

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”  
UNIDAD LAGUNA.**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.**



**AGENTES CAUSANTES Y FACTORES QUE  
CONDICIONAN LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN  
BECERROS.**

**POR**

**CARLOS ENOC MARTÍNEZ RAMÍREZ.**

**MONOGRAFÍA.**

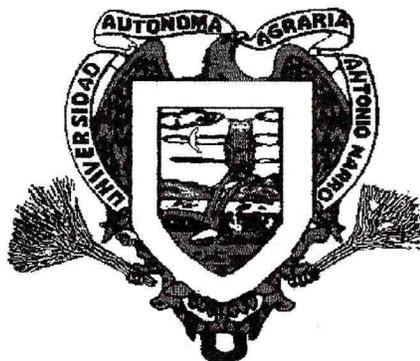
**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:**

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.**

**TORREON, COAHUILA, MEXICO**

**MARZO DEL 2005**

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA.  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.

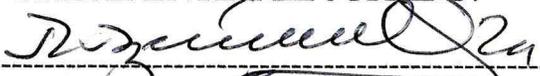


AGENTES CAUSANTES Y FACTORES QUE CONDICIONAN  
LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN BECERROS.

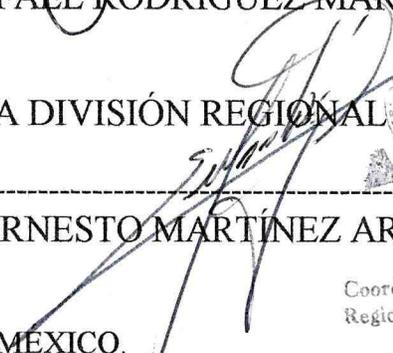
MONOGRAFÍA.

APROBADA POR EL ASESOR.

PRESIDENTE DEL JURADO.

  
-----  
Dr. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ.

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.

  
-----  
MC. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA

TORREÓN, COAHUILA, MEXICO.

  
Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

UAAAN MARZO DEL 2005

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA.**

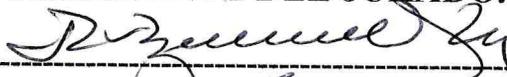
**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.**

**MONOGRAFÍA.**

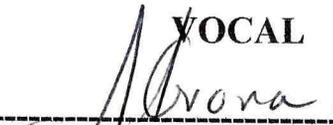
**AGENTES CAUSANTES Y FACTORES QUE  
CONDICIONAN LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA EN  
BECERROS.**

APROBADA POR LOS INTEGRANTES DEL JURADO.

**PRESIDENTE DEL JURADO.**

  
-----  
Dr. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ.

**VOCAL**

  
-----  
MC. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA.

**VOCAL.**

  
-----  
MC. SERGIO IGNACIO BARRAZA ARAIZA.

**VOCAL SUPLENTE.**

  
-----  
MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

## **AGRADECIMIENTOS.**

A DIOS POR DARME VIDA, SALUD, UNA GRAN FAMILIA Y POR PERMITIRME DISFRUTAR DE MOMENTOS COMO ESTE.

A MI MADRE SRA. TERESA RAMÍREZ ARREORTÚA Y A MIS HERMANAS Y HERMANOS MA. DEL ROSARIO, SILVIA, MA. GUADALUPE, GABRIELA, BENITO JESÚS, FIDEL OSWALDO Y ELIEZER MARTINEZ RAMÍREZ POR SU APOYO CONSTANTE E INCONDICIONAL QUE SIEMPRE HE RECIBIDO DE ELLOS.

A MI ALMA TERRA MATER, LA UAAAN POR HABERME DADO LA OPORTUNIDAD DE DESARROLLARME Y CURSAR UNA CARRERA PROFESIONAL.

A LAS PERSONAS QUE DURANTE MI ESTANCIA EN ESTA COMARCA LAGUNERA ME BRINDARON SU AMISTAD Y SU CARÍO, CON LAS CUALES HE COMPARTIDO MOMENTOS INOLVIDABLES QUE RECORDARE POR SIEMPRE.

A MI ASESOR EL Dr. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ POR SU APOYO RECIBIDO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A MI GRAN AMIGA FRANCISCA AGUIRRE ALVARES POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

## **DEDICATORIA.**

A LA MEMORIA DE MI PADRE Sr. RICARDO BENITO MARTÍNEZ PÉREZ QUE AUNQUE YA NO SE ENCUENTRA CON NOSOTROS, DONDE QUIERA QUE ESTE SEGURAMENTE ESTA DISFRUTANDO AL IGUAL QUE YO ESTE MOMENTO.

Y

A MI MADRE Sra. TERESA RAMÍREZ ARREORTÚA COMO PREMIO AL ESFUERZO QUE DIA CON DIA REALIZA CON EL FIN DE VER REALIZADOS A CADA UNO DE SUS HIJOS E HIJAS Y POR EL EJEMPLO DE VIDA QUE SIGNIFICA PARA CADA UNO DE NOSOTROS.

# I. ÍNDICE

I. ÍNDICE .....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. OBJETIVO.....	4
IV. ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA RESPIRATORIO.....	4
4.1. ANATOMIA Y FUNCIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO .....	4
4.2. HISTOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO.....	5
4.3. ULTRAESTRUCTURA DEL APARATO RESPIRATORIO. ....	6
4.4. MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO.....	7
4.4.1. MECANISMOS INESPECÍFICOS.....	7
4.4.2. MECANISMOS ESPECÍFICOS.....	8
V. DEFINICIÓN DE NEUMONÍA.....	10
VI. SINONIMIA. ....	10
VII. IMPACTO ECONÓMICO.....	10
VIII. AGENTES ETIOLÓGICOS DE NEUMONIA EN BECERRAS.....	10
8.1. AGENTES ETIOLÓGICOS VIRALES DE NEUMONIAS EN BECERRAS. ....	11
8.1.1. VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO BOVINO (BRSV).....	11
8.1.2. ADENOVIRUS BOVINO TIPO 3 (BAV-3) .....	13
8.1.3. RINOTRAQUEITIS INFECCIOSA BOVINA. ....	14
8.1.4. DIARREA VIRAL BOVINA. (DVB).....	15
8.1.5. PARAINFLUENZA 3. ....	16
8.2. AGENTES ETIOLÓGICOS BACTERIANOS DE NEUMONIAS EN BECERRAS. ....	17
8.2.1. <i>Mannhemia Haemolítica. (Pasteurella haemolítica)</i> .....	17
8.2.2. <i>Haemophilus Somnus</i> .....	22
8.2.3. <i>Legionella Neumophila</i> .....	24
8.2.4. <i>Mycoplasmosis</i> .....	25
8.3. AGENTES ETIOLÓGICOS DE NEUMONÍAS POR PARÁSITOS. ....	27
8.3.1. <i>Dyctiocaulosis</i> .....	27
8.4. AGENTES ETIOLÓGICOS DE NEUMONIAS MICÓTICAS.....	29
8.4.1. <i>Aspergilosis</i> .....	29
IX. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	30
9.1. EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA.....	30

9.2. ULTRASONOGRAFÍA.....	31
<b>X. TRATAMIENTO.....</b>	<b>32</b>
<b>XI. CONTROL.....</b>	<b>35</b>
<b>XII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>XIII. REFERENCIAS.....</b>	<b>37</b>

## II. INTRODUCCIÓN.

El epitelio del aparato respiratorio constituye la superficie de contacto más extensa entre el animal y su medio ambiente. Debido a esto, el volumen de aire inspirado cada día plantea un reto a los mecanismos de defensa pulmonar para prevenir el desarrollo de enfermedades respiratorias (Trigo, 1998).

La neumonía en becerras es una de las enfermedades más significativas en la industria lechera, causando un alto porcentaje de muertes (Hirose, et al. 2003) y se reconoce como enfermedad provocada por múltiples agentes, como virus, bacterias y micoplasmas, usualmente en combinación con factores ambientales (Poumarat, et al. 2001).

La severidad de la enfermedad se ve influenciada por el animal mismo (estatus inmune y condición general), el medio ambiente (condiciones del medio y clima), el manejo (número de animales por metro cuadrado, hacinamiento de animales de diferentes orígenes, factor estrés, precauciones profilácticas y prácticas de manejo) (Larsen, 2000; Yamamoto, et al. 1998).

La neumonía describe únicamente la inflamación de los pulmones y varía de aguda a fatal. Dependiendo de la severidad de la infección el daño puede ser temporal o permanente. Las terneras con neumonía crónica rara vez se recuperan totalmente y no deben de ser utilizadas como animales de reemplazo (Wattiaux, 1999) y tradicionalmente se le considera una afección que afecta a becerras de 2 a 6 meses de edad, encontrándose en recientes estudios retrospectivos que las becerras pueden ser afectadas desde las primeras dos semanas de edad, con un pico de incidencia que ocurre entre las 5 y 6 semanas de edad. (Ames, 1997).

La neumonía en becerras también ocurre como una enfermedad endémica o como un brote. La forma endémica crónica es la manifestación más común de este padecimiento, la distinción entre una neumonía enzootica y epizootica puede ser especialmente importante para conocer la causa de la enfermedad (Ames, 1997).

### **III. OBJETIVO.**

El objetivo de esta recopilación bibliográfica es mostrar los diferentes factores que condicionan la incidencia de neumonías en becerras como una manera de contribuir al conocimiento que recientemente se ha publicado al respecto.

### **IV. ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA RESPIRATORIO**

Para una mejor comprensión de este tema es necesario hacer un recordatorio de los aspectos generales sobre anatomía, histología, ultra estructura y fisiología del tracto respiratorio.

#### ***4.1. ANATOMIA Y FUNCIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO***

La principal función del aparato respiratorio es proporcionar oxígeno a la sangre y eliminar bióxido de carbono. Los tejidos respiratorios en donde se lleva a cabo este intercambio de gases son los pulmones, los cuales, se alojan en la cavidad torácica herméticamente cerrada, ocupando casi todo su espacio (Nusslag, 1967; Lesson, 1988).

El aire inspirado ingresa por la cavidad nasal la cual está dividida en dos cavidades simétricas por un tabique intermedio. Dichas cavidades contienen un cornete dorsal y uno ventral. Durante el movimiento del aire a través de la cavidad nasal, este se calienta hasta alcanzar aproximadamente la temperatura corporal y su humedad relativa se incrementa en un 95%.

La conducción del aire continua a través de las coanas hacia la laringe, y de ahí a la traquea, la cual, en el mediastino se divide en los bronquios derecho e izquierdo. Cada bronquio principal da origen a varios bronquios lobulares, los cuales varían en número y origen en cada especie animal. Cada bronquio lobular se divide después en bronquios segmentales; estos últimos son importantes por que ventilan una porción específica del lóbulo pulmonar y por que generalmente los procesos inflamatorios se limitan a dichas porciones o segmentos lobulares.

(Trigo 1998). Los conductos aéreos intrapulmonares se conocen como bronquios, siempre y cuando contengan placas cartilagosas en sus paredes y tengan un diámetro aproximado de 1 o 2 mm. A partir de aquí se les llama bronquiolos. El conducto aéreo más pequeño es el bronquiolo terminal, y constituye el conducto aéreo inmediato al alveolo respiratorio (Nusshag, 1967).

Además del intercambio gaseoso el aparato respiratorio tiene otras funciones. Por ejemplo con el aire espirado se expulsa agua y por lo tanto los pulmones son órganos excretores. En las fosas nasales se localiza la mucosa olfatoria, receptor para el olfato y la laringe sirve para la fonación (Lesson, 1988).

La circulación pulmonar se realiza a través de dos sistemas independientes el pulmonar y el bronquial (Trigo 1998). Los tejidos pulmonares se nutren por la sangre que llevan las arterias bronquiales que surge de la arteria broncoesofágica. Las ramas bronquiales derecha e izquierda entran en el pulmón por el hilio, sobre el plano dorsal de los respectivos bronquios principales. Las venas pulmonares drenan sangre de las paredes de los bronquios grandes (Sisson, 1996).

El drenaje linfático del pulmón se realiza a través de los conductos linfáticos peribronquiales y perivascuales, complementados por una red linfática pleural, toda esta red vascular se encuentra conectada a los linfonodos bronquiales y mediastínicos (Trigo, 1998).

El vago, el simpático y posiblemente los nervios frénicos contribuyen a la innervación pulmonar, con lo cual forman un plexo pulmonar que está relacionado con las raíces de los pulmones (Sisson, 1996).

## **4.2. HISTOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO.**

El epitelio del aparato respiratorio presenta algunas modificaciones histológicas en su recorrido desde la cavidad nasal hasta los alvéolos. El vestíbulo nasal consta de un epitelio escamoso estratificado, que se convierte paulatinamente en un epitelio ciliado columnar pseudoestratificado; este continúa hasta los bronquios

terminales. Distribuidas entre las células ciliadas se encuentran las células caliciformes cuya función es secretar moco. La mucosa de la cavidad nasal también esta constituida por células sensoriales olfatorias (Trigo 1998).

El vestíbulo de la laringe esta recubierto por epitelio escamoso estratificado; sin embargo, el resto de la mucosa laríngea esta conformada por epitelio ciliado columnar pseudoestratificado que se continua hasta la traquea, bronquios y bronquiolos. Los bronquios contienen placas de cartílago hialino, así como un anillo de músculo liso interpuesto entre la mucosa y las placas cartilaginosas. Los bronquiolos carecen de placas cartilaginosas y glándulas submucosas. (Lesson, 1988 )

La pared del saco alveolar está constituida por fibras de elastina y reticulina, mientras que la pleura está formada por una capa de células mezoteliales que recubren una capa interna del tejido conectivo la cual contiene vasos sanguíneos y linfáticos, fibras elásticas y nervios (Trigo, 1998).

### **4.3. ULTRAESTRUCTURA DEL APARATO RESPIRATORIO.**

Gracias al microscopio electrónico se sabe que hay por lo menos 13 tipos diferentes de células en los conductos respiratorios, aunque no todas se encuentran en cada una de las especies domésticas:

- Células epiteliales ciliadas: que son de forma columnar constituyen uniones complejas a través de desmósomas, con células intermedias y basales. Se estima que en el epitelio respiratorio se encuentran cinco células ciliadas por cada célula caliciforme.
- Células secretoras de moco (caliciformes): poseen un citoplasma denso, debido a su contenido de gránulos mucosos.
- Células bronquiales secretoras no ciliadas (célula de clara), se localizan sobre todo en los bronquios, aunque pueden encontrarse en la traquea.

- Los neumocitos de tipo I: cubren más del 90% de la superficie alveolar; constituyen la barrera aire-sangre junto con el citoplasma de las células endoteliales capilares y de la membrana basal correspondiente.
- Los neumocitos de tipo II: son células cuboides que se localizan con preferencia en depresiones o en uniones de los tabiques alveolares; son los encargados de producir el surfactante o agente tensoactivo pulmonar.
- Las células endoteliales: constituyen una red capilar que es la más grande de todo el cuerpo; participan en el intercambio gaseoso, en la regulación de la presión sanguínea, previenen la formación de émbolos por medio de la liberación de protaciclina y la degradación de ADP y serótina.
- Macrófago alveolar: es la primera línea celular de defensa contra agentes infecciosos y otras partículas inhaladas; también es una célula procesadora de antígenos inhalados y de participantes en procesos inflamatorios pulmonares (Trigo, 1998).

#### **4.4. MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO.**

El intercambio que se realiza en los pulmones requiere de grandes cantidades de aire provenientes de un medio ambiente potencialmente contaminado con partículas de polvos, gases tóxicos y microorganismos. Por lo tanto la protección de la integridad anatómica y fisiológica del aparato respiratorio requiere de un sistema complicado de mecanismos de defensa.

##### **4.4.1. MECANISMOS INESPECÍFICOS.**

Los mecanismos de eliminación de partículas que penetran al aparato respiratorio son variados, y dependen del segmento respiratorio de que se trate. En la cavidad nasal, la humidificación que sufre el aire inspirado propicia que las partículas higroscópicas incrementen su tamaño, con lo cual se impactan fácilmente en el epitelio ciliado (Trigo, 1998).

Mediante diversos experimentos se ha estimado que el tamaño de la partícula inhalada determina la porción del aparato respiratorio donde se impactará. De este modo, partículas de 50-20  $\mu\text{m}$  se impactan preferentemente en la cavidad nasal, y las de 20-10  $\mu\text{m}$  se depositan en traquea y bronquios primarios. Bacterias y otras partículas de 10-2  $\mu\text{m}$  se impactan en bronquios y bronquiolos terminales, mientras que partículas entre 0.3 y 2  $\mu\text{m}$  se encuentran sedimentadas en los conductos alveolares y alvéolos. Las partículas menores de 0.3  $\mu\text{m}$  así como gases o vapores tóxicos no se fijan a los conductos aéreos, sino que llegan a los alvéolos y permanecen suspendidos como aerosoles en el gas aspirado. (Trigo, 1998).

Desde el momento en el que el aire se inspira, sufre violentos cambios en su dirección de flujo a su paso por los cornetes nasales, laringe y bifurcación traqueal. Dichos cambios repentinos de flujo facilitan el impacto de partículas potencialmente nocivas sobre el epitelio respiratorio. Una vez que las partículas se sedimentan sobre las paredes de la mucosa, deben de ser eliminados por los mecanismos de defensa del aparato respiratorio. Las partículas grandes, el material aspirado o las secreciones acumuladas en la cavidad nasal, traquea o bronquios se eliminan rápidamente mediante los reflejos combinados de la tos, el estornudo y por el aparato mucociliar (Trigo, 1998).

#### **4.4.2. MECANISMOS ESPECIFICOS.**

Cuando las partículas inmunológicamente activas penetran en el aparato respiratorio producen una respuesta inmunitaria local específica. Para que dicho mecanismo ocurra, se requiere la participación del macrófago alveolar (célula presentadora de antígeno), con el fin de mostrar el antígeno al sistema linfóide local y dar lugar a la consecuente diferenciación de linfocitos y a la derivación de las células plasmáticas encargadas de producir los anticuerpos correspondientes (Trigo, 1998).

En condiciones naturales los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos interactúan en conjunto para lograr una eliminación más eficiente de partículas y

microorganismos potencialmente patógenos (Trigo 1998) y se reconoce que los macrófagos alveolares, engloban o destruyen bacterias, partículas de polvo, antígenos extraños y otras sustancias perjudiciales. Su número depende en parte de los niveles de contaminación del aire inhalado, aumentando a medida que aumenta la carga de contaminantes (McClintic 1989).

La función de los subisotipos de las IgG en la protección contra infecciones no ha sido generalmente bien establecida. Aunque la defensa inmune contra alguna infección es compleja, se sabe desde hace varios años que la inmunidad humoral es la más importante en la protección contra patógenos extracelulares, reconociéndose en el ganado bovino, que la IgG2a parece ser la más importante en la defensa contra microbios piógenos extra celulares (Corbeil, et al. 1997).

La inmunidad innata es importante para la prevención de infecciones microbianas en las vías respiratorias poco después del nacimiento, cuando las mucosas están inicialmente expuestas a una variedad de microbios.

Los péptidos antimicrobianos son cada vez más reconocidos como un componente pulmonar, antiguo, evolutivo e importante de la defensa innata del hospedero y han llegado a ser apreciados debido a sus contribuciones en la defensa innata contra patógenos respiratorios. Estos péptidos incluyen peroxidasa, lactoferrina, proteína lisosomal bacterial-1 inductora de permeabilidad, fosfolipasa A2, leucoproteasa inhibitoria de defensina, y katelicidinas (Caverly, et al. 2003; Fales-Williams, et al. 2002). El péptido antimicrobial traqueal (PAT) derivado del epitelio celular, fue el primer péptido antimicrobial encontrado en mamíferos, y fue subsecuentemente caracterizado como una B- defensina.

El RNAm del PAT ha sido detectado en las células del epitelio columnar de la traquea y bronquios en el bovino adulto. Sin embargo la expresión del PAT no está presente en el feto bovino y la expresión en el neonato no ha sido bien determinada (Caverly, et al. 2003).

## **V. DEFINICIÓN DE NEUMONÍA.**

Aunque lógicamente, la inflamación de los pulmones debería llamarse neumonitis, el término antiguo neumonía es el más utilizado. En la actualidad se define a la neumonía como la inflamación del pulmón caracterizada por la exudación de células y líquido en los acinos respiratorios (Trigo, 1998).

## **VI. SINONIMIA.**

Neumonía en becerras.

Neumonía enzootica de los terneros.

Complejo respiratorio bovino.

## **VII. IMPACTO ECONÓMICO.**

Las enfermedades del complejo respiratorio bovino tienen un alto valor estimado en la industria ganadera de todos los países. De acuerdo a un estudio económico en el tratamiento de estas enfermedades se utiliza un rango de entre \$12.83 y \$47 dólares norteamericanos por cabeza. A este habrá de adicionarse el costo por la pérdida de leche o carne. La pérdida debida a enfermedades por neumonías en bovinos van del 37 a 52% (Aslan, et al. 2002).

## **VIII. AGENTES ETIOLÓGICOS DE NEUMONIA EN BECERRAS.**

Las neumonías pueden deberse a virus, bacterias, micoplasmas, hongos, parásitos metazoarios y causas físicas y químicas. La mayor parte de las neumonías en los animales son de origen broncogénico, pero algunos casos se originan por vía hematogénica (Blood, et al. 1986).

Los microorganismos causantes de neumonía más conocidos son:

Virus.

- Virus respiratorio sincitial bovino

- Adenovirus bovino tipo 3
- Herpesvirus bovino tipo 1
- Diarrea viral bovina
- Parainfluenza tipo 3

#### Bacterias.

- *Mannheimia haemolytica*
- *Pasteurella multocida*
- *Haemophilus somnus*
- *Legionella pneumophila*

#### Micoplasmas.

- *Mycoplasma bovis*

#### Parásitos.

- *Dictyocaulus viviparus*.

#### Hongos.

- *Aspergillus fumigatus*. (Trigo, 1998),

## **8.1. AGENTES ETIOLÓGICOS VIRALES DE NEUMONIAS EN BECERRAS.**

La neumonía viral es un importante componente de las enfermedades respiratorias en becerros, a continuación se describirán cada una de ellas en orden de importancia.

### **8.1.1. VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO BOVINO (BRSV).**

El virus sincicial respiratorio bovino es un miembro del género neumovirus, miembro de la subfamilia Pneumovirinae y pertenece a la familia de los paramixovirus. El BRSV es sensible a un pH bajo y a una temperatura de 56°C (Larsen, 2000). Este virus se encuentra mundialmente distribuido en la mayoría de los países con actividad ganadera (Bastien, et al. 1997).

La infección por el BRSV es la mayor causa de enfermedades respiratorias virales en becerros en el primer año de vida (Larsen, 2000). En las poblaciones jóvenes la infección por este virus puede resultar en una severa neumonía con una elevada morbilidad del 100% y la mortalidad del 20% (Uttenthal, et al. 2000). Las becerras de seis meses de edad son las más frecuentemente infectadas, a pesar de la presencia de anticuerpos maternos (Larsen, et al. 2001). La transferencia de anticuerpos maternos a través del calostro no protege contra la infección, sin embargo, altos niveles de inmunidad materna puede modular la severidad de la enfermedad. Además, se sabe que los anticuerpos maternos suprimen marcadamente la respuesta sérica de todos los isotipos, después de una infección experimental o natural en becerros seropositivos. El efecto supresor de esta enfermedad dependerá de anticuerpos específicos (Uttenthal, et al. 2000).

Los signos más comunes de la infección con BRSV son: fiebre con una temperatura mayor a los 42C°, descarga nasal, pirexia, tos, incremento de la frecuencia respiratoria y depresión marcada (Larsen, et al. 2001; Yamamoto, et al. 1998).

En becerros infectados por el BRSV, los antígenos pueden detectarse por varios días en las fosas nasales. El virus puede replicarse en una amplia variedad de cultivos celulares derivados de traquea, aorta, bazo y pulmón de bovino (Larsen, 2000).

Con la esperanza de desarrollar una unidad subvacunal, se han emprendido estudios para determinar que proteínas virales están implicadas en la respuesta inmune del hospedero. En 1997, un péptido sintético (G174-187) acoplado a la hemocianina fue utilizado experimentalmente para la inmunización de ratas y becerras, lo que indujo un significativo nivel de anticuerpos circulantes contra BRSV, y las lesiones pulmonares en becerras fueron significativamente reducidas. Sin embargo, la vacuna no protegió las vías respiratorias altas, lo que fue observado por la ausencia de diferencia significativa en los títulos virales recuperados de la nasofaringe de estos animales. Por otra parte, se reconoció que es necesario considerar a diferentes alternativas para mejorar la potencia del

péptido como son: la dosis, vía de administración, el uso adjunto y la manera en que el péptido se presenta (Bastien, et al. 1997).

### **8.1.2. ADENOVIRUS BOVINO TIPO 3 (BAV-3)**

Dos tipos de adenovirus, el adenovirus 3 y el adenovirus 5, parecen ser los más patógenos para becerros. La frecuencia de infección adenoviral respiratoria ha sido reportada en becerras privadas de calostro e infectadas experimentalmente con BAV-3 (Narita, et al. 2003). En contraste, un estudio microscópico reveló que la infección con BAV-3 indujo cambios pulmonares en becerros de una a tres semanas de edad, aunque estas hayan recibido calostro (Narita, et al. 2002).

En bovinos se han aislado serotipos de adenovirus en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo neumonía en becerros, enteritis, conjuntivitis y queratoconjuntivitis. En particular, el BAV-3 ha sido asociado con enfermedades del sistema respiratorio y del sistema digestivo en ganado bovino (Yamada, et al. 2003), (Narita, et al. 2002).

Un estudio reveló que las lesiones causadas por la infección con BAV-3 indujeron bronquitis necrozante y alveolitis de moderadas a severas, caracterizadas por la infiltración de células inflamatorias (Narita, et al. 2002). Las lesiones respiratorias inducidas por la infección de adenovirus en becerros, perros, corderos y otros animales pequeños, se caracterizan por necrosis focal del epitelio en el tracto respiratorio bajo, asociado a la presencia de cuerpos de inclusión intracelular, reportados, junto con algunas células apoptóticas con cromatina condensada en bronquios y en bronquiólos en becerras con BAV-3. Este virus se sabe que puede inducir apoptosis en las células afectadas, además de que posee proteínas, inhibitoras de apoptosis que se piensa son para una prolongación aguda y persistente de la infección.

Los mecanismos de inducción e inhibición de la apoptosis en infección por BAV-3 han sido estudiados *in vitro*, pero no existen estudios *in vivo* (Yamada, et al. 2003).

El examen de las células que fluyen del lavado bronqueoalveolar ha sido usado como una técnica para entender la fisiopatología de las enfermedades respiratorias (Narita, et al. 2002), ya que el conteo celular en el fluido del lavado bronqueoalveolar aumenta después de la infección en el lóbulo pulmonar caudal derecho y las células consisten en neutrófilos y células epiteliales descamadas conteniendo cuerpos de inclusión intranuclear. Por otra parte, los resultados de aislamiento de BAV-3 en células del fluido bronqueoalveolar del tracto respiratorio inferior de beceras de una semana de edad, fueron correlacionados con la detección de cuerpos de inclusión intranuclear en las células epiteliales descamadas.

Un estudio reportó que beceras de tres meses de edad infectadas con BAV-3 tuvieron un mayor número de linfocitos TCD8+ en las lesiones neumónicas, por ello se sugiere que el incremento de estos linfocitos es un importante parámetro inmunológico para la defensa del huésped contra una infección por el BAV-3 en beceras. Por otra parte, las diferentes reacciones observadas en beceras infectadas de una y tres semanas de edad se pueden atribuir a la diferencia del desarrollo del sistema inmune (Narita, et al. 2002).

Finalmente, se sabe que la inmunosupresión inducida por corticoesteroides (dexametasona) influye en el sistema inmune, incrementando la susceptibilidad y la replicación viral de BAV-3 en beceras de seis semanas de edad (Yamada, et al. 2003; Narita, et al. 2003).

### **8.1.3. RINOTRAQUEITIS INFECCIOSA BOVINA.**

#### **HERPESVIRUS BOVINO TIPO 1 (BHV-1 )**

El BHV-1 causa rinotraqueitis bovina, bulbovaginitis, conjuntivitis, encefalitis y aborto. La ocurrencia de esta enfermedad respiratoria ha sido documentada por varios autores, pero existen pocos estudios sobre el desarrollo y curso de las lesiones histopatológicas en los pulmones en una infección experimental.

Un estudio realizado en el año 2000, fue desarrollado con el fin de evaluar los efectos de la inoculación endobronquial de BHV-1 en becerras, con énfasis particular sobre el fluido del lavado bronqueoalveolar, como un auxiliar para la confirmación inmunocitoquímica y virológica de la infección. Las lesiones del tracto respiratoria inducidas por herpesvirus fueron encontradas en los ductos distales alveolar y bronquial, con extensión focal en el alveolo adyacente del lóbulo diafragmático derecho y caracterizadas por células epitelioides necróticas con cuerpos de inclusión intranuclear, concluyéndose que el examen del fluido del BAL es de utilidad para la confirmación de la infección por BHV-1 y puede ayudar a entender la fisiopatología de las enfermedades infecciosas respiratorias virales (Narita, et al. 2000b).

El efecto sinérgico de infecciones bacterianas y virales combinadas, incluyendo combinaciones de BHV-1 con *M. hemolitica* muestran claramente que la primera incrementa la susceptibilidad a la segunda. Observaciones clínicas y microscópicas han revelado que la infección por BHV-1 induce cambios pulmonares que exacerban la subsiguiente infección por *M. haemolitica* (Narita, et al. 2000a).

#### **8.1.4. DIARREA VIRAL BOVINA. (DVB).**

En el año 2000 en un estudio experimental se compararon las características de virulencia de varias cepas de DVB aislados de síndromes hemorrágicos clínicos en Bélgica, Francia y USA, en el cual todos los animales mostraron severos signos respiratorios y al examen posmortem revelaron extensas lesiones pulmonares (Hamers, et al. 2000), al igual que en otro estudio en el cual fueron observadas consistentemente lesiones neumónicas al momento de la necropsia. El total de las lesiones, consistieron de áreas multifocales de consolidación en una proporción de aproximadamente 10 a 25% de los pulmones afectados con DVB en seis becerras, utilizadas para el experimento. Por el contrario, en 1996 en un experimento con infecciones con dos tipos de DVB no se reportó ninguna evidencia de infección pulmonar (Ellis, et al. 1998).

El BVD induce inmunosupresión que puede interferir con la respuesta inmune a una vacuna contra *M. haemolytica* normalmente antigénica (Mosier, et al. 1998).

### **8.1.5. PARAINFLUENZA 3.**

El virus de la parainfluenza 3 pertenece al igual que el virus respiratorio sincitial, a los paramixovirus, (Fabbi, et al. 1998). Los brotes de neumonía enzootica pueden frecuentemente ocurrir en grupos de becerros de corta edad. El virus de PI-3 puede dañar el aparato mucociliar pulmonar y además inhibir la función de los macrófagos alveolares y linfocitos, facilitando las infecciones secundarias del tracto respiratorio.

La vacunación intranasal con virus vivo muestra ser muy efectivo para el control de enfermedades del tracto respiratorio en ganado bovino causadas por infección de parainfluenza tipo 3 (Bryson, et al. 1999), mientras que la serología parece ser el método definitivo de diagnóstico, sin embargo, siempre es retrospectiva. Es imperativo obtener muestras séricas pareadas. Sin embargo el título de anticuerpos de animales con enfermedad clínica bien desarrollada puede ser mayor en la muestra aguda que en la segunda o tercera semanas posteriores (Clearance, 1991).

El examen de células de lavado bronqueoalveolar es de valor para el diagnóstico de esta enfermedad (Narita, et al. 2002).

El tratamiento se enfoca a los invasores bacterianos secundarios los cuales se citaran mas adelante. Los antihistamínicos parecen ser de beneficio y la experiencia de campo indica que las vacunas tanto inactivadas como vivas modificadas reducen las pérdidas debidas a esta enfermedad (Clearance, 1991).

## **8.2. AGENTES ETIOLÓGICOS BACTERIANOS DE NEUMONIAS EN BECERRAS.**

Las infecciones bacterianas secundarias han sido reconocidas como la mayor complicación de enfermedades virales respiratorias agudas, tales como las debidas a P13, BHV-1, adenovirus 3 y BRSV (Narita, et al. 2000).

### **8.2.1. *Mannhemia Haemolítica. (Pasteurella haemolítica).***

Varias especies del género *Pasteurella* causan importantes enfermedades en una amplia variedad de animales domésticos (Straus, et al. 1998). La neumonía causada por *M. haemolítica* es una enfermedad común y económicamente importante, que afecta al ganado bovino cuando las defensas respiratorias han sido suprimidas por una infección viral o por estrés de manejo, embarcación y/o cambios ambientales (Caswell, et al. 1998; Narita, et al. 2000). En ganado bovino *M. haemolítica* biotipo A serotipo 1 es la causa de la mayoría de las neumonías fibrinohemorrágicas agudas en becerras después de un estrés marcado (Straus, et al. 1998). Esta bacteria puede colonizar el tracto respiratorio inferior en un gran número de animales e inducir bronconeumonía fibropurulenta (Caswell, et al. 1998).

Los neutrófilos han sido implicados en daños en el tejido afectado en pasteurellosis neumónica. Las infecciones pulmonares agudas en ganado bovino causadas por *M. haemolítica* se caracterizan por una densa infiltración de neutrófilos. Estas infiltraciones están asociadas con extensiva necrosis parenquimal, la cual se debe en parte a productos bacterianos como leucotoxinas, lipopolisacáridos, polisacáridos y constituyentes de neutrófilos tales como: elastasas ácido hidrolasas, radicales oxidativos citocinas y quimosinas que incrementan la respuesta inflamatoria e incitan a la infiltración de neutrófilos adicionales (Clarke, et al. 1998; Ackermann, et al. 1999; McClenahan, et al. 1999; Narita, et al. 2000; Fajt, et al. 2003).

La contribución de los neutrófilos al daño del parénquima en infección pulmonar aguda fue demostrada por Eslocombe, cuando becerras deficientes de neutrófilos fueron inoculadas con *M. haemolítica* y tuvieron un menor daño de parénquima

comparado con becerros con niveles normales de neutrófilos. Ésto coincide con otro estudio que reveló que becerros con deficiencia de neutrófilos, inoculadas con *M. haemolítica* mostraron una casi completa falta de lesiones pulmonares seis horas después de la inoculación (Ackermann, et al. 1999; McClenahan, et al. 1999).

El endotelio pulmonar es particularmente susceptible al daño mediado por neutrófilos ya que más del 90% de los neutrófilos emigran dentro del pulmón a través de los capilares alveolares septales (McClenahan, et al. 1999). Por otra parte, la infiltración leucocitaria en el pulmón se complica por las numerosas familias de moléculas de adhesión y las dinámicas vasculares intratorácica y la presión aérea (Radi, et al. 2002), ya que la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio es importante para su tránsito dentro de los sitios de inflamación. Esta interacción depende parcialmente de la disponibilidad de sus moléculas de adhesión expresadas por los leucocitos y las células del endotelio vascular (McClenahan, et al. 1999).

Experimentos *in vitro* indicaron que el daño a las defensas del hospedero mediado por neutrófilos puede ser causado por la leucotoxina producida por *M. haemolítica*. Cuando los leucocitos del bovino son expuestos *in vitro* a la leucotoxina, resultan cambios en las características morfológicas, incluyendo inflamación celular, pérdida de la membrana plasmática y desarrollo de superficie finamente porosa (Clarke, et al. 1998). Esta leucotoxina estimula en el bovino una baja concentración de neutrófilos, e induce un deterioro funcional y efectos citotóxicos sobre estas células a mayores concentraciones. Como resultado, el pulmón es privado de los efectos beneficiosos de la activación e infiltración de neutrófilos y además sufre los efectos dañinos de productos secretados por los neutrófilos activados (Caswell, et al. 1998).

Las alteraciones físicas en los neutrófilos pueden contribuir a su secuestro en los capilares pulmonares. Por lo tanto, la habilidad de los neutrófilos para atravesar la red capilar pulmonar es inversamente proporcional a la deformidad celular, por lo tanto, los cambios físicos pueden impedir el tránsito de neutrófilos a través de la

microvasculatura pulmonar, resultando en neutrófilos independientes atrapados (McClenahan, et al. 1999).

El secuestro de neutrófilos en las vénulas postcapilares depende de las moléculas de adhesión selectinas (E-, P- y L-) e integrinas ((CD11a/CD18) y Mac-1(CD11b/CD18)) (McClenahan, et al. 1999; Radi, et al. 1999). Las selectinas están selectivamente expresadas en células relacionadas con la fisiología vascular (leucocitos, plaquetas y endotelio) y que contienen un dominio lecitina. Esta familia está conformada por tres glicoproteínas diferentes: L-selectina, E-selectina y P-selectina; el prefijo hace referencia al lugar donde fueron identificadas inicialmente (leucocitos, endotelio y plaquetas, respectivamente). La familia de las selectinas puede expresarse como moléculas de superficie (E y L selectinas), y pueden ser almacenadas en los gránulos de las plaquetas o en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales (P- selectina), o actuar como moléculas solubles (L-selectina) (Nagahata, Masuyama et al. 1997).

Por su parte, las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas de membrana (con una cadena  $\alpha$  y una  $\beta$ ) en las que se han caracterizado 16 subunidades  $\alpha$  y 8 subunidades  $\beta$ . Estas subunidades se unen por medio de enlaces no covalentes, formando más de 20 combinaciones diferentes. Las integrinas se clasifican de acuerdo a sus cadenas  $\beta$ :  $\beta_1$  integrinas,  $\beta_2$  integrinas (leucocitarias),  $\beta_3$  integrinas, etc. (Nagahata, Masuyama et al. 1997).

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) es expresada por células endoteliales y esta involucrada en el fortalecimiento de las interacciones adhesivas entre leucocitos y células endoteliales de vénulas postcapilares. En la infiltración de leucocitos en los sitios de inflamaciones los macrófagos alveolares expresan un bajo nivel de ICAM-1 que se incrementa durante la infección pulmonar aguda. La unión del ICAM-1 con las integrinas regula el paso de neutrófilos a través de la pared capilar, esta infiltración puede contribuir al daño endotelial y consecuentemente a una lesión tisular y aunque las  $\beta_2$  integrinas son importantes para la trasmigración leucocitaria previamente se reportó que en la lesión pulmonar aguda puede ocurrir un mecanismo independiente CD18 para la migración de neutrófilos, (Radi, et al. 1999).

Las citocinas estimulan la producción de CD18 sobre los neutrófilos, la cual une a las moléculas de la súper familia de las inmunoglobulinas, así como la ICAM-1 producida por las células endoteliales. Algunos estudios indican que bajo ciertas condiciones, CD18 y la ICAM-1 unidas en los pulmones pueden mediar el paso de neutrófilos a través del septum alveolar en el lumen alveolar (Ackermann, Brogden et al. 1999).

Está demostrado que en becerras con deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD), los neutrófilos fácilmente se infiltran en los alvéolos pulmonares seguido de deposición intrabronquial de *M. haemolítica*. Comparado con el paso de neutrófilos en los alvéolos pulmonares, la infiltración de neutrófilos en los bronquios y bronquiolos es más fácil debido a la extensa matriz extracelular además de que la disminución de infiltración de neutrófilos en los bronquios y bronquiolos de becerras con BLAD ocurre a pesar del gran número de neutrófilos presentes en la sangre de estos animales (Ackermann, et al. 1999).

En un experimento se examinó la posibilidad de que productos extracelulares producidos por *M. haemolítica* A1 pueden jugar un papel importante en el proceso de esta enfermedad y se observó que la vacunación de bovinos con la bacterina contra *M. Haemolítica* A1 tuvo un efecto significativo sobre la producción de una neuraminidasa anti *M. haemolítica* A1, ya que se piensa que la neuraminidasa es uno de los factores de virulencia que le confieren a ciertas bacterias la habilidad para proliferar sobre la mucosa.

La *M. haemolítica* ha sido encontrada sobre la superficie mucosa de bovinos, por lo tanto es posible que la producción de neuraminidasa por *M. Haemolítica* le confiere a este organismo la habilidad de sobrevivir y multiplicarse en las superficies mucosas de bovinos. Se ha demostrado que neuraminidasa producida por *M haemolítica* A1 es producida en vivo durante una infección naturalmente adquirida en bovinos (Straus, et al. 1998).

La lecitincolesterol aciltransferasa (LCAT) es la enzima que cataliza la transferencia de ácidos grasos desde fosfatidilcolina a colesterol libre. Esta enzima es secretada en el hígado y está asociada con las lipoproteínas de alta

densidad. Aparte de las enfermedades metabólicas, LCAT esta implicada en la regulación de la inflamación. La actividad de la LCAT se deprime por administración de lipopolisacáridos bacterianos. La disminución en las concentraciones de colesterol en becerras con neumonía implica que la actividad de la LCAT sea además reducida en estas becerras, debido a que más del 80% del colesterol presente en el suero del bovino es ester colesteril que es producto de la reacción de la LCAT (Nakagawa y Katoh 1999). Se asume que La LCAT es uno de los indicadores para el diagnóstico de neumonía en becerras ya que la reducción de su actividad fue observada en becerras inoculadas con *M. haemolítica* y BHV-1, los dos mayores patógenos de los casos naturales de neumonía en becerras. La reducción fue detectada en el primer día postinoculación (Nakagawa y Katoh 1999), (Yamamoto y Katoh 2000).

Las selectinas parecen tener una función predominante en la mediación de la infiltración alveolar, mientras que CD18 en la regulación de la infiltración a nivel bronquial, por lo que la inhibición de la unión de las selectinas podría tener efectos terapéuticos por inhibición de infiltración de neutrófilos y subsecuentemente inhibición del daño tisular (Radi, Caverly et al. 2001; Radi, Brogden et al. 2002).

Una pequeña molécula sintética inhibidora de selectinas, TBC1269 ha sido mostrada inhibiendo la unión dependiente de sLe e inhibir la unión de leucocitos y selectinas *in vitro*. Se realizó un estudio para determinar los efectos protectores de TBC1269 sobre el daño pulmonar mediado por neutrófilos en becerras recién nacidas enfermas de neumonía aguda causada por *M. haemolítica*; sin embargo comparando las becerras tratadas y no tratadas la reducción del daño tisular no fue significativo. La TBC1269 incrementó la apoptosis durante la neumonía aguda por *M. haemolítica* en becerras. TBC1269 podría ser útil clínicamente, atenuando los efectos perjudiciales en procesos inflamatorios sin eliminar completamente el proceso. El uso combinado de TBC1269 con antagonistas de  $\beta_2$  integrinas podría proporcionar una protección completa contra daño mediado por los neutrófilos (Radi, et al. 2001).

Vacunas experimentales y comerciales contra *M. haemolítica* han sido usadas en intentos por reducir la incidencia de la enfermedad del complejo respiratorio bovino; los resultados sugieren que las vacunas vivas son consistentemente las más efectivas (Mosier, et al. 1998). Por otra parte, las proteínas de la membrana externa están entre los antígenos de *M. haemolítica* importantes para el desarrollo de una respuesta inmune protectora en el ganado bovino. Un estudio reciente de 27 tipos de vacunas reveló que vacunas a base de proteínas de membrana externa y otros antígenos de extracto de superficie proporcionan una protección contra *M. haemolítica* igual a la proporcionada por vacunas vivas (Pandher, et al. 1999).

Los adyuvantes pueden tener una función importante en el incremento de la efectividad de la respuesta hacia antígenos de *M. haemolítica*. Los aceites adyuvantes son más efectivos que el hidróxido de aluminio para reducir el número de lesiones pulmonares y para una mayor estimulación de los niveles de anticuerpos hacia antígenos que son importantes para la resistencia a la pasteurelisis neumónica. La masa total antigénica puede afectar la respuesta inmune. La efectividad de algunas vacunas vivas depende de la dosis, en forma similar, altas dosis en bacterianas han producido mayor inmunidad y resistencia que las dosis bajas (Mosier, et al. 1998). Las vacunas comerciales que contienen diferentes virus en composición variable son empleadas alrededor del mundo para prevenir las pérdidas económicas causadas por estas infecciones respiratorias y algunos estudios indican que vacunas específicas obtenidas en las mismas granjas con los mismos componentes virales y bacterianos podrían reducir las pérdidas económicas, por lo que este tipo de vacunas sugiere que la vacunación de virus y bacterias pueden ser útiles en el control de las enfermedades del complejo respiratorio en bovinos y ovinos (Rusvai y Fodor 1998).

### **8.2.2. Haemophilus Somnus.**

*H. Somnus* es una bacteria gram negativa que causa neumonías, septicemia, meningoencefalitis, abortos, artritis y miocarditis (Corbeil, et al. 1997). Además de haberse asociado con meningoencefalitis tromboembólica y enfermedades del

tracto respiratorio en bovinos y de aislarse en pulmones de becerras con neumonía en una frecuencia que va en aumento.

Una consecuencia de la infección con *H. Somnus* es la respuesta inflamatoria con concentración alterada de proteínas séricas en la fase aguda, donde se incrementa la concentración sérica de Haptoglobina (Hp) (McNair, et al. 1998), hemoglobina unida a una proteína de fase aguda cuya función principal se creyó inicialmente era prevenir la pérdida de hierro por el riñón para unirlo con la hemoglobina. Posteriormente se han reportado otras funciones biológicas de la Hp, incluyendo su acción bacteriostática, la regulación en la síntesis de prostaglandinas, la acción angiogénica y la inducción de apoptosis. El hígado es el lugar de mayor síntesis de Hp, y se sintetiza, también en el pulmón, células adiposas y en útero (Katoh y Nakagawa 1999).

La Hp ha sido detectada en las fracciones de lipoproteína de alta densidad y lipoproteínas de muy alta densidad en el suero de vacas con hígado graso y en becerras con neumonía (Bryson, Adair et al. 1999). Se puede usar el método de ELISA para medir la concentración de Hp en el suero, observándose en becerras, que el incremento en la concentración de Hp en la fracción de las Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) y el decremento en el suero de ester colesterol (CE) ocurre simultáneamente con neumonía (Katoh y Nakagawa 1999).

Las concentraciones de transferrina en el suero se han asociado con el establecimiento de lesiones pulmonares. Becerras con bajas concentraciones de transferrina sérica desarrollan severas lesiones pulmonares, sugiriendo que el resultado de la exposición a *H. somnus* puede estar influenciada con la concentración de transferrina al momento de la exposición.

En las infecciones con *H. Somnus*, durante los periodos de la inflamación la concentración de transferrina en el suero se deprime. La transferrina es la principal proteína transportadora de hierro en el plasma y cuando hay una conducción parcialmente saturada de hierro también actúa protegiendo contra infecciones. La transferrina puede ser estimada indirectamente por medición de la

capacidad total del enlace de hierro o directamente usando inmunoprecipitación y ELISA (McNair, et al. 1998).

En estudios previos la respuesta de la IgG2a fue implicada en la protección contra *H. Somnus*, ya que el ganado con títulos bajos de IgG2a para *H. Somnus* previos a la exposición fue más susceptible a la enfermedad. Además todos los isótipos de inmunoglobulinas de los títulos de IgG2a contra *H. Somnus* se incrementaron después de la infección y persistieron por más tiempo de lo normal.

En estudios de protección pasiva con anticuerpos IgG1 e IgG2a contra *H. somnus*, los anticuerpos IgG2a mostraron una tendencia mayor de protección que los IgG1, no solo debido a la diferencia de aminoácidos sino además por la especificidad de los epitopos adicionales en la población de IgG2a. Esta conclusión se basa en el hecho que las IgG1 específicas reconocen solo tres péptidos de la p40 de *H. somnus*, mientras que las IgG2a específicas reconocen cinco péptidos (Corbeil, et al. 1997).

### **8.2.3. *Legionella Neumophila*.**

Esta bacteria es bien conocida como una causa de infección. Boldut en 1987 reportó el aislamiento de *Legionella pneumophila* serogrupo\_1 del tejido pulmonar de dos becerros, las cuales murieron a causa de la enfermedad en ese momento etiológicamente desconocida. Para su diagnóstico se requieren laboratorios especializados debido a que no se observan lesiones microscópicas y a que estos microorganismos son difíciles de identificar y aislar.

La ruta de infección por la cual una becerro se puede inocular es inhalando o ingiriendo la bacteria como en el caso de becerros infectados por el consumo de leche contaminada. Por otra parte, esta bacteria también ha sido aislada en el hígado de becerros, lo que sugiere una infección generalizada (Fabbi, et al. 1998).

#### 8.2.4. *Mycoplasmosis.*

Los micoplasmas son células procariotas que provocan daño a nivel de la pared celular causan enfermedades crónicas en el hombre y en los animales (Hirose, et al. 2003).

Se considera que *M. bovis* incrementa en forma significativa la mortalidad de becerras debido a neumonía (Stipkovits, et al. 2000), ya que esta bacteria es hasta ahora, la especie más patogénica de micoplasmas aislada en bovinos, además de estar asociada con una gran variedad de enfermedades en bovinos entre las cuales se incluyen poliartritis, tenosinovitis, neumonías en becerras y vaquillas jóvenes y mastitis en vacas (Poumarat, et al. 2001). También se le ha incriminado en desordenes reproductivos de vacas (endometritis, salpingitis, reducción de la tasa concepción y aborto), en toros (vesiculitis, epididimitis, orquitis y deterioro en la motilidad de los espermatozoides), y provocando baja fertilidad (Stipkovits, et al. 2000).

Aunque los micoplasmas en bovinos son considerados como patógenos o invasores secundarios, en ocasiones se ha observado que provocan un síndrome respiratorio severo. Se sugiere que micoplasmas patogénicos tales como *M. alkalecens*, *M. bovis*, *M. arginini* y *M. bovi-genitalium* son altamente infecciosos en becerras ya afectadas con enfermedades respiratorias y que *M. bivarhensis* es un invasor secundario en casos de neumonías en becerras (Hirose, et al. 2003).

En un estudio en una población de bovinos altamente susceptible a las enfermedades respiratorias, *M. bovis* fue aislada en el 50 a 60% de los casos de neumonía. Experimentalmente se ha demostrado un sinergismo entre *M. bovis* y *M. haemolítica*, lo que coincide con el hecho que en la mayoría de los brotes de campo de neumonía *M. bovis* estuvo asociada con *M. haemolítica* ó *Haemophilus* (Poumarat, et al. 2001). Las especies bacterianas simultáneamente aisladas con este micoplasma fueron *Pasteurella multocida* y *M. haemolítica*, las cuales son dos de los principales patógenos en la neumonía bacteriana bovina (Hirose, et al. 2003). La más severa y extensiva neumonía experimental resultó cuando *M. bovis* fue inoculada después de *M. haemolítica*, por lo que se le considera como un

promotor de procesos infecciosos así como favorecedor de infecciones secundarias (Poumarat, et al. 2001).

En Europa se cree que *M. bovis* es el responsable de 25 al 30% de los brotes de neumonías y su control se restringe a prácticas de manejo así como mejorando la ventilación o reduciendo la densidad de población y quimioterapia (Nicholas, et al. 2002), observándose en los hatos infectados por esta bacteria, que las becerras generalmente muestran fiebre, depresión, hipernea, disnea, descarga nasal, tos leve y pérdida de apetito, signos que son indicativos de la función etiológica de *M. bovis*. Estos síntomas aparecen a una edad muy corta, cerca del quinto día de vida, luego la enfermedad progresa gradualmente alcanzando su máxima incidencia de los 10 a los 16 días de edad.

Los animales afectados no desarrollan normalmente y su ganancia de peso durante los primeros 15 días de vida es muy pobre. Si los animales dejan de ser tratados pueden morir debido a una severa neumonía fibrinosa, pleuresía y pericarditis (Stipkovits, et al. 2000), por lo que se considera que un tratamiento temprano y eficiente de *M. bovis* podría por lo tanto disminuir el total de consecuencias de la enfermedad respiratoria (Poumarat, et al. 2001).

La técnica de PCR ha probado ser de utilidad para el estudio de micoplasmas en el contenido nasal; sin embargo, el aislamiento de micoplasmas y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana son indispensables para elegir una adecuada quimioterapia contra la neumonía en becerras (Hirose, et al. 2003).

Debido a su falta de pared celular y al igual que todos los micoplasmas, *M. bovis* es naturalmente resistente a varios antibióticos. Además, en la última década se ha acumulado evidencia que *M. bovis* está llegando a ser resistente a los antibióticos a los cuales había sido susceptible, incluyendo las tetraciclinas, tilmicosin y espectinomycin. La resistencia reportada de *M. bovis* hacia antibióticos comúnmente usados en los últimos 10 años sugiere fuertemente que las vacunas pueden proporcionar una más efectiva protección para el control de esta importante enfermedad que está en incremento (Nicholas, et al. 2002).

El primer intento por desarrollar vacunas contra neumonías en becerras fue reportado en 1987 por Howard, quien, incorporando *M. bovis* con otros patógenos respiratorios, como BRSV, PI3 y *M. dispar* desarrolló una vacuna atenuada tetravalente efectiva en la protección contra brotes de enfermedad respiratoria. Existen varias vacunas para la mayoría de los patógenos respiratorios en bovinos como IBR, BVD y VRSB que proporcionan niveles satisfactorios de protección, sin embargo, la falta de una vacuna comercial contra *M. bovis* refleja los resultados inconclusos de experimentos previos.

El uso de saponina extraída de la corteza del árbol *Guillaia saponaria*, como coadyuvante es bien conocido y ha sido mostrado como promotor de la respuesta inmune a inmunógenos ya que inactiva rápidamente a micoplasmas, sugiriendo que se podría hacer grandes avances en la preparación de la vacuna. Sin embargo, en pequeños rumiantes, una vacuna saponizada contra la infección por micoplasma demostró tener mayor protección que una vacuna atenuada térmica o una vacuna inactivada. Además, se ha reportado que una dosis individual de células saponizadas de *M. bovis* puede proporcionar un control efectivo contra la neumonía en becerras por *M. bovis* (Nicholas, et al. 2002).

### **8.3. AGENTES ETIOLÓGICOS DE NEUMONÍAS POR PARÁSITOS.**

#### **8.3.1. *Dyctiocaulosis*.**

Esta enfermedad es producida en bovinos por *Dictyocaulus viviparus*. La forma adulta vive en el árbol bronquial, y elimina huevecillos embrionados, los cuales ascienden a través del aparato mucociliar para ser deglutidos (Trigo, 1998). En el tubo digestivo nacen las larvas, que más tarde se eliminan en las heces. Si las larvas se depositan en pasturas húmedas y con baja temperatura, sufren dos mudas, para llegar a la etapa de larva-3 infectante. El animal susceptible consume pasto con larvas infectantes que atraviesan la pared intestinal para migrar a los pulmones por vía linfática. En el pulmón requieren de un mes para madurar y al cabo de tres meses son eliminados por el hospedero (Quiroz, 2003).

Las lesiones pulmonares por *Dyctiocaulosis* son de dos tipos principales: las primeras ocurren cuando las larvas llegan al pulmón y rompen las paredes alveolares, las segundas se presentan cuando los parásitos adultos se alojan en los bronquios. Las larvas llegan a los pulmones de seis a siete días postinfección, donde causan rotura de los capilares alveolares y la consecuente necrosis, así como un infiltrado de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y algunas células gigantes. Para el día diez, las larvas alcanzan los bronquiolos terminales, con lo cual aparece un líquido espumoso en los bronquios así como edema y enfisema en los tabiques interlobulillares.

A la cuarta semana postinfección, los parásitos son ya adultos y se localizan principalmente en el árbol respiratorio del lóbulo caudal; solo en infecciones graves se localiza en la porción craneoventral pulmonar. Los nematodos se encuentran bañados de un espeso moco espumoso. A nivel macroscópico se observan áreas multifocales de consolidación rojo grisáceas en los lóbulos caudales. Con el tiempo la infección parasitaria produce bronquitis y bronquiolitis catarral con abundantes eosinófilos, todo esto aunado a hiperplasia bronquial. En la luz bronquial se encuentran parásitos, huevecillos, tapones de moco, leucocitos y algunas larvas. Para este tiempo las lesiones pulmonares ya sanaron.

La *Dyctiocaulosis* se puede diagnosticar por las manifestaciones clínicas y por la observación e identificación de larvas en el exudado nasal o en la materia fecal por los métodos de flotación o de sedimentación se utilizan para efectuar un diagnóstico rápido (Trigo 1998).

#### TRATAMIENTO.

El tetramisol en su forma racémica, o el Levamisol forma levórica se pueden usar por la vía oral o parenteral, intramuscular o subcutánea. La forma racémica (15 mg/Kg) y la forma levorica (7.5 mg/Kg) es activa contra las formas inmaduras y las adultas.

## CONTROL y PROFILAXIS

Se puede establecer un programa de control de diferentes maneras de acuerdo con las condiciones que prevalecen en cada explotación, así como la relación costo beneficio del mismo. La rotación de praderas se utiliza en varias partes considerando la viabilidad de las larvas en el pasto, la cual depende de las condiciones climáticas por una parte y fisiológicas de la larva por otra parte (Quiroz, 2003).

### **8.4. AGENTES ETIOLOGICOS DE NEUMONIAS MICOTICAS.**

#### **8.4.1. Aspergilosis.**

Los hongos del género *Aspergillus* se encuentran ampliamente difundidos en la naturaleza. Como agente causal de patología pulmonar el *Aspergillus fumigatus* es de mayor importancia, sobre todo en las aves y ocasionalmente en los mamíferos. Hongos como *Aspergillus fumigatus* se asocian rara vez con infecciones respiratorias. La infección por *Aspergillus fumigatus* se inicia con la inhalación de sus esporas, las cuales provienen de alimentos contaminados. La infección se establece sobre todo en animales con inmunodepresión o con alguna enfermedad pulmonar preexistente.

En la aspergilosis, las lesiones pulmonares consisten en nódulos discretos, blancos grisáceos, de 1 a 10 mm de diámetro, rodeados de un halo rojizo de hiperemia, estos nódulos se desarrollan alrededor de colonias micóticas que crecen en los bronquiolos terminales y alvéolos. La colonia de *Aspergillus fumigatus* consiste en hifas largas, ramificadas y tabicadas, rodeadas por una reacción inflamatoria de tipo granulomatoso con neutrófilos, macrófagos y restos celulares. No se observan esporas del hongo en los tejidos afectados. Conforme avanza la lesión, los macrófagos y las células epiteliales se convierten en lesiones predominantes, que después quedan encapsuladas por la proliferación de tejido conectivo. La presencia de células gigantes no es significativa como en otras micosis (Trigo, 1998).

## **IX. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.**

Tradicionalmente y de manera práctica, la observación de los signos clínicos propios de la enfermedad ha contribuido en el diagnóstico de la neumonía en becerras, al igual que las lesiones encontradas al momento de la necropsia. El examen de células del fluido del lavado bronquioalveolar (LBA) muestra ser de gran utilidad para la realización del diagnóstico, así como para entender la patofisiología de las enfermedades respiratorias (Narita, et al. 2003).

Varios neutrófilos de quimioatracción han sido descritos en bovinos. La interleucina -8 (IL-8 ) es un importante neutrófilo de quimioatracción en neumonía humanos.

Un estudio reveló que en todos los casos de neumonía debida a pasterelosis hubo un incremento dramático en las concentraciones de IL-8 en el fluido del LBA. Las concentraciones de IL-8 en el fluido del LBA fueron en promedio 46 veces mayores que en el fluido del LBA de algunas becerras sin lesiones y 1500 veces mayor que en bovinos normales, lo que podría servir como parámetro para el diagnóstico de neumonías en becerras (Caswell, et al. 1998).

### **9.1. EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA.**

El diagnóstico de tejido pulmonar normal esta basado en hallazgos macroscópicos y microscópicos (Rabeling, Rehage et al. 1998). La necropsia es el método más común para la examinación de lesiones pulmonares en becerras expuestas a *M. haemolítica*, y *P multocida*, debido a que no existe otra forma conveniente. La evaluación radiográfica de lesiones pulmonares ha sido utilizada para evaluar el efecto de las neumonías en el desarrollo de lechones (Jones, et al. 1998). La radiografía torácica se justifica en bovinos cuando se requiere especificar el diagnóstico, especialmente en casos de neumonías en donde es necesario establecer la extensión de las lesiones y la severidad de la enfermedad, además favorece el diagnóstico de neumonías causadas por bacterias tales como

*M. haemolítica*, *P. multocida*, las cuales son habitantes normales del tracto respiratorio en donde su aislamiento sería de poca o nula importancia (Jones, et al. 1998; Farrow 1999).

Económicamente, la radiografía toma sentido si ésta muestra potencialmente la región involucrada y facilita la formulación de un tratamiento óptimo. En algunos casos, algunas enfermedades como la bronquitis no se detectan por la radiografía debido a que no existe una alteración suficiente en la anatomía torácica (Farrow, 1999). La consolidación pulmonar es el primer indicador de neumonía y puede involucrar algunos o todos los lóbulos infectados. La mitad ventral del pulmón es más apta para consolidarse que la región dorsal (Farrow, 1999; Tegtmeier y Arnbjerg 2000).

Las áreas craneales de los pulmones son muy importantes, para examinar, debido a que los cambios neumónicos están usualmente localizados en estas áreas (Tegtmeier y Arnbjerg 2000) y la ventaja de este método de diagnóstico es que permite seguir el curso de las lesiones durante el curso de la enfermedad además el conteo pulmonar derivado de evaluación radiográfica es generalmente mayor que el conteo asignado después de la necropsia lo que puede deberse a los amplios parámetros radiográficos (Jones, et al. 1998).

## **9.2. ULTRASONOGRAFÍA.**

Existe muy poca información del valor diagnóstico de la ultrasonografía como una técnica de imagen en el diagnóstico de enfermedades respiratorias. La ultrasonografía no solo identifica casos de neumonía, sino que identifica la extensión de los cambios pulmonares y la severidad de la enfermedad. La ventaja de esta técnica sobre la radiografía es que requiere menor tiempo y menor material, además de que se expone a mucho menos radiación. Un problema de la ultrasonografía sobre el pulmón es el hecho que el tejido pulmonar ventilado no puede ser penetrado por las ondas de ultrasonido. La imagen del pulmón ventilado muestra solo tejido subcutáneo, músculos intercostales y la piel, capas, las cuales son representadas como estructuras ecogénicas y anecogénicas,

dependiendo la ecogenisidad de las proporciones de tejido adiposo, tejido muscular de la pared torácica y del septum fibromuscular (Rabeling, et al. 1998).

## **X. TRATAMIENTO.**

Los quimioterapéuticos de elección para el tratamiento de la *pasterellosis*, *Haemophilus somnus* y *Legionella pneumophila* son las tetraciclinas y las sulfamidas. Salvo que se administren medicamentos de acción prolongada, el tratamiento debe de repetirse de 3 a 4 días, por lo menos. El tratamiento puede fracasar si se inicia tarde o si el microorganismo es resistente a los antibióticos seleccionados. La administración de medicamentos mediante el alimento o en el agua de bebida generalmente es de valor limitado, ya que los animales enfermos no comen ni beben lo suficiente para producir concentraciones inhibitorias de antibióticos en la sangre. Por su parte, el *Mycoplasma* es resistente a sulfonamidas y penicilinas; en tanto que tetraciclinas, gentamicina, kanamicina, tilosina y eritromicina pueden ser eficaces en algunas infecciones (Clearance, 1991).

Los antiinflamatorios esteroidales son potentes antiinflamatorios, pero son al igual potentes inmunosupresores. En contraste los antiinflamatorios no esferoidales tienen un efecto antiinflamatorio sin ser inmunosupresores (Bednarek, et al. 1999).

Como con la mayoría de los antiinflamatorios la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico se piensa que este es el mecanismo primario de acción de estos fármacos. Sin embargo, en años recientes se han presentado muchas evidencias acerca que los antiinflamatorios no esferoidales pueden actuar independientemente de la inhibición de la ciclooxigenasa (Van de Weerdt, et al. 1999).

El descubrimiento de dos diferentes ciclooxigenasas conocidas como COX-1 y COX-2 ayuda a entender las diferencias y permiten el desarrollo de una nueva generación de antiinflamatorios no esferoidales con un perfil mejorado. Uno puede

ahora distinguir cuatro grupos de antiinflamatorios no esteroideos con base en su actividad sobre la COX-1 y COX-2: aspirina pertenece al grupo que inhibe al COX-1 muy efectivamente. Sin embargo en dosis altas, la inhibición del COX-1 es generalizada, resultando en daño del tracto gastrointestinal. Los inhibidores no selectivos inhiben a COX-1 Y COX-2. Este grupo incluye a la indometacina, piroxicam, diclofenaco e ibuprofen. Estas drogas muestran también un alto grado de riesgo gastrointestinal. El grupo de inhibidores selectivos de COX-2 comprende al meloxicam, salicilato y nimesulida. Estos muestran un bajo rango de efectos colaterales en riñón y tracto gastrointestinal. Inhibidores altamente efectivos incluyen fármacos recientemente desarrollados, pero no existe un informe definitivo concerniente a su actividad clínica (Bednarek, et al. 1999).

La fenilbutazona y el ketoprofen son fármacos antiinflamatorios no esteroideos mundialmente usados. La fenilbutazona es usada en muchos países para el tratamiento de enfermedades en bovinos tales como artritis, mastitis, enfermedades respiratorias en becerras y condiciones inflamatorias. El ketoprofen es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y está relacionado farmacológicamente con ibuprofen y naproxen. Se desarrollo un modelo de inflamación pulmonar usando infusión intravenosa con factor de activación plaquetaria (PAF); este modelo fue usado en becerras sanas para demostrar que el PAF induce severos e irreversibles daños en el pulmón. En el mismo estudio la administración intramuscular de 3 mg/Kg. de Ketoprofen como pretratamiento 30 minutos antes de la infusión de PAF, previno los cambios inducidos por el PAF en el patrón respiratorio y la reducción en al presión arterial (Van de Weerd, et al. 1999).

En un estudio se demostró que becerras con neumonía tratadas con flumetazona desarrollaron síntomas de inflamación intersticial y purulenta, mientras que en becerras tratadas con meloxicam solo se incremento la irrigación en el septum alveolar y la infiltración de células linfoides en el tejido pulmonar. Esto se supone se debe a los diferentes efectos de la flumetazona y el meloxicam sobre varias reacciones inmunes (Bednarek, et al. 1999).

Las penicilinas, tetraciclinas, y macrólidos son ampliamente usadas para el tratamiento de neumonías en bovinos en fórmulas de liberación lenta. Un antibiótico macrólido (tilmicocina) ha demostrado tener un amplio espectro de actividad antimicrobiana para el tratamiento de los patógenos respiratorios comunes. Cuando ocurren brotes en un hato, el tratamiento oral puede ser más fácil y menos laborioso; sin embargo, la mayoría de los veterinarios prefieren el uso de inyecciones en el tratamiento de neumonía en bovinos y se le ha dado muy poca atención al tratamiento oral en becerros, pero bajo ciertas condiciones epidemiológicas, el tratamiento vía oral de un hato puede ser más efectivo, aunque su principal desventaja es que los animales enfermos no coman o beban cantidades normales.

En un experimento, becerras tratadas con tilmicosina oral tuvieron una recuperación clínica que varió del 88 al 100% y las recaídas y la mortalidad fueron bajas. Los tratamientos probaron tres dosis, siendo la de mejor reacción clínica la de 12.5 mg/kg dos veces diarias durante cinco días. La tilmicosina se puede suministrar en agua de bebida y en la leche (Fodor, et al. 2000). Por otra parte se ha observado en animales con pasterelosis tratados con tilmicosina, que los neutrófilos aislados de los pulmones exhiben un incremento en la apoptosis tres horas después del tratamiento (Fajt, et al. 2003).

El cloranfenicol, antibiótico de alto espectro se usa extensamente para el tratamiento de enfermedades agudas del tracto respiratorio. Sin embargo, la administración de este antibiótico está prohibida desde que se sabe que puede causar inmunosupresión de la médula ósea en humanos. Por otra parte, El florfenicol, derivado del tiamfenicol, es un bacteriostático que actúa por unión con la subunidad ribosomal 50S, inhibiendo la síntesis de proteína bacteriana con un efecto potencial mayor que el cloranfenicol y el tiamfenicol contra microorganismos patógenos. Este fármaco es muy activo contra *M. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus* además es detectable en el suero de la mayoría de los animales a partir de las 60 horas después de la administración intramuscular en una mínima concentración de 0.19 mg/ml.

Se ha reportado que con el tratamiento con florfenicol, 23 de 27 becerras sanaron completamente, tres no respondieron al tratamiento y una murió, y que el es más efectivo que la oxitetraciclina y la amoxicilina en el tratamiento de enfermedades agudas del sistema respiratorio en bovinos. Por otra parte, Mevius y Hartman reportaron que el valor inhibitorio mínimo de concentración del florfenicol contra *M. haemolítica* es menor que para las tetraciclinas, amoxicilina, trimetropina, tilmicocina, neomicina, gentamicina, espectinomocina y fumequina (Aslan, et al. 2002).

## **XI. CONTROL**

El manejo del ganado constituye la clave para el control de la neumopatía bovina. Los terneros deben ser inmunizados contra los patógenos principales antes del destete o del transporte. Cuando los becerros se colocan en corrales comunales que contienen animales de diferentes edades, el control de la neumonía enzootica es muy difícil. La prevención comienza con la vacunación de las vacas contra bacterias y virus respiratorios específicos, tres a cuatro semanas antes del parto para mejorar la calidad de los anticuerpos del calostro. Los terneros deben recibir durante las primeras 12 horas de vida, calostro a razón de 8-10% de su peso corporal. Los terneros neonatos de rebaños lecheros deben de albergarse individualmente en corrales y alimentarse con leche entera o un sustituto lácteo de alta calidad con un contenido de fibra menor al 5 % hasta llegar a las ocho o doce semanas. Los terneros deben de vacunarse contra virus respiratorios de tres a cuatro semanas antes de ser agrupados por primera vez (Clearance, 1991).

## **XII. CONCLUSIONES**

La neumonía en becerras también llamada complejo respiratorio bovino, es una enfermedad de origen multifactorial que hoy en día es uno de los retos más importantes para la industria ganadera, especialmente la destinada a la producción de leche, en la cual, las becerras son regularmente sometidas a prácticas de manejo causantes de estrés y predisponentes a que éstos animales adquieran la enfermedad.

Como la mayoría de los artículos relacionados a este tema lo citan, *M. haemolytica* es el agente etiológico principal de esta enfermedad. Esta bacteria, habitante normal del tracto respiratorio, al rebasar los niveles normales llega a producir la enfermedad.

Entre las causas que dificultan el diagnóstico y tratamiento de esta neumopatía se resalta el que es causada por diversos agentes como son: virus, bacterias, micoplasmas, parásitos y hongos, aunados a estrés por prácticas de manejo, condiciones ambientales desfavorables y condición inmunitaria deficiente del animal. Por ello, a pesar de los esfuerzos realizados hasta ahora, es casi imposible hallar un método de diagnóstico cien por ciento eficaz para esta enfermedad.

El tratamiento del complejo respiratorio bovino se debe enfocar hacia los invasores secundarios que en general son bacterias Gram negativas. Sin embargo, solo con un estricto control sanitario podría disminuir la incidencia de esta enfermedad. Dentro del que se pueden incluir las siguientes actividades:

- Para mejorar la calidad de los anticuerpos del calostro, vacunar a las vacas o vaquillas gestantes tres o cuatro semanas antes del parto contra bacterias y virus respiratorios específicos.
- Al momento del parto, estimular al neonato para que expulse la mayor cantidad de esputo posible (especialmente en distocias), ya que de lo contrario ese animal estará posteriormente predispuesto a problemas respiratorios.
- Proporcionar calostro de la mejor calidad posible en cantidad y tiempo adecuados.
- Que los alojamientos para becerras tengan buena ventilación y no existan excesos de humedad. En invierno evitar que los animales queden expuestos a fuertes corrientes de aire.
- Proporcionar alimentos (agua, leche, concentrado y forraje) limpios y frescos.

- Los terneros deben de ser vacunados contra virus respiratorios específicos de tres a cuatro semanas antes de ser agrupados.
- Si el problema se debe a *Dyctiocaulosis*, Realizar un programa de desparasitación.

### XIII. Referencias

- Ackermann, M. R., K. A. Brogden, et al. (1999). "Induction of CD18-mediated passage of neutrophils by *Pasteurella haemolytica* in pulmonary bronchi and bronchioles." *Infect Immun* **67**(2): 659-63.
- Ames, T. R. (1997). "Dairy calf pneumonia. The disease and its impact." *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **13**(3): 379-91.
- Aslan, V., M. Maden, et al. (2002). "Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of calf respiratory tract infections." *Vet Q* **24**(1): 35-9.
- Bastien, N., G. Taylor, et al. (1997). "Immunization with a peptide derived from the G glycoprotein of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) reduces the incidence of BRSV-associated pneumonia in the natural host." *Vaccine* **15**(12-13): 1385-90.
- Bednarek, D., A. Szuster-Ciesielska, et al. (1999). "The effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the cellular immunity of calves with experimentally-induced local lung inflammation." *Vet Immunol Immunopathol* **71**(1): 1-15.
- Blood, D. C., O. M. Radostitis, et al. (1986). *Medicina Veterinaria*. México, Interamericana.
- Bryson, D. G., B. M. Adair, et al. (1999). "Studies on the efficacy of intranasal vaccination for the prevention of experimentally induced parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves." *Vet Rec* **145**(2): 33-9.
- Caswell, J. L., D. M. Middleton, et al. (1998). "Expression of the neutrophil chemoattractant interleukin-8 in the lesions of bovine pneumonic pasteurellosis." *Vet Pathol* **35**(2): 124-31.
- Caverly, J. M., G. Diamond, et al. (2003). "Coordinated expression of tracheal antimicrobial peptide and inflammatory-response elements in the lungs of neonatal calves with acute bacterial pneumonia." *Infect Immun* **71**(5): 2950-5.
- Clarke, C. R., A. W. Confer, et al. (1998). "In vivo effect of *Pasteurella haemolytica* infection on bovine neutrophil morphology." *Am J Vet Res* **59**(5): 588-92.
- Clearance, M. F. (1991). *Manual de Merck de Veterinaria*. Barcelona España. Oceano / Centrum.
- Corbeil, L. B., R. P. Gogolewski, et al. (1997). "Bovine IgG2a antibodies to *Haemophilus somnus* and allotype expression." *Can J Vet Res* **61**(3): 207-13.
- Ellis, J. A., K. H. West, et al. (1998). "Lesions and distribution of viral antigen following an experimental infection of young seronegative calves with virulent bovine virus diarrhea virus-type II." *Can J Vet Res* **62**(3): 161-9.

- Fabbi, M., M. C. Pastoris, et al. (1998). "Epidemiological and environmental investigations of Legionella pneumophila infection in cattle and case report of fatal pneumonia in a calf." J Clin Microbiol **36**(7): 1942-7.
- Fajt, V. R., M. D. Apley, et al. (2003). "The effects of danofloxacin and tilmicosin on neutrophil function and lung consolidation in beef heifer calves with induced Pasteurella (Mannheimia) haemolytica pneumonia." J Vet Pharmacol Ther **26**(3): 173-9.
- Fales-Williams, A. J., K. A. Brogden, et al. (2002). "Cellular distribution of anionic antimicrobial peptide in normal lung and during acute pulmonary inflammation." Vet Pathol **39**(6): 706-11.
- Farrow, C. S. (1999). "Bovine pneumonia. Its radiographic appearance." Vet Clin North Am Food Anim Pract **15**(2): 301-58, vi-vii.
- Fodor, L., L. Reeve-Johnson, et al. (2000). "Efficacy evaluations of the use of oral tilmicosin in pneumonic calves." Vet J **159**(2): 194-200.
- Hamers, C., B. Couvreur, et al. (2000). "Differences in experimental virulence of bovine viral diarrhoea viral strains isolated from haemorrhagic syndromes." Vet J **160**(3): 250-8.
- Hirose, K., H. Kobayashi, et al. (2003). "Isolation of Mycoplasmas from nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates." J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health **50**(7): 347-51.
- Jones, G. F., D. A. Feeney, et al. (1998). "Comparison of radiographic and necropsy findings of lung lesions in calves after challenge exposure with Pasteurella multocida." Am J Vet Res **59**(9): 1108-12.
- Katoh, N. y H. Nakagawa (1999). "Detection of haptoglobin in the high-density lipoprotein and the very high-density lipoprotein fractions from sera of calves with experimental pneumonia and cows with naturally occurring fatty liver." J Vet Med Sci **61**(2): 119-24.
- Larsen, L. E. (2000). "Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review." Acta Vet Scand **41**(1): 1-24.
- Larsen, L. E., C. Tegtmeyer, et al. (2001). "Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) pneumonia in beef calf herds despite vaccination." Acta Vet Scand **42**(1): 113-21.
- Lesson, S. T. P., A. A. (1988). Atlas de Histologia. México, McGraw-Hill Interamericana.
- McClenahan, D. J., J. J. Fagliari, et al. (1999). "Evaluation of structural and functional alterations of circulating neutrophils in calves with experimentally induced pneumonic pasteurellosis." Am J Vet Res **60**(10): 1307-11.
- McClintic, J. R. (1989). Fisiologia del cuerpo humano. México, Limusa.
- McNair, J., C. Elliott, et al. (1998). "Bovine serum transferrin concentration during acute infection with Haemophilus somnus." Vet J **155**(3): 251-5.
- Mosier, D. A., R. J. Panciera, et al. (1998). "Comparison of serologic and protective responses induced by two Pasteurella vaccines." Can J Vet Res **62**(3): 178-82.
- Nagahata, H., A. Masuyama, et al. (1997). "Leukocyte emigration in normal calves and calves with leukocyte adhesion deficiency." J Vet Med Sci **59**(12): 1143-7.
- Nakagawa, H. y N. Katoh (1999). "Reduced serum lecithin:cholesterol acyltransferase activity and cholesteryl ester concentration in calves experimentally inoculated with Pasteurella haemolytica and bovine herpes virus-1." J Vet Med Sci **61**(10): 1101-6.

- Narita, M., K. Kimura, et al. (2000a). "Immunohistochemical characterization of calf pneumonia produced by the combined endobronchial administration of bovine herpesvirus 1 and *Pasteurella haemolytica*." J Comp Pathol **123**(2-3): 126-34.
- Narita, M., K. Kimura, et al. (2000b). "Pneumonia induced by Endobronchial inoculation of calves with bovine herpesvirus 1." J Comp Pathol **122**(2-3): 185-92.
- Narita, M., M. Yamada, et al. (2002). "Immunohistopathology of calf pneumonia induced by endobronchial inoculation with bovine adenovirus 3." Vet Pathol **39**(5): 565-71.
- Narita, M., M. Yamada, et al. (2003). "Bovine adenovirus type 3 pneumonia in dexamethasone-treated calves." Vet Pathol **40**(2): 128-35.
- Nicholas, R. A., R. D. Ayling, et al. (2002). "An experimental vaccine for calf pneumonia caused by *Mycoplasma bovis*: clinical, cultural, serological and pathological findings." Vaccine **20**(29-30): 3569-75.
- Nusshag, W. (1967). Compendio de anatomia y fisiologia de los animales domesticos. Zaragoza España, Acribia.
- Pandher, K., G. L. Murphy, et al. (1999). "Identification of immunogenic, surface-exposed outer membrane proteins of *Pasteurella haemolytica* serotype 1." Vet Microbiol **65**(3): 215-26.
- Poumarat, F., D. Le Grand, et al. (2001). "Efficacy of spectinomycin against *Mycoplasma bovis* induced pneumonia in conventionally reared calves." Vet Microbiol **80**(1): 23-35.
- Quiroz, R. H. (2003). Parasitologia y enfermedades parasitarias de los animales domesticos. Limusa.
- Rabeling, B., J. Rehage, et al. (1998). "Ultrasonographic findings in calves with respiratory disease." Vet Rec **143**(17): 468-71.
- Radi, Z. A., K. A. Brogden, et al. (2002). "A selectin inhibitor decreases neutrophil infiltration during acute Mannheimia haemolytica pneumonia." Vet Pathol **39**(6): 697-705.
- Radi, Z. A., J. M. Caverly, et al. (2001). "Effects of the synthetic selectin inhibitor TBC1269 on tissue damage during acute Mannheimia haemolytica-induced pneumonia in neonatal calves." Am J Vet Res **62**(1): 17-22.
- Radi, Z. A., K. B. Register, et al. (1999). "In situ expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mRNA in calves with acute *Pasteurella haemolytica* pneumonia." Vet Pathol **36**(5): 437-44.
- Rusvai, M. y L. Fodor (1998). "Occurrence of some viruses and bacteria involved in respiratory diseases of ruminants in Hungary." Acta Vet Hung **46**(4): 405-14.
- Sisson, S. G., J. D. Getty, R. (1996). Anatomia de los Animales Domesticos. México, Salvat.
- Stipkovits, L., P. Ripley, et al. (2000). "Clinical study of the disease of calves associated with *Mycoplasma bovis* infection." Acta Vet Hung **48**(4): 387-95.
- Straus, D. C., C. W. Purdy, et al. (1998). "In vivo production of neuraminidase by *Pasteurella haemolytica* in market stressed cattle after natural infection." Curr Microbiol **37**(4): 240-4.
- Tegtmeier, C. and J. Arnbjerg (2000). "Evaluation of radiology as a tool to diagnose pulmonic lesions in calves, for example prior to experimental infection studies." J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health **47**(3): 229-34.
- Trigo, T. F. (1998). Patologia Sistemica veterinaria. México, McGraw-Hill Interamericana.

- Uttenthal, A., L. E. Larsen, et al. (2000). "Antibody dynamics in BRSV-infected Danish dairy herds as determined by isotype-specific immunoglobulins." Vet Microbiol **76**(4): 329-41.
- Van de Weerd, M. L., J. Coghe, et al. (1999). "Ketoprofen and phenylbutazone attenuation of PAF-induced lung inflammation in calves." Vet J **157**(1): 39-49.
- Wattiaux, M. (1999). Crianza de terneras y novillas. Wisconsin, Universidad de Wisconsin, Instituto Babcock: 473.
- Yamada, M., M. Narita, et al. (2003). "Apoptosis in calf pneumonia induced by endobronchial inoculation with bovine adenovirus type 3 (BAV-3)." J Comp Pathol **128**(2-3): 140-5.
- Yamamoto, M. and N. Katoh (2000). "Decreased apolipoprotein C-III concentration in the high-density lipoprotein fraction from calves inoculated with *Pasteurella haemolytica* and bovine herpes virus-1." J Vet Med Sci **62**(1): 49-52.
- Yamamoto, M., N. Katoh, et al. (1998). "The presence of two low molecular mass proteins immunologically related to 14 kilodalton serum amyloid A in the lipoprotein fraction and their decreased serum concentrations in calves with experimentally induced pneumonia." J Vet Med Sci **60**(2): 181-7.