

# HACIA UNA MEJOR COMPRENSIÓN DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO EN TERNEROS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

Frédéric Rollin y Hugues Guyot\*. 2014. Engormix.com.

\*Clinics for ruminants, Clinical Department of Production Animals, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Minerales](#)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio (SDR) es un problema conocido en bebés prematuros y otros mamíferos recién nacidos. La prematuridad también está asociada al SDR en terneros; pero, en la literatura veterinaria, pocas descripciones del SDR hacen referencia a terneros nacidos a término. Actualmente, se observan cada año cientos de terneros maduros con taquipnea en las horas siguientes al nacimiento en la zona sur de Bélgica, sobre todo en la raza Belga Azul (BA) de doble grupa. Un estudio de incidencia realizado en 50 granjas BA seleccionadas aleatoriamente reveló que casi dos tercios de ellas tuvieron que enfrentarse al SDR en alguno de sus terneros recién nacidos y que el 36% de ellas sufrieron una o más pérdidas cada año debido a esta entidad clínica. En primer lugar, se diseñó un estudio de campo para mejorar el conocimiento sobre el SDR a través de observaciones clínicas, de laboratorio y necropsias de estos terneros recién nacidos. Después de esto, se probaron varias hipótesis patogénicas con el objetivo de tratar y, sobre todo, prevenir esta enfermedad.

## HALLAZGOS CLÍNICOS

Un total de 53 terneros con SDR entre 6 horas y 6 días de edad (32 machos y 21 hembras, 51 BA y 2 Blonda de Aquitania, de 49.5 kg de media) fueron examinados físicamente en el campo y comparados con 42 terneros BA sanos de 48 horas de edad (17 machos y 25 hembras, de 48.0 kg de media). Todos los terneros nacieron a término, como confirman sus altos pesos de nacimiento, y también la fecha de la monta, la inseminación o el trasplante de las madres, que alumbraron exclusivamente por cesárea, en su mayor parte realizadas después del comienzo espontáneo del proceso de parto, con la excepción de 2 terneros Blonda de Aquitania que nacieron por parto natural.

Después de un periodo asintomático con una duración variable entre ½ y 40 horas, estos terneros de doble grupa mostraron repentinamente taquipneas y taquicardias espectaculares (con una media de 105 respiraciones y 151 latidos/min-1), a menudo después de la primera ingesta de calostro. Estos valores tienen que compararse a las 63 respiraciones y los 120 latidos/min-1 de media obtenidos en los terneros control, que hay que decir que también son valores bastante altos que, sin embargo, podrían ser explicados por el peso reducido de su corazón (-15%) y sus pulmones (-19%) en comparación con los terneros Frisones Holstein. Uno de los elementos más importantes fue la edad exacta de los terneros con SDR al principio de la sintomatología. En efecto, estos datos combinados con la información sobre su estado mental y apetito nos llevó a distinguir dos subgrupos de terneros: los terneros con SDR deprimidos (n = 30) y los no-deprimidos (n = 23). En los terneros con SDR, la evaluación clínica general se vio afectada rápidamente y su apetito disminuyó o, incluso, fue nulo. Se quejaban al ponerse en pie, desarrollaron disnea además de taquipnea, y presentaron, en ocasiones, membranas mucosas cianóticas, entonces asociadas posiblemente a venas yugulares turgentes en los terneros moribundos. Ahora, sólo se ha registrado mortalidad en el subgrupo de terneros deprimidos (n = 11/30). El ritmo respiratorio (RR) tiende a ser ligeramente más bajo y la frecuencia cardíaca (FC) más alta en los terneros con SDR deprimidos (RR = 101 y FC = 158, de media) que en los no-deprimidos (RR = 110 y FC = 144). En ocasiones, se registró hipertermia (>39,5°C) en terneros con SDR, tanto deprimidos como no-deprimidos, pero esto está lejos de ser la norma general. La auscultación atenta de sus pulmones sólo reveló el aumento de sonidos respiratorios y raramente crepitaciones y sibilancias.

Los síntomas aparecieron notablemente antes en los terneros con SDR deprimidos (a las 2 horas de haber nacido, de media) que en los no-deprimidos (después de 20 horas de vida, de media), dando así un cierto valor de pronóstico a la edad de aparición de los síntomas. A no ser que el ternero tratado muriese antes, la sintomatología duraba alrededor de 5-7 días antes de resolverse drásticamente sin dejar secuelas.

## PATOLOGÍA CLÍNICA

El examen físico fue apoyado por muestras de sangre arterial y venosa para medir los gases y el pH de la sangre, la glicemia y la lactacidemia, en el campo, utilizando analizadores portátiles. Los análisis hematológicos y las

mediciones de electroforesis de proteínas totales, de iones (Na, K) y de enzimas (AST, LDH, CPK) fueron delegados al cuidado del laboratorio. En comparación con el grupo control (PaO<sub>2</sub> = 78,1 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> = 46,1 mm Hg, pH<sub>a</sub> = 7,38 y lactacidemia = 2,4 mmol/l, de media), los terneros con SDR deprimidos tuvieron acidosis arterial mixta (respiratoria y metabólica), hipoxemia severa e hipercapnia (PaO<sub>2</sub> = 51,1 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> = 56,3 mm Hg, pH<sub>a</sub> = 7,31 y lactacidemia = 4,6 mmol/l, de media), lo que se correlaciona bien con la sintomatología observada; siendo también los terneros más hipoxémicos los que mostraban membranas mucosas cianóticas. Los terneros con SDR no-deprimidos estaban normocápnicos (PaCO<sub>2</sub> = 45,2 mm Hg) y su grado de acidosis metabólica (lactacidemia = 3,8 mmol/l, de media) no era lo suficientemente significativa como para influir en el valor del pH de la sangre (pH<sub>a</sub> = 7,36), incluso si su presión parcial de oxígeno arterial media tendía ser más baja (PaO<sub>2</sub> = 70,2 mm Hg) que la de los terneros control. A pesar de la gran variabilidad, se midió un valor de glucemia significativamente más bajo en los terneros con SDR deprimidos (70 mg/dL) en comparación con el grupo control (93 mg/dl). Algunos de estos terneros con SDR deprimidos eran, incluso, hipoglicémicos (< 54 mg/dl).

En comparación con los valores del grupo control, los niveles de iones, el hematocrito y el recuento de glóbulos rojos no destacaron en ninguno de los dos grupos con SDR. Por otra parte, sólo se demostró leucocitosis en el grupo con SDR deprimido (14,200 WBC/ $\mu$ l). No obstante, considerando individualmente a todos los terneros con SDR, casi la mitad de ellos presentó una leucocitosis y un recuento de leucocitos compatibles con una infección, aunque la influencia del estrés inducido por la enfermedad o por el uso de glucocorticoides terapéuticos no puede excluirse totalmente.

De media, los terneros con SDR tuvieron un contenido significativamente más bajo de proteínas en suero (53,0 and 55,2 g/l para terneros con SDR deprimidos y no-deprimidos, respectivamente) que los terneros control sanos (59,1 g/l). Si se toma el valor de 10 g  $\gamma$ -globulinas/l como el valor umbral para una transferencia pasiva adecuada de inmunoglobinas del calostro, el 60% de los terneros con SDR deprimidos y el 40% de los no-deprimidos mostraron un fracaso relativo desde este punto de vista.

Teniendo en cuenta que no se registró ningún incremento notable de enzimas musculares en ninguno, salvo uno, de los terneros con SDR, se concluyó que no era un problema miopático principal con disnea asociada.

## HALLAZGOS DE LAS NECROPSIAS

Tras cada muerte de un ternero se realizó lo antes posible una necropsia completa, asociada a un análisis bacteriológico, virológico e histopatológico. Se cogieron muestras asépticamente de sangre del corazón, aspirado pulmonar, fluido sinovial carpal, aspirado del ganglio linfático mesentérico, y del contenido del intestino delgado, para cultivos bacteriológicos. Los virus (RSV, IBR, PI3, adenovirus y torovirus) se investigaron mediante inmunofluorescencia en las muestras de pulmón, así como el virus BVD en el bazo. Varias muestras de pulmón se utilizaron para histopatología. Los informes de 67 necropsias realizadas en terneros BA muertos después del curso clínico del SDR también fueron analizados retrospectivamente.

Los resultados de las necropsias pulmonares de todos estos terneros con SDR fueron una combinación de atelectasia, enfisema, edema intersticial, congestión y hepatización roja. La atelectasia implica siempre los lóbulos pulmonares apicales y cardíacos y, en los casos más graves, más de la mitad de los lóbulos diafragmáticos. El enfisema puede estar presente de dos formas distintas: como una multitud de pequeñas burbujas intersticiales de  $\pm$  1 mm de diámetro localizadas en todo el pulmón; y/o como burbujas más grandes de 2-3 cm de diámetro localizadas preferentemente en la parte posterior de los lóbulos diafragmáticos y debajo de la pleura. Las lesiones encontradas por microscopía óptica en algunos de estos pulmones colapsados fueron varias combinaciones de congestión, edemas hemorrágicos intra-alveolares, membranas hialinas e infiltraciones en el intersticio y los espacios aéreos, principalmente por células mononucleadas, pero también por neutrófilos polimorfonucleares. Es interesante que, aunque no presentaron diarrea en su tiempo de vida, el 42% de los terneros necropsiados también presentaron una enteritis aguda, a veces hemorrágica, con adenitis mesentérica asociada.

Los resultados de los análisis microbiológicos realizados en los cuerpos sin vida de 48 terneros con SDR revelaron septicemia en 15 (31%) de ellos, 13 debidos a *Escherichia coli*, 1 por *Salmonella typhimurium* y el resto debido a *Streptococcus* del grupo B de Lancefield. Diecinueve de las 24 muestras de contenido intestinal contenían *E. coli* no-hemolítica, mientras que 4 de ellas dieron positivo para *Clostridium perfringens* (> 108 UFC/ml de contenido intestinal). Cuando fue posible (en sólo dos oportunidades), se comparó la cepa de *E. coli* encontrada en el contenido intestinal con aquella aislada en la sangre del corazón. En cada uno de estos 2 terneros, las cepas no se podían diferenciar entre sí por la tipificación o comparación de sus antibiogramas. Todos estos resultados también tienen que interpretarse teniendo en cuenta las altas cantidades de antibiótico administradas previamente como tratamiento, principalmente por vía intravenosa, a estos valiosos animales.

En cuanto a los virus, sólo el pulmón de un ternero dio positivo en IBR por inmunofluorescencia.

## ETIOPATOGENIA

Las extensas lesiones atelectásicas encontradas sistemáticamente en los terneros muertos con SDR (i.e. los deprimidos) nos llevó a la hipótesis de una deficiencia primaria o secundaria del surfactante causante de graves trastornos funcionales pulmonares. De hecho, los roles fisiológicos de los surfactantes son de gran importancia en la mecánica pulmonar e incluyen una disminución de la tensión superficial en la interfase aire-líquido durante la deflación pulmonar, previniendo colapsos alveolares y estabilizando los alveolos pequeños. También minimizan el trabajo requerido para la respiración, ofrecen barreras para la trasudación de fluidos y están involucrados en los mecanismos de defensa no-específicos innatos de los pulmones. El SDR debido a una deficiencia cuantitativa primaria del surfactante se ha descrito para terneros Frisones Holstein prematuros<sup>2</sup>, pero el problema aquí descrito está claramente no asociado a la prematuridad.

No obstante, no puede excluirse un deterioro cualitativo primario del surfactante. Esta es la razón por la que analizamos la composición y la actividad superficial del surfactante pulmonar aislado de los fluidos de lavado bronquioalveolares recuperados de 14 terneros BA recién nacidos que murieron por el SDR y de 7 terneros control sanos<sup>3</sup>. Las propiedades de la tensión superficial de las muestras de surfactante crudo se evaluaron por medio de un surfactómetro de burbuja pulsátil. El surfactante pulmonar consiste principalmente en una mezcla de aproximadamente un 90% de lípidos (en su mayor parte fosfolípidos) y un 10% en peso de proteínas. Se cree que la presencia de fosfatidilcolina y, especialmente en su forma desaturada, dipalmitoilfosfatidilcolina, es de mayor importancia en la tensión superficial disminuyendo las propiedades del surfactante. También se han identificado cuatro proteínas asociadas al surfactante (SP). Las dos proteínas surfactantes hidrófobas cortas, SP-B y SP-C, se piensan esenciales para la rápida adsorción de los fosfolípidos a la interfase; mientras que las dos proteínas surfactantes hidrófilas largas, SP-A y SP-D, están implicadas en los mecanismos de defensa de los pulmones y en la secreción y el reciclado del surfactante<sup>5,6</sup>. En nuestro estudio, las principales modificaciones bioquímicas asociadas a las propiedades de la tensión superficial estática y dinámica alteradas se demostraron en el surfactante pulmonar aislado de los terneros con SDR<sup>3</sup>. En particular, se encontraron en estas muestras alteraciones en la proporción de proteínas totales y fosfolípidos, en el perfil de fosfolípidos, en los niveles de SP-A y, sobre todo, en los niveles de SP-C (que fueron extremadamente bajos o indetectables). Esta última anomalía, asociada a inundaciones alveolares de proteínas e inhibiciones secundarias del surfactante, se pensaba como responsable de la muerte de estos animales. Sin embargo, la causa del contenido tan bajo de SP-C todavía no está identificada (¿mutación/supresión en el gen codificante pro-SP-C o la inhibición de uno o varios pasos en el procesamiento enzimático intracelular de pro-SP-C al péptido maduro de SP-C?) y, por otro lado, el surfactante de los terneros con SDR deprimidos y no-deprimidos que sobrevivieron no se ha investigado.

Aparte de este bajo contenido en SP-C, tuvimos que considerar otras posibles causas que condujeran a la deficiencia secundaria del surfactante con defecto funcional en las horas posteriores al nacimiento, i.e. asfixia, acidosis, hipercapnia, septicemia, endotoxemia y todos los tipos de shock. Se ha demostrado que la cesárea realizada sin tracción previa del ternero, tan pronto como la madre está preparada, reduce considerablemente la acidosis metabólica y la anoxia neonatal asociadas al parto, y que no afecta a la adaptación respiratoria del ternero durante las primeras 48 horas de vida<sup>7,8</sup>. Estas conclusiones nos llevaron a excluir la hipoxemia, la hipercapnia, la acidosis, la no-reabsorción de los fluidos pulmonares fetales y todos los tipos de shock como una etiología de deficiencia secundaria del surfactante en los terneros con SDR.

No obstante, la hipótesis de que los terneros recién nacidos afectados sufren septicemia-endotoxemia de origen digestivo con diversas repercusiones pulmonares tuvo que ser considerada a la luz de los resultados de las necropsias. Se probó midiendo el nivel de endotoxina en sangre de 14 terneros con SDR (10 deprimidos y 4 no-deprimidos) y 9 terneros sanos (4 BA y 5 Frisones Holstein) a través del test Limulus Amebocyte Lysate. Los resultados demostraron claramente una mayor endotoxemia en los terneros con SDR deprimidos (0,14 Unidad de Endotoxemia (UE)/ml) que en los terneros con SDR no-deprimidos (nivel indetectable) y los terneros control (0,01 UE/ml). El hecho de que no se detectara endotoxina en los terneros con SDR no-deprimidos indica que la endotoxemia es más una consecuencia que una causa del SDR. En cualquier caso, cuando la endotoxemia está presente, el ternero entra en un círculo vicioso, ya que la endotoxina suprime la síntesis de surfactante por las células epiteliales alveolares de tipo II<sup>9</sup>, pero también porque la respuesta inflamatoria celular a la endotoxina incluye el aumento de la presión arterial pulmonar y de la permeabilidad de los capilares pulmonares con las desastrosas consecuencias siguientes: edema, paso de proteínas en los alveolos, formación de membranas hialinas y alteración del sistema surfactante alveolar. La hipoxia también puede contribuir a estos efectos, dañando los neumocitos e induciendo la vasoconstricción de los capilares pulmonares.

Por último, viendo la inmadurez de los pulmones de estos terneros con SDR nacidos a término, todavía era legítimo considerar deficiencias subclínicas de elementos traza en sus madres, especialmente yodo (I) y selenio (Se). De hecho, se sabe que las hormonas T3 y T4 del tiroides juegan un papel importante en la maduración del sistema surfactante. En efecto, las células epiteliales alveolares de tipo II tienen receptores para estas hormonas del tiroides<sup>10</sup> y la respuesta celular a la estimulación por el factor fibroblastoneumocito, necesario para la produc-

ción de surfactante de buena calidad, se incrementa considerablemente por la T311. Los efectos de la deficiencia de I son exacerbadas o sustituidas por una falta de selenio (Se) dado que la deiodinasa responsable de la transformación de la T4 en T3 es una selenoenzima y que la T3 es diez veces más activa que la T412.

Más prosaicamente, un estudio reciente, realizado en 93 rebaños de carne distribuidos en la parte sur de Bélgica, reveló claramente la importancia de las deficiencias de cobre (Cu), zinc (Zn) y Se<sup>13</sup>. En un estudio preliminar, seleccionamos entonces 10 granjas BA adicionales donde se habían dado muchos casos de SDR (tasas de morbilidad y mortalidad debido al SDR = 5-33% y 6-80%, respectivamente) e investigamos sus estados de Cu, Zn, Se e I en comparación con aquellas 7 granjas BA control sin casos de SDR. Se midieron las concentraciones plasmáticas de Cu y Zn y la actividad de la glutatión peroxidasa en los glóbulos rojos de 99 y 70 vacas sanas de las granjas con SDR y control, respectivamente. El estado del I se evaluó determinando la cantidad de I en la leche de las vacas. Se diagnosticaba una deficiencia en I cuando la cantidad de I en leche era < 80 µg/l. Todas las granjas con SDR fueron deficientes en Cu, Zn y Se, mientras que 8 granjas con SDR resultaron deficientes en I. En las otras dos granjas con SDR, las vacas en lactación no eran deficientes en I, pero se complementaron con un complejo mineral que contenía I que no fue distribuido durante la preñez. Consecuentemente, la deficiencia de I no se puede excluir en las vacas preñadas en estas dos granjas. En cuanto a las granjas control, 5 de ellas fueron deficientes en Cu y Zn, mientras que sólo 2 fueron deficientes en I y Se. Además, y este hecho es muy concluyente, ningún otro ternero ha presentado SDR en las 10 granjas seleccionadas desde que las vacas se suplementaron adecuadamente con los elementos traza durante la gestación. Deducimos que las deficiencias de los elementos traza en general, y de I y Se en particular, pueden asumir una responsabilidad dominante en la patogenia del SDR en los terneros recién nacidos. Sin embargo, otras causas como el uso de ensilado de maíz como principal forraje en la ración de vacas y novillas preñadas también tienen que tomarse en cuenta, especialmente cuando contiene demasiado almidón bypass. De hecho, dicho ensilado es muy pobre en proteínas (de hecho, las proteínas son la fuente de la selenometionina), vitaminas, macro- y micro-minerales, y proporciona mucha glucosa en el intestino de las madres, promoviendo así su engorde y el parto de terneros pesados (síndrome metabólico). En resumen, cualesquiera que sean los mecanismos que lleven a la inhibición inicial del surfactante, que probablemente estén en estrecha conexión (bajo nivel de SP-C, septicemia-endotoxemia, deficiencias de I y Se, síndrome de vaca gorda), la atelectasia resultante disminuye la elasticidad pulmonar, aumenta el trabajo de la respiración y lleva a un patrón respiratorio rápido y superficial. El alcance de la derivación pulmonar es función de la extensión del área pulmonar atelectásica; la hipoxemia resultante lleva al ternero recién nacido a un círculo vicioso crítico: vasoconstricción hipóxica pulmonar e hipertensión pulmonar con inundación de los alveolos con fluido edematoso e inhibición secundaria del surfactante, mantenimiento de la circulación fetal, mala oxigenación de los tejidos y acidosis metabólica. Como consecuencia, se dañan los neumocitos de tipo II y ya no son capaces de sintetizar surfactante en cantidad adecuada. A través de la descripción de los mecanismos fisiopatológicos que llevan al fallo respiratorio, reconocemos los síntomas clínicos y de necropsia descritos para los terneros con SDR.

## TERAPIA

El tratamiento que solemos aplicar no incluye intervenciones muy caras o incalculables, como insuflación intranasal de oxígeno y administración de surfactantes. Los tratamientos con antibióticos y medicamentos antiinflamatorios, tanto esteroideos como noesteroideos, no parecen influir en gran medida en el curso de la enfermedad. Por el contrario, el tratamiento de los terneros con SDR con levotiroxina per os (Forthyron®, Dechra, Holanda, 20 µg/kg BID) durante una semana da mejores resultados. Lo asociamos con antibioterapia intravenosa (ampicilina, por ejemplo) y flunixin meglumine para controlar la posible septicemia-endotoxemia, con Vitamina E y selenio IM y yodo per os, y con buenas prácticas de cuidados neonatales. Desde este punto de vista, es muy recomendable restringir la cantidad de calostro o leche ofrecida a los terneros con SDR<sup>14</sup>. Clínicamente, los terneros afectados por el SDR empeoran menos y mejoran más rápidamente cuando se les restringe la cantidad de leche. De hecho, los enterocitos son especialmente propensos a la hipoxia que está fisiológicamente más marcada en la parte superior de las vellosidades intestinales y que se agrava por la hipoxemia en los terneros con SDR. Esto podría estar relacionado con la enteritis hemorrágica (sin diarrea apreciable durante su tiempo de vida) encontrada en las necropsias de algunos terneros con SDR.

## CONCLUSIÓN

Como conclusión, el SDR de los terneros recién nacidos a término es una enfermedad multifactorial muy específica que, ciertamente, podría utilizarse como modelo experimental en bebés maduros que sufren SDR. De hecho, en medicina humana, el SDR es la principal causa de muerte de neonatos en todo el mundo industrializado, sobre todo en los países conocidos por ser deficientes en I y Se<sup>15</sup>. El ser humano rara vez ha estado tan estrechamente relacionado con el ganado.

## REFERENCIAS

- 1- Rollin F. et al. European Meeting of the French Buiatrics Society, Paris, 1998;136.
- 2- Eigenmann U. et al. Vet Rec 1984;114:141.
- 3- Danlois F. et.al. Biochem J 2000;351:779.
- 4- Johansson J. et.al. Eur J Biochem 1997;244:675.
- 5- Crouch E.C. B B A 1998;1408:278.
- 6- McCormack F.X. B B A 1998;1408:109.
- 7- Dardenne A. et al. Proc XVth Comparative Respiratory Society Meeting, Liège, 1997;4.5.
- 8- Uystepruyst C. et al. Vet J 2002;163(3):267.
- 9- Li J. et al. J. Trauma 1989;29:180.
- 10- Lindeberg J. et.al. Endocrinology 1978;103:1725.
- 11- Smith B.T. Science 1979;204:1094.
- 12- Beckett G.J. et.al. Biochem J 1987;248:443.
- 13- Guyot H. et al. J Trace Elements in Medicine and Biology 2009;23:116-123.
- 14- De Geest J. et.al. Vlaams Diergeneeskd Tijdschr 1991; 60:26-31.
- 15- Foster H.D. <http://www.arxc.com/townsend/sids.htm>.

Volver a: [Minerales](#)