

1988-1

REG. No. 081001677

*Universidad de Guadalajara*

FACULTAD DE CIENCIAS



**ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR *Pasteurella* CON  
ESPECIAL REFERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
DE BOVINOS.**

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADO EN BIOLOGIA

P R E S E N T A

**MARIA CONCEPCION ACOSTA ESPINOZA**

GUADALAJARA, JAL.

1989.



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
FACULTAD DE CIENCIAS

Expediente .....

Número 794/88 .....

SRITA. MA. CONCEPCION ACOSTA ESPINOZA  
P R E S E N T E . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido -  
aprobado el tema de Tesis "ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PAS  
TEURELLA EN BOVINOS CON ESPECIAL REFERENCIA EN PASTEURELO\_\_  
SIS NEUMONICAS" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido --  
aceptado como Director de dicha Tesis al Dr. Sergio Agui\_\_  
lar Benavides.



A T E N T A M E N T E  
"AÑO ENRIQUE DIAZ DE LEON"  
"PIENSA Y TRABAJA"  
Guadalajara, Jal., Julio 5 de 1988

El Director

FACULTAD DE CIENCIAS

Dr. Carlos Astengo Osuna

El Secretario

Ing. Adolfo Espinoza de los Monteros Cárdenas.

c.c.p. El Dr. Sergio Aguilar Benavides, Director de Tesis.-Pte.  
c.c.p. El Expediente de la alumna.

!mjsd

Guadalajara, Jal. 3 de Mayo de 1989

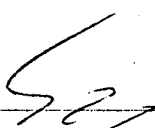
Dr. Carlos Astengo Osuna.  
Director de la Facultad de Ciencias  
de la Universidad de Guadalajara.

P R E S E N T E.

Por este conducto me permito informar a Ud. que me fué presenta-  
da la tesis que lleva por título " ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR  
PASTEURELLA CON ESPECIAL REFERENCIA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
DE BOVINOS ". Que realizó la C. Ma. Concepción Acosta Espinoza y  
que fue revisada por el que suscribe, por lo que ruego a Ud. se  
realicen ante las autoridades correspondientes los tramites para  
los exámenes respectivos.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para reiterarle a Ud.  
mi consideración mas distinguida.

ATENTAMENTE

  
Dr. Sergio Aguilar Benavides.

## A G R A D E C I M I E N T O S

Un especial agradecimiento al Dr. Hugo Castañeda-Vázquez por ser el asesor de esta tesis, por su amistad y - la gran ayuda que se proporcionó en la realización de este trabajo.

Al Dr. Sergio Aguilar B. por haber dirigido esta tesis.

A mi hermana Tere por su eterno apoyo y su infinita confianza para la realización de este trabajo y por consiguiente la culminación de mi carrera.

A todas aquellas personas que de una u otra manera intervinieron para hacer posible la culminación de esta etapa de mi formación y en la realización de este trabajo.

Con Respeto y gratitud

A MI UNIVERSIDAD.

A MI ESCUELA.

A TODOS MIS MAESTROS.

G R A C I A S .

# INDICE.

PAGINAS

## A.-RESUMEN.

1 - 3

### 1.- INTRODUCCION.

Características comunes de las especies de Pasteurella.

Pasteurella multocida.

4 - 20

Pasteurella haemolytica.

Antígenos de P. multocida.

Bacteriofaos y bacteriocinas.

Leucotoxina.

### 2.- DIAGNOSTICO.

Diagnóstico de laboratorio.

Aislamiento y cultivo.

21-28

Importancia de la Pasteurella en animales domésticos y en humanos.

Importancia de la Pasteurelisis en bovinos.

Serotipos importantes de Pasteurella en bovinos.

### 3.- LA PASTEURELOSIS NEUMONICA.

Sintomas clínicos de la Enfermedad Neumonica.

Factores predisponentes a las enfermedades causadas por Pasteurella.

29-43

Patología de la Pasteurelisis Neumonica.

#### 4.- PATOGENESIS.

Condiciones para la colonizacion  
de los pulmones por Pasteurella.

Sinergismo de Pasteurella

y virus en caso de Neumonía.

Influencia patógena de virus, Pasteurella

y estress en la Pasteurelosis Neumonica.

Transmision de la Pasteurelosis.

**44-62**

#### 5.- EL TRATAMIENTO DE NEUMONIA POR Pasteurella.

El tratamiento con sulfonamidas.

El tratamiento con antibioticos.

**63-66**

#### 6.- PROFILAXIS.

Inmunizacion Pasiva.

Inmunizacion Activa.

Problemas en la vacunacion.

Tecnicas de aplicacion de inmunogenos.

Eleccion de los serotipos.

**67-75**

#### 7.- DISCUSION.

**76-82**

#### 8.- BIBLIOGRAFIA.

**83-115**

## RESUMEN .

Desde fines del siglo pasado fue descrita una epidemia en animales domesticos que afectaba principalmente a ruminantes y animales salvajes. En los años siguientes el agente patogeno fue investigado extensamente y se le dio el nombre de Pasteurella.

Actualmente las especies de Pasteurella mas importantes en bovinos son P. multocida y P. haemolytica. Se considera que P. multocida tipo 6E y 6B es el agente causal de la "septicemia nemorragica" en bovinos y búfalos, mientras que la P. haemolytica, es parte importante en el desarrollo de la enfermedad respiratoria bovina.

Las diferentes especies de Pasteurella son cocobacilos Gram-negativos, aerobios o anaerobios facultativos, que pueden ser teñidos intensamente en sus extremos (tincion bipolar) y esto es caracteristico de esta especie. La clasificacion en serogrupos se realiza mediante el antigeno capsular y por el antigeno somático (grupos K y O respectivamente). La diferenciacion entre P. multocida y P. haemolytica se realiza mediante las pruebas de hemólisis e indol, en las cuales la P. haemolytica es positiva.

Existen diversos factores que pueden reducir las defensas del animal y predisponer a éstos a la enfermedad por esos organismos patogenos facultativos. La resistencia puede ser reducida por malos manejos de los animales durante el transporte, por mala alimentacion, por infestación de parasitos, climas extremosos, ceste de becerros y deficiencia vitaminica entre otros.

Los signos clinicos pueden variar notablemente. En un caso leve, sólo se observa un aumento de temperatura, mientras que en casos agudos se asocia con sintomas respiratorios muy evidentes.

Los cambios patológicos ocurridos son muy similares a los de la neumonía fibrinosa que en ocasiones involucra a la pleura, durante el proceso de infección.

Por otra parte las infecciones por Pasteurella pueden estar asociadas con agentes virales. En muchos casos de campo se ha observado este sinergismo en la neumonía infecciosa bovina. En esos casos además de la neumonía fibrinosa, se pueden notar signos de una infección viral (tales como cambios neumónicos intersticiales y participación de células mononucleares).

La Pasteurella también puede ser encontrada en el tracto respiratorio superior de animales sanos, pero no en tejido pulmonar sano. En el caso de que organismos de Pasteurella lleguen al pulmón sano en el aire inhalado, son eliminados rápidamente por los macrófagos alveolares.

En las infecciones por Pasteurella han sido encontrados diferentes agentes virales. Sobre todo mixovirus parainfluenza-3 y herpes virus bovino-1, aislados en casos de campo. Otros microorganismos tales como el virus B.V.D, virus de la fiebre aftosa, enterovirus citopatógeno, micoplasmas, clamidias y el virus sincitial respiratorio pueden también estar asociados con infecciones por Pasteurella.

Existen diversas opiniones acerca del mecanismo de interacción de virus, factores estresantes y Pasteurella. Por una parte se piensa de que la lesión primaria de la mucosa es causada por agentes virales a lo cual sigue una colonización por Pasteurella. De acuerdo con otras observaciones la infección viral causa un defecto en la fagocitosis de los macrófagos alveolares, de esta forma se impide la eliminación bacteriana. Los factores de estrés producen pro-



blemas para la eliminacion bacteriana, ya que al ser aumentada la actividad adrenocortical, causa efectos sistemicos inmunosupresivos.

Actualmente la terapia de bovinos clinicamente enfermos es aplicada mediante antibioticos. Ha sido observado un incremento continuo de la resistencia contra los antibioticos de uso comun. Por ello se recomienda realizar pruebas de antibiograma antes de iniciar un tratamiento.

Para la prevencion de la Pasteurelisis se ha utilizado la inmunizacion activa y la pasiva. Actualmente la efectividad del suero hiperinmune es dudosa y se utiliza raramente, debido a su costo elevado. La inmunizacion activa ha dado buenos resultados y las vacunas utilizadas son vacunas con adyuvante, combinadas virus-Pasteurella o con virus unicamente.

Se encuentran en proceso de experimentacion los extractos celulares y las mutantes dependientes de estreptomycin.

Para tener más éxito en la vacunacion se recomienda elegir los serotipos adecuados, hacer revacunaciones y no causar demasiado stress al animal.

## 1.-INTRODUCCION.

En el verano de 1878 Bollinger describió una enfermedad que afectaba a bovinos, cerdos, jabalies y otros animales salvajes. El curso de la enfermedad era agudo con una duración de 12 a 36 horas. En venados fué observada neumonía, pleuritis y pericarditis, mientras que en bovinos se observaron formas exantémicas con pericarditis, edema de la región pectoral y de los órganos de la misma. Sin embargo Bollinger no pudo aislar el agente causal de la enfermedad.

En 1887 Trevisan dió el nombre de Pasteurella al agente causal de las neumonías en bovinos y venados en honor de Pasteur.

En el año de 1880 Louis Pasteur científico frances intentó atenuar cultivos de bacterias(Pasteurella) aislados de aves, para desarrollar una vacuna viva contra el colera aviar.

Posteriormente fueron mencionadas las Pasteurellas según el nombre del animal al que atacaban, por ejemplo la Pasteurella boviséptica era el agente causal de neumonías en bovinos, la Pasteurella suiséptica era el agente causal de rinitis en cerdos y Pasteurella aviséptica era el agente causal del cólera aviar. Esa división de la Pasteurella fué elegida porque la enfermedad raramente se transmitía de una especie animal a otra y por ello se daba por hecho que se trataba de diferentes tipos de cepas.

Debido a que la Pasteurella posee propiedades bioquímicas y culturales muy similares Kitt (1893), propuso el nombre de Bacterium bipolare multocidum.

A principios del siglo Lignieres (1901) introdujo el nombre de Pasteurelosis para las enfermedades producidas por Pasteurella. Topley y Wilson (1929) le dieron el nombre de Pasteurella septica, éste nombre fué usado por muchos años y aún actualmente es utilizado de vez en cuando. El nombre que poseé actualmente la Pasteurella multocida fué sugerido por Rosenbuch y Merchant (1939), éste nombre es actualmente y ampliamente reconocido y de uso común. Actualmente han sido descritas 6 especies de Pasteurella que son: Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Pasteurella pneumotrópica, Pasteurella ureae, Pasteurella aerogenes y Pasteurella gallinarum.

De estas 6 especies, la P. multocida es la más diseminada.

Las infecciones por Pasteurella se presentan, en base a la aparición y papel de la enfermedad, principalmente en dos formas:

1.-Agente causal primario de Pasteurelosis; en éste caso se incluyen, el cólera de las aves, la neumonía en conejos y las neumonías en búfalos de aguas y bovinos.

2.-Agente causal secundario de Pasteurelosis; para ésto juegan un papel muy importante al inicio de la enfermedad, virus, micoplasmas, bacterias o influencias ambientales, especialmente el stress, ejemplo "Fiebre de embarque" ( 141 ).

#### CARACTERISTICAS COMUNES DE LAS ESPECIES PASTEURELLA.

Las Pasteurellas pertenecen al grupo de los cocobacilos o bacilos Gram-negativos, aerobios y facultativos anaerobios. No son móviles de forma cocoide u ovoide y muestran la propiedad de teñirse fuer-

temente de los polos (bacilos bipolares). Esta propiedad se puede observar en cultivos de aislamiento reciente por medio de la tinción de Giemsa o la de azul de metileno de Loeffler.

Las bacterias miden de 1.2 a 1.8 micrómetros de largo y 0.4 micrómetros de ancho. Se presentan como bacterias sencillas y ocasionalmente forman cadenas cortas.

Las Pasteurellas son quimioorganotrópicas y sus requerimientos de cultivo son mínimos, pero en presencia de sangre o suero aumenta su reproducción.

Las colonias son levemente convexas, de incoloras a gris-azulosas y un poco brillantes. Crecen a temperaturas de 22 grados centígrados, el óptimo es de 37 grados centígrados.

El metabolismo es fermentativo; de glucosa y otros carbohidratos se forma ácido, pero no gas.

Las pruebas bioquímicas siguientes son comunes a las Pasteurellas; catalasa positiva, reducen los nitratos, gelatinasa negativa, rojo de metilo negativo y la reacción de Voges Proskauer negativa.

#### Pasteurella multocida.

La Pasteurella multocida pertenece a los bacilos pequeños, Gram-negativos, aerobios y anaerobios facultativos, de 4 um de ancho y de 1.4um de largo. Después de varios pasajes o subcultivos en condiciones desfavorables, las colonias toman forma de abanico. No forman esporas ni son móviles. La Pasteurella multocida de cultivos hechos de órganos o cultivos recientes se pueden teñir con azul de metileno o con la tinción de Giemsa, para observar como se tiñen fuertemente los polos de los bastoncitos, es decir, la tinción bipolar.

La Pasteurella multocida presenta colonias mucoides, lisas o rugosas. Las colonias mucosas crecen como colonias brillantes con bordes irregulares; las colonias lisas son brillantes, pequeñas, tienen bordes irregulares y son de color gris o azulado. El brillo proviene de la substancia capsular.

La mayoría de los cultivos patógenos de P. multocida poseen capsulas grandes, las cuales están formadas de carbohidratos y crecen en temperaturas de 22 a 42 grados centígrados. La temperatura óptima de crecimiento es de 37 grados centígrados (141,156).

El metabolismo de P. multocida es fermentativo, de los carbohidratos se forma ácido pero no gas. Las reacciones bioquímicas típicas son la reacción de indol, la reacción rojo de metilo y la prueba de Voges Proskauer. En la tabla 1 se representa el comportamiento bioquímico de P. multocida.

#### TIPIFICACION SEROLOGICA.

Roberts (1947) después del estudio de 37 cultivos de P. multocida con la prueba de protección en ratones, clasificó a P. multocida en los tipos I,II,III, y IV. A éstos 4 tipos conocidos, Hudson (1954) agregó mediante la misma prueba el tipo V.

Por medio de reacciones de precipitación, Carter en (1952) clasificó a P. multocida en 4 tipos serológicos: A,B,C y D.

En experimentos posteriores Carter (1954) utilizó el test de hemaglutinación indirecta para obtener una mejor tipificación, y en 1961 agregó a los 4 tipos ya conocidos el tipo E. Posteriormente fué suprimido el tipo C por carecer de importancia, de tal forma

que la clasificación actual se basa en los tipos capsulares A,B,D y E.

La identificación de cepas del tipo D fue realizada utilizando la prueba de acriflavina ( 41 ) como una prueba optativa de la tipificación de F. multocida.

TABLA No.1.

PROPIEDADES BIOQUIMICAS DE P. multocida.

Substrato	POHL (1984)	Namioka (1978)	Beer (1974)	Madsen et al. (1985)
Indol.	+	+	+	+
Nitrato.	+	+	+	+
Citocromooxidasa.	+	+	0	+
Catalasa.	+	+	0	+
H <sub>2</sub> S.	+	+	+	
Movilidad.	-	-	-	
Ureasa.	-	-	0	
Sacarosa.	+	0	+	0
Sorbitol.	+	+	+	(+)
Glucosa.	+	+	0	+
Manitol.	+	+	(+)	(+)
Xilosa.	(+)	+	(+)	+
Lactosa.	-	-	-	
Arabinosa.	v	v	(-)	
Salicina.	(-)	(-)	(-)	
Ramnosa.	-	-	0	
Manosa.	+	0	+	+
Dulcitol.	-	-	-	
Maltosa.	(+)	(+)	-	
Citrato.	-	-	0	

+ = Positivo. (+) o (-) = La mayoría de los casos positivo o negativo

- = Negativo. 0 = No se hizo la prueba o no ha sido publicado su resultado. v = Variable.

Para clasificar los tipos somáticos de P. multocida, se realizaron pruebas de aglutinación y de aglutinación-absorción. Por medio de estas pruebas con cepas de diferentes orígenes, se pudieron encontrar 11 grupos O (somáticos) de P. multocida ( 147 ).

#### Pasteurella haemolytica.

La P. haemolytica se presenta en forma de bacilos Gram-negativos, de forma cocoide a ovoide que se tiñen fuertemente en los polos y su tamaño es mayor a la de P. multocida. Se pueden observar al microscopio las cápsulas que recubren a las células bacterianas (156).

#### COMPORTAMIENTO DE LOS CULTIVOS.

En agar sangre se observa una hemólisis marcada por cultivos aislados recientemente. Por ello ésta especie recibe el nombre de haemolytica. Sin embargo la hemólisis no se utiliza más para la diferenciación entre P. haemolytica y P. multocida, mediante otras pruebas como la de indol, resistencia a antibióticos y crecimiento en agar McConkey se obtiene una mejor clasificación.

Después del cultivo de P. haemolytica pueden ser observadas dos formas disociativas en las colonias.

- a)-La forma S con un nivel elevado de antígenos de la superficie.
- b)-La forma R con un nivel bajo de antígenos de superficie.

En la tabla No 2 se describen las propiedades bioquímicas de P. haemolytica.



TABLA No. 2.

PROPIEDADES BIOQUIMICAS DE P. haemolytica.

Substrato	Carter (1984)	Bisgaard (1984)	Ungureanu et al. (1981)
Catalasa.	+	+	+
Citocromooxidasa	+	+	+
Nitrato.	+	+	+
Rojo de Metilo.	-	-	-
Voges Proskauer.	-	-	-
Indol.	-	-	0
Ureasa.	+	+	0
McConkey.	+	+	0
Ornitin-Carboxilasa.	-	-	0
Hemólisis.	+	+	+
Arginina-Dihidrolasa.	0	-	0
Glucosa.	+	+	+
Sacarosa.	0	0	+
Dextrina.	+	+	+
Manitol.	0	+	+
Maltosa.	+	+	+
Sorbitol.	+	+	+
Adonitol.	-	-	0
Dulcitol.	v	-	0
Galactosa.	+	+	0
Inositol.	+	v	0
Insulina.	-	-	0

+=Positivo.

--=Negativo

v=Variable.

0=No probado o no

publicado.

**BIOTIPOS DE P. haemolytica.**

En base a las diferentes propiedades bioquímicas y de propiedades del cultivo la P. haemolytica fué dividida en los biotipos A y T (186). Además de lo antes mencionado también influye la morfología de la colonia en agar sangre, la fermentación de carbohidratos, el nivel de crecimiento y la sensibilidad a antibióticos, en especial a la penicilina.

En la tabla 3 se describe la diferenciación de los biotipos de Pasteurella haemolytica.

TABLA No. 3.

DIVISION DE LOS BIOTIPOS DE P. haemolytica.

(Según Smith 1974, Carter 1967 y Biberstein 1978).

Reacción	BIOTIPOS	
	A	T
Arabinosa.	+	-
Lactosa.	v	-
Manosa.	-	v
Salicina.	-	v
Trealosa.	-	+
Xilosa.	+	-
Fenicilina.	sensible	resistente
Duración del cultivo	sobreviven poco tiempo.	sobreviven largo tiempo.
Enfermedades que originan.	Neumonías en bovinos.	Septicemias en corderos.
+ = Positivo.	- = Negativo.	v = Variable.

## SEROTIFICACION.

En el caso de la tipificación serológica de la E. haemolytica han sido extraídos los polisacáridos ( 31 ), los lipopolisacáridos (38,42) y enseguida probados en diferentes ensayos. Para la identificación de los antígenos de superficie se ha utilizado la prueba indirecta de hemaglutinación (IHA) con diversas modificaciones (25,24). Posteriormente fueron introducidas modificaciones importantes en la prueba de IHA, tales como la prueba en placa de microtitulación y la utilización de eritrocitos fijados en glutaraldehído (181,69). Fraser et al (1983) desarrollaron una prueba de "hemaglutinación indirecta rápida", con la cual en tres horas se pudo lograr una serotipificación altamente confiable de 15 cepas de referencia y 50 cepas de campo.

A través de la IHA pudieron ser clasificados 15 diferentes serotipos de la E. haemolytica. Al biotipo A pertenecían los antígenos capsulares 1,2,5,6,7,8,9,12,13 y 14, al biotipo T, los tipos capsulares 3,4,10 y 15 ( 69 ). Para identificar los antígenos somáticos O fué realizada una prueba directa de aglutinación con extractos somáticos de E. haemolytica ( 23 ).

#### ANTIGENOS DE P. multocida.

La especie P. multocida es la que más ha sido estudiada y diferentes antígenos han podido ser reconocidos.

Substancias capsulares: Existe cierta confusión en la literatura sobre la ocurrencia y naturaleza de los polisacáridos de P. multocida que son responsables de la especificidad serológica. Esto puede ser debido a que en el método de fenol agua para extracción de lipopolisacáridos también se extraen otros polisacáridos incluyendo el ácido hialurónico.

Debido a la capacidad de las substancias capsulares de adsorberse a eritrocitos se piensa que éstas contienen polisacáridos. El hecho de que haya especificidad serológica, que los diferencia de los lipopolisacáridos (antígenos O), indica que aquellos son diferentes a los lipopolisacáridos.

Los cultivos de P. multocida pueden poseer cápsulas compuestas de ácido hialurónico ( 33 ). Esto ha sido reconocido por otros autores y se encontró que estaban presentes en cantidades considerables de bacterias mucoides del tipo A ( 36 ).

Knox y Bain (1960) analizaron el polisacárido capsular del tipo B. Las propiedades de los antígenos moleculares de cepas de P. multocida muestran que existen polisacáridos ácidos de alto peso molecular. Estos fueron inmunogénicos para bovinos, pero sólo débilmente para conejos ( 152 ). En cuanto a los tipos A y D aún se tienen dudas acerca de la substancia específica de tipos.

Lipopolisacáridos: El hecho de que P. multocida posea diferentes tipos serológicos en cepas aisladas de bovinos, con respecto a los antígenos, ha sido demostrado desde hace tiempo ( 155 ).

Los lipopolisacáridos del tipo B de P. multocida causante de septicemia hemorrágica han sido extraídos y analizados. Rebers et al. (1967) utilizando un método general de extracción, a base de frío, solución salina formalinizada y centrifugación a alta velocidad, pudieron aislar un complejo antigénico lipopolisacárido-proteína de una cepa de septicemia hemorrágica en bison. Este complejo tiene muchas de las propiedades de la endotoxina que mostraba especificidad inmunológica en ratones.

En investigaciones subsecuentes se hizo una comparación de las propiedades del lipopolisacárido y de la endotoxina libre (158,-90). De interés particular fué el hecho de que la endotoxina libre era inmunogénica, pero no el lipopolisacárido. Esto sugiere que la proteína - como se ha postulado (11) - de la endotoxina libre está relacionada en la estimulación de la inmunidad activa. Sin duda los antígenos O ó somáticos de P. multocida serológicamente distintos son lipopolisacáridos diferentes.

Baxi et al. (1970) observaron que los lipopolisacáridos de tres cepas tipos B fueron similares serológicamente a los de tres cepas tipo E. Esto fué confirmado por observaciones de Namioka y Murata (1961c) los que encontraron que esos dos tipos capsulares tenían el mismo antígeno O, el cual fue designado 6.

#### Proteínas.

Como se ha demostrado anteriormente no ha podido ser aislada una proteína homogénea simple (38). Fracciones purificadas han dado 14% de nitrógeno con una composición de aminoácidos que indica su naturaleza proteica y con éstas han sido inmunizados ratones, bovinos y búfalos (11).

Tal parece que ésta proteína putativa es la misma que Heddleston y Rebers (1975) mencionaban, que estaba asociada con la endotoxina libre.

Prince y Smith (1966) por medio de un análisis electroforético estudiaron los antígenos de P. multocida con los siguientes resultados; existían tres antígenos que tenían las siguientes propiedades:

Beta antígeno: polisacárido de tipo específico, se adsorbe a los eritrocitos en la prueba de IHA se encuentra en las colonias de variedades mucosas e iridicentes.

Alfa complejo: probablemente es un complejo proteína polisacárido, se localiza en la cercanía de la pared celular, es inmunogénico y probablemente lábil.

Gamma antígeno: éste lipopolisacárido se encuentra en todas las especies de Pasteurella forma parte de la pared celular, contiene uno o más determinantes antigénicos responsables de las diferentes variedades serológicas somáticas O.

#### BACTERIOFAGOS Y BACTERIOCINAS.

Muchas cepas de P. multocida y P. haemolytica poseen fagos temperados que sólo han sido estudiados de manera poco extensa. Rifkin y Pickett (1954) aislaron bacteriófagos de las especies antes mencionadas y concluyeron que los bacteriófagos podían ser utilizados para diferenciar las dos especies. Varios de esos bacteriófagos requerían iones de calcio y magnesio, como cofactores para producir la lisis en caldo.

En cultivos aislados del cólera de las aves por P. multocida, han sido encontrados bacteriófagos. Estos fagos se ordenaron en 5 grupos en base del tipo de hospedero y en 3 grupos más debido a la morfología en placa ( 119 ).

Los bacteriófagos aislados de P. multocida no fueron activos contra los de P. haemolytica, P. gallinarum y P. pneumotrópica.

Las bacteriocinas han sido descritas en cultivos aislados en bison y bovinos ( 46 ). Parece ser en vista de los resultados preliminares, que tanto los bacteriófagos como las bacteriocinas pueden tener aplicación en la identificación de variedades de P. haemolytica y P. multocida. Esta especificidad de especie de los bacteriófagos sirve como base para mencionar a la P. gallinarum como una especie legítima.

#### LEUCOTOXINA.

La Fasteurella haemolytica posee una toxina que puede ser letal para leucocitos, ésto ha sido comprobado recientemente por medio de diferentes investigaciones.

Ha sido comprobado que la P. haemolytica es fagocitada en cantidades más pequeñas que otras bacterias, por ejemplo Yersinia enterocolitica, por macrófagos alveolares de bovino en cultivo (137). Después de la fagocitosis de las bacterias es causada una lesión celular en los macrófagos, es decir, se presentan cambios morfológicos citotóxicos severos de los macrófagos ( 22 ).

Ese efecto se comprueba con bacterias vivas de P. haemolytica y con medio de cultivo libre de bacterias, pero no con cultivos lisados con calor (60 grados centigrados) o por radiaciones (10,000 rad), lo que explica la necesidad de células bacterianas metabóli-



camente activas ( 22,109,110 ). En éste caso se observan una citotoxicidad directa y un bloqueo de la fagocitosis por E. haemolytica. También en leucocitos de sangre periferica se observó un efecto citotóxico. La dosis influye en la muerte celular ya que se ha observado que con una concentración aproximada de 10 bacterias/ml en cultivo de células mononucleares el 90% de los macrófagos son lisados. La muerte celular se inicia 5 minutos despues de agregar las bacterias, llega a su máximo nivel de los 30 a 45 minutos y termina a los 90 minutos (110 ). Mediante un experimento con cultivos de linfocitos, la E. haemolytica demostró tener un efecto citotóxico, ésto es una prueba de que la muerte celular no depende de la fagocitosis de las bacterias ( 109,110,178 ). Los linfocitos pueden ser lisados únicamente si existe un exceso de bacterias, mientras que los monocitos mueren rápidamente con la administración de E. haemolytica, probablemente en dependencia de la fagocitosis de las bacterias ( 109 ). Baluyut (1981) y Himmel et al. (1982) caracterizarón la citotoxina como una proteína lábil al calor, de peso molecular de 48,000 hasta 300,000 daltons, estable en oxígeno. La liberación tiene lugar en la fase logarítmica de crecimiento de la bacteria.

La producción de citotoxina no es propiedad única de la E. haemolytica serotipo 1. Se ha comprobado en todos sus serotipos, si bien existe diferencia en su toxicidad ( 179 ). Por medio de anti-sueros homólogos pueden ser neutralizadas las citotoxinas correspondientes, las toxinas de otros serotipos pueden ser también neutralizadas pero en cantidad menor.

Diferentes investigaciones han demostrado, que la media porcentual de muerte celular en leucocitos mononucleares de bovinos y pequeños rumiantes debidas a F. haemolytica son significativamente mayores a la muerte celular en leucocitos mononucleares. Pero no afecta a leucocitos de caballo, cerdo y humano ( 111 ). Por ello se considera que la F. haemolytica contiene o libera un factor que afecta a leucocitos de rumiantes, pero que en leucocitos de otras especies puede ser neutralizado.

Probablemente algun receptor especifico de membrana o una estructura estearica de la pared celular juega un papel importante en la citotoxicidad especifica ( 178 ).

Los macrofaeos lisados liberan enzimas proteoliticas, histamina, prostaglandinas y componentes fibroblasticos que se depositan en los tejidos vecinos y causan inflamacion, depositos de fibrina y con ello lesiones neumaticas ( 110,178 ).

## 2.-DIAGNOSTICO.

Si bien el diagnostico presuntivo de la Pasteurellosis puede ser hecho en base de la historia clinica, sintomas y cambios patológicos macroscopicos, un diagnostico definitivo depende en cada enfermedad del aislamiento e identificación del agente causal.

Diferentes circunstancias pueden hacer sospechar de una septicemia hemorragica. Esto es usual en algunas regiones geograficas y en ciertas epocas del año. En el sureste de Asia se puede presentar la enfermedad al final del periodo de secas, cuando las pasturas son pobres, o al inicio de las temporadas de lluvia cuando los animales de carga han trabajado intensamente. Otra circunstancia es la muerte repentina de animales con inflamacion de la garganta y el cuello.

Generalmente el diagnostico clinico de la Pasteurellosis neumonica en bovinos, ovinos y caprinos no es dificil de hacer. La fiebre, disnea y descargas nasales asociadas con el clima, frio y estres por transporte, nacimientos, cambios de dieta, etc; son tambien evidencias fuertes. Sin embargo debido a que algunos virus y micoplasmas pueden causar neumonias en esas especies, nos indica que para determinar la Pasteurella en la enfermedad se requiere del aislamiento e identificación de la bacteria.

### DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El examen directo de frotis de sangre, tejidos, organos y exudados puede ayudar en el diagnostico de infecciones de Pasteurella, pero su valor es de uso limitado en el diagnostico. En algunos paises del sureste de Asia es muy dificil de enviar tejidos u organos, pero se envian frotis sanguineos tomados de animales con enferme-

dad aguda, sospechosos de septicemia hemorrágica. estos frotis son teñidos en los laboratorios. Las tinciones realizadas con mayor frecuencia son las de Wright y la de Leishman que muestran la característica bipolar de estos cocobacilos.

El hallazgo de los cocobacilos bipolares típicos en los frotis de animales con enfermedad aguda, fiebre y las características de inflamación del cuello y garganta, hacen sospechar fuertemente de septicemia hemorrágica.

Sin embargo se debe tomar en cuenta que existen cepas de P. multocida diferentes a las que causan la septicemia hemorrágica, que en ocasiones se encuentran en la sangre y no se diferencian de las variedades causantes de septicemia hemorrágica.

Quando se sospecha de Fasteurella, deben ser teñidos todos los frotis del material clínico que hayan sido enviados al laboratorio, mediante la tinción de Gram.

Pueden ayudar a la selección del material enviado al laboratorio los siguientes datos: naturaleza de la infección, si es local o sistémica, los tejidos y órganos comúnmente involucrados y las lesiones macroscópicas.

Todas las muestras deben ser tomadas lo más pronto posible después de la muerte o la necropsia o ser refrigeradas o congeladas durante el envío al laboratorio. Los isopos de algodón que se usan para el transporte del material infeccioso deben ser colocados en un medio adecuado de transporte. La sangre y los cultivos sanguíneos deben ser tomados asepticamente y con anticoagulante.

#### AISLAMIENTO Y CULTIVO.

Todas las especies de Fasteurella son anaerobios facultativos y pueden crecer en presencia o ausencia de aire.

Para el aislamiento de P. anattoestifer se recomienda el uso de una jarra anaerobia. Todas las especies crecen optimamente a 35-37 grados centigrados. Tambien pueden crecer a temperaturas mayores de 37 grados centigrados, pero el crecimiento decrece marcadamente a temperaturas inferiores de 25 grados centigrados.

Se recomienda el uso de agar sangre en el aislamiento primario de todas las especies. El agar sangre es preferido al agar suero u otros medios suplementados tales como triptosa agar o tripticasa, ya que cuando la P. multocida esta presente en pocas cantidades puede no crecer en ausencia de sangre.

El olor caracteristico y la morfologia colonial son mas rapidamente reconocidas en agar sangre. La sangre de bovino se prefiere para el cultivo de P. haemolytica ya que las zonas de hemólisis son mas grandes y mas claras cuando se usa este tipo de sangre. Si bien es raro, que si se inocula una buena cantidad de bacterias en agar sangre, no haya crecimiento inicial, es una buena práctica inocular simultaneamente uno o varios tubos de un medio nutritivo semi-solido tales como el de Schaedler o infusión corazón-cerebro con 0.15% de agar. Si las bacterias no crecen en el agar sangre, pero si en caldo se deben inocular inmediatamente al agar sangre, cuando se inicie el crecimiento.

Comunmente no es necesario triturar los tejidos antes de los cultivos. El tejido puede ser flameado suavemente en su parte exterior para remover los contaminantes y entonces con tijeras estériles la seccion cortada puede ser aplicada directamente a la superficie del agar sangre.

El inculo puede ser entonces diseminado en toda la superficie del

medio para obtener colonias sencillas. Los inóculos también pueden ser tomados de los tejidos incididos con un isopo o una asa de platino. Después de que la superficie del tejido ha sido cauterizada con una espátula caliente.

Las colonias pequeñas o de forma de gota pueden ser observadas después de 18 a 24 horas de la inoculación. Los cultivos negativos se pueden dejar incubando otras 24 horas. Las colonias son redondas, grises, no nemotíticas y se pueden confundir con enterobacterias tales como la E. coli o Salmonella; pero con la práctica se pueden distinguir las colonias de P. multocida de las enterobacterias. La morfología colonial puede variar considerablemente entre cepas. Muchos cultivos de infecciones agudas de animales de granja se observan con colonias grandes mucoides de márgenes irregulares, mientras que las de mordedura de gato y perro dan colonias de tamaño pequeño comúnmente. Las colonias aisladas de la septicemia hemorrágica son mayores a las de caninos, pero son menores a las colonias mucoides del tipo A. Las bacterias de las colonias mucoides tienen grandes cápsulas mientras que los cultivos de felino y caninos tienen cápsulas pequeñas o no las poseen (187).

Muchos cultivos de P. multocida tienen una gran capacidad para la variación colonial. Pueden ser identificadas colonias lisas (iridicentes), mucoides (iridicentes), azules y rugosas con luz indirecta en agar almidón dextrosa.

INOCULACION EN ANIMALES. A menos que la muestra este fuertemente contaminada no es necesario inocular animales para recuperar P. multocida. Los ratones son preferidos para esto. Las suspensiones o lavados de algunas muestras pueden ser inoculados intracoronariamente en dosis de 0.1 a 0.5 ml. Si los ratones mueren por infec-

ción de Pasteurella, lo cual comunmente ocurre entre las 18 a 96 horas, las bacterias pueden ser rápidamente recuperadas del ratón infectado: de la sangre cardiaca, hígado y bazo para inocularlos en agar sangre. Los conejos pueden ser también usados pero estos pueden tolerar grandes dosis. Se debe de tomar en cuenta que los cultivos aislados de infecciones en felinos y caninos son usualmente de una patogenicidad relativamente baja en ratón. Por ésta razón aquellos ratones que no mueran deben ser sacrificados para hacer cultivos.

El crecimiento satisfactorio de P. haemolytica se logra comunmente en 24 horas, pero los inoculos negativos deben ser incubados cuando menos 48 horas. Las colonias son redondas, grises y algunas veces parecidas a las de P. multocida no mucoides. Las colonias crecidas en agar sangre de bovinos están rodeadas de una Beta-hemólisis. La zona puede variar considerablemente en tamaño y en algunas ocasiones solo se observa bajo la colonia cuando esta es levantada del medio. Los anticuerpos especificos presentes en el medio pueden inhibir la hemólisis.

Las colonias de P. pneumotrópica y P. gallinarum son difíciles de diferenciar de las colonias no mucoides de P. multocida.

La P. anatipestifer crece muy bien en una atmosfera de 5 a 10% de bioxido de carbono. Una gama anaerobica puede proporcionar suficiente bioxido de carbono para el crecimiento adecuado. Las colonias pequeñas en forma de gota aparecen a las 24 horas del cultivo. Se recomienda usar chocolate agar o tripticasa soya agar (141) Las colonias en estos medios miden de 1-1.5 mm de diametro, son convexas, transparentes, grasosas y brillantes.

## IMPORTANCIA DE LA PASTEURELLA EN ANIMALES DOMESTICOS Y EN EL HUMANO.

En aves de corral sobre todo en pavos y en aves acuáticas (patos, gansos) la F. multocida tipo A ocasiona el cólera de las aves. El cólera aviar se presenta peragudo (casos repentinos de muerte), agudos con signos septicémicos o crónico con rinitis o bronconeumonía. Esta enfermedad se presenta en las zonas cálidas y templadas como en el sur de Europa, pero no se presenta en los países nórdicos. Existen factores que favorecen la presentación de la enfermedad tales como cambio de alimentación, variaciones fuertes en la temperatura y una elevada humedad del aire.

En cerdos, la F. multocida tipo D es el agente causal de la neumonía necrótica, que ocasionalmente se presenta en forma septicémica. Además es un agente secundario en la rinitis atrofica.

La F. multocida ocasiona en corderos principalmente una septicemia hemorrágica y en corderos adultos una bronconeumonía.

La pasteurelisis de conejos (llamada septicemia del conejo) se inicia como una neumonía. La duración de la enfermedad es de 4 a 5 días. Se pueden distinguir tres cuadros diferentes de la enfermedad.

1.-Los pulmones demuestran una bronconeumonía necrótica sin afectar la pleura. 2.-Se presenta una bronconeumonía catarral y el pericardio está serofibrinoso, hay inflamación de la pleura. 3.-El proceso de la enfermedad es localizado en la pleura y el pericardio. En estas regiones hay depósitos de fibrina.

En caso de infecciones artificiales se presentan signos claros de septicemia. En este contexto juega un papel importante el debilitamiento del animal por deficiencias en el manejo y alimentación de los animales.



En humanos se han comprobado infecciones por P. multocida, después de una mordedura de gato o perro. Se presentan con una inflamación de los nódulos linfáticos regionales y problemas en las articulaciones. Posteriormente se presentan inflamaciones de meninges, de la cavidad nasal y las vías respiratorias bajas ( 83 ).

Finalmente se supone que afecta al tracto digestivo y respiratorio ( 37 ).

#### IMPORTANCIA DE LAS PASTEURELOSIS EN BOVINOS.

Según Thomson (1980) un 75% de las enfermedades respiratorias agudas en bovinos son causadas por especies de Pasteurella. En becerros para engorda se ha reportado que la neumonía fibrinosa causada por Pasteurella era la principal causa de mortalidad (138). Además de las bajas por mortalidad existen otros costos por el tratamiento y desecho de animales por enfermedad crónica (113 ).

Bain (1957) calcula que los daños en los países asiáticos causados por la "septicemia hemorrágica" ascendían a más de 100,000 bovinos y búfalos por año. Esto significa una pérdida anual de aproximadamente 130 millones de dolares. En la India se calcula que mueren cada año por "septicemia hemorrágica" de 30,000 a 50,000 animales y en Tailandia ésta cifra alcanza 10,000 animales.

Acerca de los daños económicos, que son causados por Pasteurellosis en la crianza de bovinos, existen sólo pocos datos exactos. Se ha reportado por King et al. (1958) sobre las pérdidas en algunos estados de U.S.A. Por ejemplo en Wisconsin se reportaron 7,000 bovinos enfermos de "fiebre de embarque". Si se calcula el costo del tratamiento de 10 a 20 dolares por animal, esto significa un gasto de 100,000 dolares por año únicamente por el tratamiento. En un estudio

realizado por Herrick (1973) se calcula que 500,000 animales perecen cada año durante o después del transporte de los lugares de producción a los mataderos. Además de un 20 a un 50% de los animales enfermos deben someterse a tratamiento, con lo que hay mayor aumento del costo de producción. Así de ésta forma se considera que cada año en los U.S.A, se pierden aproximadamente 600,000 toneladas de proteína animal. Estas pérdidas son causadas como se había mencionado antes a través de muertes de animales enfermos, tratamiento de la enfermedad y poco crecimiento de animales con enfermedad crónica (201).

#### SEROTIPOS IMPORTANTES DE PASTEURELLA EN BOVINOS.

En las zonas climáticas templadas, la P. multocida y la P. haemolytica tienen importancia como agentes causales de neumonías en bovinos.

Con ello juegan un papel importante los tipos capsulares A y B de P. multocida, teniendo predominancia el tipo A, ya que se presenta con mucho mayor frecuencia que el tipo B (115,173). En Norteamérica los tipos A y D son los más frecuentemente aislados (54).

La P. multocida tipos 6B y 6E son reconocidos como los agentes causales de "septicemia hemorrágica" la cual tiene una gran importancia en bovinos y búfalos en diversas regiones de Asia, Africa, Sudamérica, en el cercano y medio Oriente y en Europa del sur (106,26,43).

En el caso de P. haemolytica el biotipo A, serotipo 1 se reconoce como causa principal de neumonías (119,67).

## 33.-LA PESTEURELOSIS NEUMONICA :

Las primeras descripciones de la Pesteurelosis de bovinoz señalan que se trataba de una enfermedad aguda, causante de edema, neumonias, pleuritis, pericarditis y mediastinitis ; 27 J. Posteriormente se describio una forma zooticemica aguda, una dactoral o neumonica, una edematosa, una intestinal y una nerviosa de la Pesteurelosis (143 ).

Actualmente se da por hecho que la "zooticemia hemorragica" es causada por Pesteurelia multocida tipos a:b y c:d, teniendo un curso de agudo a peragudo, con hemorragias que conducen a una muerte repentina. Se presenta en Sudamerica, sureste y sur de Asia, Africa, en la URES, ocasionalmente en Europa del sur y en el medio y cercano Oriente (9.25.55.56.59).

## SINTOMAS CLINICOS DE LA ENFERMEDAD NEUMONICA :

La forma mas importante de la Pesteurelosis en general, es la neumonica o dactoral, la que se presenta practicamente en todas las zonas climaticas. Los sintomas clinicos observados en los casos de campo, son debidos en su mayoria a infecciones mixtas, en las cuales participan virus y bacterias.

El cuadro clinico es muy variable, puede ir desde un leve aumento de la temperatura hasta la presentacion de todos los sintomas de la enfermedad (158 ).

Los primeros sintomas son : fiebre de hasta 42.2 grados centigrados, decaimiento y debilidad. Los animales se ven abataados del rancho, con la cabeza colgante, rnompros flácidos, cansados y distraidos. Se presenta la perdida de apetito que puede llegar a ser anorexia total y los animales cesan de rumiarr. Posteriormente se observa

flujo nasal seroso-acuoso, lagrimeo y según la gravedad del caso puede haber fluido mucocurulento que cause un agrietamiento del hocico. Debido a la inapetencia los animales adelgazan rápidamente y presentan el pelo hirsuto.

En el caso de las vacas lecheras se puede comprobar una baja en la producción de leche, tos húmeda leve, respiración difícil y de tipo abdominal.

Después aumenta la frecuencia respiratoria hasta 80 por minuto y la respiración puede ocasionar dolor y ruidos pulmonares. En el estadio final los animales están recumbentes, los ruidos bronquiales aumentan hasta volverse ruidos enfisematosos y en un transcurso de 24 a 48 horas el animal puede morir (188).

Por medio de una infección experimental con F. multocida tipo B, la cual fue inoculada vía subcutánea y vía intranasal se pudieron observar los siguientes síntomas: fiebre, anorexia, pulsaciones de los preestómagos, pulso rápido y débil, hiperemia, acortamiento de la piel, temblor muscular y lagrimeo.

En el caso de la aplicación subcutánea, los primeros síntomas aparecieron a las 18 horas y en la inoculación intranasal a las 48 horas. 12 horas después del inicio de los síntomas, murieron los animales infectados (7).

FACTORES PREDISPONENTES A LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR PASTEURELLA.  
Mientras que en el pasado se daba por hecho que la Pasteurella era capaz de provocar por sí sola enfermedades, actualmente se tiene la certeza de que primero debe existir un factor que mine la resistencia del organismo para que se manifieste la enfermedad por Pasteurella con su efecto patógeno.

Existen diversos casos en los cuales se ha aislado Pasteurella del tracto respiratorio en bovinos sanos.

En una investigación con 250 bovinos en buen estado de salud, se pudieron aislar 37 cultivos de Pasteurella (15% de los animales; (105 ).

Hoerlein et al. (1961) aislaron en 6 de 200 becerros (3%) clínicamente sanos, especies de Pasteurella de la cavidad nasal. También otro reporte encontró un 3% de bovinos clínicamente sanos como portadores de la Pasteurella en el tracto respiratorio superior ( 98 ).

Magwood et al. (1969) encontraron P. multocida y P. haemolytica como bacterias de la flora basal normal en bovinos. No se encontraron diferencias entre las Pasteurellas aisladas de bovinos sanos y bovinos enfermos del tracto respiratorio (134.98 ). Entonces la Pasteurella puede presentarse en el tracto respiratorio de animales sanos pero no pertenecen a la flora normal del pulmón.

Diversos reportes nos muestran que el aislamiento de la bacteria en el tejido pulmonar normal no es posible (48.17 ). La presencia de estas cepas en las membranas mucosas del tracto respiratorio tanto en animales sanos como en animales con neumonías fatales, han obligado a investigar cuales son los factores predisponentes a las en-

enfermedades causadas por especies de Pasteurella.

Por una parte la resistencia del bovino puede ser debilitada por microorganismos, tales como el virus de la parainfluenza bovina o la diarrea viral bovina entre otros y los micoplasmas. Las clamidias y otros agentes bacterianos pueden tambien iniciar una infecci3n en la cual la Pasteurella puede actuar como agente secundario.

Los efectos ambientales que causan stress y el transporte prolongado de los animales causan la baja de defensas en el organismo animal y por consiguiente la invasi3n del tracto respiratorio por especies de Pasteurella (141 ). A continuaci3n se describen reportes de diferentes autores sobre 3ste tema:

#### TRANSPORTE.

El mismo nombre de la enfermedad "fiebre de embarque", "fiebre de tr3nsito" y "fiebre de transporte", nos habla de que existe influencia del transporte en la aparici3n de la enfermedad y que frecuentemente despues del mismo se presentan sintomas de la enfermedad. En este caso cuando los animales son transportados a subastas, exposiciones, a los mercados y en el caso de los animales de engorda al rastro o a los mataderos de los grandes centros de consumo, puede presentarse la enfermedad.

Un ejemplo de 3sto se presenta en Canad3 en donde se crían y engordan una gran cantidad de bovinos en las granjas del occidente y más tarde son llevados a los grandes centros de poblaci3n que se localizan en el este del país. de esta forma la distancia entre la granja de engorda y el matadero puede ser de 2.500 km o más (34,34,35,100,126 ).

En el transcurso del transporte, los animales son molestados por diferentes factores: el cambio repentino de temperatura y/o de hume-

dad, el polvo inhalado, apreturas, vibraciones del camión, excitación, agotamiento, miedo, traumas, tiempo prolongado sin alimento o agua, cambio de alimentación, calidad deficiente de los forrajes, deficiencia en la higiene, transportarios, marcarios, algunas hemorragias, acarreos, separaciones, inyecciones, pesarlos y otros manejos que causan tensiones ( 136,117,126,5 ).

Todos los factores mencionados conducen a una carga estresante muy grande, que afecta a los animales.

En el transporte de vacas lecheras, se han observado también pérdidas severas por neumonía, esto es debido a que los animales se encuentran en estado avanzado de gestación o en el puerperio temprano (79 ).

El estrés causa un aumento considerable en la liberación de cortisona en las glándulas adrenales, lo que ocasiona el debilitamiento de las defensas del animal (177,148,124 ). La eliminación de bacterias respiradas y de bacterias de la flora normal del tracto respiratorio disminuye, lo que contribuye a una mayor predisposición a las infecciones (171,192,151,126,194) .

En este complejo uno de los factores importantes es el hacinamiento de los animales, los que en muchas ocasiones provienen de diferentes lugares. Entonces cuando los animales se encuentran en contacto estrecho puede haber una transmisión elevada de bacterias a los animales sanos (64,34,35,95,107,102).

Aitnan (1952) supone que por medio de las deficiencias de agua, el polvo y otros factores, se lesiona la membrana mucosa del tracto respiratorio y de esta forma se predispone al animal a una infección.

## DEFICIENCIAS EN EL MANEJO DE LOS ANIMALES:

Este problema ha sido reconocido desde hace tiempo, las mayores pérdidas se han observado después del transporte, cuando los animales se alojan en corrales inadecuados y en relación con una mala alimentación.

Un brote de pasteurellosis se observó en Inglaterra debido a que los animales se encontraban en condiciones antihigiénicas, el corral se encontraba lleno de estiércol y orina, con una humedad elevada y con deficiencias en la ventilación. El sistema de defensa del tracto respiratorio puede ser irritado por gases de NH<sub>3</sub>, los cuales se han detectado en establos mal ventilados y con exceso de estiércol en el piso.

Otros factores de manejo que predisponen a una infección por Pasteurella son : un nivel elevado de humedad, una alta concentración de dióxido de amoníaco y carbón, corrientes fuertes de aire, disminuciones bruscas de la temperatura, una limpieza deficiente de los corrales y gran diferencia de edades entre los animales (201,202).

## EDAD :

La edad es uno de los factores importantes ya que en muchos casos se han observado que los casos de neumonías se presentan principalmente en el primer año de vida de un bovino. Sin embargo algunos autores mencionan que la edad no tiene relación importante con los brotes de Pasteurellosis (11,56,180).

Langham et al. (1944) observaron que un 67.3% de animales con neumonía, tenían una edad de 60 a 90 días.

En otros estudios se observó que los becerros menores de 3 meses presentaban resistencia (60). Por el contrario otra investigación demostró que también becerros neonatos pueden ser infectados. Se



menciona que los perros son sensibles a enfermedades respiratorias en los primeros 14 días de vida y posteriormente se presenta una sensibilidad al mes de edad ( 16 ).

#### PERIODO DEL AÑO E INFLUENCIAS CLIMATICAS:

Acercas de la influencia del clima o de la época del año existen diversos reportes. En regiones en que existen temporadas de lluvia y temporadas secas, en las que la enfermedad se presenta en forma epidémica, por ejemplo en Sudamérica, Suecia y Sudoeste de Asia, los brotes se presentan en el periodo de lluvias (9.11.57,56,154). Casos esporádicos de la enfermedad se pueden observar todo el año, si bien al final de tiempo de secas, se puede observar un aumento en la tasa de morbilidad ( 56,204 ). Esto se ocasiona por la escasez de alimento y el estado físico deficiente de los animales en esta época. En la época de lluvias el aumento de los casos de la enfermedad se relaciona con los cambios en el manejo, temperatura y de nutrición así como el trabajo de tracción en los campos de cultivo ( 11 ). En las zonas templadas se presenta una variación en los casos de neumonías. Varios autores hablan acerca de un aumento en los casos de neumonía en los meses de otoño e invierno, pero principalmente en el otoño (3,12,64,105,174,200,211). Pophun y Fox (1981) mencionan que la Pasteurellosis neumónica se observa a través de todo el año y que esta condicionada por otros factores como: clima frío, cambios de temperatura y transporte.

Si se toman en cuenta todos los reportes, se nota que normalmente durante todo el año se presentan casos y que en la presentación de éstos existen asociados algunos factores antes mencionados.

## DESTETE.

El destete representa un serio estres para los becerros, que no se debe menospreciar. El destete representa la separación de la madre, el agrupamiento con otros animales, un cambio importante en el alimento y muchas veces el transporte del lugar de cria al de engorda. Una investigación demostró que después del destete, aumentaba el número de colonias en la cavidad nasal y si además se transportaba a los animales a otro sitio, aumentaba fuertemente el conteo bacteriano (BS). Falotay y Newhall (1958) observaron que en un grupo de becerros recién destetados y transportados, había un 44.2% de casos de neumonia y la tasa de mortalidad era de 5.6%. Pero si después del destete, los animales se crían en grupos pequeños y se les da una buena alimentación, de forma que el estres sea menor, se puede disminuir considerablemente la tasa de mortalidad y morbilidad.

## PATOLOGIA DE LA PASTEURELOSIS NEUMONICA .

Infecciones por Pasteurella multocida. En el caso de los cambios anatomopatológicos e histopatológicos causados por infecciones únicas de Pasteurella multocida existen solo reportes esporádicos, debido a que en los casos naturales de la enfermedad, en su mayor parte son infecciones mixtas.

Se ha reportado que existe una neumonia fibrinosa, la cual sobre todo afecta los lóbulos superiores cardiacos, así como adelgaza el área craneoventral de los lóbulos principales. Al principio existe una bronquitis multicéntrica de la cual se deriva hasta causar una inflamación peri y endobronquial. En el transcurso de la diseminación peribronquial se involucran los vasos linfáticos perivasculares y subpleurales.

En la diseminación endobronquial se ocasiona la inflamación de los acinos celulares que da como resultado la neumonia lobular.

Debido a las diferentes vías de diseminación y al transcurso variable de la inflamación, se pueden encontrar diferentes estadios de la enfermedad juntos, la llamada "marmorización colorida".

En el estadio de diseminación se caracteriza por un aumento en el tamaño de los lóbulos pulmonares afectados y un enrojecimiento de los mismos. Si se corta una porción superficial del lóbulo existe salida de un líquido gris-rojo. La pleura también se encuentra afectada en el área pulmonar infectada (pleuroneumonía).

Histológicamente existe un congestionamiento vascular. Los alveolos se observan llenos de una masa blanca homogénea de eosinófilos, eritrocitos sencillos, granulocitos, neutrófilos y células de recubrimiento alveolar.

En el estadio de la hepatización roja (Hepasisatio rubra) el tejido pulmonar afectado es de color rojo debido a la congestión de los capilares. El tejido es voluminoso y de consistencia compacta (como el tejido hepático, de ahí el nombre de hepatización), la superficie se observa rojo-oscuro y crepitante. Histológicamente se observa una red de fibrina en los alveolos, en los cuales están depositados algunos eritrocitos, granulocitos, neutrófilos y células alveolares. Además se pueden observar trombosis de los vasos linfáticos y de viñas pequeñas.

El estadio de hepatización gris (hepasisatio grisea) se caracteriza por un tejido pulmonar voluminoso grisáceo, amarillo seco y compacto.

Histológicamente existen un gran número de granulocitos neutrófilos en capilares y alveolos.

Los leucocitos que emigran a los alveolos se encargan de disolver, vía enzimática, la red de fibrina, incluso algunos vasos con trombosis vuelven a ser abiertos.

Por medio de la trombosis de los vasos linfáticos ocurre un bloqueo a la reabsorción de los exudados y junto con ello una organización del tejido pulmonar afectado, es decir una ramificación del tejido conectivo rico en vasos sanguíneos, con el propósito de la reabsorción de las masas hialinas de los exudados.

El volumen de las áreas pulmonares afectadas es disminuido y el tejido toma una consistencia carnosa. Más tarde debido a los cambios ocurridos se forma un tejido de granulación y un tejido cicatrizal.

Breeze et al. (1980) reportaron que en algunos animales existían más del 50% de cambios en el tejido pulmonar. Se encontró que frecuentemente en los animales enfermos existía un aumento del líquido de la

cavidad torácica, que se presentaba como un exudado amarillo seroso. En una investigación de 16 casos de bronconeumonía fibrosa, se encontró que en 9 de éstos casos la P. multocida estaba involucrada. En éstos casos existían cambios neumónicos en las áreas ventrales de los lóbulos pulmonares. En la pleura existían cantidades pequeñas de fibrina, así como también en los septos intersticiales. Los brónquios estaban llenos con un material lechoso, pastoso. En la observación microscópica se comprobó la existencia de inflamaciones multifocales. La mucosa bronquial se encontró necrosada parcial o totalmente. En los alveolos había poca fibrina y se encontraban una gran cantidad de macrófagos y neutrófilos. En los vasos linfáticos había trombosis por fibrina así como también en los capilares (172).

#### INFECCIONES POR P. haemolytica.

Los reportes de cambios patológicos de infecciones puras de P. haemolytica son muy raras. En el caso de una infección experimental vía endotraqueal se encontró que había fiebre y algunos síntomas clínicos leves de la infección ( 13 ).

Friend et al. (1977a) estudiaron los cambios patológicos en becerros experimentales que fueron infectados con P. haemolytica vía endotraqueal, con intervalos de 18 horas durante 3 días. Después de 18 horas de la última inoculación los animales tenían atelectasia en grados diversos, en los alveolos se presentaban granulocitos, macrófagos y fibrina, en bronquiolos había exudado y granulocitos. Tres días después de la inoculación se presentaron los síntomas y cambios patológicos mas marcados.

Los vasos linfáticos estaban aumentados de tamaño y trombosados debido a la fibrina y a los granulocitos neutrófilos. Los bronquios estaban llenos de una masa necrótica y neutrófilos, el epitelio y la lámina propia de los bronquiolos tenían infiltraciones de granulocitos. Los alveolos estaban llenos de eosinófilos, granulos homogéneos de fibrina, masas de granulocitos y macrófagos eosinófilos. En algunos lóbulos se podían observar diferentes necrosis coagulativas.

Esas manchas necróticas estaban rodeadas frecuentemente por basófilos, macrófagos y células mononucleares. El parénquima involucrado estaba infiltrado fuertemente con fibrina, neutrófilos y macrófagos. El área necrosada se podía prolongar a los septos interlobulares y terminaban frecuentemente a nivel de bronquiolos y vasos sanguíneos. En el séptimo día de la infección experimental se observó hiperplasia linfoide en bronquios y bronquiolos en relación con una bronquitis. Algunas manchas necróticas se habían convertido en tejido de granulación. En las áreas periféricas había tejido de granulación en una forma irregular.

Algunos autores observan similitudes entre esta infección de P. haemolytica experimental y los casos de campo de Pasteurellosis neumónica.

En la investigación de 39 casos de enfermedad en bovinos con pleuro-neumonía fibrinosa, el 74% (29) de los casos incluía a la P. haemolytica y 26% (10) estaban afectados únicamente con esa bacteria. A la necropsia de los bovinos se observó una pleuritis extensa, bilateral y fibrinosa, en la parte ventral y parietal del pecho. Los depósitos de fibrina estaban fijos a las paredes de la cavidad.

El tercio dorsal de los pulmones no tenía cambios, mientras que los dos tercios ventrales estaban aumentados de tamaño y tenían consis-

tencia carnosa. En esas partes los lóbulos tenían una superficie roja, gris o negra. Debido a los depósitos de fibrina en los septos interlobulares, éstos estaban ensanchados. Los bronquios estaban hiperemicos y en parte llenos de sangre y moco.

Histológicamente se notaba el ensanchamiento de los septos interlobulares debidos a los vasos linfáticos obstruidos. Alrededor de los vasos linfáticos trombosados y de las manchas necróticas se observaron grandes colecciones de células oscuras. Pequeños grupos de esas células rodeaban a los vasos sanguíneos pequeños en el tejido intersticial. Los bronquios y bronquiolos estaban llenos de fibrina y células, pero la mucosa no tenía cambios.

Se encontraron también coágulos sanguíneos en muchos vasos (arteriales y venosos), así como en los capilares de los septos interlobulares ( 172 ).

#### INFECCIONES MIXTAS DE PASTEURELLA Y OTROS AGENTES ETIOLÓGICOS.

En la mayoría de los casos naturales de la enfermedad "fiebre de embarque", se encuentran infecciones mixtas de virus o bacterias con Pasteurella. Por ello además de los cambios ocasionados por las Pasteurellas se encuentran cambios patológicos ocasionados por el otro agente etiológico. Muchos autores dan por hecho de que la Pasteurella sólo puede afectar un pulmón previamente dañado.

Las lesiones pulmonares son frecuentemente bilaterales en los casos naturales, como lo observó Graham (1953) en una investigación de 57 bovinos enfermos de "fiebre de embarque", de éstos 53 (93%) tenían lesiones bilaterales y 2 (3.5%) tenían lesiones unilaterales de los pulmones. El mismo autor describe una consolidación de los tercios del parénquima pulmonar en 58% de los animales, de un tercio del pa-

neumonia estaban afectados el 29.8% y de más de 2 tercios el 8.8%. Se observó también neumonía fibrinosa y pleuritis fibrinosa. En los septos interlobulares había edema y fibrina.

Sin embargo otros autores ( 34,72,149,182 ), describieron una bronconeumonía típica en los casos observados de "fiebre de embarque". El proceso inflamatorio afectaba a los alveolos que estaban en conexión con los bronquiolos, se diseminaba sobre los lobulillos y por consiguiente sobre los lóbulos pulmonares. A un lado de los lobulillos edematosos y congestionados se podían ver otros con hepatización gris o roja.

Además de los cambios del tracto respiratorio inferior, se notaron severas inflamaciones del tracto respiratorio superior, como rinitis, sinusitis, laringitis, traqueitis (1,54,81,198).

Las observaciones anatomopatológicas observadas fueron las siguientes; hiperemia, compactación del tejido pulmonar, manchas neumónicas de hasta 15 cms de espesor, manchas necróticas en parte con abscesos de la formación necrótica, lobulillos rojos y grises en el área peribronquial, aumento del tamaño de los septos interlobulares, pleuritis con depósito de fibrina en la superficie visceral de la pleura (81,54,172,198,211).

En la composición sanguínea también se pueden observar algunos cambios por la Fasteurelosis. Aunque incluso en animales sanos ocurre una variación importante de la composición sanguínea, en ello influyen varios factores tales como la raza, la edad el sexo y las condiciones ambientales. Benjamin (1953) pudo comprobar que en casos de "fiebre de embarque" existía un aumento altamente significativo en el número de eritrocitos, de los granulocitos y metamelocitos, pero no ocurría lo mismo con los leucocitos, los cuales aumentaban en



forma poco significativa. Se presentaba una eliminación significativa de granulocitos segmentados neutrofilos, monocitos, linfocitos y granulocitos eosinofilos.

Sorensen et al. (1963) describen que el número de eritrocitos no cambiaba, pero que se presentaba una leucocitosis acompañada de una linfopenia parcial o mas raramente de una leucopenia. En otras observaciones se notó un aumento del número de granulocitos neutrofilos y una caída del número de granulocitos eosinofilos ( 44 ).

En base a los poco característico valores sanguíneos presentados en la enfermedad no se considera apropiado tomarlos en cuenta para la elaboración de un diagnóstico.

NOTA. Se considera que la F. haemolytica ha sido establecida como causa de mastitis aguda, toxemia y coagulopatias intravascular diseminadas ya que en una examinación postmortem se reveló una extensa evidencia tanto de coagulopatias como de mastitis en bovinos (118).

#### 4.-PATOGENESIS.

Los conocimientos actuales del mecanismo de producción de enfermedad por especie de Pasteurella son insuficientes. Se acepta ampliamente que las fallas o problemas en los mecanismos de defensa del animal, como resultado de una variedad de estreses, juegan un papel muy importante. Se piensa que para que la Fasteurelosis pueda distribuirse entre los animales y llegar a ser virulento, la bacteria debe desarrollarse. Tal es el caso que es respaldado por las observaciones en las cuales los cultivos de animales muertos por Fasteurelosis, por ejemplo: los de bovinos, búfalos, pollos y pavos, son mas virulentos en animales de laboratorio que los cultivos comensales o cultivos de animales con Fasteurelosis cronica. Existe una evidencia considerable de que la virulencia de la F. multocida está correlacionada con la cápsula bacteriana que da lugar a las variantes lisas o mucoides. Parece ser que existe una analogía con la P. haemolytica, pero de otras especies de Pasteurella que tienen menor importancia existe muy poca información sobre los factores que determinan la virulencia.

Existe actualmente información acerca de que ninguna de las especies de Pasteurella es capaz de producir exotoxina ( 11 ). En la Fasteurelosis aguda causada por F. multocida ó P. haemolytica existen fuertes evidencias de que la endotoxina es una de las causas principales de los efectos patológicos y muerte (184,159,164). Al inocular becerros con la endotoxina de F. multocida (tipo B) o con endotoxina de *Escherichia coli* se observó un efecto similar de las respuestas fisiológicas y patológicas (144,164 ). Sin embargo la endotoxina no es el principal determinante de virulencia, ésto lo sugiere el hecho de que ésta substancia, con una toxicidad similar, ha sido encontra-

da como un componente de la pared celular de muchas bacterias Gram-negativas no patógenas.

Debido a que la Pasteurelosis aguda, es decir, la septicemia hemorrágica, el cólera agudo de las aves y otras infecciones agudas causadas por P. multocida y P. haemolytica, son causadas esencialmente por la endotoxina de Pasteurella, los mecanismos patógenos deben de explicarse en base de los efectos y acciones de la endotoxina. Desafortunadamente la manera en que la endotoxina causa la enfermedad es demasiado compleja. Sus efectos son inmunológicos y no inmnoológicos. Activa las vías del sistema del complemento y con el efecto directo en leucocitos induce una respuesta inflamatoria potente. Afecta también al sistema coaguiativo, ya que da lugar a la coagulación intravascular. Se ha sugerido que la hipersensibilidad a la endotoxina es probablemente responsable del shock que causan las "septicemias Gram-negativas".

El efecto pirógeno de la endotoxina puede ser debido a su acción sobre el centro termorregulador del cerebro y a la liberación de pirógenos endógenos de los neutrófilos polimorfonucleares. Los síntomas de la "septicemia Gram-negativa" son; fiebre y shock los cuales han sido observados en la Pasteurelosis aguda ( 30 ).

La patogénesis de infecciones secundarias o menos aguda y crónica ha recibido poca atención. Las especies de Pasteurella tienen predilección por tejidos que han sido dañados o lesionados por varios medios incluyendo infecciones en las cuales fueron agentes primarios, virus o micoplasmas, por ejemplo, las neumonías en bovinos, borregos y cerdos. Se ha observado también que la Pasteurella patógena tiene la capacidad de persistir en las lesiones, resistiendo la opsonización,

fagocitosis y lisis. Se ha especulado en las observaciones de los cambios patológicos diciendo que la mayoría de los cambios ocurridos en los tejidos lesionados, son de naturaleza inmunopatológica. Algunas lesiones son causadas en parte, por la inflamación que resulta de la presencia de complejos inmunes y de reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por los antígenos de Pasteurella ( 29,38 ).

La inmunidad a las infecciones por P. multocida y P. haemolytica es humoral principalmente, ésto se supone por el hecho de que el suero de animales inmunizados activamente, otorgan protección pasiva a otros animales en una infección experimental. Un trabajo realizado por Collins (1977) apoya lo anterior, él observó que la respuesta del hospedero a P. multocida es predominantemente de naturaleza polimorfonuclear con poca evidencia de un componente mononuclear.

La respuesta inmune a la infección con especies de Pasteurella diferentes a P. multocida o P. haemolytica, no ha sido estudiada en detalle. Ya que las especies de menor importancia no son parásitos intracelulares, parece ser que la respuesta inmune es principalmente humoral.

CONDICIONES PARA LA COLONIZACION DE LOS PULMONES POR PASTEURELLA.

En animales, que están sometidos a situaciones tensas existe un aumento en el número de Pasteurella en el tracto respiratorio superior (127,126,151,171,192,194,191), de forma que llega a ser la especie predominante en la flora nasal.

Como causas de ello se mencionan cambios en el flujo del moco, ésto por aumento de la viscosidad que sigue a una deshidratación durante o después del transporte ( 151 ). La disminución en el flujo de moco puede permitir la proliferación de las bacterias. Posteriormente aumenta la virulencia de las cepas en los animales enfermos, de forma que aún los animales no estresados pueden enfermar (26,40,117,126). Por otra parte se puede hacer la pregunta de cómo las bacterias del tracto respiratorio superior llegan a los pulmones.

Los pulmones no son estériles, sino que están colonizados por una cierta cantidad de bacterias, sobre todo bacilos y micrococos, que provienen del aire ambiental. La Pasteurella no pertenece a la flora normal de los pulmones. En los pulmones sanos, las Pasteurellas respiradas son inactivadas en tiempo corto. Según Lillie y Thomson (1972) en los pulmones de becerros sanos, la P. haemolytica administrada experimentalmente con aerosoles, tuvo una eliminación bacteriana que alcanzo el 75% a las 2 horas, el 90% a las 4 horas y el 92% a las 8 horas. Otros factores como por ejemplo: una gran reproducción bacteriana y/o un debilitamiento del sistema inmune de los pulmones, permite la colonización de los mismos.

Enseguida se analizarán algunos mecanismos de colonización: Cuando existe un gran número de Pasteurella en la mucosa del tracto respiratorio, es muy probable que se lleve a cabo la formación de gotas

en la respiración y exhalación. En el animal enfermo se forman gotas que se expulsan por medio de la tos ( 126 ).

Ha sido comprobado que la presencia de P. haemolytica en los orificios nasales y en la luz de la tráquea, causa una inhalación de las bacterias en forma de gotitas con un espesor de 1-5  $\mu$ m. Ese tamaño facilita la introducción de las bacterias en los pulmones (82,190)

Debido a que las lesiones en los casos naturales de enfermedad se encuentran en las porciones anteroventrales principalmente, es de suponer que la formación de gotitas y la respiración de éstas, no es la única razón de la infección de los pulmones, ya que las gotitas se distribuyen difusamente en los pulmones, con lo cual las lesiones deberían de encontrarse en todas partes del pulmón ( 126 ).

Lillie y Thomson (1972) comprobaron experimentalmente que la P. haemolytica, se puede distribuir uniformemente en los pulmones. Solamente las porciones caudales de los pulmones contenían cantidades menores de la bacteria.

Seguramente la inhalación y exhalación de gotitas tiene que ver con la transmisión de animal a animal y de la diseminación entre los hatos de bovinos como consecuencia (48,82,126 ).

Otro de los factores estudiados es el flujo retrogrado de los exudados infecciosos de la cavidad nasal.

Lillie (1974) supone que una de las causas de infección es el flujo del exudado infeccioso en los bronquios. Debido a la Pasteurella se produce un aumento en la producción de moco en la cavidad nasal y este moco es transportado por los cilios al área suprafaríngea.

Cuando hay factores debilitantes (transporte, carencia de agua y otros) puede debilitarse el sistema eliminador de moco a nivel de

traquea, por medio del cual se evita que el exudado infeccioso pueda llegar a pulmones. Entonces al correr el exudado a pulmones, se causan lesiones a nivel anteroventral.

Grey y Thomson (1971) suponen que la teoría antes mencionada es falsa, ya que en la recolección del aire traqueal nunca encontraron moco en la tráquea de becerros pero si encontraron algunas gotitas infecciosas.

#### SINERGISMO DE PASTEURELLA Y VIRUS EN CASOS DE NEUMONIAS .

Desde hace tiempo se sospechaba que existía una etiología viral y bacteriana, es decir, un sinergismo en el caso de las enfermedades respiratorias en bovinos ( 5,32,97,195 ).

Una de las primeras pruebas de la etiología viral de la enfermedad fue proporcionada por Lamont y Kerr (1939), los cuales en suspensiones de pulmón que habían sido finamente filtradas, encontraron virus, los cuales causaban sólo reacciones leves en becerros experimentales. Entonces ellos suponían que para desencadenar la neumonía eran necesarios tanto virus como bacterias.

En otro experimento en becerros, se intento causar neumonía en becerros con cepas de Pasteurella. Pero como esta prueba no dio resultado, entonces iniciaron la infección con un virus, éste causó una inflamación, en éste estadio fué aplicada la Pasteurella como agente secundario, habiéndolo causado de ésta forma la neumonía (195 ).

En diferentes ocasiones ha sido reportada la interacción de agentes virales y bacterias en casos de campo de enfermedades respiratorias en bovinos. En la mayoría de ellos la neumonía estaba condicionada a la interacción de agentes virales y bacterianos.

Actualmente varios investigadores dan de hecho, que un agente viral

desencadena la enfermedad, sin embargo la Pasteurella es la causante de las lesiones neumónicas fatales ( 73,95,188 ).

El mixovirus parainfluenza 3 (PI) juega un papel muy importante en la etiología de las enfermedades respiratorias y especialmente en la de fiebre de embarque.

Reisinger et al. (1959) aislaron el virus PI-3 junto con Pasteurella en becerros enfermos de "fiebre de embarque". Hoerlein et al. (1959) comprobaron un aumento significativo (4 veces o más) de anticuerpos contra PI-3 en 68.8% de los animales observados, los cuales habían sido destetados, transportados y enviados a la engorda y entonces habían aumentado los casos de "fiebre de embarque".

De las secreciones nasales de 5 animales enfermos y de los pulmones de 2 animales muertos, pudo ser aislado el virus PI-3. En los pulmones de los 2 animales muertos, también pudo ser aislada la F. multocida. Dawson et al. (1966) observaron en casos de enfermedad respiratoria en becerros por medio de investigaciones serológicas, la participación del virus PI-3 en la enfermedad. Seis de 20 becerros mostraban un aumento significativo en el título de anticuerpos de PI-3.

Ungureanu et al. (1981a) encontraron que en un caso de infección respiratoria de 20 casos, 6 estaban relacionados con PI-3, 3 casos con el virus de rinotraqueitis viral bovina (IBR) junto con PI-3 y 16 animales tenían anticuerpos séricos contra PI-3 o estaban en relación con IBR ó BVD.

En becerros transportados a los corrales de engorda, de 8 hatos investigados, en los que se presentó "fiebre de embarque", 2 de ellos estaban infectados con PI-3. En esos hatos pudo ser comprobado un aumento en los niveles de anticuerpos contra PI-3.



Diferentes pruebas de transmisión del virus PI-3 solo o en relación con Pasteurella han sido llevadas a cabo en bovinos. En éste caso se confirmó que el virus PI-3 solo puede causar una lesión leve del tracto respiratorio (flujo nasal seroso, aumento temporal de la temperatura, hipernea, tos leve y algunas lesiones neumónicas) (12,13,109,87,171,188). Otros investigadores por el contrario no encontraron ningún signo clínico por aplicación del virus PI-3, si bien existía un aumento en el nivel de anticuerpos en sangre (86,93,203).

En el caso de la combinación PI-3 con Pasteurella y su inoculación en becerros, se puede causar el cuadro clínico similar de brotes naturales de fiebre de embarque (13,47,87,93,101,103,139). En el caso de que además de la inoculación con virus y bacterias, se somete al animal a un estress (calor, frío, transporte, falta de alimentos, etc.); se pueden potenciar los signos clínicos y las lesiones patológicas.

El nivel de gravedad de la enfermedad en el caso de la inoculación virus-bacterias es dependiente del intervalo de tiempo entre las inoculaciones de ambos agentes.

El sinergismo más claro se observó cuando la Pasteurella se inoculó 24 horas después del virus (13, 91).

El estado inmune del animal juega un papel importante en la transmisión de la enfermedad. En el caso de becerros con títulos elevados de anticuerpos contra el virus PI-3 ó Pasteurella spp, sólo pudieron ser causados signos leves de la enfermedad ó éstos no se observaron (171).

**REPORTE DE ANOMALIAS**

**CUCBA**

**A LA TESIS:**

**LCUCBA00110**

**Autor:**

**Acosta Espinoza Maria Concepcion**

**Tipo de Anomalía:**

**Errores de Origen: Faltan pagina No. 52**

Yates et al. (1983) observaron en una inoculación constante del virus, pero con dosis variables de F. haemolytica, la gravedad del cuadro clínico y de las lesiones patógenas en el tracto respiratorio podía ser influenciado. De esta forma 8,000 bacterias de F. haemolytica eran suficientes para causar una neumonía en tres de cuatro becerros y 5 000,000 de bacterias causaron la enfermedad de un grupo de 4 becerros y la muerte de 3 de ellos.

El papel preciso del virus PI-3 aún no es completamente conocido. Se supone que tiene influencia en la eliminación bacteriana de los pulmones. En pruebas de inoculación de virus en diferentes intervalos y de F. haemolytica posteriormente, mostraron que en el séptimo día después de la inoculación del virus, la eliminación de F. haemolytica está altamente bloqueada (129,194 ).

Resultados similares obtuvieron Jakab y Green (1972) en pruebas con ratones. Se pudo comprobar que la retención elevada de bacterias en los pulmones no es la consecuencia de un transporte alterado de las bacterias de los pulmones (el nivel de transporte fuera de los pulmones era similar), sino es por defectos en el sistema bactericida de los pulmones.

Algo que aún no ha sido aclarado es, si el hombre es fuente de contaminación para los bovinos. El virus PI-3 es similar al virus PI del humano. Un hecho que apoya la transmisión del humano al animal, es que frecuentemente los becerros de engorda tienen el primer contacto con el hombre durante el destete, transporte y desembarco a otras granjas y en estas etapas se presenta más frecuentemente la enfermedad ( 95 ). El papel del virus herpes bovino 1 (BHV-1 ó IBR), causante de la rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), en relación con las Pasteurellas no está aún bien reconocido.

La inoculación de los micoplasmas solos o junto con Pasteurella no puede desencadenar la enfermedad ( 87, 88, 53, 198 ). Por ello se ha dicho que los micoplasmas no juegan un papel primario, sino secundario como agentes etiologicos.

#### INFLUENCIA PATOGENA DE VIRUS, PASTEURELLAS Y ESTRESS EN LA PASTEURELLOSIS NEUMONICA.

En el desarrollo de la neumonia, las infecciones virales participan impidiendo que los pulmones puedan eliminar las bacterias. La máxima replicación viral se observa a 3 días de la infección ( 191 ). Las lesiones causadas por virus se originan despues de una replicación maxima casi al mismo tiempo en el que son formados los primeros anticuerpos sericos. Hasta éste tiempo permanece la eliminación bacteriana casi inalterada. La posterior inhibición de la eliminación bacteriana, es debida a un defecto en la fagocitosis por los macrofagos alveolares. Esto es apoyado por una prueba en la cual la eliminación bacteriana permanecia inalterada tres días después de la inoculación del virus Pf-3 (retención 3.6%), mientras que en el séptimo día y el undécimo estaba notablemente bloqueada ( 194, 129 ).

En una investigación histologica se demostró una correlación entre la formación de lesiones patologicas y el poder de eliminación bacteriana de los pulmones. Pruebas similares realizadas en ratones apoyan los experimentos antes mencionados, ya que se observo en los ratones una acción similar.

En este caso se supone que hay un sinergismo bacterias-Virus. De 20 casos de enfermedad respiratoria en bovinos, dos de ellos estaban relacionados con BHV-1 como agente viral único y en 3 casos fué aislado junto con el PI-3 ( 201 ).

En un experimento, al llevar a cabo la inoculación de terneros con IER, IPV que son virus causantes de las más severas enfermedades clínicas, ocurre una colonización con P. haemolytica, que tiene un desarrollo aún mayor después de inocular a terneros con parainfluenza-3-virus. Se observa una gran susceptibilidad por parte de los terneros a la colonización de P. haemolytica ( 67 ).

Sorensen et al. (1964) en tres brotes de la "fiebre de embarque" no encontraron participación del BHV-1, en los casos clínicos y subclínicos.

Para determinar el papel del BHV-1 como agente etiológico han sido llevadas a cabo diferentes pruebas. Collier et al. (1960) comprobaron que la inoculación del virus IER pudo causar fiebre, tos, lagrimeo, decaimiento, secreciones nasales y con una inoculación de P. haemolytica tres días más tarde no pudo ser influenciado el grado del cuadro clínico.

En otros experimentos se observó que si se hace únicamente la inoculación del BHV-1, no aparecen síntomas clínicos de la enfermedad. Sin embargo si se aplica el BHV-1 junto con P. multocida y/o P. haemolytica, puede causar la enfermedad clínica, con tos, fiebre, anorexia, rinitis, tonsilitis, faringitis, traqueítis, bronquitis y lesiones neumónicas ( 86,101 ).

Por medio de la infección con el virus IER, se presentan en animales de experimentación, trastornos respiratorios leves. Después de la

inoculación con Fasteurella, se desarrolla fiebre y signos marcados de la enfermedad con apatía, tos y una frecuencia respiratoria elevada. Es notorio que no hay leucocitos después de la inoculación de las bacterias en los animales infectados con BHV-1, lo que posiblemente se debe a que los virus indujeron un debilitamiento de los mecanismos de defensa (49, 102). También se ha observado que en las infecciones por BHV-1 y Fasteurellas está involucrado el tracto respiratorio superior.

En algunos casos de enfermedad respiratoria en bovinos han sido aislados enterovirus junto con Fasteurella spp ( 135, 171 ).

El aislamiento del virus de la diarrea viral bovino (BVD) en relación con brotes de neumonía condujo a suponer que podía tener cierta relación con la etiología de la enfermedad, si bien no pudo ser comprobada una participación del virus BVD en la eliminación pulmonar de F. haemolytica, independientemente de si el virus había sido inoculado 3, 5 o 7 días antes de la infección con F. haemolytica ( 161, 128 ).

El papel de los micoplasmas no está aún plenamente establecido, pero parece que tiene importancia secundaria.

En un caso de enfermedad respiratoria en becerros, después del transporte, de 33 animales enfermos en 16 pudieron ser aislados micoplasmas junto con F. haemolytica ( 44 ). Dawson et al. (1966) tomaron muestras nasales de 20 becerros, después de su llegada al mercado, 6 estaban infectados con micoplasmas, pero después de 2 semanas se pudieron comprobar estos microorganismos en cada animal.

A la sexta semana se pudo observar una respuesta de anticuerpos contra la infección de micoplasmas en 18 becerros, en un animal sacrificado se encontraron los micoplasmas en pulmón.

Por medio de BHV-1 se observó un debilitamiento de eliminación bacteriana en pulmón. El efecto sinérgico se alcanzó en un intervalo de cuatro días entre la inoculación del virus y la bacteria ( 102, 189 ).

En el caso de un estress y la liberación consiguiente de hormonas adrenales, estas tienen un efecto antiflogístico en el animal (40). Algunos investigadores reportan que una administración de acetato de hidrocortisona de 30 mg/kg por 6 días en becerros causó la disminución de la eliminación de F. haemolytica en pulmones ( 77 ).

Los macrófagos alveolares, situados en los alveolos representan el principal mecanismo celular de defensa ( 75, 76, 77, 130, 137 ).

Ocasionalmente las Pasteurellas del tracto respiratorio superior llegan a las regiones más profundas de los pulmones. aquí son fagocitados rápidamente por los macrófagos alveolares. Entonces cuando falla éste mecanismo, se facilita la colonización y reproducción de las bacterias en pulmones. Cuando las Pasteurellas se encuentran en gran número en pulmones, entonces pueden causar un bloqueo en la actividad de los macrófagos ( 137 ).

La función de los cilios y de la mucosa del tracto respiratorio tiene gran importancia como mecanismo de defensa. Ambos capturan partículas extrañas y las eliminan del tracto respiratorio.

En una mucosa seca debido a la permanencia en lugares con aire seco y caliente o extremadamente frío, o debido a cambios bruscos de temperatura, alimento y carencia de agua, que se pueden presentar durante el transporte de animales, existe una disminución notable en la actividad ciliar ( 51, 212 ) y un flujo más lento del moco debido a cambios de viscosidad. También los agentes virales pueden afectar la función de los cilios y la mucosa nasal ( 40 ).

De esa forma se impide la eliminación de Pasteurella y favorece la proliferación de las bacterias.

Se considera que la producción de moco del tracto respiratorio superior es muy importante. Bajo la influencia del frío aumenta la aspiración de material mucoso, el cual es favorecido por un cierre defectuoso de la epiglotis. En este caso la eliminación bacteriana es fuertemente bloqueada.

Anteriormente se oaba por hecho, que existía una interacción de diferentes factores infecciosos, de factores físicos y Pasteurella que ocasionaban lesiones primarias en la mucosa y que entonces se ocasionaba la infección por Pasteurellas. Por el contrario otros autores mencionan que en el principio de la enfermedad las vías aéreas están cubiertas de células epiteliales sanas. Las Pasteurellas no tienen la capacidad de atacar la mucosa intacta, pero los virus no tienen problema para causar lesiones en ésta. De ésta forma se lesionan las células epiteliales, que son una superficie adecuada para la colonización por bacterias ( 93, 47, 48, 201 ).



Los gases irritantes en los establos, pueden causar lesiones epiteliales y predisponer a una infección por Pasteurella ( 201 ).

Debido a que en el stress son liberadas hormonas adrenales, éstas pueden causar efectos inmunosupresivos. Las cantidades elevadas de cortisona aumentan la patogenicidad de algunos agentes infecciosos, parece también que existe un desequilibrio entre la hipófisis y las adrenales. Los factores inespecíficos mencionados (transporte, descorne, castración, vacunación, etc.), así como agentes virales causan una necesidad mayor de la hormona 17-hidrocorticosteroide. Esa necesidad es parcialmente cubierta por la cantidad de hormona circulante en la sangre, existe un estímulo de la hipófisis, que ocasiona una nueva liberación de ACTH. Esta estimula las adrenales para aumentar la producción de 17-hidrocorticosteroide. Entonces al aumentar el nivel de la hormona en sangre, causa una inhibición de la eliminación de ACTH por el mecanismo de retroalimentación negativa de la hipófisis, hasta que el nivel de la cortisona en sangre disminuye y la hipófisis pueda ser nuevamente activada ( 177, 148 ).

La producción humoral de anticuerpos es bloqueada por un efecto estresante continuo o por aplicación de ACTH ( 102 ).

El estado inmune del animal es obviamente decisivo para el inicio de una enfermedad. Con ello es importante también la inmunidad contra las Pasteurellas y contra los agentes virales.

Los animales con títulos bajos de anticuerpos contra Pasteurella y contra los virus IBR o PI-3 desarrollan una neumonía característica ( 129 ).

La dosis infecciosa juega un papel importante. En infecciones con dosis elevadas del agente infeccioso se presenta primero la enfermedad, que en el caso de la inoculación con dosis bajas ( 213 ).

Una vez que se encuentran las bacterias colonizando y reproduciéndose en los pulmones, desarrollan por si solas propiedades patógenas.

#### TRANSMISION DE LA PASTEURELOSIS .

Desde los primeros reportes de la enfermedad en el siglo pasado se ha estudiado la transmisión de la enfermedad neumónica entre los animales.

Frank (1882) suponía que existía un contagio por medio de insectos. El aseguraba que la enfermedad era transmitida en la mayoría de los casos por tabanos, que habían estado en contacto con cadáveres infectados. Esto era basado en el hecho de que los brotes de la enfermedad se presentaban en la temporada de tabanos (Agosto).

Algunos otros autores suponían la transmisión por medio de mosquitos chupadores de sangre (Simulia ornata) ( 133,175 ). Dabney et al. (1934) colectaron en Kenia de animales con "septicemia hemorrágica" las pulgas gato (Otenocephalides felis) y los colocaron en ratones blancos. En dos casos murieron los ratones y en sus órganos y sangre, se observó la presencia de los bastoncillos bipolares. También funcionó la transmisión del agente etiológico de un ratón a otro con las pulgas gato.

En otro experimento llevado a cabo en conejos, para comprobar la transmisión de la enfermedad con las pulgas gato, se tuvo buen resultado, pero en el contagio de búfalo a búfalo se tuvieron algunos problemas ( 170 ). Fueron utilizadas hasta 3,000 garrapatas a la vez, pero sólo uno de 11 casos resultó positivo. Debido a estos

resultados se concluyó que no puede haber contagio por medio de pulgas en la práctica.

La transmisión de Pasteurella por garrapatas (Amblyoma variegatum) es posible de bovinos a conejos ( 131 ). Pero Shirlaw (1957) sostenía que era poco probable la transmisión de la infección por medio de los insectos.

En una inoculación masiva de la F. multocida a bovinos de Kenia, hecha vía subcutánea se comprobó que había resistencia. En becerros eran necesarias dosis muy elevadas, de F. multocida, para causar neumonía.

La transmisión por agua potable de la Pasteurellosis ha sido estudiada por algunos investigadores. Bain (1957) contaminó el agua de beber mezclándola con saliva de animales enfermos por Pasteurella. También Awad et al. (1976) pudieron llevar a cabo experimentos con becerros infectados por Pasteurella.

Debido a que en la infección con F. multocida, existen síntomas clínicos con una salivación muy profusa, esto causa una contaminación del medio ambiente con cepas patógenas, las cuales según las condiciones ambientales, pueden sobrevivir de 24 a 48 horas y pueden causar una infección en animales susceptibles ( 9 ).

La neumonía causada por especies de Pasteurella bajo condiciones naturales es transmitida en la mayoría de los casos de un animal a otro por gotas contaminadas.

Como se ha descrito anteriormente, la Pasteurella se puede presentar en el tracto respiratorio de animales sanos, entonces bajo ciertas condiciones se pueden desarrollar para causar una invasión pulmonar que desencadena la enfermedad. En el caso de establos co-

erenciales existe frecuentemente una transmisión de las bacterias a animales sanos o débiles que no son portadores de la bacteria. Esto es posible debido a la formación de gotitas en la cavidad nasal de los bovinos, en los cuales hay una reproducción intensa de Pasteurella. Entonces al ser exaladas esas gotitas llegan a contaminar a los animales que están en contacto estrecho, como es el caso del transporte o en algunos corrales de engorda.

La presencia de Pasteurella en la mucosa oral de los bovinos es debida a un flujo de la cavidad nasal, del pelo contaminado de un animal infectado, por la comida contaminada o debido también a agua con éstos microorganismos ( 82, 190 ).

En el excremento de los animales enfermos no se presenta frecuentemente contaminación por Pasteurella ( 7 ). En la orina no ha podido ser comprobada la presencia de éstas bacterias.

## 5.-EL TRATAMIENTO DE NEUMONIA POR PASTEURELLA .

En el tratamiento de los animales enfermos por Pasteurelisis ha habido diferentes cambios en el transcurso del tiempo.

En la década de los 50's se mezclaba, carbonato de sodio con acetato de sodio o propionato de sodio, para administrarse a los animales después del transporte, pero este medicamento no daba resultado, ya que de cualquier forma se presentaba la enfermedad (11, 3) . Posteriormente otras sustancias han sido utilizadas; cloruro de amonio, carbonato de amonio y guayacol, pero la aplicación de éstos medicamentos no tuvieron el efecto esperado ( 182 ).

### EL TRATAMIENTO CON SULFONAMIDAS.

Después del descubrimiento con sulfonamidas se utilizaron estas para la lucha contra la Pasteurelisis ( 39, 143, 166 ). Los resultados del tratamiento fueron exitosos, cuando la terapia se realizaba al inicio de los primeros síntomas clínicos ( 166 ). Se recomendó que el tratamiento iniciara con una inyección intravenosa de sulfonamida y en caso necesario un tratamiento posterior vía oral de 3 a 4 días ( 143, 166 ). El tratamiento por vía oral fue rechazado, debido a que según la opinión de Turnbull (1953), el efecto de las sulfonamidas aplicadas vía oral tenía una acción negativa sobre la flora ruminal. El recomendaba la aplicación intraperitoneal en toros y torretes y la intravenosa en becerros y vacas.

La dosis recomendada era de 1-2 g/kg de peso corporal y las sulfonamidas recomendadas eran sulfadimidina, sulfameracina, sulfatiazol y la triple sulfa, es decir, una mezcla de sulfadiazina, sulfadimidina y la sulfameracina.

En una prueba de los efectos de las diferentes sulfonamidas en el tratamiento contra F. multocida, se encontró que el sulfatiasol tenía un efecto muy positivo. mientras que la sulfadimidina, sulfameracina y sulfadiazina actuaban muy debilmente, incluso en concentraciones muy elevadas ( 180 ).

En el caso de que la F. haemolytica estuviera involucrada en la enfermedad, se encontró que las sulfonamidas solubles como la sulfadimidina-sódica, sulfameracina-sódica y sulfatiasol-sódico tenían una acción curativa ( 38 ).

Voss 1982 encontro en cepas de F. multocida y F. haemolytica resistencia a las sulfonamidas.

#### TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS .

Con el descubrimiento de los antibioticos se inicio una nueva forma de tratamiento para los animales con problemas neumonicos, ya sea combinados con sulfas o solos. Los primeros antibioticos utilizados, fueron, estreptomocina, neomicina, penicilina y terramicina con resultados muy buenos ( 143, 166, 199, 188, 35 ). Al inicio de la aplicación de los antibioticos se encontro que tanto F. multocida como F. haemolytica eran sensibles a todos los antibioticos utilizados. Sin embargo despues del uso intensivo de antibioticos en el tratamiento de animales enfermos, se ha presentado una resistencia cada vez mayor a los antibioticos.

Diferentes investigadores han comprobado la resistencia de F. multocida a la penicilina, los niveles de resistencia iban de un 16% ( 112 ) hasta un 73.5% ( 201 ).

En el caso de la tetraciclina existen diversidad de opiniones; Charman et al. (1979) encontraron que cepas de Pasteurella eran muy resistentes a la tetraciclina, pero Karlsson y Nystrom (1962)

señalaban que el antibiótico tenía un buen efecto sobre las bacterias.

Los autores han comprobado que existe resistencia mas o menos estable a los siguientes antibioticos: Estreptomocina, dihidroestreptomocina, clortetraciclina, oxitetraciclina, ampicilina, tilosina, terramicina, oxacilina, kanamicina ( 112, 65, 54, 45, 176, 201, 205, 162 ). Inclusive en el caso de las combinaciones de antibioticos, han mostrado resistencia la F. multocida y la F. haemolytica ( 45 ). En este caso de resistencia a antibioticos deben tomarse en cuenta, que muchas de las diferencias en las diversas pruebas, se deben a varios factores, tales como: el tipo de cepa utilizada, la prueba in vivo o in vitro, la cantidad de microorganismos utilizados, la concentración del antibiótico, etc.

Los antibioticos que demostraron ser efectivos contra F. multocida son: cloranfenicol, furaxon, furazolidona, nitrofurantoina, gentamicina y eritromicina ( 54, 162, 160, 176, 201, 205 ).

Mientras que la F. haemolytica como la F. multocida han mostrado una gran sensibilidad a la gentamicina y cefalotina y una gran resistencia a la tilosina, oxitetraciclina, penicilina, etc. ( 63 ).

Las posibles causas para la formación de resistencia son: el uso muy frecuente de antibioticos en el combate de enfermedades infecciosas, el agregar antibiotico en los alimentos de los animales y la transmisión de plásmidos-R de otras bacterias a las Fasteurellas ( 114, 45 ). Sin embargo no debe considerarse que el fracaso de la terapia de antibioticos se debe siempre a la formación de resistencia, existen otros factores como el uso irregular de antibioticos, el haber iniciado tardiamente la terapia, un tratamiento

muy corto o una inmunosupresión causada por infecciones virales pueden causar el fracaso de la terapia ( 162 ).



## 6. PROFILAXIS .

Debido a los problemas infecciosos causados por enfermedades infecciosas tales como la Pasteurelisis, existe una menor producción de proteínas de origen animal, así como una menor oferta de productos lácteos o carnicos en el mercado. A pesar de los grandes avances logrados por medio de la terapia con antibioticos, la inmunización como medida profiláctica gana terreno diariamente en la crianza de bovinos y otras especies animales ( 141 ). En el caso de las enfermedades causadas por Pasteurella existen dos tipos de inmunización:

- a) Inmunización pasiva.
- b) Inmunización activa.

### INMUNIZACION PASIVA .

En el caso de la inmunización pasiva contra P. multocida han sido utilizados sueros inmunes para la inmunización de bovinos desde hace muchos años. Sin embargo en las zonas de gran incidencia de Pasteurelisis, los sueros hiperinmunes perdían aplicación, ya que la enfermedad era debida a varios factores (estress, virus, etc. ) además de que el tratamiento dado a los animales enfermos resultaba efectivo ( 38 ).

Otra razón para la disminución del uso de los sueros hiperinmunes fue el elevado costo de estos, en comparación con el tratamiento con antibioticos.

Ha sido recomendada la administración de sueros hiperinmunes en los lugares donde hay gran incidencia de Pasteurelisis, para proteger a los animales que aun no presentan la enfermedad ( 143 ).

## INMUNIZACION ACTIVA .

## Bacterinas.

Se denomina bacterinas a las suspensiones compuestas de bacterias lisadas. En el caso de la inmunización contra P. multocida en bovinos, se han utilizado bacterinas, las cuales no han dado resultados satisfactorios ( 21 ).

En una prueba de campo se probó la bacterina de P. multocida con 9,908 bovinos. La tasa de morbilidad de los bovinos inmunizados con la bacterina fue de un 5.04% , mientras que en el grupo control ( 6,909 bovinos) sólo 2.8% de los animales enfermaron. Con esto se comprobó que la vacunación misma es una causa de stress para los bovinos.

Para la inmunización de bovinos contra la "fiebre de embarque" se hicieron bacterinas con las bacterias aisladas a partir de muestras de pulmones de bovinos muertos por la "fiebre de embarque". A partir de estas muestras pudieron ser aisladas Pasteurella así como Corynebacterium ( 89 ).

Bacterinas con adyuvante.- Con el fin de lograr una mayor efectividad del antígeno de P. multocida, se agregó a las bacterinas un adyuvante. Este causa un efecto retardado así como una fagocitosis más efectiva y mejora con ella la respuesta inmune. Como adyuvantes para bacterinas de Pasteurella fueron utilizados principalmente aceite, saponina (vacuna de Delpy), hidróxido de aluminio y adyuvantes completo o incompleto de Freund ( 61, 74 ). Bain (1963) recomienda que en el caso de querer alcanzar una protección en un tiempo corto, se utilice la combinación de bacterina con adyuvante y otra bacterina. La segunda bacterina de la misma especie ocasiona que se alcance rápidamente un título alto de anticuerpos.

Vacunas combinadas Virus-Pasteurella .

Debido a que es conocido que las infecciones por Pasteurella van acompañadas en la mayoría de las veces por una infección viral, se han desarrollado vacunas combinadas. En este caso tienen gran importancia las vacunas elaboradas con virus de bronquitis infecciosa BHV-1 y/o de virus parainfluenza PI-3, combinados con Pasteurella spp.

Con una vacuna inactivada del virus PI-3, P. multocida y P. haemolytica fueron inmunizados en dos aplicaciones becerros, para comprobar la efectividad de la vacuna combinada. Posteriormente se expuso a los becerros a un estrés y se les infectó con un aerosol de las cepas homólogas de Pasteurella y con el virus de PI-3. Todos los becerros sobrevivieron a la prueba. En el grupo vacunado se observó que el nivel de anticuerpos fue mayor que en el grupo de control ( 140 ).

En una prueba de campo Hamdy et al. (1965) produjeron una vacuna combinada del virus inactivado de PI-3 y bacterina de Pasteurella o de virus de PI-3, IBR y bacterina de Pasteurella. Sin embargo a pesar de los títulos elevados de anticuerpos contra el virus PI-3, no pudo ser lograda la inmunidad aceptable contra la "fiebre de embarque".

La parte porcentual de los animales enfermos fue idéntica en el grupo control y en el grupo de prueba, si bien, bajo condiciones experimentales se observó una protección satisfactoria ( 86 ).

Para alcanzar una formación aceptable de anticuerpos específicos son necesarias dos vacunaciones con un intervalo de 14 a 21 días.

Los anticuerpos pueden ser verificados hasta un año después de la

vacunación ( 139 ).

Otros experimentos de bacterina con el adyuvante de Freund, realizados en becerros, demostraron una protección muy baja contra F. multocida. Después de la vacunación y de la posterior aplicación de cepas virulentas de F. multocida a los becerros en prueba, fueron observados síntomas clínicos como disnea, debilitamiento, hipernea y neumonía aguda. Todos los becerros sobrevivieron a la prueba y fue observado un nivel elevado de anticuerpos ( 210 ). En otros experimentos realizados con un inmunógeno similar se observó que mediante dos aplicaciones de la bacterina con adyuvante de Freund se puede alcanzar un título elevado de anticuerpos (hasta 40,960) contra F. multocida ( 157 ).

Vacunas de extractos celulares .

Según el método de Westphal y Jann (1965) se pudo elaborar una vacuna de extracto celular de F. multocida, de la cual se obtuvo una protección satisfactoria después de una prueba de reto se comprobó que éste tipo de vacunas alcanza niveles altos de anticuerpos.

La endotoxina de F. multocida fue utilizada para inmunizar bovinos, tras la aplicación de la endotoxina y de la prueba de reto con una cepa homóloga de F. multocida, los animales inmunizados no presentan síntomas de la enfermedad. Sin embargo el lipopolisacárido solo, no indujo protección suficiente ( 159 ). En este caso el componente proteico juega un papel importante en la estimulación de la inmunidad activa ( 90 ).

El efecto de la vacuna combinada fue investigada en una prueba de campo. La vacuna estaba compuesta de virus de BVD, IBR y PI-3, además contenía un inmunógeno bivalente de F. multocida y F. haemolytica.

Como animales de experimentación fueron utilizados becerros de edades desde 20 días hasta 6 meses. La vacunación fue hecha dos veces después del transporte en la granja de engorda, o bien fueron vacunados una vez en la granja de cría. La pérdida por muerte de becerros o sacrificio de estos fueron muy bajas, si se les compara con el grupo control (diferencias entre 1.1% y 64.5%). En granjas de engorda de bovinos con deficiencias de manejo, las pérdidas pudieron ser reducidas hasta cerca de 50%, mediante la aplicación de la vacuna polivalente antes mencionada. En estas granjas la primera vacunación se llevo a cabo en la granja de cría y la segunda vacunación en la granja de engorda ( 201 ).

Vacunas de mutantes de Pasteurella dependientes de Estreptomicina. Varios inmunogenos de mutantes de P. multocida han sido investigados y desarrollados, para la inmunización de bovinos y búfalos ( 108, 57, 58, 207 ). Los experimentos realizados hasta hoy en ratones, conejos y becerros dieron como resultado índices elevados de inmunidad, así como también un grado elevado de aceptación al inmunógeno. Por medio de una vacunación potenciadora del mismo inmunógeno, se puede elevar el nivel de anticuerpos ( 58, 108 ). Debido a que el conocimiento de las cepas de P. multocida dependientes de estreptomicina aun es fragmentario, existe el riesgo de tener problemas en la vacunación con este tipo de vacunas vivas ( 14 ).

#### PROBLEMAS EN LA VACUNACION (Schok postvacunal)

En el caso de la vacunación de bovinos con bacterias o vacunas de Pasteurella spp lisadas, pueden ocurrir choques postvacunales ( 11, 38, 123, 169, 62 ).

En la aplicación de bacterinas contra "fiebre de embarque" que contenían P. multocida tipos A, D y P. haemolytica, han sido observados síntomas de shock que varían entre 0.1% y 10%. También han sido reportados un gran número de casos con bacterinas de P. multocida serotipo E ( 11 ).

En el caso de aplicar una dosis elevada del inmunógeno, puede aumentar la probabilidad de presentación del shock postvacunal ( 11 ). Para evitar éste tipo de problemas, se han utilizado vacunas de aplicación oral o intranasal, las cuales son mucho menos peligrosas que las vacunas de aplicación parenteral ( 14 ).

Los síntomas pueden presentarse pocos minutos después de la inoculación o también algunas horas después de esta. En los casos leves, los síntomas son; decaimiento y anorexia, en casos graves se presenta disnea, sudoración, debilitamiento, cólicos, sangrado del hocico y eventualmente la muerte, ( 11, 169 ). En el caso de bovinos muertos se observaron, edema pulmonar, congestión sanguínea en intestino, hemorragias endocárdicas y pericárdicas y desorendimiento pleural.

Se piensa que éste shock es debido a una reacción anafiláctica, ya que el tratamiento del problema con epinefrina y antihistamínicos ha demostrado ser un tratamiento muy efectivo.

Probablemente las Pasteurellas ocasionan una liberación directa o indirecta de histamina. En la utilización de bacterinas de Pasteurella detoxificadas, no se presentan síntomas de shock ( 123, 169 )

## TECNICAS DE APLICACION DE INMUNOGENOS

Para la aplicación de las diferentes vacunas que existen en el mercado, han sido usadas técnicas diferentes de aplicación. La aplicación vía intramuscular ha demostrado tener un efecto similar al de la aplicación subcutánea ( 58 ). Según Rolle y Mayr (1978) la aplicación vía subcutánea o intramuscular de una vacuna ocasiona una formación de IgM e IgG, mientras que la aplicación intranasal del antígeno, causa una formación de IgA.

Se ha descrito que por medio de la IgA existe una inhibición de la colonización bacteriana así como una virus-neutralización en las mucosas ( 153 ). Por otra parte Walker (1978) menciona que en la aplicación de un aerosol de F. haemolytica en ovinos, hubo formación de IgA, la cual causo neutralización de las bacterias.

Además la aplicación vía intranasal tiene la ventaja de causar la formación del interferón que se secreta en el tracto respiratorio, existiendo una buena respuesta inmune la cual causa el atenuamiento de las bacterias ( 196 ).

Una aplicación única de las vacunas en becerros, no protege adecuadamente a becerros, debido a que después de la aplicación del antígeno, no se encuentra una cantidad suficiente de anticuerpos en el suero sanguíneo ( 202, 62 ).

La capacidad de formar anticuerpos, se presenta después de la segunda o tercera vacunación, en la cual se alcanzan altos títulos de anticuerpos ( 142 ).

La edad en la cual la vacuna debe ser aplicada es de tres meses y medio en adelante, ya que se considera que los becerros menores de tres meses y medio, no forman anticuerpos para la respuesta inmune

contra Pasteurella spo. Según De Alwis et al. (1978) no se han reportado casos de Pasteurelisis en becerros menores de tres meses de edad en las regiones donde se presenta el problema. Esto es atribuido a la presencia de anticuerpos maternos. ( 60, 59, 74 ).

En una prueba de vacunación se utilizarón becerros de 5 días de edad para probar una vacuna combinada de virus BVD y PI-3 con P. haemolytica. Se pudo observar un efecto positivo en el crecimiento y metabolismo de los animales, pero la reacción serologica contra virus y bacterias fue muy pobre debido a la protección existente del calostro materno ( 80 ). Erlar et al. (1983) vacunarón becerros de 3 a 4 días de edad y a los de 4 días de edad les aplicaron una vacunación potenciadora (Booster) y lograron una inmunidad efectiva. Los resultados son poco confiables debido a que los grupos experimentales estaban formados de 2 a 3 animales.

#### ELECCION DE LOS SEROTIPOS .

En el caso de la elección del serotipo para la vacuna de Pasteurella, se deben de tomar en cuenta que existen varios serotipos y que en muchas ocasiones no existe inmunidad cruzada. Los fracasos en la vacunación de bovinos contra la neumonia causada por Pasteurella se le atribuyen en parte a las estructuras antigénicas de las vacunas utilizadas ( 202 ).

En pruebas de resistencia cruzada entre diferentes serotipos se demostró que la vacunación con un solo serotipo no protegía con seguridad de la infección con otro serotipo ( 9, 86, 62 ).

Otros autores han comprobado que existe una reacción protectora cruzada muy variable entre los diferentes serotipos de P. multocida incluso dentro de una sola especie. Una protección completa se



puede llegar a alcanzar sólo utilizando la cepa homóloga a la de vacunación ( 4 ).

En la práctica común se recomienda la utilización de vacunas bivalentes, las que contengan los serotipos aislados mas frecuentemente en la región afectada.

## 7-D I S C U S I O N

El análisis de las publicaciones sobre enfermedades por Pasteurellas señala, que en la actualidad, la P. multocida y P. haemolytica tienen una gran importancia en el complejo de enfermedades respiratorias de bovinos.

En los principios de la investigación de la Pasteurella se observó que en muchas ocasiones se hacía un diagnóstico en base de los síntomas clínicos y en los cambios anatomopatológicos. Entonces muchas veces se trataba de otras enfermedades diferentes a la neumonía causada por la Pasteurella. En éstos casos se confundía a la "septicemia hemorrágica" con otras infecciones septicémicas o con envenenamiento y por otra parte se pensaba que podía causar enfermedades entéricas.

Se ha podido comprobar que las especies P. multocida y P. haemolytica atacan principalmente a los pulmones en bovinos causando neumonías y septicemias en casos agudos. La Pasteurellosis es una enfermedad importante debido a la alta frecuencia y al elevado nivel de mortalidad, esto repercute en costos por el tratamiento de la enfermedad y las pérdidas de animales, por consiguiente causa grandes pérdidas económicas en explotaciones ganaderas.

Las especies de Pasteurella presentan algunas características en común ya que por lo regular sus colonias son levemente convexas, incoloras, grises, azulosas y un poco brillantes. Además presentan un metabolismo fermentativo ya que llevan a cabo la degradación de glucosa y otros carbohidratos.

Existen algunas características de diferenciación entre F. haemolytica y F. multocida ya que aparte de las diferencias que presentan en sus colonias, la F. haemolytica suele presentar una hemólisis muy clara, es positiva a la prueba de indol y crece en agar McConkey.

Se han realizado una serie de investigaciones con el propósito de clasificar a la F. multocida. Esta clasificación ha pasado por una serie de cambios y modificaciones hasta llegar a su estado actual el cual se basa en los tipos capsulares A, B, D, y E. En cambio la F. haemolytica se ha dividido en dos biotipos; A y T.

Para poder realizar el diagnóstico de la Fasteurelosis se considera necesario observar los síntomas que se están presentando en el momento y los cambios que se van generando en el animal. La mayoría de las veces es necesario hacer un diagnóstico de laboratorio, para lo cual es muy importante tomar en cuenta una serie de datos que van a ayudar a hacer una buena selección del material que se ha enviado al laboratorio.

La Fasteurella es de gran importancia tanto en animales domésticos como en el humano, este germen causa diferentes enfermedades como por ejemplo, en aves. F. multocida ocasiona el cólera aviar, en cerdos, la neumonía necrótica, en corderos la septicemia hemorrágica, en conejos septicemia y neumonía. En el humano se presentan infecciones por F. multocida después de la mordedura de un gato o perro, afectando principalmente las vías respiratorias, articulaciones y tracto digestivo. De manera importante la Fasteurella afecta también a los bovinos causando según estudios realizados, enfermedades respiratorias agudas.

En diversas publicaciones se nombra a indistintamente a la enfermedad producida por F. multocida y F. nseolytica como "septicemia hemorrágica" ó "fiebre de embarque". Varios autores son de la opinion que debe nombrarse "septicemia hemorrágica" unicamente a la enfermedad producida por F. multocida serotipos 6B y 6E. Algunos otros investigadores nombran a la "fiebre de embarque" como la enfermedad neumónica producida por alguna especie de Pasteurella, después del transporte.

La Pasteurella spp., ha podido ser aislada en numerosas ocasiones de la flora normal de las vias respiratorias superiores de los bovinos. Esto condujo a investigar que factores son necesarios para que la Pasteurella actúe de forma patógena invadiendo los pulmones.

Diferentes publicaciones demuestran que existen factores predisponentes a la Pasteurelisis neumonica, tales como el transporte prolongado, variaciones de temperatura, humedad, hacinamiento, excitacion, cambios en la alimentacion, condiciones insalubres y situaciones estresantes. Todos los factores antes mencionados ocasionan que las defensas del animal disminuyan, favoreciendo la colonización por Pasteurella a los pulmones.

La Pasteurelisis neumonica es considerada como una enfermedad aguda que presenta una serie de síntomas muy marcados, algunos de ellos son inapetencia, decaimiento, los animales dejan de rumiarse y se apartan del rebaño. En casos de vacas estas dejan de producir leche y existe además un lagrimeo abundante. En la etapa final de la enfermedad se observa un aumento en la frecuencia respiratoria que ocasiona dolor y ruidos pulmonares, hasta que finalmente el animal muere en el transcurso de 24 a 48 horas.

Existen algunos reportes acerca de las infecciones producidas por P. multocida en las cuales es notable la existencia de una neumonía fibrinosa que afecta a los lóbulos superiores y cardiacos. Para esto primeramente existe una diseminación endobronquial la cual ocasiona la inflamación de acinos celulares y se produce una neumonía lobular.

Se pueden encontrar diferentes estadios de la enfermedad juntos, a lo cual se le llama marmorización colorida.

En la hepatización roja se observa el tejido pulmonar infectado de color rojo, voluminoso y compacto. Además existe en alveolos una infiltración de eritrocitos, granulocitos, neutrófilos y células epiteliales.

En la hepatización gris se puede observar el tejido pulmonar voluminoso, grisáceo y compacto, con depósitos de granulocitos, neutrófilos y depósitos de fibrina. La P. multocida también está involucrada en la bronconeumonía fibrinosa.

En los casos donde actúan tanto la Pasteurella como otros agentes etiológicos tales como los virus se observan cambios anatomopatológicos en el tracto respiratorio tanto superior como inferior y en la composición sanguínea. dichos cambios son influidos por la edad, raza, sexo y condiciones ambientales.

Existen investigaciones que nos indican que la endotoxina tanto de P. multocida como de P. haemolytica es capaz de producir los efectos patológicos de la enfermedad y muchas veces la muerte, ocasionando una serie de cambios en el sistema coagulativo, en el sistema inmunológico y en el centro termorregulador del cerebro entre otros.

Respecto a la interacción virus-Pasteurella, existen diversos trabajos experimentales, estos señalan que para poder desencadenar los signos clínicos y las lesiones patológicas es necesaria la aplicación del virus y las bacterias. Se considera que en una infección natural, el virus afecta la función de los cilios de la mucosa nasal, esto ocasiona un flujo retrogrado del exudado infeccioso que viaja a los pulmones para que se pueda iniciar la invasión por Pasteurella. El estado inmune del animal es considerado importante en el inicio de la enfermedad.

En las primeras investigaciones realizadas para aclarar la transmisión de la Pasteurellosis, se supone que era debida a insectos, otros mencionan que en la transmisión intervenían las garrapatas. Algunos investigadores han asegurado que la transmisión de dicha bacteria es posible por agua potable contaminada con la saliva de animales enfermos, esto causa contaminación del medio ambiente con cepas patógenas y por consiguiente el contagio a animales susceptibles. Pero con todo esto se ha llegado a la conclusión de que la Pasteurella se transmite normalmente a través de pequeñas gotas exhaladas por animales enfermos, a otros sanos.

En el caso del tratamiento de la neumonía por especies de Pasteurella se ha comprobado un elevado espectro de resistencia contra los diferentes tipos de antibióticos y sulfonamidas. Inclusive existen diferencias en las pruebas de sensibilidad a los antibióticos in vitro e in vivo. Ocasionalmente existía efectividad al aplicar antibióticos in vivo, pero in vitro se observaba resistencia.

En la valoración de los resultados de aplicación de antibióticos se deben tomar en cuenta varios factores: condición del animal,

grado de lesión pulmonar, duración del tratamiento, tipo de infección (mixta o por bacterias), concentración del antibiótico y otros medicamentos aplicados.

En enfermedades causadas por Pasteurella se llevan a cabo dos tipos de inmunización: la activa y la pasiva. En la inmunización pasiva se utilizaron los sueros hiperinmunes, los cuales perdieron aplicación por su elevado costo y por la intervención en la enfermedad de otros factores predisponentes. En la inmunización activa se utilizaron bacterinas, las cuales no dieron resultados satisfactorios. Pero se comprobó que se podía alcanzar mayor protección de los animales, si se combinaba la bacterina con un adyuvante. Además se han desarrollado una serie de vacunas combinadas con virus IBR o PI-3 que han ayudado en gran parte a la prevención de la enfermedad.

Debido a que la aplicación de vacunas puede ocasionar shock post-vacunal se han utilizado vacunas de aplicación oral o intranasal.

Se considera que la vacuna debe ser aplicada de los tres meses de edad en adelante, que es cuando los becerros pueden formar sus propios anticuerpos para la respuesta inmune contra Pasteurella spp.

Los fracasos en la vacunación de bovinos contra la neumonía por Pasteurella se considera que son debidos a la estructura antigénica de las vacunas utilizadas. Se recomiendan las vacunas bivalentes que contienen los serotipos aislados más frecuentes en la región afectada.

Por otra parte es notable que existen pocas publicaciones encaminadas a sugerir métodos de prevención contra los factores que pre-

disponen a la enfermedad neumónica. Es necesario poner mas atención en los metodos de crianza de bovinos, ya que con el mejoramiento de estos, podrian disminuir la incidencia de enfermedades neumónicas. Esto significaria mejorar la higiene, el transporte y el manejo en general de los bovinos, con ello no se debilitaría al animal y sus defensas contra agentes patogenos permaneceria inalteradas. Con ello podria aumentar la produccion de carne y disminuir considerablemente las pérdidas económicas por Pasteurelisis neumónica.



## 8.-B I B L I O G R A F I A .

- 1.- ADAMS, O.R., W.W. BROWN, T.L. CHOW, J.R. COLLIER, R.W. DAVIS, L.A. GRINER, R. JENSEN, R.E. PIERSON y L.K. WAYT (1959):  
Comparison of infectious Bovine Rhinotracheitis, Shipping Fever and Calf Diphtheria of Cattle.  
J.Am.Vet. Med. Assoc. 96, 300-304.
- 2.- AITKEN, W.A. (1953):  
Where and What is Hemorrhagic Septicemia?  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 123, 242-244.
- 3.- AITKEN, W.A. (1956):  
Shipping Fever.  
Yearbook of agriculture. Animal diseases.  
Washington 1956.
- 4.- ALEXANDER. A.M., y M.A. SOLTYS (1973):  
Relationship of serum agglutinins to protective Immunity Produced in Turkeys Immunized against Fowl Cholera.  
J. comp. Pathol. 83, 191-198.
- 5.- ANDERSON, J. (1939):  
Transit Fever: A Short Clinical Survey.  
Vet. Rec. 51, 65-66.
- 6.- ATSUMI, F., OHTANI, T., ZHAO, H.K., HIRAMUNE, T., KIKUCHI, N., KOIWA, M. y TAKAHASHI, H. (1986):  
Serotypes and Dermonecrotic Activity of Pasteurella multocida Strains isolated from Cattle in Hokkaido.  
Journal of the College of Dairying, Natural Science, 11, (2), 349-354.

## 7.- AWAD, F.I., A.A. FAYED y A.A. SALÉM (1976):

Studies on clinical Signs Observed on Experimentally Infected animals with Pasteurella multocida type 1.

Egypt.J. vet. Sci. 13, 53-56.

## 8.- BAIN, R.V.S. (1956):

Studies on hemorrhagic Septicemia of Cattle.

VI. Experiments with the oil Adjuvant Vaccine.

Br. vet. J. 112, 115-119.

## 9.- BAIN, R.V.S. (1957):

The Problem of Haemorrhagic Septicaemia in Cattle.

Ceylon vet. J. 5, 2-7.

## 10.-BAIN, R.V.S. (1959):

Haemorrhagic Septicaemia in Cattle.

Observations on some Recent Work.

Br. vet. J. 115, 365.

## 11.-BAIN, R.V.S. (1963):

Hemorrhagic Septicemia.

FAO Agricultural Studies, No. 62.

ROME, .

## 12.-BAKOS, K., y Z. DINTER (1960):

Antikörperreaktion des Rindes auf die Infektion mit dem Virus der Parainfluenza 3.

Zentralbl. Bakteriologie. Abt. 1. 180, 1-11.

## 13.-BALDWIN, D.E., R.G. MARSHALL y G.E. WESSMAN (1967):

Experimental Infections of Calves with myxovirus Parainfluenza-3 and Pasteurella haemolytica.

Am. J. vet. Res. 28, 1773-1782.

- 14.-BALJER, G., S. CHORHERR y A. MAYR (1982):

Wirksamkeit und Unschadlichkeit von Pasteurella multocida Vakzinen aus inaktivierten Keimen nach subcutaner, oraler und intranasaler Applikation bei der Maus.

Zentralbl. Veterinarmed. B. 29, 275-283.

- 15.-BALUYUT, C.S. (1981):

Interactions of Pasteurella haemolytica with Bovine Neutrophils: Identification and Partial Characterization of a cytotoxin.

University of Minnesota, Ph. D.

Ref. en: Diss. Abstr. int., B42, (1981), S. 93.

- 16.-BARR, J., M.M. McMILLAN. A.R. JENNINGS y W.R. KELLY (1951):

Enzootic Pneumonia in Calves.

I. The Natural Disease.

Vet. Rec. 63, 652-654.

- 17.-BATHKE, W. (1968):

Reinkulturen mukoid wachsender Pasteurella multocida-Stamme bei chronischer Atmungserkrankung jungerer Mastbullen.

Arch. exp. Veterinarmed. 22, 667-674.

- 18.-BAXI, K.K., H. BLGBEL, y J. BRUCKLER (1970):

Antigene der serologischen Typen B und E von Pasteurella multocida. Zbl. Bakt. I Abt. Orig. 214: 101-104.

- 19.-BEER, J. (1974):

Infektionskrankheiten der Haustiere. Teil II.

VEB Gustav Fischer Verlag Jena.

- 20.-BENJAMIN, M.M. (1953):

Blood cytology of Shipping Fever in Beef Cattle.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 123, 209-212.

- 21.-BENNET.B.W. (1982):  
 Efficacy of Pasteurella Bacterins for Yearling Feedlot Cattle.  
 Bovine Practice 3, 26-30.
- 22.-BENSON, M.L., R.C. THOMPSON y V.E.O. VALLI (1978):  
 The Bovine Alveolar Macrophage.  
 II. In vitro Studies with Pasteurella haemolytica.  
 -Can. J. comp. Med. 42, 368-369.
- 23.-BIBERSTEIN, E.L. (1978):  
 Biotyping and Serotyping of Pasteurella haemolytica.  
 Chapter IX en : Methods in microbiology. Bergan, T. and J.R.  
 Norris (eds) 10 , 271-292.
- 24.-BIBERSTEIN, E.L., B.J. SHREEVE y D.A. THOMPSON (1970):  
 Variation in Carrier rates of Pasteurella haemolytica in sheep,  
 flocks.I. Normal Flocks.  
 J. comp. Path. 80 , 499-507.
- 25.-BIBERSTEIN, E.L., y D.A. THOMPSON (1966):  
 Epidemiological Studies on Pasteurella haemolytica in Sheep.  
 J. Comp. Path. 76 , 83-94.
- 26.-BISPING, W. (1979):  
 Gattung: Pasteurella. en: W. BISPING; Kompendium der veteri-  
 narmedizinischen Mikrobiologie.  
 Teil II. Spezielle Bakteriologie und Mykologie. 3. Aufl. Ver-  
 lag Schaper, Hannover, pag. 108-110.
- 27.-BOLLINGER, (1878):  
 Über eine neue Wild- und Rinderseuche, Welche im Sommer 1878  
 in der Umgebung von Munchen beobachtet wurde.  
 Jos. Ant. Finsterlin, Munchen.

- 28.-BREEZE, R.G., L.H. LAUERMANN, J.A. SCHMITZ y R.A. MAGONIGLE  
(1980):  
Evaluation of a long-Acting Oxytetracycline for Treatment of  
Pasteurella Pneumonia in Calves.  
Bovine Practitioner 15, 96-98.
- 29.-BRENNAN, F.C., T.E. FRITZ, y R.J. FLYNN (1969):  
Role of Pasteurella pneumotropica and Mycoplasma Pulmonis in  
murine pneumonia. J. Bacteriol. 97: 337-349.
- 30.-BRUNER, D. W. y J.H. GILLESPIE (1973):  
Hagens' Infectious Diseases of Animals, 6th ed. Cornell Uni-  
versity Press, Ithaca, N.Y..
- 31.-CAMERON, C.M. (1966):  
Studies on Polysaccharide of Pasteurella haemolytica Strains.  
J. South Afr. vet. Med. Assoc. 37 , 165-170.
- 32.-CARPENTER, C.M., y H.L GILMAN (1921):  
Studies of Fneumonia in Calves.  
Cornell Vet. 11, 111-126.
- 33.-CARTER, G.R., y E. ANNAU (1953):  
Isolation of capsular polysaccharides from colonials variants  
of Pasteurella multocida.  
Am. J. Vet. Res. 14: 475-478.
- 34.-CARTER, G.R. (1954):  
Observations on the Pathology and Bacteriology of Shipping  
Fever of Canada.  
Can. J. comp. Med. 18, 359-364.
- 35.-CARTER, G.R. (1956):  
Some Remarks on Shipping Fever in Canada.  
Can. J. comp. Med. 20, 289-293.

- 36.-CARTER, G.R., y H.R. ROWSELL (1958):  
Studies of Pneumonia of Cattle. II. An Enzootic Pneumonia of Calves in Canada.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 132, 187-190.
- 37.-CARTER, G.R., y R.V.S. BAIN (1960):  
Pasteurellosis (Pasteurella multocida). A Review Stressing Recent Developments.  
Vet. Rev. Annot. 6, 105-128.
- 38.-CARTER, G.R. (1967):  
Pasteurellosis: Pasteurella multocida and Pasteurella haemolytica.  
Adv. vet. Sci. 11, 321-379.
- 39.-CARTER, G.R. (1972):  
Agglutinability of Pasteurella multocida After Treatment with Hyaluronidase.  
Vet. Rec. 91, 150-151.
- 40.-CARTER, G.R. (1973):  
Pasteurella Infections as Sequela to Respiratory Viral Infections.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 163, 863-865.
- 41.-CARTER, G.R. y SUBRONTO M. (1973):  
Identificacion of Type D Strains of Pasteurella multocida with Acriflavine.  
Am. J. Vet. Res. 34, 293-294.

42.-CARTER, G.R., y S.W. RUNDELL (1975):

Identification of Type A Strains of Pasteurella multocida using Staphylococcal Hyaluronidase.

Vet. Rec. 96, 343.

43.-CARTER, G.R. (1982):

Whatever Happened to Hemorrhagic Septicemia.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 1176-1177.

44.-CARTER, G.R., y B.J. McSHERRY (1955):

Further Observations on Shipping Fever in Canada.

Can. J. comp. Med. 19, 177-181.

45.-CHANG, W.H., y G.R. CARTER (1976):

Multiple Drug Resistance in Pasteurella multocida and Pasteurella haemolytica from Cattle and Swine.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 169, 710-712.

46.-CHENGAPPA, M.M., y G.R. CARTER (1977):

Demonstration of Bacteriocin activity in Bovine and Bison Strains of Pasteurella multocida.

Am. J. Vet. Res. 38: 1183-1185.

47.-COLLIER, J.R. (1968a):

Pasteurella in Bovine Respiratory Disease.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 152, 824-828.

48.-COLLIER, J.R. (1968b):

Significance of Bacteria in Bovine Respiratory Disease.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 153, 1645-1651.

- 49.-COLLIER, J.R., T.L. CHOW, M.M. BENJAMIN y R.W. DEEM (1960):  
 The Combined Effect of Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus  
 and Pasteurella haemolytica on Cattle.  
 Am. J. vet. Res. 21, 195-198.
- 50.-DAHME, E., y E. WEISS (1983):  
 Grundriss der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustie-  
 re. 3. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- 51.-DALHAMN, T. (1956):  
 Mucous Flow and Ciliary Activity in the Trachea of Healthy  
 Rats and Exposed to Respiratory Irritant Gases.  
 Acta Physiol. Scand. 36, 1-161.
- 52.-DAUBNEY, R., J.R. HUDSON y J.I. ROBERTS (1934):  
 Preliminary notes on the Transmission of Bovine Haemorrhagic  
 Septicaemia by the flea Ctenocephalus felis Bouche.  
 J. Comp. Path. 47, 211-213.
- 53.-DAWSON, P.S., P. STUART, J. H. DARBYSHIRE, W. PARKER y C.T. Mc  
 CREA (1966):  
 Respiratory Disease in a Group of Intensively Reared Calves.  
 Vet. Rec. 78, 543-546.
- 53.-DAO TRONG DAT, W. BATHKE y D. SCHIMMEL (1973):  
 Die Bedeutung von Pasteurelleninfektionen bei Erkrankungen des  
 Respirationstraktes der Kaelber.  
 1. Mitteilungen: Isolierung und Charakterisierung der Pasteu-  
 rellen. Arch. exp. Veterinaermed. 27, 909-924.
- 55.-DASSANAYAKE, L. (1957):  
 The Hamorrhagic Septicaemia, Outbreak of 1955-56.  
 Ceylon vet. J. 5, 56-58.



- 56.-DE ALWIS, M.C.L. (1981):  
Mortality Among Cattle and Buffaloes in Sri Lanka due to Haemorrhagic Septicaemia.  
Trop. Anim. Health Prod. 13, 195-202.
- 57.-DE ALWIS, M.C.L., y G.R. CARTER (1978):  
The Possible use of a Pasteurella Mutant in the Production of a live Vaccine Against Haemorrhagic Septicaemia.  
Ceylon vet. J. 26, 56.
- 58.-DE ALWIS, M.C.L., y G.R. CARTER (1980):  
Preliminary Field Trials with a Streptomycin-Dependent Vaccine Against Haemorrhagic Septicaemia.  
Vet. Rec. 106, 435-437.
- 59.-DE ALWIS, M.C.L., A.A.P. GUNATILLAKE y W.A.T. WICKRAMASINGHE (1978): Duration of Immunity to Haemorrhagic Septicaemia in Cattle Following Immunization with Alum Precipitated and Oil Adjuvant Vaccines.  
Ceylon vet. J. 26, 35-41.
- 60.-DE ALWIS, M.C.L., A.O. KODITUWAKKU y S. KODITUWAKKU (1976):  
Haemorrhagic Septicaemia. An Analysis of Two Outbreaks of Disease Among Buffaloes.  
Ceylon vet. J. 24, 18-21.
- 61.-DHANDA, M.R., J.M. LALL y R.N. SETH (1958):  
Immunological Studies on Pasteurella septica.  
II. Further Trials on Adjuvant Vaccine.  
Indian J. vet. Sci. anim. Husband. 28, 139-156.

- 62.-ERLER W., W. SCHONHERR, P. HEILMANN, P. KIELSTEIN, G. MULLER, H. FEIST y K.D. FLOSSMANN (1983):  
Zur Immunogenen Wirkung von Extrakten aus *Pasteurella multocida* im Kalb gegen die Pasteurella-Infektion.  
Monatsh. Veterinarmed. 38, 87-92.
- 63.-FALES, W.H., BERG, J.N. y MOREHOUSE, L.G. (1986):  
Use and Comparison of Minimal Inhibitory Concentration and Disk Diffusion Antimicrobial Susceptibility Testing with Bovine Isolants of Pasteurella naemolytica Type 1 and Pasteurella multocida recovered from Missouri (USA) Cattle with Bovine Respiratory Disease Complex.  
IVth. International Symposium of Veterinary Laboratory Diagnosticians. 2-6 June 1986 Abstrs. 1986-562-567.
- 64.-FARLEY, H. (1932):  
An Epizootological Study of Shipping Fever in Kansas.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 80, 165-172.
- 65.-FOX, M.L., R.G. THOMSON y S.E. MAGWOOD (1971):  
Pasteurella haemolytica of Cattle: Serotype, Production of Beta-Galactosidase and Antibacterial Sensitivity.  
Can. J. comp. Med. 35, 313-317.
- 66.-FRANCK, L. (1882):  
Zur Wildseuche.  
Dtsch. Z. Tiermed. 7, 293-301.
- 67.-FRANK, G.H., y P.C. SMITH (1983):  
Prevalence of Pasteurella haemolytica in Transported Calves.  
Am. J. vet. Res. 44, 981-985.

- 68.-FRANK, G.H., BRIGGS, R.E. y GUILLETTE, K.G. (1978):  
Pasteurella naemolytica Serotype 1 Colonization of the nasal Passages of virus-infected Calves.  
Am. J. Vet. Res. 48, (12) 1674-1677.
- 69.-FRASER, J., W. DONACHIE, M. QUIRIE y N.J.L. GILMOUR (1983) :  
Rapid Indirect. Hemagglutination Test for Serotyping Pasteurella haemolytica.  
J. Clin. Microbiol. 15 , 206-207.
- 70.-FRIEND, S.C., R.G. THOMSON y B.N. WILKIE (1977a):  
Pulmonary Lesions Induced by Pasteurella haemolytica in Cattle.  
Can. J. comp. Med. 41, 219-223.
- 71.-FRIEND, S.C., B.N. WILKIE, R.G. THOMSON y D.A. BARNUM (1977b):  
Bovine Pneumonic Pasteurellosis: Experimental Induction in Vaccinated and Nonvaccinated Calves.  
Can. J. comp. Med. 41, 77-83.
- 72.-GALE, C., N.B. KING y V.L. SANGER (1961):  
Attempt at Transmission of Shipping Fever.  
Cornell Vet. 51, 219-234.
- 73.-GALE, C., y H.R. SMITH (1958):  
Studies of Shipping Fever of Cattle.  
I. The Experimental Exposure of Cattle with Various Cultures of Pasteurella. Am. J. vet. Res. 19, 815-817.
- 74.-GIBBONS, W.J. (1968):  
Management of Respiratory Diseases in Dairy Cattle.  
J. Am. Vet. Assoc. 152, 929-933.

75.-GILKA, F. (1973):

Clearance of Pasteurella haemolytica in Lungs of Cattle Under Abnormal Conditions.

University of Guelph (Canada), Ph. D. Ref. en: Diss Abstr. int., B35, (1974), S. 2502.

76.-GILKA, F., R.G. THOMSON y M. SAVAN (1974a):

Microscopic Findings in the Lungs of Calves Aerosolized with Pasteurella haemolytica and Treated to Alter Pulmonary Clearance. Zentralbl. Veterinarmed. B. 21, 774-786.

77.-GILKA, F., R.G. THOMSON y M. SAVAN (1974b):

The Effect of Edema, Hydrocortisone Acetate, Concurrent Viral Infection and Immunization on the Clearance of Pasteurella haemolytica from the Bovine Lung.

Can. J. comp. Med. 38, 251-259.

78.-GILMOUR, N.J.L., K.W. ANGUS, W. DONACHIE y J. FRASER (1982):

Vaccination Against Experimental Pneumonic Pasteurellosis.

Vet. Rec. 110-450.

79.-GLENNEY, W.C. (1940):

So-Called Shipping Fever in Dairy Cattle.

J. Am. Med. Assoc. 96, 461-465.

80.-GOEDEMANS, W. (1970):

The Immunogenicity of Some Experimental Parainfluenza-3 /BVD/ Pasteurella haemolytica Vaccines in Calves and Mice.

Zentralbl. Veterinarmed. B. 17, 508-521.

81.-GRAHAM, W.R. (1953):

The Pathology of Shipping Fever in Feedlot Cattle.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 123, 198-203.

82.-GRIE, E.L. y R.G. THOMSON (1971):

Pasteurella haemolytica in the Tracheal Air of Calves.

Can. J. comp. Med. 35. 121-128.

83.-HALLMANN, L. y F. BURKHARDT (1974):

Gattung Pasteurella.

en : L. HALLMANN u. F. BURKHARDT: Klinische Mikrobiologie. 4  
Auf. Verlag Thieme, Stuttgart. 140-142.

84.-HAMDY, A.H. y A.L. TRAPP (1964):

Immunization of Cattle Against Shipping Fever: Experimental  
Exposure. Am. J. vet. Res. 25. 1648-1652.

85.-HAMDY, A.H. y A.L. TRAPP (1967):

Investigation of nasal microflora of Calves Before an After  
weaning.

Am. J. vet. Res. 28. 1019-1025.

86.-HAMDY, A.H., A.L. TRAPP y C. GALE (1964):

Further Preliminary Studies on Transmission of Shipping Fever  
in Calves.

Am. J. vet. Res. 25. 128-134.

87.-HAMDY, A.H., A.L. TRAPP, C. GALE y N.B. KING (1963):

Experimental Transmission of Shipping Fever in Calves.

Am. J. Vet. Res. 24. 287-294.

88.-HAMDY, A.H., C. GALE y N.B. KING (1958):

Studies on Shipping Fever of Cattle.

II. Isolation of Pleurocneumonia-Like-Organisms.

Am. J. vet. Res. 19. 818-821.

89.-HARRIS, W.F. (1973):

Are the Licensed Bovine Bacterins Effective. Should the Formu-  
las be Changed?. J. Am. Vet. Med. Assoc. 163. 841-842.

- 90.-HEDDLESTON, K.L., y P.A. REBERS (1975):  
 Properties of Free Endotoxin from Pasteurella multocida.  
 Am. J. vet. Res. 36, 573-574.
- 91.-HEDDLESTON, K.L. (1975):  
 Isolation and Identification of Avian Pathogens En: S.B. HITCHNER, C.H. DOMERUTH, H.G. PURCHASE, and J.W. WILLIAMS (eds).  
 Arnold Printing Corporation, Ithaca, N.Y.
- 92.-HERRICK, J.B. (1973):  
 Comments on Preconditioning, Management Practices and Biologicals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 163, 830-831.
- 93.-HETRICK, F.M., S.C. CHANG, R.J. BYRNE y P.A. HANSEN (1963):  
 The Combined Effect of Pasteurella multocida and Mixovirus Parainfluenza-3 Upon Calves.  
 Am. J. vet. Res. 24, 939-947.
- 94.-HIMMEL, M.E., M.D. YATES, L.H. LAUERMANN y P.G. SQUIRE (1982):  
 Purification and Partial Characterization of a Macrophage cytotoxin from Pasteurella haemolytica.  
 Am. J. vet. Res. 43, 764-767.
- 95.-HOERLEIN, A.B., M.E. MANSFIELD, F.R. ABINANTI y J. HUEBNER (1959): Studies of Shipping Fever of Cattle.  
 I. Parainfluenza-3 Virus Antibodies in Feeder Calves.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 135, 153-160.
- 96.-HOERLEIN, A.B., y C.L. MARSH (1957):  
 Studies on the Epizootiology of Shipping Fever in Calves.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 131, 123-127.

97.-HOSKINS, H.P. (1919):

Hemorrhagic Septicemia of Cattle, with Special Reference to Stockyards Pneumonia.

Am. J. vet. Res. 14, 218.

98.-HUQ, A.Y.M.A. (1976):

A Comparison of Pasteurella multocida Isolated from Healthy Cattle and Cattle with Shipping Fever.

III. The Comparison with Reference to Carters Type A,B,C y D.  
Indian vet. J. 53, 319-322.

99.-JAKAB, G.J., y G.M. GREEN (1972):

The Effect of Sendai Virus Infection on Bactericidal and Transport Mechanism of the Murine Lung.

J. clin. Invest. 51, 1989-1998.

100.-JENSEN, R. (1968):

Scope of the Problem of Bovine Respiratory Disease in Beef Cattle.

J.Am. Vet. Med. Assoc. 152, 720-728.

101.-JERICO, K.W.F. (1979):

Update on Pasteurellosis in young Cattle.

Can. vet. J. 20, 333-335.

102.-JERICO, K.W.F., y E.V. LANGFORD (1978):

Pneumonia in Calves Produced with Aerosols of Bovine Herpesvirus 1 and Pasteurella haemolytica.

Can. J. comp. Med. 42, 269-277.

- 103.-JERICHO, K.W.F., C.L.Q. DARCEL y E.V. LANGFORD (1982):  
Respiratory Disease in Calves Produced with Aerosols of Parainfluenza-3 Virus and Pasteurella haemolytica.  
Can. J. comp. Med. 46, 293-301.
- 104.-JERICHO, K.W.F., LEJEUNE, A. y TIFFIN, G.S. (1986):  
Bovine Herpesvirus 1 and Pasteurella haemolytica aerobiology in Experimentally Infected Calves.  
Am. J. Vet. Res. 1986. 47, (2). 205-209.
- 105.-JORGENSEN, G.E. (1925):  
Some Studies of Pasteurella bovisseptica.  
Cornell Vet. 15, 295-302.
- 106.-JUBB, K.V.F., y P.C. KENNEDY (1970):  
Pathology of Domestic Animals.  
2. Ed. Academy Press, New York, London.
- 107.-JUDY, J.W. Jr (1973):  
Influence of Management Practices on Needs for Biologics.  
J. Am. Vet. Assoc. 163, 828-830.
- 108.-KADEL, W.L., M.M. CHENGAPPA y C.E. HERREN (1985):  
Feld Trial in Preconditioned and nonPreconditioned Lightweight Calves.  
Am. J. vet. Res. 46, 1944-1948.
- 109.-KAEHLER, K.L., D.W. JOHNSON, R.J.F. MARKHAM, C.C. MUSCOPLAT y D.K. SORENSON (1980a):  
Possible Pathogenic Mechanisms of Pasteurella Pneumonia in Cattle.  
en: 11. Intern. Congress on Diseases of Cattle, Tel-Aviv, Israel, 1980. Reports and Summaries, S. 1328-1343.



110.-KAEHLER, K.L., R.J.F. MARKHAM, C.C. MUSCOPLAT y D.W. JOHNSON  
(1980b):

Evidence of Cytocidal Effects of Pasteurella haemolytica on  
Bovine Peripheral Blood Leukocytes.

Am. J. vet. Res. 41, 1690-1693.

111.-KAEHLER, K.L., R.J.F. MARKHAM, C.C. MUSCOPLAT y D.W. JOHNSON  
(1980c):

Evidence of Species Specificity in the Cytocidal Effects of Pas-  
teurella haemolytica.

Infect. Immun. 30, 615-616.

112.-KARLSSON, K.A., y K.G. NYSTROM (1962):

In vitro Sensitivity of Bovine and Porcine Strains of Pasteu-  
rella multocida to Antibiotics.

Acta vet. Scand. 3, 226-234.

113.-KENNEDY, P.C. (1968):

Comments on Gross and Histologic Aspects of Field Cases of Bo-  
vine Respiratory Disease.

J. Am. Vet. Med. Associ. 152, 756-757.

114.-KHALYAPINA, E.E., S.A. LEBEDEVA, G.G. GURLEVA, I.V. DOMA-  
RADSKY y E.G. GRYGORYAN (1972):

Antibiotic Sensitivity and Transference of R Factor to Pasteu-  
rella multocida.

Antibiotiki 17, 336-339. Citado por W.H. CHANG y G.R. CARTER  
(1976).

- 115.-KIELSTEIN, P. y D. SCHINMEL (1983):  
 Durch Pasteurellen bedingte Pneumonien des Kalbes und Möglichkeiten ihrer experimentellen Übertragung.  
 Monatsh. Veterinarmed. 38, 83-87.
- 116.-KING, N.B., B.H. EDINGTON, L.C. FERGUSON, D.L. THOMAS, W.D. POUNDEN y E.W. KLOSTERMAN (1955):  
 Preliminary Results in the Control and Treatment of Shipping Fever Complex in Beef Cattle.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 127, 320-323.
- 117.-KING, N.B., C. GALE, H.R. SMITH, A.H. HAMDY, V.L. SANGER, W.D. POUNDEN y E.W. KLOSTERMAN (1958):  
 Stress Factors in Shipping Fever.  
 Vet. Med. 53, 67-72.
- 118.-KIPER, M.L. y PAULSEN, D.P. (1988):  
 Acute Mastitis and Disseminated intravascular Coagulopathy Caused by Pasteurella haemolytica in a Cow.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 1988, 192, (2), 205-206.
- 119.-KIRCHNER, C., y A. EISENSTARK (1956):  
 Lysoyeny in Pasteurella multocida.  
 Am. J. Vet. Res. 17: 547-548.
- 120.-KITT, T. (1893):  
 Bakterienkunde und Pathologische Mikroskopie für Tierärzte Studierende der Tiermedizin.  
 Moritz Perles, Wien, 2, 1-450.
- 121.-KNOX, K.W., y R.V.S. BAIN (1960):  
 The Antigens of Pasteurella multocida Type 1 :  
 I. Capsular Lipopolysaccharides.  
 Immunology 3: 352-362.

- 122.-LAMONT, H.G., y W.R. KERR (1939):  
Infectious Pneumonia of Calves or Calf Influenzal Pneumonia.  
A Preliminary Note.  
Vet. Rec. 51, 672-674.
- 123.-LARSON, K.A., y K.R. SCHELL (1969):  
Toxicity and Antigenicity of Shipping Fever Vaccines in Calves.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 155, 495-499.
- 124.-LAURENZI, G.A., J.J. GUARNERI, R.B. ENDRIGA y J.P. CAREY (1963):  
Clearance of Bacteria by the Lower Respiratory Tract.  
Science 142, 1572-1573.
- 125.-LIGNIERES, J. (1901):  
Contribution a l'etude de la clasificacion des Septicemies Hemorrhagiques les "Pasteurelloses".  
Ann. Inst. Pasteur 15, 734-736. Citado por G.R. CARTER (1967).
- 126.-LILLIE, L.E. (1974):  
The Bovine Respiratory Disease Complex.  
Can. vet. J. 15, 233-242.
- 127.-LILLIE, L.E., y R.G. THOMSON (1972):  
The Pulmonary Clearance of Bacteria by Calves and Mice.  
Can. J. comp. Med. 36, 129-137.
- 128.-LOPEZ, A., M.G. MAXIE, M. SAVAN, H.L. RUHNKE, R.G. THOMSON, D.A. BARNUM y H.D. GEISSINGER (1982):  
The Pulmonary Clearance of Pasteurella haemolytica in Calves Infected with Bovine Virus Diarrhea or Mycoplasma bovis.  
Can. J. comp. Med. 46, 302-306.

129.-LOPEZ, A., R.G. THOMSON y M. SAVAN (1976):

The Pulmonary Clearance of Pasteurella haemolytica in Calves Infected with Bovine Parainfluenza-3-Virus.

Can. J. comp. Med. 40, 385-391.

130.-LOPEZ-MAYAGOITIA, A. (1981):

\*The Pulmonary Clearance of Pasteurella haemolytica and the Bronchoalveolar Cell Morphology in Calves Infected with BVD Virus or Mycoplasma bovis.

University of Guelph (Canada), Ph.D.

Ref. en: Diss. Abstr. int., B41 (1981), S. 4030.

131.-MACADAM, J. (1952):

Tick Transmission of Bovine Pasteurellosis.

Vet. Rec. 74, 689-690.

132.-MADSEN, E.B.; BISGAARD, M.; MUTTERS, R. y PEDERSEN, K.B. (1985):

Characterization of Pasteurella Species Isolated from Lungs of Calves with Pneumonia.

Can. J. Comp. Med. 49, 63-67.

133.-MAGNUSSON, H. (1914):

Pasteurellose beim Rentier. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der biologischen Eigenschaften der Pasteurella.

Z. Infektionskr. 15, 61-92.

134.-MAGWOOD, S.E., D.A. BARNUM y R.G. THOMSON (1969):

Nasal Bacterial Flora of Calves in Healthy and in Pneumonia--Prone Herds.

Can. J. comp. Med. 33, 237-243.

- 135.-MOLL, T., y A.D. DAVIS (1959):  
Isolation and Characterization of Cytopathogenic Enterovirus from Cattle with Respiratory Disease.  
Am. J. vet. Res. 20, 27-32.
- 136.-MANNINGER, R. (1934):  
Considerations critiques sur étiologie et la Prophylaxie de la Septicémie Hemorragique. Bull. Off. Int. Epizoot. 8, 118-155.
- 137.-MARKHAM, R.J.F., y B.N. WILKIE (1980):  
Interaction Between Pasteurella haemolytica and Bovine Alveolar Macrophages. Cytotoxic Effect on Macrophages and Impaired Phagocytosis.  
Am. J. vet. Res. 41, 18-22.
- 138.-MARTIN, S.W., A.H. MEEK, D.G. DAVIS, R.G. THOMSON, J.A. JOHNSON, A. LOPEZ, L. STEPHENS, R.A. CURTIS, J.F. PRESCOTT, S. ROSENDAL, M. SAVAN, A.J. ZUBAIDY y M.R. BOLTON (1980):  
Factors Associated with Mortality in Feedlot Cattle the Bruce Country Beef Cattle Project.  
Can. J. comp. Med. 44, 1-10.
- 139.-MATSUOKA, T., T.M. FOLKERTS y C. GALE (1972):  
Evaluation in Calves of an Inactivated Bovine Rhinotracheitis and Parainfluenza-3 Vaccine Combined with Pasteurella Bacterin.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 160, 333-337.
- 140.-MATSUOKA, T., C. GALE, E. OSE y R. BERKMAN (1966):  
Calfood Immunization Against an Experimental Parainfluenza and Pasteurella Challenge.  
Can. J. comp. Med. 30, 226-232.

141.-MAYR, A., G. EISSNER y B. MAYR-BIBRACK (1984):

Pasteurellosen.

en: A. MAYR, G. EISSNER y B. MAYR-BIBRACK: Handbuch der  
Schutzimpfungen in der Tiermedizin.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 823-833.

142.-MAYR, A., G. WIZIGMANN, H. SCHELS y P. PLANK (1969):

Entwicklung und Erprobung eines Kombinations-Impfstoffes gegen  
die Parainfluenza-3, Mucosal Disease- und Pasteurella haemoly-  
tica-Infektion des Rindes.

Zentralbl. Veterinarmed. B. 16, 454-479.

143.-McAULIFF, J.L., W.V. PHILLIPS y J.R. STEELE (1952):

Shipping Fever in Cattle.

en: Proc. 89th Annu. Meet. Am. Vet. Med. Assoc., S. 75-77.

144.-MUSA, B.E., G.H. DONNER, G.R. CARTER, B.N. GUPTA y K.K. KEA-  
HEY (1972):

Physiologic and Pathologic Changes in Calves Given Escherichia  
coli Endotoxin or Pasteurella multocida.

Am. J. vet. Res. 33, 911-916.

145.-NAMIOKA, S., y M. MURATA (1961c):

Serological Studies on Pasteurella multocida.

III. O Antigen Analysis of Cultures Isolated from Various Ani-  
mals.

Cornell Vet. 51, 522-528.

146.-NAMIOKA, S. y MURATA, M. (1961):

Serological Studies on Pasteurella multocida.

II. Characteristics of Somatic (O) Antigen of the Organism.

Cornell Vet. 51, 507-521.

- 147.-NAMIOKA, S. y BRUNER, D.W. (1963):  
 Serological Studies on Pasteurella multocida.  
 IV. Type Distribution of the Organismson the basis their Cap-  
 sule and O Groups.  
 Cornell Vet. 53, 41-53.
- 148.-NICHOLS, R.E. (1962):  
 The Shipping Fever Complex.  
 Can. vet. J. 3. 281-284.
- 149.-PALOTAY, J.L., y N.R. CHRISTENSEN (1959):  
 Bovine Respiratory Infections.  
 I. Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum Group of Viruses as  
 Etiological Agents.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 134. 222-230.
- 150.-PALOTAY, J.L., y J.H. NEWHALL (1958):  
 Pneumonia in Newly Weaned Calves-Report of a Field Study.  
 J. Am. Vet. Med. Assoc. 133. 353-357.
- 151.-PASS, D.A., y R.G. THOMSON (1971):  
 Wide Distribution of Pasteurella haemolytica Type 1 over the  
 nasal mucosa of Cattle.  
 Can. J. comp. Med. 35. 181-186.
- 152.-PENN, C.W., y L.K. NAGY (1976):  
 Isolation of a Protective, non-toxic Capsular Antigen from  
Pasteurella multocida, Type B and E.  
 Res. Vet. Sci. 20: 90-96.
- 153.-PETZOLDT, K. (1977):  
 Kompendium der Veterinarmedizinischen Mikrobiologie Teil I. All-  
 gemeine Mikrobiologie und Seuchenlehre einschließlic der Im-  
 munologie. Verlag Schaper, Hannover.

154.-PILLAI, C.P., y V.S. THAMBIAYAH (1957):

Outbreaks of Haemorrhagic Septicaemia in an Epizootic form in Ceylon.

Ceylon vet. J. 5, 24-28.

155.-PIROSKY, I. (1938a):

Sur l'existence, chez les Variants Smooth et Rough d'une Sûche de Pasteurella aviseptica de Deux Antigenes Glucidolipidique Serologiquement Distincts. C.R.

Soc. Biol. Paris 128, 346-347.

156.-POHL, J. (1984):

Pasteurellaceae.

En: BUCHANAN, R.E. y GIBBONS, N.E. Bergeys Manual of Determinative Bacteriology.

The Williams and Wilkins Company. Eight Edition, 550-552.

157.-RAO, A.S., y B.S. MURTHI (1971):

Antigenicity of Freund's Type Vaccines Against Haemorrhagic Septicaemia.

Indian vet. J. 48, 1097-1101.

158.-REBERS, P.A. y K.L. HEDDLESTON (1974):

Immunologic Comparison of Westphal-Type Lipopolysaccharides and Free Endotoxins from an Encapsulated and a Nonencapsulated avian Strain of Pasteurella multocida.

Am. J. Vet. Res. 35, 555-560.

159.-REBERS, P.A., K.L. HEDDLESTON y K.R. RHOADES (1967):

Isolation from Pasteurella multocida of a Lipopolysaccharides Antigen with Immunizing and Toxic Properties.

J. Bacteriol 93, 7-14.



- 160.-REBHUN, W.C., y F.H. FOX. (1981):  
Pasteurella Bronchopneumonia in Adult Dairy Cattle.  
Mod. Vet. Pract. 62, 763-765.
- 161.-REGGIARDO, C. (1979):  
Role of BVD Virus in Shipping Fever of Feedlot Cattle.  
Case Studies and Diagnostic Considerations.  
Proc. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. 22, 315-320.
- 162.-REGGIARDO, C., y J. WILLIAMS (1980):  
Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of Antibiotics Used in  
Pasteurella haemolytica Therapy.  
Southw. Vet. 33, 114-115.
- 163.-REISINGER, R.C., K.L. HEDDLESTON y C.A. MANTHEI (1959):  
A Myxovirus (SF<sub>4</sub>) Associated with Shipping Fever of Cattle.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 135, 147-152.
- 164.-RHOADES, K.R., K.L. HEDDLESTON y P.A. REBERS (1967):  
Experimental Hemorrhagic Septicemia, Gross and Microscopic Lesions Resulting from Acute Infections and From Endotoxin Administration.  
Can. J. comp. Med. 31, 226-233.
- 165.-RIFKIND, D., y M.J. PICKETT (1954):  
Bacteriophage Studies on the Hemorrhagic Septicemia Pasteurella.  
J. Bacteriol. 67, 242-246.
- 166.-ROBERTS, S.J. (1953):  
Pasteurellosis in Dairy Cattle.  
J. Am. Med. Assoc. 123, 204-205.

167.-ROLLE, M., y A. MAYR (1978):

Gattung Pasteurella.

en: M. ROLLE y A. MAYR: Mikrobiologie. Infektions und Seuchenlehre.

4. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 694-703.

168.-ROSENBUSCH, C.T., y J.A. MERCHANT (1939):

A Study of the Hemorrhagic Septicemia Pasteurellae.

J. Bacteriol. 37, 69-89.

169.-ROSNER, S.F. (1971):

Bovine Parainfluenza Type 3 Virus Infection and Pasteurellosis.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 159, 1375-1382.

170.-SAPRE, S.N. (1945):

Transmission of Pasteurellosis by the flea (Ctenocephalides felis).

Indian J. vet. Sci. 15, 151-155.

171.-SAUNDERS, J.R., y D.T. BERMAN (1964):

Epizootologic Studies of Shipping Fever.

II. Exposure of Calves to Pasteurellae and Parainfluenza-3 Virus.

Can. J. comp. Med. 28, 57-62.

172.-SCHIEFER, B., G.E. WARD y R.E. MOFFAT (1978):

Correlation of Microbiological and Histological Findings in Bovine Fibrinous Pneumonia.

Vet. Pathol. 15, 313-321.

- 173.-SCHIMMEL. D., P. KIELSTEIN, W. BRUER, R. PUTSCHE y R. SLUCKA (1983):  
Isolierung und Differenzierung von Pasteurellen aus dem Respirationstrakt des Kalbes.  
Monatsh. Veterinarmed. 38, 81-83.
- 174.-SCHLEGEL. M. (1921):  
Wild-und Rinderseuche.  
Z. Infektionskr. 22, 246-249.
- 175.-SCHMIDT, F. (1925):  
Wild-und Rinderseuche in Südbrasilien.  
Arch. Tierheilk: 52, 18-37.
- 176.-SHARMA. K.N., P.K. MEHROTA y V.K. KHANNA (1979):  
A Note on Characterization and Antibiotics Sensitivity of Pasteurellae.  
Indian J. Anim. Sci. 49, 142-145.
- 177.-SHAW, K.E., S. DUTTA y R.E. NICHOLS (1960):  
Quantities of 17-hydroxycorticosteroids in the Plasma of Healthy Dairy Cattle During Various Physiologic States.  
Am. J. vet. Res. 21, 52-53.
- 178.-SHEWEN, P.E., y B.N. WILKIE (1982):  
Cytotoxin of Pasteurella haemolytica Acting on Bovine Leukocytes.  
Infect. Immun. 35, 91-94.
- 179.-SHEWEN, P.E., y B.N. WILKIE (1983):  
Pasteurella haemolytica Cytotoxin: Production by Recognized Serotypes and Neutralization by Type Specific Rabbit Antisera.  
Am. J. vet. Res. 44, 715-719.

- 180.-SHIRLAW, J.F. (1957):  
Some Observations on Bovine Pasteurellosis in Kenya.  
Br. vet. J. 113, 35-46.
- 181.-SHREEVE, B.J., E.L. BIBERSTEIN y D.A. THOMSON (1972):  
Variation in Carrier rates of Pasteurella haemolytica in Sheep. II. Diseased Flocks.  
J. comp. Path. 82 (1972), 111-116.
- 182.-SINHA, S.K., y F.R. ABINANTI (1962):  
Shipping Fever of Cattle.  
Adv. Vet. Sci. 7, 225-265.
- 183.-SMITH, G.R. (1961):  
The Characteristics of Two Types of Pasteurella haemolytica Associated with Different Pathological Conditions in Sheep.  
J. comp. Pathol. 71, 431-440.
- 184.-SMITH, G.R. (1960a):  
The Pathogenicity of Pasteurella haemolytica for young Lambs.  
J. Comp. Pathol. 70, 326-338.
- 185.-SMITH, G.R. (1960b):  
Virulence and Toxicity of Pasteurella haemolytica in the Experimental Production of Ovine Septicaemia.  
J. comp. Pathol. 70, 429-436.
- 186.-SMITH, G.R. (1959):  
Isolation of Two Types of Pasteurella haemolytica from Sheep.  
Nature (London) 183, 1132-1133.

187.-SMITH, G.R. (1958):

Experimental Infections of Pasteurella haemolytica in Mice and their Use in Demonstrating Passive Immunity.

J. comp. Pathol. 68, 445-468.

188.-SORENSEN, D.K., D.W. JOHNSON y H.H. HOYT (1964):

Investigations of Shipping Fever of Cattle.

en: Int. Meet. Dis. Cattle Copenhagen, Denmark, S. 543-554.

189.-STOCKDALE, P.H.G., E.V. LANGFORD y C. LE Q. DARCEL (1979b):

Experimental Bovine Pneumonic Pasteurellosis.

I. Prevention of the Disease.

Can. J. comp. Med. 43, 262-271.

190.-THOMSON, R.G. (1980a):

A Perspective on Respiratory Disease in Feedlot Cattle.

Can. vet. J. 21, 181-185.

191.-THOMSON, R.G. (1980b):

The Pathogenesis of Shipping Fever in Cattle.

en: Proc. 13th Annu. Conv. Am. Assoc. Bovine Practitioners Toronto, Ontario, Canada, S. 103-111.

192.-THOMSON, R.G., M.L. BENSON y M. SAVAN (1969):

Pneumonic Pasteurellosis of Cattle: Microbiology and Immunology.

Can. J. comp. Med. 33, 194-206.

193.-THOMSON, R.G., S. CHANDLER, M. SAVAN y M.L. FOX (1975):

Investigation of Factors of Probable Significance in the Pathogenesis of Pneumonic Pasteurellosis in Cattle.

Can. J. comp. Med. 39, 194-207.

- 194.-THOMSON, R.G., y M.A. LOPEZ (1975):  
Pathogenesis of Pneumonia in Cattle.  
en: 20th World Vet. Congr.. Thessaloniki 1975.  
Summaries, Vol. 2, 812-813.
- 195.-THORP, W.T.S., J.F. SHIGLEY y M.A. FARRELL (1942):  
Studies on the Etiology and Pathology of Calf Pneumonia.  
Am. J. vet. Res. 3, 342-349.
- 196.-TODD, J.D. (1974):  
Development of Intranasal Vaccination for the Immunization of  
Cattle Against Infectious Bovine Rhinotracheitis.  
Can. vet. J. 15, 257-259.
- 197.-TOPLEY, W.W.C., y G.S. WILSON (1929):  
The Principles of Bacteriology and Immunity.  
Edt. Arnold, London.
- 198.-TRAPP, A.L., A.H. HAMDY, C. GALE y N.B. KING (1966):  
Lesions in Calves Exposed to Agents Associated with the Ship-  
ping Fever Complex.  
Am. J. vet. Res. 27, 1235-1242.
- 199.-TURNBULL, J.G. (1953):  
The Shipping Fever Problem.  
Can. J. comp. Med. 17, 129-133.
- 200.-TURNER, P.R. (1939):  
A Few Observations on Bovine Pasteurellosis.  
Vet. Res. 51, 530-532.

- 201.-UNGUREANU, C., A. JORDACHE, U. FIERLINGER, C. LINCAN y J. CO  
MAN (1981a):  
Pasteurella Infections in Respiratory Diseases of young Cat-  
tle.  
Arch. exp. Veterinarmed. 35, 453-458.
- 202.-UNGUREANU, C., V. MINCIUNA, A. JORDACHE y U. FIERLINGER  
(1981b):  
Immunoprophylaktische Methoden zur Vorbeugung der Pneumopathien  
bei Jungrindern.  
Arch. exp. Veterinarmed. 35, 437-441.
- 203.-VARDAMAN, T.H., K.L. HEDDLESTON y L.P. WATHKO (1962):  
Response of Calves to Components of a Shipping Fever Complex  
and to Contacts with Naturally Infected Calves.  
Am. J. vet. Res. 23, 827-830.
- 204.-VITTOZ, R. (1952):  
Importance en Asie des Facteurs Geographiques et Climatiques  
dans l'épizootologie et la Prophylaxie des Pasteurelloses.  
Bull. Off. Int. Epizoot. 38, 240-286.
- 205.-VOSS, D. (1932):  
Klinische, Pathologische und Bakteriologische Diagnosen sowie  
Ergebnisse der Resistenzprüfungen bei seziierten Rindern.  
Hannover, Tierarztl. Hochsch. Diss.
- 206.-WALKER, R.D. (1978):  
A Study of the Bovine Pulmonary Response to Pasteurella hae-  
molytica. I. Pulmonary Macrophage Response.  
II. Specificity on Immunoglobulins Isolated from the Bovine Lung.  
Oklahoma State University. Ph. D.  
Ref. en : Diss. Abstr. Int., 840, (1979). S. 610.

207.-WEI, B.D., u. G.R. CARTER (1978):

Live Streptomycin-Dependent Pasteurella multocida Vaccine for the Prevention of Hemorrhagic Septicemia.

Am. J. vet. Res. 39, 1534-1537.

208.-WESSMAN, G.E., y G. HILKER (1968):

Characterization of Pasteurella haemolytica Isolated from the Respiratory Tract of Cattle.

Can. J. comp. Med. 32, 498-504.

209.-WESTPHALL, D. y K. JANN (1965):

Bacterial Lipopolysaccharides.

en: WHISTLER, R.L., J.B. MILLER y M.L. WOLFROM.

(eds): Methods of Carbohydrate Chemistry. Vol. V. Academic Press, New York, N.Y. (1965), 83.

210.-WILKIE, B.N., R.J.F. MARSHAM y P.E. SHEWEN (1980):

Response of Calves to Lung Challenge Exposure with Pasteurella haemolytica After Parenteral or Pulmonary Immunization.

Am. J. vet. Res. 41, 1773-1778.

211.-WISEMAN, A., I.E. SELMAN, H.M. PIRIE y I.M. HARVEY (1976):

An Outbreak of Acute Pneumonia in Young, Single-Suckled Calves.

Vet. Rec. 98, 192-195.

212.-WRIGHT, G.W. (1961):

Structure and Function of Respiratory Tract in Relation to Infection.

Bact. Rev. 25, 219-227.



213.-YATES, W.D.G., K.W.F. JERICO y C.E. DIOGE (1983):

Effect of Bacterial Dose on Pneumonia Induced by Aerosol Exposure of Calves to Bovine Herpesvirus-1 and Pasteurella haemolytica.

Am. J. vet. Res. 44, 238-243.