

EL COMPLEJO RESPIRATORIO INFECCIOSO DE LOS BOVINOS Y OVINOS

FRANCISCO J. TRIGO

*Departamento de Patología
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México
C. Universitaria, México, 04510, D. F.*

I. Introducción.....	2	5
II. Factores ambientales.....		
III. Agentes infecciosos involucrados		
1. Virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina.....	6	
2. Virus de la parainfluenza 3.....	7	
3. Virus respiratorio sincitial	8	
4. Adenovirus	9	
5. Otros virus.....	9	
6. Mycoplasmas y Chlamydias.....	10	
7. <i>Pasteurella haemolytica</i>	11	
8. <i>Pasteurella multocida</i>	12	
9. <i>Haemophilus somnus</i>	18	
IV. Patogénesis de la infección.....	14	
1. Interacción entre el virus y el hospedador	15	
2. Interacción entre la bacteria y el hospedador	18	
V. Aspectos clínicos y patológicos.....	19	
1. Manifestaciones clínicas	19	
2. Patología macroscópica y microscópica	20	
VI. Respuesta inmunológica.....	22	
1. Inmunidad humoral	23	
2. Inmunidad celular.....	24	
VII. Inmunoprofilaxis.....	25	

1. Virus de la Rinotraqueítis infecciosa bovina	25
2. Virus de Parainfluenza 3	27
3. <i>Pasteurella</i> spp., <i>H. sommus</i>	28
VIII. Conclusiones.....	29
Referencias.....	30

I. Introducción

Existe poca duda en la actualidad de que las neumonías representan una de las causas más importantes de pérdidas económicas en las explotaciones de bovinos y ovinos (1, 2); y aunque las etiologías de las neumonías pueden ser muy variadas, se ha reconocido que el problema de mayor significancia lo constituye la llamada "fiebre de embarque" (3). Este término se ha utilizado desde hace varias décadas para denominar a un proceso neumónico agudo de los bovinos, que se observa cuando estos animales son sometidos a un proceso de estrés, como lo representa el transporte del centro de producción al de consumo. Como de estos casos de neumonía fibrinosa aguda se recupera comúnmente *Pasteurella haemolytica* o *Pasteurella multocida*, se asignó también el nombre de "pasteurellosis pulmonar" para describir este tipo común de neumonía de los bovinos. Sin embargo, los fracasos que se presentaron al intentar cubrir los postulados de Koch ya fueren con *P. haemolytica* o con *P. multocida* en suficiente cantidad para infectar animales susceptibles, indicaron que para que se desarrollara esta enfermedad se requería de la presencia de otros factores, además de las bacterias citadas. Es por esto, que el término de "complejo respiratorio infeccioso" ha sido utilizado con mayor frecuencia en los últimos años; y aunque tiene el defecto de ser demasiado general, implica la naturaleza multifactorial de esta enfermedad (1, 4, 5).

Es pertinente señalar que el término de "septicemia hemorrágica", ampliamente utilizado en nuestro medio, no debe de ser empleado bajo ninguna circunstancia en relación a enfermedades respiratorias de los bovinos. La septicemia "hemorrágica de los bovinos y búfalos es una enfermedad

aguda, observada en África y Asia, producida por los tipos B y E de *P. multocida*, los cuales no se han encontrado en bovinos del continente americano (4, 6). En los ovinos se utiliza el término de "pasteurellosis septicémica", el cual describe específicamente a un cuadro clínico agudo de septicemia producido por los serotipos T3, T4 y T10 de *p. haemolytica*; y diagnosticado comúnmente como causa de muerte en corderos de los Estados Unidos y Gran Bretaña (7).

Por otro lado, el término de "neumonía enzoótica" ha sido también utilizado vagamente por varios autores, implicando un problema respiratorio infeccioso. Este término, conocido en la literatura inglesa como "cuffing pneumonia", debe emplearse únicamente para implicar infecciones por *Mycoplasma* spp., ya sea en cerdos, ovinos o bovinos (8, 9).

En lo referente a la relevancia económica de las infecciones respiratorias, existe poca información disponible. Sinha y Abinanti (10) citan datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos en 1950, que implican pérdidas anuales de 25 millones de dólares, debido a infecciones respiratorias en bovinos. McKercher (11), indica que 1972 fue un año con pocas pérdidas económicas en los Estados Unidos; y no obstante, 350 000 bovinos murieron de fiebre de embarque a un costo de 76 millones de dólares, y si a esto se le añaden los costos de tratamientos, disminución de la producción, etc., se obtiene un total de 300 millones de dólares. En la provincia de Alberta en Canadá, Church y Radostits (12), encontraron que más de la mitad de las enfermedades y muertes de los bovinos de engorda se debieron a infecciones respiratorias, estimando pérdidas de 9.6 millones de dólares al año en Alberta.

Es necesario hacer notar que aunque la mortalidad por neumonía es el concepto que más impresiona al productor, las pérdidas económicas en los animales afectados crónicamente son mucho más importantes, debido a gastos adicionales de tratamientos, pérdida de peso, conversión alimenticia ineficiente, labor extra, decomisos en rastro y menor producción de carne (13, 14). En México, no se cuenta con estudios en los que se haya evaluado la repercusión económica de las neumonías en la industria bovina y ovina, respectivamente.

El análisis de los resultados existentes sobre la preva

4 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

lencia de neumonías en rumiantes es difícil de efectuarse debido lo heterogéneo de la información presentada. A nivel internacional, en los Estados Unidos se encontró que en ganado de carne, el 64 % de 1988 animales mostraron evidencia de neumonía. De los casos de neumonía, el 75% correspondieron a fiebre de embarque o pasteurelosis pulmonar (15). En dos estudios realizados en ganado de carne de Ontario, Canadá, se observó que en 168 y 167 animales muertos en el engordadero, el 41 y 45% respectivamente, presentaron lesiones de neumonía fibrinosa (16, 17); la cual es sugestiva de pasteurelosis pulmonar. Otro estudio realizado en Canadá indicó que el 71 % de las muertes ocurridas en el engordadero se debieron a enfermedad respiratoria, y que de éstas el 73 % correspondieron a pasteurelosis pulmonar (18).

En México, los estudios realizados han revelado en estudios de rastro, cifras del 8.7% para becerros Holstein (19). En explotaciones de bovinos lecheros se ha encontrado que en animales de desecho, la presencia de neumonías ha fluctuado del 13 al 31 %, entre 1976 y 1983 (20). Es necesario puntualizar que en animales de desecho, la patología pulmonar fue variada, incluyendo neumonías exudativas, abscesos, trombosis de la vena cava posterior y neumonías por aspiración.

Respecto a los ovinos, un detallado estudio reciente indicó que a nivel nacional e internacional, la prevalencia de neumonías varía entre el 10 y el 40% (21). Para esta especie animal, la información existente es también muy heterogénea, ya que se presentan datos obtenidos en centros de diagnóstico, estaciones experimentales y en rastros. Sin embargo, en todos estos informes, las neumonías ocupan siempre uno de los primeros lugares como causa de mortalidad.

El desarrollo de las enfermedades respiratorias infecciosas en los bovinos y ovinos es precedido por la acción de numerosos factores que actúan sobre el hospedador. Algunos de estos factores pueden actuar solos o predisponer al animal a procesos neumónicos; mientras que otros únicamente causan su efecto nocivo cuando se presentan en concierto con uno o más agentes. Los mecanismos mediante los cuales estos factores interactúan no se encuentran totalmente entendidos, aunque mucho se ha avanzado, sobre todo en el conocimiento

de los sinergismos virus-bacteria. El resultado final de estas interacciones entre los diversos factores es promover la colonización del pulmón por microorganismos patógenos, la mayoría de los cuales se encuentran normalmente presentes en la nasofaringe del hospedador. De esta manera, el animal desarrolla una neumonía clínica, la cual es la responsable de la mortalidad (1, 5).

II. Factores ambientales

Para que un animal presente neumonía no se requiere únicamente que entre en contacto con los agentes infecciosos específicos, sino que se necesita de la presencia de ciertas condiciones ambientales que faciliten el desarrollo de la lesión pulmonar. Estas condiciones incluyen: hacinamiento o mezcla de animales de diferentes edades y niveles inmunológicos en las explotaciones, calor o frío excesivo, elevada humedad relativa, transportes prolongados, instalaciones con ventilación deficiente, presencia de concentraciones elevadas de polutantes en el aire, cambios bruscos de alimentación, etc. (22).

Las condiciones antes mencionadas, se dice constituyen factores de "estrés" para el animal en cuestión. El término estrés es una reacción neuroendocrinológica vagamente definida, que incluye la elevación de los niveles de esteroides endógenos del animal doméstico. Ahora bien, si el estrés se mantiene por un periodo prolongado, la hipersecreción de corticoesteroides comprometerá la respuesta del hospedador a los agentes infecciosos. Esto ocurre debido a una inhibición en la liberación de factores quimiotácticos por parte de los macrófagos alveolares, complementado con un bloqueo en la unión de factores quimiotácticos a los granulocitos e inhibiendo la capacidad de migración del macrófago alveolar al encontrar factores quimiotácticos (1, 4).

III. Agentes infecciosos involucrados

El desarrollo de brotes de neumonía aguda en los bovinos y ovinos se debe a la interacción de los factores ambientales

6 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

antes mencionados, aunados a la presencia de un variado grupo de agentes infecciosos, En forma general la nasofaringe de los bovinos y ovinos alberga un número considerable de microorganismos potencialmente patógenos (Cuadro 1), Estos agentes varían cualitativamente al comparar diferentes hatos,

CUADRO 1

PRINCIPALES MICROORGANISMOS ASOCIADOS CON NEUMONÍAS DE BOVINOS Y OVINOS (23, 24, 25, 26)

<i>Virus</i>	<i>Bacterias</i>	<i>Mycoplasmas</i>
Rinotraqueítis infecciosa bovina	<i>Pasteurella haemolytica</i>	<i>M. bovis</i>
Parainfluenza-3	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>M. dispar</i> *
Respiratorio sincitial	<i>Haemophilus somnus</i>	<i>M. mycoides sub. mycoides</i> *+
Adenovirus		<i>M. ovipneumoniae</i>

* sólo en bovinos

+ pleuroneumonía contagiosa de los bovinos

1. *Virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina* (virus IBR)

El virus herpes de la rinotraqueítis infecciosa bovina produce una infección aguda, contagiosa y febril de los bovinos, caracterizada por una inflamación intensa del aparato respiratorio superior y tráquea, acompañada de disnea, depresión, descarga nasal serosa y pérdida de condición (27), Sin embargo, se sabe en la actualidad que este virus puede producir además de la infección respiratoria, cuadros: reproductivo, nervioso, digestivo y abortivo (27, 28),

En esta revisión no se comentarán aspectos de virología, ya que han sido revisados ampliamente por otros autores (24, 28,29),

Existe el consenso general de que este virus produce en los bovinos una rinotraqueítis necrótica ya sea en infección natural o experimental; sin embargo, hay discrepancia sobre si produce lesiones pulmonares por sí solo (3), Observaciones

de casos espontáneos y experimentales, indican que las lesiones pulmonares son casi siempre debidas a infecciones bacterianas secundarias, donde *Pasteurella* spp. juega el papel principal. El virus de IBR es capaz de infectar las células epiteliales de la tráquea del bovino y de destruir la actividad del aparato mucociliar (30). Además, este virus infecta a los macrófagos alveolares del bovino, reduciendo su capacidad de fagocitosis y su habilidad de participar en citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (31). También se ha observado que el virus de IBR disminuye en el bovino la capacidad quimiotáctica de los neutrófilos e inhibe la capacidad de los macrófagos alveolares para producir factores quimiotácticos para neutrófilos (32). Por lo tanto, esta capacidad que tiene el virus de IBR para dañar los mecanismos de defensa del pulmón, facilita la invasión bacteriana secundaria.

En México, la infección del virus de IBR se encuentra ampliamente difundida. En un estudio reciente, se encontraron rangos seropositivos del 19 al 84% en bovinos productores de leche y del 20 al 70% en ganado de carne (33).

2. Virus de la parainfluenza 3 (virus PI3)

Este paramixovirus es capaz de infectar el aparato respiratorio tanto de bovinos como de ovinos. Los virus de PI3 aislados de bovinos y ovinos no son idénticos, aunque muestran antigenicidad cruzada (30). Se considera que este virus participa en forma importante en el complejo respiratorio de los bovinos y ovinos, facilitando el establecimiento de *Pasteurella* spp. (34, 35, 36).

La infección por PI3 sola, produce fiebre, descarga nasal serosa, disnea y tos; y de no existir infecciones bacterianas secundarias, el animal vuelve a la normalidad en 2 o 3 días (24, 37). Se sabe que este virus infecta a las células del aparato respiratorio, así como a células obtenidas por lavado bronquial; y que los macrófagos infectados tienen una capacidad citotóxica reducida *in vitro* para destruir células infectadas en cultivo de tejidos (38, 39). Además, macrófagos alveolares de bovino infectados *in vitro* con el virus de PI3,

8 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

muestran una menor capacidad de fagocitosis y de fusión fagosoma-lisosoma en comparación a macrófagos alveolares normales (40). Por otro lado, los estudios *in vivo* han demostrado que el virus de PI3 interfiere la remoción bacteriana pulmonar en bovinos y ovinos, lo cual facilita el desarrollo de neumonías (34, 36).

La evidencia serológica indica que la infección por este virus se encuentra ampliamente difundida en los bovinos de México, con niveles del 86% de seropositivos en los animales muestreados (41); sin embargo, se desconoce su importancia en los ovinos. En estudios histológicos de pulmones neumónicos de ovinos, es posible distinguir en ocasiones, cuerpos de inclusión eosinofílicos intracitoplásmicos en el epitelio bronquial, los cuales son sugestivos de la infección por este virus.*

3. *Virus respiratorio sincitial* (virus RS)

Este virus también pertenece al grupo de los paramixovirus, y su importancia en los problemas respiratorios de los bovinos y ovinos ha sido descubierta en los últimos años. Existen estudios recapitulativos sobre este virus que proporcionan información sobre aspectos virológicos, históricos, etc. (26).

Los virus respiratorios sincitiales del humano, bovino, ovino y caprino, no son idénticos, aunque se encuentran antigénicamente relacionados (26). Este virus también produce, al igual que el virus PI3, una infección discreta del aparato respiratorio de los bovinos y ovinos, consistente en fiebre, rinorrea serosa, conjuntivitis y una bronquiolitis y alveolitis (42). Los estudios experimentales indican que este virus facilita el establecimiento de *P. haemolytica* en el pulmón, tanto en bovinos como en ovinos (43, 44, 45).

Este virus no ha sido aislado en México, aunque un estudio serológico preliminar indico la existencia de anticuerpos contra el virus RS bovino (46).

4. *Adenovirus*

Estos virus han sido aislados frecuentemente de secreciones nasales y heces de bovinos y ovinos clínicamente sanos, así como de animales enfermos. Desafortunadamente, su patogenicidad no ha podido ser comprobada en todos los casos al realizar infecciones experimentales (47); por lo cual, se considera que tienen poca importancia real dentro del complejo respiratorio de los bovinos y ovinos, aunque ocasionalmente pueden causar brotes de neumonía (25). Una cepa de adenovirus ovino perteneciente al grupo 5, produjo una severa neumonía en corderos al ser inoculada intratraquealmente (48). Por otro lado, en 1984 se describió en México por primera vez, un brote agudo de neumonía en ovinos causado por adenovirus (25). No existe en México información concerniente a la presencia de adenovirus en bovinos, ya sea en problemas digestivos o respiratorios.

A nivel internacional, solo existe un estudio en el que se evaluó la infección de adenovirus y *p. haemolytica* en corderos privados de calostro. Se observó que los animales que recibieron ambos agentes desarrollaron las lesiones más severas (49).

5. *Otros virus*

Dentro de este grupo se pueden incluir a virus como: rinovirus, reovirus y al virus de la diarrea viral bovina. Los 2 primeros virus, producen cuadros "respiratorios discretos en bovinos (24). Se considera que no participan en forma significativa en el complejo respiratorio de los bovinos y que sólo son agentes casualmente presentes.

Con respecto al virus de la diarrea viral bovina, existe una seria controversia sobre si participa o no como un agente importante en las neumonías de los bovinos, debido principalmente a falta de evidencia experimental (50, 51). Por un lado se sabe que este togavirus produce un cuadro patológico con lesiones predominantes en el aparato digestivo, y que algunos de estos bovinos presentan problemas neumónicos (24). Además, existe evidencia experimental indicando

10 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

que este virus impide la respuesta inmune tanto humoral como celular del bovino, por lo cual es factible pensar que facilitaría el establecimiento de una infección bacteriana secundaria (51).

López *et al.* (50) demostraron que el virus de la diarrea viral bovina no afectó la remoción pulmonar de *P. haemolytica* en becerros inoculados con aerosoles del virus y bacteria. Sin embargo, en un estudio reciente donde se inocularon becerros por vía endobronquial con el virus de la diarrea viral bovina, seguido días después, por la inoculación de *P. haemolytica*, se demostró la presencia de una severa neumonía fibrinosa, en comparación a los animales testigo (51). Es importante señalar que el virus utilizado en este trabajo producía efecto citopático en cultivo de tejidos, mientras que en otros estudios se han utilizado cepas no citopatogénicas.

Se estima conveniente esperar a que se genere más evidencia experimental al respecto, antes de concluir categóricamente que el virus de la diarrea viral bovina es un virus importante en el complejo respiratorio infeccioso de los bovinos.

6. *Mycoplasmas* y *Chlamydias*

Existen algunos mycoplasmas, como *M. hyopneumoniae* y *M. mycoides* subesp. *mycoides*, los cuales producen respectivamente enfermedades respiratorias bien definidas de los cerdos y los bovinos (9, 24). Sin embargo, con otros mycoplasmas de los bovinos y los ovinos existe controversia sobre su posible patogenicidad en el pulmón (50); ya que el simple aislamiento del agente no indica la participación activa del mismo en el proceso neumónico. Los trabajos recientes demuestran que los becerros infectados experimentalmente con *Mycoplasma bovis* no sufrieron deterioro alguno en su capacidad para remover *P. haemolytica* del pulmón, al compararlos con los animales testigo (50). Mientras que en otro trabajo se sugiere que *M. bovis* y *P. haemolytica* muestran un efecto sinérgico en el desarrollo de neumonías en becerros, debido a que los animales que recibieron a ambos agentes, mostraron las lesiones neumónicas más severas (52).

En corderos convencionales y libres de patógenos específicos, se evaluó la patogenicidad de diferentes cepas de *M. ovipneumoniae* solo, o en combinación con *P. haemolytica*; concluyendo que aquellos corderos que recibieron a ambos agentes, presentaron una mayor frecuencia y severidad de neumonía (53). Por lo anteriormente expuesto, es también conveniente esperar a que se genere más evidencia experimental que demuestre la relevancia de los mycoplasmas en el complejo respiratorio de los bovinos y ovinos.

En México, se han aislado tanto *M. ovipneumoniae* como *M. arginini* de pulmones neumónicos de ovino y caprino (23); sin embargo, su patogenicidad no ha sido evaluada en estudios experimentales.

Con respecto a las *Chlamydias*, éstas parecían ser un patógeno importante en las neumonías de los ovinos en el Estado de California, E.U.A. (54). Los estudios experimentales demostraron que *Chlamydia* spp. inoculada experimentalmente en ovinos era capaz de inducir lesiones neumónicas significativas (55). Sin embargo, en los últimos 20 años se ha investigado muy poco al respecto, dando la impresión de que dicho agente no es actualmente de importancia en las neumonías, de los ovinos. En México, se aisló en 1977 *Chlamydia* spp. a partir de pulmones neumónicos de ovino procedentes de rastro (56); aunque su importancia real como agente productor de neumonías en nuestro medio, permanece desconocida.

7. *Pasteurella haemolytica*

Esta bacteria, al igual que *P. multocida*, se encuentran con relativa frecuencia como componentes de la flora nasofaríngea de bovinos y ovinos (57). Existe el consenso general en la actualidad de que *p. haemolytica* es la bacteria más importante dentro del complejo respiratorio de los bovinos y ovinos, causando la llamada "pasteurelisis pulmonar" (2. 58). En México, los estudios realizados en pulmones neumónicos de bovinos, indican también que esta bacteria se encuentra comúnmente involucrada en neumonías de becerros, vacas adultas y corderos (21, 59, 60) ..

De esta bacteria existen dos biotipos, el A y el T, dependiendo de si fermentan a la arabinosa o a la trehalosa, respectivamente. Dicha división no es simplemente una curiosidad bioquímica, sino que tiene relación con el comportamiento biológico de esta bacteria (2). Dentro de los biotipos A y T, existen además 12 serotipos reconocidos internacionalmente, así como serotipos no tipificables (61). De esta forma, los serotipos T3, T4 y T10 se encuentran comúnmente involucrados con la pasteurelisis septicémica de los ovinos (2). Dichos serotipos no han sido aislados en México, aunque es probable que se encuentren presentes. Los serotipos AI, A2, A5, A6, A7, A8, A9, A11 y A12, se relacionan con neumonías de ovinos, aunque la distribución y frecuencia de estos serotipos varía de acuerdo a la región geográfica bajo estudio. En un trabajo realizado en los Estados Unidos, muestreando la cavidad nasal de ovinos, el serotipo A2 fue el más común, aunque los serotipos AI, A7, A8, A9 y serotipos no tipificables se recuperaron también con relativa frecuencia (61). Por otro lado, una investigación realizada en Gran Bretaña con cepas de *P. haemolytica* aisladas de pulmones neumónicos de ovinos, indicó también que el serotipo A2 fue el más común (62). Por lo que respecta a México, los estudios recientes realizados por Colín *et al.* (63) revelaron que los serotipos A2, AI, A5 y A11 fueron los más comúnmente aislados. No se recuperaron biotipos T, ya que (únicamente se trabajó con pulmones neumónicos).

En lo referente a bovinos, los estudios realizados en Canadá y en los Estados Unidos coinciden en que el serotipo AI es el más frecuentemente aislado de pulmones neumónicos y de cavidad nasal, seguido del serotipo A2 y serotipos no tipificables (57, 64). Otras observaciones similares han sido descritas en México, con pulmones neumónicos de bovinos (65).

8. *Pasteurella multocida*

No obstante que *P. multocida* se aísla con menos frecuencia que *P. haemolytica* a partir de casos de neumonía de bovinos y ovinos, su participación dentro del complejo respiratorio

de los rumiantes es importante. En nuestro país se le aísla con relativa frecuencia de pulmones neumónicos de bovinos y ovinos (19, 21, 60). De esta bacteria se conocen internacionalmente los tipos A, B, D y E, de acuerdo a la clasificación de Carter (4). Los tipos B y E producen la septicemia hemorrágica de los bovinos y búfalos de agua, localizados en África, Asia y algunos países europeos; mientras que los tipos A y D se relacionan con pasteurelisis pulmonar, tal como se observa, en el continente americano (4, 6). Por lo cual, el utilizar el término "septicemia hemorrágica" para describir infecciones de los bovinos en México; o bien, para vender productos biológicos para prevenir una enfermedad no existente, es incorrecto. Dichas observaciones fueron señaladas por López (6) desde 1977, sin que a la fecha hayan causado repercusión alguna.

Estudios recientes realizados en México indican que de 25 cepas de *P. multocida* aisladas de pulmones neumónicos de bovinos, el 100% fueron del serotipo A (65). Sin embargo, es pertinente ampliar dichos estudios con un mayor número de cepas.

9. *Haemophilus somnus*

Esta bacteria fue descubierta por primera vez en Colorado, E.U.A. en 1956, como agente causal de meningoencefalitis tromboembólica en bovinos (66). En la actualidad se sabe que produce además infecciones de diversos aparatos y sistemas, entre los que se incluyen el nervioso, respiratorio, reproductor, digestivo, músculo-esquelético y renal (67).

Comúnmente, los primeros signos de la infección por *H. somnus* son respiratorios, aunque en ocasiones el problema principia como septicemia o como un cuadro nervioso. Los signos respiratorios incluyen: disnea, descarga nasal serosa, depresión y fiebre. La lesión pulmonar principal es una pleuroneumonía fibrinosa, similar a la producida por *P. haemolytica*.

H. somnus encuentra ampliamente difundido en el ganado bovino de los Estados Unidos, Canadá y en varios países europeos (68). En México, se había descrito la presencia

14 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

de anticuerpos fijadores del complemento contra *H. somnus* en el 25% de los bovinos muestreados (41), y en el informe del primer aislamiento fue en 1985, a partir del prepucio de un bovino. Posteriormente se le aisló de pulmones neumónicos de bovinos (69). Es importante aclarar que el hecho de que el aislamiento de esta bacteria no haya sido descrito con anterioridad en nuestro país, se debe tal vez al difícil crecimiento del microorganismo en el laboratorio, ya que requiere de varios factores para su crecimiento (68). Sin embargo, es de suponerse que si se preparan en lo futuro los medios adecuados para su aislamiento, emergerá la significancia real de esta bacteria en el ganado bovino de México.

IV. Patogénesis de la infección

La idea de que podía existir un sinergismo entre infecciones virales y bacterianas, surgió desde el siglo pasado, basado en observaciones clínicas de las pandemias de influenza que afectaron a la población humana. Posteriormente, con el aislamiento del virus de la influenza A en 1933, se dio el reconocimiento general a las interacciones virus-bacteria en el pulmón (70). Dicho efecto de sinergismo es aún prevalente en la actualidad, observándose que hasta el 40% de casos de infección viral respiratoria, se complican con una neumonía bacteriana (70, 71, 72). La mortalidad que se registraba en la población humana a consecuencia de estas interacciones virus-bacteria en el pulmón, estimuló la investigación en modelos experimentales, para entender la patogénesis de dichos sinergismos. La mayoría de la información existente al presente se ha obtenido a partir de animales de laboratorio, utilizando principalmente los virus de la influenza o el virus *Sendai* (parainfluenza 1), en combinación con *Streptococcus* SPP. o *Haemophilus influenzae* (73).

En medicina veterinaria se sospecho también que enfermedades como la "fiebre de embarque" podían deberse a este tipo de interacciones entre virus de IBR o P13 y *P. haemolytica* o *P. multocida*. Para el lector que requiera una revisión minuciosa de las interacciones virus-bacteria en animales de laboratorio, así como en bovinos y otras especies, se recomienda el trabajo de Yates (3).

1. Interacción entre el virus y el hospedador

Estudios *in vivo* en donde se han cuantificado las defensas antibacterianas pulmonares durante una neumonía viral han demostrado que durante la fase aguda de la infección, los mecanismos bactericidas del pulmón se encuentran esencialmente normales (74). Aproximadamente una semana después de la infección viral, la actividad pulmonar antibacteriana es súbitamente bloqueada, hasta el punto en que las bacterias pueden proliferar en el pulmón. Después, en el día 9 de postinfección viral, las defensas antibacterianas del pulmón vuelven a recuperarse paulatinamente, para quedar reestablecidas en el día 12 (73). Correlacionando los eventos previamente descritos con la patogénesis de la infección viral, resulta obvio que el periodo de máxima supresión antibacteriana del pulmón no corresponde con el periodo de máxima proliferación del virus en el árbol respiratorio, sino con el periodo de decremento de títulos virales y del desarrollo de lesiones pulmonares. Estas observaciones hicieron concluir inicialmente a algunos investigadores que las lesiones pulmonares en si facilitaban la invasión bacteriana, basado en la destrucción del epitelio ciliado bronquial que impedía la acción del aparato mucociliar; y además, que el exudado alveolar constituía un medio nutritivo excelente para la proliferación bacteriana. Sin embargo, los estudios recientes han indicado que estas alteraciones son sólo factores contribuyentes a la proliferación bacteriana (78).

Con el reconocimiento de que el macrófago alveolar constituye el mecanismo central de defensa del pulmón contra infecciones bacterianas, se han investigado exhaustivamente los mecanismos mediante los cuales las infecciones virales afectan a esta célula. A la fecha, todos los parámetros de funcionamiento del macrófago alveolar que han sido investigados están afectados debido a la infección viral, incluyendo: disminución de la respuesta quimiotáctica, disminución en la capacidad de adherencia de partículas y su ingestión, fusión fagosoma-lisosoma menos eficiente al igual que la muerte y degradación de bacterias ingeridas; y por último, niveles disminuidos de enzimas lisosomales (70).

Además del daño que sufre el macrófago alveolar durante

16 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

la infección viral, los neumocitos del tipo II también son afectados, con lo cual disminuye la producción del surfactante, el cual es necesario para evitar el colapso alveolar, además de que contribuye a la fagocitosis (75, 76). Es pertinente señalar que los grados de severidad con que se afectan las funciones celulares descritas, son siempre dependientes de la virulencia de la cepa viral infectante y de la dosis recibida (77).

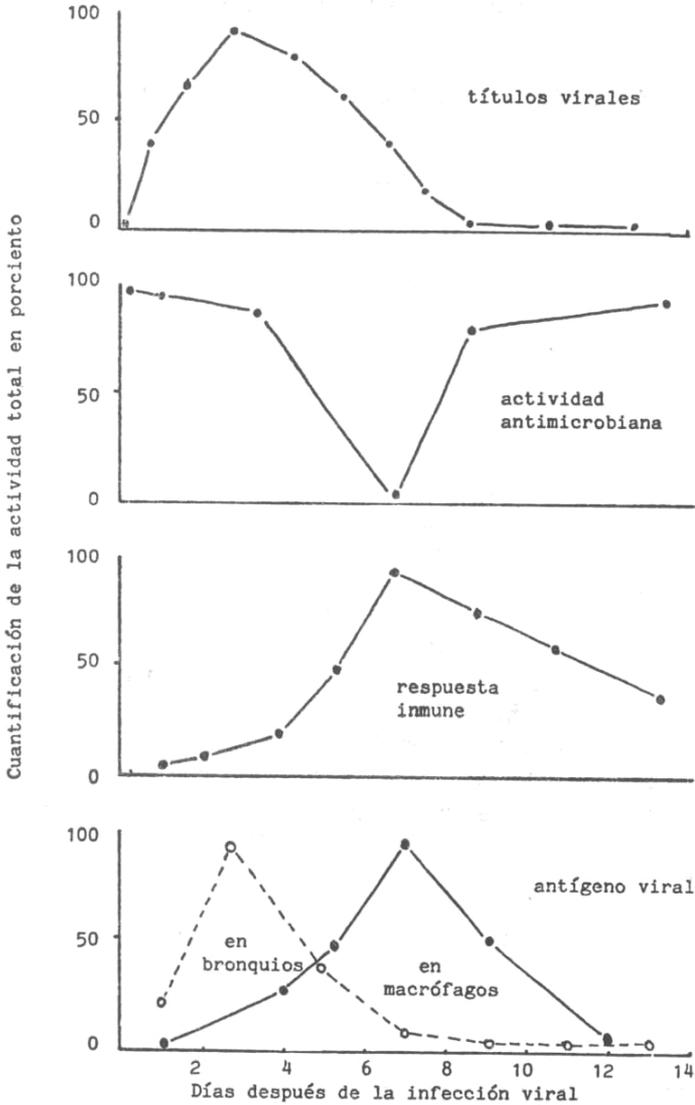
Las investigaciones recientes han demostrado que además de todas las funciones alteradas que muestra el macrófago alveolar durante la infección viral aguda, el sistema inmune contribuye también con el establecimiento de la infección bacteriana secundaria. Dicho proceso, aunque aparentemente paradójico, ocurre de la siguiente manera (figura 1). En la etapa aguda de la infección viral, el virus se localiza en el epitelio bronquial, para posteriormente alojarse en los macrófagos alveolares (día 6 a 8 PI viral), pudiéndose observar que hasta el 60% de estas células contienen antígeno viral (73, 78). Los macrófagos alveolares contienen antígeno viral debido al detrito celular que fagocitan, así como debido a la multiplicación viral que ocurre en su interior (70). Simultáneamente a estos eventos descritos, la respuesta inmune (humoral y celular) contra el virus empieza a producirse, con lo cual aquellas células que contienen antígeno viral son destruidas (73). Este efecto es deseable por un lado, ya que las células que contienen virus son eliminadas; pero al mismo tiempo, produce resultados detrimentales en el pulmón, ya que reduce el potencial fagocítico de los macrófagos alveolares (73).

Aunque mucha de la información presentada con anterioridad ha sido generada en investigaciones con animales de laboratorio a medida que se han realizado estudios con animales domésticos se ha visto que los fenómenos se comportan de manera similar (3).

Finalmente, es necesario puntualizar que el establecimiento de infecciones bacterianas secundarias en el pulmón a consecuencia de infecciones virales agudas, se debe a que varios mecanismos de defensa pulmonar se ven alterados simultáneamente; y no simplemente a que la falla de uno de ellos sea responsable de todo el proceso patológico. Además, se

FIG. 1

EVENTOS PULMONARES EN LA NEUMONÍA VIRAL (70)



Correlación entre los títulos virales, supresión de la actividad pulmonar antibacteriana, la respuesta inmune antiviral y el cambio del antígeno viral de las células epiteliales bronquiales a los macrófagos alveolares.

requiere que en el periodo crítico en que disminuye la eficiencia antibacteriana pulmonar, se encuentren presentes en la nasofaringe bacterias potencialmente patógenas.

2. Interacción entre la bacteria y el hospedador

La patogénesis de la infección por *P. haemolytica*, que es la principal bacteria involucrada en el complejo respiratorio de bovinos y ovinos, se encuentra poco entendida. Por un lado se sabe que cierto porcentaje de bovinos y ovinos contienen *Pasteurella* spp. como parte de su flora nasofaríngea normal (57). Por otro lado, existen condiciones de estrés y otras enfermedades concurrentes (ej. infecciones virales respiratorias) que facilitan la proliferación de *Pasteurella* spp. en la nasofaringe, ocurriendo entonces inhalación de microgotas conteniendo bacterias, las cuales se depositan en los alvéolos. Los animales en buen estado de salud fagocitan eficientemente *Pasteurella* spp. pero aquellos animales enfermos o bajo condiciones de estrés, pueden desarrollar neumonía (3).

La lesión pulmonar de *Pasteurella* Spp. se inicia a nivel del bronquiolo respiratorio, mientras que la difusión de la infección ocurre principalmente a través del tejido conjuntivo que rodea bronquios, vasos sanguíneos y linfáticos, así como por los septos interlobulillares (8).

La evidencia experimental *in vitro* ha demostrado que durante la fase de crecimiento logarítmico, *P. haemolytica* produce una citotoxina capaz de dañar tanto a los macrófagos alveolares, quienes constituyen el principal mecanismo de defensa del pulmón, así como a los neutrófilos. Esta citotoxina está constituida por proteína y carbohidratos, es inmunogénica y no contiene actividad de endotoxina (79, 80). Dicha actividad citotóxica es específica contra leucocitos de rumiantes (80, 81) y es muy probable que *in vivo* sea un importante factor de virulencia que le permita a *P. haemolytica* establecer la infección (80, 82).

Otros estudios recientes han mostrado que aquellos animales que contienen anticuerpos neutralizantes contra esta citotoxina, se muestran protegidos contra la infección de *P.*

haemolytica; mientras que los animales con anticuerpos contra antígenos somáticos únicamente, desarrollan neumonía (83). El uso potencial de esta citotoxina como agente inmunizante para prevenir la pasteurelosis pulmonar, ha propiciado que el gene de *P. haemolytica* que codifica a esta citotoxina fuera clonado exitosamente e inducido a *Escherichia coli*, donde al expresarse dicha gene en esta última bacteria, se producirá una abundante cantidad de citotoxina. De esta forma, la citotoxina producida podrá ser utilizada para conocer sus efectos en rumiantes, así como para utilizarla como inmunógeno (84).

Otro aspecto que puede contribuir a la patogenicidad de *P. haemolytica in vivo* es la presencia de su endotoxina o lipopolisacárido (LPS), la cual fue evaluada *in vitro* con leucocitos mono y polimorfonucleares de bovino. Dicha endotoxina mostró actividad biológica sobre estas células, aunque no se comportó como las endotoxinas de otras bacterias Gram negativas (85), por lo que se requiere más investigación al respecto. Se sabe que el LPS de bacterias Gram negativas incrementa la intensidad del daño pulmonar mediado por neutrófilos. Esto lo hace promoviendo la adhesividad de los neutrófilos al endotelio vascular, complementado con un aumento en la producción de radicales del oxígeno y liberación de enzimas lisosomales por el neutrófilo. Además, el LPS activa al complemento por las vías alterna y clásica, con lo cual se liberan factores quimiotácticos (C5a) para neutrófilos, exacerbando así la intensidad de la respuesta inflamatoria (86).

V. Aspectos clínicos y patológicos

1. Manifestaciones clínicas

Debido a la multiplicidad de agentes potencialmente participes del complejo respiratorio de los bovinos y ovinos, a la virulencia de cada una de las cepas a la dosis infectante que recibe el animal, y al estado inmunológico en que se encuentra, las manifestaciones clínicas pueden variar entre los diferentes brotes de enfermedad respiratoria.

20 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

Revisando la vasta literatura relacionada con la signología de la "fiebre de embarque", se perciben algunas contradicciones, probablemente debidas a que cualquier brote de enfermedad respiratoria aguda de los bovinos era considerada como "fiebre de embarque". Sin embargo, las manifestaciones más comunes incluyen diferentes formas que van desde la inaparente hasta la mortal. Se observa depresión y anorexia, incremento de secreción conjuntival serosa, con fiebre de hasta 42° C y taquicardia. Aparece también una rinitis mucopurulenta junto con tos. Inicialmente, la frecuencia respiratoria se incrementa, aunque después se presenta disnea severa que llega a causar respiración oral. Los animales afectados extienden el cuello y abducen los miembros anteriores para expandir el volumen de la cavidad torácica. A la auscultación se detectan ruidos bronquiales que progresan a ronquidos, los cuales son al principio húmedos y después secos; también se pueden apreciar ruidos de fricción pleural. Todos los animales presentan pérdida de peso y en algunos hay diarreas (3).

Los periodos de incubación reportados son muy variables fluctuando desde 2 hasta 14 días después de llegar al engordadero, o después de la presentación del agente estresor (3, 8). Los animales afectados severamente, por lo general mueren en los primeros 25 días del arribo al engordadero; o bien, pueden recuperarse en una semana, o desarrollar un proceso crónico. La morbilidad fluctúa del 5 al 40%; mientras que la mortalidad varía del 5 al 20% (3).

Resumiendo, aunque la sinología varía al juicio de la enfermedad, probablemente debido a los diferentes virus que pueden estar involucrados y a las condiciones de manejo; una vez que *P. haemolytica* coloniza al pulmón e inicia la infección, el proceso neumónico se acelera, los signos clínicos se exacerban y los casos de mortalidad principian.

2. Patología macroscópica y microscópica

Las inoculaciones experimentales de bovinos y ovinos con diferentes virus, mycoplasmas y bacterias ha permitido conocer la patología que produce cada agente, así como el efecto sinérgico que desarrollan en ciertos casos.

Por lo general, los virus respiratorios (IBR, PI3 y RS) producen lesiones de poca intensidad, caracterizadas por bronquitis y alveolitis (3, 42); aunque en el caso de la infección con el virus de IBR también se observa rinitis y traqueitis. Cuando se llegan a observar lesiones microscópicas, estas corresponden a discretas zonas multifocales de color rojo, localizadas en la porción craneoventral del pulmón. El examen histológico de estas áreas permite, en etapas agudas de la infección viral, observar la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos en la infección por el virus de IBR; mientras que en el caso de la infección por adenovirus se aprecian prominentes cuerpos de inclusión basofílicos, además de citomegalia (3, 25). En el caso de los paramixovirus (PI3 y RS), se detectan discretos cuerpos de inclusión intracitoplásmicos eosinofílicos en las células del epitelio bronquial y bronquiolar, así como la presencia, de células sincitiales (gigantes) en el espacio alveolar (26). La formación de dichas células sincitiales es inducida por los paramixovirus, debido a la presencia de la glicoproteína, F (fusión) (87).

Ahora bien, si la infección secundaria por *P. haemolytica* logra establecerse, la patología pulmonar cambia drásticamente. Las lesiones se distribuyen en la porción craneoventral de ambos pulmones, afectando en ocasiones más del 50% de la superficie total pulmonar. La pleura contiene un exudado fibrinoso o serofibrinoso, con los septos interlobulillares dilatados debido al depósito de fibrina y edema. Los bronquios contienen fibrina, edema, o bien, exudado purulento. Al corte del pulmón se observa consolidación (solidificación) roja en la fase aguda, a veces con hemorragias; mientras que en la etapa crónica se aprecia consolidación gris, a veces acompañada de algunos abscesos multifocales y adherencias pleurales (3, 8, 58, 88).

El examen histológico revela una pleuritis fibrinosa, con los septos interlobulillares dilatados y conteniendo edema, fibrina, leucocitos y vasos linfáticos distendidos, los cuales pueden contener trombos. El epitelio bronquial puede encontrarse descamado y necrosado, sobre todo cuando *P. multocida* está presente. El lumen bronquial contiene restos celulares, leucocitos, fibrina y edema, En los alvéolos se encuentra abundante edema, fibrina, en ocasiones eritrocitos; así como neutrófilos y macrófagos. Característicamente, en

22 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

los casos de infección por *P. haemolytica* o por *H. somnus* se observa en el espacio alveolar la presencia de células mononucleares alargadas o fusiformes, las cuales se supone son macrófagos alveolares deformados (8, 58). Es importante señalar que por lo general la infección por *p. multocida* produce una inflamación pulmonar de tipo supurativo (bronconeumonía), mientras que *P. haemolytica* y *H. somnus* inducen una respuesta fibrinosa (pleuroneumonía fibrinosa (88)).

En las secciones de tejido afectadas, se pueden detectar colonias bacterianas, sobre todo en las zonas más afectadas por la inflamación. Es también posible observar trombos en vasos sanguíneos y linfáticos (8, 88), los cuales pueden identificarse fácilmente con coloraciones especiales para fibrina.

Finalmente, y sólo por comparación, se comenta que cuando en el complejo respiratorio de los bovinos y ovinos ha participado algún mycoplasma, se aprecian prominentes infiltraciones de células mononucleares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) en áreas peribronquiales, peribronquiolares y perivasculares, además de engrosamiento de paredes alveolares (8); sin embargo, dichas lesiones no son patognomónicas.

VI. Respuesta inmunológica

Para que se desarrolle una respuesta efectiva contra infecciones respiratorias, se requiere principalmente de una inmunidad específica en la superficie mucosa superior e inferior del aparato respiratorio. La respuesta inmune específica comprende a la inmunidad humoral (anticuerpos), y a la celular; las cuales son más eficientemente estimuladas cuando los agentes se presentan vivos o atenuados localmente en el aparato respiratorio; aunque la estimulación parenteral con antígenos altamente inmunogénicos también puede funcionar (89, 90). Las actividades protectoras, son usualmente complementadas por la respuesta inmune inespecífica, la cual comprende sustancias como la lactoferrina, el interferón, lisozima y el sistema del complemento, quienes contribuyen a eliminar agentes potencialmente patógenos (89, 90).

1. *Inmunidad humoral*

En las secreciones del aparato respiratorio superior, incluyendo tráquea, la inmunoglobulina que predomina es la del tipo A (IgA) , mientras que en el pulmón existe una mayor concentración de IgG (89, 90). Dichos anticuerpos provienen de células plasmáticas localizadas en la submucosa del aparato respiratorio; o bien, son anticuerpos producidos en órganos linfoides distantes que llegan al aparato respiratorio por vía hemática. IgA posee capacidad neutralizante contra virus y bacterias, no obstante que no fija al complemento. También es una molécula eficaz en la aglutinación de microorganismos, neutralización de algunas toxinas y además reduce la capacidad de adherencia de bacterias a la mucosa respiratoria. Por otro lado, IgG es eficaz en la aglutinación de partículas, opsonización de bacterias, activación del complemento, neutralización de toxinas bacterianas; así como de destruir bacterias en acción conjunta con el complemento (89, 90).

En rumiantes neonatos, las inmunoglobulinas recibidas en el calostro, son transferidas a las secreciones del aparato respiratorio, donde probablemente contribuyen previniendo infecciones pulmonares (90, 91).

Los procesos de inmunización parenterales, además de estimular la formación sistémica de anticuerpos, pueden contribuir a la aparición de inmunoglobulinas en las secreciones del aparato respiratorio, aunque por lo general estos anticuerpos (IgG, IgM) se concentran en el aparato respiratorio inferior, y menos frecuentemente en las secreciones del aparato respiratorio superior. Para incrementar el nivel de anticuerpos en el aparato respiratorio superior, se deben de utilizar por vía parenteral dosis mas elevadas del antígeno y múltiples dosis aunadas a la presencia de adyuvantes; o bien, emplear agentes vivos o atenuados. Por otro lado, tratando de incrementar el nivel de IgA en el aparato respiratorio superior, que es donde se establece el contacto inicial con los agentes patógenos del aparato respiratorio, se ha investigado la administración de microorganismos vivos directamente, en forma de aerosol o mediante su instilación en la cavidad nasal. Dicha administración del antígeno estimula

24 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

elevados niveles de IgA en cavidad nasal, así como de IgG e IgM en pulmón, sobre todo cuando el tamaño de las partículas fluctúa entre 1 y 10 μm (90).

Por lo expuesto anteriormente, se ha sugerido utilizar una combinación de rutas de inmunización para prevenir infecciones respiratorias, la cual incluiría inoculaciones parenterales para estimular la respuesta inmune a nivel pulmonar, e inoculaciones intranasales para generar IgA en el aparato respiratorio superior.

2. Inmunidad celular

Por lo general, cuando se habla de protección específica en el aparato respiratorio, se piensa únicamente en la inmunidad humoral olvidando a la inmunidad de tipo celular. Al realizar un lavado bronquial se observa que el tipo celular más abundante después de los macrófagos alveolares son los linfocitos T, quienes gobiernan la respuesta inmune de tipo celular (89, 90). Este tipo de inmunidad es crucial para proteger al pulmón en especial contra bacterias y parásitos intracelulares; aunque también se ha reconocido su importancia para controlar infecciones virales como IBR en bovinos (90, 92).

Con respecto a la inmunidad celular también se detecta el mismo fenómeno de compartimentalización de la respuesta inmune, observado con la inmunidad humoral. Es decir, las inmunizaciones locales en el aparato respiratorio inducen una respuesta inmune celular local, mientras que los estímulos antigénicos parenterales inducen una respuesta inmune celular sistémica (90, 93).

Se sabe que los agentes microbianos inducen una mejor respuesta inmune celular cuando son administrados vivos o atenuados, que cuando se aplican ya inactivados. Esto se debe a que los linfocitos T locales proliferan, creando una subpoblación de células de memoria, las cuales reaccionan rápidamente al entrar de nuevo en contacto con el antígeno, liberando así linfocinas. Dichas linfocinas actúan sobre los macrófagos alveolares y otras células inflamatorias, para activarlos y concentrarlos en los sitios de inflamación, y así

controlar la infección de agentes patógenos. Además, la inmunidad celular es complementada por la acción directa de linfocitos citotóxicos, los cuales destruyen células infectadas (89, 90).

Resumiendo, la protección del aparato respiratorio contra agentes infecciosos se basa en una estrecha interacción entre la inmunidad celular y humoral, aunada a la respuesta inmune inespecífica, conferida por substancias como el interferón, el sistema del complemento, la lisozima y lactoferrina; todo esto apoyado en los eficientes sistemas de defensa del aparato respiratorio, en particular el aparato mucociliar y el macrófago alveolar.

VII. Inmunoprofilaxis

La vacunación contra el complejo respiratorio de los bovinos y ovinos para el mantenimiento de la salud del hato, es probablemente uno de los aspectos más controversiales en la actualidad. Esto se debe a factores como la gran variedad de productos comerciales disponibles, a la multiplicidad de agentes involucrados, a la complejidad de las enfermedades respiratorias; así como a la información disponible al respecto que cambia frecuentemente (1, 94). Además, los agentes inmunizantes sólo confieren protección cuando son combinados con prácticas de manejo adecuadas; por lo cual, no es factible esperar que los problemas respiratorios del hato desaparezcan únicamente con vacunaciones (1).

En los Estados Unidos existen vacunas contra la rinotraqueítis infecciosa bovina, parainfluenza-3, diarrea viral bovina; así como bacterinas contra *Pasteurella* spp. y *Haemophilus somnus* (Cuadro 2). En Europa, existen además vacunas contra el virus respiratorio sincitial, adenovirus y *Chlamydia* (1, 90, 94).

1. *Virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina*

La vacunación contra IBR proporciona protección adecuada para prevenir abortos, sin embargo la prevención de

26 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

CUADRO 2

VACUNAS DISPONIBLES PARA PREVENIR INFECCIONES
RESPIRATORIAS DE LOS BOVINOS EN LOS ESTADOS UNIDOS
(1, 94)

<i>Biológico para prevenir</i>	<i>Elaboración</i>
	VVM
	VVM
IBR	VVM
IBR-DVB	VVM
IBR-DVB-PI3	VVM
IBR-PI3 (intranasal) IBR-PI3	VVM
(intransal, mutante sensible temperatura)	VVM
PI3	VVM + bacteria
	VVM + bacteria
IBR, <i>P. haemolytica</i>, <i>P. multocida</i>	VVM + bacteria
IBR, <i>Leptospira</i> spp.	VVM + bacteria
IBR-PI3, <i>P. multocida</i>, <i>P. haemolytica</i>	VVM + bacteria
IBR-DVE-PI3, <i>P. multocida</i>, <i>P. haemolytica</i>	VVB + bacteria
IBR-DVB-PI3, <i>Leptospira</i> spp.	
IBR-DVR-PI3, <i>Haemophilus somnus</i>	Virus inactivado + bacteria
	bacteria
IBR-PI3, <i>P. multocida</i>, <i>P. haemolytica</i>	bacteria
	bacteria
<i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i>	
<i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i> , <i>Leptospira</i> spp.	
<i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i> , <i>H. somnus</i>	Viva avirulenta

P. multocida

IBR = rinotraqueítis infecciosa bovina. DVB = diarrea viral bovina.

PI3 = parainfluenza 3. VVM = virus vivo modificado.

la enfermedad respiratoria es variable. La inmunización parenteral con virus vivo modificado (VVM) de IBR tiende a producir infecciones latentes, que pueden ser reactivadas con tratamientos de esteroides, o bajo situaciones de estrés, aislando posteriormente al virus de secreciones respiratorias y genitales; con lo cual se pueden infectar animales no vacunados, producir abortos y transmitir la infección por el semen

cuando se vacuna a los sementales. Por otro lado, los animales vacunados intranasalmente excretan también al virus por secreciones respiratorias, aunque en este caso el virus no se elimina por el semen y no produce aborto. Además, los animales vacunados intranasalmente permanecen refractarios a la infección por 2 ó 3 días postvacunación, debido a la producción de interferón en la secreción nasal. La vacuna intranasal elaborada con mutantes de virus de IBR sensibles a la temperatura, tiene la ventaja de inducir producción local de anticuerpos, mediante la multiplicación del mismo a una menor temperatura en la cavidad nasal, pero no en la tráquea y pulmones, donde la temperatura es mayor (1, 94).

La selección adecuada de la vacuna, la vía de inmunización, y frecuencia de vacunación, debe de ser evaluada para cada población. Únicamente se deben vacunar animales sanos y todas las hembras antes de su primera inseminación. La vacunación con VVM por vía parenteral esta contraindicada en animales gestantes y en becerros lactando de hembras gestantes. Las hembras deben de ser revacunadas cuando se encuentran vacías, y estas no deben de estar en contacto con los animales gestantes. Los becerros vacunados antes de 6 meses, deben de ser revacunados 6 meses después, porque existe la posibilidad de interferencia de los anticuerpos calostrales con la primera vacunación. Las vacunas elaboradas con virus inactivado, son obviamente más seguras, aunque se requiere que contengan adyuvantes y aplicar varias dosis (1, 94).

2. *Virus de parainfluenza 3*

Las vacunas contra este virus son frecuentemente utilizadas, aunque su eficacia es cuestionable. Estas se producen con VVM para aplicación parenteral, y existe en los Estados Unidos una vacuna intranasal con virus más atenuado: o bien con una mutante de virus PI3 sensible a la temperatura. Debido a que el virus de PI3 no produce aborto y que no es eliminado por el semen, puede aplicarse tanto en animales gestantes como en sementales; sin embargo, debido a que el virus de PI3 se vende comúnmente en vacunas que contienen

28 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

virus de IBR, debe de tenerse cuidado con los animales gestantes. Tanto las vacunas de PI3 parenterales o intranasales, propician que el animal continúe eliminando el virus por secreciones nasales durante 10 a 12 días postvacunación. Por lo general, el calendario de vacunación para el virus de P13 está regido por el virus de IBR, ya que su importancia es secundaria (1, 94).

33. *Pasteurella* spp. y *Haemophilus somnus*

Es conocido que para prevenir la infección por *Pasteurella* spp., la presencia de anticuerpos específicos en el aparato respiratorio es más importante que los anticuerpos séricos. Además, se sabe que aquellos animales que contienen los títulos séricos más elevados de anticuerpos contra *P. haemolytica*, son los que desarrollan lesiones mas severas de neumonía a la infección. Esto se debe a que las bacterinas contra *P. haemolytica* se aplican por vía parenteral, lo cual estimula principalmente la producción de IgG en suero y su permeación al pulmón. Ahora bien, al momento de la infección estos animales opsonizan fácilmente en pulmón a *P. haemolytica*, lo cual produce excesiva ingestión de bacterias por los macrófagos alveolares. Como *P. haemolytica* produce una potente citotoxina, destruye fácilmente a los macrófagos alveolares y así continúa promoviendo la infección, Por lo expuesto anteriormente, se piensa que la administración de bacterinas con bacterias vivas por cavidad nasal es más adecuada, ya que se estimula la producción balanceada de IgA e IgG (1, 90,94). O bien, administrar bacterinas con elevada dosis de *P. haemolytica* viva por vía subcutánea (95).

Las más recientes investigaciones han indicado que los anticuerpos producidos por una bacterina inactivada convencional, parenteral de *Pasteurella* spp., se encuentran dirigidos contra los antígenos capsulares principalmente, los cuales no necesariamente confieren protección. Por otro lado, los estudios de campo han revelado que los animales que muestran protección contra la infección de *P. haemolytica* son aquellos que tienen anticuerpos contra la citotoxina de esta bacteria; por lo cual la futura elaboración de productos biológicos para

prevenir la infección de *P. haemolytica*, deberá contener dicha citotoxina (83, 84, 90); o bien, administrar bacterias vivas que puedan elaborar dicha citotoxina (95).

Es necesario puntualizar que las bacterinas elaboradas en México con *P. multocida* deberían de indicar los tipos que contienen los cuales deben de ser preferentemente el A y el D (clasificación de Carter), para prevenir la "pasteurelosis pulmonar", y no la septicemia hemorrágica" como dicen sus etiquetas y propaganda. También, sería conveniente que en aquellas bacterinas que contienen *p. haemolytica*, se indiquen los serotipos que contienen.

Existe también una bacterina para prevenir la infección por *H. somnus*, la cual ha protegido animales inmunizados contra infecciones experimentales en el laboratorio; sin embargo, su eficacia protectora en el campo permanece desconocida. Dicho producto disminuye la incidencia de animales portadores de la bacteria en su nasofaringe (I),

VIII, Conclusiones

El complejo respiratorio de los bovinos y ovinos constituye una de las causas importantes de pérdidas económicas para dichas especies animales, Para que se desarrolle la enfermedad clínica, se requiere de una compleja interacción, poco entendida, entre factores ambientales, agentes infecciosos y el hospedador.

Los agentes que han sido involucrados en este complejo respiratorio son muy variados; sin embargo, parece ser que los más importantes para los bovinos son los virus de IBR, PI3 y RS, complementado con *P. haemolytica*, Para los ovinos, se piensa que el virus de PI3 y *P. haemolytica* son los agentes realmente significativos, En los casos de enfermedad respiratoria aguda de los bovinos y ovinos se requiere de un eficiente diagnóstico clínico, patológico y microbiológico para determinar los agentes involucrados,

El confiar en que los programas de vacunación por si solos van a controlar o a erradicar las infecciones respiratorias de estos animales es incorrecto, entre otras cosas por que

30 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

algunos de los productos disponibles ofrecen protección incompleta, o bien, porque potencializan los procesos patológicos en el pulmón.

REFERENCIAS

1. Dyer, R. M.: The bovine respiratory disease complex: A complex interaction of host, environmental and infectious factors. *Compo Cant. Elluc.* 4:296-304, 1982.
2. Gilmour, N. J. L.: Pasteurellosis in sheep. *Vet. Rec.* 102:100-102, 1978.
3. Yates, W. D. G.: A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Can. J. Compo Med.* 46:225~263, 1982.
4. Carter, G. R.: Pasteurella infection as sequelae to respiratory viral infections. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 163:863-864, 1973.
5. Irwin, I. R., CcConnell, S., Coleman, J. D. and Wilcox, G. E.: Bovine respiratory disease complex: A comparison of potential predisposing and etiologic factors in Australia and the United States. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 175:1095-1099, 1979.
6. López, M. A.: Septicemia hemorrágica *Vet. Méx.* 8:111-116, 1977.
7. Angus, K. W. and Gilmour, N. J. L.: Pathology of experimental infection with *Pasteurella haenwlytica* biotype T, strain 4 in sheep. *J. Compo Path.* 91 :251-261, 1981.
8. Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C. and Palmer, N.: *Pathology of Domestic Animals.* Vol. 3, 3rd. ed. Academic Press, Orlando, Florida, 1985.
9. Pijoan, C.: Neumonía enzootica de 108 cerdos. en *Ciencia Veterinaria.* Vol. 1. Editado por R. Moreno Chan. U.N. A.M. pp. 55- 83, 1976.
10. Shina, S. K. and Abinanti, F. R.: Shipping fever of cattle. *Adv. Vet. Sci. Compo Med.* 7:225-271, 1962.
11. McKercher, D. G.: Disease incidence and epidemiology, the situation in the U.S.A. In Martin W. B., ed. *Respiratory Diseases in Cattle.* Martinus Nijhoff, The Hague. pp. 71-83, 1978.
12. Church, T. L. and Radostits, O. M.: A retrospective survey of diseases of feedlot cattle in Alberta. *Can. Vet. J.* 22:27-30, 1981.
13. Jones, G. E., Field, A. C., Gilmour, J. S., Rae, A. G., Nettleton, P. F. and McLauchlan, M.: Effects of experimental chronic pneumonia on bodyweight, feed intake and carcass composition of lambs. *Vet. Rec.* 110:168-173, 1982.
14. Martin, S. W., Meek, A. H., Davis, D. G., Johnson, J. A. and Curtis, R. A.: Factors associated with mortality and treatment costs in feedlot calves: The Bruce County Beef Project, years 1978, 1979, 1980. *Can. J. Compo Med.* 46:341-349, 1982.
15. Jensen, N., Pierson, R. E. and Brady, P. M.: Shipping fever

- pneumonia in yearling feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 169 :500-506, 1976.
16. Martin, S. W., Meek, A. H. and Davis, D. G.: Factors associated with mortality in feedlot cattle; The Bruce County beef cattle project. *Can. J. Compo Med.* 44:1-10, 1980.
 17. Martín, S. (V.), Meek, A. H., Davis, D. G., Johnson, J. A. and Curtis, R. A.: Factors associated with morbidity and mortality in feedlot calves: The Bruce County beef project, year two. *Can. J. Compo Med.* 45:103-112, 1981.
 18. Rothwell, B. W., Mills, J. H. and Doige, C. E.: Necropsies on feedlot cattle: respiratory diseases. *First Western Canadian Veterinary Conference.* University of Saskatchewan, June, 11-15, 1979.
 19. Trigo, T. E., Trigo, F. J., Hernández, G. L., Ramírez, C. C. Y Berruecos, V. M.: Patología y bacteriología de pulmones neumónicos de becerros. *Vet. Méx.* 13:131-140, 1982.
 20. Zúñiga, S. M.: Contribución al estudio de la neumonía tromboembólica en una explotación para producción de leche de carácter intensivo con ganado Holstein-Friesian. Tesis licenciatura, *Fac. Est. Sup. Cuautitlan*, UNAM, 1984.
 21. Trigo, F. J. y Romero, M. J.: La relevancia de las neumonías como causa de mortalidad en corderos. *Vet. Méx.* 17:116-119, 1986.
 22. Ramírez, N. R.: Amilisis de factores desencadenantes de la neumonía. *Memorias del 1er. Curso Latinoamericano de Enfermedades Respiratorias de los Cerdos.* ENEP-Cuautitlan, UNAM, Cuautitlan, Edo. de México, pp. 114-128, 1978.
 23. Ciprián, C. A.: Aislamiento y caracterización de micoplasmas a partir de pulmones neumónicos de ovino y caprinos en México. *Tesis Maestría.* ENEP-Cuautitlan, UNAM. Cuautitlan, Edo. de México, 1978.
 24. Gillespie, J. H. and Timoney, J. F.: Hagan and Bruner's Infections Diseases of Domestic Animals. 7th. ed. *Cornell University Press,* New York, 1981.
 25. Ramírez, R. R., Trigo, F. J. y Aguilar, A. S.: Tnfonne de un brote de neumonía ovina producida por adenovirus. *Vet. Méx.* 15: 211-215, 1984
 26. Trigo, F. J.: El virus respiratorio sincitial bovino en las neumonías de bovinos y ovinos. *Vet. Méx.* 14:175-179, 1983.
 27. McKercher, D. G.: Infectious bovine rhinotracheitis. *Adv. Vet. 3d. Compo Med.* 5:299-328, 1959.
 28. Kahrs, R. F.: Infectious bovine rhinotracheitis: A review and update. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 171:1055-1061, 1977.
 29. Correa, G. P.: Rinotraqueitis infecciosa de los bovinos en *Ciencia Veterinaria* vol. 1. Editado par R. Moreno Chan. UNAM. pp. 132-155, 1976.
 30. Rossi, C. R. and Kiesel, G. K.: Susceptibility of bovine macrophages and tracheal ring cultures to bovine viruses. *Am. J. Vet. Res.* 38:1705-1708, 1977.

32 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

31. Forman, A. J. and Babiuk, L. A.: Effect of infectious bovine rhinotracheitis virus infection on bovine alveolar macrophage function. *Infect. Immun.* 35 :1041-1047, 1982.
32. McGuire, R. L. and Babiuk, L. A.: Evidence for defective neutrophil function in lungs of calves exposed to infectious bovine rhinotracheitis virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 5 :259-271, 1984.
33. Vilchis, C. M., Susana, V. M., Rosales, C. B., Aguilar, A. S., Vargas, J. L., Peña, I. M., Jorge, G. M. y Batalla, C. D.: Estudio epizootiológico de la rinotraqueitis infecciosa bovina en ganado productor de leche y productor de carne. *Tec. Pec. Méx.* 49:106~ 115, 1985.
34. Davies, D. H., Herceg, M., Jones, B. A. H. and Thurley, D. C.: The pathogenesis of sequential infection with parainfluenza virus type 3 and *Pasteurella haemolytica*. *Vet. Microbiol.* 6:173-182, 1981.
35. Jericho, K. W. F., Darcel, C. Q. and Langford, E. V.: Respiratory disease in calves produced with aerosols of parainfluenza-3 virus and *Pasteurella haemolytica*. *Can. J. Comp. Med* 46:293-301, 1982.
36. López, A., Thomson, R. G. and Savan, M.: The pulmonary clearance of *Pasteurella haemolytica* in calves infected with bovine parainfluenza-3 virus. *Can. J. Comp. Med.* 40:385-391, 1976.
37. Frank, G. H. and Marshall, R. G.: Parainfluenza-3 virus infection of cattle. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 163:858-860, 1973.
38. Robert, M., Stott, E. J. and Thomas, L. H.: Interactions between calf alveolar macrophages and parainfluenza-3 virus. *Infect. Immun.* 15 :578-585, 1977.
39. Stott, E. J., Robert, M. and Thomas, L. H.: Cytotoxicity of alveolar macrophages for virus infected cells. *Nature.* 255 :710-712, 1975.
40. Hesse, R. A. and Toth, T. E.: Effect of bovine parainfluenza-3 virus on phagocytosis and phagosome-lysosome fusion of cultured bovine alveolar macrophages. *Am. J. Vet. Res.* 44:1901-1907, 1983.
41. Correa, G. J., Brown, L. N. y Bryner, J. H.: Presencia de anticuerpos contra rinotraqueitis infecciosa, diarrea viral bovina, parainfluenza 3, brucelosis, leptospirosis, vibriosis y *Haemophilus somnus* en sueros de bovinos con problemas patológicos reproductores y respiratorios. *Tec. Pec. Méx.* 29:26-33, 1975.
42. Trigo, F. G., Breeze, R. G., Evermann, J. F. and Gallina, A. M.: Pathogenesis of experimental bovine respiratory syncytial virus infection in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 45:1663-1670, 1984.
43. Al-Darraj, A. M., Cutlip, R. C., Lehmkuhl, H. D. and Graham, D. L.: Experimental infection of lambs with bovine respiratory syncytial virus and *Pasteurella haemolytica*. *Am. J. Vet. Res.* 42:224-229, 1982.
44. Jacobs, J. W. and Edington, N.: Experimental infection of calves with respiratory syncytial virus. *Res. Vet. Sci.* 18:299-306, 1975.
45. Trigo, F. J., Breeze, R. G., Liggitt, H. D., Evermann, J. F. and Trigo, E.: Interaction of bovine respiratory syncytial virus and

- Pasteurella haemolytica* in the ovine lung. *Am. J. Vet. Res.* 45:1671-1678, 1984.
46. Correa, P. y Gillette, K. G.: Presencia de anticuerpos neutralizantes contra virus respiratorios sincitiales en bovinos de México. *Memorias XV Reunión Anual del I.N.I.P.* pp. 401-403, Palo Alto, D. F., 1981.
 47. Ramírez, R. R. y Trigo, F. J.: Infección par adenovirus en bovinas y ovinos. *Vet-Mex.* 17:110-115, 1986.
 48. Cutlip, R. C. and Lehmkuhl, H. D.: Experimental infection of lambs with ovine adenovirus isolate RTS-151. Lesions. *Am. J. Vet. Res.* 44:2395-2402, 1984.
 49. Davies, D. H. t Herceg, M. and Thurley, D. C.: Experimental infection of lambs with an adenovirus followed by *Pasteurella haemolytica*. *Vet. Microbiol.* 7: 369-381, 1982.
 50. Lopez, A., Maxie, M. G., Savan, M., Ruhnke, H. L. and Thomson, R. G.: The pulmonary clearance of *Pasteurella haemolytica* in calves infected with bovine virus diarrhoea or *Mycoplasma bovis*. *Can. J. Comp. Med.* 46:302-306, 1982.
 51. Potgieter, L. N., McCracken, M. D., Hopkins, F. M., Walker, R. D. and Guy, J. S.: Experimental production of bovine respiratory tract disease with bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1582-1585, 1984.
 52. Houghton, S. B. and Gourlay, R. N.: Synergism between *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica* in calf pneumonia. *Vet. Rec.* 113 :41-42, 1983.
 53. Jones, G. E., Gilmour, J. S. and Rae, A. G.: The effects of different strains of *Mycoplasma ovipneumoniae* on specific pathogen-free and conventionally-reared lambs. *J. Compo Path.* 92: 267-272, 1982.
 54. Jensen, R.: *Diseases of sheep*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1974.
 55. Dungworth, D. L. and Cordy, D. R.: The pathogenesis of ovine pneumonia. I. Isolation of a virus of PLV group. *J. Compo Path.* 72 :4D-70, 1962.
 56. Pijoan, P. A., Pijoan, C. A. y Hernández, E. B.: Aislamiento de una *Chlamydia* a partir de pulmones neumónicos de ovinos en Mexico. *Tee. Pee. Mex.* 34:88-90, 1978.
 57. Frank, G. H.: *Pasteurella haemolytica* and respiratory disease in cattle. *Proc. 89th Annual Meeting United States Animal Health Association*, San Diego, California, pp. 153-160, 1-79.
 58. Rehmulla, A. J. and Thomson, R. G.: A review of the lesion in shipping fever of cattle. *Can. Vet. J.* 22:1-18, 1981.
 59. Chávez, C. J.: Contribución al estudio de las neumonías en becerros *Holstein Friesian* en un centro de recria. *Te-is licenciatura*. FES-Cuautitlan, UNAM, Edo. de Mexico, 1985.
 60. Trigo, F., Cervantes, O. R., Hernández, G. L. y Ontiveros, L. C.: Patología, bacteriología y micología de pulmones normales y neumónicos de bovinos. *Tee. Pee. Mex.* 37:15-21, 1979.
 61. Frank, G. H.: Serotypes of *Pasteurella haemolytica* in sheep in

34 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

- the midwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 43:2035-2037, 1982.
62. Thompson, D. A., Fraser, J. and Gilmour, N. J. L.: Serotypes of *Pasteurella haemolytica* in ovine pasteurellosis. *Res. Vet. Sci.* 22:130-131, 1977.
 63. Colín, R. F., Jaramillo, M. L., Aguilar, R. F., Trigo, F. J. y Merino, M. M.: Serotipos de *Pasteurella haemolytica* en pulmones neumónicos de ovinos de México. *Rev. Lat. Amer. Microbiol.* (en prensa).
 64. Frank, G. H. and Smith, P. C.: Prevalence of *Pasteurella haemolytica* in transported calves. *Am. J. Vet. Res.* 44:981-985, 1983.
 65. Aguilar, R. F., Jaramillo, M. L. y Trigo, F. J.: Prevalencia de serotipos de *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* en pulmones neumónicos de bovinos. *Tec. Pec. Méx.* (en prensa).
 66. Griner, L. A., Jensen, R. and Brown, W. W.: Infectious embolic meningoencephalitis in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 129:417-421, 1956.
 67. Miller, R. B., Lein, D. H., McEntee, K. E., Hall, C. E. and Shin, S.: *Haemophilus somnus* infection of the reproductive tract: A review. *Am. Vet. Med. Assn.* 83:1390-1392, 1983.
 68. Stephens, L. R., Little, P. R., Wilkie, R. N. and Barnhill, D. A.: Infections thromboembolic meningoencephalitis in cattle: A review. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 178:378-384, 1981.
 69. Aguilar, R. F., Trigo, T. E., Jaramillo, M. L. y Simchez-Mejorada, P. H.: Aislamiento de *Haemophilus somnus* a partir de pulmones neumónicos de bovinos. *Tec. Pec. Méx.* (en prensa)
 70. Jakab, G. J.: Mechanisms of virus-induced bacterial superinfections of the lung. *Glin. Chest. Med.* 2:59-66, 1981.
 71. Foy, H. M., Cooney, M. K., Allan, I. and Kennel, G. E.: Rates of pneumonia during influenza outbreaks in Seattle, 1964-1975. *J. Am. Med. Assn.* 241:253-258, 1979.
 72. Loosli, C. G.: Synergism between respiratory viruses and bacteria. *Yale. J. Biol. Med.* 40:522-540, 1968.
 73. Jakab, G. J.: Viral-bacterial interactions in pulmonary infection. *Ad. Vet. Sci. Compo Med.* 26:156-171, 1982.
 74. Jakab, G. J. and Dick, E. C.: Synergistic effect in viral-bacterial infection of the murine respiratory tract with Sendai virus and *Pasteurella pneumotropica*. *Infect. Immun.* 8:762-768, 1973.
 75. LaForce, F. M.: Effect of alveolar lining material on phagocytic and bacterial activity of lung macrophages against *Staphylococcus aureus*. *J. Lab. Clin. Med.* 88:691-699, 1976.
 76. Loosli, C. G., Stinson, S. F. and Ryan, D. P.: The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR-8A virus; Its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice. *Chest.* 77:7-14, 1975.
 77. Jakab, G. J.: Suppression of pulmonary antibacterial activity following Sendai virus infection in mice: dependence on virus dose. *Arch. Virol.* 48:385-390, 1975.
 78. Yilma, T., Zee, Y. C. and Osbold, J. V.: Immunofluorescent

- determination of the pathogenesis of infection with influenza virus in mice following exposure to aerosolized virus. *J. Infect. Dis.* 139:458-464, 1979.
79. Balayut, C. S., Simonson, R. R., Bemnick, W. J. and Maheswaran, S. K.: Interaction of *Pasteurella haemolytica* with bovine neutrophils: Identification and partial characterization of a cytotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 42:1920-1926, 1981.
80. Chang, Y. F., Renshaw, H. V. and Richards, A. B.: *Pasteurella haemolytica* leukotoxin: physicochemical characteristics and susceptibility of leukotoxin to enzymatic treatment. *Am. J. Vet. Res.* 47:716-723, 1986.
81. Shewen, P. E. and Wilkie, B. N.: Cytotoxin of *Pasteurella haemolytica* acting on bovine leukocytes. *Infect. Immun.* 35:91-94, 1982.
82. Shewen, P. E. and Wilkie, B. N.: Evidence for the *Pasteurella haemolytica* cytotoxin as a product of actively growing bacteria. *Am. J. Vet. Res.* 46:1212-1214, 1985.
83. Gentry, M. J., Confer, A. W. and Kreps, J. A.: Simple visual assay for determination of *Pasteurella haemolytica* cytotoxin neutralizing antibody titers in cattle sera. *J. Clin. Microbiol.* 22: 968-972, 1985.
84. Lo, R. Y., Shewen, P. E., Strathdee, C. A. and Greer, C. N.: Cloning and expression of the leukotoxin gene of *Pasteurella haemolytica* A1 in *Escherichia coli* K-12. *Infect. Immun.* 50 :667-671, 1985.
85. Confer, A. W. and Simons, K. R.: Effects of *Pasteurella haemolytica* lipopolysaccharide on selected functions of bovine leukocytes. *Am. J. Vet. Res.* 47:154-157, 1986.
86. Worthen, G. S., Haslett, C., Smeldy, L. A. and Rees, A. J.: Lung vascular injury induced by chemotactic factors: Enhancement by bacterial endotoxins. *Res. Proc.* 45 :7-12, 1986.
87. Rott, R.: Molecular basis of ineffectivity and pathogenicity of myxovirus. *Arch. Virol.* 59 :285-298, 1979.
88. Schiefer, B., Ward, G. E. and Moffat, R. E.: Correlations of microbiological and histological findings in bovine fibrinous pneumonia. *Vet. Pathol.* 15 :313-321, 1978.
89. Kaltreider, H. B.: Expression of immune mechanisms in the lung. *Am. Rev. Resp. Dis.* 113 :347-379, 1976.
90. Wilkie, B. N.: Respiratory tract immune response to microbial pathogens. *J. Alp. Vet. Med. Assn.* 181:1074-1079, 1982.
91. Wells, P. W., Dawson, A. and Smith, W. D.: Transfer of IgG from plasma to nasal secretions in newborn lambs. *Vet. Rec.* 97: 455, 1975.
92. Davies, D. H. and Carmichael, L. E.: Role of cell-mediated immunity in the recovery of cattle from primary and recurrent infections with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Infect. immun.* 8:510-518, 1973.
93. Waldam, R. H., Spencer, C. S. and Johnson, J. E.: Respiratory and systemic cellular and humoral immune responses to influenza

36 Complejo Respiratorio Infeccioso de Bovinos y Ovinos

virus vaccine administered parenterally or by nose drops. *Cel. Immunol.* 3:294-300, 1972.

94. Mohanty, S. S.: Vaccination programs against infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3 and Pasteurellae. Vol. 1 *Proceedings XII World Congress on Diseases of Cattle*. Amsterdam, Netherlands, September 7-10, pp. 139-145, 1982.
95. Confer, A. W., Panciera, R. J., Gentry, M. J. and Fulton, R. W.: Immunologic response and resistance to experimentally induced pneumonic pasteurellosis in cattle vaccinated with various dosages of lyophilized *Pasteurella haemolytica*. *Am. J. Vet. Res.* 47:1853-1857, 1986.