a la economía uruguaya a través de la producción, comercialización y exportación de lana, carne, pieles, grasa y animales en pie (MGAP, 2021). La mayor parte del stock nacional está concentrado en las regiones norte y centro del país, donde predominan los sistemas extensivos y semi-extensivos, confinados a zonas marginales con pobres rendimientos agrícolas (Montossi *et al.*, 2005, 2013; Cardellino, 2015). Además, existen otros factores que contribuyen a un rendimiento reproductivo pobre, tales como la escasa adopción de tecnologías, las prácticas de manejo inadecuadas y la falta de planes sanitarios (Bonino Morlan, 2004; Cardellino, 2015). Esta tendencia se ve reflejada en tasas de señalada y destete subóptimas, y edades avanzadas a la primera encarnada, todas las cuales distan mucho del potencial reproductivo de las razas ovinas empleadas en el país (Montossi *et al.*, 2005). En este contexto, es probable que las enfermedades infecciosas sean parcialmente responsables por la baja eficiencia reproductiva de las majadas uruguayas. Si bien la información disponible en Uruguay es escasa, al menos cuatro agentes infecciosos (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* y *Campylobacter* sp.) han sido identificados como causa de abortos en majadas locales (Freyre *et al.*, 1987, 1994; Aráoz *et al.*, 2018; Giannitti *et al.*, 2018; Dorsch *et al.*, 2022; Pieruccioni *et al.*, 2022), y otros tres (*Chlamydia* spp., *Leptospira* spp. y *Coxiella burnetii*) se han evidenciado únicamente a través de métodos serológicos para detección de anticuerpos (Bacigulapi *et al.*, 1958; Freyre *et al.*, 1997; Bonino Morlan & Cavestany, 2005), sugiriendo su circulación en el país.

Dado que los estudios de seroprevalencia de patógenos con potencial abortivo en majadas de Uruguay son escasos, no son actuales, y/o han sido realizados utilizando técnicas serológicas en desuso y actualmente no recomendadas por la OIE, el objetivo de este trabajo fue determinar la seroprevalencia de *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *Brucella ovis* en majadas de ovinos con antecedentes de aborto en Uruguay utilizando pruebas de ELISA.

8.2. MATERIALES Y MÉTODOS

8.2.1. Origen de las muestras

Los sueros ovinos fueron obtenidos de tres majadas experimentales (majadas 1-3, tabla 11) y 10 majadas comerciales (majadas 4-13, tabla 11) por investigadores del Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL) o veterinarios de la actividad privada. Las majadas experimentales se encontraban bajo seguimiento reproductivo, el cual incluía la recolección de muestras de sangre y evaluaciones ecográficas durante dos o tres años consecutivos. En el caso de los predios comerciales, las muestras fueron tomadas al ser detectadas hembras con pérdidas gestacionales. Se recolectaron muestras de ovejas abortadas, y cuando fue posible se recolectaron también muestras de ovejas no abortadas; sin embargo, cabe mencionar que no se respetó un diseño de casos y controles estandarizado (por ejemplo, las muestras de ovejas no abortadas no necesariamente se correspondían con controles emparejados por categoría, raza y edad gestacional con las ovejas abortadas, ni se muestreó una proporción fija determinada de ovejas gestantes por cada oveja abortada). El criterio para considerar a una oveja/borrega abortada fue la detección de la pérdida gestacional a la evaluación ecográfica alrededor de los días 30 y 60 de gestación, la confirmación visual del aborto en etapas posteriores (segundo o tercer tercio gestacional) o ausencia de evidencias del parto (falta de desarrollo de la glándula mamaria y/o de corderos al pie de la madre) al momento de la señalada en hembras que habían sido detectadas como gestantes ecográficamente. Además, se remitieron muestras de carneros provenientes de 4 majadas (majadas 1, 3, 4 y 9). La información sobre el número de animales de cada majada, localización, tasas de aborto y número de muestras analizadas se presenta en la tabla 11.

Siete de las 13 majadas (majadas 1-5, 12 y 13) habían contribuido con al menos un caso de aborto incluido en la serie de casos del capítulo 2 de esta tesis. La cantidad de casos (fetos y/o placentas) analizados para cada una de estas majadas fue de 25 casos para la majada 1, 11 casos para la majada 13, 3 casos para cada una de las majadas 3, 4 y 12, 2 casos para la majada 2 y 1 caso para la majada 5. Los diagnósticos etiológicos confirmados de aborto en estas majadas fueron 9 casos de distocia para la majada 1, 1 caso de distocia para la majada 13, 3 casos de distocia para la majada 12, 2 casos de toxoplasmosis para la majada 2, 1 caso de toxoplasmosis para la majada 3, 1 caso de toxoplasmosis para la majada 4, y ningún caso con etiología confirmada para la majada 5 (capítulo 2 de esta tesis).

Todas las muestras fueron conservadas a -20°C hasta el momento de su procesamiento. Ante las limitaciones en la cantidad de kits de ELISA disponibles, se decidió priorizar las muestras de las ovejas abortadas y, en aquellas majadas en las que la prevalencia fuese relativamente elevada (>15%) y se contase con los sueros de ovejas no abortadas, se procedió al procesamiento de dichas muestras.

Tabla 11: Ubicación geográfica, existencias ovinas, tasas de aborto y muestras analizadas de las majadas evaluadas en este estudio.

Nro. de majada y año	Departamento	Total de ovejas / borregas	Tasas de aborto (%)	Ovinos analizados			
				<i>Toxoplasma</i>	<i>Chlamydia</i>	<i>Coxiella</i>	<i>Brucella</i> ^a
1	Florida						
2019		310	7,1	46	46	16	16
2020		303	8,3	65	65	25	28 (25/3)
2021		304	5,9	18	53	18	18
2	Salto						
2019		217	0,9	6	6	2	2
2020		243	2,9	21	21	7	7
2021		254	1,6	12	12	4	4
3	Salto						
2020		163	3,1	5	13	5	9 (5/4)
2021		201	6,5	35	31	13	13
4	Soriano						
2019		1030	5,7	90	52	30	34 (30/4)
2021		-	-	4	4	4	4
5	Paysandú						
2019		-	-	15	15	15	15
2020		100	1	3	3	1	1
2021		-	-	4	4	4	4
6 (2019)	Paysandú	8141	-	5	5	5	5
7 (2019)	Florida	-	-	2	2	2	-
8 (2019)	Tacuarembó	-	-	3	3	3	3
9 (2019)		-	-	2	2	2	5 (2/3)
10 (2019)	Canelones	157	-	2	2	2	-
11 (2020)	Durazno	1820	-	24	24	24	-
12 (2019)	Florida	378	0,5	1	1	1	-
13 (2020)	Colonia	168	2,4	1	-	-	-
Total	-	-	-	364	364	183	168 (154/14)

^a Los números entre paréntesis separados por una barra corresponden a las hembras y carneros, en ese orden. Los números sin paréntesis indican ovejas o borregas.

8.2.2. Serología

Las muestras de suero se descongelaron a temperatura ambiente y se analizaron utilizando 4 kits comerciales de ELISA indirecto que detectan anticuerpos IgG específicos contra *T. gondii*, *C. abortus*, *C. burnetii* y *B. ovis*, siguiendo las recomendaciones de sus respectivos fabricantes. Los kits comerciales utilizados incluyeron: 1) IDvet, ID Screen® Toxoplasmosis Indirect Multi-species, Grabels, Francia; 2) IDvet, ID Screen® *Chlamydomphila abortus* Indirect Multi-species, Grabels, Francia; 3) PrioCHECK™ Ruminant Q Fever Ab Plate Kit, Applied Biosystems, Carlsbad, California, EE.UU.; y 4) INgezim *Brucella ovis*, Ingenasa®, Madrid, España. Los kits están diseñados a partir de distintos antígenos característicos de cada agente. En el caso del kit 1, se trata del antígeno recombinante p30 (SAG1) de *T. gondii*. El kit 2 utiliza una proteína principal de membrana externa (MOMP, por sus siglas en inglés) sintética de *C. abortus*. El kit 3 utiliza un antígeno de fase I y II de *C. burnetii* aislado de un ovino y el kit 4 usa un extracto del lipopolisacárido de *B. ovis* purificado.

La lectura de las densidades ópticas fue efectuada mediante un espectrofotómetro (Multiskan™ FC Microplate Photometer, Thermo Fisher Scientific) utilizando filtros de 450 nm, siguiendo las instrucciones de los fabricantes. Las densidades ópticas fueron utilizadas para calcular los resultados, de acuerdo con las fórmulas que provee cada kit. Los resultados para cada muestra se clasificaron en positivos, sospechosos y negativos para los kits 1, 2 y 4, y en positivos y negativos para el kit 3, según indican los respectivos fabricantes.

8.2.3. Estimación de la prevalencia real

El cálculo de la prevalencia real a partir de la seroprevalencia aparente (porcentaje de positividad a cada prueba) se realizó mediante un software libre de acceso online (WinEpi: Working in Epidemiology, <http://www.winepi.net/sp/index.htm>; de Blas, 2022) utilizando los siguientes datos: nivel de confianza (95%), tamaño de la población, tamaño de la muestra, individuos positivos en la muestra, y la sensibilidad y especificidad de los kits de ELISA comerciales utilizados. Se consideraron valores de sensibilidad y especificidad, respectivamente, de 97% y 100% para el kit 1 (Liyanae *et al.*, 2021), 73,7% y 99% para el kit 2 (O'Neill *et al.*, 2018; Bommana *et al.*, 2019), 66,7% y 95% para el kit 3 (Horigan *et al.*, 2011) y 98,4% y 97,6% para el kit 4 (Robles & Chodilef, 2014). Las muestras con resultados sospechosos obtenidos para los kits 1, 2 y 4 fueron excluidos de este análisis. La estimación de la prevalencia real general se realizó combinando los resultados de todas las majadas. El cálculo de seroprevalencia real intramajada se realizó únicamente en las majadas en las que se analizaron al menos 13 muestras de suero.

8.3. RESULTADOS

En total se recibieron 596 muestras de suero, las cuales correspondían a 184 hembras abortadas (30,9%), 398 hembras sin antecedentes recientes de aborto (66,8%), y 14 carneros (2,3%). Los resultados serológicos para aquellos agentes en los cuales se observaron muestras positivas (*T. gondii*, *C. abortus* y *C. burnetii*) se resumen en la tabla 12.

8.3.1. Serología para *T. gondii*

Se analizaron 364 muestras de 13 establecimientos. Dichos especímenes correspondieron a 184 ovejas/borregas abortadas y 180 ovejas/borregas sin antecedentes recientes de aborto. El porcentaje de seropositividad general (seroprevalencia aparente) fue de 19,15% (68/355), hallándose al menos un animal seropositivo en 53,8% (7/13) de los predios. La seroprevalencia real individual general fue de 19,7% (IC95%: 15,5 – 23,8), con valores de 16,8% (IC95%: 11,3 – 22,3) en las hembras abortadas y 22,5% (IC95%: 16,4 – 28,6) en aquellas sin historia reciente de aborto. Nueve muestras arrojaron un resultado sospechoso y por lo tanto fueron excluidas de los análisis posteriores. Las prevalencias reales individuales intra-majadas oscilaron entre 0 y 51,5% (tabla 12). En las majadas 2, 3 y 4, donde se habían confirmado casos de aborto por toxoplasmosis mediante análisis de fetos/placentas a nivel de laboratorio (capítulo 2 de esta tesis) la seroprevalencia real intra-majada fue mayor a 15%, mientras que en las majadas 1 y 5, donde a pesar de haberse analizado casos de aborto no se habían confirmado casos de toxoplasmosis (capítulo 2 de esta tesis), la seroprevalencia real intra-majada fue menor a 5%. La figura 7 muestra una placa de ELISA para *T. gondii*.

8.3.2. Serología para *C. abortus*

Se analizaron 364 muestras de suero (180 de hembras abortadas y 184 de hembras sin historia reciente de aborto) de 12 predios. El porcentaje de seropositividad general (seroprevalencia aparente) fue de 1,93% (7/363), hallándose animales positivos en 2/12 (16,7%) majadas (majadas 1 y 2). La seroprevalencia individual general real fue de 1,3% (IC95%: 0,12 – 2,42), con valores de 0,16% (IC95%: 0,00 – 0,75) en las hembras abortadas y 2,35% (IC95%: 0,16 – 4,54) en aquellas sin historia reciente de aborto. Una muestra arrojó un resultado sospechoso y fue excluida para el cálculo de seroprevalencia real. Las prevalencias reales individuales intra-majadas oscilaron entre 0% y 21,5% (tabla 12). Colectivamente las 2 majadas con animales seropositivos (majadas 1 y 2) contribuyeron con 27 casos de aborto en el estudio presentado en el capítulo 2 de esta tesis (25 casos de la majada 1 y 2 casos de la majada 2); sin embargo, en ningún caso se confirmó *C. abortus* como causal del aborto ni se identificaron especies de *Chlamydia* por PCR (capítulo 2).

8.3.3. Serología para *C. burnetii*

Se evaluaron 183 sueros, todos correspondientes a hembras abortadas y provenientes de 12 majadas. Se detectaron 3 muestras positivas (prevalencia aparente 1,6%; prevalencia real individual general -5,42% con IC95%: -8,70 – -2,14) pertenecientes a 2 de 12 (16,7%) majadas (majadas 1 y 3). La prevalencia real individual intra-predial fue de 12,1% (IC95%: 0,00 – 27,7) en la majada 1 y de 4,34% (IC95%: 0,00 – 14,96) en la majada 3 (tabla 12). Colectivamente las 2 majadas con animales seropositivos (majadas 1 y 3) contribuyeron con 28 casos de aborto en el estudio presentado en el capítulo 2 de esta tesis (25 casos de la majada 1 y 3 casos de la majada 3); sin embargo, en ningún caso se confirmó *C. burnetii* como causa de aborto ni se identificó este patógeno por PCR. Dada la baja prevalencia en animales abortados y el alto costo del kit no se analizaron animales sin historia reciente de aborto.

8.3.4. Serología para *B. ovis*

Un total de 168 sueros fueron analizados, los cuales correspondían a 154 hembras abortadas de 8 majadas (majadas 1-6, 8 y 9) y 14 carneros de 4 majadas (majadas 1, 3, 4 y 9). Una muestra correspondiente a una oveja abortada de la majada 1 arrojó un resultado sospechoso y el resto resultaron negativas.

Tabla 12: Resultados de los análisis serológicos en majadas con antecedentes recientes de aborto.

Nro. majada y año	Serología		Prevalencia real ^a (IC95%)	Serología		Prevalencia real ^a (IC95%)	Serología		Prevalencia real ^a (IC95%)	
	<i>Toxoplasma gondii</i> ^b			<i>Chlamydia abortus</i> ^c			<i>Coxiella burnetii</i>			
	+	-		+	-		+	-		
1	2019	1	43	2,24% (0–6,3)	1	45	1,61% (0–4,9)	2	14	12,1% (0–27,7)
	2020	3	61	4,73% (0,1–9,4)	1	64	0,74% (0–2,6)	0	25	0%
	2021	0	18	0%	2	51	3,80% (0–8,5)	0	18	0%
2	2019	3	3	51,50% (12,1–90,9)	0	6	0	0	2	0%
	2020	7	13	36,02% (15,9–56,2)	1	20	5,15% (0–14,2)	0	7	0%
	2021	4	8	34,30% (8,1–60,5)	2	10	21,46% (0–44,1)	0	4	0%
3	2020	0	5	0%	0	13	0%	0	5	0%
	2021	5	29	15,07% (4,5–25,7)	0	31	0%	1	12	4,34% (0–14,9)
4	2019	39	48	46,16% (35,7–56,6)	0	52	0%	0	30	0%
	2021	0	4	0%	0	4	0%	0	4	0%
5	2019	0	15	0%	0	15	0%	0	15	0%
	2020	0	3	0%	0	3	0%	0	1	0%
	2021	0	3	0%	0	4	0%	0	4	0%
6 (2019)	0	5	NE	0	5	NE	0	5	NE	
7 (2019)	0	2	NE	0	2	NE	0	2	NE	
8 (2019)	0	3	NE	0	3	NE	0	3	NE	
9 (2019)	2	0	NE	0	2	NE	0	2	NE	
10 (2019)	0	2	NE	0	1	NE	0	2	NE	
11 (2020)	3	21	12,80% (0–26,1)	0	24	0%	0	24	0%	
12 (2019)	0	1	NE	0	1	NE	0	1	NE	
13 (2020)	1	0	NE	-	-	-	-	-	-	
Total	68	287	-	7	356	-	3	180	-	

+ muestras positivas, - muestras negativas

^a La prevalencia real individual intra-majada se estimó únicamente en majadas con al menos 13 muestras analizadas, en las majadas con menos muestras esta prevalencia no fue estimada (NE).

^b Se excluyeron 9 sueros sospechosos pertenecientes a las majadas 1, 2, 3, 4 y 5.

^c Se excluyó 1 suero sospechoso perteneciente a la majada 10.

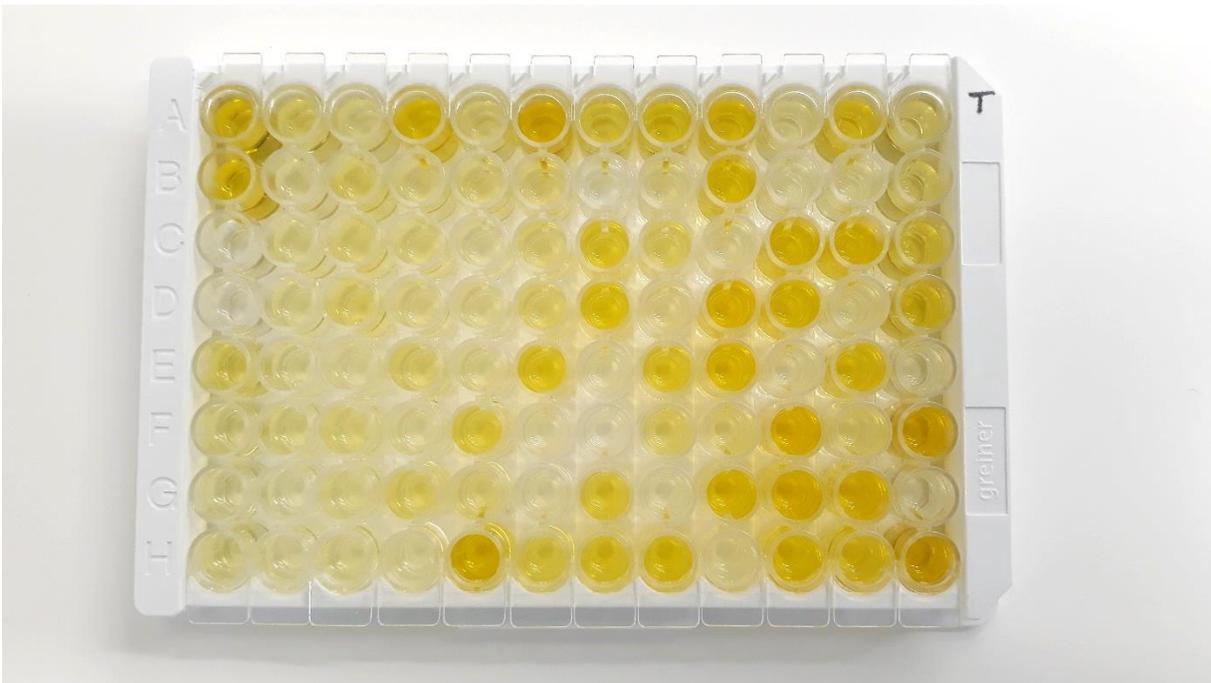


Figura 7: Placa de 96 pocillos de ELISA comercial de *Toxoplasma gondii*. Las posiciones A1 y B1 corresponden a los controles positivos (con color) y las C1 y D1 a los controles negativos (sin color). El resto de los pocillos fueron inoculados con muestras de sueros problemas, de las cuales 29 fueron positivas, 59 negativas y 4 sospechosas.

8.4. DISCUSIÓN

Mediante el presente estudio se evaluó la seroprevalencia de cuatro patógenos con potencial de causar aborto en ovinos en majadas con antecedentes recientes de aborto. Los agentes incluidos fueron seleccionados debido a que tres de ellos (*T. gondii*, *C. abortus* y *C. burnetii*) han sido identificados como causas importantes de abortos en otros países (Kirkbride, 1993; Chanton-Greutmann *et al.*, 2002; Szeredi *et al.*, 2006; Fernández *et al.*, 2012) y causan enfermedades zoonóticas, en tanto que *B. ovis* es una enfermedad endémica en prácticamente todas las regiones dedicadas a la producción ovina (OIE, 2018). Adicionalmente, la escasez de información actualizada sobre la mayoría de estos agentes en las majadas uruguayas fue otro motivo para su inclusión. De esta forma, usamos muestras disponibles obtenidas por conveniencia u oportunidad para evaluar la exposición a estos patógenos, mayormente en hembras que habían abortado, con un número menor de hembras no abortadas, y de carneros para el caso de *B. ovis*, agente causal de enfermedad venérea en la especie ovina.

En este estudio se identificaron con mayor frecuencia animales seropositivos a *T. gondii*, involucrando tanto a individuos abortados como sin historia reciente de aborto. De hecho, tres de las 7 majadas que presentaron al menos un individuo seropositivo (majadas 2, 3 y 4) cuentan con

antecedentes confirmados de abortos por toxoplasmosis (según describimos en el capítulo 2). Interesantemente, estas tres majadas con antecedentes confirmados de aborto toxoplásmico mediante el estudio de fetos y placentas, presentaron seroprevalencias reales mayores que las otras majadas evaluadas en este estudio. Los hallazgos del estudio serológico en conjunto con el diagnóstico laboratorial y los reportes previos de este agente en el país (Freyre *et al.*, 1983, 1987, 1994, 1999; Suzuki *et al.*, 2011) sugieren que se encuentra ampliamente diseminado en las majadas uruguayas. En este sentido, *T. gondii* es una causa importante de abortos en los ovinos de Uruguay, al igual que ocurre en otros países (Kirkbride, 1993; Hazlett *et al.*, 2013).

A pesar de ser una enfermedad reconocida en las majadas de Uruguay desde hace aproximadamente 40 años (Freyre *et al.*, 1983), la seroprevalencia de la toxoplasmosis ovina continúa siendo desconocida a nivel nacional. La escasa información está limitada a relevamientos serológicos aislados, como el nuestro. El primero de ellos fue realizado en 1983 por Freyre *et al.*, quienes evaluaron 106 muestras mediante HI. Se halló seropositividad en 25,5% (27/106) de los animales evaluados (62 ovejas y 44 capones), todos provenientes de un mismo predio ubicado en el departamento de Durazno. En otro estudio más reciente se analizaron 1361 sueros empleando un kit de ELISA comercial (Suzuki *et al.*, 2011). Las muestras provenían de 10 majadas ubicadas en los departamentos de Artigas (1), Canelones (1) y Salto (8). La seroprevalencia aparente fue de 38,9%. Los reportes anteriormente citados tuvieron como objetivo estimar la seroprevalencia de la enfermedad en una población determinada. Hay otros trabajos que describen brotes de abortos en ovinos, y si bien utilizaron la serología para complementar el diagnóstico de los fetos abortados, no se intentó asociar el estatus serológico con las fallas reproductivas mediante análisis estadísticos (Freyre *et al.*, 1987, 1994).

La frecuencia de individuos seropositivos a *T. gondii* en nuestro estudio fue más baja que en los relevamientos previos realizados en el país (Freyre *et al.*, 1983; Suzuki *et al.*, 2011). A diferencia de los trabajos citados, en nuestro estudio se empleó un muestreo por conveniencia, que implica la obtención de muestras exclusivamente de majadas con historia reciente de aborto. Una posible explicación para este hallazgo radica en el hecho de que los relevamientos citados reportan la prevalencia aparente, la cual es un parámetro sujeto a sesgos porque no contempla la sensibilidad y especificidad de la técnica (Habibzadeh *et al.*, 2022). Además, las diferencias también pueden ser consecuencia de que los relevamientos fueron realizados sobre poblaciones distintas, en distintos años y usando distintas técnicas serológicas.

La prevalencia real individual de las ovejas sin historia reciente de aborto (22,5%) fue superior a la de las abortadas (16,8%), lo que podría deberse a la situación endémica de la toxoplasmosis en varias de las majadas analizadas. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (datos no mostrados). Dado que las ovejas que abortan por *T. gondii* desarrollan inmunidad duradera, es esperable que muchos individuos que han abortado por toxoplasmosis en el pasado continúen siendo seropositivos y que, por el contrario, los individuos que se infectan con *T. gondii* en etapas no gestantes desarrollen inmunidad protectora contra el aborto (Dubey, 2021).

En estas condiciones, los animales aún no expuestos al parásito son los que se encuentran en mayor riesgo de sufrir pérdidas gestacionales (Dubey, 2021).

Respecto de los anticuerpos anti-*C. abortus*, éstos fueron detectados con una frecuencia muy baja (1,9%; 7/363). Las siete ovejas seropositivas pertenecían a dos majadas experimentales y solo dos de ellas habían manifestado pérdidas gestacionales: una durante los primeros 30 días de gestación, y la otra dentro de los primeros 60-70 días de gestación. La presencia de ovejas sin antecedentes recientes de aborto y seropositivas es epidemiológicamente relevante ya que, a pesar de poseer inmunidad, pueden seguir excretando la bacteria hasta tres años luego de la infección, sirviendo así como potenciales fuentes de infección para ovejas no infectadas (Kerr *et al.*, 2005). *Chlamydia abortus* no parece ser un patógeno relevante en la mayoría de las majadas analizadas en este estudio, lo que a su vez se condice con lo observado en el capítulo 2 de esta tesis. Sin embargo, dada la imposibilidad de realizar extrapolaciones poblacionales a partir de nuestros estudios, no descartamos que el aborto enzoótico ovino pueda ser una enfermedad con impacto reproductivo en otras majadas de Uruguay.

La reducida frecuencia de individuos seropositivos a este agente se condice con los hallazgos del único relevamiento realizado hasta la fecha en el país (Freyre *et al.*, 1997). Estos autores evaluaron 107 ovinos de 7 establecimientos ubicados en 6 departamentos mediante un ELISA “*in-house*”, y hallaron una prevalencia aparente de 2,8% (3/107). Las ovejas fueron muestreadas de forma aleatoria y no se efectuó el seguimiento reproductivo de dichos animales. Otros estudios más recientes realizados en majadas del centro y noreste de Brasil, Perú y Argentina reportaron prevalencias que varían entre 7 y 21,5%, aunque en ninguno de estos casos se logró establecer una asociación entre la seropositividad y los abortos (Pinheiro Junior, 2008; Rossi *et al.*, 2012; Farias *et al.*, 2013; de Carvalho Lima *et al.*, 2014; Sánchez *et al.*, 2018; Della Rosa, 2021). Si bien estos estudios reportan seroprevalencias más elevadas que las encontradas en Uruguay, debe considerarse que en la mayoría de ellos se empleó la PFC, una técnica que actualmente no está recomendada para el diagnóstico serológico debido a su baja especificidad y sensibilidad (OIE, 2018). Adicionalmente, y como se mencionó anteriormente, las prevalencias reportadas parecerían ser las aparentes y no las reales. Finalmente, la heterogeneidad geográfica de los sistemas productivos, condiciones de manejo y variables climáticas dificultan la extrapolación de resultados de una región a otra.

A pesar de constituir una de las principales causas de abortos en ovinos a nivel mundial, el impacto de la clamidiosis continúa siendo desconocido en Uruguay y la región (Dorsch *et al.*, 2021). Los hallazgos más concluyentes de la enfermedad en Sudamérica están dados por dos casos de aborto en caprinos, uno reportado en Argentina y el otro en Chile (donde también se reportaron abortos asociados a *C. pecorum*) (Saldías *et al.*, 2014; Di Paolo *et al.*, 2019). En cuanto a los ovinos, no existen reportes de casos de aborto en la región y la única evidencia de la circulación de esta bacteria está dada por algunos relevamientos serológicos realizados mayoritariamente en Brasil (Pinheiro Junior, 2008; Rossi *et al.*, 2012; Farias *et al.*, 2013; de Carvalho Lima *et al.*, 2014). En lo que respecta a Uruguay, la escasa evidencia serológica en conjunto con los hallazgos

laboratoriales de los fetos y placentas de ovinos abortados presentados en esta tesis, sugeriría que el impacto de esta enfermedad podría no ser importante. Sin embargo, a fin de conocer fehacientemente el estatus de la enfermedad son necesarios relevamientos serológicos que incluyan una proporción representativa de la población de ovinos local y utilicen kits elaborados con cepas de *C. abortus* que circulen en la región y estén validados con puntos de corte adecuados. Además, sería deseable instaurar programas de vigilancia epidemiológica que permitan la identificación del agente en muestras de ovinos abortados, sobre todo considerando la naturaleza zoonótica del agente.

La detección de anticuerpos contra *C. burnetii* se observó en tres animales de 2 majadas experimentales. La primera de ellas era una oveja adulta cuya preñez fue confirmada mediante ecografía, pero no parió. El otro caso, de la misma majada, se trató de una oveja que sufrió una pérdida en los primeros 60 días de gestación, confirmada mediante ecografía. Dicha oveja también abortó en la temporada siguiente (2020) en el mismo periodo gestacional que el año anterior. En este segundo muestreo el resultado de la serología para *C. burnetii* fue negativo. Resultados similares fueron reportados en un seguimiento longitudinal donde se evaluaron, entre otros parámetros, la cinética de anticuerpos y la asociación entre la seropositividad y la excreción bacteriana (Joulié *et al.*, 2017). En dicho trabajo, el estatus serológico de una oveja cambió de sospechosa a positiva después del aborto, y luego se negativizó (Joulié *et al.*, 2017). Por último, la tercera oveja seropositiva, de una segunda majada, fue diagnosticada como no preñada durante el control ecográfico del día 30 post-ovulación y, por lo tanto, puede que haya sufrido una pérdida o que no haya quedado preñada (falla en la fertilización). El valor diagnóstico y epidemiológico de estos resultados es muy limitado; la interpretación a nivel individual de los hallazgos serológicos no es valiosa, ya que se ha demostrado que ovejas abortadas y excretoras pueden ser seronegativas (Rousset *et al.*, 2009; de Cremoux *et al.*, 2012; Joulié *et al.*, 2017; OIE, 2018).

Según nuestro conocimiento, los antecedentes de exposición a *C. burnetii* en ovinos de Uruguay se limitan a un único relevamiento serológico realizado por Bacigalupi *et al.* (1958). Dichos autores analizaron 591 sueros ovinos de frigorífico procedentes de 10 departamentos mediante la técnica de aglutinación microscópica en lámina. La seroprevalencia aparente hallada fue de 10,3% (66/591) e involucró a individuos de todos los departamentos evaluados (Bacigalupi *et al.*, 1958). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que la técnica empleada no es actualmente recomendada por la OIE para el diagnóstico de esta enfermedad, como sí lo son el ELISA, la PFC y la IFI (OIE, 2018). Además, si bien no existe una técnica serológica de referencia, el ELISA es la técnica más utilizada actualmente para los estudios de seroprevalencia (Conan *et al.*, 2020; Dobos *et al.*, 2021; Turcotte *et al.*, 2021). No obstante, el trabajo de Bacigalupi *et al.* (1958) es la única evidencia serológica disponible de la circulación de *C. burnetii* en las majadas uruguayas, ya que dicho agente no ha sido asociado a pérdidas reproductivas en esta especie en el contexto local.

A diferencia de los lanares, los abortos por fiebre Q en bovinos han sido confirmados en dos tambos ubicados en Colonia y San José, ambos departamentos localizados en una de las

principales áreas de producción lechera del país (Macías-Rioseco *et al.*, 2019). A pesar de ser un dato de interés para los sistemas de producción ovinos locales, es necesario aclarar que la población de ovinos en ambos departamentos es escasa (~1,7% del stock nacional), ya que la mayor parte se concentra en el norte y centro del país (MGAP, 2021). En consecuencia, la situación de esta enfermedad en los lanares de Uruguay es incierta.

Finalmente, no se detectaron animales seroreactivos a *B. ovis*, aunque una oveja de la majada 1 arrojó un resultado sospechoso. Interesantemente, los tres carneros analizados de la misma majada fueron negativos. Nuestros resultados resultan llamativos considerando que *B. ovis* es un patógeno ampliamente distribuido a nivel mundial, y que se han detectado carneros seropositivos en Uruguay anteriormente (Bermudez *et al.*, 1980; Mederos, 1995). Si bien la prevalencia de la enfermedad en el país es desconocida, Mederos (1995) analizó 1529 sueros de carneros de 40 predios mediante ELISA “*in house*” y halló una seroprevalencia real de 10%. El estudio además reveló que aproximadamente el 50% de las majadas tenían al menos un animal seropositivo (Mederos, 1995). Sin embargo, esta situación pudo haber cambiado debido a la pronunciada disminución del stock que Uruguay ha venido experimentando en las últimas décadas o a otros factores. Además, la información disponible se enfoca únicamente en los carneros, y no en las ovejas, por lo cual la prevalencia y el impacto de la brucelosis en las majadas locales es incierto.

La serología materna es de poca utilidad diagnóstica ya que solo permite establecer la exposición o la falta de exposición a un agente, pero no permitiría diferenciar anticuerpos vacunales de los originados por una infección espontánea, o infecciones recientes de crónicas (Barr & Anderson, 1993). A pesar de estas limitaciones, puede obtenerse información valiosa, incluso desde el punto de vista de diagnóstico de causalidad, especialmente cuando se analizan muestras de hembras abortadas y preñadas/paridas obtenidas a partir de estudios de casos y controles correctamente diseñados en los que se puede evaluar la ocurrencia de asociaciones estadísticas entre seropositividad a uno o más agentes y la historia de aborto (Holler, 2012; Sanhueza *et al.*, 2013; Campero *et al.*, 2017).

No obstante la utilidad de esta metodología para lograr una aproximación al diagnóstico de las causas de pérdidas reproductivas en las majadas, nuestro estudio presenta algunas limitaciones y/o sesgos. Entre ellos, la falta de información precisa respecto al momento en que ocurrieron las pérdidas, ya que en muchas majadas no sometidas a un seguimiento reproductivo seriado, se consideraron como abortadas a las ovejas que habiendo sido identificadas como gestantes a la ecografía, no presentaron corderos al pie al final de la época de parición. Si bien este criterio puede ser acertado, su principal desventaja radica en que no discrimina entre las pérdidas gestacionales y las perinatales postparto, que a veces pueden pasar desapercibidas (corderos que mueren luego de nacer y no son encontrados en el campo). En otras palabras, la falta de seguimiento reproductivo y de registros confiables imposibilita discriminar las ovejas que abortaron, de aquellas que parieron exitosamente, pero cuyos corderos murieron en los primeros días de vida sin ser advertido por los productores (situación relativamente frecuente en las condiciones de pastoreo extensivo de

Uruguay). Dado que las causas de pérdidas en las etapas embrionarias, fetales y neonatales pueden diferir significativamente (Haughey, 1991; Holler, 2012; Davies, 2019), esto dificultaría considerablemente la eventual búsqueda de una posible asociación entre la serología y las supuestas pérdidas reproductivas en aquellas majadas con elevados porcentajes de mortalidad neonatal. Esto es debido a que las principales causas de muerte de corderos en la etapa perinatal son los factores ambientales (clima, depredadores), y no los agentes infecciosos/parasitarios, que tienen mayor incidencia relativa en la etapa fetal (Dennis, 1974; Haughey, 1991). Por este motivo, es probable que algunas majadas comerciales (no sometidas al seguimiento reproductivo) hayan experimentado pérdidas perinatales postnatales, que no pueden ser evidenciadas mediante la serología de las madres.

Otra limitante de este trabajo radica en el sesgo que ocasiona la utilización de kits de ELISA comerciales diseñados en Europa y EE.UU., los cuales no han sido validados para su uso en nuestra región, a excepción del kit de *B. ovis* cuyos puntos de corte fueron determinados por investigadores en Argentina (Robles & Chodilef, 2014). La estandarización de los kits de ELISA debería incluir la utilización de antígenos específicos obtenidos a partir de aislados circulantes en nuestra región, y la selección de puntos de corte adecuados, lo cual depende de múltiples parámetros tales como los objetivos del análisis (estimar la prevalencia, demostrar la ausencia de una enfermedad, estudio de casos y controles, etc.), la prevalencia de la enfermedad en la región, los costos asociados al diagnóstico erróneo, y la disponibilidad de pruebas confirmatorias (Ridge & Vizard, 1993; Gardner *et al.*, 1996; Jacobson, 1998). Esto implicaría que aunque los laboratorios informen los resultados como positivos o negativos según un determinado punto de corte, éstos deberían cambiar dependiendo de las circunstancias del análisis y de las consecuencias que acarrearía el diagnóstico erróneo (Gardner *et al.*, 1996).

Finalmente, resulta interesante destacar la coherencia observada entre los hallazgos serológicos, moleculares, microbiológicos y patológicos, ya que el patógeno más frecuentemente identificado como causa de abortos en el segundo capítulo de esta tesis (*T. gondii*) resultó también el de mayor seroprevalencia en las muestras analizadas. Por el contrario, otras etiologías que no fueron asociadas a los abortos ni detectadas mediante métodos moleculares (como *C. abortus* o *C. burnetii*) ni cultivos bacterianos (como *B. ovis*) en tejidos fetales o placentarios, fueron detectadas infrecuentemente (*C. abortus* y *C. burnetii*) o no fueron detectadas (*B. ovis*) mediante los análisis serológicos.

8.5. CONCLUSIONES

En este estudio se implementó el análisis serológico a fin de estimar la seroprevalencia a patógenos abortivos. Se encontraron anticuerpos frente a tres (*T. gondii*, *C. abortus* y *C. burnetii*) de los cuatro agentes evaluados. *Toxoplasma gondii* fue el agente más prevalente y el que parece estar más distribuido en las majadas analizadas. Por el contrario, *C. abortus* y *C. burnetii*

parecerían ser patógenos con baja prevalencia; sin embargo, son necesarios estudios representativos de poblaciones más grandes para lograr determinar la significancia de estos agentes en los lanares del país. Nuestros resultados evidencian un paralelismo entre los hallazgos serológicos y los resultados patológicos, microbiológicos y moleculares obtenidos de los fetos abortados.

9. CONCLUSIONES GENERALES

La presente tesis se enfocó en un área de investigación escasamente explorada en Uruguay, aportando así información valiosa sobre las causas de pérdidas gestacionales en las majadas locales. Dicha área ha sido escasamente abordada previamente debido a la dificultad que conlleva este tipo de estudios, sumado a los numerosos desafíos que enfrenta el rubro ovino, y que desalientan la producción y, por consiguiente, el estudio de las problemáticas sanitarias asociadas.

De acuerdo con los objetivos planteados, se llevó a cabo una extensa revisión bibliográfica que pone de manifiesto la presencia y circulación de numerosos agentes bacterianos, virales y parasitarios implicados en pérdidas reproductivas en ovinos (y caprinos) de Sudamérica. Asimismo, las fuentes bibliográficas fueron analizadas críticamente a fin de establecer y categorizar el estatus de cada uno de los agentes abortivos en la región. Trabajos como estos evidencian la necesidad de implementar sistemas de monitoreo y vigilancia de las enfermedades que afectan a las especies de producción con el objetivo de mejorar los parámetros productivos, optimizar las condiciones de bienestar animal, detectar tempranamente las enfermedades emergentes/zoonóticas e incrementar la seguridad e inocuidad alimentaria.

Se identificaron agentes abortivos tales como *Campylobacter fetus* subesp. *fetus* resistentes al ácido nalidíxico, *Campylobacter* sp. y se fortaleció el concepto de que *T. gondii* es un importante patógeno causante de abortos con una amplia distribución geográfica en Uruguay. Dichos hallazgos son de interés no solo para veterinarios y productores, sino para futuros investigadores interesados en caracterizar las cepas circulantes de *Campylobacter* spp. y *T. gondii* en las majadas ovinas, estudiar la epidemiología y evaluar posibles vías de transmisión al ser humano, o el desarrollo local de inmunógenos o pruebas diagnósticas.

Además, se detectó al BVDV por primera vez en el país como patógeno infectante de fetos ovinos abortados.

Se estableció que las distocias pueden representar pérdidas importantes en majadas prolíficas, lo que además del impacto económico debe ser considerado desde el punto de vista del bienestar animal tanto para las crías como para sus madres.

Se realizó un estudio serológico para estimar la seroprevalencia de cuatro patógenos abortivos en algunas majadas con antecedentes recientes de aborto, estableciéndose que *T. gondii* fue el patógeno con mayor seroprevalencia individual y predial en las majadas evaluadas, mientras que *C. abortus* y *C. burnetii* presentaron prevalencias bajas, y no se detectó evidencia de *B. ovis*. Los hallazgos serológicos se condicen con los resultados patológicos, microbiológicos y moleculares realizados sobre los fetos y placentas, en lo que respecta a la relevancia de *T. gondii* como abortivo ovino en la población estudiada. A pesar de la utilidad que posee esta metodología, son necesarios estudios que incluyan un mayor número de individuos que representen poblaciones de ovinos de Uruguay, que empleen técnicas serológicas debidamente validadas para su uso en el

país, y/o que tengan el diseño adecuado para permitir hacer análisis estadísticos a fin de evaluar asociaciones entre seropositividad y pérdidas gestacionales (casos y controles).

Finalmente, los hallazgos aquí presentados podrían constituir una base para futuros estudios abocados a evaluar la prevalencia de las enfermedades infecciosas que ocasionan abortos en ovinos, determinar su impacto económico, y generar medidas de control y prevención adaptadas a los diferentes sistemas de producción locales.

10. REFERENCIAS

- Agerholm JS. (2013). *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals--a critical review. Acta Vet Scand 55. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-55-13>
- Agerholm JS, Aalbæk B, Fog-Larsen AM, Boye M, Holm E, Jensen TK, Lindhart T, Larsen LE, Buxton D. (2006). Veterinary and medical aspects of abortion in Danish sheep. APMIS 114:146–52. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_362.x
- Agerholm JS, Dubey JP. (2014). Sarcocystosis in a stillborn lamb. Reprod Domest Anim 49:e60–e63. <https://doi.org/10.1111/rda.12398>
- Ahmed AA, Goris MGA, Meijer MC. (2020). Development of lipL32 real-time PCR combined with an internal and extraction control for pathogenic *Leptospira* detection. PLoS One 15:e0241584. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0241584>
- Alexandre G, Mandonnet N. (2005). Goat meat production in harsh environments. Small Rumin Res 60:53–66. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.06.005>
- Álvarez DV, Vargas JG, Pulido MM. (2017). Determinación de *Toxoplasma gondii* en ovinos del municipio de Soatá, (Boyacá). 1º Encuentro Internacional de Investigación Universitaria, 7–8, Septiembre, Tunja, Boyacá, Colombia.
- Álvarez SL, Rivera HG, Pezo DC, García WV. (2002). Detección de anticuerpos contra pestivirus en rumiantes de una comunidad campesina de la provincia de Canchis, Cusco. Rev Investig Vet Perú 13:46–51. <https://doi.org/10.15381/rivep.v13i1.1705>
- Alves JRA, de Souza Lima GM, da Silva JD, da Costa DF, dos Santos FA, dos Santos Higino SS, de Azevedo SS, Alves CJ. (2017). Epidemiological characterization and risk factors associated with leptospirosis and brucellosis in small ruminants sold at animal fair in the Sertão Region of Pernambuco State, a semiarid Region of Northeastern Brazil. Semina: Ciênc Agrár 38:1933–1945. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2017v38n4p1933>
- Anstead GM, Jorgensen JH, Craig FE, Blaser MJ, Patterson TF. (2001). Thermophilic multidrug-resistant *Campylobacter fetus* infection with hypersplenism and histiocytic phagocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 32: 295-296. <https://doi.org/10.1086/318472>
- Aráoz V, Calleros L, Barcellos M, Monesiglio C, Fraga M, Caffarena RD, Macías-Rioseco M, Giannitti F. (2018). Abortion caused by a *Campylobacter* spp. in a sheep in Colonia, Uruguay. X Encontro Nacional de Diagnostico Veterinario (ENDIVET), 1-4, Octubre, Recife, PE, Brazil.
- Aréchiga CF, Aguilera JI, Rincón RM, Méndez de Lara S, Bañuelos VR, Meza-Herrera CA. (2008). Situación actual y perspectivas de la producción caprina ante el reto de la

- globalización. Trop Subtrop Agroecosystems 9:1–14.
- Arévalo-Hernández S. (2004). Determinación de brucelosis ovina (*Brucella ovis*), en predios de la undécima región de Chile. Tesis de grado, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Arias Y, Cárdenas B. (2007). Diagnóstico de Brucelosis en ovinos con antígeno Rosa de Bengala al 3 y 8%. Rev Unell Cienc Tec 25:40–43.
- Asín J, Hilbe M, de Miguel R, Rodríguez-Largo A, Lanau A, Akerman A, Stalder H, Schweizer M, Luján L. (2020). An outbreak of abortions, stillbirths and malformations in a Spanish sheep flock associated with a bovine viral diarrhoea virus 2-contaminated orf vaccine. Transbound Emerg Dis 00:1–7. <https://doi.org/10.1111/tbed.13619>
- Azzarini M (1975). Relevamiento básico de la producción ovina en Uruguay 1972/1973. Secretariado Uruguayo de la Lana. Montevideo, Uruguay. 15–9.
- Azzarini M (1984). Métodos para el estudio de la reproducción de majadas. Boletín Técnico Ovinos y Lanas. Secretariado Uruguayo de la Lana. Montevideo, Uruguay. 1–22.
- Azzarini M (2000). Una propuesta para mejorar los procreos ovinos. Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL). Montevideo, Uruguay. 3–35.
- Azzarini M (2004). Potencial reproductivo de los ovinos. Producción Ovina 16: 5–17.
- Bacigalupi JC, Caffarena RM, Aragunde LC. (1958). Comprobaciones serológicas de brucelosis y fiebre Q en ovinos del Uruguay. Am Fac Vet Urug 8:101–115.
- Barling KS, McNeill JW, Paschal JC, McCollum FT, Craig TM, Adams LG, Thompson JA. (2001). Ranch-management factors associated with antibody seropositivity for *Neospora caninum* in consignments of beef calves in Texas, USA. Prev Vet Med 52:53–61. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(01\)00233-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(01)00233-1)
- Barr BC, Anderson ML, Blanchard PC, Daft BM, Kinde H, Conrad P. (1990). Bovine fetal encephalitis and myocarditis associated with protozoal infections. Vet Pathol 27:354–361. <https://doi.org/10.1177/030098589002700508>
- Barr BC, Anderson ML. (1993). Infectious diseases causing bovine abortion and fetal loss. Vet Clin North Am Food Anim Pract 9:343–368. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30650-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30650-2)
- Batista JS, Oliveira AF, Rodrigues CMF, Damasceno CAR, Oliveira IRS, Alves HM, Paiva ES, Brito PD, Medeiros JMF, Rodrigues AC, Teixeira MMG. (2009). Infection by *Trypanosoma vivax* in goats and sheep in the Brazilian semiarid region: From acute disease outbreak to chronic cryptic infection. Vet Parasitol 165:131–135. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.07.005>

- Bautista L, Suárez F, Huanca W. (2014). Seroprevalencia de leptospirosis en ovinos de dos ganaderías de Puno, Perú. *Rev Investig Vet Perú* 25:324–328. <https://doi.org/10.15381/rivep.v25i2.8505>
- Bedotti DO, Fort M, Baldone V, Fuchs L, Giménez H, Urquiza J. (2008). Descripción de un caso de aborto por *Chlamydia psittaci* en un establecimiento caprino ubicado en el departamento puelen, provincia de La Pampa, Argentina. XVII Reunión Técnico - Científica de la AAVLD, 29-31, Octubre, Santa Fe, Argentina.
- Beef and Lamb New Zealand (2020). Compendium of New Zealand Farm Facts 2020, 44^a ed. <https://beeflambnz.com/sites/default/files/data/files/Compendium-2020.pdf>
- Bermudez J, Barriola J, Cuenca L, Riet Correa F, Stolovas A. (1980). Brucelosis ovina: estudio de un brote y esquema de control. *Veterinaria (Uruguay)* 16:31–37.
- Bernstein M, Pardini L, Campero LM, Helman E, Unzaga JM, Venturini MC, Moré G. (2020). Evaluation of biological behavior of *Toxoplasma gondii* atypical isolates #14 and #163. *Exp Parasitol* 211:107860. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107860>
- Berri M, Rekiki A, Boumedine KS, Rodolakis A. (2009). Simultaneous differential detection of *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila pecorum* and *Coxiella burnetii* from aborted ruminant's clinical samples using multiplex PCR. *BMC Microbiol* 9:1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-130>
- Bervejillo J, Bottaro MP. (2021). Situación y perspectivas de la cadena ovina. Anuario de la Oficina de Programación y Política Agropecuaria (OPYPA). <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/comunicacion/publicaciones/anuario-opypa-2021/analisis-sectorial-cadenas-productivas/situacion-0>
- Bittencourt MV, Meneses IDS, Ribeiro-Andrade M, de Jesus RF, de Araújo FR, Gondim LFP. (2016). *Sarcocystis* spp. in sheep and goats: frequency of infection and species identification by morphological, ultrastructural, and molecular tests in Bahia, Brazil. *Parasitol Res* 115:1683–1689. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-4909-5>
- Blasco JM, Molina-Flores B. (2011). Control and eradication of *Brucella melitensis* infection in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 27:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.003>
- Blobel H, Fernandes JCT, Mies Filho A, Ramos AA, Trein EJ. (1972). Estudos sobre a etiologia da epididimite ovina no Rio Grande do Sul. *Pesq Agropec Bras* 7:1–4.
- Bommana S, Jelocnik M, Borel N, Marsh I, Carver S, Polkinghorne A. (2019). The limitations of commercial serological assays for detection of chlamydial infections in Australian livestock. *J Med Microbiol* 68:627–632. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000951>
- Bonino Morlan J (2004). Incremento de los procreos ovinos. XXXII Jornadas Uruguayas de

- Buiatría, 10-12, Junio, Paysandú, Uruguay, p. 45–52.
- Bonino Morlan J, Cavestany D. (2005). Aspectos de pérdidas reproductivas de origen infeccioso en ovinos. *Producción Ovina* 17:69–76.
- Booth RE, Thomas CJ, El-Attar LM, Gunn G, Brownlie J. (2013). A phylogenetic analysis of Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) isolates from six different regions of the UK and links to animal movement data. *Vet Res* 44:43. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-43>
- Borel N, Frey CF, Gottstein B, Hilbe M, Pospischil A, Franzoso FD, Waldvogel A. (2014). Laboratory diagnosis of ruminant abortion in Europe. *Vet J* 200:218–229. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.03.015>
- Borges LA. (2015). Monitoração dos parâmetros reprodutivos e perfil sorológico do herpesvírus caprino tipo 1 e do herpesvírus bovino tipo 1 em rebanhos caprinos dos estados de São Paulo e Minas Gerais. Tesis doctoral, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.
- Brandão VM, da Costa FB, da Silva IA, da Silva DF, Dias IC, Gennari SM, de Souza JR, Silva MIS. (2009). Levantamento soroepidemiológico de toxoplasmosis em ovinos na ilha de Sao Luis-Ma. *Ciência Animal Brasileira* 1:720–725.
- Brihuega BF, Pueyo JM, Soria EH, Robles CA, Cacchione RA, Martínez ES. (1984). Leptospirosis en la provincia de Neuquén: estudio serológico en animales y humanos. *Vet Arg* 5:462–466.
- Broaddus CC, Lamm CG, Kapil S, Dawson L, Holyoak GR. (2009). Bovine viral diarrhea virus abortion in goats housed with persistently infected cattle. *Vet Pathol* 46:45–53. <https://doi.org/10.1354/vp.46-1-45>
- Buxton D, Finlayson J. (1986). Experimental infection of pregnant sheep with *Toxoplasma gondii*: Pathological and immunological observations on the placenta and foetus. *J Comp Pathol* 96:319–333. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(86\)90052-6](https://doi.org/10.1016/0021-9975(86)90052-6)
- Buxton D, Henderson D. (1999). Infectious abortion in sheep. *In Pract* 21:360–368. <https://doi.org/10.1136/inpract.21.7.360>
- Buxton D, Maley SW, Wright SE, Rodger S, Bartley P, Innes EA. (2007). *Toxoplasma gondii* and ovine toxoplasmosis: New aspects of an old story. *Vet Parasitol* 149:25–28. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.07.003>
- Caldeira FHB, Ubiali DG, de Godoy I, Dutra V, de Aguiar DM, Melo ALT, Riet-Correa F, Colodel EM, Pescador CA. (2011). Outbreak of caprine abortion by *Toxoplasma gondii* in Midwest Brazil. *Pesq Vet Bras* 31:933–937. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001100001>
- Campero CM, Cantón GJ, Moore DP. (2017). Diagnóstico y necropsia, muestreos, técnicas de laboratorio. En: Abortos y otras pérdidas reproductivas en bovinos: diagnóstico y control. Editorial Hemisferio Sur, Buenos Aires, Argentina, pp. 361–384.

- Campero LM, Gos ML, Moore DP, Regidor-Cerrillo J, Unzaga JM, Moré G, Ortega-Mora LM, Venturini MC. (2018). Microsatellite pattern analysis of *Neospora caninum* from a naturally infected goat fetus. *Vet Parasitol* 255:58–60. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.024>
- Cardellino R. (2015). Producción ovina: un rubro que decae globalmente. *El País Agropecuario* 74–79.
- Carson A, Stokes JE, Baylis M, Duncan JS. (2018). Abortion in sheep: an update. *Vet Rec* 183:528–529. <https://doi.org/10.1136/vr.k4620>
- Castro J, Leguía G. (1992). Prevalencia de *Sarcocystis* sp. en vacunos, ovinos y caprinos beneficiados en los camales de Lima. *Rev Peru Biol* 4:21–24.
- Cedro VC, Cisale HO, De Benedetti L. (1963). Epididimitis del carnero. *Rev Inv Ganad* 4:12–18.
- Chanton-Greutmann H, Thoma R, Corboz L, Borel N, Pospischil A. (2002). Abortion in small ruminants in Switzerland: Investigations during two lambing seasons with special regard to Chlamydiae. *Schweiz Arch Tierheilkd* 144:483–492. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.144.9.483>
- Ciceroni L, Bartoloni A, Pinto A, Guglielmetti P, Roselli M, Giannico F, Paradisi F. (1997). Serological survey of leptospiral infections in sheep, goats and dogs in Cordillera province, Bolivia. *New Microbiol* 20:77–81.
- Clark NJ, Magalhães RJS. (2018). Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC Infect Dis* 18:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3135-4>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2018). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. CLSI supplement VET08, 4^a ed. Wayne, PA, USA.
- Clune T, Beetson S, Besier S, Knowles G, Paskin R, Rawlin G, Suter R, Jacobson C. (2021). Ovine abortion and stillbirth investigations in Australia. *Aust Vet J* 99:72–78. <https://doi.org/10.1111/avj.13040>
- Collins ÁB, Doherty ML, Barrett DJ, Mee JF. (2019). Schmallenberg virus: a systematic international literature review (2011-2019) from an Irish perspective. *Ir Vet J* 72:1-22. <https://doi.org/10.1186/s13620-019-0147-3>
- Conan A, Becker AAMJ, Alava V, Chapwanya A, Carter J, Roman K, Avsaroglu H, Gallagher CA. (2020). Detection of *Coxiella burnetii* antibodies in sheep and cattle on a veterinary campus in St. Kitts: Implications for one health in the Caribbean region. *One Health* 10:100163. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100163>
- Contreras V, Gonzalez M, Álvarez J, Mattar S. (2018). *Coxiella burnetii* infection in sheep and

goats: a public risk health, Colombia. Infectio 22:173–177.
<http://dx.doi.org/10.22354/in.v22i4.734>

Corbel MJ. (1997). Brucellosis: An overview. Emerg Infect Dis 3:213–221.

Cortizo P, Loureiro AP, Martins G, do Rodrigues PR, Faria BP, Lilenbaum W, Deminicis BB. (2015). Risk factors to incidental leptospirosis and its role on the reproduction of ewes and goats of Espírito Santo state, Brazil. Trop Anim Health Prod 47:231–235.
<https://doi.org/10.1007/s11250-014-0684-4>

Cosendey-KezenLeite RIJ, de Oliveira FCR, Frazão-Teixeira E, Dubey JP, de Souza GN, Ferreira AMR, Lilenbaum W. (2014). Occurrence and risk factors associated to *Toxoplasma gondii* infection in sheep from Rio de Janeiro, Brazil. Trop Anim Health Prod 46:1463–1466.
<https://doi.org/10.1007/s11250-014-0667-5>

Costa D, Araújo V, Barcellos M, Caffarena RD, Fraga M, Giannitti F, Monesiglio C, Pérez R, Silveira C, Calleros L. (2020). Complete genome sequence of *Campylobacter fetus* isolated from a sheep. Microbiol Resour Announc 9:e01008-20. <https://doi.org/10.1128/MRA.01008-20>

Costa RC, Orlando DR, Abreu CC, Nakagaki KYR, Mesquita LP, Nascimento LC, Silva AC, Maiorka PC, Peconick AP, Raymundo DL, Varaschin MS. (2014). Histological and immunohistochemical characterization of the inflammatory and glial cells in the central nervous system of goat fetuses and adult male goats naturally infected with *Neospora caninum*. BMC Vet Res 10. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0291-7>

da Silva AF, Zandonadi Brandao F, Rodriguez Olivera F, Ferrera Reis AM. (2013). *Toxoplasma gondii* in the sheep industry : a global overview and the situation in Brazil. R Bras Ci Vet 20:179–188.

Davies P (2019). Infertility and Abortion in Sheep and Goats. En: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCW (Eds). Veterinary reproduction and obstetrics, 10^a ed. WB Saunders, Philadelphia, pp. 510–525.

Dávila AMR, Silva RAMS. (2006). Animal trypanosomiasis in South America: Current status, partnership, and information technology. Ann NY Acad Sci 916:199–212.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05291.x>

de Blas I (2022). WinEpi: Working in epidemiology. <http://www.winepi.net/sp/index.htm>

de Brito CPT, Dorneles EMS, Alves TM, Stynen APR, Lage AP. (2017). Perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de amostras *Campylobacter* spp. isoladas de diferentes espécies animais em Minas Gerais. Braz J Vet Res Anim Sci 54:54-65. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2017.112027>

de Carvalho Lima BA, Spohr KAH, Da Silva Zacarias FG, de Almeida Santos SM, de Luca Neto

- M, Turilli C, de Freitas JC. (2014). Prevalence of antibodies to *Chlamydophila abortus* in ovines in the Londrina area of Paraná state, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias* 35:2507–2512. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2014v35n5p2507>
- de Cremoux R, Rousset E, Touratier A, Audusseau G, Nicollet P, Ribaud D, David V, Le Pape M. (2012). *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. *FEMS Immunol Med Microbiol* 64:120–122. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00893.x>
- de Moraes EPBX, da Costa MM, Dantas AFM, da Silva JCR, Mota RA. (2011). *Toxoplasma gondii* diagnosis in ovine aborted fetuses and stillborns in the State of Pernambuco, Brazil. *Vet Parasitol* 183:152–155. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.06.023>
- de Oliveira JMB, Rozental T, de Lemos ERS, Forneas D, Ortega-Mora LM, Porto WJN, da Fonseca Oliveira AA, Mota RA. (2018). *Coxiella burnetii* in dairy goats with a history of reproductive disorders in Brazil. *Acta Trop* 183:19–22. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.010>
- de Rancourt M, Fois N, Lavín MP, Tchakérian E, Vallerand F. (2006). Mediterranean sheep and goat production: an uncertain future. *Small Rumin Res* 62:167–179. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.08.012>
- de Souza EAR, Castro EMSD, Oliveira GMBD, Azevedo SS, Peixoto RDM, Labruna MB, Horta MC. (2018). Serological diagnosis and risk factors for *Coxiella burnetii* in goats and sheep in a semi-arid region of Northeastern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* 27:514–520. <https://doi.org/10.1590/s1984-296120180086>
- Della Rosa P (2021). Diagnóstico de abortos y muertes perinatales en ovinos en diferentes regiones de Argentina y estudio de la seroprevalencia aparente de *Chlamydia abortus* y *Leptospira* spp. en tambos ovinos de la provincia de Buenos Aires. Tesis de maestría, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata, Balcarce, Argentina.
- Della Rosa P, Colque Caro LA, Cantón GJ, Morrell EL, Hecker YP, Paolicchi FA, Fiorentino MA. (2019). Aborto ovino asociado a *Listeria ivanovii*. XV Congreso Argentina de Microbiología. 25-27, Septiembre, Buenos Aires, Argentina.
- Della Rosa P, Fiorentino MA, Morrell EL, Scioli M V., Paolicchi FA, Moore DP, Cantón GJ, Hecker YP. (2021). *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* as causes of reproductive losses in commercial sheep flocks from Argentina. *Curr Res Parasitol Vector-Borne Dis* 1:100057. <https://doi.org/10.1016/j.crvpbd.2021.100057>
- Dennis SM (1974). Perinatal lamb mortality in western Australia 2. Non-infectious conditions. *Aust Vet J* 50:450–453. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1975.tb09410.x>
- Di Paolo LA, Alvarado Pinedo MF, Origlia J, Fernández G, Uzal FA, Travería GE. (2019). First

- report of caprine abortions due to *Chlamydia abortus* in Argentina. *Vet Med Sci* 5:162–167. <https://doi.org/10.1002/vms3.145>
- Diao NC, Chen ZY, Shi JF, Wang Q, Sheng CY, Ma BY, Yang Y, Sun YH, Du R. (2021). Prevalence of bovine viral diarrhoea virus in ovine and caprine flocks: a global systematic review and meta-analysis. *Front Vet Sci* 8:1–14. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.703105>
- Diker KS, Sahal M, Aydin N. (1988). Ovine abortion associated with *Campylobacter coli*. *Vet Rec* 122:87. <https://doi.org/10.1136/vr.122.4.87>
- Diker KS, Esendal OM, Akan M. (2000). Epidemiology of ovine *Campylobacter* infection determined by numerical analysis of electrophoretic protein profiles. *J Vet Med Ser B* 47:739–744. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2000.00409.x>
- Dobos A, Fodor I, Kiss G, Gyuranecz M (2021). Serological survey of *Coxiella burnetii* infections in dairy cattle, sheep, goats and zoo animals in Hungary - Short communication. *Acta Vet Hung* 69:105–109. <https://doi.org/10.1556/004.2021.00016>
- Dorsch MA, Cantón GJ, Driemeier D, Anderson ML, Moeller RB, Giannitti F. (2021). Bacterial, protozoal and viral abortions in sheep and goats in South America: A review. *Small Rumin Res* 205:106547. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2021.106547>
- Dorsch MA, Casaux ML, Calleros L, Araújo V, Caffarena RD, Monesiglio C, Barcellos M, da Silva Silveira C, Perdomo Y, Banchero G, Uzal FA, Fraga M, Giannitti F. (2022). Placentitis and abortion caused by a multidrug resistant strain of *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* in a sheep in Uruguay. *Rev Argent Microbiol* 54:25–30 <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.005>
- Dubey JP. (2003). Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J Parasitol* 41:1–16. <https://doi.org/10.3347/kjp.2003.41.1.1>
- Dubey JP (2009). Toxoplasmosis in sheep – The last 20 years. *Vet Parasitol* 163:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.026>
- Dubey JP (2010). General biology. En: *Toxoplasmosis of animals and humans*, 2^a ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 1–72.
- Dubey JP (2021). *Toxoplasmosis of animals and humans*, 3^a ed. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Dubey JP, Kirkbride CA. (1989). Economic and public health considerations of congenital toxoplasmosis in lambs. *J Am Vet Med Assoc* 195:1715–1716
- Dubey JP, Schares G. (2006). Diagnosis of bovine neosporosis. *Vet Parasitol* 140:1–34. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.03.035>
- Dubey J, Calero-Bernal R, Rosenthal B, Speer C, Fayer R. (2016). Sarcocystosis in sheep. En: *Sarcocystosis of animals and humans*, 2^a ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 217–234.

- Dubey JP, Cerqueira-Cézar CK, Murata FHA, Kwok OCH, Yang YR, Su C. (2020). All about toxoplasmosis in cats: the last decade. *Vet Parasitol* 283:109145. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109145>
- Dun K (2019). Ovine abortion — causes and diagnosis. *Livestock* 24:44–50. <https://doi.org/10.12968/live.2019.24.1.44>
- Duncanson P, Terry RS, Smith JE, Hide G. (2001). High levels of congenital transmission of *Toxoplasma gondii* in a commercial sheep flock. *Int J Parasitol* 31:1699–1703. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00282-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00282-X)
- Dutra F, Quintans G, Banchemo G. (2007). Lesions in the central nervous system associated with perinatal lamb mortality. *Aust Vet J* 85:405–413. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.2007.00205.X>
- Echague H, Ferrecio C, García S, Maidana S, Doderó A, Neumann R, Cortez S, Rodríguez A, Odeon MM, Delgado MG, Romera S. (2016). Estudio de seroprevalencia a herpesvirus caprino en cabras de distintas regiones de Argentina. XXI Reunión Técnico – Científica de la AAVLD, 5-8 octubre, Jujuy, Argentina.
- Edmondson MA, Roberts FJ, Baird AN, Bychawski S, Pugh DG. (2012). Theriogenology of Sheep and Goats. En: Pugh DG, Baird AN. *Sheep and Goat Medicine*, 2ª ed. Saunders, Missouri, pp. 150–230.
- Ellis WA (2015). Animal Leptospirosis. En: Adler B. *Leptospira* and Leptospirosis. Springer-Verlag, Berlin, pp. 99–137.
- Ellis WA, O’ Brien JJ, Neill SD, Ferguson HW, Hanna J. (1982). Bovine leptospirosis: microbiological and serological findings in aborted fetuses. *Vet Rec* 110:147–150. <https://doi.org/10.1136/vr.110.7.147>
- Ellis WA, Bryson D, Neill S, McParland P, Malone F. (1983). Possible involvement of leptospire in abortion, stillbirths and neonatal deaths in sheep. *Vet Rec* 112:291–293. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.112.13.291>
- Elvira Partida L, Fernández M, Gutiérrez J, Esnal A, Benavides J, Pérez V, de la Torre A, Álvarez M, Esperón F. (2017). Detection of bovine viral diarrhoea virus 2 as the cause of abortion outbreaks on commercial sheep flocks. *Transbound Emerg Dis* 64:19–26. <https://doi.org/10.1111/tbed.12599>
- Evans CA, Hemmatzadeh F, Reichel MP, Cockcroft PD. (2018). Natural transmission of bovine viral diarrhoea virus-1c from a persistently infected neonate lamb to naïve sheep and cattle. *Vet Rec* 182:352. <https://doi.org/10.1136/vr.104468>
- Farias AE, Higino SS, Azevedo SS, Costa DF, Santos FA, Santos CS, Piatti RM, Alves CJ. (2013). Caracterização epidemiológica e fatores de risco associados à infecção por *Chlamydophila*

- abortus* em ovinos deslanados do semiárido brasileiro. Pesq Vet Bras 33:286–290. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000300002>
- Fentahun T, Fresebehat A. (2012). Listeriosis in small ruminants: A review. Adv Biol Res 6:202–209. <https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2012.6.6.66159>
- Fenwick SG, West DM, Hunter JEB, Sargison ND, Ahmed F, Lumsden JS, Collett MG. (2000). *Campylobacter fetus fetus* abortions in vaccinated ewes. NZ Vet J 48:155–157. <https://doi.org/10.1080/00480169.2000.36184>
- Fernández M, Ferreras MCC, García Marín JFF, Pérez V. (2012). Abortos en la especie ovina: caracterización lesional y diagnóstico en Castilla y León. XXVII Congreso de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia, 19-21, Septiembre, Ciudad Real, España, p. 322–326.
- Fernández Abella D (1985). Mortalidad neonatal de corderos. I. Causas de la mortalidad Neonatal. Avances en alimentación y mejora animal 26:311-16.
- Fernández Abella D (1995). Mortalidad neonatal de corderos. En: Temas de reproducción ovina e inseminación artificial en bovinos y ovinos. Facultad de Agronomía, UdelaR, pp. 39-60.
- Fernández Abella D, Castells D, Piaggio L, Deleón N. (2006). Estudio de la mortalidad embrionaria y fetal en ovinos. I. Efecto de distintas cargas parasitarias y su interacción con la alimentación sobre las pérdidas embriónicas y la fecundidad. Producción ovina 18:25–31.
- Fiorentino MA, Morrell EL, Gos ML, Paolicchi FA. (2014). *Bacillus licheniformis* como causante de abortos esporádicos en caprinos. XX Reunión Técnico – Científica de la AAVLD, 27-29, Noviembre, Tucumán, Argentina.
- Fiorentino MA, Brunello GE, Castro MA, Cabral Ortiz DA, Aguilera N, Villagrán E, Vera TA. (2015). Serología positiva a *Chlamydia abortus* en cabras con antecedentes de abortos del departamento de Chamental - provincia de La Rioja, Argentina. 9º Seminario Argentino de la Fundación Davis – Thompson, 23-25, Septiembre, Salta, Argentina.
- Fiorentino MA, Stazionati M, Hecker Y, Morsella C, Cantón G, Harry HR, Velilla AV, Vaulet LG, Fermepin MR, Bedotti DO. (2017). *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* ovine abortion outbreak in Argentina. Rev Electron Vet 18:1-11.
- Flores AM, Rivera HG, Gavidia CC. (2009). Asociación entre infección leptospiral y problemas reproductivos en ovejas de una empresa ganadera en la Sierra Central del Perú. Rev Investig Vet Perú 20:120–127. <https://doi.org/10.15381/rivep.v20i1.571>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), United Nations Development Programme (UNDP) (2017) Integrating Agriculture in National Adaptation Plans (NAP–Ag) Programme. Case study: Uruguay. <https://www.fao.org/3/I8237EN/i8237en.pdf>

- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Food and Agriculture Organization of the United Nations statistical databases. (2018). <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QA>
- Fox J. (2005). The R commander: A basic statistics graphical user interface to R. *J Stat Softw* 14:1–42. <https://doi.org/10.18637/jss.v014.i09>
- Freyre A, Falcon J, Falcon C, De Oliveira V, Sampaio I. (1983). Relevamiento de la infección toxoplásmica en el ovino en el Uruguay. *Anales de la Facultad de Veterinaria del Uruguay* 20:89–99.
- Freyre A, Perdomo E, Bonino J, Falcón J. (1987). Aborto ovino toxoplásmico: su comprobación en Uruguay. *Veterinaria (Uruguay)* 23:6–12.
- Freyre A, Castells D, Falcón J, Bonino J, Baraibar M, Casaretto A, Molinari C, Correa O. (1994). Aborto ovino toxoplásmico en un establecimiento de Florida. *Veterinaria (Uruguay)* 29:5–9.
- Freyre A, Falcón J, Wilsmore AJ, Bonino J. (1997). Evidencia serológica de infección a *Chlamydia psittaci* en ovinos en el Uruguay. *Veterinaria (Uruguay)* 33:14–16.
- Freyre A, Bonino J, Falcon J, Castells D, Correa O, Casaretto A. (1999). The incidence and economic significance of ovine toxoplasmosis in Uruguay. *Vet Parasitol* 81:85–88. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(98\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(98)00215-5)
- Gaeta NC, Rizzo H, Meira Jr EBS, Pituco EM, Okuda LH, Ribeira CP, Gregory L. (2016). Detecção de anticorpos anti-pestivirus em ovinos com histórico de problema reprodutivo no Estado de São Paulo. *Rev Bras Med Vet* 38:153–156.
- Gaido AB, Micheloud JF, Torioni de Echaide SM, Neder V, Campero CM, Suárez VH, Neumann RD, Aguirre D. (2015). Primer reporte de aborto ovino por *Brucella melitensis* en una majada mixta con caprinos de la provincia de Salta, Argentina. 9° Seminario Argentino de la Fundación Davis – Thompson, 23-25, Septiembre, Salta, Argentina.
- Galiza GJN, Garcia HA, Assis ACO, Oliveira DM, Pimentel LA, Dantas AFM, Simões SVD, Teixeira MMG, Riet-Correa F. (2011). High mortality and lesions of the central nervous system in Trypanosomosis by *Trypanosoma vivax* in Brazilian hair sheep. *Vet Parasitol* 182:359–363. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.016>
- Gardner IA, Hietala S, Boyce WM. (1996). Validity of using serological tests for diagnosis of diseases in wild animals. *OIE Rev Sci Tech* 15:323–335. <https://doi.org/10.20506/rst.15.1.926>
- Garro E, Delgado A, Evaristo R, Manchego A. (2005). Prevalencia de brucelosis caprina en la provincia de Barranca, Lima. *Rev Investig Vet Perú* 16:184–186. <https://doi.org/10.15381/rivep.v16i2.1576>

- Giannitti F, Anderson M, Miller M, Rowe J, Sverlow K, Vasquez M, Cantón G. (2016). *Chlamydia pecorum*: fetal and placental lesions in sporadic caprine abortion. J Vet Diagn Invest 28:184–189. <https://doi.org/10.1177/1040638715625729>
- Giannitti F, Aráoz V, Caffarena RD, Monesiglio C, Calleros L, Barcellos M, Silveira C, Fraga M. (2018). Placentitis caused by *Campylobacter fetus* subespecie *fetus* in an aborted sheep in Colonia, Uruguay. X Encontro Nacional de Diagnostico Veterinario (ENDIVET), 1-4, Octubre, Recife, PE, Brazil.
- Gibbs EPJ, Greiner EC, Alexander FCM, King TH, Roach J. (1983). Serological survey of ruminant livestock in some countries of the Caribbean region and South America for antibody to bluetongue virus. Vet Rec 113:446–448. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.113.19.446>
- Givens MD, Marley MSD. (2008). Infectious causes of embryonic and fetal mortality. Theriogenology 70:270–85. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.018>
- Gonzalez MC, Perez N, Siger J. (2000). Serologic evidence of bluetongue virus in bovines from Aragua State, Venezuela. Rev Fac Cs Vets UCV 41:3–12.
- González-Warleta M, Castro-Hermida JA, Regidor-Cerrillo J, Benavides J, Álvarez-García G, Fuertes M, Ortega-Mora LM, Mezo M. (2014). *Neospora caninum* infection as a cause of reproductive failure in a sheep flock. Vet Res 45:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0088-5>
- González-Warleta M, Castro-Hermida JA, Calvo C, Pérez V, Gutiérrez-Expósito D, Regidor-Cerrillo J, Ortega-Mora LM, Mezo M. (2018). Endogenous transplacental transmission of *Neospora caninum* during successive pregnancies across three generations of naturally infected sheep. Vet Res 49:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0601-3>
- Gorman T, Arancibia JP, Lorca M, Hird D, Alcaino H. (1999). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in sheep and alpacas (*Lama pacos*) in Chile. Prev Vet Med 40:143–149. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(99\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(99)00044-6)
- Gos ML, Steffen KD, Pardini L, Fiorentino MA, Vera TA, Brunello GE, Campero LM, Unzaga JM, Moré GA, Venturini MC. (2016). Presencia de anticuerpos para *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum* y su relación con abortos en cabras de la provincia de La Rioja, Argentina. XXI Reunión Técnico-Científica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnostico (AAVLD), 5-8 octubre, Jujuy, Argentina.
- Gregory L, Gaeta NC, Bettini A, Ceol M, Tavella A. (2020). Use of a commercial ELISA kit specific for glycoprotein E peptides to indirectly detect Caprine Herpesvirus 1 (CpHV-1) in the state of São Paulo, Brazil. Arq Inst Biol 87:e0012020. <https://doi.org/10.1590/1808-1657000012020>
- Gressler LT, Kirinus JK, Machado G, Libardoni F, de Vargas AC. (2012). *Campylobacter fetus*

- subespécie *fetus*: Abortamento e natimortalidade em ovinos. Cienc Rural 42:697–700. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782012000400020>
- Grogono-Thomas R, Dworkin J, Blaser MJ, Newell DG. (2000). Roles of the surface layer proteins of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* in ovine abortion. Infect Immun 68:1687–1691. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.3.1687-1691.2000>
- Gual I, Giannitti F, Hecker YP, Shivers J, Entrocassi AC, Morrell EL, Pardini L, Fiorentino MA, Rodríguez Fermepin M, Unzaga JM, Cantón GJ, Venturini MC, Moore DP. (2018). First case report of *Toxoplasma gondii*-induced abortions and stillbirths in sheep in Argentina. Vet Parasitol Reg Stud Reports 12:39–42. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2018.01.001>
- Guimarães LLB, Rosa JCC, Matos ACD, Cruz RAS, Guedes MIMC, Dorella FA, Figueiredo HCP, Pavarini SP, Sonne L, Lobato ZIP, Driemeier D. (2017). Identification of bluetongue virus serotypes 1, 4, and 17 co-infections in sheep flocks during outbreaks in Brazil. Res Vet Sci 113:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.001>
- Gutiérrez-Expósito D, Tejerina F, Gutiérrez J, Fernández-Escobar M, Ortega-Mora LM, Mantecón AR, Dagleish MP, Pérez V, Benavides J. (2021). Direct economic losses of *Toxoplasma gondii* abortion outbreaks in two Spanish sheep flocks. Vet Parasitol Reg Stud Reports 26:100623. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100623>
- Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. (2022). The apparent prevalence, the true prevalence. Biochem Med (Zagreb) 32:020101. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.020101>
- Haines DM, Clark EG, Duboyi EJ. (1992). Monoclonal antibody-based immunohistochemical detection of bovine viral diarrhoea virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Vet Pathol 29:27–32. <https://doi.org/10.1177/030098589202900104>
- Hamond C, Silveira CS, Buroni F, Suanes A, Nieves C, Salaberry X, Araújo V, Costa RA, Rivero R, Giannitti F, Zarantonelli L. (2019). *Leptospira interrogans* serogroup Pomona serovar Kennewicki infection in two sheep flocks with acute leptospirosis in Uruguay. Transbound Emerg Dis 66:1186–1194. <https://doi.org/10.1111/tbed.13133>
- Haughey KG (1991). Perinatal Lamb Mortality -Its Investigation, Causes and Control. J S Afr Vet Assoc 62:78–91.
- Hazlett MJ, McDowall R, DeLay J, Stalker M, McEwen B, van Dreumel T, Spinato M, Binnington B, Slavic D, Carman S, Cai HY. (2013). A prospective study of sheep and goat abortion using real-time polymerase chain reaction and cut point estimation shows *Coxiella burnetii* and *Chlamydophila abortus* infection concurrently with other major pathogens. J Vet Diagn Invest 25:359–368. <https://doi.org/10.1177/1040638713484729>
- Hecker YP, Masson FM, Armendano JI, Cora J, Olivares CF, Gual I, Pardini L, Moore DP, Moré G, Cantón GJ. (2018). Evaluation of frequency of antibodies against *Toxoplasma gondii*,

- Neospora caninum* and *Sarcocystis* spp. and transmission routes in sheep from Humid Pampa, Argentina. *Acta Parasitol* 63:416–421. <https://doi.org/10.1515/ap-2018-0048>
- Hecker YP, Morrell EL, Fiorentino MA, Gual I, Rivera E, Fiorani F, Dorsch MA, Gos ML, Pardini LL, Scioli MV, Magariños S, Paolicchi FA, Cantón GJ, Moore DP. (2019). Ovine abortion by *Neospora caninum*: First case reported in Argentina. *Acta Parasitol* 64:950–955. <https://doi.org/10.2478/s11686-019-00106-z>
- Hedstrom OR, Sonn RJ, Lassen ED, Hultgren BD, Crisman RO, Smith BB, Snyder SP. (1987). Pathology of *Campylobacter jejuni* abortion in sheep. *Vet Pathol* 24:419–426. <https://doi.org/10.1177/030098588702400509>
- Higino SS, Santos FA, Costa DF, Santos CS, Silva ML, Alves CJ, Azevedo SS. (2013). Flock-level risk factors associated with leptospirosis in dairy goats in a semiarid region of Northeastern Brazil. *Prev Vet Med* 109:158–161. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.09.005>
- Holler LD (2012). Ruminant abortion diagnostics. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 28:407–418. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.07.007>
- Homan EJ, Taylor WP, de Ruiz HL, Yuill TM. (1985). Bluetongue virus and epizootic haemorrhagic disease of deer virus serotypes in northern Colombian cattle. *Epidemiol Infect* 95:165–172. <https://doi.org/10.1017/S0022172400062409>
- Horigan MW, Bell MM, Pollard TR, Sayers AR, Pritchard GC. (2011). Q fever diagnosis in domestic ruminants: comparison between complement fixation and commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *J Vet Diagn Invest* 23:924–931. <https://doi.org/10.1177/1040638711416971>
- Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. (2012). Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat* 15:651–674. <https://doi.org/10.1198/106186006X133933>
- Hristov AN, Oh J, Lee C, Meinen R, Montes F, Ott T, Firkins J, Rotz A, Dell C, Adesogan A, Yang W, Tricarico J, Kebreab E, Waghorn G, Dijkstra J, Oosting S. (2013). Mitigation of greenhouse gas emissions in livestock production – A review of technical options for non-CO2 emissions. *FAO Animal Production and Health Paper* 177. <http://www.fao.org/3/i3288e/i3288e.pdf>
- Hutter S, Martínez Avilés M, Ramírez Matus MC, Maresca R. (2014). Misión de evaluación PVS de seguimiento: Uruguay. OIE, Paris. <http://www.cvpconosur.org/wp-content/uploads/2015/04/Informe-Uruguaymayo14.pdf>
- Innes EA, Bartley PM, Buxton D, Katzer F. (2009). Ovine toxoplasmosis. *Parasitology* 136:1887–1894. <https://doi.org/10.1017/S0031182009991636>
- Instituto Nacional de Carnes (INAC) (2021). Anuario Estadístico 2020. p. 105.

https://www.inac.uy/innovaportal/file/19145/1/inac_anuario_2020_version_digital-1.pdf

Iraola G, Pérez R, Betancor L, Marandino A, Morsella C, Méndez A, Paolicchi F, Piccirillo A, Tomás G, Velilla A, Calleros L. (2016). A novel real-time PCR assay for quantitative detection of *Campylobacter fetus* based on ribosomal sequences. *BMC Vet Res* 12:1-10.

Jacobson C, Bruce M, Kenyon PR, Lockwood A, Miller D, Refshauge G, Masters DG. (2020). A review of dystocia in sheep. *Small Rumin Res* 192:106209. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106209>

Jacobson RH (1998) Factors in selecting serum samples for use in determining the positive/negative threshold (cut-off) in ELISA. En: *Diagnosis and Epidemiology of Animal Disease in Latin America*, IAEA-TECDOC-1055, pp. 25–28.

Jamali H, Paydar M, Radmehr B, Ismail S. (2015). Prevalence, characterization, and antimicrobial resistance of *Yersinia* species and *Yersinia enterocolitica* isolated from raw milk in farm bulk tanks. *J Dairy Sci* 98:798-803. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8853>

Javitt MJ, Páez Z, Duran J, Meléndez I. (2009). Seroprevalencia de la brucelosis en pequeños rumiantes. Municipio Torres, año 2008. *Rev Electron Vet* 10.

Jenkins M, Baszler T, Björkman C, Schares G, Williams D. (2002). Diagnosis and seroepidemiology of *Neospora caninum*-associated bovine abortion. *Int J Parasitol* 32:631–636. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00363-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00363-0)

Jones TW, Dávila AMR. (2001). *Trypanosoma vivax* - Out of Africa. *Trends Parasitol* 17:99–101. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(00\)01777-3](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(00)01777-3)

Joulié A, Rousset E, Gasqui P, Lepetitcolin E, Leblond A, Sidi-Boumedine K, Jourdain E. (2017). *Coxiella burnetii* circulation in a naturally infected flock of sheep: Individual follow-up of antibodies in serum and milk. *Appl Environ Microbiol* 83:1–11. <https://doi.org/10.1128/AEM.00222-17>

Jurado Pucllas JY, Navarro DM, Ramírez MV, Santiago MA, Rivera HG. (2020). Detección de anticuerpos contra el virus de lengua azul en ovinos de dos localidades del departamento de Junín, Perú. *Rev Investig Vet Perú* 31:e17850. <https://doi.org/10.15381/rivep.v31i2.17850>

Kerr K, Entrican G, McKeever D, Longbottom D. (2005). Immunopathology of *Chlamydophila abortus* infection in sheep and mice. *Res Vet Sci* 78:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.08.004>

Kim MS, Lim TH, Jang JH, Lee DH, Kim BY, Kwon JH, Choi SW, Noh JY, Hong YH, Lee SB, Yang SY, Lee HJ, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS. (2012). Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* species isolated from chicken meats produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poult Sci* 91:2370–2375. <http://dx.doi.org/10.3382/ps.2012-02357>

- Kirkbride CA (1986). Examination of bovine and ovine fetuses. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2:61–83. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31281-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31281-0)
- Kirkbride CA (1993). Diagnoses in 1,784 ovine abortions and stillbirths. *J Vet Diagn Invest* 5:398–402. <https://doi.org/10.1177/104063879300500316>
- Kirkbride CA, Gates CE, Collins JE. (1986). Abortion in sheep caused by a nonclassified, anaerobic, flagellated bacterium. *Am J Vet Res* 47:259–262.
- Kirkbride CA, Johnson MW. (1989). Serologic examination of aborted ovine and bovine fetal fluids for the diagnosis of border disease, bluetongue, bovine viral diarrhea, and leptospiral infections. *J Vet Diagn Invest* 1:132–138. <https://doi.org/10.1177/104063878900100208>
- Krametter-Frötscher R, Loitsch A, Kohler H, Schleiner A, Schiefer P, Möstl K, Golja F, Baumgartner W. (2007). Serological survey for antibodies against pestiviruses in sheep in Austria. *Vet Rec* 160:726–730. <https://doi.org/10.1136/vr.160.21.726>
- Kuhn M. (2008). Building predictive models in R using the caret package. *J Stat Softw* 28:1–26. <https://doi.org/10.18637/JSS.V028.I05>
- Lager IA (2004). Bluetongue virus in South America: overview of viruses, vectors, surveillance and unique features. *Vet Ital* 40:89–93.
- Lancelot R, Calvez D, Waller J, Kremer M, Sanite L, Lefèvre PC. (1989). Observations épidémiologiques sur le fièvre catarrhale du mouton (bluetongue) en Guyane française. *Epidemiologie et St. Anim* 15:103–116.
- Legisa DM, Gonzalez FN, Santos MJD. (2014). Bluetongue virus in South America, Central America and the Caribbean. *Virus Res* 182:87–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2013.10.030>
- Leon-Vizcaino L, de Mendoza MH, Garrido F. (1987). Incidence of abortions caused by leptospirosis in sheep and goats in Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 10:149–153. [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(87\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0147-9571(87)90009-9)
- Lilenbaum W, Morais ZM, Gonçalves AP, De Souza GO, Richtzenhain L, Vasconcellos SA. (2007). First isolation of leptospires from dairy goats in Brazil. *Braz J Microbiol* 38:507–510. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822007000300023>
- Lilenbaum W, Varges R, Ristow P, Cortez A, Souza SO, Richtzenhain LJ, Vasconcellos SA. (2009). Identification of *Leptospira* spp. carriers among seroreactive goats and sheep by polymerase chain reaction. *Res Vet Sci* 87:16–19. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.12.014>
- Liyanage KLD, Wiethoelter A, Hufschmid J, Jabbar A (2021). Descriptive comparison of ELISAs for the detection of *Toxoplasma gondii* antibodies in animals: A systematic review. *Pathogens*, 10:605. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050605>

- Llancares AN, Rivera GH, Arainga RM, Falcón PN. (2012). Seroprevalencia de Pestivirus de rumiantes en ovinos reproductores de una empresa de la Sierra Central del Perú. *Rev Investig Vet Perú* 23:504–509. <https://doi.org/10.15381/rivep.v23i4.971>
- Lobato ZIP, Guedes MIMC, Matos ACD. (2015). Bluetongue and other orbiviruses in South America: Gaps and challenges. *Vet Ital* 51:253–262. <https://doi.org/10.12834/VetIt.600.2892.1>
- Løken T. (1995). Border disease in sheep. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 11:579–595. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30468-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30468-0)
- Lucheis SB, Ferreira JS. (2011). Ovine leptospirosis in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 17:394–405. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992011000400006>
- Macchi MV., Suanes A, Salaberry X, Fernandez F, Piaggio J, Gil AD. (2020). Epidemiological study of neosporosis in Uruguayan dairy herds. *Prev Vet Med* 179:105022. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105022>
- Machado GP, Kikuti M, Langoni H, Paes AC. (2011). Seroprevalence and risk factors associated with neosporosis in sheep and dogs from farms. *Vet Parasitol* 182:356–358. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.021>
- Macías-Rioseco M, Riet-Correa F, Miller MM, Sondgeroth K, Fraga M, Silveira C, Uzal FA, Giannitti F. (2019). Bovine abortion caused by *Coxiella burnetii*: report of a cluster of cases in Uruguay and review of the literature. *J Vet Diagn Invest* 31:634–639. <https://doi.org/10.1177/1040638719856394>
- Macías-Rioseco M, Silveira C, Fraga M, Casaux L, Cabrera A, Francia ME, Robello C, Maya L, Zarantonelli L, Suanes A, Colina R, Buschiazzi A, Giannitti F, Riet-Correa F. (2020). Causes of abortion in dairy cows in Uruguay. *Pesq Vet Bras* 40:325–332. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6550>
- Mackie JT, Rahaley RS, Nugent R. (1992). Suspected *Sarcocystis* encephalitis in a stillborn kid. *Aust Vet J* 69:114–115. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1992.tb07466.x>
- Maclachlan NJ, Drew CP, Darpel KE, Worwa G. (2009). The pathology and pathogenesis of bluetongue. *J Comp Pathol* 141:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.04.003>
- Maclachlan NJ, Mayo CE, Daniels PW, Savini G, Zientara S, Gibbs EPJ. (2015). Bluetongue. *OIE Rev Sci Tech* 34:329–340. <https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2360>
- Maclachlan NJ, Osburn BI. (2017). Teratogenic bluetongue and related orbivirus infections in pregnant ruminant livestock: Timing and pathogen genetics are critical. *Curr Opin Virol* 27:31–35. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.10.002>
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RT, Carmeli Y, Falagas MT, Giske CT, Harbarth S, Hindler

- JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18:268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Maia MO, Maia MO, da Silva ARS, Gomes AAD, de Aguiar DM, de Campos Pacheco R, da Costa AJ, dos Santos-Doni TR. (2021). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in sheep intended for human consumption in the Rondônia state, Western Brazilian Amazon. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 74:101599. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101599>
- Maidana SS, Echague HR, Ferreccio CM, García S, Rey JP, Spina MJ, Delgado MG, Odeón MM, Rodríguez A, Romera SA. (2015). Seroprevalencia a herpesvirus caprino (cphv1) en la provincia de San Luis. *Revista de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales* 13:105–111.
- Marinero MR, Bellacicco AL, Tarsitano E, Camero M, Colao V, Tempesta M, Buonavoglia C. (2010). Detection of caprine herpesvirus 1-specific antibodies in goat sera using an enzyme-linked immunosorbent assay and serum neutralization test. *J Vet Diagn Invest* 22:245–248. <https://doi.org/10.1177/104063871002200213>
- Martin PL, Tunes MDL, Gómez MF, Acosta Burlilaile LA, Anselmino F, Del Curto B, Gatti EMM, Brihuega B, Arauz S, Giboin G, La Malfa J, Puigdellibol M, Vinocur F, Fauret N, Linzitto OR, Stanchi NO. (2014). Seroprevalencia de leptospirosis en cabras (*Capra hircus*) en dos áreas de la región Cuyana de la Argentina. X Jornada Platense de Salud Pública, Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes y Zoonóticas y VIII Jornada sobre Cambio Global y Desarrollo Sostenible, 9, Octubre, La Plata, Argentina.
- Martínez A, Bincaz J, Brihuega B, Sheridan ML, Mozgovoij MV, Parreño GV, Gos ML, Robles CA. (2013). Relevamiento sanitario en caprinos en una zona de peri-valle de la provincia de Río Negro, Argentina. *Vet Arg* 30:1–11.
- Martínez-Rodríguez LC, Tafur-Gómez GA, Guzman-Barragan BL. (2020). *Toxoplasma gondii* in small ruminants in northeastern areas of Colombia: Seroprevalence and risk factors. *Parasite Epidemiol Control* 10:e00147. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00147>
- Martins G, Penna B, Hamond C, Leite RCK, Silva A, Ferreira A, Brandão F, Oliveira F, Lilenbaum W. (2012a). Leptospirosis as the most frequent infectious disease impairing productivity in small ruminants in Rio de Janeiro, Brazil. *Trop Anim Health Prod* 44:773–777. <https://doi.org/10.1007/s11250-011-9964-4>
- Martins G, Brandão FZ, Hamond C, Medeiros M, Lilenbaum W. (2012b). Diagnosis and control of an outbreak of leptospirosis in goats with reproductive failure. *Vet J* 193:600–601.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.016>

- Martins G, Lilenbaum W. (2014). Leptospirosis in sheep and goats under tropical conditions. *Trop Anim Health Prod* 46:11–17. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0480-6>
- Masala G, Porcu R, Daga C, Denti S, Canu G, Patta C, Tola S. (2007). Detection of pathogens in ovine and caprine abortion samples from Sardinia, Italy, by PCR. *J Vet Diagn Invest* 19:96–98. <https://doi.org/10.1177/104063870701900116>
- Maya L, Puentes R, Reolón E, Acuña P, Riet F, Rivero R, Cristina J, Colina R. (2016). Molecular diversity of bovine viral diarrhea virus in Uruguay. *Arch Virol* 161:529–35. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2688-4>
- McAllister MM (2016). Diagnosis and control of bovine neosporosis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 32:443–463. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2016.01.012>
- McFarlane D, Salisbury RM, Osborne HG, Jebson JL. (1952). Investigation into sheep abortion in New Zealand during the 1950 lambing season. *Aust Vet J* 28:221–226. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.1952.TB13477.X>
- Mearns R (2007). Abortion in sheep. 1. Investigation and principal causes. *In Pract* 29:40–46. <https://doi.org/10.1136/inpract.29.1.40>
- Mederos A (1995) Estudio epidemiológico y económico de *Brucella ovis* en el departamento de Tacuarembó (Uruguay). Serie Técnica INIA N° 69, 1-16.
- Meixner N, Sommer MF, Scuda N, Matiasek K, Müller M. (2020). Comparative aspects of laboratory testing for the detection of *Toxoplasma gondii* and its differentiation from *Neospora caninum* as the etiologic agent of ovine abortion. *J Vet Diagn Invest* 32:898–907. <https://doi.org/10.1177/1040638720962110>
- Menzies PI (2011). Control of important causes of infectious abortion in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 27:81–93. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.011>
- Merino Mena CX (2011). Identificación de anticuerpos precipitantes para el virus de la lengua azul en suero de ovinos de la parte alta y baja de la Provincia de Pichincha. Tesis de grado. Facultad de Ingeniería y Ciencias Agropecuarias, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
- Ministerio de ganadería, agricultura y pesca (MGAP) (2021). Anuario estadístico agropecuario. <https://descargas.mgap.gub.uy/DIEA/Anuarios/Anuario2021/LIBRO%20ANUARIO%2021%20Web.pdf>
- Moeller RB (2001). Causes of caprine abortion: Diagnostic assessment of 211 cases (1991-1998). *J Vet Diagn Invest* 13:265–270. <https://doi.org/10.1177/104063870101300317>
- Moeller RB (2012). Disorders of sheep and goats. En: Njaa BL. Kirkbride's diagnosis of abortion

- and neonatal loss in animals, 4^a ed. Willey-Blackwell, Iowa, pp. 49–87. <https://doi.org/10.1002/9781119949053>
- Monteiro FL, Martins B, Cargnelutti JF, Noll JG, Weiblen R, Flores EF. (2019) Genetic identification of pestiviruses from beef cattle in Southern Brazil. *Braz J Microbiol* 50:557–563. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00058-6>
- Montossi F, Ganzábal A, de Barbieri I, Nolla M, Luzardo S. (2005). Mejora de la eficiencia reproductiva de las majadas. *Revista INIA* 3:2–5. <https://doi.org/10.2527/af.2013-0021>
- Montossi F, De Barbieri I, Ciappesoni G, Ganzábal A, Banchemo G, Luzardo S, San Julián R. (2013). Intensification, diversification, and specialization to improve the competitiveness of sheep production systems under pastoral conditions: Uruguay’s case. *Anim Front* 3:28–35.
- Moreira R, López O, Vergara K. (2017). Evaluación de la cinética de anticuerpos en cabras diagnosticadas como infectadas por el agente del aborto enzoótico ovino y sus contactos. X Congreso de la Asociación Latinoamericana de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos (ALEPRYCS), 2-4, Mayo, Punta Arenas, Chile.
- Morrell EL, Fiorentino MA, Louge Uriarte EL, Scioli V, Tessi T, Moore DP, Cantón GJ (2022). Diagnostic exercise of the CL Davis – SW Thompson Foundation 192, July 2022. <https://davisthompsonfoundation.org/diagnostic-exercise/>
- Morris ST (2009). Economics of sheep production. *Small Rumin Res* 86:59–62. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.09.019>
- Mósená ACS, Weber MN, Cibulski SP, Silveira S, Silva MS, Mayer FQ, Canal CW. (2017). Genomic characterization of a bovine viral diarrhea virus subtype 1i in Brazil. *Arch Virol* 162:1119–1123. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3199-7>
- Motie A, Myers DM. (1986). Leptospirosis in sheep and goats in Guyana. *Trop Anim Health Prod* 24:113–114. <https://doi.org/10.31210/visnyk2013.02.10>
- National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria. Human Isolates Surveillance Report for 2015 (Final Report) (2016). U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA, USA. https://www.cdc.gov/narms/pdf/2015-NARMS-Annual-Report-cleared_508.pdf
- Navarrete CL (2019). Evaluación del estatus sanitario de bovinos, ovinos, caninos y porcinos respecto a leptospirosis mediante la prueba MAT en la granja experimental UDLA Nono, Quito. Tesis de grado. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
- Navarro DM, Rojas MM, Jurado JP, Manchego AS, Ramírez MV, Castillo AKE, Rivera HG. (2019). Detección molecular del virus de Lengua Azul en *Culicoides insignis* y en ovinos de Pucallpa, Perú. *Rev Investig Vet Peru* 30:465–476.

<https://doi.org/10.15381/rivep.v30i1.15690>

- Neill JD, Crossley BM, Mosen AC, Ridpath JF, Bayles DO, Hietala SK, Killian ML, Falkenberg SM. (2019). Genomic and antigenic characterization of a cytopathic bovine viral diarrhea virus 1i isolated in the United States. *Virology* 535:279–282. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.07.020>
- Nieto SO, Meléndez RD. (1998). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in goats from arid zones of Venezuela. *J Parasitol* 84:190–191. <https://doi.org/10.2307/3284559>
- Nieves C (2018). Estudios genómicos y moleculares de bacterias del género *Leptospira*: análisis de la variabilidad genética y contribución en diagnóstico y tipificación. Tesis de maestría, Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA), Montevideo, Uruguay.
- Nunes FVA, Vaez JR, Pinheiro RR, Cavalcante ACR, Vitor RWA, Ahid SMM. (2013). Soroprevalência e fatores associados à infecção por *Toxoplasma gondii* em caprinos de propriedades rurais do município de Mossoró, RN. *Pesq Vet Bras* 33:565–570. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500002>
- O’Handley R (2017). New study estimates toxoplasmosis costs sheep industry 70 million per year in South Australia. <https://www.abc.net.au/news/rural/2017-02-07/toxoplasmosis-costs-south-australian-sheep-producers/8245676?nw=0>
- Office International des Epizooties (OIE) (2018). Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, 8^a ed. OIE, Paris.
- Office International des Epizooties (OIE) (2020). Listed diseases, infections and infestations in force in 2020. OIE, Paris. <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2020/>
- Olguin Perglione C, Fiorentino MA, Castillos M, Delgado F, Garbaccio S, Schapiro J, Morris W. (2018). Listeriosis en caprinos: reporte de un caso. XXII Reunión Técnico – Científica de la AAVLD, 15-17, Noviembre, Córdoba, Argentina.
- O’Neill LM, O’Driscoll Á, Markey B. (2018). Comparison of three commercial serological tests for the detection of *Chlamydia abortus* infection in ewes. *Ir Vet J* 71:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13620-018-0124-2>
- Oropeza M, Dickson L, Maldonado J, Kowalski A. (2010). Seropositividad a *Coxiella burnetii* en cabras de la parroquia Trinidad Samuel del municipio Torres, estado Lara, Venezuela. *Zootec Trop* 28:557–560.
- O’Toole D, Williams ES, Woods LW, Mills K, Boerger-Fields A, Montgomery DL, Jaeger P, Edwards WH, Christensen D, Marlatt W. (2008). Tularemia in range sheep: an overlooked syndrome? *J Vet Diagn Invest* 20:508-513. <https://doi.org/10.1177/104063870802000417>

- Otranto D, Llazari A, Testini G, Traversa D, Di Regalbono AF, Badan M, Capelli G. (2003). Seroprevalence and associated risk factors of neosporosis in beef and dairy cattle in Italy. *Vet Parasitol* 118:7–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.10.008>
- Özkan Ş, Teillard F, Lindsay B, Montgomery H, Rota A, Gerber P, Dhingra M, Mottet A. (2022). The role of animal health in animal climate commitments. FAO, Roma. <https://doi.org/10.4060/cc0431en>
- Paolicchi F, Terzolo H, Malena R, Morsella C. (1991). Comparative study of culture media for isolating *Brucella ovis*. *Rev Argent Microbiol* 23:155r159.
- Parra Solano JA, Rodríguez Martínez G, Díaz Rojas CA. (2016). Estudio preliminar serológico de *Leptospira* spp. en un rebaño ovino de la sabana de Bogotá. *Rev Med Vet* 1:11–20. <https://doi.org/10.19052/mv.3851>
- Patarroyo J, Vargas M, Cardona J, Blanco R, Gomez V. (2013). Frequency of antibodies anti-*Neospora caninum* in sheeps from the department of Cordoba-Colombia. *Rev MVZ Córdoba* 18:3886–3890.
- Paulsen M, Moule GR (1953). Infectious ovine abortion. *Aust Vet J* 29:133–39.
- Perry BD, Mogollon JD, Grieve AS, de Galvis ALH. (1979). Serological study of ovine toxoplasmosis in Colombia: Epidemiological study of a field outbreak. *Vet Rec* 104:231–234. <https://doi.org/10.1136/vr.104.11.231>
- Perry BD, Mogollón JD, Parra DF, Grieve A, de Galvis AL. (1980a). Prevalencia de anticuerpos fijadores del complemento contra *Clamydia* sp. (aborto enzoótico en ovinos). 12° Congreso de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 12-15, Noviembre, Villavicencio, Colombia.
- Perry BD, Mogollón JD, Parra DF, Grieve A, de Galvis AL. (1980b). Prevalencia de anticuerpos fijadores del complemento contra *Coxiella burnetii* en ovinos. 12° Congreso de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 12-15, Noviembre, Villavicencio, Colombia.
- Pescador CA, Oliveira EC, Pedroso PMO, Bandarra PM, Okuda LH, Corbellini LG, Driemeier D. (2007a). Perdas reprodutivas associadas com infecção por *Toxoplasma gondii* em caprinos no sul do Brasil. *Pesq Vet Bras* 27:167–171. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2007000400007>
- Pescador CA, Corbellini LG, de Oliveira EC, Bandarra PM, Leal JS, Pedroso PMO, Driemeier D. (2007b). Aborto ovino associado com infecção por *Sarcocystis* sp. *Pesq Vet Bras* 27:393–397. <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2007001000001>
- Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, Nájera-Aguilar P, Pereira MM. (2014). Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: Reported outbreaks and literature review (2002–2014). *Int J Environ Res Public Health* 11:10770–10789. <https://doi.org/10.3390/ijerph111010770>

- Pieruccioni F, Armua J, Cortes M, Easton C. (2022). Primer caso reportado de aborto ovino por *Neospora caninum* en Uruguay. XLIX Jornadas Uruguayas de Buiatría, 9-11, Junio, Paysandú, Uruguay.
- Pimentel JDL, Lúcio EC, Clemente SM, Oliveira JM, Albuquerque PP, Silva Júnior JL, Pinheiro Júnior JW. (2013). Factores de riesgo e análise espacial da infeccao por *Toxoplasma gondii* em ovinos no agreste e sertao do estado de Pernambuco. XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensao, 9-13, Diciembre, Recife, PE, Brasil.
- Pinheiro Junior JW (2008). Epidemiologia das infecções por *Brucella abortus*, *Brucella ovis*, *Chlamydophila abortus* e *Toxoplasma gondii* em rebanhos ovinos no estado de Alagoas. Tesis doctoral, Universidad Federal Rural de Pernambuco, Recife, Brasil.
- Pinto AP, Bacha FB, Santos BS, Driemeier D, Antoniassi NAB, de Sá Ribas NLK, Lemos RAA. (2012). Sheep abortion associated with *Neospora caninum* in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Pesq Vet Bras* 32:739–742. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012000800010>
- Plan Estratégico Nacional para el Rubro Ovino (PENRO) (2016). Bienestar animal para ovinos de carne y lana - Guía para la producción ética de ovinos en Uruguay. <http://www.inia.uy/Documentos/P%C3%BAblicos/INIA%20Tacuaremb%C3%B3/2017/WEB%20Gu%C3%ADa%20de%20Recomendaciones%20Ovinas%20URUGUAY%202016.pdf>
- Plant JW, Beh KJ, Acland HM, Mortality P. (1972). Laboratory findings from ovine abortion and perinatal mortality. *Aust Vet J* 48:558–561. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.1972.TB08011.X>
- Poester FP, Gonçalves VSP, Lage AP. (2002). Brucellosis in Brazil. *Vet Microbiol* 90:55–62. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00245-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00245-6)
- Poester FP, Samartino LE, Santos RL. (2013). Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Rev Sci Tech* 32:105–115. <http://dx.doi.org/10.20506/rst.32.1.2193>
- Poulsen KP, Hutchins FT, McNulty CM, Tremblay M, Zabala C, Barragan V, Lopez L, Trueba G, Bethel JW. (2014). Brucellosis in dairy cattle and goats in northern Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 90:712–715. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0362>
- Preliasco M, Alonzo P, Easton MC, Paullier C, López F, Bové R, Lima AL, Franchi M. (2013). Enfermedades de pequeños rumiantes diagnosticadas en el laboratorio de anatomia patologica DILAVE Montevideo (2002 – 2012). XLI Jornadas Uruguayas de Buiatria, 13-14, Junio, Paysandú, Uruguay.
- Quispe RC, Rivera HG, Rosadio RA. (2002). Cinética de la infección por *Brucella ovis* en carneros durante una época de empadre. *Rev Investig Vet Perú* 13:61–66.
- Rabaza A, Macías-Rioseco M, Fraga M, Uzal FA, Eisler MC, Riet-Correa F, Giannitti F. (2021a).

- Coxiella burnetii* abortion in a dairy farm selling artisanal cheese directly to consumers and review of Q fever as a bovine abortifacient in South America and a human milk-borne disease. Braz J Microbiol 52:2511–2520. <https://doi.org/10.1007/S42770-021-00593-1>
- Rabaza A, Giannitti F, Fraga M, Macías-Rioseco M, Corbellini LG, Riet-Correa F, Hirigoyen D, Turner KME, Eisler MC. (2021b). Serological evidence of human infection with *Coxiella burnetii* after occupational exposure to aborting cattle. Vet Sci 8:196. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090196>
- Ramos-Vara JA, Beissenherz ME. (2000). Optimization of immunohistochemical methods using two different antigen retrieval methods on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: experience with 63 markers. J Vet Diagn Invest 12:307–311. <https://doi.org/10.1177/104063870001200402>
- Reif JS, Samame HA, Ameghino E, Lopez-Nieto E, Demartini JC. (1989). Adverse reproductive outcome and antibody to *Toxoplasma gondii* in a cohort of Peruvian sheep. Prev Vet Med 7:225–228. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(89\)90025-1](https://doi.org/10.1016/0167-5877(89)90025-1)
- Ridge SE, Vizard AL (1993). Determination of the optimal cutoff value for a serological assay: An example using the Johne's Absorbed EIA. J Clin Microbiol 31:1256–1261. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.5.1256-1261.1993>
- Rissi DR, Rech RR, Barros RR, Kommers GD, Langohr IM, Pierezan F, Barros CS. (2006). Forma nervosa de listeriose em caprinos. Pesq Vet Bras 26:14–20. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2006000100004>
- Rissi DR, Kommers GD, Marcolongo-Pereira C, Schild AL, Barros CS. (2010). Meningoencephalitis in sheep caused by *Listeria monocytogenes*. Pesq Vet Bras 30:51–56. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2010000100008>
- Rizzo H, Gregory L, Beraldi F, Carvalho AF, Pinheiro ES, Paulin LM. (2014). Ocorrência de anticorpos anti-*Brucella ovis* em ovinos com histórico de distúrbios reprodutivos no estado de São Paulo, Brasil. Arq Inst Biol 81:99–106. <https://doi.org/10.1590/1808-1657001072012>
- Rizzo H, Gregory L, Beraldi F, De Carvalho AF, Pinheiro ES. (2015). *Campylobacter* isolation from the feces of sheep with a history of reproductive disorders bred in the state of São Paulo, Brazil. Semin Agrad 36:4207–4214. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2015v36n6Supl2p4207>
- Rizzo H, Villalobos EMC, Meira EBS, Marques EC, Beraldi F, Gregory L. (2018). Occurrence of antibodies anti-*Toxoplasma gondii* and anti-*Neospora caninum* in sheep with history of reproductive disorders and risk factors. Pesq Vet Bras 38:1317–1326. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-4174>
- Robles C, Olaechea F. (2001). Salud y enfermedades de las majadas. En: Borrelli P, Oliva G.

- (Eds.). Ganadería sustentable en la Patagonia Austral. INTA Reg Pat Sur, Buenos Aires, pp. 223–242.
- Robles CA, Martínez A, Chodilef M. (2012). Brucelosis ovina en Patagonia: Análisis de 15 años de diagnóstico en el laboratorio del INTA Bariloche. XIX Reunión Científico-Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnostico (AAVLD), 7-9, Noviembre, Buenos Aires, Argentina.
- Robles CA, Chodilef MM (2014) Evaluación de un kit de ELISA indirecto para el diagnóstico serológico de *Brucella ovis*. XX Reunión Científico-Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnostico (AAVLD), 27-29, Noviembre, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- Robles C, Martínez A, Romera A, Brihuega B, Chodilef M, Vega C, Gos ML. (2014). Relevamiento sanitario en rebaños ovinos y caprinos de la región sur de la provincia de Río Negro, Argentina. III Congreso Veterinario Patagónico, 22–23, Noviembre, Neuquén, Argentina.
- Rodolakis A, Salinas J, Papp J. (1998). Recent advances on ovine chlamydial abortion. *Vet Res* 29:275–288.
- Rodolakis A, Laroucau K. (2015). Chlamydiaceae and chlamydial infections in sheep or goats. *Vet Microbiol* 181:107–118. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.010>
- Rojas W, Delgado A, Evaristo R. (2006). Seroprevalencia de *Brucella* sp. en caprinos de Huarochirí, Lima. *Rev Investig Vet Perú* 17:73–76. <https://doi.org/10.15381/rivep.v17i1.1462>
- Romaña C. (1962). Conocimientos epidemiológicos actuales sobre la fiebre “Q” en la Argentina. *Rev Asoc Méd Argent* 76:497–499.
- Romanelli PR, Freire RL, Vidotto O, Marana ERM, Ogawa L, de Paula VSO, Garcia JL, Navarro IT. (2007). Prevalence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in sheep and dogs from Guarapuava farms, Paraná State, Brazil. *Res Vet Sci* 82:202–207. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.04.001>
- Ronderos MM, Greco NM, Spinelli GR. (2003). Diversity of biting midges of the genus *Culicoides latreille* (Diptera: Ceratopogonidae) in the area of the Yacyretá Dam Lake between Argentina and Paraguay. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 98:19–24. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762003000100003>
- Rosadio RH, Evermann JF, DeMartini JC. (1984). A preliminary serological survey of viral antibodies in Peruvian sheep. *Vet Microbiol* 10:91–96. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90059-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(84)90059-2)
- Rossetti CA, Arenas-Gamboa AM, Maurizio E. (2017). Caprine brucellosis: A historically

- neglected disease with significant impact on public health. PLoS Negl Trop Dis 11:1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005692>
- Rossi RS, Rizzo H, Piatti RM, Gregory L. (2012). Sinais clínicos e ocorrência de anticorpos anti-*Chlamydophila abortus* em ovinos de São Paulo e Minas Gerais. Cienc Rural 42:2018–2024. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782012005000096>
- Roth JA, Kaerberle ML, Griffith RW. (1981). Effects of bovine viral diarrhoea virus infection on bovine polymorphonuclear leukocyte function. Am J Vet Res 42:244–250.
- Rousset E, Berri M, Durand B, Dufour P, Prigent M, Delcroix T, Touratier A, Rodolakis A. (2009). *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q fever-induced abortion in dairy goat herds. Appl Environ Microbiol 75:428–433. <https://doi.org/10.1128/AEM.00690-08>
- Rovani Scolari AP, Rayet Ayub B, Santos Sotomaior C, Ollhoff RD. (2011). O vírus da língua azul em ruminantes domésticos: Situação de alerta no Brasil – Revisão. Revista Acadêmica Ciência Animal 9:407–413. <https://doi.org/10.7213/cienciaanimal.v9i4.12464>
- Russo AM, Mancebo OA, Monzón CM, Gait JJ, Casco RD, Torioni de Echaide SM. (2016). Epidemiología de la brucelosis caprina y ovina en la Provincia de Formosa, Argentina. Rev Argent Microbiol 48:147–153. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.10.005>
- Sahin O, Plummer PJ, Jordan DM, Sulaj K, Pereira S, Robbe-Austerman S, Wang L, Yaeger MJ, Hoffman LJ, Zhang Q. (2008). Emergence of a tetracycline-resistant *Campylobacter jejuni* clone associated with outbreaks of ovine abortion in the United States. J Clin Microbiol 46:1663–1671. <https://doi.org/10.1128/JCM.00031-08>
- Sahin O, Yaeger M, Wu Z, Zhang Q. (2017). *Campylobacter*-associated diseases in animals. Annu Rev Anim Biosci 5:21–42. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022516-022826>
- Salaberry SRS, Okuda LH, Nassar AFDC, Castro JRD, Lima-Ribeiro AMC. (2010). Prevalence of *Neospora caninum* antibodies in sheep flocks of Uberlândia county, MG. Rev Bras Parasitol Vet 19:148–151. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612010000300004>
- Saldías ME, Lecocq C, Quezada M, Ávila C, Segovia MJ. (2014). Aborto enzoótico ovino (AEO) en Chile. Boletín Veterinario Oficial 17:1–9. http://www.sag.cl/sites/default/files/aborto_enzootico_ovino_saldias_et_al-web2016.pdf
- Samartino LE (2002). Brucellosis in Argentina. Vet Microbiol 90:71–80. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00247-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00247-X)
- Sánchez LA, Pantoja CA, Villacaqui EA, Morales-Cauti S. (2018). Seroprevalence of antibodies against *Chlamydophila abortus* in sheep of Sais Túpac Amaru of the department of Junín, Perú. Rev Electron Vet 14:1–9.

- Sanhueza JM, Heuer C, West D (2013). Contribution of *Leptospira*, *Neospora caninum* and bovine viral diarrhoea virus to fetal loss of beef cattle in New Zealand. *Prev Vet Med* 112:90–98. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.07.009>
- Santos CS, Piatti RM, Azevedo SS, Alves CJ, Higino SS, Silva ML, Brasil AWL, Gennari SM. (2012). Seroprevalence and risk factors associated with *Chlamydophila abortus* infection in dairy goats in the Northeast of Brazil. *Pesq Vet Bras* 32:1082–1086. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001100002>
- Sbizera MCR (2018). Ocorrência de anticorpos para o vírus da língua azul em ovinos no estado do Paraná, Brasil. Tesis de maestría, Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Paraná, Brasil.
- Schares G, Herrmann DC, Beckert A, Schares S, Hosseinijad M, Pantchev N, Globokar Vrhovec M, Conraths FJ. (2008). Characterization of a repetitive DNA fragment in *Hammondia hammondi* and its utility for the specific differentiation of *H. hammondi* from *Toxoplasma gondii* by PCR. *Mol Cell Probes* 22:244–251. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2008.04.003>
- Schlafer DH, Foster RA. (2016). Female genital system. En: Maxie MG. (Ed.). Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol. 3, 6^a ed. Elsevier, St. Louis, pp. 358–464.
- Schnydrig P, Vidal S, Brodard I, Frey CF, Posthaus H, Perreten V, Rodríguez-Campos S. (2017). Bacterial, fungal, parasitological and pathological analyses of abortions in small ruminants from 2012-2016. *Schweiz Arch Tierheilkd* 159:647–656. <https://doi.org/10.17236/sat00136>
- Silva MLCR, Pituco EM, Nogueira AHC, Martins MSN, Lima MS, de Azevedo SS. (2013). Serological evidence and risk factors associated with caprine herpesvirus 1 in dairy goat flocks in a semiarid region of northeastern Brazil. *J Vet Diagn Invest* 25:125–128. <https://doi.org/10.1177/1040638712470946>
- Silva TMF, Olinda RG, Rodrigues CM, Câmara AC, Lopes FC, Coelho WA, Ribeiro MF, Freitas CI, Teixeira MM, Batista JS. (2013). Pathogenesis of reproductive failure induced by *Trypanosoma vivax* in experimentally infected pregnant ewes. *Vet Res* 44:1–9. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-1>
- Simon S, De Thoisy B, Mercier A, Nacher M, Demar M. (2019). Virulence of atypical *Toxoplasma gondii* strains isolated in French Guiana in a murine model. *Parasite* 26:60. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019048>
- Skirrow MB (1994). Diseases due to *Campylobacter*, *Helicobacter* and related bacteria. *J Comp Pathol* 111:113–149. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(05\)80046-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(05)80046-5)
- Smith MC, Sherman DM. (2009). Fundamentals of goat practice. En: Goat Medicine, 2^a ed. Willey-Blackwell, Iowa, pp. 3–21.
- Spetter MJ, Louge Uriarte EL, Armendano JI, Morrell EL, Cantón GJ, Verna AE, Dorsch MA,

- Pereyra SB, Odeón AC, Saliki JT, González Altamiranda EA. (2020). Detection methods and characterization of bovine viral diarrhoea virus in aborted fetuses and neonatal calves over a 22-year period. *Braz J Microbiol* 51:2077–86. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00296-z>
- Spinelli GR, Martínez ME. (1991). The genus *Culicoides* in Uruguay (Diptera: Ceratopogonidae). *Insecta Mundi* 5:175–179.
- Stoddard RA, Gee JE, Wilkins PP, McCaustland K, Hoffmaster AR. (2009). Detection of pathogenic *Leptospira* spp. through TaqMan polymerase chain reaction targeting the LipL32 gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 64:247–255. <https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2009.03.014>
- Suárez VH, Rosseto CD, Gaido AB, Salatin AO, Bertoni EA, Dodero AM, Viñabal AE, Pinto G, Brihuega B, Romera SA, Maidana S. (2015). Prácticas de manejo y presencia de enfermedades en majadas caprinas de la región del chaco salteño. *Vet Arg* 32:1–25.
- Suárez VH, Dodero AM, Nievas JD, Martínez GM, Bertoni EA, Salatin AO, Viñabal AE, Grossberger G, Brihuega B, Romera SA, Pinto G. (2016). Presencia de enfermedades en majadas caprinas de las quebradas áridas de Jujuy y Salta. *Vet Arg* 33:1–25.
- Suzuki K, Corva SG, Traveria G, Cattaneo M, Puentes R, Martincorena M, Moreno J, Furtado A, Freyre A, Satragno D, Acevedo C, Núñez R, Bermúdez J (2011). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in sheep in Uruguay. *Analecta Veterinaria* 31:28–32.
- Szeredi L, Jánosi S, Tenk M, Tekes L, Bozsó M, Deim Z, Molnár T. (2006). Epidemiological and pathological study on the causes of abortion in sheep and goats in Hungary (1998-2005). *Acta Vet Hung* 54:503–515. <https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.4.8>
- Szeredi L, Dán Á, Malik P, Jánosi S, Hornyák Á. (2020). Low incidence of Schmallenberg virus infection in natural cases of abortion in domestic ruminants in Hungary. *Acta Vet Hung* 68:105-111. <https://doi.org/10.1556/004.2020.00002>
- Taboada N, Campos M, Leiva R, Gómez J, Mansilla C, Salazar M. (2005). Seroprevalencia de brucelosis en ganado caprino en hatos del Callao, Perú, 2003. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 22:139–144.
- Tadich N, Nettleton PF, Morgan KL, Hodgson A, Macaulay R, Reinhardt G, Riedemann S. (1998). Seroprevalencia de Border disease en 22 ovejerías del sur de Chile. *Arch Med Vet* 30:191–196. <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X1998000200021>
- Tamayo R, Schoebitz R, Alonso O, Wenzel J. (1985). First report of bluetongue antibody in Chile. *Prog Clin Biol Res* 178:555–558.
- Tempesta M, Pratelli A, Corrente M, Buonavoglia C. (1999). A preliminary study on the pathogenicity of a strain of caprine herpesvirus-1. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*

22:137–143. [https://doi.org/10.1016/S0147-9571\(98\)00029-0](https://doi.org/10.1016/S0147-9571(98)00029-0)

Tique V, Daza E, Álvarez J, Mattar S. (2010). Seroprevalencia de *Brucella abortus* y ocurrencia de *Brucella melitensis* en caprinos y en ovinos de Cesar y Sucre. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica* 13:133–139.

Toledo M, Delgado A, Suárez F, Noé N. (2007). Prevalencia de brucelosis caprina en tres distritos de la provincia de Cañete, Lima. *Rev Investig Vet Perú* 18:136–140. <https://doi.org/10.15381/rivep.v18i2.1289>

Toplu N, Oğuzoğlu TC, Avcı H, Epikmen ET. (2012). Pathomorphological changes and immunohistochemical distribution of border disease virus antigen in non-nervous tissues of naturally infected fetal and neonatal small ruminants. *Animal Health Prod Hyg* 2:80–85.

Trezeguet MA, Debenedetti RT, Suarez MF, Barral LE, Ramos M. (2010). Detección de fiebre Q en majadas generales caprinas en la República Argentina. *Vet Arg* 27:1–8.

Troncoso I, Fischer C, Lagos A, Ortega R. (2014). Detección serológica de fiebre Q (*Coxiella burnetii*) en ovinos de la comuna de San Ignacio, Octava Región, Chile. XVIII Congreso Chileno de Medicina Veterinaria, 1-3, Diciembre, Santiago de Chile, Chile.

Turcotte MÈ, Buczinski S, Leboeuf A, Harel J, Bélanger D, Tremblay D, Gagnon CA, Arsenault J. (2021). Epidemiological study of *Coxiella burnetii* in dairy cattle and small ruminants in Québec, Canada. *Prev Vet Med* 191:105365. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105365>

Unzaga JM, Moré G, Bacigalupe D, Rambeaud M, Pardini L, Dellarupe A, de Felice L, Gos ML, Venturini MC. (2014). *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infections in goat abortions from Argentina. *Parasitol Int* 63:865–867. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2014.07.009>

Uzal FA, Woods L, Stillian M, Nordhausen R, Read DH, Van Kampen H, Odani J, Hietala S, Hurley EJ, Vickers ML, Gard SM. (2004). Abortion and ulcerative posthitis associated with caprine herpesvirus-1 infection in goats in California. *J Vet Diagn Invest* 16:478–484. <https://doi.org/10.1177/104063870401600523>

Valdazo-González B, Álvarez-Martínez M, Greiser-Wilke I. (2006). Genetic typing and prevalence of Border disease virus (BDV) in small ruminant flocks in Spain. *Vet Microbiol* 117:141–153. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.06.008>

Valderrama W, Pastor J, Villacaqui R. (2015). Seroprevalencia de Brucelosis en ganado caprino del Perú. Servicio Nacional de Sanidad Agraria. https://repositorio.senasa.gob.pe:8443/bitstream/SENASA/138/1/2015_Valderrama_Informe-brucelosis.pdf

Valeris-Chacín R, Boscan-Duque L, Urdaneta-Pacheco R, Chango-Villasmil J, Torres-Rodríguez

- P, Quintero-Moreno A, Arzalluz-Fischer A, Sanchez-Villalobos A. (2012). Seroprevalencia de leptospirosis y brucelosis en explotaciones caprinas del municipio Mauroa, estado Falcón, Venezuela. *Revista Científica-Facultad de Ciencias Veterinarias* 22:231–237.
- Van Den Brom R, Lievaart-Peterson K, Lutikholt S, Peperkamp K, Wouda W, Vellema P. (2012). Abortion in small ruminants in the Netherlands between 2006 and 2011. *Tijdschr Diergeneeskd* 137:450–457.
- Van Engelen E, Lutikholt S, Peperkamp K, Vellema P, Van Den Brom R. (2014). Small ruminant abortions in the Netherlands during lambing season 2012–2013. *Vet Rec* 174:506. <https://doi.org/10.1136/vr.102244>
- Vargas AC, Cecim M, Viana LR, Spricigo DA, Costa MM. (2005). Isolamento de *Campylobacter jejuni* em feto ovino abortado: Relato de caso. *Arq Bras Med Vet e Zootec* 57:317–320. <https://doi.org/10.1590/s0102-09352005000300007>
- Veggiani Aybar CA, Dantur Juri M, Lizarralde de Grosso M, Spinelli GR. (2011). New records of *Culicoides* species (Diptera: Ceratopogonidae) for Bolivia. *J Am Mosq Control Assoc* 27:306–307. <https://doi.org/10.2987/10-6059.1>
- Veggiani Aybar CA, Dantur Juri M, Claps GL, Lizarralde de Grosso M, Spinelli GR. (2015). Latitudinal gradient of biting midges in the genus *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) in Argentina and Bolivia. *Fla Entomol* 98:633–638. <https://doi.org/10.1653/024.098.0237>
- Véliz N, Pizarro B. (1997). Estudio de brucelosis en carneros criollos. *Rev Inc Pec IVITA* 8:56–58.
- Vilček S, Herring AJ, Herring JA, Nettleton PF, Lowings JP, Paton DJ. (1994). Pestiviruses isolated from pigs, cattle and sheep can be allocated into at least three genogroups using polymerase chain reaction and restriction endonuclease analysis. *Arch Virol* 136:309–23. <https://doi.org/10.1007/BF01321060>
- Vondrakova L, Pazlarova J, Demnerova K. (2014). Detection, identification and quantification of *Campylobacter jejuni*, *coli* and *lari* in food matrices all at once using multiplex qPCR. *Gut Pathog* 6:1–9. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-6-12>
- Walker E, Lee EJ, Timms P, Polkinghorne A. (2015). *Chlamydia pecorum* infections in sheep and cattle: a common and under-recognised infectious disease with significant impact on animal health. *Vet J* 206:252–260. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.022>
- West DM (2002). Ovine abortion in New Zealand. *NZ Vet J* 50:93–95. <https://doi.org/10.1080/00480169.2002.36279>
- Williams EJ, O’ Donovan J (2009). Ovine abortion: An overview. *Ir Vet J* 62:342–346

- Wright JM, Brett M, Bennett J. (1998). Laboratory investigation and comparison of *Salmonella* Brandenburg cases in New Zealand. *Epidemiol Infect* 121:49-55. <https://doi.org/10.1017/S0950268898008887>
- Yamaga M, Flechtner O, Gottstein B. (1996). *Neospora caninum*: Specific oligonucleotide primers for the detection of brain “cyst” DNA of experimentally infected nude mice by the polymerase chain reaction (PCR). *J Parasitol* 82:272–279. <https://doi.org/10.2307/3284160>
- Yeşilmen S, Gül KA. (2007). Isolation, identification and antibiotic susceptibility of *Campylobacter* spp. in aborted sheep fetuses. *Med Weter* 63:1184-1186.
- Zamora J, Chahuan E, Polette M, Alonso O, Kruze J, Hervé M. (1977). *Brucella ovis* y otros agentes etiológicos en epididimitis y orquitis infecciosa ovina. *Arch Med Vet* 9:94–99.
- Zamora J, Riedemann S, Tadich N. (1999). A serological survey of leptospirosis in sheep in Chile. *Rev Latinoam Microbiol* 41:73–76.
- Zarantonelli L, Suanes A, Meny P, Buroni F, Nieves C, Salaberry X, Briano C, Ashfield N, Da Silva Silveira C, Dutra F, Easton C, Fraga M, Giannitti F, Hamond C, Macías-Rioseco M, Menéndez C, Mortola A, Picardeau M, Quintero J, Ríos C, Rodríguez V, Romero A, Varela G, Rivero R, Schelotto F, Riet-Correa F. (2018). Isolation of pathogenic *Leptospira* strains from naturally infected cattle in Uruguay reveals high serovar diversity, and uncovers a relevant risk for human leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 12:1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006694>
- Zygoyiannis D (2006). Sheep production in the world and in Greece. *Small Rumin Res* 62:143–147. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.07.043>

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1

Tabla suplementaria 1: Datos productivos y reproductivos de las 34 majadas que remitieron muestras de fetos y/o placentas para el estudio de la serie de casos.

Majada	Departamento	Nro. de casos remitidos	Año de remisión	Nro. total de hembras ^a	Nro. hembras gestantes	Nro. hembras abortadas ^b	Diagnóstico	Categoría afectada	Raza	Tipo de producción	Servicio	Fecha encarnerada ^c	Fecha parición ^e
1	Colonia	3	2015	200	ND	2 (1%)	Indeterminado	Oveja	ND	Carnicera	Natural	ND	ND
2	Colonia	1	2017	23	ND	1 (4,3%)	<i>Campylobacter</i> sp.	Borrega	Texel x Ideal	Carnicera	Natural	ND	24/6 - ???
3	Florida	5	2018	65 (A); 120 (B) ^d	ND	1 (1,5%; A); 2 (1,6%; B)	Distocia	ND	Corriedale (A), Ideal (B)	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Abr (A); 1/4 (B)	ND
		1	2019	100	ND	1 (1%)	Indeterminado	Oveja	Texel	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Abr	ND
		10	2020	308	283	7 (2,5%)	Distocia	Oveja	Corriedale	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Abr	ND
		9	2021	304	ND	5 (1,6%)	Distocia	Oveja	Corriedale	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Abr	ND
4	Colonia	2	2018	ND	ND	7	<i>T. gondii</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	Colonia	3	2019	160	ND	7 (4,4%)	<i>T. gondii</i>	ND	Ideal	ND	Natural	12/2 - 3/4	ND
6	Florida	3	2019	205	143	3 (2,1%)	<i>T. gondii</i>	Ambas	Southdown	Carnicera	Natural	ND	ND
7	Artigas	1	2019	20	ND	1 (5%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Corriedale	Carnicera	ND	ND	ND
8	Canelones	1	2019	133	101	1 (1%)	<i>T. gondii</i>	Oveja	Ideal, Ile de France	ND	Natural	Mar - Abr	ND
9	Salto	2	2019	217	ND	2 (0,9%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Merino	Lanera	IA + repaso con cameros	Abr	ND
10	Salto	1	2019	320 (250/70)	ND	1 (0,3%)	Indeterminado	ND	Merino	ND	Natural	ND	ND
11	Salto	2	2019	360	ND	2 (0,6%)	<i>T. gondii</i>	ND	Corriedale	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Mayo	ND

		1	2020	163	ND	1 (0,6%)	Indeterminado	ND	Corriedale	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Mayo	ND
12	Paysandú	4	2019	200	ND	6 (3%)	Indeterminado	Oveja	Merilin	ND	ND	20/2 - 10/4	ND
13	Soriano	3	2019	1030 (450/80/ 500) ^e	ND	2 (0,4%)	<i>T. gondii</i>	Ambas	Corriedale, Hampshire Down	Cabaña	IA	ND	7/8 - ???
14	Florida	3	2019	378	363	1 (0,3%)	Distocia	Oveja	Corriedale	Mixta ^g	IA	18/3	8/8 - ???
15	Artigas	1	2019	25	25	4 (16%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Corriedale	ND	Natural	Mar - Abr	Ago -Sept
16	Canelones	2	2019	190 (120/70)	ND	8 (11,4%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Frisona Milchscharf	ND	Natural	ND	20/9 - ???
17	Florida	1	2019	104 (A); 115 (B) ^d	97 (A), 115 (B)	10 (10,3%; A); 7 (6,1%; B)	<i>T. gondii</i>	Oveja	ND	ND	ND	ND	ND
18	Colonia	4	2019	182 (129/53)	ND	2 (1,1%)	Indeterminado	Ambas	Corriedale x Milchscharf	Carnicera	Natural	ND	ND
		6	2020	257 (168/89)	244	4 (2,5%) ^f	Distocia	Oveja	Corriedale x Milchscharf	Carnicera	Natural	15/2 - 15/4	ND
		1	2021	76	ND	1 (1,3%)	Indeterminado	Borrega	Corriedale x Milchscharf	Carnicera	Natural	3/3 - 3/5	26/7 - ???
19	Rio Negro	2	2019	400	134	9 (6,7%)	<i>T. gondii</i>	Oveja	Texel, Corriedale y Highlander	Carnicera, lanera	Natural	Mar - Abr (ovejas); Mayo - Jun (borregas)	ND
20	Colonia	1	2019	36	ND	1 (2,8%)	Indeterminado	Borrega	Corriedale, Milchscharf	Carnicera	Natural	Mar - Abr	ND
21	Soriano	1	2019	530	ND	15 (2,8%)	Indeterminado	Ambas	Corriedale	ND	Natural	Abr - Jun	ND
22	Canelones	1	2020	157	146	2 (1,4%)	<i>T. gondii</i>	Oveja	Milchscharf	Lechera	Natural	20/2 - 5/4	ND
23	Paysandú	1	2020	100	ND	1 (1%)	Indeterminado	Borrega	ND	ND	ND	ND	ND
24	Rio Negro	4	2020	240 (200/40)	180	20 (11,1%)	<i>Cff</i>	Oveja	Texel	Carnicera	Natural	15/2 - 30/5	ND
25	Colonia	1	2020	435 (343/92)	392	3 (0,8%)	<i>T. gondii</i>	Ambas	Texel, Corriedale y Merino	Carnicera	Natural	2/3 - 15/4	ND
26	Soriano	1	2020	480 (430/50)	432	4 (0,9%)	Indeterminado	Ambas	Texel, Milchscharf	Carnicera	Natural	10/3 - 25/4	ND

27	Colonia	1	2020	23	ND	2 (8,7%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Cruza ^b	Carnicera	Natural	Continuo	ND
28	Canelones	1	2020	124	118	1 (0,8%)	Indeterminado	Borrega	Highlander	Carnicera, cabaña	IA + repaso con carneros	6/4 - 21/4	ND
29	Cerro Largo	1	2021	102	63	9 (14,3%)	<i>T. gondii</i>	Ambas	Texel	Carnicera, cabaña	IA + repaso con carneros	19/3 (IA)	ND
30	Colonia	2	2021	27	23	3 (13%)	<i>T. gondii</i>	Ambas	Texel x Corriedale	Carnicera	Natural	Fin Feb - ???	ND
31	Soriano	3	2021	253	166	2 (1,2%)	Indeterminado	Ambas	Milchschaf, Texel y Corriedale	Carnicera	Natural	Fin Feb - Mayo	ND
32	Canelones	1	2021	60	ND	2 (3,3%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Texel	Cabaña	Natural	20/2 - 18/5	ND
33	Salto	1	2021	3000	2850	6 (0,2%)	<i>T. gondii</i>	Borrega	Merino	Mixta ^g	Natural (IA solo cabaña)	10/3 - 10/5	ND
34	Colonia	3	2017	62	57	3 (5,3%)	<i>Cff</i>	Oveja	Finnish	Carnicera	Natural	24/3 - 27/4	ND
		1	2018	ND	ND	1	Indeterminado	ND	ND	Carnicera	Natural	ND	ND
		4	2020	ND	ND	4	Indeterminado	ND	ND	Carnicera	Natural	ND	ND

Cff: *Campylobacter fetus* subesp. *fetus*; IA: inseminación artificial

^a Los números entre paréntesis indican el número de ovejas y borregas, en ese orden.

^b Este indicador se calculó a partir del número de hembras abortadas dividido por el número de hembras preñadas. Particularmente en los casos en los que no se contaba con el número de hembras preñadas debido a la falta de evaluación ecográfica, este parámetro se calculó en base al total de hembras en la majada.

^c Las fechas exactas se incluyeron cuando la información estaba disponible, de lo contrario solo se incluyeron los meses entre los cuales transcurrió el servicio y/o la época de parición.

^d Las muestras correspondían a dos majadas diferentes (identificadas como A y B) dentro de los mismos establecimientos.

^e La majada está compuesta por 450 ovejas Corriedale, 80 ovejas Hampshire Down y 500 borregas cruza. Los abortos solo se registraron en las ovejas Corriedale y, por lo tanto, el % de hembras abortadas se calculó tomando este grupo como total.

^f *Calculado en base a las ovejas solamente.*

^g *Tipo de producción mixta indica carnicera, lanera y cabaña de reproductores.*

^h *Animales cruza Corriedale, Hampshire Down y Texel.*

11.2. ANEXO 2

Tabla suplementaria 2: Hallazgos patológicos en casos con lesiones inflamatorias atribuibles a agentes infecciosos no identificados.

Caso	Hallazgos patológicos
15-016 A	Hepatitis, necrosupurativa, multifocal diseminada, aleatoria, severa, aguda Miocarditis, neutrofílica y necrotizante, multifocal, aguda, moderada, con epicarditis neutrofílica e histiocítica difusa Neumonía (alveolitis y bronquiolitis), neutrofílica, multifocal, moderada, aguda Adrenalitis, medular, neutrofílica, focal, leve
15-016 B	Hepatitis, necrotizante, neutrofílica e histiocítica, multifocal diseminada, aleatoria, severa, aguda Miocarditis, neutrofílica y necrotizante, multifocal, aguda, moderada, con epicarditis neutrofílica e histiocítica difusa Neumonía (alveolitis y bronquiolitis), neutrofílica, multifocal, moderada, aguda Bazo: capsulitis (peritonitis), fibrinosa, multifocal, aguda, moderada
15-016 C	Encefalitis necrotizante, multifocal, leve con múltiples áreas de leucomalacia periventricular, severa
18-113	Alveolitis y bronquitis, fibrinosa, multifocal, moderada, aguda Hígado: colestasis, canalicular, multifocal, leve
19-082 A	Placentitis, necrosupurativa, multifocal con mineralización multifocal
19-088 A	Placentitis, neutrofílica, intercotiledonaria, multifocal, leve, con necrosis trofoblástica, multifocal, moderada Encéfalo: leucomalacia, periventricular, focalmente extensiva, moderada
19-105 A	Nefritis, intersticial, linfocitocítica, multifocal, moderada
19-114	Meningitis, linfocitocítica, difusa, moderada con congestión difusa Hepatitis, linfocitocítica, multifocal Miocarditis, linfocitocítica, multifocal, leve

- 20-051 Meningitis, neutrofílica, multifocal, leve y leucocitosis/neutrofilia en capilares meníngeos y encefálicos. Abundantes cocobacilos Gram-negativos en el lumen de los vasos sanguíneos meníngeos
- 20-066 Diafragma: serositis y miositis, histiocítica y neutrofílica, focal, moderada, con exudación de fibrina y colonias bacterianas mixtas (cocos Gram-positivos, y bacilos Gram-positivos y Gram-negativos)
- 20-078 Placentitis, necrotizante, pleocelular, severa con mineralización multifocal
- 21-065 A Placentitis, fibrinosupurativa, extensiva con abundantes colonias densas de cocobacilos Gram-negativos
- 21-065 B Neumonía/bronconeumonía (alveolitis), histiocítica y neutrofílica, multifocal, leve a moderada, con detritos necróticos y colonias bacterianas ocasionales compuestas por cocobacilos Gram-negativos
Hepatitis, portal, linfocítica, multifocal, leve a moderada
- 21-072 Placenta: microtrombosis de los capilares coriónicos y necrosis trofoblástica ocasional, multifocal, aguda, leve a moderada. Metaplasia osteoide del corion, multifocal, leve, crónica
Pulmón: microtrombosis de los capilares alveolares, multifocal, ocasional, leve, aguda
Hígado: colestasis, canalicular y ductal, multifocal, leve, y vacuolización hepatocelular (lipidosis), difusa, leve
-