

Compendio de neonatología bovina

Parte 4

Russo, A. F. ⁽¹⁾

“El nacimiento no es un acto, es un proceso”

Erich Fromm (1900-1980)

18. Inmunología fetal y neonatal

18.1 Introducción

El sistema inmune de todas las especies de mamíferos comienza a desarrollarse progresivamente durante la gestación. El feto va adquiriendo *inmunocompetencia* en el útero, lo que significa capacidad para responder con su sistema inmunitario frente a la infección por determinados agentes.

Hay dos tipos de mecanismos de defensa en el organismo: el innato o inespecífico y el adaptativo o específico.

El mecanismo innato es funcional al nacimiento, aunque puede ser suprimido por diversos factores como el estrés, la malnutrición y las infecciones. El mecanismo adaptativo o específico está formado por dos poblaciones mayores de linfocitos comprendidos en la respuesta inmune, las células T y las células B, y por las células presentadoras de antígenos (APC): macrófagos activados, células dendríticas y citocinas.

Clásicamente las células T están asociadas con la inmunidad mediada por células, y las células B con la inmunidad humoral. La población de las células T en el neonato es comparable en el tamaño a aquella del adulto, mientras que la cantidad de las células B aumenta en forma significativa durante los primeros seis meses de vida extrauterina.

Con su sistema inmune inmaduro, el feto puede responder a las infecciones de diferentes modos, dependiendo principalmente del período de desarrollo fetal, cuando la infección ocurre, y el poder patógeno del agente microbiano. Por lo tanto, una infección fetal puede tener al menos tres resultados diferentes:

1. Que el feto muera. Esto ocurre cuando los mecanismos de defensa son incapaces de evitar la colonización con agentes patógenos y la lesión de los tejidos.
2. La infección fetal persiste a través del período fetal, el período neonatal y aun durante la vida adulta. El ternero no será capaz de desarrollar una respuesta inmune contra este agente infeccioso (usualmente un virus). El ternero será “inmuno-tolerante”. Es el caso de un feto infectado con BVD (Diarrea Viral Bovina) entre 45 y 175 días de gestación. Son los terneros denominados PI (Persistentemente Infectados) por el virus de BVD, fuente permanente de infección para el resto del rodeo.
3. Si la infección ocurre al fin de la preñez, el feto desarrolla una apropiada respuesta inmune, y es capaz de controlar al agente patógeno sin consecuencias negativas. En el caso de BVDV es el ternero neonato seropositivo que nace con anticuerpos específicos contra el virus.

(1) Médico Veterinario. Profesor Adjunto de Reproducción Animal, Fac. Cs. Veterinarias de la UNLP; Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Teriogenología, Fac. Cs. Veterinarias UBA.

Basado en la Guía de Neonatología Bovina de la Cátedra de Teriogenología de la Facultad de Cs. Veterinarias de la UBA. Año 2014.

18.2. Características del sistema inmune neonatal

El sistema inmune del neonato está completamente desarrollado, aunque inmaduro. Si bien hay un mayor número de neutrófilos, su actividad está disminuida hasta los cuatro meses de edad. El sistema de complemento al nacimiento es de 12% a 60% del nivel de adulto, y no alcanza este nivel hasta los seis meses de edad.

En el bovino, el sistema inmune madura entre 5 y 8 meses de edad, a medida que se va aproximando la pubertad.

El recién nacido tiene 30% menos de linfocitos B que el adulto; toma 20 días para que este número aumente a nivel adulto.

En general, las inmunoglobulinas generadas por las células B están presentes en la sangre a los pocos días del nacimiento. El neonato es capaz de generar una apropiada respuesta a algunos antígenos desde el primer día de vida, pero necesita mucho más tiempo para responder a otros agentes patógenos.

Similar a la inmunidad humoral, la inmunidad local es más baja en el neonato. La inmunidad intestinal local se desarrolla primero en el 7° día de vida, con células generando solo Ig M hasta 3-5 semanas de edad.

Las células que originan Ig A se hacen activas más tarde y predominan durante la vida adulta. Todas estas características no significan que el neonato no pueda responder a los antígenos, pero sí que su respuesta será más lenta y débil, y que el agente patógeno pueda superar más fácilmente las defensas del huésped.

Cualquier respuesta inmune adquirida desarrollada por un recién nacido es de tipo primario, con un período de latencia prolongado y una baja concentración de anticuerpos.

Durante la gestación, a nivel del punto de contacto materno embrionario fetal, los linfocitos activados se unen a la progesterona y liberan una proteína llamada factor bloqueante inducido por la progesterona (PIBF= *progesterone induced blocking factor*). Esta proteína ejerce un efecto inmunomodulador, y antiabortivo, a través de bloquear la activación y la proliferación de las células natural killer (NK), y su regulación decreciente, y la inhibición de la liberación del ácido araquidónico, precursor de la PGF₂α/PGE₂.

Estos linfocitos activados por su unión con la progesterona, además de liberar PIBF, lo hacen con citoquinas del tipo Th₂, en particular IL₄, IL₁₀ e IL₃, que reconducen la inmunidad medida por células, hacia la inmunidad humoral protectora de la gestación (cambio Th₁ hacia Th₂). La gestación fisiológica es considerada entonces un fenómeno Th₂.

Cuadro 5. Ontogenia del sistema inmune en el feto bovino.

Días de gestación	Desarrollo progresivo del sistema inmune
27-30	El timo primordial aparece como un cordón epitelial. A los 40 días está formado. Máximo tamaño en la mitad de la gestación. Disminuye rápidamente después del nacimiento. Su función como "glándula inmune" está suprimida en el momento de la pubertad. Los precursores de los linfocitos T se originan en la médula ósea (células linfoides madres), colonizan el timo, donde las células llamadas timocitos se dividen rápidamente. Los timocitos se diferencian en las células T-CD4+, T-CD8+, TCRγδ (receptor de linfocito T gama-delta).
45	Aparición de linfocitos en la sangre
55	Aparición de linfocitos en la médula ósea y bazo.
60	Linfocitos IgM positivos.
60	Nódulos linfáticos.
90	Actividad del complemento en el suero. Al nacimiento tiene un 12% a un 60% del nivel adulto. Alcanza este nivel a los 6 meses de edad.
110	Neutrófilos en la sangre.
135	Linfocitos IgG positivos.
145	Se comprueban IgM e IgG en el suero sanguíneo.
150	Comienza la producción de interferón.
155	Formación de las tonsilas.
175	Linfocitos en el intestino delgado y en las tonsilas.
188-253	Respuesta proliferativa de los linfocitos
280	Máximo desarrollo y madurez de las placas de Peyer del ileon. El bovino pertenece al grupo I de las especies, por esta disposición de sus placas de Peyer. Contienen sólo linfocitos B.

El feto bovino casi no tiene anticuerpos a menos que sea infectado en el útero; aun así, ellos tienen relativamente bajos niveles comparados con el adulto, y comprende en forma predominante Ig M.

El feto bovino casi no tiene anticuerpos a menos que sea infectado en el útero; aun así, ellos tienen relativamente bajos niveles comparados con el adulto, y comprende en forma predominante Ig M.

18.3. Ontogenia de la inmunidad y su relación con el diagnóstico de las infecciones congénitas

18.3.1. Respuesta fetal a la infección

Los fetos son capaces de responder inmunológicamente a una amplia variedad de antígenos asociados con los agentes infecciosos. Esta respuesta fetal puede ser usada para el diagnóstico de las causas de un aborto. El suero fetal de los rumiantes normalmente contiene pequeñas cantidades (<0,2mg/ml) de inmunoglobulinas hasta después del nacimiento. La incapacidad de la placenta de los rumiantes para transportar inmunoglobulinas activamente hacia el feto en desarrollo, lo deja sin inmunidad pasiva y altamente susceptible a una infección. Las consecuencias de la infección dependen de los factores virulentos asociados con el agente infeccioso, el desarrollo ontogénico de los órganos fetales, y la madurez del sistema inmune del feto en el momento de la agresión microbiana.

Agentes altamente patógenos a menudo matan al feto sin respuesta; agentes moderadamente patógenos pueden resultar en lesiones teratogénicas en un feto inmaduro inmunológicamente; algunos microorganismos no causan lesiones, y en otros casos no se observan lesiones hasta que la respuesta inmune se hace activa.

Estudios de ontogenia sugieren que el feto de los rumiantes secuencialmente desarrolla una respuesta inmune a los antígenos en estados predeterminados del desarrollo. Aunque el sistema inmune muestre signos de maduración, el sistema efector no inmune, tales como el complemento y los neutrófilos son inmaduros, y algo deficientes en su capacidad funcional. Como consecuencia estos fetos son a menudo incapaces de defenderse contra los microorganismos que lo invaden, y el resultado es el aborto. El control de la maduración de la respuesta inmune aún no es completamente conocido.

18.3.2. Evidencia morfológica de la infección fetal

La evidencia del examen de órganos linfáticos por una estimulación antigénica, puede ser usada como un indicador de una infección congénita.

Los nódulos linfáticos más adecuados para analizar como indicadores son los mediastínicos y bron-

quiales. Los cambios morfológicos indicativos de una estimulación antigénica abarcan los centros germinales de la corteza, aumentada celularidad de los nódulos linfáticos, presencia de células plasmáticas y linfoblastos en los cordones medulares.

18.3.3. Uso diagnóstico del suero fetal

La respuesta inmune fetal puede ser usada para determinar la infección fetal, midiendo a nivel del suero el contenido de inmunoglobulinas o anticuerpos específicos. Una estimulación antigénica puede conducir a cantidades tan elevadas como 3,5 mg/ml.

Cuadro 6. Valores de inmunoglobulinas informados para infección microbiana en los fetos bovinos.

Microorganismo	Valores de inmunoglobulinas (mg/ml)	
	Ig M	Ig G
Normal, no estimulada	0,11	0,16
Virus de Diarrea Viral	0,11 - 0,31	0,50 - 4,20
Campylobacter fetus	0,09 - 2,65	0,17 - 8,72
Anaplasma marginale	0,12 - 0,15	1,58 - 4,02
Chlamydia	0,54	0,74 - 5,91
Aborto bovino epizoótico	0,17 - 2,22	1,48 - 8,11
Virus de la lengua azul	0,15 - 2,00	0,40 - 6,00
Parvovirus	0,11 - 1,25	0,20 - 4,00
Normal poscalostrual	1,01 - 3,01	2,39 - 24,0

La actividad de anticuerpos específicos es detectable una vez que el feto se hace inmunológicamente maduro al antígeno específico del agente. Estos cambios no necesariamente ocurren para todos los antígenos de los microorganismos al mismo tiempo. La actividad de anticuerpos precipitantes puede ser detectada para el virus de la lengua azul por el día 145 de gestación en fetos infectados; no obstante la actividad de los anticuerpos neutralizantes no está presente hasta después del día 200 de gestación. El Cuadro 7 es una lista de las edades fetales durante la ontogenia, basada en la edad del feto más temprana en la cual se ha informado la presencia de anticuerpos específicos.

Valores mayores a 0,4mg/ml para la Ig G e Ig M deben ser considerados como una indicación de una estimulación antigénica.

Para el análisis serológico en el laboratorio, las muestras a remitir son el suero fetal o el fluido de la cavidad abdominal si está disponible.

Cuadro 7. Actividad de anticuerpos específicos durante la ontogenia de la respuesta inmune a los microorganismos.

Microorganismo	Edad Fetal (días de gestación)	Tipo de Anticuerpo
Parainfluenza 3	120	Neutralizante
Parvovirus	140	Neutralizante
Anaplasma marginale	141	Fijación del complemento
Lengua azul	145	Precipitinas
Leptospira saxkoebing	162	Aglutininas
IBR	165	Neutralizante
BVDV	190	Neutralizante
E. Coli	231	Aglutininas
C. fetus	235	Aglutininas
Chlamydias	243	Fijación del complemento
Reovirus	257	Neutralizante
Lengua azul	Recién nacido	Neutralizante
Brucella abortus	Recién nacido	Aglutininas
Virus de la enfermedad Epizootica hemorrágica	Recién nacido	Neutralizante

Los linfocitos sanguíneos fetales pueden responder a los antígenos entre 75-80 días de la gestación.

18.4. Calostro: la piedra fundamental de la salud del neonato

18.4.1. Composición del calostro

Químicamente, el calostro es un fluido complejo, rico en nutrientes, anticuerpos, células y factores de crecimiento. Comparado con la leche, el calostro contiene más sólidos totales, proteínas, caseína, cenizas y vitaminas, pero menos lactosa. La grasa contenida en el calostro es bastante similar a aquella de la leche.

El calostro tiene los siguientes tipos celulares:

Linfocitos

Representan el 25-30% del total del contenido celular (1×10^6 células/ml). La mayoría de ellos son células T (70-90%). Hay diferentes tipos de linfocitos T. Uno de ellos es CD4, del grupo de los linfocitos T colaboradores (LTh). Ellos amplifican la respuesta humoral del huésped contra los antígenos particulares.

Los linfocitos del tipo CD8 son linfocitos citotóxicos, matando células específicas marcadas por los anticuerpos. La relación CD4/CD8 es aproximadamente 0,57 en los terneros, la cual es más baja que la relación en la sangre.

Los linfocitos B son aproximadamente el 24% de las células del calostro.

Los linfocitos del calostro pueden sobrevivir hasta 36 hs en el intestino del recién nacido, y algunos de ellos penetran la mucosa intestinal y alcanzan las pla-

cas de Peyer, o aun los linfonódulos mesentéricos.

El calostro contiene entre 1×10^6 y 3×10^6 células/ml, siendo casi exclusivamente leucocitos. Estos leucocitos viables están presentes en un porcentaje similar que en la sangre periférica. Los macrófagos son una fracción del 40-50%.

Algunas de estas células maternas (leucocitos) entran en la circulación y alcanzan niveles pico 24 hs después del nacimiento. Los animales que reciben calostro que contiene leucocitos maternos desarrollan más rápidamente células presentadoras de antígenos. Esto es importante, porque las células presentadoras de antígenos son las células clave para el desarrollo de una respuesta inmune adquirida a los patógenos o a las vacunas. Los linfocitos T maternos de vacas vacunadas contra patógenos específicos han sido aislados de neonatos, con una máxima proliferación inducible 1 día después del nacimiento. El papel exacto de estas células en el desarrollo de la inmunidad adquirida a largo plazo contra patógenos específicos no es claro, porque ellas no son detectables en la circulación a los 7 días de edad. Es importante además, el rol de las citocinas presentes en el calostro, por su efecto inmunomodulador de la respuesta inmune del recién nacido.

Macrófagos y neutrófilos

La presencia de estas células en el calostro podría jugar una función importante como productoras de citocinas y en la presentación de antígenos. Los neutrófilos son destruidos por la congelación del calostro, y naturalmente desaparecen del neonato entre las 3 y 5 semanas de edad.

Células epiteliales

Su presencia es una consecuencia de la descamación.

Inmunoglobulinas

Todas las Ig G, la mayoría de las Ig M y cerca de la mitad de las Ig A se originan en el calostro bovino de la sangre materna. El resto son producidas localmente por el tejido linfático dentro de la ubre.

En la leche, en contraste, solamente el 30% de las Ig G y 10% de las Ig A tienen un origen materno.

La Ig G es la más abundante del calostro bovino (2.400-8.0000 mg/dl), y la mayoría de ella es Ig G₁, la cual representa más del 85% de los anticuerpos del calostro. El calostro del bovino también contiene Ig A (100-700 mg/dl) e Ig M (300-1.300 mg/dl).

La producción endógena de Ig M en los neonatos

privados de calostro no comienza a aparecer en la circulación hasta los 4 días después del nacimiento, y no alcanza niveles funcionales (1mg/ml), hasta los 8 días de edad.

Los niveles circulantes de Ig A, Ig G₁ e Ig G₂ no alcanzan niveles apreciables en estos neonatos hasta los 16 y 32 días después del nacimiento.

El nivel de estos anticuerpos no se aproxima a niveles adultos hasta aproximadamente los 4 meses de edad.

Sustancias del sistema inmune no específico o innato

Incluyen la lactoferrina, lisozima, el sistema lactoperoxidasa/tiocianato/peróxido de hidrógeno y el sistema de complemento.

Citocinas

IL-1 β , IL₂, IL₆, factor de necrosis tumoral alfa (NTF α), interferón gama (INF δ).

Las citocinas son secretadas en la glándula mamaria o bien producidas por los leucocitos encontrados en el calostro. Estas citocinas pueden colaborar en el reclutamiento de los linfocitos del neonato dentro del intestino para ayudar en la respuesta inmune.

Las citocinas del calostro son absorbidas y detectadas en la sangre, y rápidamente mejoran la capacidad de los neutrófilos para fagocitar las bacterias. Los altos niveles de dos citocinas antiinflamatorias (IL₄ y TGF β ₁) suprime la secreción local de citocinas proinflamatorias en el intestino, lo cual permite la colonización microbiana del mismo.

Factores de crecimiento

IGF₁ y TGF β

Inhibidores de la tripsina

Vitaminas liposolubles

Vit A, β carotenos, Vit D, Vit E.

18.4.2. Funciones del calostro

El calostro es el alimento ideal para el recién nacido debido a que está perfectamente adaptado para proteger y alimentar al neonato, cumpliendo con diferentes propósitos:

- El consumo adecuado de calostro tiene un gran impacto sobre la morbilidad y mortalidad del neonato, así como un efecto a largo plazo sobre su salud y nivel de producción. Una inadecuada transferencia pasiva de inmunidad aumenta el

riesgo de mortalidad neonatal y del ternero joven.

- El calostro es esencial para la transferencia de inmunidad pasiva al neonato a causa de que el neonato no recibe protección inmunitaria materna vía la placenta antes del nacimiento.

- El calostro también contiene un factor que previene la degradación de las inmunoglobulinas, para preservar su función cuando ellas son transferidas a la sangre del neonato. Este factor es llamado "factor inhibidor de la tripsina", el cual permite que los anticuerpos pasen intactos por el intestino delgado del neonato.

- El calostro cubre la mucosa intestinal con las inmunoglobulinas, previniendo la adhesión de los microorganismos (inmunidad local pasiva), lo cual ha sido llamado "el efecto teflón del calostro".

- Función laxante.

- Fuente de vitaminas A, D y E.

- Los anticuerpos del calostro activan y regulan la respuesta innata.

- El calostro tiene potentes propiedades inmunomoduladoras, dado que puede impedir que los neonatos desarrollen una respuesta inmune activa a ciertos antígenos. En la prevención de trastornos neonatales tales como la Diarrea Neonatal, la inmunomodulación del calostro de vacas inmunizadas, si bien retrasa la respuesta inmune del ternero, provee de inmunidad pasiva inmediata en la etapa de mayor riesgo para el ternero.

Las inmunoglobulinas transferidas pasivamente pueden suprimir la inmunidad neonatal específicamente y no específicamente.

La inhibición no específica es ilustrada por el hallazgo que, en los neonatos privados de calostro, la producción de anticuerpos endógenos aparece más rápido y alcanza picos de concentración más elevados. Estos efectos inhibitorios no específicos pueden durar hasta cuatro meses.

La inhibición específica a ciertos antígenos es observada, cuando neonatos alimentados con calostro conteniendo anticuerpos específicos contra ciertos antígenos, no desarrollan una respuesta de anticuerpos ante la exposición a esos mismos antígenos. Sin embargo, con ciertos antígenos, una respuesta anamnésica puede desarrollarse después de una segunda inmunización, a pesar del hecho que no fueron medidos anticuerpos después de una exposición inicial.

Los neonatos alimentados con calostro tienen una menor respuesta proliferativa en las células T y

B, comparados con los neonatos privados de calostro.

Tener presente, que el mejor tiempo para inmunizar un neonato, sería después que los anticuerpos maternos han disminuido, y el sistema inmune del neonato es suficientemente maduro para responder adecuadamente. Dado que el 80% de las inmunoglobulinas del calostro es IgG₁, y su vida media estimada es de 16 días en un neonato, aproximadamente el 97% de la IgG₁ es catabolizada después de los 80 días de vida.

Una adecuada respuesta inmune humoral y celular debería ser alcanzada por un ternero entre 1-4 meses de edad, cuando múltiples inmunizaciones son administradas.

Por lo tanto, la inmunidad pasiva proporciona protección inmediata al neonato y al mismo tiempo interfiere en el desarrollo de inmunidad a ciertos antígenos vacunales.

18.4.3. *Transferencia pasiva de inmunidad en el neonato*

El neonato nace esencialmente agamaglobulinémico. La competencia inmunológica está presente al nacimiento, pero la producción de anticuerpos endógenos no alcanza niveles detectables hasta el mes de edad y respuesta adecuada en cantidad entre los 2 y 3 meses de vida.

La concentración de Igs en la ubre se inicia a las 5 semanas preparto, alcanzando su máximo nivel a las 3 semanas preparto.

Una transferencia pasiva satisfactoria se ha definido cuantitativamente en los neonatos que han conseguido concentraciones séricas superiores a 10 mg/ml (1000 mg/dl) de Ig G₁, 80 mg/dl para la Ig M y 22 mg/dl de Ig A, a las 24-48 hs de vida para un neonato de 45 kg de peso corporal. La evaluación de la transferencia pasiva se debe realizar en un neonato a las 12-24 hs de nacido. Los neonatos deben consumir 100 g de Ig G₁ en las primeras 12-24 hs de vida.

Para que se genere una transferencia pasiva adecuada de las inmunoglobulinas maternas a través del calostro deben ocurrir los siguientes procesos:

1. El primer proceso es la *calostrogénesis*, que constituye la biosíntesis en la glándula mamaria y el transporte de las Igs de 4-6 semanas preparto con control hormonal.
2. El segundo proceso es la *ingestión de calostro* por

el neonato, por medio de adecuados reflejos de succión y deglución.

3. El proceso de absorción en el yeyuno e ileon, que ocurre por una pinocitosis no selectiva, no específica en el epitelio y por una exocitosis en la lámina propia. Este mecanismo se denomina *transcitosis*.

El tiempo de cierre de la absorción intestinal es diferente para cada Ig: Ig G 27 hs; Ig A 22 hs; Ig M 16 hs.

Dado que la pinocitosis no es específica para las Igs, una variedad de macromoléculas puede ser absorbida. En estudios en los cuales la E. coli enterotoxigénica fue administrada oralmente, anterior a la alimentación con calostro, la absorción de las Igs fue inhibida. Esto sugiere que la ingestión de macromoléculas, incluyendo las Igs, puede activar el proceso del cierre intestinal.

Por otra parte, hay estudios que han mostrado que 2 litros de calostro puede ser la cantidad de calostro necesaria para activar el cierre de todos los sitios de absorción intestinal.

El nivel final de las Igs obtenidas por el neonato dependerá de la masa total de Igs absorbidas. Esta masa es una función de la concentración de las Igs en el calostro, y la cantidad total ingerida durante el período de máxima absorción.

Los cuadros clínicos que sugieren fuertemente un problema subyacente de falla de transferencia pasiva (FTP) incluyen un comienzo de infecciones bacteriana en las dos primeras semanas de vida, sobre todo septicemia, artritis séptica, neumonía, enteritis (diarrea), onfalitis, meningitis y anorexia.

18.4.4. *Absorción de calostro*

La absorción de los anticuerpos maternos es un proceso muy rápido. La región de la máxima absorción es el yeyuno-ileon. La absorción no es sólo limitada a los anticuerpos, y se detecta proteinuria durante las primeras 24 hs de vida, debido a la excreción de proteínas del calostro de bajo peso molecular, tales como la β -lactoglobulina.

Cuando la primera alimentación con calostro es demorada, el cierre final del intestino para la absorción se demora también; en forma similar, una acidosis severa en el recién nacido demora este cierre intestinal.

Seis horas después del nacimiento, sólo permanece una capacidad de absorción de aproximadamente el 50%. A las 8 hs del 33% y a las 24 hs no se observa absorción.

Un neonato debe recibir un volumen equivalente al 6% de su peso corporal en calostro durante las 6 primeras horas de vida, y un 10% de su peso corporal durante las primeras 24 hs.

La tasa de absorción de calostro está determinada por diversos factores de riesgo, que son:

- La falla en la transferencia pasiva de inmunidad. Esta falla es el factor de riesgo más importante en la salud del ternero, tanto en los rodeos lecheros como de cría, dado que ella aumenta la morbilidad y mortalidad, y modula la severidad de los trastornos entéricos y respiratorios a corto y a largo plazo en los terneros.

- Calidad y cantidad de calostro: concentración de inmunoglobulinas.

- Adecuado manejo del calostro.

- El ambiente de la luz del intestino delgado del recién nacido. Este ambiente, que es alcalino, protege la integridad de las Igs y otros compuestos del calostro de las secreciones pancreáticas, favoreciendo así la absorción. Si el ambiente intestinal no es el adecuado, debido a un trastorno en el ternero, la absorción puede ser perjudicada.

- La cantidad de calostro administrado. Es recomendado que los terneros de tambo reciban al menos 2 litros dentro de las primeras 6 hs de vida, y otros 2 litros durante las próximas 6 hs para asegurar una buena inmunidad pasiva. Los terneros de cría deberían consumir 500 ml en las primeras 6 hs de vida.

El hecho que un ternero permanezca con su madre, no garantiza un consumo de calostro suficiente, variando entre un 22 a 50% la falla en la transferencia pasiva de inmunidad en los terneros que amamantan de sus madres.

- Absorción de inmunoglobulinas por el neonato. Una transferencia de calostro efectiva es función no sólo de la calidad y cantidad de calostro, sino también del tiempo de su consumo después del nacimiento. Esta capacidad de absorción de calostro comienza a disminuir entre 6 y 12 hs después del nacimiento y termina entre 24-48 hs. Los niveles de cortisol neonatal deben ser elevados para incrementar la absorción de calostro. El estrés por frío, el nacimiento prematuro, la cesárea y la distocia disminuyen la secreción de cortisol neonatal, y en consecuencia, disminuyen la absorción de calostro.

18.4.5. Determinación del nivel de inmunoglobulinas

Dado que la falla en la transferencia pasiva de inmunidad es un factor de riesgo muy importante, que fuertemente influencia el estado de salud en los rodeos de tambo y de cría, es aconsejable evaluar la misma.

Diversos métodos están disponibles para la evaluación del nivel de Igs en el suero en el neonato, y los mismos constituyen excelentes instrumentos de investigaciones epidemiológicas.

Los distintos métodos de evaluación son:

Inmunodifusión radial simple. Es una conveniente y exacta prueba capaz de determinar IgG₁, IgG₂, IgA e IgM transferidas, utilizando antisueros específicos comercialmente disponibles.

Prueba de la turbidez del sulfato de zinc. Depende de una precipitación selectiva de los anticuerpos por el sulfato de zinc. La interpretación es hecha en unidades (0 a más de 20) por observación visual del grado de turbidez, el cual es proporcional a la concentración de Igs. Muestras con sangre hemolizada, hemoconcentración o con el uso de plasma, dará altas lecturas artificialmente.

Prueba de la precipitación del sulfato de sodio. Es similar a la anterior.

Prueba de aglutinación de látex

Prueba de la actividad de la gama-glutamyltransferasa en suero. Esta enzima es sintetizada en el epitelio alveolar mamario. Los neonatos en los días 1, 4 y 7 de nacidos deberían tener actividad de GGT superior a 200, 100 y 75 UI/l, respectivamente.

Refractometría. Mide la concentración total de las proteínas del suero. Puede dar valores altos falsos en neonatos deshidratados. Las proteínas del suero correlacionan con los niveles de Igs ($r=0,87$). El valor de corte concluyente para una falla de transferencia pasiva es 5,5 g/dl de proteínas séricas. El riesgo más grande de mortalidad ocurre en los neonatos con una concentración de proteínas séricas $<4,5$ g/dl, la cual es equivalente a 500 mg/dl de Igs séricas.

Una concentración de IgG₁ >500 mg/dl es asociada con una protección contra enfermedades septicémicas y una concentración ≥ 1.000 mg/dl reduce el riesgo de enfermedades infecciosas.

Las muestras de suero deberían ser tomadas entre 6 hs y 6 días después del primer consumo de calostro, y el valor de corte de $\geq 20\%$ de los neonatos con fallas de transferencia pasiva (proteínas séricas $< 5,5$ g/dl) es considerado un problema diagnóstico de falla de transferencia pasiva en un rodeo lechero.

En general, un calostro más espeso y amarillo indica mayor calidad.

Calostrómetro. Densidad de calostro hecha a 32°C . Una densidad específica superior a 1.050 indica un adecuado contenido de globulinas (equivalente a 50-80 mg/ml de globulinas).

Prueba de coagulación de glutaraldehído. Ha sido propuesta para su uso como una prueba tamiz de campo para el diagnóstico de neonatos privados de calostro. El 10% del reactivo falla en coagular anticuerpos séricos con concentraciones menores que 400 mg/dl, resultados ambiguos entre 400 y 600 mg/dl y coagula con concentraciones > 600 mg/dl.

Test del glutaraldehído. Este test tiene por objetivo detectar los neonatos con bajos niveles de Igs. El glutaraldehído reacciona con las Igs precipitando en forma de gel (10%).

Gelificación	Concentración de Igs	Resultado	Interpretación
Gelifica dentro de la hora; gel sólido y firme	> 6 mg / ml	+	Inmune
Gelificación incompleta; consistencia de miel	4 a 6 mg / ml	\pm	Inmunodeficiente
No gelifica	< 4 mg / ml	-	No inmune

Las concentraciones plasmáticas de Igs < 600 mg / dl indican fallas en la transferencia de la inmunidad pasiva.

Las concentraciones plasmáticas de Igs < 600 mg/dl indican fallas en la transferencia de la inmunidad pasiva.

Las IgG maternas disminuyen su nivel lentamente después del nacimiento, y usualmente alcanzan valores mínimos a los 60 días. En contraste, los niveles de IgM e IgA declinan rápidamente, con valores mínimos en el neonato a los 21 días de edad.

18.4.6. Tratamiento de la falla de transferencia pasiva

Se trata con plasma administrado a una dosis de 20 a 40 ml/kg EV o intraperitoneal. El plasma con-

tiene sólo cerca de 15 mg/ml de IgG₁, significativamente menor que el promedio del calostro.

18.4.7. Factores de riesgo que afectan la calidad del calostro

Estos factores de riesgo son:

- Longitud del período de secado

Un período de secado más corto que 35 días resulta en un calostro de inferior calidad, lo mismo que períodos demasiado largos que están asociados con las fallas de transferencia pasiva de inmunidad.

- Estado de salud de la hembra preñada

El pasaje de la Ig G₁ del plasma materno hacia la glándula mamaria, se inicia aproximadamente 4 semanas preparto, y continúa hasta el parto. En consecuencia, en orden de producir calostro de buena calidad, las vacas deben estar sanas, adecuadamente alimentadas, y tener una apropiada condición corporal, sin una gran variación de la misma, especialmente durante los últimos dos o tres meses de preñez.

Hay una interacción entre la condición corporal (CC) al parto y la producción de calostro en las hembras para carne.

CC 6 (escala de 1 a 9) 2,5 litros de calostro en las primeras 6 horas

CC < 4 (escala de 1 a 9) 1,2 litros de calostro en las primeras 6 horas

En particular la ubre debe estar sana, sin mastitis clínica o subclínica.

Una dieta deficiente en energía reduce la cantidad de calostro sin afectar la concentración de inmunoglobulinas, mientras una subnutrición durante el último trimestre de preñez, reduce en forma significativa, tanto la producción de calostro como su calidad después del parto, debido a una reducción en la acumulación prenatal de calostro y una tasa alterada de la secreción de la glándula mamaria.

- Hembras con retención de membranas fetales

- Vacunación de las hembras preñadas

Muchos estudios han mostrado que hembras bovinas vacunadas contra rotavirus, coronavirus y *E. coli* en el último trimestre de la gestación, secretan más específicos y protectores anticuerpos en su calostro, y que reducen la frecuencia de enfermedades entéricas en los neonatos, así como enfermedades por *Clostridium* sp.

Este tema necesita más estudio e investigación sobre la real eficacia terapéutica de esta estrategia de la vacunación preparto sobre la calidad del calostro y su acción protectora sobre diversos trastornos del período neonatal.

- Número de parto de la hembra

El calostro alcanza su máxima concentración de inmunoglobulinas en la tercera/cuarta lactancia, llegando a casi el doble de la concentración que tenía en la primera lactancia. No obstante, como regla general, el calostro de estas lactancias no debería ser rechazado en los rodeos bovinos, sin primero analizar su calidad.

- Número de ordeño después del parto

Los movimientos de anticuerpos del plasma materno hacia el calostro cesan en el tiempo del parto, y los primeros cuatro períodos de ordeño le proporcionan al neonato cerca del 90 % de la cantidad total de inmunoglobulinas que él recibirá durante el período calostrado.

La calidad del calostro disminuye rápidamente en los posteriores períodos de ordeño. El mejor calostro es el del primer ordeño. En el segundo ordeño la concentración de proteínas disminuye hasta un 35%, y en el tercer ordeño hasta un 65%. Por eso, el primer ordeño de calostro debería no ser demorado más allá de las 8 horas después del parto. En este tiempo, la vaca comienza a reabsorber los anticuerpos de su ubre hacia el plasma materno. El ordeño preparto o preordeño, el cual es indicado principalmente para evitar el edema de la ubre de las vaquillonas antes del parto, disminuye la calidad del calostro, porque se acelera la etapa II de la lactogénesis, con la producción de la leche verdadera ya activa en el parto.

- Volumen de calostro producido

La calidad del calostro es usualmente inversamente proporcional a la cantidad. En consecuencia, cuanto más calostro es producido, más baja es su concentración en inmunoglobulinas. Por esta razón, la calidad del calostro de las vacas lecheras es de peor calidad que de las vacas para carne.

La raza es uno de los factores que fuertemente afecta la calidad del calostro, principalmente a causa de las diferencias de volumen.

- Pérdidas por goteo del calostro preparto.
- Vitalidad del ternero.

Terneros débiles y traumatizados por una distocia serán incapaces de succionar.

- Conformación anormal de la ubre.
- Poca aptitud materna.

18.4.8. Manejo del calostro

El manejo del calostro en los sistemas de producción de carne y leche debería ser periódicamente controlado. Hay diversos puntos que deben ser considerados en este control para prevenir las fallas en la transferencia pasiva de inmunidad, teniendo presente que las inmunoglobulinas son más importantes en la prevención de la septicemia bacteriana y viral y la diarrea, y tienen poco efecto después que la infección se estableció.

El mejor modo de asegurar un consumo apropiado de calostro por el neonato es ordeñar el primer calostro de la madre y administrárselo al neonato usando una botella de alimentación con tetina desinfectada. Dejar al neonato con la madre es una práctica de alto riesgo de falla de transferencia pasiva. El ordeño del calostro ha de ser realizado en forma higiénica, y el calostro adecuadamente conservado hasta su administración.

Al momento del suministro, la temperatura del calostro debe estar entre 35° y 39° C. Se debe asegurar que el neonato adopte la posición de estación, con el cuello bien extendido. Esta correcta temperatura y posición asegura el cierre de la gotera esofágica y el pasaje del calostro dentro del abomaso y no en el rumen. Si el neonato no muestra el reflejo de succión, se debe realizar una alimentación forzada, usando un alimentador esofágico (4 l y 500 ml en las primeras 6 horas de vida en neonatos de leche y de carne respectivamente).

Fallas en la transferencia pasiva de inmunidad se han comunicado, aún en neonatos alimentados con calostro de buena calidad, debido a una falta de actividad de la renina; por eso algunos autores aconsejan incorporar renina al calostro (400 ul/l).

El calostro debe ser preservado para su uso futuro. Sólo un calostro de buena calidad debe ser conservado (densidad ≥ 1050 ó $IgG_1 \geq 50-80$ mg/ml de concentración). Esta conservación debe ocurrir dentro de las dos horas posteriores al ordeño y almace-

nado en bolsas de plástico de 1-2 l.

Hay tres métodos para la conservación del calostro:

- 1) El calostro pasteurizado puede usualmente ser refrigerado o congelado para prevenir el crecimiento bacteriano. Es conveniente controlar el calostro por enfermedades infecciosas; por ejemplo paratuberculosis.
- 2) El calostro refrigerado puede ser almacenado a 2° - 5° C por un máximo de 7 días.
- 3) El calostro congelado puede ser conservado a -20° C por un máximo de 1 año. Los componentes celulares son destruidos por la congelación,

Recomendaciones generales

- 1) El calostro fermentado origina malos olores y es rechazado por el neonato.
- 2) El calostro con bajo contenido bacteriano, de cuartos sin mastitis, de alta calidad, puede ser colectado de diversas vacas pluríparas (más de tres partos) y almacenado en bolsas de plástico debidamente etiquetado y fechado.
- 3) El calostro es descongelado a 37°C. No debe ser calentado por encima de 40°C para no desnaturar los anticuerpos, que son proteínas.

18.5. Interferencia de los anticuerpos maternos

Una de las creencias mantenidas comúnmente en la inmunología neonatal, es que la presencia de los anticuerpos maternos bloquea la respuesta inmune asociada con una vacunación en el neonato. Esto ha sido basado sobre la vacunación a los terneros jóvenes, seguido por la evaluación posterior de sus títulos de anticuerpos. Era claro, por muchos estudios realizados, que si los terneros jóvenes son vacunados en presencia de altos niveles de anticuerpos para ese antígeno específico, ellos pueden no desplegar un elevado título de anticuerpos después de la vacunación.

No obstante, estudios recientes han mostrado que, cuando fueron usadas vacunas atenuadas contra virus de la enfermedad respiratoria bovina (virus sincicial respiratorio, virus de la rinitis infecciosa, virus de la parainfluenza-3) y de la diarrea viral bovina, se originó una respuesta con la formación de las células B de memoria, y una inmunidad celular (inducción de TH₁ y TH₂) a pesar de la presencia de los anticuerpos maternos.

Por lo tanto, de estos estudios se infiere que la interferencia de los anticuerpos maternos con las vacunas administradas a los neonatos y terneros

jóvenes, no es tan absoluta, cuando se administran vacunas con microorganismos vivos. Se ha utilizado una vacuna destinada a inmunizar terneros contra Rotavirus Bovino mediante administración oral, si bien su empleo no se ha generalizado.

El estado inmune del animal, particularmente contra un antígeno determinado, debería ser considerado, cuando se intenta diseñar un programa de vacunación, con la posible presencia de los anticuerpos maternos.

En síntesis, la vacunación de los neonatos y los terneros jóvenes con microorganismos vivos, que se replican en el animal o bien con citocinas que dirigen y modulan la respuesta inmune, pueden estimular una respuesta inmune a pesar de los anticuerpos maternos.

Para prevenir enfermedades por microorganismos intracelulares, cuya protección se basa en la Inmunidad Celular, tales como *Brucella sp*, *Salmonella sp*, *Mycobacterium sp*, y *Bacillus anthracis*, se requiere la vacunación, en la categoría correspondiente, con microorganismos vivos atenuados, tales como la cepa 19 de *Brucella abortus* o la cepa Sterne de *Bacillus anthracis*. En cambio, para la prevención de enfermedades cuya protección se basa en anticuerpos neutralizantes (inmunidad Humoral), se logra adecuada protección con microorganismos inactivados, sus toxinas o subunidades. Ejemplos de inmunidad Humoral son los anticuerpos neutralizantes contra el virus de IBR (Herpesvirus Bovino) ó las antitoxinas (anticuerpos anti-toxinas) contra enfermedades Clostridiales.

Además, se debe considerar que diversos factores pueden disminuir, en forma temporaria, el sistema inmune del neonato y del ternero joven.

Estos factores son:

- 1) El nivel elevado de corticoides durante el parto
- 2) El elevado número de células T supresoras en el recién nacido.
- 3) La disminución de la respuesta inmune durante la primera semana de vida (baja biosíntesis de IFN γ).
- 4) El estrés, como ocurre durante el descorne, castración, movimientos y destete.

18.6. Inmunidad activa en los neonatos

Aunque todos los componentes esenciales del sistema inmune están presentes en los neonatos al nacimiento, muchos de los componentes no son funcionales hasta al menos 2 a 4 semanas de edad, y pue-

den continuar su desarrollo hasta la pubertad.

El feto y el recién nacido son sometidos a diversos efectos inmunomoduladores:

- 1) La placenta sintetiza progesterona, PgE₂ y citoquinas (IL₄ y IL₁₀) que afectan al feto y la madre y suprimen la respuesta mediada por células (Th₁). En contraste, estos mediadores estimulan la respuesta Th₂ y la biosíntesis de anticuerpos.
- 2) Las hembras también sintetizan estrógenos y cortisol antes del parto, que tienen efectos inmunosupresores.
- 3) Como parte del parto, el feto produce altos niveles de cortisol que permanece elevado durante la primera semana de vida.

El efecto acumulativo de estas hormonas es suprimir la respuesta inmune, y dirigir la misma lejos de la respuesta Th₁.

Estas hormonas también estimulan la respuesta inmune Th₂, particularmente la producción de IgM.

Cuadro 8. Nivel inmune del neonato.

Mecanismos de defensa innatos disminuidos	Mecanismos de defensa inmune adquiridos disminuidos
Actividad del complemento	↓ Sensibilidad linfocítica
↓ Actividad de neutrófilos y macrófagos	El neonato tiene respuesta Th ₂ : anticuerpos, no memoria.
↓ Producción de interferón	↓ Complejo mayor de histocompatibilidad II:
↓ Función de las células Natural Killer	↓ Antígeno presentado a células T.
↓ Células dendríticas	• Nacido sin células T o B de memoria.
	• Agamaglobulinémico. Anticuerpos obtenidos por inmunidad pasiva del calostro.

Se debe tener presente que el número de células B circulantes está muy reducido en los neonatos, representando el 4% del total de los linfocitos a la semana de edad, comparado con aproximadamente el 20-30% en los adultos. La fracción de las células B en la circulación, aumenta gradualmente a 20% del total de linfocitos a las 6-8 semanas de edad. Este bajo número de células B, asociado con los corticoides endógenos del neonato y las hormonas maternas absorbidas, resulta en una prolongada falta de respuesta endógena de anticuerpos, aún frente a una aparente Th₂ tendencia en los neonatos.

La producción endógena de Ig M en los neonatos desprovistos de calostro, no comienza a aparecer en la circulación hasta 4 días después del nacimiento y no alcanza los niveles funcionales esperados (1

mg/ml) hasta los 8 días de edad. Los niveles circulantes de Ig A, Ig₁ e Ig₂ no alcanzan niveles apreciables hasta los 16-32 días después del nacimiento. La subpoblación de células T tiene una relación como la del adulto: CD₄ 20% y CD₈ 10%. Las células T gamma-delta representan aproximadamente el 25% del total de los linfocitos durante la primera semana de vida, pero disminuyen aproximadamente al 16% hacia la 19-21 semana de edad.

La vacunación de hembras bovinas preñadas con inmunógenos efectivos, permite que a través del calostro el neonato no sólo reciba la inmunidad humoral, sino una inmunidad celular (leucocitos) de origen materno. Por resultado de trabajos experimentales, se observó que la transferencia de células maternas vivas (leucocitos) al neonato a través del calostro, generó en estos una respuesta inmune celular para los antígenos contra los cuales la madre vacunada había generado una respuesta inmune.

En cambio los neonatos no reaccionan con respuesta inmune, frente a los antígenos con los cuales la madre no tomó contacto a través de la vacunación.

18.7. Frecuencia de vacunación e intervalo entre las mismas en los neonatos

Muchos protocolos de vacunación han sido desarrollados para vacunar neonatos y terneros jóvenes con frecuencias a menudo semanales, durante el primero y segundo mes de edad. Las vacunaciones demasiado frecuentes en los neonatos, pueden conducir a una tolerancia a antígenos específicos (la falta de cualquier respuesta inmune al antígeno), lo cual es el resultado de la supresión de células T, y el agotamiento de clones T y B específicos para esos antígenos.

Otro posible resultado adverso de la sobrevacunación es la autoinmunidad, cuyo desarrollo está basado en la preexposición (priming) contra los antígenos del propio animal o los antígenos de las vacunas estrechamente relacionados a los antígenos del propio animal.

En todos los animales, después de una vacunación hay una expansión en la población clonal de células T y B de respuesta. Los requerimientos para una buena respuesta inmune son que esta expansión clonal se pare, y que ocurra un proceso activo de muerte celular (apoptosis). Este "proceso de disminución" permite el rechazo de células T o B que podrían ser pobres en respuesta, o aún causar autoinmunidad, para ser removidas por apoptosis. Este proceso completo de vacunación para alcanzar una

homeostasis inmunitaria, toma al menos tres semanas para el desarrollo de una respuesta primaria, la cual puede luego ser reforzada, para conseguir una verdadera respuesta secundaria anamnésica (respuesta booster).

19. Bibliografía

- Adams, R., Garry, F. B., Holland, M. D., Odde, K. G. 1983. Physiologic difference between twin and single born beef calves in the first 2 days of life. *Cornell Vet.* 83; 13-29.
- Barrington, G.M., Parish, S.M. 2001. Bovine Neonatal Immunology *Vet Clin Food Anim*, 17_463-475.
- Bleul, U. T., Schwantag, S.C., Kahn, W. K. 2007. Effects of hypertonic sodium bicarbonate solution on electrolyte concentrations and enzyme activities in new born calves with respiratory and metabolic acidosis. *Am. J. vet. Res.* 68-8, 850-857.
- Campero, C. M. 1998. Pérdidas perinatales y neonatales en terneros de rodeos de cría. *Therios* 27; 141.
- Campero, C. M. 2000. Caracterización de partos y mortalidad perinatal asociados a genotipos en ganado de carne. *Vet. Arg.* Vol XXII N°165, pág. 333.
- Carsten, G. 1994. Cold thermoregulation in the newborn calf. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1994; 10 (1) pág. 69-105.
- Chase, C. L., Hurley, D. J., Reber, A. J. 2008. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet Clin Food Anim* 24:87-104.
- Constable, P. D., Walker, P. G., Morin, D. E., et al. 1998. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212: 991-996.
- Constable, P. D. 2003. Fluid and electrolyte therapy in ruminants. *Vet. Clin. North Am Food Anim Pract.* 19:557-97.
- Cooper, V. L., Brodersen, B. W. 2010. Bovine respiratory disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 26:2.
- Cortese, V.S. 2009. Neonatal Immunology *Vet Clin Food Anim*, 25:221-227.
- Dirksen, G., Grunden, H.D., Stöber, M. *Medicina interna y cirugía del bovino. Volúmenes 1 y 2.* Editorial Intermédica. 2005.
- Donovan, D. C., Reber, A.J., Gabbard, J. D. y col. 2007. Effect of maternal cells transferred with colostrum on cellular response to pathogen antigens in neonatal calves. *Am J Vet Res*, 68_778-82.
- Dukes' Physiology of domestic animals. 2004. Edited by W.O. Reece. Twelfth Edition.
- El Manual Merck de Veterinaria. 2007. Sexta Edición. Editorial Océano.
- Godden, S., Mc Guirk, S. M. Dairy heifer management. 2008. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 24:1.
- Grove-White, D. 2007. Practical intravenous fluid therapy in the diarrhoeic calf. *In Pract* 29:404-8.
- Grove-White, D. 2000. Resuscitation of the newborn calf. *In Practice* 22 (1) 17-23.
- Jean, G., Westweber, J. 1997. Update on bovine respiratory disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 13:3.
- Kampen, A. H., Olsen, I., Tollersrud, T. y col. 2006. Lymphocyte subpopulations and neutrophil function in calves during the first 6 month of life. *Vet Immunol immunopathol*, 113_53-63.
- Kasari, T. R. 1994. Perinatal mortality in beef herds. *Vet Clin Food Anim Vol 10 N° 1.*
- Koch, A., Kaske, M. 2008. Clinical efficacy of intravenous hypertonic saline solution or hypertonic bicarbonate solution in the treatment of inappetent calves with neonatal diarrhea. *J. Vet. Int. med.* 22:202-211.
- Mc Guirk, S. 2008. Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin Food Anim*; 24:139-54.
- Mc Guirk, S., Collins, M. 2004. Managing the production, storage and delivery of colostrum. *Vet Clin Food Anim*, 20-593-603.
- Morein, B., Abusugra, I., Blomqvist, G. 2002. Immunity in neonates. *Vet Immunol Immunopathol* 87_207-13.
- Osburn, B. I., Mac Lachlan, N. J., Terrel, T. G. 1982. Ontogeny of the immune system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 181:1049.
- Radostits, O. M., Gay, C.C., Hinchcliff, K. W., Constable, P. D. 2007. *Veterinary Medicine. Tenth Edition.* Saunders Elsevier.
- Roth, Y. A. 2001. Immunology. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 17:3.
- Roussel, A. J., Constable, P. D. 1999. Fluid and electrolyte therapy. *Vet. Clin. North Am Food Anim. Pract.* 15:3.
- Rutter, B. 2012. *Guía de Neonatología Bovina, Cátedra de Teriogenología, FCV-UBA.*
- Schuijt, G., Taverne, M. A. M. 1994. The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of vitality of newborn calves. *Vet. Rec.* 135: 111-115.
- Scott, P. Differential diagnosis of recumbency in the neonatal calf. *In Practice.* 17:162-165. 1995.
- Smith, B. P. 2010. *Medicina interna de grandes animales. Cuarta edición.* Elsevier. España.
- Smith, G. W. 2009. Bovine neonatology. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 25:1.
- Szenci, O. 2003. Role of acid-base disturbance in peri-

natal mortality of calves: a review. *Vet. Bull* 73:7R-14 R.

- Tizard, I.R. 2009. *Introducción a la inmunología veterinaria*. Octava edición Elsevier España.
- Uystepuyst, C.H., Coghe, J., Dorts, T.H. y col. 2002. Effect of three resuscitation procedure on respiratory and metabolic adaptation to extra uterine life in newborn calves. *Vet J*, 163:30-44.
- Varga, J. y col. 1998. Respiratory mechanical function in newborn calves immediately postpartum. *The Vet Journal* 156: 73-76.

