

Cuadro 1

PRINCIPALES AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS CON EL CRB

Virus	Bacterias
Rinotraqueítis Infecciosa	<u>Pasteurella haemolytica</u> (A)*
Bovina (IBR) *	<u>Pasteurella multocida</u> A *
Parainfluenza 3 (Pi3) *	<u>Haemophilus somnus</u> *
Diarrea Viral Bovina (BVD) *	
Virus Respiratorio Sincitial	
Bovino (BRSV) ^	
Adenovirus Bovino ^	

* Aislados en México

^ Demostrada su presencia mediante estudios serológicos.

Otros virus tales como Rhinovirus, Enterovirus y Reovirus, se estiman de menor importancia en el CRB; por otra parte, aunque el virus de la Fiebre Catarral Maligna también afecta el tracto respiratorio de los bovinos, provoca una patología tan particular y severa que su inclusión en el CRB quizá no se justifique.

En lo que concierne a las bacterias que participan en el CRB, es menester señalar que otras, como Corynebacterium pyogenes, Streptococcus sp. y Staphylococcus sp., pueden también intervenir, pero su participación es eventual. Otra situación deriva de las infecciones por Mycoplasma (M. bovis, M. dispar) y Chlamydia psittaci, puesto que las neumonías que provocan son de tipo proliferativo (linfoproliferativo) y no exudativo (exudativo intersticial y bronconeumonía), como ocurre en las lesiones neumónicas que caracterizan al CRB, a menos que luego se compliquen estos procesos neumónicos iniciales con las bacterias de mayor importancia en el Complejo. El término Neumonía Enzoótica se emplea para referirse a estas neumonías, las cuales ocurren mayormente en becerros mantenidos en hacinamiento en lugares encerrados y con mala ventilación.

Las bacterias involucradas en el CRB pueden ser recuperadas de la mucosa nasal y faríngea de bovinos sanos; sin embargo, estas mismas bacterias pueden colonizar el tracto respiratorio inferior, particularmente bronquiolos y alveólos, bajo ciertas condiciones que disminuyen la capacidad de defensa. Estas condiciones adversas pueden ser algún factor estresante, una ligera infección respiratoria viral o ambas.

En los bovinos normales, lo mismo que en otros animales domésticos y de laboratorio, la remoción bacteriana pulmonar es prácticamente total a las 8 horas posteriores a un desafío masivo por aerosol. Por ejemplo, becerros desafiados con un aerosol de P. haemolytica, eliminan el 75% de las bacterias a las 2 horas, el 90% a las 4 y el 92% a las 8 horas. No obstante, cuando previo al desafío bacteriano se infecta a los animales con algún virus (4 o 6 días antes con los virus IBR o Pi3, respectivamente), los mecanismos de depuración pulmonar son incapaces de eliminar las bacterias, generándose entonces una neumonía. Los mecanismos mediante los cuales se desarrolla este sinergismo virus-bacteria no se han dilucidado totalmente; sin embargo, se asume que el mayor efecto detrimental sobre los mecanismos de defensa en el pulmón ocurren sobre el macrófago alveolar. Al respecto se ha demostrado un fenómeno de hipersensibilidad denominado citotoxicidad sobre los macrófagos que expresan antígenos virales sobre su superficie. En este caso resulta paradójico que al momento en que la respuesta inmune humoral comienza a presentarse significativamente (6 a 8 días posteriores al inicio de la infección viral), los anticuerpos dirigidos contra los virus destruyen a los macrófagos que se han convertido en el blanco de la respuesta inmune al exponer en su superficie los antígenos virales.

Además de lo anterior, los virus pueden ocasionar otras alteraciones en los mecanismos de defensa del pulmón, tales como la destrucción de la carpeta mucociliar, la producción de edema, daño sobre neumocitos I y II, esto último con la consecuente alteración del surfactante e inclusive la generación de eventos inflamatorios dependientes de un fenómeno hipersensible en el que participan IgE, células cebadas y sustancias vasoactivas liberadas por éstas; es decir, el virus, en este caso el BRSV, actúa como alérgeno. En el Cuadro 2 se presenta un resumen de los efectos más significativos de la infección viral sobre los mecanismos de defensa en el pulmón.

Cuadro 2

EFECTOS DE LA INFECCION VIRAL SOBRE LOS MECANISMOS DE DEFENSA EN EL PULMON

Aumento en la susceptibilidad a la adhesión y colonización bacteriana.

Disminución de la eliminación bacteriana por la carpeta mucociliar.

Disminución de los niveles del surfactante.

Disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos por alteraciones en:

Quimiotaxis, Adhesión de partículas, Ingestión, Fusión fagosomalisoma, Acción lítica y degradación intracelular y Niveles de enzimas lisosomales.

En lo que concierne a las bacterias, se ha demostrado que éstas son las verdaderas responsables de la severidad del cuadro neumónico en el CRB; de hecho, una infección

respiratoria viral sin complicaciones transcurre por lo general inaparente o discreta. Las bacterias más importantes son las del género *Pasteurella*, si bien, recientemente también ha tomado relevancia *Haemophilus somnus*, microorganismo causante de la Meningoencefalitis Tromboembólica. Otras bacterias que pueden intervenir eventualmente en el CRB, se estiman de menor relevancia.

Pasteurella haemolytica se considera de mayor importancia que *P. multocida* en el CRB. En el primer caso se trata del tipo A1, mientras que para *P. multocida* se hace referencia al tipo A. Vale mencionar aquí que los tipos B y E de *P. multocida*, causantes de la Septicemia Hemorrágica, no han sido demostrados en los bovinos en América, por lo tanto, esta enfermedad debe ser considerada exótica.

Con relación a *P. haemolytica*, se ha identificado un importante factor de virulencia; este factor es una exotoxina citotóxica para los leucocitos de los ruminantes y también para los macrófagos alveolares. Este efecto selectivo de la citotoxina quizá explique la virulencia de *P. haemolytica* para los ruminantes y su ausencia de patogenicidad para el cerdo y otros animales domésticos.

Por otra parte se ha demostrado que los lipopolisacáridos bacterianos (LPS), componentes primordiales de la pared de las bacterias gramnegativas, pueden ejercer un efecto inflamatorio considerable cuando se instilan en el pulmón. Este efecto inflamatorio también ocurre cuando se emplean los LPS de *P. haemolytica* y *P. multocida*, que además alteran las propiedades del surfactante alveolar favoreciendo el desarrollo de la lesión neumónica. Más recientemente ha sido demostrado que a partir de la inoculación por vía aerógena de *P. haemolytica*, su LPS puede atravesar la barrera epitelial e interactuar con las células endoteliales y los macrófagos intravasculares del pulmón, generando una significativa respuesta inflamatoria en la que se comprometen otros mecanismos de homeostásis que también intervienen en la respuesta inflamatoria, tales como los de la coagulación y la fibrinólisis, lo mismo que el sistema del complemento. Inclusive, se ha demostrado que *P. haemolytica* puede inducir la producción del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) cuando se incuba con macrófagos alveolares. Como se sabe, el TNF es una citocina que tiene múltiples propiedades entre las que destaca su enorme capacidad flogística.

La importancia de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en el desarrollo del daño pulmonar es tan relevante que cuando se priva experimentalmente a los bovinos de estas células, la lesión que corresponde a un desafío masivo con *P. haemolytica* se ve notablemente disminuida. De lo anterior se desprende la apreciación de que el macrófago alveolar participa mayormente en la depuración bacteriana e interactúa con las células responsables de la respuesta inmune, en tanto que el PMN es un importante ejecutor de la respuesta inflamatoria, luego de que resulta activado por diversos mediadores; sin embargo, cuando esta respuesta ocurre de manera exacerbada, el daño tisular en el pulmón sobrepasa los beneficios originales de la inflamación.

La lesión más representativa del CRB es la neumonía; esta neumonía resulta ser en la mayoría de los casos, de tipo agudo, exudativa e intersticial, conforme al criterio patológico actual para la clasificación de las neumonías. Eventualmente la neumonía es de tipo

bronconeumonía aguda o una mezcla de ambas. Se ha estimado que cuando interviene en la lesión neumónica *P. haemolytica* se presenta el primer tipo de neumonía mientras que el segundo ocurre cuando interviene *P. multocida* o *H. somnus*. En algunas ocasiones los microorganismos pueden encontrarse asociados. Por otra parte se ha referido que la participación de *Mycoplasma bovis*, *M. dispar* y *Chlamydia psittaci*, pueden dar lugar a una neumonía de tipo agudo linfoproliferativa, la cual eventualmente evolucionará hacia una neumonía exudativa, mayormente bronconeumonía, cuando también intervienen *Pasteurella* sp. o *H. somnus*.

Particularizando sobre la neumonía aguda exudativa intersticial, considerada la más representativa del CRB, cabe mencionar que también se hace referencia a ella como neumonía fibrinosa. Lo anterior se debe a que su respuesta inflamatoria exudativa es predominantemente de tipo fibrinoso. Este exudado cubre la pleura de las regiones craneoventrales del pulmón; además también existe una patente consolidación en estas zonas. La lesión es por lo general asimétrica y se presenta un daño más considerable en el pulmón derecho. Por lo general se involucra el lóbulo apical, cardíaco, el accesorio en el pulmón derecho y la parte adyacente del diafragmático. Eventualmente, cuando la lesión ha evolucionado por algún tiempo se aprecian patentes adherencias de fibrina entre la pleura parietal y la visceral. Las secuelas más comunes son secuestros abscedados de las zonas más dañadas.

Microscópicamente se observa una severa pleuritis fibrinosa o fibrinopurulenta. Los vasos linfáticos de los septos interlobulillares muestran notorios trombos de fibrina. Los bronquios y bronquiolos mayores lucen necrosis y descamación del epitelio y eventualmente un exudado fibrinopurulento. Los alvéolos aparecen engrosados en sus septos y hemorrágicos; asimismo, se aprecia una severa infiltración por PMN tanto en septos como participando en la exudación alveolar. En zonas de severo daño la consolidación y necrosis no permiten distinguir la arquitectura alveolar. Estas zonas de intenso daño se encuentran parcialmente demarcadas por células necróticas arremolinadas. En estas zonas puede también apreciarse vasculitis y trombosis de algunas pequeñas venas. En otras áreas con menos daño se puede reconocer edema, fibrina, macrófagos activos y PMN en la luz de los alvéolos; además, pueden reconocerse colonias bacterianas.

Cuando la participación bacteriana corresponde a *P. multocida* o a *H. somnus*, las características de la lesión neumónica cambian considerablemente, al grado de manifestarse como bronconeumonía franca; es decir, la exudación bronquial y bronquiolar es más copiosa y el exudado es mayormente mucopurulento. La bronquiectasia es la secuela más importante en esta neumonía.

Como se ha visto, las bacterias son en sí las responsables mayores de la morfología del daño pulmonar; sin embargo, eventualmente pueden identificarse algunas evidencias indicativas de la participación viral en la lesión. Estas evidencias corresponden a la formación de cuerpos de inclusión que se presentan en el citoplasma de las células del epitelio bronquial y bronquiolar, así como en macrófagos; en este caso se trata de infecciones por Paramyxoviridae, sean debidas a Pi3 (Paramyxovirus) o BRSV (Pneumovirus). Además en estos casos también se aprecia a nivel alveolar la coalescencia de células del epitelio o de macrófagos, a las que se les denomina sincitios. Por otra parte pueden observarse cuerpos de

inclusión intranucleares en células del epitelio de bronquios, tráquea y mucosa nasal, en casos de IBR.

Otras de las lesiones que pueden reconocerse en el CRB, además de la neumonía, son traqueítis y rinitis fibrinonecrotica que por lo general corresponden a IBR. Por otra parte, cuando las lesiones respiratorias se acompañan de estomatitis ulcerativa y de otras lesiones semejantes en el tracto digestivo, pudiera tratarse de BVD, debiendo ser considerada también Fiebre Catarral Maligna.

Las manifestaciones clínicas del CRB no ocurren sino hasta 6 o 10 días posteriores al arribo de un lote nuevo o la presentación de la condición estresante. Por lo general la morbilidad oscila entre 5 y 40%, mientras que la mortalidad fluctúa entre 5 y 30%; aunque en algunos brotes puede elevarse considerablemente.

Los animales muestran al principio letargia y anorexia, se apartan del resto de los animales y se mantienen con la cabeza baja, las orejas caídas y los ojos entreabiertos. También puede apreciarse que los animales muestran cierta apatía cuando se les observa dentro del corral e incluso no miran de frente al observador, quizá por la molestia que les causa el mover el cuello. Algunos animales pueden presentar salivación, debido también a la molestia que les causa el deglutir. Por lo general el morro está congestionado, reseco y costroso; asimismo, hay fiebre, conjuntivitis y lagrimeo. La frecuencia respiratoria está aumentada, aunque por lo general aún sin disnea. A continuación puede presentarse descarga nasal, si bien esto no es constante, resulta indicativo de la severidad del compromiso en tracto respiratorio superior. Tampoco la tos es un signo prominente y cuando se presenta es suave, húmeda y en accesos. Conforme la lesión neumónica progresa en gravedad, la disnea se hace patente, el animal respira por la boca teniendo la cabeza extendida y abduciendo los miembros anteriores. Eventualmente se presenta diarrea. En la auscultación pueden reconocerse ruidos bronquiales y roces pleurales en la región craneoventral, sobre todo del pulmón derecho; no obstante, cuando la lesión de consolidación es total, los sonidos respiratorios pueden estar ausentes. Los animales afectados severamente mueren por lo general entre los primeros 25 días de arribo al engordadero, luego de un curso de 3 a 8 días. Usualmente el problema en el lote transcurre de 3 a 4 semanas.

El diagnóstico clínico no resulta por lo general difícil cuando se reconocen varios animales representativos del problema; sin embargo, el diagnóstico integral resulta todo lo contrario, lo cual va en relación de la etiología múltiple del CRB.

En efecto, aunque con base en las lesiones pulmonares en los animales muertos, puede suponerse cual es la bacteria involucrada en el problema, resulta generalmente difícil establecer la identidad del agente etiológico primario que como ya sabemos es un virus. Para este propósito la observación histopatológica es muy necesaria, aunque no siempre pueden encontrarse evidencias que sugieran a un agente viral en particular; no obstante, la patología resulta imprescindible como parte del diagnóstico y nunca debe omitirse. En lo que concierne a los estudios virológicos de aislamiento, éstos son sin duda los que determinarían al agente etiológico primario; desafortunadamente su realización no se encuentra al alcance de la mayoría de los laboratorios en México y sus procedimientos son costosos y tardados. En este

sentido, las técnicas de inmunofluorescencia para demostrar al antígeno viral en el tejido, quizá sean las más rápidas y eficientes, pero tampoco son rutinarias y solo se realizan en laboratorios especializados del país. Los análisis bacteriológicos en cambio son más accesibles y confirmarían la presencia de la bacteria involucrada, además de indicar eventualmente la terapia antimicrobiana más adecuada con base en estudios de sensibilidad a los antibióticos. Por último, el conocimiento de la diseminación de una o varias infecciones virales en un lote de animales, ayudaría a establecer las medidas para su control, pero desafortunadamente, las técnicas serológicas mediante las cuales se consigue lo anterior, tampoco se llevan a cabo en todos los laboratorios del país. En resumen, el diagnóstico integral en los casos de CRB no se consigue con facilidad mediante los medios de que se dispone actualmente en México; sin embargo, los estudios de patología ofrecen una valiosa ayuda.

En el laboratorio de Patología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Nuevo León, se han diagnosticado 18 casos de neumonías representativas del CRB; estos casos corresponden a brotes de la enfermedad registrados entre 1986 y 1992. Todos con la excepción de uno, ocurrieron en corrales de engorda. En varios de estos casos existen evidencias histopatológicas de infección viral por Paramyxoviridae. Algunos estudios serológicos que se han llevado a cabo en el Veterinary Diagnostic Laboratory del College of Veterinary Medicine en College Station, Texas A&M University, han demostrado que los animales son reactores a IBR, Pi3, BRSV, *P. haemolytica* y *H. somnus*. El único caso que no ha ocurrido en corral de engorda se presentó en becerros alojados en jaulas dentro de un cobertizo, en condiciones desfavorables, tal y como se ha referido para los brotes de Neumonía Enzoótica.

Se ha demostrado que cuando se logran identificar las primeras manifestaciones del CRB en los animales enfermos, la mayoría de los tratamientos antimicrobianos instaurados durante este período son eficaces, sobre todo si se continúan por lo menos 48 horas después de que los signos clínicos hayan desaparecido. Es decir, la mortalidad en el CRB puede ser minimizada cuando se administra a tiempo la terapia antimicrobiana, mientras que los tratamientos aplicados luego de 48 horas de iniciado el padecimiento, por lo general resultan infructuosos, inclusive en algunos casos solo se prolonga el curso de la enfermedad; asimismo, cuando los tratamientos se suspenden tempranamente pueden favorecerse las recaídas y la presentación de secuelas graves.

Entre los antimicrobianos más recomendables para el tratamiento del CRB, se encuentran: penicilina-estreptomicina, ampicilina, amoxicilina, tetraciclinas y sulfonamidas; cuando la severidad del caso lo amerite pueden también emplearse cloranfenicol, neomicina y spectinomina. Cabe mencionar que deben ser consideradas las pruebas de sensibilidad bacteriológica a los antibióticos en la instauración de la terapia antimicrobiana. Por otra parte, no se cuenta con datos suficientes que apoyen el empleo de los corticosteroides como auxiliares en el tratamiento de las neumonías en el CRB; en cambio, los antiinflamatorios no esteroidales (flunixinina, meglumina) han demostrado beneficios.

En el caso de la administración de antimicrobianos a niveles profilácticos, con la intención de disminuir la gravedad de un brote de CRB o de suprimir las manifestaciones en el caso de los animales en período de incubación, las opiniones son bastante contradictorias