

73  
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA  
Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE UNA BACTERINA Y DEL FACTOR  
DE TRANSFERENCIA CONTRA EL CATARRO  
INFECCIOSO DE LOS CONEJOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A  
JOSE LUIS DIAZ GARZON CHAVELAS

ASESORES:

M. V. Z. FERNANDO OLGUIN ROMERO

M. V. Z. ANGEL RETANA REYES



MEXICO, D. F.

FALLA EN ORIGEN

1991



## **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**

	<b>Página</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>LITERATURA CITADA.....</b>	<b>67</b>

## RESUMEN

DIAZ GARZON CHAVELAS, JOSE LUIS. Evaluación de una bacterina y del factor de transferencia contra el catarro infeccioso de los conejos (bajo el asesoramiento de los M.V.Z. Fernando Olguin Romero y Angel Retana Reyes).

Este trabajo se realizó con el objeto de determinar si el Factor de Transferencia (FT), aplicado solo o simultáneamente con una bacterina, ambos contra Pasteurella multocida, confería una mayor protección contra el catarro infeccioso que la aplicación única de bacterina, tanto en conejas gestantes como en sus gazapos hasta el destete. Con este fin se utilizaron 20 conejas gestantes de la raza Nueva Zelanda Blanco de diferente edad, procedentes de la Granja Experimental Avícola y Bioterio, de la F.M.V.Z., U.N.A.M., divididas en 4 lotes de 5 conejas cada uno, para aplicarles el tratamiento correspondiente a los 19 días de gestación. El lote A recibió FT, el lote B se bacterinizó; al lote C se le aplicó FT + bacterina; y el lote D sirvió como control, es decir, no se le aplicó tratamiento. Antes del tratamiento y al momento del parto se sangraron las conejas para realizar la prueba del Factor de Inhibición de la Migración de Macrófagos (FIM) para evaluar la inmunidad celular. Al nacimiento de los gazapos, se agruparon a su vez en 4 lotes de acuerdo a la procedencia de sus madres, y se evaluó al azar un gazapo por coneja a los 10, 20 y 30 días de

lactancia también con la prueba de FIM, y todos se pesaron semanalmente para determinar diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los lotes por medio de la prueba de t. Asimismo, tanto en las madres como en las crías, se realizó valoración clínica y mortalidad existente durante el experimento. En vez de realizar desafío experimental en conejos, se practicó una prueba de protección en ratones, para lo cual se hicieron 3 grupos de 5 ratones cada uno. El grupo A recibió la bacterina; el B se trató con FT; y el C sirvió como control. Tres semanas después se desafiaron con una suspensión bacteriana de Pasteurella multocida, con un título de  $10^{2-4}$  D.L. 50 %/ml, y se observaron durante 2 semanas.

Los resultados de este trabajo indican que un extracto de leucocitos circulantes, al que se ha llamado factor de transferencia, que se obtuvo de conejas hiperinmunizadas contra Pasteurella multocida, confiere una mayor protección específica en conejas gestantes cuando se aplica simultáneamente con la bacterina contra catarro infeccioso, mientras que en los gazapos se observó que el lote procedente de madres bacterinizadas, fue el menos afectado por la enfermedad. Sin embargo, la prueba de protección en ratones demostró la superioridad y eficacia del grupo protegido con FT respecto a los grupos bacterinizado y control. Se hacen consideraciones sobre las posibles causas que explicarían los resultados.

## INTRODUCCION

El rápido incremento de la población mundial y el notable decremento en la disponibilidad de alimentos, plantea la urgente necesidad de mejorar y aumentar los niveles de producción y el de buscar nuevas alternativas de alimentación, para así satisfacer las crecientes necesidades de proteína. Los animales domésticos juegan un papel importante para ayudar a resolver y satisfacer las insuficiencias y necesidades proteicas, que la población mundial requiere. Sin embargo, nuestros recursos agrícolas en el futuro pudieran no permitir la explotación de formas populares de ganado y más eficientes transformadores de recursos naturales en carne, deberán ser considerados sobre todo si la escasez de granos prevalece en el futuro. (79)

La cunicultura es una actividad que ha logrado gran desarrollo en los países europeos; mientras que en México prácticamente se inicia como actividad de importancia. (31)

La carne de conejo ocupa un lugar de gran trascendencia en el aporte de proteínas de origen animal en la alimentación del hombre, además sus subproductos como la piel y el pelo proveen la materia prima para la sustentación de otras industrias como la peletera, textil y talabartera; también se ha estado utilizando el pelo combinado con

sustancias químicas para la elaboración de fieltros de sombrero. (31, 79)

Varios autores han tratado y discutido la importancia y capacidad del conejo doméstico, para producir carne. Su habilidad para utilizar alimentos fibrosos, su menor competencia con el humano por el consumo de granos, su alto valor nutritivo, su alta capacidad reproductiva-productiva y su elevada eficiencia para convertir la energía y proteína del alimento en carne comparado con otras especies animales, son algunas características que han motivado su expansión. Esto ha dado lugar a que en varios países subdesarrollados, en donde existen marcadas deficiencias en proteínas, se hayan desarrollado programas de producción de carne de conejo. La cunicultura intensiva en países desarrollados, constituye una actividad agropecuaria importante en donde se han alcanzado niveles altos de tecnificación y productividad. (31, 79)

En México, donde la alimentación es cada vez un factor de mayor importancia, debido al alto incremento de la población, la cunicultura tiene un buen porvenir, por ser una actividad que puede proporcionar tanto fuentes de trabajo, como nuevos ingresos al país y principalmente por el aporte de carne que daría a la alimentación del pueblo.

(31)

Es el conejo una especie zootécnica que presenta grandes ventajas para su explotación por los campesinos, ya que por su adaptabilidad y rusticidad requiere relativamente pocos cuidados, además de padecer pocas enfermedades y ser por excelencia un animal precoz y prolifero, que proporciona carne abundante y apetecible a muy bajo costo. (31)

La influencia de la patología del conejo sigue siendo una de las principales preocupaciones de los cunicultores. A veces se constata que en instalaciones correctas, llevadas por criadores competentes, muestran una fuerte mortalidad con pérdidas económicas muy considerables. (64)

Esta situación es el principal freno al desarrollo del conejo impidiendo la industrialización. Las enfermedades han evolucionado en los últimos años. Hay ciertas enfermedades que no han variado en el último decenio y que están controladas y otras que han aumentado su importancia constituyendo buena parte de las pérdidas de los conejos. (10, 64)

En un conejar las principales causas de mortalidad son afecciones digestivas, trastornos respiratorios, septicemias por piógenos, y enfermedades virales como el síndrome hemorrágico. (4, 11, 15, 16, 57, 62, 88, 98, 99, 102, 113, 114)



Las enfermedades del aparato respiratorio o problemas relacionados con éstas (abscesos, metritis, mastitis, otitis, conjuntivitis, etc.) son las más frecuentes en el conejo, y en ellas son de gran importancia las condiciones del medio ambiente. (36, 64, 77, 96)

El ambiente de un conejar debe respetar las siguientes características:

- La temperatura del aire respirado debe de ser alrededor de los 18°C.

-La calidad del aire respirado debe carecer de polvo, gas carbónico y amoníaco.

-La humedad del aire respirado debe situarse entre 55 y 85%.

- La circulación, la velocidad de desplazamiento del aire y las corrientes de aire al nivel de los animales deben ser óptimas. (64, 77, 96)

Al no respetar las normas preconizadas, se engendran enfermedades de índole respiratorio, que aunque tengan tratamiento, la medida más lógica es la de intentar mejorar las condiciones ambientales para prevenirlas. (64, 77, 96)

Otros factores que intervienen en el desarrollo de alteraciones respiratorias son aquellos que actúan a nivel del sistema nervioso o que provoquen situaciones tensionantes en el animal ya afectado. De esta forma, la

alteración primitivamente respiratoria puede afectar otros aparatos, tales como el digestivo. Las alteraciones de la respiración en el caso del conejo aparecen como un acúmulo nasal con o sin estornudos, la coriza o catarro; con una infección pulmonar, la neumonía, frecuentemente ocasionada por Pasteurella multocida (tipos A y D) que provoca el catarro infeccioso o pasterelosis. (64, 96)

Pasteurella multocida es un patógeno de muchos animales que incluyen a los bovinos, ovinos, búfalos, cerdos, perros, gatos, aves de corral, y conejos. Las enfermedades que provoca comprenden desde una infección leve del tracto respiratorio superior hasta una septicemia después de que los animales fueron expuestos por la vía mucosa. El curso de la enfermedad puede ser agudo, subagudo o crónico dependiendo de la forma clínica, tiene alta mortalidad y morbilidad, y son susceptibles los conejos de cualquier sexo, edad y raza. (2, 36)

Pasteurella multocida es una bacteria gram negativa, no forma esporas, pequeña, de tinción bipolar. (2, 112)

Este organismo (conocido anteriormente como Bacterium lepiseptica, Bacillus lepiseptica, Pasteurella lepiseptica, y P. septica) puede formar colonias lisas, rugosas o mucoides, cuando crece en medios artificiales. Un aislamiento puede sufrir disociación, ésto es, cambio de un

tipo a otro. El tipo mucoso se cree que es el más patógeno, y se obtiene generalmente de material clínico de casos recientes. (112)

Una prueba de hemoaglutinación fue desarrollada por Carter (12) para diferenciar varios tipos serológicos de Pasteurella multocida. Estableció cinco grupos antigénicos por este método y los nombró A, B, C, D y E. Los serotipos A y D fueron comúnmente aislados de conejos por Carter (13), mientras que Hagen (34) reportó los tipos B y C como los más comunes en sus conejos. (112)

Aunque Staphylococcus aureus y Bordetella bronchiseptica son frecuentemente obtenidas de los senos paranasales tanto de conejos sanos y aquellos con catarro, Webster (108, 109, 110, 111) y Smith (91) sostienen que Pasteurella multocida es el agente etiológico del catarro infeccioso. (61, 64, 81, 106, 112)

El catarro infeccioso o pastereiosis se conoce como una de las principales enfermedades de los conejos domésticos. Webster (107) reportó una influencia estacional con la mayor incidencia en otoño y primavera y la menor en verano. (112)

Ya que muchos conejos portan el agente etiológico asintómicamente en la cavidad nasal, se cree que alguna

forma de tensión que debilita al hospedador, permite a la bacteria multiplicarse, por lo tanto inicia episodios de enfermedad clínica manifiesta. Los agentes o condiciones tensionantes generalmente no son identificados; sin embargo, la tensión experimental, las inclemencias del tiempo, la gestación, enfermedades concurrentes o su combinación, pueden ser fuentes lógicas de tensión para sospechar. (34, 112)

Hagen (33) señala que Pasteurella multocida puede ser diseminada de la madre a las crías vía respiratoria poco después del nacimiento. La introducción y diseminación de Pasteurella multocida dentro de una colonia de conejos puede ocurrir cuando se introducen nuevos animales. La ausencia de signos clínicos en los conejos portadores es frecuente y permite la introducción de conejos infectados dentro de una colonia. Para evitar lo anterior, se han utilizado cultivos nasales y métodos serológicos. (24, 37, 65, 112)

Existen causas que favorecen el desarrollo del catarro infeccioso además de la infección per se. La característica sobresaliente del aparato respiratorio de los conejos se encuentra a nivel de los cornetes nasales, que a diferencia de otras especies, presentan una pobre vascularización e inervación lo cual disminuye el calentamiento del aire y de elementos figurados sanguíneos, haciendo a su mucosa muy sensible a la calidad del aire. (14)

Una baja de la ventilación del local puede causar descenso de la oxigenación, hecho que suele darse en las granjas con alta densidad de animales. (64)

El exceso de polvo, pelo y demás elementos pueden contribuir a un aumento de la densidad microbiana en el medio ambiente. (64)

Una velocidad alta del aire - más de 20 cm/seg - a nivel de los animales, por mala adecuación de la ventilación puede causar alteraciones. (64)

El desprendimiento de amoníaco por fermentación de la orina suele alterar la mucosa nasal ( a más de 5 ppm ). (64)

Una temperatura ambiente demasiado baja congestiona la mucosa y si es muy alta la deseca. (64)

Una humedad elevada puede ser el vehículo de transmisión de las bacterias, y si ésta es excesivamente baja causa sequedad de las mucosas. (64)

Desde el punto de vista clínico se pueden distinguir tres aspectos de esta patología respiratoria:

1. Primera afección de las vías respiratorias altas (coriza). La inflamación de la mucosa de los cornetes

nasales puede traducirse en una coriza banal accidental o la primera fase de una enfermedad más grave. Se aprecian estornudos y flujo nasal o lagrimeo. Esta fase es reversible. En la coriza purulenta se agravan los signos anteriormente descritos con una excreción espesa, purulenta y aglutinación de los pelos de las patas por las serosidades recogidas al frotar la nariz. (64)

## 2. Afección profunda del aparato respiratorio.

**Bronconeumonía:** la inflamación de los bronquios y del tejido pulmonar se manifiesta por la aparición de zonas de neumonía roja, hepatizada o bien por aparición de formas supuradas con presencia de abscesos a menudo voluminosos. (54, 64, 71)

Se observa una respiración ansiosa, un adelgazamiento lento y una perturbación de la reproducción y de la lactación. Desaparece el flujo nasal y el lagrimeo. Esta fase de la enfermedad cursa de forma silenciosa y es difícil de apreciar. (54, 64, 71)

**Pleuresia:** la inflamación de la pleura a menudo ofrece supuración y los signos son poco manifiestos. (64)

**Edema pulmonar:** es una complicación frecuente a la que se acompaña la paresia cecal. En estas formas extremas y especialmente cuando hay lesiones purulentas; los tratamientos resultan muy aleatorios. (64)

3. Patología asociada: se trata de una forma crónica o de resistencia a la enfermedad respiratoria. Se asiste a una localización en diversos aparatos. (64)

Otitis: la inflamación del oído medio se produce por contaminación a partir de los cornetes nasales; supone una meningitis con trastornos nerviosos (torticolis). El animal no puede alimentarse y suele caer de lado. Se trata de una forma de resistencia frecuente ante los trastornos respiratorios. (44, 64, 65, 92, 112)

Infección genital: incluye metritis y piómetra en la hembra, y orquitis y epididimitis en el macho. Las hembras presentan descarga vaginal serosa, mucosa o mucopurulenta, así como fallas en la concepción. (64, 112)

Abscesos subcutáneos: a nivel de la cabeza, del cuello o de otras partes del cuerpo (en hembras puede presentarse en las glándulas mamarias). (64, 65, 112)

Septicemia: es resultado de una secuela de cualquier otra forma clínica de pastereiosis, o puede ocurrir previamente a su desarrollo. No se observan signos sino que el animal muere rápidamente, o sólo que se asocia a otras formas clínicas. (112)

Osteoartritis y osteomielitis: estas formas poco frecuentes se han observado en algunos casos. (35)

Para el control de los trastornos respiratorios, el organismo del animal cuenta con diferentes mecanismos de defensa que son:

- Reducción del diámetro bronquial, para que las partículas inhaladas sean retenidas por las paredes. (64)

- Secreción de moco por los cornetes nasales y bronquios, para que aumente el poder de retención de la capa líquida. (64)

- Presencia de células ciliadas, cuyos cilios con sus movimientos sincronizados permiten expulsar al exterior las partículas indeseables. (64)

- Mecanismos inmunitarios locales y sistémicos: macrófagos e inmunoglobulinas A y G, y respuesta inmune celular. ( 56, 60, 64, 100)

Por otra parte, dentro de las diferentes medidas para prevenir el catarro infeccioso se encuentran: manejo del medio ambiente, limpieza y desinfección del equipo e instalaciones, aplicación de fármacos como diferentes tipos de antibióticos, eliminación de animales enfermos, obtención de conejos libres de Pasteurella multocida, y el empleo de productos inmunizantes. (30, 40, 51, 64, 73, 105, 115)

Dentro de los productos inmunizantes, se han empleado con mayor frecuencia las bacterinas y en particular las autógenas. (100)

Se emplea la palabra bacterina para describir una suspensión que contiene bacterias muertas por medios físicos o químicos. La inmunidad que produce es relativamente breve



y en general no dura más de un año, a veces mucho menos incluso. (100)

Un problema que se presenta de manera particular con el empleo de bacterinas es la especificidad por cepas. Son comunes varios tipos antigénicos diferentes de cada uno de los microorganismos, y para una bacterinización exitosa es preciso inmunizar al animal con las cepas bacterianas apropiadas. Una manera de vencer esta dificultad ha sido el empleo de bacterinas autógenas. Estas contienen bacterias procedentes de animales infectados de la granja misma en donde existe la enfermedad que se quiere atacar, o incluso del propio animal infectado. (100)

Es posible actuar contra Pasteurella multocida si bien la inmunidad tiene un carácter limitado, la aplicación de bacterinas con P. multocida específica sería el sistema más adecuado, además la bacterina no impide que determinados animales sigan siendo portadores y puedan transmitir la enfermedad a animales sanos. Para prevenir esta enfermedad son necesarias rebacterinizaciones frecuentes (cada tres o cuatro meses). (2, 23, 51, 53, 55, 64, 75)

Por otra parte el factor de transferencia, se ha utilizado poco en cunicultura como producto inmunizante para la prevención de enfermedades. (42, 43)

En 1954, Lawrence demostró que leucocitos no viables, extractos leucocitarios, y dializados de leucocitos lisados eran capaces de transferir la hipersensibilidad tardía de un donador positivo a un receptor negativo en humanos. El componente leucocitario fue llamado Factor de Transferencia (FT). (25, 29, 45)

En los sujetos normales, el FT transfiere no sólo la reactividad cutánea retardada sino también la capacidad para producir varios mediadores de la inmunidad celular, así como el Factor de Inhibición de la Migración de Macrófagos (FIM), en presencia del mismo antígeno al cual respondió el donador de los linfocitos. (52, 93)

El FT es liberado por la desintegración de células o por estimulación de linfocitos con un antígeno específico. Este material, tiene la capacidad de preparar a los linfocitos no sensibles, para que ellos también puedan responder al antígeno que estimuló su producción, por aumento de la síntesis de ADN y elaboración del mediador. (52)

Una Unidad de Factor de Transferencia (UFT) se define como el dializado de quinientos millones de leucocitos, y se prepara a partir de leucocitos aislados de 500 ml de sangre fresca o de  $3 \times 10^9$  leucocitos circulantes de sangre periférica, habitualmente obtenida por leucoforesis,

rompiéndolos por congelación y sometiéndolos a diálisis. Una dosis de FT es igual a 1 UFT/80 kg de peso. (3, 18, 25, 28, 52, 103)

El modo de acción del FT no es del todo conocido, pero se cree que puede actuar sobre linfocitos no comprometidos y en cierta manera, los transforma en células capaces de responder a un antígeno y también podría reclutar linfocitos sensibles al antígeno, que por alguna razón no hubiesen respondido anteriormente. Otros investigadores indican que el FT, incrementa la actividad quimiotáctica de los granulocitos y débilmente la de los monocitos, además de actuar como adyuvante inmunológico. Al FT se le atribuyen dos actividades opuestas: un factor que convierte las células no inmunes (activador) y es dosis dependiente, y un factor supresor que disminuye la inhibición de la migración y por lo tanto aumenta ésta. Por otro lado el FT actúa como mitógeno, por lo tanto, acelera la producción y diferenciación de las células del sistema inmune, regulando con ello la respuesta de las mismas. (25, 26, 27, 28, 47, 52, 103)

Una pequeña cantidad de FT puede conferir en los receptores, inmunidad celular específica en cuestión de horas, y su efecto puede permanecer de uno a dos años en los sujetos receptores. (46, 47, 48)

La naturaleza química del FT no ha sido completamente determinada; se reconoce como un polipéptido/polinucleótido, formado de uracilo, tirosina e hipoxantina, de peso molecular inferior a 10 000 daltones, no es anticuerpo, ni es antigénico; es soluble, dializable y liofilizable, es orcinol positivo, es inactivado a 56°C durante 30 minutos, resiste la ribonucleasa pancreática, retiene su potencia hasta por 5 años y su actividad por lo menos 8 h a 25°C-37°C, al separar sus fracciones en cromatografía de capa fina revela la presencia de las bases adenina, guanina y uracilo además de la mayoría de los aminoácidos, excepto los azufrados; es inmunológicamente específico, convierte linfocitos normales (no sensibles) in vitro e in vivo para que respondan al antígeno, repetidas pruebas con el antígeno incrementan la intensidad y duración de la sensibilidad transferida. (5, 9, 25, 46, 47, 48, 49, 52, 67, 103)

La actividad del FT en humanos se ha demostrado en enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, bronquitis crónica asmática), inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia de células T), enfermedades bacterianas (tuberculosis, lepra, estreptococias, difteria, tularemia), micóticas (coccidiodomicosis, candidiasis mucocutánea crónica, histoplasmosis, blastomicosis, tricofitosis), virales (sarampión, herpes zoster, hepatitis crónica, herpes simple

recidivante, rinitis por citomegalovirus, viruela, rubéola), parasitarias (leishmaniasis tegumentaria diseminada), así como en algunas neoplasias (melanoma maligno, leucemia linfocítica, carcinoma mamario, sarcoma, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células alveolares, osteosarcoma). (9, 27, 38, 39, 41, 46, 48, 49, 52, 70, 83, 59, 93, 100, 103, 104)

En medicina veterinaria, se han realizado diferentes ensayos con el FT para el tratamiento de diversas enfermedades como brucelosis, coccidioidomicosis, coccidiosis, cólera porcino, colibacilosis, enfermedad de Aujeszky, enfermedad de Newcastle, gastroenteritis transmisible, hemoncosis, histoplasmosis, rinitis atrófica, toxoplasmosis, tricostrongilosis y tuberculosis. (1, 3, 5, 18, 29, 42, 43, 52, 58, 66, 72, 80, 82, 85, 86, 94, 103)

**HIPOTESIS:**

La administración del factor de transferencia obtenido de conejos hiperinmunizados contra Pasteurella multocida a conejos susceptibles (conejas gestantes y sus gazapos lactantes), conferirá en ellos inmunidad contra el agente causal del catarro infeccioso.

**OBJETIVOS:**

I. Determinar si el factor de transferencia, obtenido de conejos hiperinmunizados contra Pasteurella multocida, aplicado solo o simultáneamente con la bacterina contra el catarro infeccioso, confiere protección a conejas gestantes y a sus gazapos hasta el destete.

II. Determinar si la administración del factor de transferencia, aplicado solo o simultáneamente con una bacterina contra Pasteurella multocida, confiere una mayor protección contra el catarro infeccioso que la aplicación única de bacterina, tanto en conejas gestantes como en sus gazapos hasta el destete.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el conejar de la Granja Experimental Avícola y Bioterio de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M., localizada en la colonia Zapotitlán, Delegación Tláhuac en México, D.F.

La Granja Experimental Avícola y Bioterio se encuentra ubicada en el sureste de la cuenca del Valle de México, en la calle Salvador Díaz Mirón s/n, a la altura del km 21 de la antigua carretera México-Tulyehualco hoy Avenida Tláhuac.

### ANIMALES EXPERIMENTALES.

Se utilizaron 20 conejas adultas de diferente edad de la raza Nueva Zelanda Blanco, clínicamente sanas, las cuales fueron cruzadas con diferentes machos en forma simultánea.

### ALOJAMIENTO.

Las conejas se alojaron en una caseta de ambiente natural, equipada con jaulas individuales en un solo piso o flat-deck con 0.54 m<sup>2</sup> de superficie, las cuales contaban con un comedero tipo tolva de 1 kg de capacidad para alimento de tipo comercial (peletizado), y un bebedero automático. (76, 78)

#### ALIMENTO.

Se proporcionó alimento comercial para conejo ad libitum.

#### PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

A los 15 días postmonta, se les practicó a las conejas el diagnóstico de gestación por palpación abdominal, y a los 18 días de gestación, se les tomaron por punción cardíaca muestras sanguíneas con anticoagulante (EDTA), para la realización de pruebas basales de FIM (Factor de Inhibición de la Migración de Macrófagos) en el Laboratorio de Biología Molecular de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M. (63, 74, 96, 101)

A los 19 días de gestación, se agruparon a las conejas en cuatro lotes con diferentes tratamientos (5 conejas/lote):

Lote A: Aplicación de 0.05 Unidades de Factor de Transferencia (UFT) contra Pasteurella multocida, vía subcutánea.

Lote B: Aplicación de 2 ml de bacterina contra Pasteurella multocida, vía intramuscular.

Lote C: Aplicación de 0.05 UFT vía subcutánea + 2 ml de bacterina vía intramuscular, ambas contra Pasteurella multocida.

Lote D: Sin tratamiento.



A los 28 días de gestación, se colocó en las jaulas un nidal con cama de paja y viruta. (96)

En el momento del parto de todas las conejas, se tomó un segundo muestreo para la realización de pruebas de FIM. A su vez, los gazapos se agruparon en cuatro lotes de acuerdo a la procedencia de sus madres, debido a que fueron evaluados durante la lactancia (30 días de duración) con pruebas de FIM, pesaje, mortalidad y presentación de signos indicativos de catarro infeccioso. (74, 96, 101)

Para las pruebas de FIM se escogió al azar un gazapo por coneja, a los 10, 20 y 30 días de lactancia. (74, 101)

Todos los gazapos se pesaron al nacimiento y semanalmente durante cuatro semanas consecutivas.

Las conejas fueron también observadas durante la gestación y lactancia, por si presentaban signos presuntivos de catarro infeccioso o mortalidad. (96)

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó la prueba de t para determinar si había diferencia significativa entre los pesos de los gazapos procedentes de los distintos lotes de conejas, y se utilizó

un nivel de confianza del 95%. Para el cálculo de los grados de libertad se empleó la fórmula:

$$gl = \frac{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)^2}{(s_1^2/n_1)^2/n_1 + (s_2^2/n_2)^2/n_2}$$

donde

$s_1$  = desviación estándar de  $n_1$ .

$s_2$  = desviación estándar de  $n_2$ .

$n_1$  = tamaño de la muestra 1.

$n_2$  = tamaño de la muestra 2.

(20)

Para comparar los lotes se utilizaron las siguientes fórmulas:

Estimador = Diferencia entre las dos medias =  $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$

Coefficiente de confianza =  $t_{\alpha/2}(1-\alpha/2) = t_{0.01}(1-0.05/2) = t_{0.01}(0.975)$ .

Error estándar =  $\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}$

Estadística de prueba:  $t_c = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 / \sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}$

donde

$\bar{x}_1$  = media de la muestra 1.

$\bar{x}_2$  = media de la muestra 2.

$s_1$  = desviación estándar de  $n_1$ .

$s_2$  = desviación estándar de  $n_2$ .

$n_1$  = tamaño de la muestra 1.

$n_2$  = tamaño de la muestra 2.

(20)

#### ELABORACION DE LA BACTERINA.

Se realizó a partir del cepario del Laboratorio de Serología de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M. Se hicieron pruebas bioquímicas para verificar que las cepas fueran de Pasteurella multocida. Posteriormente, se colocaron 18 h en un medio de cultivo para multiplicarlas a una temperatura de 37°C. Se procedió a la inactivación de la bacteria con formal al 0.05%, y a continuación se incubó durante 48 h. Después se sembró para ver si no se presentaba crecimiento, comprobando de esta manera la esterilidad del producto. Se prosiguió con la precipitación utilizando sulfato de aluminio y potasio al 1%, envasando otro control, para el sembrado en medios aerobios y anaerobios, los cuales se vigilaron durante 7 días para constatar que no hubiera crecimiento (prueba de esterilidad). Para la realización de la prueba de inocuidad, se inocularon dos cuyes adultos con 2 ml vía intramuscular, los cuales fueron observados diariamente por un periodo de 7 días post-inoculación por si los animales mostraban reacciones indeseables atribuibles al producto. (89)

#### OBTENCION DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA.

Se utilizó una bacterina contra Pasteurella multocida, elaborada en el Laboratorio de Serología de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M., para hiperinmunizar a 5 conejas adultas clínicamente sanas, y se determinó la presencia de anticuerpos por aglutinación y/o precipitación. A cada

coneja se le administró 2 ml de bacterina via intramuscular, conforme al siguiente calendario: 0, 7, 14 y 21 días. A los 30 días, se tomaron muestras sanguíneas, tanto para verificar por medio de pruebas serológicas (aglutinación y/o precipitación) la presencia de anticuerpos, como para la obtención del FT. Para ello se obtuvieron 60 ml de sangre por coneja con anticoagulante (EDTA). Las muestras se trabajaron en el Laboratorio de Biología Molecular de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M. La obtención de células blancas fue por centrifugación de la sangre a 1500 rpm durante 30 minutos. La capa flogística se separó y se realizaron 10 ciclos de congelación a  $-70^{\circ}\text{C}$  y descongelación a  $37^{\circ}\text{C}$  para romper las células. Después, se procedió a la diálisis en un tubo de celulosa con un poro de corte de 12 000 a 14 000 Da de peso molecular contra 100 ml de agua destilada durante 48 h. Las sustancias retenidas en el tubo de diálisis se desecharon, y las sustancias dializadas se conservaron para su aplicación en los lotes correspondientes de conejas. (18, 45, 52, 66, 69, 70, 94, 103)

#### TOMA DE MUESTRAS EN CONEJAS Y GAZAPDS.

Los animales se tranquilizaron con Combelent (propiopromacina al 1 %) a dosis de 1 mg/kg por via intramuscular, y se esperó el efecto durante 15 a 40 minutos. Posteriormente se procedió a la infiltración sub-

\* Laboratorios Bayer de México, S.A. de C.V.

cutánea de Xylocaina\*\* (lidocaina) al 2 % con epinefrina en forma de abanico, administrando 1 ml/cm<sup>2</sup> de superficie en el sitio donde se realizó la punción cardíaca (región ventral de la cavidad torácica entre el tercero a sexto espacio intercostal del lado izquierdo), y se estableció el efecto de la analgesia local 5 a 10 minutos después de su aplicación. (6, 84, 95)

Para la toma de muestras sanguíneas se colocó al animal sobre la mesa de trabajo presionando su cuerpo contra el cuerpo del operador, utilizando para ésto el antebrazo derecho. A continuación se colocó el dedo cordial entre las orejas sujetando la mano derecha del conejo con los dedos índice y pulgar, y la izquierda con el anular y el meñique. Se pasó la palma de la mano izquierda por la parte ventral del animal, desde el esternón hasta la articulación de la cadera (extremo proximal del fémur y del acetábulo) sujetando con esta mano las patas del animal. Se giró al animal, tomando como eje el antebrazo derecho del operador, hasta que el conejo quedó en posición decúbito dorsal. Se realizó la punción en el lado izquierdo de la cavidad torácica entre el tercero y quinto espacio intercostal, con la aguja del número 20 con dos pulgadas de largo. Se utilizó EDTA como anticoagulante, y se obtuvieron de las conejas 10 ml de sangre y de los gazapos 3 ml. (7, 63, 87, 95)

\*\* Astra Chemicals, S.A.

METODO DE LA PRUEBA DEL FACTOR DE INHIBICION DE LA  
MIGRACION DE MACROFAGOS ( FIM ).

Se hizo la evaluación de la transferencia mediante la prueba de FIM. Esta linfoquina es producida por los linfocitos T cuando son sensibilizados por la presencia de un antígeno (en este caso Pasteurella multocida); su efecto es directamente sobre los macrófagos impidiendo la migración de éstos. (26, 38)

Para realizar esta prueba es necesario hacerlo estérilmente ya que se trabaja con células vivas. (18, 69, 74, 101)

Técnica: Ya obtenidas las muestras de sangre con anticoagulante (EDTA), se colocaron en tubos de ensayo para centrifugarlas a 1500 rpm durante 30 minutos. Después la capa flogística se obtuvo y se colocó en tubos de hematócrito, lavándola con solución salina fisiológica estéril. Se volvieron a centrifugar las muestras al mismo número de revoluciones en igual tiempo y al terminar esto, con tubos capilares llenados a no más de dos terceras partes de su capacidad, se procuró tomar glóbulos blancos en mayor proporción que los rojos. Los tubos capilares se sellaron a fuego directo para evitar la salida de las células, evitando que el calor las quemase. Los capilares se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos, y después se cortaron con un

lápiz de diamante en el límite en el que se encontraban los glóbulos blancos y el sobrenadante. (18, 69, 74, 101)

Una vez obtenidas las células blancas en los tubos capilares se procedió a preparar las cámaras de Bloom, las cuales son placas de acrílico con dos orificios que forman dos cámaras independientes. Para formarlas, se colocó un cubreobjetos sobre un lado de cada orificio y se selló con parafina líquida. (18, 69, 74, 101)

Ya sellada la cámara de Bloom de un lado, se aplicó un material inerte como el silicón cuya función fue mantener fijo el tubo capilar en cada cámara. Después se tomaron los capilares ya cortados y se colocaron sobre el silicón procurando que el tubo capilar descansara sobre el cubreobjetos, esto fue para que los macrófagos tuvieran una superficie en la que se pudiera observar su migración. (18, 69, 74, 101)

Se procedió a sellar el otro lado de la cámara de Bloom colocando un cubreobjetos y sellándolo con parafina. El borde superior de la cámara cuenta con dos orificios pequeños en los que se puede introducir libremente una aguja, y a través de éstos, se puso el medio de cultivo (RPMI con suero fetal de bovino al 10 %). (18, 69, 74, 101)

Para cada cámara de Bloom se trabajó un control de migración, en el cual los macrófagos se encontraban en el tubo capilar y la cámara se llenó únicamente con medio de cultivo, por lo que en estos macrófagos se esperaba migración. El otro orificio de la cámara se llenó con medio

de cultivo y 0.1 ml de antígeno de Pasteurella multocida, de tal manera que si los linfocitos T estaban sensibilizados contra el antígeno, no debía presentarse la migración de macrófagos del tubo capilar. (18, 69, 74, 101)

Una vez llenas las cámaras se procedió a sellarlas con parafina en los orificios donde se aplicó el medio y el antígeno. (18, 69, 74, 101)

Se colocaron las cámaras de Bloom en cámara húmeda y ésta a su vez en una estufa a una temperatura de 37°C durante 24 a 48 h. (18, 69, 74, 101)

La lectura se hizo en un retroproyector, proyectando las áreas de migración sobre papel milimétrico y delimitándolas. Se midió el área de migración y el área que correspondió a los cultivos sin antígeno, se tomó como el 100 % de migración y por medio de una regla de tres simple, se determinó el porcentaje de migración del testigo, al 100% se le restó el porcentaje de la migración con antígeno, lo cual dió el porcentaje de la inhibición de la migración de la muestra problema. (18, 69, 74, 101)

Preparación del antígeno para las pruebas de FIM: De un cultivo de Pasteurella multocida obtenido por medio de hisopos insertados en las nares de conejos enfermos presuntamente de catarro infeccioso, del conejar de la Granja Experimental Avícola y Bioterio, se procedió a la preparación de un antígeno. Se suspendieron las bacterias con solución salina fisiológica estéril hasta obtener una



concentración de 200 000 000 de bacterias/ml, y se tomó como estándar el nefelómetro de Mc Farland. Posteriormente, el preparado se calentó en autoclave a 100°C durante 15 minutos para lisar las bacterias. Para la realización de las pruebas de FIM se aplicó 0.1 ml de antígeno por muestra problema. (2, 21, 23)

#### PRUEBA DE PROTECCION EN RATONES.

En vez de realizar desafío experimental en los conejos, se procedió a efectuar una prueba de protección en ratones, para probar la potencia de bacterias de Pasteurella multocida. (48)

Se utilizaron 15 ratones albinos divididos en tres grupos para la aplicación de los siguientes tratamientos:

Grupo A.- 5 ratones inoculados vía intraperitoneal con 0.5 ml de bacterina contra Pasteurella multocida.

Grupo B.- 5 ratones inoculados vía intraperitoneal con 0.5 ml de FT contra Pasteurella multocida.

Grupo C.- 5 ratones testigo (sin inocular).

Por otra parte, se inocularon intraperitonealmente, 0.5 ml de Pasteurella multocida a:

5 ratones sin diluir la bacteria.

5 ratones con una dilución de  $10^{-1}$ .

5 ratones con una dilución de  $10^{-2}$ .

5 ratones con una dilución de  $10^{-3}$ .

5 ratones con una dilución de  $10^{-4}$ .

Se observaron estos ratones durante 10 días para anotar la mortalidad existente, y por el método de Reed & Muench se obtuvo el título DL 50 %/ml, el cual fue utilizado para desafiar a los grupos A, B y C de ratones 3 semanas después de la aplicación del tratamiento mencionado, los cuales se observaron a su vez durante dos semanas para verificar la presentación de mortalidad. (17, 22, 68)

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se expresan los resultados de las pruebas de FIM antes y después del tratamiento al cual fueron sometidas las conejas. Antes de los tratamientos los porcentajes de inhibición son similares, pero después de ello el mayor porcentaje de inhibición promedio corresponde a las conejas tratadas con FT + bacterina (37.14 %), después las de FT con 34.6 %, en tercer lugar las de aplicación única de bacterina con 27.43 %, y las testigo tuvieron una inhibición parecida al muestreo a los 19 días de gestación.

Por otra parte, en el cuadro 2 se presentan los porcentajes de inhibición en los gazapos a los 10, 20 y 30 días de lactancia. No se observa ningún incremento ni descenso considerable en las lecturas de inmunidad celular, excepto que a los 10, 20 y 30 días de lactancia el porcentaje de inhibición promedio es mayor en los gazapos del lote C, luego en el lote A, en tercer lugar el lote B, y por último el lote D.

En cuanto al pesaje de los gazapos desde el nacimiento y semanalmente durante cuatro semanas consecutivas, los valores se presentan en el cuadro 3. En el nacimiento

(cuadro 3.1), el lote B presentó un mayor peso promedio (62 g), luego el lote D con 55.94 g, en tercer lugar el lote C con 55.34 g, y por último el lote A con 52.86 g.

A la primera semana de edad (cuadro 3.2), el lote B conservó el mayor peso promedio por lote con 155.21 g, luego el lote A con 146.09 g, en tercer lugar el lote D con 142.27 g, y por último el lote C con 135.03 g. La ganancia diaria de peso promedio por lote durante esta primera semana fue mayor en el lote A (13.31 g), en segundo lugar el lote B con 13.22 g, luego el lote D con 12.32 g, y al final el lote C con 11.38 g.

A la segunda semana de edad (cuadro 3.3), el mayor peso promedio por lote lo tuvo el lote A con 244.28 g, el segundo lugar lo presentó el lote B con 232.04 g, en tercer lugar se encontró el lote C con 230.87 g, y por último el lote D con 189.37 g. Respecto a la ganancia diaria de peso promedio semanal por lote, la mayor fue en el lote A con 14 g, luego el lote C con 13.68 g, en tercer término el lote B con 10.97 g, y la menor fue para el lote D con 6.72 g.

En el cuadro 3.4 se presentan los valores correspondientes al pesaje de los gazapos a la tercera semana de edad. Aquí se presentó un peso promedio mayor por lote también en el lote A con 342.49 g, luego en el lote B con 338.76 g, a continuación el lote C con 285.7 g, y al

final el lote D con 282.49 g. En cuanto a la ganancia diaria de peso promedio por lote correspondió la mayor al lote B con 15.24 g, en segundo lugar el lote A con 14.02 g, en tercer término el lote D con 13.29 g, y en cuarto lugar el lote C con sólo 7.83 g.

En la última semana de pesaje (cuadro 3.5), dos días antes del destete, el peso promedio por lote mayor lo presentó el lote B con 560.85 g, y asimismo tuvo la ganancia diaria de peso semanal mayor por lote con 31.72 g. Los gazapos del lote A tuvieron el segundo promedio de peso por lote con 493.88 g, pero la ganancia diaria de peso promedio semanal por lote menor, con 21.62 g. El lote C presentó el tercer lugar con 440.62 g de peso promedio por lote, y la segunda ganancia diaria de peso semanal por lote con 22.12 g. Por último, el lote D manifestó el peso promedio por lote menor con 435.62 g, pero tuvo la tercera ganancia diaria de peso semanal por lote con 21.87 g.

En lo concerniente al análisis estadístico del peso de los gazapos, éste se presenta en el cuadro 5. Al nacimiento se observa una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre los lotes A-B, B-C, y ligeramente entre los lotes A-D. A la primera semana de edad la diferencia ( $p < 0.05$ ) entre los lotes B-C se conserva, y se presenta una ligera entre los lotes A-C. En la segunda semana de edad, se presentó diferencia ( $p < 0.05$ ) entre los pesos de los lotes B-D, y

levemente entre los lotes C-D. A la tercera semana de edad, se vuelve a presentar diferencia ( $p < 0.05$ ) entre los lotes B-C, B-D y ligeramente también en los lotes A-C y A-D. En la cuarta semana de edad, hubo diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre los lotes B-C y B-D, y una pequeña entre los lotes A-B.

La mortalidad se refleja en el cuadro 4. Las conejas no presentaron mortalidad durante la gestación y la lactancia. Los gazapos del lote B únicamente presentaron un muerto a la segunda semana de edad, cuya causa no fue atribuible al catarro infeccioso. En el lote A se presentó la mayor mortalidad con siete gazapos muertos durante la lactancia, y dos de ellos fueron causados por catarro infeccioso. El lote C sólo presentó un gazapo muerto durante la primera semana cuya causa no fue catarro infeccioso. Por último, el lote D sólo tuvo también un muerto durante la primera semana de edad, no causado por la enfermedad.

Respecto a la valoración clínica de las conejas (cuadro 6.1), en gestación ninguna enfermó, pero en lactancia del lote B la coneja 4 manifestó un cuadro severo de catarro infeccioso y tres conejas más tuvieron una ligera secreción nasal. En el lote A, las conejas 3 y 4 presentaron la enfermedad a partir de la tercera semana de lactancia, la coneja 2 presentó secreción nasal, y la 5 mastitis. El lote C fue el que mejor comportamiento clínico presentó, ya que

sólo dos conejas tuvieron secreción nasal durante la tercera y cuarta semanas de lactancia. El lote D también tuvo dos conejas con secreción nasal, pero la presentaron en forma más temprana (segunda y tercera semanas de lactancia).

Por otro lado, en lo correspondiente a la valoración clínica de los gazapos (cuadro 6.2), los del lote B totalizaron un gazapo muerto por rechazo y uno enfermo por conjuntivitis, el cual inclusive perdió el ojo. En el lote A hubo dos gazapos muertos por aplastamiento, uno muerto por rechazo, cuatro muertos por catarro infeccioso, y once gazapos presentaron secreción nasal. En el lote C, sólo hubo un gazapo muerto por rechazo, y siete gazapos presentaron secreción nasal hasta la cuarta semana de edad. En el lote D también se presentó un gazapo muerto por rechazo, pero hubo hasta la última semana de lactancia diez gazapos con secreción nasal. En resumen, el lote B de gazapos tuvo el mejor comportamiento clínico, el lote C en segundo lugar, el lote D en tercer lugar, y por último el lote A.

En la prueba de protección en ratones (cuadro 7 y 8), se obtuvo un título de  $10^{2.4}$  DL 50 %/ml de suspensión bacteriana de Pasteurella multocida, con el cual se desafió a los quince ratones protegidos tres semanas antes. En el grupo bacterinizado, la protección fue de 60%. en el lote con FT la protección fue de 80 %, y en el grupo C sólo el 20 % de los ratones no murió.

CUADRO 1. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FIM EXPRESADOS EN PORCENTAJES DE INHIBICION ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE LOS TRATAMIENTOS EN LAS CONEJAS.

LOTE	NUMERO DE CONEJA	ANTES (16 DIAS DE GESTACION)	DESPUES (MOMENTO DEL PARTO)
A*	1	12.41	32.34
	2	7.89	23.86
	3	8.36	30.11
	4	9.52	35.47
	5	11.61	51.26
	X	9.95	34.60
B**	1	7.13	25.46
	2	9.10	32.18
	3	6.42	22.14
	4	5.84	21.65
	5	10.23	35.72
	X	7.74	27.43
C***	1	13.76	52.36
	2	9.57	36.48
	3	10.89	27.15
	4	12.22	43.29
	5	8.51	26.42
	X	10.99	37.14
D****	1	15.56	16.23
	2	13.87	14.11
	3	9.23	9.26
	4	7.14	7.12
	5	8.92	7.88
	X	10.94	10.92

- \* CONEJAS TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurelia multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurelia multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurelia multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* CONEJAS SIN TRATAMIENTO.



CUADRO 1. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FIM EXPRESADOS EN PORCENTAJES DE INHIBICION A LOS 10, 20 Y 30 DIAS DE LACTANCIA DE LOS GAZAFOS.

LOTE	GAZAFOS	DIAS DE LACTANCIA		
		10	20	30
A*	1	30.24	29.17	31.24
	2	26.17	27.96	25.01
	3	25.81	23.36	24.29
	4	31.72	32.15	30.46
	5	25.45	27.63	25.82
	X	27.47	28.09	27.35
B**	1	25.14	23.71	24.65
	2	24.32	23.65	25.14
	3	26.75	25.98	25.37
	4	20.16	22.35	21.46
	5	23.65	21.16	21.66
	X	24.16	23.37	23.73
C***	1	43.11	41.26	42.55
	2	52.16	48.32	49.74
	3	36.74	36.50	35.58
	4	41.92	37.83	39.67
	5	35.67	37.52	36.41
	X	42.32	40.28	40.79
D****	1	14.01	15.26	7.66
	2	8.34	9.37	8.23
	3	6.29	8.95	10.46
	4	15.46	13.12	11.87
	5	7.66	10.31	16.25
	X	10.59	11.40	10.39

\* SE ESCOGIO UN GAZAPO AL AZAR POR CONEJA CADA 10 DIAS.

\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAFOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAFOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAFOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRANUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAFOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 3. PESAJE AL NACIMIENTO Y SEMANAL DURANTE CUATRO SEMANAS CONSECUTIVAS DE LOS GAZAPOS PROCEIDENTES DE CADA CONEJA DE LOS LOTES EXPERIMENTALES.

CUADRO 3.1 PESAJE AL NACIMIENTO.

LOTE	NUMERO DE CONEJA	F	E	S	O	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)
	1	57.1	73.2			65.15	
	2	75.1	75.95	35.4		61.46	
A*	3	46.5	39.65	47	46	59.9	
		48.9	41.4	43.7	46.75	46.86	52.66
	4	34.1	35.7	36.7	36.25	57.4	40.63
	5	67.7	54.1	62.2	43.5	36.6	
		66.6	44.8	33.9	40.55	49.99	
	1	61.4	65.6	64.6	70	71.1	
		51.4	59.4				64.8
	2	71.2	61.3	53.8	56.4	58.9	
		57.3	57.6	54.5			58.87
B**	3	69.4	64	77.3	74.2	71.22	62
	4	56.7	69.8	63	62.9	63.6	
		63.2	62	64.6			64.22
	5	63.1	56.1	45.4	44.2	45.7	50.9

		44.6	45.6	52.5	61.1	45.57		
	1	52.3	45.55				49.60	
		58.3	50.4	51.9	41.05	41.9		
	2	55.2	49.8	40.5			48.70	
C***		54.75	55.2	61.5	41.5	41.1		
	3	56.55	50.35	52.35	39.5	40.2	49.30	55.34
	4	84	73.15	55.6	75.6		72.08	
	5	48.4	57.7	56.9	70	52.1	57.02	
		66.5	76	71	33.6	72		
	1	69.6	70	70			72.36	
		31.85	35.4	43.7	51.3	49.9		
	2	47	39				42.59	
		56.9	72.4	54.9	63.4	50.3		
D****	3	56.8	65.4	58.4			59.56	55.94
		57.6	61.3	66.65	53.6	60.15		
	4	57.5	56.55	62.85			59.55	
	5	44.3	44.3	46.4			45.66	

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 3.2 PESAJE A LA SEMANA DE EDAD.

LOTE	NUMERO DE CONEJA	P E S O (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR CONEJA (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR LOTE (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR CONEJA (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR LOTE (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR CONEJA (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAFOS POR LOTE (g)
	1	134.25	177	155.62	95.47		12.92	
	2	169.65	171.3	164.55	93.07		13.29	
		122.7						
A*	3	157.7	146.25	152.66	146.09	105.8	93.23	15.11
		147.7	147.36					13.31
		153.1	150					
		152.4	153.8					
		106.45	137.75					
	4	145.55	150	136.37		55.54		13.64
		133.75						
		135.25	110.55					
		135.96	87.05					
	5	103.8	111.09	131.27		81.28		11.61
		163.75	152.55					
		181.55						
	1	147.4	203	178.52		113.72		18.24
		164.7	195.7					
		194.1	165.7					
		179.1						
	2	131.6	175.9	194.37		95.5		13.64
		159.7	164.1					
		181.9	136.1					
		154.4	143.3					
B**	3	172.7	184.5	172.31	155.21	101.09	92.51	14.44
		188.1	142.95					13.22
		119.1	139.1					
	4	131.4	140.2	131.63		84.41		9.2
		136.5	135.6					
		134.1	117.1					
		151.95	140.55					
	5	137.25	123.95	135.25		88.35		12.62
		164.55						

	87	83.7						
1	82.8	85.7	82.36		42.76		6.11	
	120.8	94						
	84.2							
	124.6	139.1						
2	117.8	108.9	129.16		60.48		11.49	
	139.7	117						
	145.4	146.1						
***	161.9	88.9						
3	112.25	102.1	99.94	135.03	47.64	79.69	6.0	11.30
	107	90.85						
	101.6	90.8						
	77							
	207	173.4	175.72		103.64		14.8	
	151.1	141.4						
	156.35	166.1						
5	162.56	160.7	180.96		123.94		17.7	
	197.1							
	109.06	133.25						
1	102.55	122.55	116.22		43.66		8.55	
	103.55	135.06						
	126.05	118.15						
	84.6	87.3	102.20		58.67		8.52	
2	73.7	114.4						
	122.4	111						
	100.5	162.7						
***	152.8	143	187.10	142.27	107.54	86.33	15.36	12.32
	165.1	181.8						
	173.9	189.1						
	157.2	172.8						
4	160.4	164.8	166.15		106.60		15.22	
	187.7	156.4						
	184.1	146.05						
	157.4	160.7	157.65		111.95		15.95	
	154.85							

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 3.3 PESAJE A LA SEMANA SEMANA DE EDAD.

LOTE	ALIMENTO DE CONEJA	F E S G (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)	
	1	404.4	254.3	329.35		173.73	24.81		
	2	239.85	295.8	307.18		152.63	21.80		
		335.9							
		260	175						
A*	3	175	175	207.14	244.28	54.48	98.19	7.7	14.00
		250	250						
		225							
	4	200	200	216.66		80.25		11.47	
		250							
		200	75						
		125	150						
	5	175	225	181.11		28.64		4.26	
		175	150						
		175							
		225	250						
	1	300	275	287.85		88.33		12.76	
		250	300						
		275							
		277.86	282						
	2	280.65	273.55	278.12		121.75		17.39	
		272.55	286.5						
		251.55	282.25						
B**	3	275	275	256.25	232.04	88.84	78.02	11.80	10.97
		200	275						
		175	175						
	4	175	175	175		43.37		8.19	
		175	200						
		150							
		175	175						
	5	200	200	188		45.75		8.53	
		175							

	150.25	115.15						
1	237.85	185.85	202.12		109.74		15.87	
	215.85	190.25						
	159.85							
	250	175						
2	150	150	200		70.82		10.11	
	175	250						
	175	225						
	195.85	216.15						
	155.25	195.25						
3	219.85	208.05	204.25	230.87	107.31	95.83	15.33	13.68
	217.85	207.55						
	213.85							
	297.85	352.85	338		162.28		23.15	
	365.85	335.1						
	200	225						
4	200	175	210		28.04		4.14	
	250							
	175	100						
1	150	150	137.50		18.28		2.75	
	100	150						
	150	125						
	250	150						
2	175	125	137.50		35.24		5.03	
	75	100						
	150	250						
3	125	250	221.87	169.37	54.77	47.05	7.62	6.72
	250	250						
	175	225						
	275	275						
	200	250	225		58.85		8.40	
	150	250						
	200	250						
	250	225	225		87.35		9.62	
	250							

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.





	1	275 225 325 200	275 200 225	232.14		36.62		4.28	
	2	325 275 250 325	300 175 250 200	250		50		7.14	
***	3	225 225 225 175 250	250 200 175 200	213.96	235.7	8.63	54.63	1.37	7.83
	4	450 375	425 400	412.5		74.5		10.64	
	5	375 325 350	250 300	320		110		13.75	
	1	250 225 225 250	250 175 200 175	210.75		81.25		11.60	
	2	275 200 200	150 150 250	204.16		66.66		6.52	
****	3	325 350 325 250	275 325 225 250	290.62	282.45	68.75	99.12	9.82	13.28
	4	275 300 350 325	375 250 350 300	315.62		90.62		12.94	
	5	400 375	375	363.33		158.33		25.61	

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFY CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFY VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 3.5 PESAJE A LA CUARTA SEMANA DE EDAD.

LOTE	NÚMERO DE CONEJA	P	E S O (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	GANANCIA SEMANAL DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR CONEJA (g)	GANANCIA DIARIA DE PESO PROMEDIO DE LOS GAZAPOS POR LOTE (g)
	1	650	475	542.5		175		25	
	2	825	550	491.68		108.33		15.47	
		300							
		450	500						
A	3	425	400	450	493.68	158.34	151.39	22.62	21.62
		475							
	4	425	600	512.5		120.84		17.26	
		375	575						
		475	400						
	5	300	575	452.77		194.44		27.77	
		550	375						
		450							
	1	675	475	514.28		157.14		22.44	
		400	425						
		700	400						
		525							
	2	650	650	631.25		286.88		42.41	
		625	675						
		650	625						
		600	575						
	3	700	700	643.75	560.85	225	222.06	32.14	31.72
B		475	700						
	4	450	475	475		186.43		26.06	
		500	425						
		500	500						
		475							
	5	475	475	540		235		33.57	
		525	550						
		675							

		375	375					
	1	375	300	335.71		163.57		14.79
		300	300					
		325						
		400	275					
	2	625	450	421.87		171.87		24.55
		475	425					
		250	475					
		450	425					
		325	475					
C***	3	450	450	405.55	440.62	151.87	154.62	27.38
		325	375					22.12
		375						
		550	625					
	4	500	525	550		137.5		19.64
		550	525					
	5	450	450	450		170		24.28
		475						
		450	475					
	1	275	475	384.37		185.62		23.86
		275	425					
		350	175					
		300	275					
	2	150	175	279.16		75		10.71
		350	425					
		550	475					
D****	3	525	450	521.87	435.62	231.25	153.12	33.03
		550	550					21.87
		475	600					
		475	475					
	4	550	400	484.37		166.75		24.1
		500	550					
		475	450					
		560	450					
	5	575		508.33		125		17.85

\* LAS MADRES DE LOS CAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\* LAS MADRES DE LOS CAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\*\* LAS MADRES DE LOS CAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAE CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.

\*\*\*\* LAS MADRES DE LOS CAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

## CUÁDR0 4 MORTALIDAD.

## CUADRO 4.1 MORTALIDAD EN CONEJAS.

LOTE	ETAPA DEL EXPERIMENTO	
	GESTACION	LACTANCIA
A*	0/5	0/5
B**	0/5	0/5
C***	0/5	0/5
D****	0/5	0/5
TOTAL DE MUERTAS	0	0
TOTAL DE VIVAS	5	5

- \* CONEJAS TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* CONEJAS SIN TRATAMIENTO.

CUADRO 4.2 MORTALIDAD EN SAZAFOS

LOTE	NO. DE CONEJA	S E M A N A			
		1	2	3	4
	1	0/2	0/2	0/2	0/2
	2	0/3	0/3	0/3	0/3
A*	3	1/9	1/8	1/7	1/6
	4	1/5	1/4	0/3	1/3
	5	0/9	0/9	0/9	0/9
TOTAL DE MUERTOS		2	2	1	2
TOTAL DE VIVOS		26	24	23	21
MUERTOS POR CATARRO INFECCIOSO		0	1	0	1
	1	0/7	0/7	0/7	0/7
	2	0/8	0/8	0/8	0/8
B**	3	0/4	0/4	0/4	0/4
	4	0/8	1/8	0/7	0/7
	5	0/5	0/5	0/5	0/5
TOTAL DE MUERTOS		0	1	0	0
TOTAL DE VIVOS		32	31	31	31
MUERTOS POR CATARRO INFECCIOSO		0	0	0	0

	1	0/7	0/7	0/7	0/7
	2	0/8	0/8	0/8	0/8
C***	3	1/10	0/9	0/9	0/9
	4	0/4	0/4	0/4	0/4
	5	0/5	0/5	0/5	0/5
TOTAL DE MUERTOS		1	0	0	0
TOTAL DE VIVOS		33	33	33	33
MUERTOS POR CATARRO INFECCIOSO		0	0	0	0
	1	0/8	0/8	0/8	0/8
	2	1/7	0/6	0/6	0/6
D****	3	0/8	0/8	0/8	0/8
	4	0/8	0/8	0/8	0/8
	5	0/3	0/3	0/3	0/3
TOTAL DE MUERTOS		1	0	0	0
TOTAL DE VIVOS		33	33	33	33
MUERTOS POR CATARRO INFECCIOSO		0	0	0	0

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 5. ANALISIS ESTADISTICO DEL PESO DE LOS GAZAPOS.

CUADRO 5.1 PESO PROMEDIO (g) DE LOS GAZAPOS POR LOTE DESDE EL NACIMIENTO HASTA LAS CUATRO SEMANAS DE EDAD (X ± D.E.)

LOTE	NACIMIENTO	S 1	E 2	M 3	N 4	A
A*	49.66 ± 13.12	143.1 ± 24.3	213.76 ± 70.6	311.95 ± 74.57	473.8 ± 99.63	
B**	61.6 ± 7.89	153.85 ± 23.57	234.16 ± 44.09	333.06 ± 54.15	556.45 ± 101.44	
C***	53.03 ± 10.63	126.07 ± 38.58	219.66 ± 53.21	266.66 ± 74.38	425 ± 95.81	
D****	57.85 ± 12.02	142.37 ± 30.65	167.12 ± 54.88	271.96 ± 69.24	434.09 ± 112.98	

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA. AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 5.2 VALORES OBTENIDOS AL COMPARAR LOS PESOS DE LOS CAZAPOS DE LOS DIFERENTES LOTES POR MEDIO DE LA PRUEBA T STUDENT.

COMPARACION DE LOTES	ESTIMADOR (X <sub>0</sub> - X <sub>1</sub> )		COEFICIENTE DE CONFIANZA		ERRORE ESTANDAR		ESTADISTICA DE PRUEBA		DIFERENCIA SIGNIFICATIVA		
	N	A	C	I	M	I	E	H		T	O
A-B		-12.14		2.01		2.84		-4.27		SI	
A-C		-3.37		2.00		3.07		-1.09		NO	
A-D		-6.19		2.00		3.22		-2.54		SI	
B-C		8.77		2.00		2.29		3.82		SI	
B-D		3.95		2.00		2.48		1.59		NO	
C-D		-4.82		1.99		3.54		-1.36		NO	
	S		E		M		A		N	A	I
A-B		-10.75		2.00		6.33		-1.69		NO	
A-C		17.03		2.00		8.23		2.06		SI	
A-D		0.73		2.00		7.15		0.1		NO	
B-C		27.78		2.00		7.9		3.51		SI	
B-D		11.48		2.00		6.76		1.69		NO	
C-D		-16.3		2.00		8.57		-1.9		NO	
	S		E		M		A		N	A	2
A-B		-20.4		2.02		16.89		-1.2		NO	
A-C		-5.92		2.02		17.13		-0.34		NO	
A-D		26.64		2.02		17.28		1.54		NO	



B-C	14.46	2.00	12.78	1.13	NO
B-D	47.04	2.00	12.99	3.62	SI
C-D	32.56	1.99	13.3	2.44	SI

	S	E	M	A	N	A	3
A-B		-21.11	2.02	18.33		-1.15	NO
A-C		45.29	2.00	20.23		2.23	SI
A-D		39.99	2.00	19.67		2.03	SI
B-C		66.4	2.00	16.19		4.1	SI
B-D		61.1	2.00	15.48		3.94	SI
C-D		-5.3	1.99	17.68		-0.29	NO

	S	E	M	A	N	A	4
A-B		-82.65	2.01	28.39		-2.91	SI
A-C		48.8	2.02	27.43		1.77	NO
A-D		39.71	2.00	29.34		1.35	NO
B-C		131.45	2.00	24.70		5.32	SI
B-D		122.36	2.00	26.8		4.56	SI
C-D		-9.09	2.00	25.78		-0.35	NO



	1	s	s	s	s	dp	dp	dp
	2	s	s	s	s	s	s	s
****	3	s	s	s	s	s	s	s
	4	s	s	s	s	s	n	n
	5	s	s	s	s	s	s	n
	1	s	s	s	s	s	n	n
	2	s	s	s	s	dp	dp	dp
Desee	3	s	s	s	s	n	n	n
	4	s	s	s	s	s	s	s
	5	s	s	s	s	s	s	s

s - sana.

n - secrecion nasal.

d - diarrea.

dp - disminucion de peso.

m - mastitis.

ci - catarro severo.

- \* CONEJAS TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* CONEJAS TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA. AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* CONEJAS SIN TRATAMIENTO.

CUADRO E.2. EVALUACION DEL COMPORTAMIENTO CLINICO DE LOS GAZAFOS DURANTE LA LACTANCIA.

LOTE	NUMERO DE CONEJA	NUMERO DE GAZAFOS VIVOS AL NACIMIENTO	D I A S D E L A C T A N C I A			
			1-7	8-14	15-21	22-28
	1	2	2s	2s	1s, 1n	1s, 1n
	2	3	3s	3s	2s, 1n	2s, 1n
A*	3	9	8s, 1aa	7s, 1aci	6n, 1sr	5s, 1aci
	4	5	4s, 1aa	2s, 1n, 1aci	1s, 2n	1s, 1n, 1aci
	5	2	9s	6s, 1n	7s, 2n	6s, 3n
	1	7	7s	7s	7s	7s
	2	5	6s	6s	6s	6s
B**	3	4	4s	4s	4s	4s
	4	3	5s	7s, 1sr	7s	7s
	5	5	5s	4s, 1c	4s, 1c	4s, 1c

	1	7	7s	7s	6s, 1n	6s, 1n
	2	6	6s	6s	3s	6s
0***	3	10	9s, 1nr	9s	9s	9s
	4	4	4s	4s	2s, 2n	2s, 2n
	5	5	5s	3s, 2n	2s, 3n	1s, 4n
	1	6	6s	6s	3s	3s
	2	7	6s, 1nr	4s, 2n	3s, 3n	3s, 3n
0****	3	6	6s	6s, 2n	5s, 3n	5s, 3n
	4	6	6s	6s	6s, 2n	6s, 2n
	5	3	3s	1s, 2n	1s, 2n	1s, 2n

s - sano.                   na - muerte por apiastamiento.  
n - secreción nasal.      nr - muerte por rechazo  
c - conjuntivitis          nci - muerte por catarro infeccioso.

- \* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 0.05 UFT CONTRA Pasteurella multocida VIA SUBCUTANEA A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAMUSCULAR A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS FUERON TRATADAS CON 2 ml DE BACTERINA VIA INTRAMUSCULAR + 0.05 UFT VIA SUBCUTANEA, AMBAS CONTRA Pasteurella multocida A LOS 19 DIAS DE GESTACION.
- \*\*\*\* LAS MADRES DE LOS GAZAPOS NO RECIBIERON TRATAMIENTO.

CUADRO 7 Cálculo de la D.L. 50 %/ml de *Pasteurella multocida* (método de Reed & Muench) para realizar el desafío en la prueba de protección en ratones.

Volumen de inóculo 0.5 ml/ratón via intraperitoneal.

Dilución	$10^0$	$10^{-1}$	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$
Número de ratones inoculados	5	5	5	5	5
Número de ratones muertos en 10 días	5	5	1	1	1
Número de ratones vivos en 10 días	0	0	4	4	4
↖ ratones muertos	13	8	3	2	1
↗ ratones vivos	0	0	4	8	12
Total de ratones	13	8	7	10	13
% de mortalidad	100	100	42.85	20	7.69

D.p. = Distancia proporcional.

F.D. = Factor de dilución.

$$D.p. = \frac{\% \text{ mayor al } 50\% \text{ (inmediato)} - 50\%}{\% \text{ mayor al } 50\% \text{ (inmediato)} - \% \text{ menor al } 50\% \text{ (inmediato)}} \times (\log \text{ del F.D.})$$

$$D.p. = \frac{100 - 50}{100 - 42.85} \times (\log 10) = \frac{50}{57.15} \times (1) = 0.87$$

$$\text{Punto final } 50\% = (10^{-1}) (10^{-0.87}) = 10^{-1.87}$$

$$\text{Título} = 10^{1.87} \text{ D.L. } 50\% / 0.5 \text{ ml}$$

$$\text{En } 1 \text{ ml} : \log 2 = 0.3$$

$$(10^{1.87}) (10^{0.3}) = 10^{2.17}$$

$$\text{Título} = 10^{2.17} \text{ D.L. } 50\% / \text{ml}$$

CUADRO 5 RESULTADO DEL DESAFIO EN RATONES. CON 0.5 ml DE SUSPENSION BACTERIANA DE Pasteurella multocida. CON UN TITULO DE 100.1 P.C. 50 M/ml VIA INTRAPERITONEAL. DURANTE UN PERIODO DE OBSERVACION DE DOS SEMANAS.

GRUPO	RATONES INOCULADOS	RATONES MUERTOS	RATONES VIVOS	PORCENTAJE DE MORTALIDAD
A	5	2	3	40
B	5	1	4	20
C	5	4	1	80

- I RATONES INOCULADOS TRES SEMANAS ANTES DEL DESAFIO CON 0.5 ml DE BACTERINA CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAPERITONEAL.
- II RATONES INOCULADOS TRES SEMANAS ANTES DEL DESAFIO CON 0.5 ml DE FT CONTRA Pasteurella multocida VIA INTRAPERITONEAL.
- III RATONES TESTIGO. INOCULADOS TRES SEMANAS ANTES DEL DESAFIO CON 0.5 ml DE AGUA DESTILADA ESTERIL VIA INTRAPERITONEAL.

## DISCUSION

De acuerdo a los resultados logrados en este trabajo, se menciona que un extracto de leucocitos circulantes, al que se ha llamado Factor de Transferencia (FT) y que se obtuvo de conejas hiperinmunizadas, confirió una mayor protección específica en conejas gestantes junto con la aplicación de bacterina, posteriormente el lote testigo, luego el lote con FT, y las conejas más afectadas fueron las bacterinizadas.

El efecto preciso del FT sobre el sistema inmunocompetente aún no se ha dilucidado. Lawrence y Borkowsky (50) encontraron que el FT presenta varias fracciones con diferentes efectos. Esto es, una fracción de acción adyuvante inespecífica con sustancias como histamina, bradiquinina y serotonina de menos de 3,500 Da de peso molecular; una fracción inductora específica de antígeno y una fracción supresora también específica con un peso molecular entre 10,000 y 12,000 Da. (18, 50)

Los autores mencionados indican que la fracción inductora es producida por los linfocitos T cooperadores y que éstos presentan un receptor de antígeno. Sin embargo, la fracción supresora de las células T equivalentes parece establecer una competencia con el antígeno por el receptor de las células cooperadoras. Podría ser que el dializado de



los leucocitos utilizado en este trabajo contuviera una gran cantidad de la fracción supresora y que mediante el mecanismo señalado se haya bloqueado o suprimido la acción benéfica del FT. Los propios Lawrence y Borkowsky han señalado que ésto llega a suceder en ensayos clínicos. (18, 50)

Para evitar estos dos efectos antagónicos, dichos investigadores señalan purificar los dializados de extractos leucocitarios. (18, 50)

Al no realizarse un desafío experimental en las conejas, el resultado del lote testigo es engañoso, ya que las pruebas de FIM demuestran que la respuesta de inmunidad celular fue mayor en los lotes tratados, por lo que se esperaba una mejor protección en ellos.

Cabe aclarar que no se consideraron factores importantes que pudieron influir en los resultados, tales como antecedentes de las conejas respecto a su procedencia, número de partos de las mismas, número de gazapos nacidos vivos y destetados en partos precedentes, variación individual de peso, ya que se estandarizó a 5 kg por coneja para fines de cálculo de la dosis de UFT, edad de los animales, y otros (96). También es pertinente mencionar que la reproducción en el lugar del experimento se suspendió antes de la realización del mismo poco más de un año, debido

a problemas de sobrepoblación en el conejar por la interrupción del mercadeo de la especie por la cuarentena nacional establecida a causa de la enfermedad viral hemorrágica. (88, 98, 99, 102)

Por otra parte, al considerar en conjunto los resultados obtenidos de FIM, pesaje, valoración clínica y mortalidad, los gazapos procedentes de madres bacterinizadas tuvieron un mejor comportamiento ante la enfermedad.

El tipo de placentación en la coneja (hemodicorial: el endotelio de los capilares maternos está destruido y la sangre materna baña el corion directamente) (32), permite que se beneficien pasivamente por la protección conferida tanto de anticuerpos como de células linfoides de origen materno (100). En cambio para los anticuerpos presentes en el calostro, el cierre intestinal en el gazapo ocurre a las tres semanas de edad (90), y existen datos de que podrían pasar también transintestinalmente algunas células linfoides presentes en él (100). Se sabe que esta inmunidad pasiva en el caso de los anticuerpos, va disminuyendo por catabolia de los mismos (100), mientras que los linfocitos T pueden permanecer hasta varios años (63). Todo lo anterior explica en cierta manera, los resultados obtenidos de FIM en los gazapos, ya que se conservó el orden presentado de acuerdo al segundo muestreo realizado a las conejas.

En lo concerniente a los resultados de valoración clínica y mortalidad en los gazapos, los procedentes de madres bacterinizadas presentaron un mejor comportamiento que los demás lotes; en segundo lugar el lote de gazapos procedente de madres tratadas con FT + bacterina, en tercer lugar los procedentes de madres testigo, y el lote más afectado, fue el procedente de madres tratadas con FT. No se sabe si la transferencia pasiva de inmunidad humoral juega un papel más importante que la celular (46, 48, 49), por lo que sería conveniente realizar la detección de anticuerpos específicos contra Pasteurella multocida en los gazapos. En el mismo caso que en las conejas, el lote testigo logró un resultado favorable. Se recomienda aplicar en la progenie los mismos tratamientos utilizados en las madres, realizando evaluaciones periódicas con FIM así como el desafío experimental correspondiente.

La inmunidad conferida de origen materno aminora si no recibe un reforzamiento importante (100), y para estudios posteriores sería conveniente determinar el momento adecuado para la aplicación en gazapos ya sea del factor de transferencia, de la bacterina, o de ambos, contra el catarro infeccioso, y la protección dada por ellos tanto en la etapa de lactancia como en la de engorda.

En lo relacionado a la ganancia diaria de peso obtenida por los gazapos se tiene conocimiento que en

Estados Unidos y Europa es de 35-40 g, mientras que en países tropicales como el nuestro es de 10-20 g (19), por lo que en general la ganancia se mantuvo dentro de lo esperado.

El análisis estadístico del peso de los gazapos muestra a la cuarta semana de edad, diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre el lote procedente de madres bacterinizadas con los procedentes de madres tratadas con FT + bacterina y los provenientes de madres no tratadas, pero con aquellos derivados de conejas tratadas con FT, la diferencia fue mínima ( $p < 0.05$ ).

Referente al peso obtenido de las crías existen factores que pudieron influir en los resultados, como el número de gazapos por coneja y por lote (generalmente a menor camada, mayor peso), antecedentes del comportamiento de los padres, edad y número de partos de las madres, relación entre la aptitud de las conejas para hacer su nido y capacidad maternal; calidad, cantidad y tipo de alimento consumido, además de la leche materna, etc. (8, 90, 97)

La prueba de protección en ratones demostró la eficacia y superioridad del FT respecto a los grupos bacterinado y testigo, y quizá se debió a que las UFT aplicadas a cada ratón fueron suficientes o superiores a las necesarias para conferir una protección adecuada. (72)

Los resultados de este trabajo, despiertan la curiosidad de utilizar el FT con más frecuencia en la prevención de diferentes enfermedades infecciosas padecidas en conejos como por otros animales domésticos, ya que se posibilita la inmunización sin necesidad de que los individuos entren en contacto con el antígeno. El FT ofrece la posibilidad de capacitar inmunológicamente y de manera específica a los animales. (94)

## LITERATURA CITADA

1. Al-Ansari, and Hussain, H.M.: Transfer factor activity of dialyzable lymph node extracts from cattled infected with Brucella abortus. Dis. Abs. Int., 43: 10 (1983).

2. Al-Lebban, Z.S., Corbell, L.B., and Coles, E.H.: Rabbit pasteurellosis: induced disease and vaccination. Am. J. Vet. Res., 49: 312-316 (1988).

3. Arellano, L.J.: Efecto de la utilización del factor de transferencia como inmunopotenciador celular para el control y la prevención de la rinitis atrófica. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1988.

4. Argdello, V., J.L., Llanos, P., A., y Pérez-Ordoyo, G., L. I.: Enfermedad vírica hemorrágica del conejo en España. Cunic., 14: 17-22 (1989).

5. Barrett, J.T.: Inmunología, Inmunoquímica e Inmunobiología. 4a. ed. Interamericana, México, 1985.

6. Bayer: El ABC de los productos veterinarios Bayer. Manual de productos veterinarios. Bayer de México, México, 1989.

7. Berg, R.: Anatomía topográfica y aplicada de los animales domésticos. AC, España, 1978.

8. Biro, E., y col.: Relación entre tamaño de la camada y fertilidad de la coneja. Cunic., 14: 110-111 (1989).

9. Cabada, M., C., Padierna, O., J., Velasco, C., D., y Estrada, P., S.: El factor de transferencia en la terapia de la bronquitis crónica asmática. Tercer Congreso Nacional de Inmunología, México, D.F., 1979, 62. Sociedad Mexicana de Inmunología, México, (1979).

10. Campos, H., Ma. del R.: Importancia y métodos de renovación de reproductores en cunicultura. Seminario Situación y Perspectivas de la Cunicultura en México. COCICEMAC, Universidad Autónoma de Chapingo, México, 1987.

11. Cancellotti, F.M., Villeri, C., Renzi, M., y Monfredini, R.: La enfermedad X del conejo. Cunic., 14: 12-16 (1989).

12. Carter, G.R.: Studies on Pasteurella multocida. I. A hemagglutination test for the identification of serological types. Amer. J. Vet. Res., 16: 481-484 (1955).

13. Carter, G.R.: Pasteurellosis: Pasteurella multocida and Pasteurella hemolytica. Advan. Vet., 11: 321-379 (1987).
14. Cázares, H., R.: Biología del conejo. Actualización en manejo y producción de animales de laboratorio. Universidad Autónoma Metropolitana. México, D.F., 1990.
15. Cunicultura.: La difusión en la prensa y la radio de la nueva epidemia cunicola ha afectado seriamente la venta de conejos. Cunic., 14: 5 (1989).
16. Cunicultura: Noticiario. Cunic., 14: 71-73 (1989).
17. Cunningham, C.H.: Virología práctica. 3a.ed. Acribia. España, 1959.
18. 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. México, D.F., 1988.
19. Cheeke, P.R.: Rabbit feeding and nutrition. Academic Press. U.S.A., 1987.
20. Daniel, W.W.: Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa. México, 1980.
21. Departamento de Inmunología y Virología: Productos biológicos de uso veterinario. Manual de prácticas del Laboratorio de Inmunología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. México, D.F.
22. Departamento de Inmunología y Virología: Método cuantitativo de Reed & Muench. Práctica del Laboratorio de Virología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. México, D.F., 1987.
23. Di Giacomo, R.F., Deeb, B.J., Bernard, B.L., Klaassen, J.M., and Chengappa, M.M.: Safety and efficacy of a streptomycin dependent live Pasteurella multocida vaccine in rabbits. Lab. Anim. Sci., 37: 187-190 (1987).
24. DiGiacomo, R.F., Jones, C.D.R., and Waltes, C.M.: Transmission of Pasteurella multocida in rabbits. Lab. Anim. Sci., 37: 621-623 (1987).
25. Estrada, P.,S., Velasco, S.,D., Nebora, F., Diaz, M.L., y Padierna, J.: Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico. Sal. Pùb. Méx., 25: 579-590 (1983).

26. Fernández, R.T.: Evaluación del efecto del factor de transferencia mediante pruebas *in vitro*. Tesis de licenciatura. Esc. Nal. de Cienc. Biol. Instituto Politécnico Nacional. México, D.F., 1985.

27. 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. Segundo Congreso Nacional de Inmunología. México, D.F., 1978, 103. Sociedad Mexicana de Inmunología. México, (1978).

28. Fudenberg, H.H.: Inmunología clínica. El Manual Moderno. México, D.F., 1978.

29. Giambrone, J.J., Klesius, P.H., and Yu, M.: Adoptive transfer of delayed wattle reactivity in chickens with a dializable leucocyte extract containing transfer factor. Poult. Sci., 62: 767-771 (1983).

30. Godard, Dr.: Applications pratiques de la vaccination vis-à-vis des affections respiratoires du lapin. Cunic. 35: 265-267 (1980).

31. Godínez, A.,A.: La cunicultura como una alternativa de solución en la alimentación nacional. Seminario Situación y Perspectivas de la Cunicultura en México. COCICEMAC, Universidad Autónoma de Chapingo. México, 1987.

32. Hafez, E.S.E.: Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Lea & Febiger. U.S.A., 1970.

33. Hagen, K. W. Jr.: Enzootic pasteurellosis in domestic rabbits. I. Pathology and bacteriology. J. Amer. Vet. Med. Ass., 133: 77-80 (1958).

34. Hagen, K. W. Jr.: Enzootic pasteurellosis in domestic rabbits. II. Strain types and methods of control. Lab. Anim. Care, 16: 487-491 (1966).

35. Hago, B. E. D., Al Magid, O.Y., El Senousi, S.M., Gameel, A.A., and Abu-Samra, M.T.: An outbreak of suppurative osteoarthritis of the tibiotarsal joint in rabbits caused by Pasteurella multocida. J. Small Anim. Pract., 28: 763-766 (1987).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



36. Herrera, M.: Contribución al estudio de las enfermedades bacterianas más comunes que causan la muerte de los gazapos, edad comprendida del parto al destete. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., 1968.

37. Holmes, H.T., Matsumoto, M., Patton, N.M., and Zehfus, B. R.: Serologic methods for detection of Pasteurella multocida infections in nasal culture negative rabbits. Lab. Anim. Sci., 36: 640-645 (1986).

38. Jiménez-Brito, G., Tamayo, R., Yunes, C., Jiménez, L., Padierna, J., Castro-Mussot, M.E., Quiroz, A., y Estrada-Parra, S.: Tres años de inmunoterapia del melanoma con factor de transferencia y BCG. Segundo Congreso Nacional de Inmunología, México, D.F., 1978, 104. Sociedad Mexicana de Inmunología. México, (1978).

39. Kaminkova, J., and Lange, C.F.: Transfer factor and repeated otitis media. Cel. Immunol. 89: 259-264 (1984).

40. Kirk, R.W.: Terapéutica veterinaria práctica clínica en especies pequeñas. Vol. 2. C.E.C.S.A. México, 1984.

41. Kirkpatrick, C.H.: Biological effects of transfer factor on lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis, 'Non-Specific' Factors influencing host resistance. Edited by: Braun, W., and Ungar, J., 297-306, S. Karger, Switzerland, 1973.

42. Klesius, P.H., and Fundenberg, H.H.: Bovine transfer factor effect on bovine and rabbit coccidiosis. Clin. Immunol. Immunopathol., 7: 240-252 (1977).

43. Kreier, J.P.: Parasitic Protozoa. Vol. 3. Academic Press. U.S.A., 1977.

44. Kunstyr, I., and Naumann, S.: Head tilt in rabbits caused by pasteurellosis and encephalitozoonosis. Lab. Anim., 19: 208-213 (1985).

45. Lawrence, H.S.: The transfer in humans of delayed skin sensitivity to the streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. J. Clin. Invest., 84: 219-230 (1954).

46. Lawrence, H.S.: Transfer factor, Advances in Immunology. Edited by: Dixon, Jr., F.J., and Kunkel, H.G., Vol. 11, 195-266, Academic Press, U.S.A., 1969.

47. Lawrence, H.S.: Transfer factor and cellular immunity, Immunobiology. Edited by: Good, R.A., and Fisher, D.W., 104-113, Sinauer Associated, Inc. U.S.A., 1974.

48. Lawrence, H.S.: Transfer factor: Initiation and augmentation of cell-mediated immunity, Mechanisms of cell-mediated immunity. Edited by: Mc Cluskey, R.T., and Cohen, S., 289-329, John Wiley & Sons, U.S.A., 1974.

49. Lawrence, H.S.: Transfer factor and cellular immunity to viral infection, Antiviral mechanisms. Perspectives in virology. Edited by: Pollard, M., Vol. 9, 135-152, Academic Press. U.S.A., 1975.

50. Lawrence, H.S., and Borkowsky, W.A.: New clues to the structure and function of transfer factor. Cell Immunol., 92: 102-106 (1983).

51. Loliger, H.G.: Medidas profilácticas para control de las enfermedades del conejo. Cunic., 14: 60-64 (1989).

52. López, A., J.A.: 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., 1989.

53. Lu, Y.S., Afendis, S.J., and Pakes, S.P.: Identification of immunogenic outer membrane proteins of Pasteurella multocida 3:A in rabbits. Infect. Immun., 56: 1532-1537 (1988).

54. Lu, Y.S., Ringler, D.H., and Park, J.S.: Characterization of Pasteurella multocida isolates from the nares of healthy rabbits and rabbits with pneumonia. Lab. Anim. Sci., 28: 691-697 (1978).

55. Lu, Yue-Shoung, Pakes, S.P., Massey, L., and Stefanu, C.: A potassium thiocyanate extract vaccine prepared from Pasteurella multocida 3:A protects rabbits against homologous challenge. Infect. Immun., 52: 2967-2976 (1987).

56. Lukas, V.S., Ringler, D.H., Chrisp, C.E., and Rush, H.G.: An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay to detect serum IgG to Pasteurella multocida in naturally and experimentally infected rabbits. Lab. Anim. Sci., 37: 60-64 (1987).

57. Leonart, F.: Reunión en Valencia sobre el síndrome vírico hemorrágico. Cunic., 14: 3-5 (1989).

58. Mackenzie, G., Hunter, A.R., and Ross, J.G.: The effect of transfer factor treatment on two challenge infections of Haemonchus contortus in immunocompetent 7-month-old lambs. Vet. Res. Com., 8: 283-292 (1984).

59. Mandell, G.L., Douglas, G., and Bennett, J.E.: Principles and practice of infectious diseases. 2nd. ed. Wiley Medical, U.S.A., 1985.

60. Manning, P. J., Brackee, G., Naasz, M.A., De Long, D., and Leary, S.L.: A dot-immunobinding assay for the serodiagnosis of Pasteurella multocida infection in laboratory rabbits. Lab. Anim. Sci., 37: 615-620 (1987).

61. Manning, P.J.: Serology of Pasteurella multocida in laboratory rabbits: A review. Lab. Anim. Sci., 32: 666-671 (1982).

62. Marcato, P. E. y col.: Hepatitis necrótica infecciosa del conejo. Cunic., 14: 6-9 (1989).

63. Medway, W., Prier, J. E., y Wilkinson, J.S.: Patología clínica veterinaria. U.T.E.H.A. México, 1980.

64. Mercier, P. y Laval, A.: Enfermedades respiratorias y estafilococia del conejo. Cunic., 14: 97-100 (1989).

65. Mushin, R., and Schoenbaum, M.: A strain of Pasteurella multocida associated with infections in rabbit colonies. Lab. Anim., 14: 353-356 (1980).

66. Namioka, S., Kumeda, Y., Kawano, T., Wang, C.T., Nambe, Y., and Murakami, K.: The influence of immunopotentiators on sucking piglets with special reference to the incidence of pig scour. Br. vet. J., 38: 155-167 (1982).

67. O' Dorisio, M.S., Neidhart, J.A., Daniel, F.B., Balcerzak, S.P., and Lo Buglio, A.F.: Identification of hypoxantina as the major component of a chromatographic fraction of transfer factor. Cell. Immunol., 23: 191-202 (1976).

68. Office of the Federal Register National: Code of Federal Regulations Animals and Animal Products. Office of the Federal Register National. U.S.A. 1986.

69. Olsen, R. G., y Krakowka, S.: Inmunología e Inmunopatología de animales domésticos. El Manual Moderno. México, 1983.

70. Padierna, J., Velasco, O., y Estrada-Parra, S.: Obtención del factor de transferencia específico para el tratamiento de pacientes con coccidioidomicosis. Primer Congreso Nacional de Inmunología, México, D.F., 1976, 101. Sociedad Mexicana de Inmunología. México, (1976).

71. Percy, D.H., Bhasin, J.L., and Rosendal, S.: Experimental pneumonia in rabbits inoculated with strains of Pasteurella multocida. Can. J. Vet. Res., 50: 36-41 (1986).

72. Ramirez, V., B.R.: 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.

73. Renault, L.: Prophylaxie des affections microbiennes. Cunic., 59: 236-240 (1984).

74. Retana, R., A.: La prueba de FIM en el control de las vacunas contra la infección de la bolsa de Fabricio (IBF). Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1981.

75. Ringler, D.H., Peter, G.K., Chrisp, C.E., and Keren, D.F.: Protection of rabbits against experimental pasteurellosis by vaccination with a potassium thiocyanate extract of Pasteurella multocida. Infect. Immun., 49: 498-504 (1985).

76. Roca, C., T.: Cómo trabajar la cunicultura, aumentar la producción y rentabilizar la explotación. Seminario Situación y Perspectivas de la Cunicultura en México. COCICEMAC, Universidad Autónoma de Chapingo. México, 1987.

77. Roca, C., T.: Ambiente del conejar: factores de confort. Seminario Situación y Perspectivas de la Cunicultura en México. COCICEMAC, Universidad Autónoma de Chapingo. México, 1987.

78. Roca, T.: El material y el equipo en las explotaciones cunicolas. Cunic., 14: 141-147 (1989).

79. Rodríguez de Lara, R.: Efecto de dos ritmos de reproducción sobre el comportamiento productivo-reproductivo en conejos para carne criados bajo un programa de inseminación artificial. Seminario Situación y Perspectivas de la Cunicultura en México. COCICEMAC, Universidad Autónoma de Chapingo. México, 1987.

80. Rodriguez, L.A.: El factor de transferencia en la enfermedad de Aujeszky. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1987.
81. Rodriguez, M., A. y col.: Incidencia de presentación de Bordetella bronchiseptica en conejos sanos y su sensibilidad antibiótica. LUNIC., 14: 149-150 (1989).
82. Rojas, B.S.: Uso del suero hiperinmune y del factor de transferencia para la prevención y 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.
83. Rojas, W.: Inmunología. 4a. ed. Fondo Educativo Interamericano. Colombia, 1978.
84. Rosenstein, E.: Prontuario de especialidades veterinarias. 9a. ed. Centro Profesional de Publicaciones. S.A., México, 1985.
85. Ross, J.G., and Halliday, W.G.: Investigations of transfer factor activity in resistance to Trichostrongylus colubriformis infections in guinea-pigs. J. Helminthol., 56: 27-35 (1982).
86. Ross, J.G., Halliday, W.G., and Maff: Investigation of the transfer of immunity to gastrointestinal nematode infections in sheep by leucocyte lysates. Vet. Rec., 102: 240-241 (1978).
87. Ruiz, L., G.: Manejo de animales de laboratorio y obtención de muestras sanguíneas. Práctica 2. Manual de prácticas del Laboratorio de Inmunología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. México, 1988.
88. S.A.R.H.: Enfermedad viral hemorrágica de los conejos. Bol. de la S.A.R.H. y S.I.N.E.S.A. México, (1989).
89. S.A.R.H.: Manual de requerimientos mínimos para la elaboración de productos biológicos. Dirección General de Sanidad Animal. S.A.R.H. México, 1983.
90. Shimada, A.: Fundamentos de nutrición animal comparativa. Asociación Americana de la Soya. México, 1983.
91. Smith, D.T.: Epidemiological studies on respiratory infections of the rabbit. X. A spontaneous epidemic of pneumonia and snuffless caused by Bacterium lepisepticum among a stock of rabbits at Saranac Lake, New York. J. Exp. Med., 45: 553-559 (1927).

92. Snyder, S.B., Fox, J.G., and Soare, O.A.: Subclinical otitis media associated with *Pasteurella multocida* infections in New Zealand White Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Lab. Anim. Sci., 25: 270-272 (1973).
93. Stites, D.P., Stobo, J.D., Fudenberg, H.H., Wells, J.V.: Inmunología básica y clínica. 5a. ed. El Manual Moderno. México, 1985.
94. Suárez, A., B.: Inmunización de cerdas gestantes contra gastroenteritis transmisible. Tesis de maestría. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
95. Sumano, L.,H., y Ocampo, C.,L.: Farmacología veterinaria. Mc Graw-Hill. México, 1989.
96. Surdeau, P., y Henaff, R.: Producción de conejos. 2a. ed. Mundi-Premsa. España 1984.
97. Szendro, Z., y col.: Aptitud de las conejas para hacer su nido y capacidad maternal. Cunic., 14: 108-109 (1989).
98. Tejeda, P.,A.: Lo que la prensa dice sobre notas pecuarias y otras no tanto. Bol. Inf. F.M.V.Z., U.N.A.M. No. 26: 11 (1989).
99. Tejeda, P.,A.: Lo que la prensa dice sobre notas pecuarias y otras no tanto. Bol. Inf. F.M.V.Z., U.N.A.M. No. 28: 10-11 (1989).
100. Tizard, I.: Inmunología veterinaria. 2a. ed. Interamericana México, 1984.
101. Tron, F., M. de J.: La prueba de MIF para el diagnóstico de brucelosis porcina. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1980.
102. Uribe, C.: Asesora Veterinaria en la erradicación del mal de los conejos. Gac. U.N.A.M., 371: 26-27 (1989).
103. Vega, G.,M.B.: 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. México, D.F., 1989.

104. Velasco, C., O., Ruiz, M. E., Padierna, J., y Estrada, P., S.: Tratamiento con factor de transferencia específico de leishmaniasis tegumentaria diseminada. Primer Congreso Nacional de Inmunología, México, D.F., 1976, 130. Sociedad Mexicana de Inmunología. Mexico, (1976).

105. Ward, G.M.: Development of a Pasteurella-free rabbit colony. Lab. Anim. Sci., 23: 671-674 (1973).

106. Watson, W.T., Goldsboro, J.A., Williams, F.P., and Sueur, R.: Experimental respiratory infection with Pasteurella multocida and Bordetella bronchiseptica in rabbits. Lab. Anim. Sci., 25: 457-464 (1975).

107. Webster, L.T.: The epidemiology of a rabbit respiratory infection. I. Introduction. J. Exp. Med., 39: 837-841 (1924).

108. Webster, L.T.: The epidemiology of a rabbit respiratory infection. II. Clinical, pathological, and bacteriological study of snuffles. J. Exp. Med., 39: 843-856 (1924).

109. Webster, L.T.: The epidemiology of a rabbit respiratory infection. III. Nasal flora of laboratory rabbits. J. Exp. Med., 39: 857-877 (1924).

110. Webster, L.T.: The epidemiology of a rabbit respiratory infection. IV. Susceptibility of rabbits to spontaneous snuffles. J. Exp. Med., 40: 109-116 (1924).

111. Webster, L.T.: The epidemiology of a rabbit respiratory infection. V. Experimental snuffles. J. Exp. Med., 40: 77-80 (1924).

112. Weisbroth, S.H., Flatt, R.E., and Kraus, A.L.: The biology of the laboratory rabbit. Academic Press. U.S.A., 1974.

113. Weiyan, Xu.: La enfermedad vírica hemorrágica del conejo. Cunic., 14: 148 y 150 (1989).

114. Weiyan, Xu: Un nuevo virus aislado de la enfermedad hemorrágica del conejo. Cunic., 14: 10-11 (1989).

115. Welch, W.D., Lu, Y.S., and Bawdon, R.E.: Pharmacokinetics of penicillin-G in serum and nasal washings of Pasteurella multocida free and infected rabbits. Lab. Anim. Sci., 37: 65-68 (1987).