



142
24

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EL FACTOR DE TRANSFERENCIA COMO
BIOLOGICO EN LA INMUNOTERAPIA EN
BECERROS LACTANTES CLINICAMENTE
ENFERMOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
ALBINO MATEOS ROMO

Asesor: MVZ Eduardo Pasadas Maszana
MVZ Angel Belano Reyes
MVZ Ma. Leticia Ordóñez Badillo

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1990





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Página
I) Resumen.....	1
II) Introducción.....	3
III) Hipotesis.....	8
IV) Objetivo.....	8
V) Material y Métodos.....	9
VI) Resultados.....	15
VII) Discusión.....	18
VIII) Literatura citada.....	23
IX) Cuadros.....	29

RESUMEN

MAYROS ROMO ALBINO. El Factor de Transferencia como biológico en la inmunoterapia en becerros clínicamente enfermos (Asegurado por MVE Eduardo Pozadas Mantano, MVE Angel Retana Reyes y MVE Ma Luisa Ordoñez Sedillo).

Con el objeto de evaluar el efecto del Factor de Transferencia (FT) en la respuesta inmune celular en becerros clínicamente enfermos, se formaron tres grupos de 10 animales cada uno: el grupo I (testigo) fué tratado con antibióticos, el grupo II tratado con FT más antibióticos y el grupo III con la aplicación de 3 dosis de FT una cada tercer día. Se tomaron muestras sanguíneas a todos los animales, a los 0, 3, 5, y 14 días posttratamiento con el fin de realizar pruebas de Biometría Hemática y Recetas "E" (para evaluar niveles de linfocitos "T"); todos los animales se mantuvieron en observación durante 60 días (período de lactancia). Los resultados obtenidos fueron: El grupo I (testigo) tuvo un aumento de 3.37% en la cuenta de Recetas "E", el cual no fue significativo ($P > 0.05$); así mismo los días de recuperación del cuadro clínico respiratorio (neumonía) y digestivo (Síndrome Diarreico Neonatal), fué de 9 para el primero y de 5 para el segundo; existió un 20% de mortalidad. En el grupo II (FT+Antibiótico) se encontró un aumento en la respuesta inmune celular significativa ($P < 0.01$), dada por linfocitosis significativa ($P < 0.01$), en los días de recuperación fueron de 8--

días en cuadro clínico respiratorio N y 4 días en SDN, con una mortalidad de 20%. En el grupo III los resultados obtenidos de laboratorio fueron semejantes al grupo II, pero el aspecto clínico del grupo y la recuperación de los animales fueron de 5 días para ambos cuadros clínicos y no hubo mortalidad. Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que el FT confiere una protección a los animales con cuadro clínico respiratorio N y digestivo SDN, desconociéndose el mecanismo de acción del FT.

INTRODUCCION

Uno de los factores limitantes de la producción de leche en México es la deficiente, insuficiente y en ocasiones nula recría de becerros para satisfacer los reemplazos que se necesitan en los hatos, principalmente en los sistemas de producción intensiva(21, 22, 23). Por lo que se tiene que recurrir año con año a la importación de vaquillas de primer parto principalmente de los Estados Unidos y de Canadá, esto representa para el país una importante fuga de divisas(13, 22, 23).

Se considera que la mayor parte de las explotaciones comerciales en México, la cría de becerros de reemplazo ocupa un lugar secundario ya que generalmente a los ganaderos les es muy caro e inseguro al producir sus propios reemplazos, puesto que tienen una baja eficiencia, caracterizada primordialmente por una alta tasa de mortalidad y lento crecimiento; lo que contribuye al déficit nacional en producción lechera, por la pérdida de pie de cría(20, 21, 22, 23).

En explotaciones lecheras intensivas, el período más crítico en la vida de un becerro son los primeros dos meses donde la mortalidad sobrepasa frecuentemente el 10% en la mayoría de los casos por problemas digestivos y respiratorios. En términos del número de animales afectados y pérdidas por muerte, el Síndrome Diarreico Neonatal (SDN); es la afección más importante en los becerros jóvenes. Se estima que del 100% de producción anual, de un 8% al 25% mueren por causa de este síndrome. En lo

que se refiere a la Neumonía (N), es la segunda causa de mortalidad en becerros estimándose entre un 5% al 10% (8, 13, 26, 28).

Los mecanismos de defensa en el recién nacido no están completamente desarrollados. La falta de madurez y el estrés, permite que la cría sea altamente susceptible a una amplia gama de microorganismos que comúnmente habitan en su medio ambiente, por lo que la protección contra las infecciones, se obtiene principalmente por la inmunidad adquirida en forma pasiva mediante el calostro. En la inmunidad ciertas células son capaces de reconocer antígenos y luego responder a determinantes antigénicos específicos; la respuesta de estas células sensibles a los antígenos debe conducir a la producción de anticuerpos y de células que puedan participar en las respuestas inmunes celulares. La inmunidad de modalidad humoral es conferida por linfocitos "B", que al entrar en contacto con el antígeno específico, responden multiplicándose y diferenciándose; el resultado de esta respuesta es la aparición de dos poblaciones celulares distintas, una de las cuales es un conjunto de células de memoria de vida larga, mientras que la otra comprende células plasmáticas productoras de anticuerpos, que viven poco tiempo. En la inmunidad de modalidad celular, los linfocitos "T" también reaccionan a los antígenos por diferenciación y división, en consecuencia aparecen dos poblaciones, una de células de memoria y otra de células efectoras que liberan diversos factores, entre los cuales destacan las linfoquinas. Algunas de éstas sustancias--

como la linfoxina, citolinfoxina, Factor de Transferencia (FT), etc. son inmunológicamente específicas(1, 2, 24, 25, 28).

Muchos adyuvantes, estimulantes inmunitarios y medicamentos con efectos específicos o inespecíficos se encuentran en la actualidad bajo investigación médica intensa(10, 18, 37).

Con base en lo anterior, se han buscado alternativas para dar protección a los animales durante la lactancia como es la complementación del calostro por medio de la administración de inmunoglobulinas. Otra de estas alternativas es la aplicación del FT, en los momentos posteriores a su nacimiento(18, 37, 41).

El FT fue descubierto por Lawrence en 1954, dentro de sus investigaciones encontró que los extractos leucocitarios, son capaces de transferir inmunidad celular de un donador, produciendo en el receptor, no solo hipersensibilidad cutánea retardada, sino también la estimulación linfocítica y la producción de mediadores de la inmunidad celular (7, 17, 18). El FT es liberado por desintegración de células o por estimulación (de linfocitos) con un antígeno específico.(10, 18).

Una unidad de FT se define como el dializado de quinientos millones de leucocitos (10). Dentro de las características del FT encontramos las siguientes : es soluble, dializable y liofilizable (-20° C a -70° C), no es globulina es orcinol positivo, retiene su actividad por lo menos 8 horas a temperaturas entre 25-37°C, en pruebas de cromatografía revela la presencia de las bases adenina, guanina y uracilo, además tiene la capacidad para transferir hipersensibilidad de tipo retardada

con material de bajo peso molecular (2, 7, 8, 10, 17, 25, 36).

En estudios recientes se encontraron tres estructuras en el FT que son péptidos de oligorribonucleótidos y que se denominan FT precursor, FT secretorio, y FT de membrana. No es una inmunoglobulina, no es inmunogénico, es inmunológicamente específico, transforma linfocitos normales (no sensibles) *in vitro* e *in vivo* para que respondan al antígeno (2, 8, 10, 17, 25, 36).

Aunque se desconoce el mecanismo de acción del FT se han presentado las hipótesis siguientes: A).- El FT forma parte del receptor del linfocito "T" no sensible, para que pueda responder al antígeno que estimuló su producción. B).- El FT es una molécula de información que "desinhibe" las células específicas de antígeno y su proliferación clonal. C).- El FT incrementa la actividad quimiotáctica de los granulocitos y débilmente la de los monocitos, además de actuar como adyuvante. D).- El FT depende del estado inmunitario del receptor más que de cualquier efecto de "instrucción" causado por el FT. E).- El FT actúa como mitógeno, acelerando la producción y diferenciación de las células del sistema inmune, regulando con ello las respuestas de las mismas (10, 17, 24, 25, 36).

En la actualidad se ha empleado en humanos en varias enfermedades tales como: autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de hiperinmuno globulinemia, esclerosis múltiple), inmunodeficiencias (síndrome de Wiskot Aldrich, ataxia teleangiectasia, inmunodeficiencias de células "T"), neurológicas (enfermedad de Alzheimer, autismo y retinitis pigmentosa),-----

bacterianas (lepra, tuberculosis pulmonar y miliar), virales (sarampión, herpes zoster, hepatitis crónica, herpes simple recidivante), micóticas (histoplasmosis, candidiasis mucocutánea crónica, coccidiosis), parasitarias (leishmaniasis tegumentaria diseminada) (7, 8, 9, 17, 25, 32, 36, 38, 39, 40.).

En medicina veterinaria el FT se ha usado a nivel nacional en enfermedades como: infecciones del aparato digestivo y respiratorio en bovinos; enfermedad de Newcastle en aves; Aujeszky y Rinitis atrófica. Cólera porcina y Colibacilosis en cerdos, obteniéndose en estos animales resultados satisfactorios (3, 5, 14, 27, 29, 30, 37.). A nivel internacional, el FT, se ha usado en fiebre epizootica bovina, coccidiosis en bovinos; también en enfermedad de Marek y para evaluar inmunidad en aves; así como en diarrea de lechones y parasitosis en ovinos, así mismo, en cobayos, conejos y ratón, contra la coccidiosis (12, 14, 15, 18, 19, 21, 26).

HIPOTESIS

La administración del Factor de Transferencia aumenta la respuesta inmune, confiriendo una mejoría en problemas respiratorios y diarreicos en becerros lactantes.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la utilización del Factor de Transferencia como inmunopotenciador celular y la mejoría del cuadro clínico respiratorio y diarreicos en becerros lactantes.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo de investigación se realizó en el Centro de Mejoramiento Genético (CENEGEN) Licuena. Localizado en el municipio de Tepetzotlán Edo. de Mex., con una altitud de 1450 m.s.n.m., el clima de esta región es húmeda C, subhúmeda, con temperatura B' en verano de 25°C y 14°C (11).

Se utilizaron 30 novenas hembras y machos de raza europea (Holstein Friesian, FI y Pardo Suizo) que presentaban un cuadro clínico respiratorio neumonía (N) y digestivo Síndrome Diarreico Neonatal (SDN) durante la etapa de lactancia (1-60 días de edad), se consideró animal enfermo con base a la historia clínica y signos, el trabajo se realizó durante el periodo de Julio a Septiembre de 1990.

Se formaron tres grupos de animales al azar, aplicando los tratamientos siguientes:

GRUPO	TRATAMIENTO
I.- Testigo	Antibióticos
II.- Factor de Transferencia + antibióticos	1 UPT como dosis única y trata- miento antibacte- riano.
III.- Factor de Transferencia.	1 UPT aplicada cada tercer día, 3 aplicaciones.

Detalle de los antibióticos empleados en el grupo I y II---

están: la neomicina, gentamicina, penicilina, cicloranfenicol, estreptomina; los cuales fueron aplicados en base a la dosis terapéutica de cada antibiótico. La aplicación del FT fué por vía subcutánea en la región costal. A todos los animales se les tomó muestra de sangre por punción en la vena yugular con agujas y tubos (Vacutainer)*, utilizando anticoagulante, ácido etileno diamino tetracético, sal dipotásica, EDTA K2. A cada animal, se le hizo un primer muestreo aplicando posteriormente el tratamiento según el grupo, con muestreos subsiguientes con base al calendario siguiente 0, 3, 5 y 14 días.

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de Análisis Clínicos donde se realizaron biometrías hemáticas y en el laboratorio de Inmunología y Virología donde se realizó la prueba de Rosetas "E" para cada animal. Ambos laboratorios se encuentran ubicados en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

OBTENCION DEL FACTOR DE TRANSMISIBILIDAD.- Para la investigación se utilizaron 6 vacas que reunían las siguientes características: animales clínicamente sanos, vacas de la propia recria del Centro de Mejoramiento Genético (CEMAGEN), de entre 3 y 4 partos, y que en su vida productiva fueron inmunizadas contra las enfermedades siguientes: Rinotraqueítis viral bovina, parainfluenza 3, brucelosis, leptospirosis, pasteurulosis, carbón sintomático y---

* Vacutainer, Becton and Dickinson de México, S.A.

edema maligno. En este experimento se obtuvo Factor de Transferencia de animales que no habían sido hiperinmunizados contra algún antígeno específico ya que no se conocía que tipo de microorganismo en particular afectaba la lactancia en el Centro de Mejoramiento Genético (CEMEGEN). Sin embargo se pensó que dado que los donadores habían vivido en el mismo ambiente que los receptores, transferían inmunidad adoptiva contra la microflora predominante. Se utilizó la técnica de Estrada (7).

1.- Se obtienen 500 ml de sangre de bovinos con las características antes señaladas.

2.- Se centrifuga la sangre a 3500 rpm durante 15 minutos para obtener los leucocitos y separar los eritrocitos.

3.- El paquete de leucocitos, se resuspende en 10 ml de solución salina básica (PBS), volviendo a centrifugar a 3500 rpm por 15 minutos, así durante 3 veces.

4.- El sedimento así obtenido se somete a congelación y descongelación, de -70°C durante 10 ocasiones para producir la lisis de los leucocitos.

5.- El material obtenido, se pasa por Cromatografía en columna en Sephadex G-25.+

6.- El líquido resultante, contiene el FT, dato se coloca en frascos estériles y en refrigeración a 4°C hasta su uso.

FRUENA DE ROSETAS "E". Según técnica de Bautista (23).

A).- PREPARACION DE ERITROCITOS PARA IDENTIFICACION DE LINFOCITOS "T".

+ Sephadex G 25. Pharmacia Fine Chemicals AB. Uppsala Suecia.

1.- Se extrae sangre de ovino conservándola en Alseaver 5. y en refrigeración a 4 C, esto, si no se utiliza en el momento.

2.- Agregar aproximadamente a una tercera del volumen que se tenga de sangre con solución salina de fosfatos (PBS) para proceder a centrifugar a 300 rpm, durante 10 minutos.

3.- Tirar el sobrenadante y lavar en la misma forma 3 veces.

4.- Tomar 0.5 ml del paquete celular y agregar 9.5 ml de PBS, de esta cantidad (10ml) se toman 2 ml y se llevan a 10 ml con PBS; estos últimos corresponden a los eritrocitos lavados que servirán para la identificación de linfocitos "T".

B).- PURIFICACION DE LEUCOCITOS POR GRADIENTE DE CENTRIFUGACION.*

1.- Extraer 5-10 ml de sangre, de nuestros animales en estudio, con anticoagulante (EDTA 32).

2.- Diluir sangre, con solución salina de fosfatos (PBS) vol/vol.

3.- Centrifugar a 1500 rpm por 10 minutos.

4.- Separar los leucocitos, valiendose de una pipeta de Pasteur, resuspendiendo en 2.5 ml de PBS.

5.- Lavar tres veces los leucocitos, con PBS centrifugando a 2500 rpm durante 10 minutos cada vez.

C).- FORMACION DE ROSETAS "E" PARA LINFOCITOS "T". según la técnica descrita por Bautista (21).

* Según la técnica descrita por Bautista(21).

1.- Colocar 0.35 ml de la muestra de leucocitos; en un tubo de ensayo y agregar 0.35 ml de eritrocitos de carnero, preparados previamente para la técnica de rosetas "K".

2.- Poner las células en refrigeración 4 C durante una hora para su incubación.

3.- Secar las células del refrigerador agitando un poco para homogenizar el contenido; de esta muestra se toma 0.1 ml y se agregan 0.9 ml de solución salina de fosfatos (PBS).

4.- Con una Pipeta Pasteur, tomar una alícuota y colocar en el hemocitómetro, observarla al microscopio.

5.- Contar 200 células y dar como positivo, aquellos que contengan tres eritrocitos o más, adheridos a la membrana de los linfocitos (23).

El resultado se informa en porcentaje de rosetas (23).

BIOQUÍMICA HEMÁTICA.

Se realizó el estudio de los siguientes parámetros:

- Cuenta de glóbulos blancos.
- Determinación de hematocrito y proteínas plasmáticas.
- Cuenta diferencial de frotis para linfocitos, monocitos y neutrófilos.

Mediante la técnica descrita por Schalm (23) se realizaron estas pruebas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados (GLM) del paquete estadístico Statistical Analysis

Sistat (SAS) versión 6.03 para computadoras IBM-PC; para analizar el efecto del PT sobre el número de leucocitos, linfocitos "T" (prueba de rosetas "E"), monocitos, neutrofilos y para la comparación de medias se empleó la Diferencia Escuadrada Significativa de Tukey (DST) del mismo paquete(34).

RESULTADOS

En el grupo I que fue el testigo, con la aplicación de antibióticos, los valores hemáticos se mantuvieron en los límites normales en todos los días (cuadro # 2 y 3). Para la prueba de rosetas "E" se presentó un aumento del (3.87%) en el día 5 del experimento, que no fue significativo [$P>0.05$]; disminuyó en el día 14 (3.01%) (cuadro # 4).

Clinicamente se presentó una mortalidad del 20% debida a neumonía*, en los días de recuperación el grupo tuvo 9 días en problemas respiratorios neumonía (N) y 3 días en Síndrome Bacterico Neonatal (SNB).

En el grupo II, al cual se le aplicó el Factor de Transfancia (FT) más antibióticos se encontró una leucocitosis a partir del día 5, manteniéndose hasta el día 14 (cuadro #2), siendo significativa ($P<0.01$) en este último día (cuadro # 1); en la Diferencia Honesta Significativa de Tukey (DHST), en el día 14 este grupo fue más significativo que el grupo I ($P<0.05$) (cuadro #2); a su vez se encontró una linfocitosis a partir del día 5 manteniéndose hasta el día 14 (cuadro # 2) existiendo así una significancia estadística de ($P<0.1$) y ($P<0.01$) respectivamente (cuadro #1); en la DHST, en el día 14 el grupo fue más significativo ($P<0.05$) que el grupo I (cuadro #2). Así mismo, se presentó neutrofilia no significativa [$P>0.1$] y [$P>0.01$] en los días 5 y 14 respectivamente (cuadro #1 y 3). Por-

* Diagnóstico hecho en base a la necropsia.

otra parte hubo monocitosis en el día 5 y 14 (cuadro #2) siendo significativa ($P<0.1$) este último día (cuadro #1); no encontrándose diferencia entre grupos en la DHST. Para hematocrito y proteínas plasmáticas no se encontraron cambios (cuadro #3). En la prueba de Rosetas "R", se encontró un aumento a partir del día 3 (42%), en el día 5 (102%) y en el día 14 (181%) (cuadro #4); existiendo un efecto significativo ($P<0.1$); ($P<0.05$) y ($P<0.01$), respectivamente (cuadro #3). En la DHST en el día 5 y 14 fué más significativo que el grupo I ($P<0.05$) (cuadro #4).

Clinicamente hubo 20% de mortalidad debido a neumonía*, en los días de recuperación se observó que en problemas respiratorios N, el grupo tuvo 3 días y en el SW 5.

En el grupo III se encontró leucocitosis a partir del día 3 manteniéndose hasta el día 14 (cuadro #2) siendo significativo ($P<0.01$) este último día (cuadro #1), en la DHST fué más significativo ($P<0.05$) este grupo que que el grupo I (cuadro #2). Así mismo hubo una linfocitosis a partir del día 5 hasta el día 14 (cuadro #2) teniendo significancias de ($P<0.1$) y ($P<0.01$) respectivamente (cuadro #1), en la DHST fué más significativo ($P<0.05$) que el grupo I (cuadro #2). Por otra parte hubo neutrofilia en los días 5 y 14 no siendo significativa ($P>0.1$) y ($P>0.01$) (cuadro #1 y 2). Se encontró también monocitosis los días 5 y 14 habiendo significancia ($P<0.05$) en este último día---

* Diagnóstico hecho en base a la necropsia.

(cuadro #1 y 2), no se encontraron diferencias entre grupo en la DHT (cuadro #3). Para hematocrito y proteínas plasmáticas no se encontraron cambios (cuadro #3). En la prueba de rozetas "E" de DHT en el día 5 fué más significativo ($P < 0.05$) que el grupo I, igualmente en el día 14 (cuadro #2).

Clinicamente este grupo no tuvo mortalidad ; en cuanto a los días de recuperación hubo 3 en problemas respiratorios H y 5 en SH.

DISCUSION.

Estudios hechos durante la etapa neonatal de los bovinos, indican que los becerros generalmente no desarrollan una inmunorespuesta hasta despues de los 10-14 dias de edad (1). Durante este mismo periodo , tambien exhiben neutrofilia y linfopenia, estas observaciones pueden ser explicadas por los altos niveles de cortisol al momento de nacer y que se conservan en las dos primeras semanas de vida, lo que contribuye al alto indice de mortalidad de becerros por infecciones varias, durante estas 2 primeras semanas. Esto fortalece la recomendación de asegurarse que los recién nacidos mamen suficiente calostro tan pronto como sea posible despues de nacer. Con base a los anteriores argumentos en el presente trabajo se trato de reforzar esta inmunidad humoral con la celular, transfiriendose por el Factor de Transferencia (FT) (1).

En el grupo I, (testigo) el cual consistio en la aplicacion de antibióticos: los valores hematícos encontrados no varian con los reportados por López (18) y Vega (37). A su vez se encontro un incremento (3.87%) de rosetas "E", el cual no fue significativo($P > 0.05$) en el dia 5, valor que fue muy inferior a lo reportado por López (18) y Vega (37).

La escasa respuesta inmunitaria a la infeccion por microorganismos, en este grupo se debe principalmente a la inmadurez del sistema inmune en las primeras semanas de vida (1, 35).

En cuanto al aspecto clínico este grupo tuvo una mortalidad del 20% debido a neumonía (N)* siendo este porcentaje alto para la etapa de lactancia (13, 20). Por lo que respecta a los días de recuperación de N tuvieron 9 días en promedio, esto probablemente debido a que este grupo no recibió una buena inmunidad humoral proveniente del calostro. Con lo que respecta al Síndrome Diarreico Neonatal (SDN) tuvo 3 días en promedio de recuperación, considerándose como valor normal (20).

En el grupo II que se trató, con PT más antibióticos, se presentó leucocitosis marcadas en los días 5 y 14, siendo significativo ($P < 0.01$) este último día. En la Diferencia Honesta Significativa de Tukey (DHST) fue más significativo que el grupo I, confirmandose lo reportado por López (18) y Vega (37). Esta leucocitosis se dio por linfocitosis significativa los días 3 ($P < 0.1$) y 14 ($P < 0.01$); y monocitosis significativa ($P < 0.01$) en el día 3. En la DHST para linfocitos, el grupo II fue más significativo ($P < 0.05$) con respecto al grupo I, lo que confirma, con la literatura, de que estimula la respuesta inmune celular dada por linfocitos *T*(7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 25, 27, 31, 32, 36, 37, 38, 39, 40).

La monocitosis fue debida posiblemente a fases tardías de recuperación en una enfermedad aguda N y SDN (4). El aumento de los linfocitos, coincide con los días de mayor incremento de rosetas *E* en los días 5 y 14 (102% y 181% respectivamente)-----

* Diagnostico hecho en base a la necropsia.

encontrándose significancia en estos dos días de ($P<0.05$) y ($P<0.01$) respectivamente. En la DMST se encontró que este grupo fue más significativo ($P<0.05$) en los días 5 y 14 que el grupo I, lo anterior reafirma lo encontrado por López (18) y Vega (17); además se presentó neutrofilia no significativa ($P>0.1$) y ($P>0.01$), esto posiblemente por la característica del bovino neonato mencionada al principio de la discusión; de tener en sus 2 primeras semanas de vida una neutrofilia (1).

Con lo que respecta al aspecto clínico este grupo tuvo una mortalidad de un 20% por E*, el grupo tuvo 8 días de recuperación en promedio en problemas respiratorios N. También se observó que en cuanto al SDN hubo recuperación en 4 días en promedio.

En el grupo III, en los que se aplicó el (FT) 3 veces, una dosis cada tercer día se encontró leucocitosis desde el tercer día hasta el 14, presentándose significancia ($P<0.01$) en este último día. En la DMST este grupo fue más significativo ($P<0.05$) en el día 14 que el grupo I, confirmandose lo encontrado por López (18) y Vega (17). Esta leucocitosis se debió tanto a linfocitosis significativa los días 5 y 14 ($P<0.1$ y $P<0.01$ respectivamente) y monocitosis significativa ($P<0.1$) el día 14. El aumento de linfocitos coincide con el mayor incremento de rosetas "E" en los días 1 (87%) y 14 (100.00%) encontrándose significancia ($P<0.1$) y ($P<0.01$) en los mismos días; en la DMST se encontró que en los días 5 y 14 este grupo tuvo diferencia significativa ($P<0.05$) con respecto al grupo I; estos resultados

* Diagnóstico hecho con base a la necropsia.

son parecidos a los reportados por otros autores. Se encontró neutrofilia no significativa ($P>0.1$) y ($P>0.01$) en los días 5 y 14 respectivamente, reafirmando lo que mencionan López (18) y Vega (37).

No se observó mortalidad en este grupo, lo que confirma lo presentado por otros autores; en donde el FT induce una inmunidad eficaz y duradera (7, 10, 14, 17, 18, 19, 32, 37, 39).

Con lo que respecta a los días de recuperación, en problemas respiratorios (neumonía), fué el grupo que mejor se comportó con 5 días de recuperación en promedio, contra 3 días en el grupo I y 8 días en el grupo II; por otro lado en lo que se refiere a problemas digestivos (Síndrome Diarreico Neonatal), el grupo III tuvo 5 días de recuperación en promedio, igual que el grupo I y mayor un día que el grupo II.

Cabe mencionar que este grupo III, recibió 3 dosis de Factor de Transferencia (FT) una cada tercer día y este FT, se obtuvo de vacas con edad promedio entre el 3 y 6 parto (4 años) lo que significa, que el sistema inmune de estos animales probablemente tenían, una información más amplia, hacia los diferentes microorganismos presentes en su habitat, de donde podemos deducir que el FT obtenido de ellos, si bien no provenía de animales hiperinmunizados, sí contenía amplia información en cuanto a su acción microbiológicas.

El grupo III respondió más eficientemente que los otros dos grupos, debido posiblemente a que 3 dosis de FT estimulan un mayor número de clones del Sistema Inmune que una sola dosis y

que también lo ayudan a madurar para tener una mejor y mayor respuesta. Hay que recordar que los animales jóvenes no han madurado en su Sistema Inmune, tal vez el FT acelere esto y que una estudios cronológico del perfil inmunológico de los recién nacidos que reciben FT, ayudaría a clarificar esta hipótesis.

Con estos resultados una vez más se observa la necesidad de realizar más trabajos que permitan reforzar la inmunidad celular del recién nacido y por lo tanto evitar las grandes pérdidas económicas en la cría de bovinos productoras de leche , puesto que en este estudio en particular se observaron resultados satisfactorios.

LITERATURA CITADA

- 1.- Alkemade, J.S., Fiallos, R.: Inmunología del ternero recién nacido. I Congreso de Ciencias Veterinarias. Maracaibo, Venezuela. 1969
- 2.- Arala, M.P. and Fundenberg, H.H.: Specificity of transfer factor. Nature, 263:155-156 (1976).
- 3.- Arcillano, L.J.: Efecto de la utilización del factor de transferencia como inunopotenciador celular para el control y prevención de la rinitis atrófica. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1981.
- 4.- Benjasin, M.M: Manual de Patología Clínica Veterinaria. 3a ed. Litusa, México, D.F., 1984.
- 5.- Chávez, G.L.: Efecto de la utilización del factor de transferencia como inductor de la inmunidad celular en la prevención del cólera porcino. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 1988.
- 6.- Contreras, M.P.: Situación actual de la crianza artificial de becerros de reemplazo durante la etapa de lactancia en el Valle de México. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1986.
- 7.- Estrada, P.S., Velasco., Hébora, F., Díaz, M.L., y Padriana, J.: Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico. Sal. Pùb. Méx., 25:378-388 (1983).

8.- Fernández, R.T.: Evaluación al efecto del factor de transferencia mediante pruebas "in vitro". Tesis de Licenciatura. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. México, D.F., 1985.

9.- Ferrer, A.Y., Valles, A., Velasco, C.O., Quiroz, G.A., Herrera, G.R., Santiago, A.I., González, C.R y Estrada, P.S.: Manejo con factor de transferencia de los pacientes con padecimientos hematológicos malignos complicados con varicela. Exposiciones del II Congreso Nacional de Inmunología. México, D.F., 1972. Sociedad Mexicana de Inmunología.

10.- Funderberg, M.H.: Transfer factor: Past, present and future. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29:475-516 (1989).

11.- García, E: Modificaciones al sistema de clasificación climática de Kopen. Instituto de Geografía. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 1972.

12.- Giambone, J.J., Kleins, F.H. and Tu, M.: Adoptive transfer of de delayed watic reactivity in chickens with a dializable leucocyte extract containg transfer factor. Foull. Sci., 62:761-771 (1941).

13.- Jardón, S.F.: Evaluación de la crianza de reemplazos Holstein Friesian en algunas explotaciones del altiplano central de México. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1980.

14.- Kleins, F.H. and Funderberg, M.H.: Bovine transfer factor effect on bovine and rabbit coccidiosis. Clin. Immunol. Immunopathol., 7:340-352 (1977).

- 15.- Klasius, P.H., Qualls, D.F., Elston, A.L. and Funderberg, H.H.: Effects of bovine transfer factor (TFB) in mouse coccidiosis (*Eimeria ferrisi*). Clin. Immunol. Immunopathol., 64:219-221 (1978).
- 16.- Kameda, Y.: Immunological influences on suckling-piglet diarrhoea upon administration of swine peripheral blood extract transfer factor. Jan. J. Vet. Res. 29: 1-2 (1961).
- 17.- Lawrence, H.S.: The transfer factor in humans of delayed skin sensitivity to the streptococcal M substance and tuberculin with disrupted leucocytes. J. Clin. Invest., 64:219-230 (1954).
- 18.- López, A.J.: El factor de transferencia como biológico en la inmunoterapia en becerros que presentan un cuadro clínico respiratorio. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
- 19.- Mackenzie, G., Hunter, A.R., Ross, J.G.: The effect of *Haemonchus contortus* in immunocompet 7 month old lambs. Vet. Res. Com., 8:281-292 (1984).
- 20.- Martínez, A.A.: Manual de crianza de becerros lecheras. 1a ed. Agrotécnica. México., D.F., 1987.
- 21.- Medina, C.M.: Aspectos clínicos-nutricionales y de manejo durante el proceso de recría. Programa de actualización técnica. Liconsa. México, D.F., 1987.
- 22.- Memorias del curso de crianza de becerros 21-23 Nov. 1979. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México., México, D.F., 1981.
-
-

- 23.- Morilla, A. y Bautista, G.C.: Manual de inmunología. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos. México, D.F., 1978.
- 24.- Gisen, E.G. y Krakova, S.: Inmunología e inmunopatología de animales domésticos. 1a ed. El manual moderno. México, D.F., 1983.
- 25.- Padierna, J., Valasco, C.O. y Estrada, P.S.: Obtención de factor de transferencia específico para el tratamiento de pacientes con oocidiosis. Libro del Primer Congreso Nacional de Inmunología, Oaxtepec, México, 101, 1976. Sociedad Mexicana de Inmunología.
- 26.- Programa de actualización técnica. Liconga, Parasitos y enfermedades de las becerras., 1987.
- 27.- Ramírez, V. G. E.: Evaluación del factor de transferencia en la vacunación contra la enfermedad de Newcastle en pollos de engorda. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México., México, D.F., 1989.
- 28.- Hess, G.G.: ¡Cuidado con las diarreas!. Programa de actualización técnica. Liconga, 1987.
- 29.- Rodríguez, L.A.: El factor de transferencia en la enfermedad de Arjesky. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México., México, D.F., 1987.
- 30.- Rojas, B.S.: Uso del suero hiperinmune y del factor de transferencia para la prevención y el tratamiento de la-----

- colibacilosis neonatal en lechones. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México., México, D.F., 1987.
- 11.- Ross, J.G. and Halliday, W.G.: Investigation of immunity to gastrointestinal nematode infections in sheep by leucocytes lysates. Vet. Rec. 101:204-241 (1979).
- 12.- Rubinstein, A., Melamed, J. and Rodeson, D.: Transfer factor treatment in a patient with progressive tuberculosis. Clin. Immunol. Immunopathol. 8:19-30 (1977)
- 13.- Schalm, D.W.: Veterinary Hematology. 3ed. Ed. Lea and Febiger. Philadelphia, E.U., 1975. _
- 14.- Steel y Torrie.: Biostatística: Principios y procedimientos. 1 ed. Ed. McGraw-Hill. México, D.F., 1980.
- 15.- Tizard, I.: Inmunología Veterinaria. 3a ed. Ed Interamericana. México, D.F., 1984.
- 16.- Vanderbark, A.A., Burger, D.R. and Veto, R.H.: Human transfer factor activity in the guinea pig: absence of antigen específico. Clin. Immunol. Immunopathol., 8:7-16 (1977).
- 17.- Vega, G.M.: Efecto del factor de transferencia sobre la respuesta inmune celular en becerros lactantes. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 1989.
- 18.- Velasco, C.O., Ruiz, H.R., Berrón, R., Santana, R., Tenayo, L., Castro, M.E., Paderna, J. y Estrada, P.S.: Tratamiento con factor de transferencia específico de leishmaniasis tegumentaria diseminada. Libro del Primer Congreso Nacional de Inmunología.---

Oaxtepec, México, 1978. Sociedad Mexicana de Inmunología.

39.- Vira, D., et al : Orally administered of specific transfer factor for the treatment of herpes infections. Lancet. Res., 4:(3) 237-241 (1985).

40.- Espata, J.D., Saul, A., Roque, J., Padierna, J., Rojas, E.O., Jiménez, L., Estrada, P.S.: Immunotherapy of two leprosy patients with specific transfer factor. National Congress of Immunology. Abstracts IV Oaxtepec, México., 43, 1981. Sociedad Mexicana de Inmunología.

41.- Zacaña, F.A.: Administración de inmunoglobulinas como complemento al calostro para producir mayor protección inmunológica en bovinos recién nacidos. Tesis de Licenciatura. Esc. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México., D.F., 1978.

CUADRO #1.- Cuadrados medios del efecto del Factor de Transferencia sobre leucocitos, linfocitos, monocitos y neutrofilos.

F.V	gl	CUADRADOS MEDIOS			
		DIAS DE MUESTREO			
		0	30	50	140
FT (LEU)	2	5534560	3720764	119973831	144936884**
ERROR	22	6302042	32999810	66116815	11938219
FT (LIN)	2	11498309	48565	447788284	81787446**
ERROR	18	5162817	8073614	16092133	797544
FT (MONO)	2	18582	48333	836958	7222874
ERROR	18	349122	1115538	313338	285741
FT (NEU)	1	96123	2879240	720390	9408720
ERROR	4	6395212	1967305	4240758	4352350

† P<0.1 LEU- Leucocitos
 ‡ P<0.05 LIN- Linfocitos
 ** P<0.01 MONO- Monocitos
 NEU- Neutrofilos

CUADRO #2.- Cambios leucocitarios en becerros clínicamente enfermos aplicando antibióticos (I), FT+Ab (II) y FT3 (III) y comparación de medias con la DNST.

	DIAS DE MUESTREO			
	0	30	50	140
LEU (I)	11844	11458	11322	9281 a
LEU (II)	12505	12919	17815	17294 b
LEU (III)	10750	13844	18240	15972 b
LIN (I)	5868.75	6427.22	5875.66	5238 t
LIN (II)	6126.67	7768.7	10545.3	10324 p
LIN (III)	5898.67	7844.4	10341.22	10341 p
MONO (I)	910	924	1051.86	769
MONO (II)	946.89	585.5	1347.9	1666.56
MONO (III)	863.44	956	1183.67	1457.55
NEU (I)	4026.43	4077.22	4083.57	3182.62
NEU (II)	3037.8	3854.5	6443	6329
NEU (III)	3701	3579	4999.33	5525.67

LEU- Leucocitos

LIN- Linfocitos

MONO- Monocitos

NEU- Neutrofilos

LITERALES DISTINTAS INDICAN
DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
(P<0.05) PARA LA DNST.

DNST- Diferencia Mínima Significativa Tukey.

CUADRO #3.- Cuadrados medios del efecto del Factor
Transferencia sobre linfocitos "T".

FV	gr	CUADRADOS MEDIOS			
		DIAS DE MUESTREO			
		0	30	50	140
FT ("T")	2	29.42	191.18s	184.43*	557**
ERROR	22	12.1s	61.04	41.02	37.83

s p<0.1

*P<0.05

**P<0.01

CUADRO #4. Cuenta de rosetas y su porcentaje(PCT) en becerros clínicamente enfermos y comparación de medias con la DNST.

GRUPO	DÍAS DE MUESTREO			
	0	30	50	140
I	12.4	11.5	12.80 f	12.54 f
PCT	100	-7.25	3.87	2.01
GRUPO				
II	10	14.2	20.7 j	28.1 j
PCT	100	42	102	181
GRUPO				
III	11.4	21.44	19.7 j	23.2 j
PCT	100	87.7	72.8	103.68

LITERALES DISTINTAS INDICAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (P<0.05) PARA LA DNST.

DNST= Diferencia Honesta Significativa Tukey.

CUADRO #5.- Valores de hematócrito y proteínas plasmáticas en becerros clínicamente enfermos aplicando antibióticos (I), PT-Ab(II) y PT3(III).

	DIAS DE MUESTREO			
	0	30	50	140
GRUPO I				
HT	38.3	38.1	38.72	35.2
PP	6.02	6.22	5.94	6.45
GRUPO II				
HT	36.5	35.5	34.6	33.5
PP	6.36	6.55	6.93	6.93
GRUPO III				
HT	34.6	33.2	32.7	33.4
PP	6.21	6.22	6.33	6.02

CUADRO #6.- Días de recuperación en becerros clínicamente enfermos aplicando antibióticos (I), FT+Ab(II) y FT3 (III) y comparación de medias por la DHST

GRUPO	PROBLEMAS RESPIRATORIOS(N)	SDM
I	9	5
II	8	4
III	5	5

N= Neumonía

SDM= Síndrome Diarreico Neonatal

DHST= Diferencia Honesta Significativa Tukey.