

**EFFECTO DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA
SOBRE LA RESPUESTA INMUNE Y ALGUNOS
INDICADORES PRODUCTIVOS EN CERDAS DE
REEMPLAZO VACUNADAS CONTRA PRRS**

TESIS

PRESENTADA COMO REQUISITO

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

POR:

Médico Veterinario Zootecnista

Monserrat Estefanía Cob Garma

Directores:

M. en C. Alejandro Alzina López

Dr. Edwin Gutiérrez Ruiz

Dr. Alberto Rosado Aguilar

Mérida, Yuc., México, septiembre de 2017





UADY

POSGRADO
INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y
MANEJO DE RECURSOS
NATURALES TROPICALES

**POSGRADO INSTITUCIONAL EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y
MANEJO DE RECURSOS NATURALES TROPICALES**

**ALUMNA: MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
MONSERRAT ESTEFANÍA COB GARMA**

SÍNODO DEL EXAMEN DE TESIS DE GRADO

**DRA. KARLA Y. ACOSTA VIANA
CIR-HIDEYO NOGUCHI**

**M. EN C. FRANCISCO ARANDA CIREROL
CCBA-UADY**

**DR. ARMANDO AGUILAR CABALLERO
CCBA-UADY**

**DRA. LAURA CONDE FERRAEZ
CIR-HIDEYO NOGUCHI**

**DRA. MARÍA DEL REFUGIO GONZÁLEZ LOSA
CIR-HIDEYO NOGUCHI**

MÉRIDA, YUCATÁN, SEPTIEMBRE DEL 2017

Declaratoria de originalidad

“El presente trabajo no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento de título o grado diferente o adicional al actual. La tesis es resultado de las investigaciones del autor, excepto donde se indican las fuentes de información consultadas. El autor otorga su consentimiento a la UADY para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente”.

Agradecimientos

Agradezco a Immunité Romero Gómez S.A. de C.V., a la Unidad de Diagnóstico CCBA FMVZ-UADY por el financiamiento y apoyo para la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco al consejo de ciencias y tecnología (CONACYT), a la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY) por la beca y poder cursar la Maestría en Ciencias Agropecuarias en mi *alma máter*.

Agradezco a mi asesor principal M. en C. Alejandro Alzina López por las enseñanzas, apoyo y paciencia durante este trabajo de investigación. Con el mismo aprecio a los asesores adjuntos el Dr. Edwin Gutiérrez Ruiz y el Dr. Alberto Rosado Aguilar.

Agradezco a mis tutores M. en C. Francisco Aranda Cirerol y Dra. Karla Y. Acosta Viana durante estos dos años por sus observaciones, guía y consejos para el mejoramiento del trabajo.

Agradezco al sínodo por la revisión del trabajo.

Agradezco a mi familia, viejos y nuevos amigos por su apoyo durante mi formación académica y humana.

En especial agradezco a Dios por todo.

RESUMEN

El objetivo fue determinar el efecto del factor de transferencia (FT) sobre la respuesta del sistema inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra el síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS). Un total de 50 cerdas (90 ± 6.4 días de edad) fueron distribuidas al azar en dos grupos ($n=25$): control (G1) y tratado (G2). Ambos grupos fueron vacunados con Ingelvac® PRRS MLV a los 100 y 156 días de edad. El FT se le aplicó al G2 intramuscularmente en los días 93 y 149 de edad. Se colectaron muestras de sangre los días 100, 115 y 166 de vida, para cuantificar las células de la serie blanca (agranulocitos: monocitos y linfocitos), títulos de inmunoglobulina G (IgG) contra PRRS y nivel de interferón gamma ($\text{INF-}\gamma$). Se registraron los signos clínicos (tos, disnea, secreción, muertes) semanalmente. Así como la edad a la inseminación artificial (IA) y diagnóstico de gestación a 35 días pos IA. El G2 mostró un mayor conteo de monocitos en el G2 ($p= 0.01$) al día 100 de vida y mayores niveles de $\text{INF-}\gamma$ en el día 100 y 166 de edad ($p= 0.001$ y 0.008 , respectivamente) comparado con G1. Los títulos de IgG contra PRRS, la edad a la IA, signos clínicos y en diagnóstico de gestación fueron similares entre ambos grupos de cerdas ($p>0.05$). Se concluye que el uso del factor de transferencia en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS eleva los niveles séricos de $\text{INF-}\gamma$ y número total de monocitos, sin presentar ningún efecto sobre los niveles de títulos de anticuerpos contra PRRS, así como los indicadores productivos evaluados.

Palabras clave: agranulocitos, IgG contra PRRS, cerdas de reemplazo, factor de transferencia.

ABSTRACT

The aim was to determine the effect of transfer factor (FT) on the response of the immune system and some productive indicators of replacement gilts vaccinated against the porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS). A total of 50 sows (90 ± 6.4 days old) were randomly distributed into two groups ($n=25$): control (G1) and treated (G2). Both groups were vaccinated with Ingelvac® PRRS MLV at 100 and 156 days of age. The FT was administered to G2 intramuscularly at 93 and 149 days of age. Blood samples were collected at 100, 115 and 166 days of life in order to quantify white cells (agranulocytes: monocytes and lymphocytes), immunoglobulin G titers (IgG) against PRRS and interferon gamma levels (INF- γ) level. The clinical signs (cough, dyspnea, discharge, deaths) were recorded weekly. As well as the age at artificial insemination (AI) and diagnosis of gestation at 35 days post AI. The G2 showed a higher monocyte counts in G2 ($p = 0.01$) at day 100 of age and higher levels of INF- γ at 100 and 166 days of age ($p = 0.001$ and 0.008 , respectively) compared to G1. IgG titers against PRRS, AI age, clinical signs and gestational diagnosis were similar between both groups ($p > 0.05$). It is concluded that the use of FT in replacement gilts vaccinated against PRRS, elevated levels of INF- γ and a total counts of monocytes, without any effect on the levels of IgG titers against PRRS, as well as the productive indicators evaluated.

Key words: agranulocytes, anti-PRRS IgG titers, replacement gilts, transfer factor.

INDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	1
2	REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
2.1	Importancia y agente etiológico del PRRS	3
2.1.1	Patogenia	3
2.1.2	Signos clínicos en reproductoras.....	4
2.1.3	Mecanismo de evasión del PRRS	4
2.1.4	Soluciones para el tratamiento y prevención del PRRS.....	6
2.2	Factor de transferencia.....	6
2.3	Reemplazo	10
2.3.1	Manejo de cerdas de reemplazo	11
2.3.2	Aspectos reproductivos	12
2.3.3	Manejo de servicio	12
3	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	13
3.1	Hipótesis.....	13
3.2	Objetivo general	13
3.3	Objetivos específicos.....	13
	REFERENCIAS.....	14
	ARTÍCULO	20
	REFERENCIAS DEL ARTÍCULO.....	32
	CONCLUSIONES GENERALES DE LA TESIS	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Características de selección para reemplazo (<http://www.engormix.com/>)..... 11

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Mecanismo de evasión, efecto sobre la respuesta inmune y consecuencias de los elementos virales involucrados del PRRSV (López, 2013).....5

Cuadro 2. Uso del factor de transferencia para el control de enfermedades en diversas especies animales.....9

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades en cerdos causadas por agentes virales ocasionan grandes pérdidas económicas en la industria porcina (Thanapongtharm *et al.*, 2014). En las cerdas reproductoras, los agentes patógenos como el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS, siglas en inglés) provoca abortos, disminución de la fertilidad, retraso y repeticiones del estro (Rovelo *et al.*, 2010; Chareerntanakul *et al.*, 2013). El principal mecanismo de evasión del virus dentro del hospedero es su replicación en los macrófagos, células dendríticas y monocitos, ocasionando una menor respuesta inmune celular y humoral del cerdo contra el PRRS (Murtaugh y Genzow, 2011; Xu *et al.*, 2015).

La vacunación constituye el medio principal para prevenir la infección, pero existen limitaciones en su uso debido a la diversidad genética del virus y su incapacidad para establecer una correlación inmunológica de protección (Renukaradhya *et al.*, 2015). Consecuentemente, es necesario explorar nuevas estrategias antivirales, como el uso del factor de transferencia (FT) formado por un conjunto de péptidos que se obtiene después de dializar células inmunes de donadores sanos o previamente inmunizados (Bravo-Blas *et al.*, 2010). El FT tiene la capacidad de transferir hipersensibilidad de tipo retardado y de estimular la inmunidad mediada por células (Fabre *et al.*, 2004; Bravo-Blas *et al.*, 2010). El mecanismo de acción del FT no ha sido completamente establecido. Sin embargo, se le atribuye un efecto inmunomodulador al incrementar la cantidad de células inmunocomponentes, la proliferación y actividad de linfocitos T y la producción de interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Adicionalmente estimula la fagocitosis, hematopoyesis y la inmunidad innata por la vía de receptores tipo toll (TLR) (Ojeda *et al.*, 2005; Bravo-Blas *et al.*, 2010; Hernández-Peralta *et al.*, 2014).

En porcicultura, se ha empleado el FT con éxito en la prevención de la colibacilosis neonatal en lechones (Rojas, 1987), para el control de la enfermedad de Aujeszky (Calzada, 2000), para incrementar los niveles de INF- γ sérico (Hernández-Peralta *et al.*, 2014) y en la disminución de la frecuencia y cuadros respiratorios ocasionados por PRRS en lechones al destete (López, 2013). Sin embargo, no hay estudios del efecto de la aplicación del FT sobre el sistema inmune y los indicadores productivos de cerdas de reemplazo con

antecedentes de vacunación. Por lo cual el objetivo de este estudio fue determinar el efecto del FT sobre la respuesta del sistema inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS.

2 REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Importancia y agente etiológico del PRRS

El síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad viral que afecta a los cerdos de todas las edades y ocasiona grandes pérdidas económicas en la industria porcina (Thanapongtharm *et al.*, 2014; López-Heydeck *et al.*, 2015). El virus PRRS (PRRSV) pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Arteriviridae*, género *Arterivirus*, siendo un virus pequeño envuelto, de ARN de una cadena de sentido positivo (Opriessning *et al.*, 2002; Renukaradhya *et al.*, 2015). Fue descrita clínicamente en 1987, hasta 1992 se reconoció en México (López-Heydeck *et al.*, 2015). Se localiza en la mayoría de las unidades porcícolas y permanece endémica (Olin *et al.*, 2005). Existe la posibilidad de reemergencia, pueden durar de 2 a 3 meses en remitir. Las pérdidas económicas son constantes, ya que se caracteriza por disminuir los índices de fertilidad, ganancia de peso e incrementar los costos asociándose a otras enfermedades (López-Heydeck *et al.*, 2015).

2.1.1 Patogenia

Las principales vías de entrada son oronasal y genital, penetrando al epitelio nasal y tonsilar, macrófagos pulmonares o endometrio uterino. El período de incubación puede ser de 3 días a varias semanas, esto depende de la edad del animal, dosis infectante e inmunidad del cerdo (Che *et al.*, 2012). El virus alcanza los tejidos linfoides regionales y posteriormente se distribuye a nivel sistémico por las vías sanguínea y linfóide, circulando libre o ligado a monocitos circulantes produciendo leucopenia (Robledo-Ávila *et al.*, 2006; Ávalos, 2008). La replicación del virus del PRRS puede ser en diferentes células del hospedero, siendo los macrófagos alveolares el principal tipo celular en que se realiza su replicación y de importancia para su patogenia así como en células dendríticas y monocitos (Batista *et al.*, 2003; Flores-Mendoza *et al.*, 2008). Dependiendo de la virulencia del virus, produce en mayor o menor grado neumonía, miocarditis, encefalitis, rinitis, vasculitis, linfadenopatías (Arias *et al.*, 2011). El virus es eliminado principalmente por saliva, orina, semen, secreciones mamarias, transplacentarias y excremento (Arias *et al.*, 2011). La

infección persistente raramente dura más de 200 días, sin embargo se ha detecto hasta 300 días post infección del virus, depende de la respuesta inmune de cada hospedero.

2.1.2 Signos clínicos en reproductoras

Los cerdos infectados pueden estar asintomáticos o presentar signos generales que son indistinguibles de aquéllos por influenza porcina, pseudorabia (enfermedad de Aujeszky), fiebre porcina clásica, parvovirus, encefalomiocarditis, clamidiosis y micoplasmosis (Ávalos *et al.*, 2008; Callen *et al.*, 2006; López-Heydeck *et al.*, 2015).

En el área de reproducción aumentan las tasas de aborto (a finales de la gestación), momias, mortinatos, nacidos débiles, repeticiones y retraso de celo; agalactia (30%) infertilidad, disminuye el porcentaje de fecundación y número de lechones nacidos vivos, muerte súbita (1.5%), inapetencia (8-10%), cianosis, anorexia, partos prematuros (18-20%), anestros y quistes ováricos (Olin *et al.*, 2005; Murtaught *et al.*, 2011; Martínez *et al.*, 2013).

2.1.3 Mecanismo de evasión del PRRS

La diversidad genética del virus, la variación en la antigenicidad cruzada y la transmisión del virus vacunal, ocasionan problemas para el control de la enfermedad (Flores-Mendoza *et al.*, 2008). Las vacunas del mercado aún no garantizan una protección satisfactoria, su eficiencia cae drásticamente frente a confrontaciones heterólogas; el uso de vacunas sólo garantiza disminuir en mayor o menor grado los signos y síntomas clínicos, duración de la viremia y duración de eliminación del virus (Shi *et al.*, 2010; Charerntantanakul *et al.*, 2013; Renukaradhya *et al.*, 2015).

En el cuadro 1 se observan los principales mecanismos, efectos y consecuencias de evasión del virus PRRS con la respuesta del hospedador (López, 2013).

Cuadro 1. Mecanismo de evasión, efecto sobre la respuesta inmune y consecuencias de los elementos virales involucrados del PRRSV (López, 2013).

Elementos virales involucrados	Mecanismo	Efecto	Consecuencia
Proteínas no estructurales (NSP) 1 (α , β)	Interferencia con la ruta de señalización de ácido ribonucleico bicatenario (ARNdc)	Respuesta INF- α es mínima en macrófagos alveolares	Disminuye la expresión de la respuesta de citocinas proinflamatorias Retraso en la respuesta de las células asesinas naturales (NK) e inmunidad adquirida
NSP 1 NSP 2	Apoptosis de células dendríticas Disminución de CD 11 B/C, CD 14, CD80/86, complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y II	Interferencia con la presentación de antígenos por células dendríticas	Aumento de IL- 10, disminución de citocinas proinflamatorias Disminución de la presentación de antígenos, retraso respuesta humoral, persistencia del virus
Epítomos de la proteína N y glicoproteína (GP) 5	Aumento de la entrada de virus a las célula Retención de proteínas virales en retículo endoplásmico Recombinación intragénica, mutación aleatoria	Fagocitosis mediada por anticuerpos Falta de expresión de proteínas virales en la superficie de células infectadas Variación antigénica	Células infectadas lisis por anticuerpos Protección incompleta contra cepas heterólogas.
GP5 aa27-30	Enmascaramiento de epítomos neutralizantes	Epítopo señuelo	Retraso en la producción de anticuerpos neutralizantes Persistencia del virus

2.1.4 Soluciones para el tratamiento y prevención del PRRS

El principal medio para controlar y tratar el PRRS es la vacunación. Tiene como fin estimular el sistema inmune del huésped para producir una respuesta de memoria específica contra un patógeno específico.

Existen varias vacunas: virus vivo atenuado (Ingelvac® PRRS MLV y Porcilis® PRRS), preparaciones inactivadas de PRRSV atenuado (Progressis® y PRRomiSe®), preparaciones inactivadas de aislamientos virulentos expandidos por cultivo celular (vacunas autógenas), preparación inactivada de virulentos enriquecidos con antígenos virales (MJPRRS), y vacunas de subunidades que expresan proteínas seleccionadas (PRRSV-RS) (Murtaugh y Genzow, 2011). Sin embargo no proveen una protección total, se ha reportado que las vacunas de virus atenuado producen infección en pulmones y tejido linfoide (Lager *et al.*, 1999; Opriessnig *et al.*, 2005). La vacunación con virus inactivo reduce los niveles de viremia pero no mejora el rendimiento reproductivo general (Scotti *et al.*, 2007).

La inmunización pasiva con anticuerpos neutralizantes para prevenir la viremia del PRRSV, no son esenciales para la inmunidad al patógeno, ya que no es preciso su uso para la prevención de viremias y de reinfección es incierto y no previene la infección de los ganglios linfáticos (Osorio *et al.*, 2002; López *et al.*, 2000).

2.2 Factor de transferencia

El factor de transferencia (FT) es un medio natural para fortalecer el sistema inmunológico contra las enfermedades (Aldana *et al.*, 2004). El FT está compuesto por pequeñas moléculas de 3.5 a 6 KDa, con bases ribonucleotídicas enlazadas a péptidos pequeños (8 aminoácidos), termolábil y estable a bajas temperaturas (-20 a -70°C) (Berregón-Pérez *et al.*, 2007). Lawrence en 1949 demostró la transferencia adoptiva de la inmunidad mediada por células de forma antígeno-específica en humanos. El FT puede ser obtenido de linfocitos de sangre periférica, nódulos linfáticos, bazo y placenta de varias especies.

El tratamiento con FT está indicado para un amplio espectro de enfermedades del sistema inmune celular. La dosis terapéutica es 1 mg/mL y su frecuencia de administración está

asociada a la patología del agente (Aldana *et al.*, 2004). Se ha empleado como inmunoprolifaxis o inmunomodulador para tratar enfermedades virales, parasitarias, neurológicas, micóticas y autoinmunes (Aldana *et al.*, 2004; Ugalde, 2010). Con la finalidad de transferir inmunidad celular de un individuo a otro, la aplicación carece de efectos colaterales o secundarios y no tiene interacciones con otros medicamentos. Los efectos del FT son los mismos independientemente de la vía utilizada: oral o intramuscular; aunque se considera mejor vía la intravenosa (Berrón-Pérez *et al.*, 2007).

Robledo (2006), propone que el FT activa directamente la inmunidad innata vía receptores de linfocitos T (TLR), por componentes intrínsecos que pueden pesar menos de 10 kDa y estimulan la producción de citocinas. El FT es capaz de inducir respuesta inmune celular antigénica específica, capacitación y proliferación de linfocitos T, estimular fagocitosis y hematopoyesis (Bravo-Blas *et al.*, 2010). Además puede activar macrófagos e inducir la producción de diversas citocinas como interferón alfa (INF- α), interferón gamma (INF- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12), entre otras moléculas (Calzada, 2000; Fabre *et al.*, 2004; Ojeda *et al.*, 2005; Ugalde, 2010).

El término del extracto dializable de leucocitos (EDL) corresponde a productos de bajo peso molecular (oligorribonucleotidopéptido <12,000 Da) de células del sistema inmune que son capaces de transmitir la capacidad de expresar hipersensibilidad de tipo retardado (DTH, siglas en inglés) y la inmunidad mediada por células (IMC) (Aldana *et al.*, 2004; Fabre *et al.*, 2004; Ugalde, 2010; López, 2013).

El EDL está constituido por dos fracciones, una con actividad inespecífica y otra con actividad específica (Ugalde, 2010).

- a) La fracción antigénica específica o antigénica dependiente, que son moléculas peptídicas, con un peso molecular de 3,500 a 6,000 daltones (Da). Como el FT, que son péptidos pequeños con capacidad de transferir DTH. El FT corresponden a la suma de las experiencias inmunes del individuo de donde se ha obtenido el extracto.
- b) En la fracción antigénica inespecífica o antigénica independiente comprendida por moléculas menores a 3.5 y mayores de 6 KDa; encontramos moléculas como prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, hipoxantina, serotonina,

factores de diferenciación de linfocitos (timosina), quimioatrayentes para monocitos y factores inmunovilizadores de neutrófilos. Aumenta la inmunidad mediada por células así como la producción de citocinas en respuesta a un antígeno.

Rojas B. S. (1987) y Rodríguez L.D. (1987) utilizaron el factor de transferencia en lechones donde observaron que reducen los signos clínicos en la colibacilosis y Aujezsky, respectivamente. Franco-Molina *et al.* (2004) aplicaron una dosis del extracto dializable de leucocitos bovino (EDLb) 1 a 17 mg/Kg de peso vivo en murinos, obtuvieron una mejor supervivencia de los LPS-inducida por el choque endotóxico. Se obtuvo que el efecto *in vitro* del EDLb inhibe la expresiones de ARNm en la ruta de apoptosis en células MCF-7 en células cancerosas (Franco- Molina *et al.*, 2006). En aves: Bravo-Bla *et al.* (2010) obtuvieron que al utilizar el FT en pollos vacunados contra influenza aviar aumentó el porcentaje de animales que expresaron el RNAm de INF- γ e IL-2. Los estudios más recientes realizados en cerdos son por López-Huerta (2013) y Hernández-Peralta *et al.* (2014). El primer estudio aplicó 7 dosis de 0.5 y 1 mg/ lechón por vía oral, donde la duración y frecuencia de los cuadros respiratorios disminuyeron, sin aumentar los niveles de INF- γ en lechones infectados con el virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRSV). En el segundo estudio se utilizaron lechones donde se les aplicó 7 dosis del EDL porcino con una dosis alta (77 μ g/Kg peso vivo), el resultado fue el aumento de las concentraciones séricas del INF- γ .

En el cuadro 2 se observan algunos de los trabajos en donde se utiliza el FT en diferentes modelos animales.

Cuadro 2. Uso del factor de transferencia para el control de enfermedades en diversas especies animales.

Título del trabajo	Resultados o conclusiones	Autores
Uso de suero hiperinmune y factores de transferencia para la prevención y tratamiento de la colibacilosis neonatal en lechones	Disminución en la presentación de diarreas, aumento de ganancia diaria de peso a los 28 días en lechones	Rojas B. S. (1987)
El factor de transferencia en la enfermedad de Aujeszky	Reducción de signos clínicos, disminución de las lesiones pulmonares, mejoramiento de la respuesta celular y re-aislamiento negativo del virus	Rodríguez L. D. (1987)
Extracto dializable de leucocitos bovino (EDLb) protege contra el choque endotóxico murino inducido por LPS	Con una dosis de 1 a 17 mg/kg de peso del extracto dializable de leucocitos bovino por animal por vía intraperitoneal en ratones. Mejoró la supervivencia de los LPS-inducida por el choque endotóxico en ratones y la modulación de la expresión de pro-inflamatoria genes de citoquinas	Franco-Molina <i>et al.</i> (2004)
Efecto <i>in vitro</i> del extracto dializable de leucocitos bovino en las células cancerosas	El EDLb a concentraciones de 0.06 y 0.13 U / mL inhibió la p53, bag-1, c-myc, bax, bcl-2 y expresiones de ARNm en la ruta de apoptosis en células MCF-7	Franco-Molina <i>et al.</i> (2006)
El factor de transferencia como inductor de la expresión de RNAm de IFN- γ e IL-2 en pollos vacunados contra influenza aviar	Una unidad de FT (7,3 μ g de proteína) con una vacuna inactivada de influenza aviar, aumentó el porcentaje de animales que expresaron el RNAm de IFN- γ (100%) e IL-2 (75%) con respecto a la vacuna sola (25%) y al placebo	Bravo-Blas <i>et al.</i> (2010)

Extracto de leucocitos reduce la replicación del VIH y modula los factores celulares implicados en la infección por VIH: terapéutica	Efecto del EDL de factores celulares implicados en la replicación del VIH se correlaciona con efecto inhibidor sobre el VIH en la replicación <i>in vitro</i> . Durante 24, 72 horas o 7 días se trataron las células de la línea celular MT4 con diferentes dosis de EDL (0.15 y 0.3 U/mL)	Fernández Ortega <i>et al.</i> (2010)
Evaluación del efecto inmunomodulador del extracto dializable de leucocitos (EDL) en lechones infectados con Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRSV)	Aplicación del EDL 0.5 mg y 1.0 mg/lechón por vía oral. Disminución en la duración y frecuencia de los cuadros respiratorios, al igual que la presencia en órganos y eliminación del virus No aumentó los niveles de INF- γ	López Huerta (2013)
El extracto leucocitario dializable aumenta la concentración de interferón gamma sérico en cerdos destetados	La aplicación de siete dosis altas de DLEp (77 μ g/Kg) por vía intradérmica en cerdos destetados aumentó la concentración de IFN- γ en suero	Hernández-Peralta <i>et al.</i> (2014)

2.3 Reemplazo

El desecho de cerdas reproductoras es una actividad de gran importancia en la producción porcina (Rodríguez *et al.*, 2009). Una correcta política de desecho permite contar con una estructura reproductora que garantice una alta productividad y ahorro en el desarrollo de las hembras de reemplazo (Cervantes *et al.*, 2002). Se ha orientado un nivel de desecho de reproductoras del 40 y 45% anual (García, 1999); sin embargo este porcentaje va en aumento por el mejoramiento genético de la pira.

La importancia del reemplazo es que contribuyen al porcentaje más alto de partos de la granja, permitiendo cumplir con las cuotas de servicio semanales, logrando la estabilidad de flujo y ventas. El buen manejo de los reemplazos permite obtener mayor tasa de retención e

implicaciones económicas (menor costo por lechón producido) (Padilla, 2007; Pinilla *et al.*, 2013).

2.3.1 Manejo de cerdas de reemplazo

La selección de cerdas de reemplazo se realiza por etapas; la primera preselección generalmente se realiza al nacimiento, con base en el registro de sus padres, segunda preselección se realiza después del destete, la tercera selección entre los 90 y 100 Kg de peso vivo, y por último cuando alcanza la edad y peso de monta (Aleman, 2010).

Las características de cerdas para reemplazo son (Padilla, 2007):

- De cuerpo largo
- Buenos aplomos
- Mínimo de 12 tetas bien distribuidas y funcionales
- Vulva normal
- Ausencia de problemas hereditarios (hernias, tetas ciegas, etc.).
- Provenir de camadas numerosas
- Buen peso nacimiento y destete

En la figura 1 se observan las características para la elección de cerdas de reemplazo.

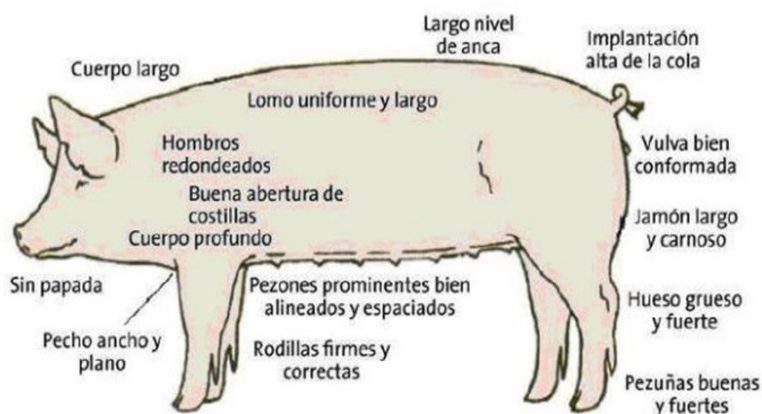


Figura 1. Características de selección para reemplazo (<http://www.engormix.com/>)

En cerdas híbridas de raza tradicionales (Yorshire-Landrace, producción comercial) la alimentación hasta los 100 Kg de peso, es *ad libitum* con dietas que cubran sus

requerimientos nutricionales según la edad productiva. Sin embargo, de 100 Kg en adelante la dieta debe ser específica para cerdas de reemplazo, los aportes de calcio y fósforo son mayores para fortalecer los huesos de las extremidades. Las raciones hasta la monta es conveniente restringirlo a un consumo de 1.7-2 Kg de alimento (14% proteína cruda) (Morales, 2009). Pasan de 11 a 12 semanas de adaptación para incluirlas en el hato de vientres.

2.3.2 Aspectos reproductivos

La cerda es un animal poliéstrico que presenta su ciclo sexual cada 21 días (18 – 24 días) y posee una duración promedio de 2 a 3 días. En el trópico su eficiencia reproductiva es pareja durante el año (Padilla, 2007).

Las cerdas primerizas deben tener un año al primer parto, significa que debe cubrirse en el tercer celo (210 días de edad), con un peso de 130 Kg, dependiendo de la raza o línea genética. La edad reportada del primer celo es a los 156 a 160 días de edad (Fuentes *et al.*, 2006). El ciclo productivo es de 5 a 6 partos, que dependerá del comportamiento reproductivo que aporte; sí es sobresaliente, se tratará de obtener más camadas; por el contrario, aquellas cerdas que presentan problemas de parto, ubre, camadas pequeñas o problemas de salud, deben ser eliminadas (Aleman, 2010).

2.3.3 Manejo de servicio

El inicio de la pubertad es a las 23-24 semanas de edad de la cerda primeriza. Para obtener mayor éxito en la monta, se debe detectar celo 2 veces por día (mañana y tarde), con el uso de un macho celador. Las cerdas presentan el reflejo de inmovilidad por la mañana, recibirán su primera monta o dosis de inseminación artificial por la mañana y en la tarde. En el caso de las que presentaron reflejo de inmovilidad en la tarde, recibirán el servicio al momento de la detección del celo y la segunda dosis o monta al día siguiente por la mañana. Se recomienda el uso de inseminación artificial, para el mejoramiento genético y disminuir los riesgos de infecciones por patógenos (Lago *et al.*, 2005).

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

El Factor de transferencia (FT) mejora la respuesta del sistema inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS.

3.2 Objetivo general

Determinar el efecto del FT sobre la respuesta del sistema inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS.

3.3 Objetivos específicos

- Determinar el efecto del FT sobre los niveles de INF- γ en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS
- Determinar el efecto del FT sobre la serie leucocítica (conteo de agranulocitos: linfocitos y monocitos) en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS
- Determinar el efecto del FT sobre los anticuerpos específicos contra el virus del síndrome respiratorio y reproductivo del cerdo (VPRRS) en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS
- Determinar el efecto del FT sobre la edad a la cubrición (inseminación artificial) en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS
- Determinar el efecto del FT sobre la fertilidad a los 35 días pos cubrición en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS
- Determinar el efecto del FT sobre los signos clínicos (tos, disnea, secreción nasal y lagrimal y muertes) en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS.

REFERENCIAS

Aldana V., Cosme D., Porras C., Merino G., Valenzuela S., Rubén Izquierdo, Suárez A., Vázquez B., Bacardí F., Milá C., Sánchez A. 2004. Ensayo de primera ola del factor de transferencia. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 35: 197- 201.

Aleman M. Z. 2010. Manual de manejo en la cerda de reemplazo y gestación. Tesis de Licenciatura MVZ. Universidad Veracruzana. Veracruz, Veracruz.

Arias M, Barceló J, Muñoz A, Sánchez-Vizcaíno J. 2011. Síndrome respiratorio reproductivo porcino. Sánchez-Vizcaíno JM editor. Curso digital de enfermedades infecciosas porcinas. CDroom 2003. <http://www.sanidadanimal.info/cursos/curso/9/9-prrs.htm>. Consultado 17 Nov, 2015.

Ávalos, H. 2008. Obtención y caracterización del extracto dializable leucocitarios de origen bovino. Tesis M.C., Instituto politécnico Nacional, D.F.

Ávalos-Ramírez R., Zárate-Ramos J.J., Riojas-Valdés V. y Segura-Correa J.C. 2008. Presencia de animales seropositivos al síndrome reproductivo y respiratorio porcino en Nuevo León. *Vet. Mex.* 39:215-221.

Batista L., Murtaugh M. y Pijoan C. 2003. Variación Genética de PRRSV. *Rev Anaporc.* 23:52-60.

Berregón-Pérez R., Chaéz-Sánchez R., Estrada-García, Espinosa-Padilla S., Cortez-Gómez R., Serrano-Miranda E., Ondarza-Aguilera R., Pérez-Tapia M., Pineda O.B., Jiménez-Martínez M. C., Postugués A., Rodríguez A., Cano L., Urcino P., Barrientos J. y Chacón R. 2007. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. *Revista Alergia México*. 54:134-139.

Bravo-Blas, Tellez R., Uribe S., Salmerón F., Valdés L., Estrada-Parra S., Cobos-Marín L. 2010. El factor de transferencia como inductor de la expresión de RNAm de INF- γ e IL- 2 en pollos vacunados contra influenza aviar. *Arch. Med. Vet.* 42, 67-71.

Callen A. La problemática del control del PRRS en granjas de reproducción. 2006. http://www.porcicultura.com/porcicultura/home/articulos_int.asp?cve_art=388. Consultado 18 Nov, 2015.

Calzada G. 2000. Uso en lechones de factor de transferencia y parapoxvirus inactivado (Baypamun) en la vacunación contra la enfermedad de aujeszky. Tesis grado maestría en ciencias con especialidad en inmunología. Escuela Nacional De Ciencias Biológicas - Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

Cervantes A., Acosta M., García M., Morales G., Naranjo R. 2002. Análisis de la política de desecho de reproductoras en las unidades porcinas especializadas durante el año 2002. XV Foro de ciencia y técnica. Instituto de Investigaciones. Cuba, Habana.

Charerntantanakul W., Yamkanchoo S., Kasinrerk W. 2013. Plasmids expressing porcine interferon gamma up-regulate pro-inflammatory cytokine and co-stimulatory molecule expression which are suppressed by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 153:107-117.

Che T. M., Song m., Liu Y., Johnson R. W., Kelly Y. K., Van Alstine W. G., Dawson A. K., Pettigrew J. E. 2012. Mannan oligosaccharide increases serum concentrations of antibodies and inflammatory mediators in weanling pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Anim. Sci.* 2012.90:2784–2793.

Fabre, R. A., T. M. Pérez, L. D. Aguilar, M. J. Rangel, I. Estrada-García, R. Hernández-Pando, and S. Estrada-Parra. 2004. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 136:215-223.

Fernández-Ortega C., Casillas D., M Dubed M., Navea L., Ramírez A., López L., Paneque T., Reinoso Y. 2010. Leukocyte extract reduces HIV replication and modulates celular factors involved in HIV infection therapeutic meant. *Journal of The International AIDS Society.* 13:226

Flores-Mendoza L., Silva-Campa E. Reséndiz M., Osorio F.A., Hernández J. 2008. Porcine reproductive and respiratory síndrome virus infects mature porcine dendritic cells and up-regulates interleukin-10 production. *Clin Vaccine Immunol.* 15:720-725.

Franco-Molina M. A., Mendoza-Gamboa E., Castillo-León L., Tamez-Guerra R. S., Rodríguez-Padilla C. 2004. Bovine dializable leucocyte extract protects against LPS-induced murine endotoxic shock. *International Immunopharmacology*. 4:1577-1586.

Franco-Molina M. A., Mendoza-Gamboa E., Miranda-Hernández d., Zapata-Benavides P., Castillo-León L., Isaza- Brando C., Tamez-Guerra R. S., Rodríguez-Padilla C. 2006. In vitro effects of bovine dializable leukocyte extract (b DEL) in cáncer cells. *Cytotherapy* vol. 8, No 4, 408-414.

Fuentes Cintra M., Pérez García L., Suárez Hernández Y., Soca Pérez M. 2006. Características reproductivas de la cerda. Influencia de algunos factores ambientales y nutricionales. *REDVET*. 5(1): 1-36.

García J.A. 1999. Análisis de las fallas reproductivas; causas y soluciones. *Porci-Aula Veterinaria*. 49:36-53.

Hernández V. 2009. Evaluación del efecto terapéutico del factor de transferencia específico (FTE) sobre parámetros inmunológicos en cachorros infectados experimentalmente con virus de moquillo canino (VMC). Tesis de Maestría FES. UNAM. México, Cuautitlán.

Hernández-Peralta P., Pérez-Tapia S. M., Limón-Flores A. Y., Vázquez-Leyva S., Estrada-Parra S., Sánchez-Betancourt I., Navarro-Hernández J. A., Cobos-Marín L. 2014. El extracto leucocitario dializable aumenta la concentración de interferón gamma sérico en cerdos destetados. *Arch. Med Vet*. 46, 425-430

Lager KM, Mengeling WL, Brockmeier SL. 1999. Evaluation of protective immunity in gilts inoculated with the NADC-8 isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and challenge-exposed with an antigenically distinct PRRSV isolate. *Am J Vet Res*. 60:1022-7.

Lago V., Vianna W. L., Gama R.D., Campos-Rosseto A., Pinese M. E., Moretti S. 2005. Second oestrus synchronization and precocious embryo viability after puberty induction in gilts by the use of gonadotrophin treatment. *Reprod. Dom. Anim*. 40: 141-144.

Lawrence H.S. 1949. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *P. Soc. Exp. Biol. Med.* 71:516-519.

López Huerta C. 2013. Evaluación del efecto inmunomodulador del extracto dializable de leucocitos (DEL) en lechones infectados con virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV). Tesis Maestría en Ciencias en Inmunología. Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

López-Fuertes L., Campos E., Domench N., Ezquerro A., Castro J., Domínguez J. 2000. Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus down-modulates TNF- α production in infected macrophages. *Virus Res.* 69:41-46.

López-Heydeck, S. M., Alonso-Morales R., Mendieta-Zerón H. 2015. Síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRS): Revisión. *Rev. mex. de cienc. pecuarias.* 6:69-89.

Luo, B., S. Ju, B. Wang, and R. Rui. 2013. A possible strategy to produce pigs resistant to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Antiviral Res.* 99:158-164. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.05.010>

Murtaugh M. P., M. Genzow. 2011. Immunological solutions for treatment and prevention of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS). *Vaccine.* 29:8192-8204.

Ojeda M., C. Veer T., Fernández O., Araña Rosainz M., Buurman W. 2005. Dialyzable Leukocyte Extract differentially regulates the production of TNF α , IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm. res.* 54:74-81.

Olin M. R., Batista L., Xiao Z., Dee S. A., Murtaugh P. M., Pijoan C. C., Molitor T. W. 2005. Gammadelta lymphocyte response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Viral Immunol.* 18:490-499.

Opriessnig T, Pallares FJ, Nilubol D, Vincent AL, Thacker EL, Vaughn EM, et al. 2005. Genomic homology of ORF 5 gene sequence between modified live vaccine virus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge isolates is not predictive of vaccine efficacy. *J Swine Health Prod.* 13:246-53.

Opriessning T.P. Halbur G., Yoon K. L., Pogranichniy R. M., Harmon K. M., Evans R., Key K. F., Pallares F., Thomas P., Meng X. J. 2002. Comparative pathogenicity of a modified live PRRSV vaccine (Ingelvac PRRS MLV), the parent strain of the vaccine (ATCC VR2332), ATCC VR2385, and two recent isolates of PRRSV. *J. Virol.* 76:11837–11844.

Osorio F., Galeota J., Nelson E., Brodersen B., Doster A., Wills R. 2002. Passive transfer of virus-specific antibodies confers protection against reproductive failure induced by a virulent strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and establishes sterilizing immunity. *Virology.* 302:9-20.

Padilla P. M. 2007. Manual de Porcicultura. MAG. San José, Costa Rica. ISBN 978-9968-877-24-4.

Pinilla J. C., Teuber R., Piva J., Coates J. 2013. Manejo de reemplazos PIC 2.0. Road Show 2013. México. <http://www.pic.com/Images/Users/30/ManejodeReemplazos20.pdf>. Consultado 19 Nov, 2015.

Renukaradhya G. J., Meng X. J., Calvert J. C., Roof M. y Lager K. M. 2015. Live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines: Current status and future direction. *Vaccine.* 33:4069-4080.

Robledo Ávila .2006. Efecto del extracto dializado de leucocitos en citosinas de respuesta a temprana en un modelo murin de endotoxemia. Tesis de maestría en ciencias en inmunología. Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

Robledo-Ávila F. H., Pérez-Tapia S. M., Wong-Baeza I., Isibasi-Araujo A., Estrada-García I., y Estrada-Parra S. 2006. Estudio de la presencia de ligandos para TLR2 y TLR4 en el DLE humano. Memorias del 1er encuentro internacional sobre factor de transferencia “Sherwood Lawrence”, México, D.F.

Rodríguez D., Abeledo C. M. y Rueda M. 2009. Evaluación de las causas de desechos en seis granjas de la empresa porcina Habana, su repercusión económica. *Revista Computadorizada de Producción Porcina.* 16(4): 262-266.

Rodríguez L.D. 1987. El factor de transferencia en la enfermedad de Aujeszky. Tesis de licenciatura MVZ. UNAM. México, DF.

Rojas B. S. 1987. Uso de suero hiperinmune y del factor de transferencia para la prevención y tratamiento de la colibacilosis neonatal en lechones. Tesis de licenciatura. UNAM. México, DF.

Rovelo C., Alzina L., Rodríguez B., Segura C., Villegas P. 2010. Prevalencia y factores de riesgo asociados con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino en sementales de granjas porcinas en el sureste de México. *Rev. Cient.* 20:17-23.

Scotti M, Prieto C, Álvarez E, Simarro I, Castro J.M. 2007. Failure of an inactivated vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome to protect gilts against a heterologous challenge with PRRSV. *Vet Rec.*161: 809–13.

Shi M., Lam T.Y., Hon C.C., Murtaugh M.P., Davies P.R., Hui K.H. 2010. Phylogeny-based evolutionary, demographical, and geographical dissection of north American type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. *J. Virol.* 84:8700-8711.

Thanapongtharm W., Linard C., Pamaranon N., Kawkalong S., Noimoh T., Chanachai K., Gilbert M. 2014. Spatial epidemiology of porcine reproductive and respiratory syndrome in Thailand. *BMC Veterinary Research.* 10:1-11.

Ugalde V. 2010. Evaluación del dializado de extractos de bazo murino en el modelo experimental del paludismo. Tesis de maestría en ciencias en inmunología. Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

Xu S., Zhao Y., Shen J., Lin Y., Fang Z., Che L., Wu D. 2015. Threonine and tryptophan supplementation enhance porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS) vaccine-induced immune responses of growing pigs. *Animal Science Journal.* 86:294-304.

Para enviar a la revista Archivos de Medicina Veterinaria

ARTÍCULO

Efecto del factor de transferencia sobre la respuesta inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra el síndrome respiratorio y reproductivo porcino[#]

Effect of transfer factor on the immune response and some productive indicators in replacement gilts vaccinated against the porcine reproductive and respiratory syndrome

M. E. Cob-Garma^{*a}, A. Alzina-López^a, E. Gutiérrez-Ruiz^a, J.A. Rosado-Aguilar^a

VETMMUNITE

a Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad Autónoma de Yucatán. Carretera Mérida-Xmatkuil, Km 15.5 C.P 97100. Yucatán, México.

*cobgarma@hotmail.com

El texto fue elaborado acorde con las normas editoriales de dicha revista

ABSTRACT

The aim was to determine the effect of transfer factor (FT) on the response of the immune system and some productive indicators of replacement gilts vaccinated against the porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS). A total of 50 sows (90 ± 6.4 days old) were randomly distributed into two groups ($n=25$): control (G1) and treated (G2). Both groups were vaccinated with Ingelvac® PRRS MLV at 100 and 156 days of age. The FT was administrated to G2 intramuscularly at 93 and 149 days of age. Blood samples were collected at 100, 115 and 166 days of life in order to quantify white cells (agranulocytes: monocytes and lymphocytes), immunoglobulin G titers (IgG) against PRRS and interferon gamma levels (INF- γ) level. The clinical signs (cough, dyspnea, discharge, deaths) were recorded weekly. As well as the age at artificial insemination (AI) and diagnosis of gestation at 35 days post AI. The G2 showed a higher monocyte counts in G2 ($p = 0.01$) at day 100 of age and higher levels of INF- γ at 100 and 166 days of age ($p = 0.001$ and 0.008 , respectively) compared to G1. IgG titers against PRRS, AI age, clinical signs and gestational diagnosis were similar between both groups ($p > 0.05$). It is concluded that the use of FT in replacement gilts vaccinated against PRRS, elevated levels of INF- γ and a total counts of monocytes, without any effect on the levels of IgG titers against PRRS, as well as the productive indicators evaluated.

Key words: agranulocytes, anti-PRRS IgG titers, replacement gilts, transfer factor.

RESUMEN

El objetivo fue determinar el efecto del factor de transferencia (FT) sobre la respuesta del sistema inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra el síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS). Un total de 50 cerdas (90 ± 6.4 días de edad) fueron distribuidas al azar en dos grupos ($n=25$): control (G1) y tratado (G2). Ambos grupos fueron vacunados con Ingelvac® PRRS MLV a los 100 y 156 días de edad. El FT se le aplicó al G2 intramuscularmente en los días 93 y 149 de edad. Se colectaron muestras de sangre los días 100, 115 y 166 de vida, para cuantificar las células de la serie blanca (agranulocitos: monocitos y linfocitos), títulos de inmunoglobulina G (IgG) contra PRRS y nivel de interferón gamma (INF- γ). Se registraron los signos clínicos (tos, disnea, secreción, muertes) semanalmente. Así como la edad a la inseminación artificial (IA) y diagnóstico de gestación a 35 días pos IA. El G2 mostró un mayor conteo de monocitos en el G2 ($p= 0.01$) al día 100 de vida y mayores niveles de INF- γ en el día 100 y 166 de edad ($p= 0.001$ y 0.008 , respectivamente) comparado con G1. Los títulos de IgG contra PRRS, la edad a la IA, signos clínicos y en diagnóstico de gestación fueron similares entre ambos grupos de cerdas ($p>0.05$). Se concluye que el uso del factor de transferencia en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS eleva los niveles séricos de INF- γ y número total de monocitos, sin presentar ningún efecto sobre los niveles de títulos de anticuerpos contra PRRS, así como los indicadores productivos evaluados.

Palabras clave: agranulocitos, IgG contra PRRS, cerdas de reemplazo, factor de transferencia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades en cerdos causadas por agentes virales ocasionan grandes pérdidas económicas en la industria porcina (Thanapongtharm *et al.*, 2014). En las cerdas reproductoras, los agentes patógenos como el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS, siglas en inglés) provoca abortos, disminución de la fertilidad, retraso y repeticiones del estro (Charerntantanakul *et al.*, 2013; Roveló *et al.*, 2010). Basto *et al.*, (2004) menciona que por causa del PRRS se tiene una pérdida de 171 dólares por cada cerda de reemplazo (positiva al virus detectando IgM). El principal mecanismo de evasión del virus dentro del hospedero es la replicación en los macrófagos, células dendríticas y monocitos, repercutiendo en una insuficiente respuesta inmune celular y humoral del cerdo contra el PRRS (Murtaugh y Genzow, 2011; Xu *et al.*, 2015).

La vacunación constituye el medio principal para prevenir la infección, pero existen limitaciones en su uso debido a la diversidad genética del virus (Renukaradhya *et al.*, 2015). Consecuentemente, es necesario explorar nuevas estrategias antivirales, como el uso del factor de transferencia (FT) formado por un conjunto de péptidos que se obtiene después de dializar células inmunes de donadores sanos o previamente inmunizados (Bravo-Blas *et al.*, 2010). El FT tiene la capacidad de transferir hipersensibilidad de tipo retardado y de estimular la inmunidad mediada por células (Bravo-Blas *et al.*, 2010; Fabre *et al.*, 2004). El mecanismo de acción del FT no ha sido completamente establecido. Sin embargo, se le atribuye el efecto inmunomodulador al incremento de la cantidad de células inmunocomponentes, la proliferación y actividad de linfocitos T (Hernández-Peralta *et al.*, 2014; Ojeda *et al.*, 2005). Los agranulocitos presentan una importante función en la presentación y respuesta humoral contra agentes patógenos, al igual que las citocinas como el interfón gamma (INF.γ) que tienen funciones inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas (favorecen la apoptosis) (Pestka *et al.*, 2004).

No hay estudios del efecto de la aplicación del FT sobre el título de anticuerpos contra PRRS y la serie leucocítica en cerdas de reemplazo con antecedentes de vacunación. Por lo cual el objetivo de este estudio fue determinar el efecto del factor de transferencia (FT)

sobre la respuesta inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio: el experimento se realizó en una granja porcina localizada en el municipio de Muxupip, Yucatán, México (20°59' y 21°07' de latitud norte; los meridianos 89°14' y 89°23' de longitud oeste) a una altitud de 7-10 m SNM. El clima es cálido subhúmedo con lluvias en verano, precipitación pluvial anual de 800–1100 mm y temperatura media de 24 a 26°C (INEGI, 2009).

Granja de estudio: la granja fue seleccionada por conveniencia y contaba con una población de 1200 vientres. El sistema de producción es intensivo y tecnificado. La alimentación es a base de alimento comercial (proteína cruda (PC): 127 g y energía metabolizable (EM): 3125 kcal).

Animales: Un total de 50 cerdas seleccionadas para autoreemplazo (90 días de edad). El tamaño de muestra se obtuvo con una media de 223.66 ± 36.45 pg/ml INF- γ (Hernández–Peralta *et al.*, 2014), diferencia entre medias del 10%, nivel de confianza de 95% y poder de la prueba del 90% (Epi-Muestra 1.0b; 2008). Los animales se dividieron al azar en dos grupos (n=25). Estos se alojaron en un corral con piso de concreto y recibieron comida y agua *Ad libitum*.

Diseño experimental. Se realizó un estudio de cohorte experimental. El estudio consistió en un grupo control (G1) y un tratado (G2). A ambos grupos se les aplicó una vacuna comercial con virus vivo atenuado del PRRS (Ingelvac ® PRRS MLV de Lab. Boehringer Ingelheim), por vía intramuscular a los 100 y 156 días de vida de las cerdas, de acuerdo al esquema de vacunación de la granja. A cada animal del G2 se le aplicó el FT (1 g/5 mL; elaborado por Inmunité Romero Gómez S.A. de C.V.) por vía intramuscular, a los 93 y 149 días de edad de las cerdas.

Evaluación parámetros inmunológicos. Se colectaron 2 mL de sangre por la punción de la vena cava anterior en tubos con ácido etilendiamino-tetraacetato y con tubos sin anticoagulante. Esto se efectuó el día 100, 115 y 166 días de vida del animal. En el suero se

detectaron los títulos de anticuerpos (inmunoglobulinas gamma (IgG)) contra PRRS mediante pruebas de ELISA indirecta con el estuche comercial CIVTEST SUIS PRRS A/S de laboratorios HIPRA (97.4% de sensibilidad y 99.6% de especificidad) y los niveles de INF- γ con el estuche comercial SW INF gamma ELISA KIT-192 de Invitrogen C#KSC4022 (97.4% de sensibilidad y 99.6% de especificidad) (Hernández-Peralta *et al.*, 2014). Las muestras con anticoagulante se utilizaron para realizar el conteo de agranulocitos con la técnica de recuento manual de leucocitos.

Evaluación de parámetros productivos. Se registró la edad de las cerdas a la cubrición con inseminación artificial (IA).

El registro de fecundación se realizó 35 días posteriores al servicio por medio del diagnóstico de gestación en las cerdas inseminadas con el método de ultrasonografía de tiempo real.

Evaluación clínica. Se realizó una evaluación clínica de los animales durante el experimento, signos respiratorios (tos, disnea, secreciones nasales) con la finalidad de determinar la incidencia semanal de signos respiratorios y registro de mortalidad. La inspección consistió en la observación del animal dentro del corral, continuando se movilizaron para hacerlos caminar y determinar un cambio en su respiración.

Análisis estadístico. A las variables del conteo de agranulocitos y títulos de anticuerpos (IgG) contra PRRS se les realizó la prueba de Shapiro-Wilk y se ajustaron los datos a Log10 para analizarse con la prueba de “t” de student, con un nivel de significancia del 5%; utilizando el programa Statistical Analysis Software (versión 9.0, 2002). Las variables de edad al servicio con IA y niveles de INF- γ , presentaron una distribución normal y se analizaron con la prueba de “t” de student con un nivel de significancia del 5%; utilizando el programa Statistical Analysis Software (versión 9.0, 2002). La incidencia de signos clínicos y fertilidad se analizó con la prueba exacta de Fisher con un nivel de confianza del 95%, para comparar los resultados del grupo control y el tratado, utilizando el programa Epi-Medida 1.0 (2009).

RESULTADOS

Se realizaron muestras sanguíneas y serológicas para poder cuantificar los números totales de agranulocitos (linfocitos y monocitos) y el INF- γ en 50 cerdas destinadas para reemplazo, donde se dividieron en dos grupos (n=25) (uno tratado con FT y uno sin el FT). Se registraron los signos clínicos (tos, disnea, secreción nasal), muertes e indicadores productivos de edad al primer servicio y fertilidad.

Anticuerpos (IgG) contra PRRS. No existe diferencia significativa en cada muestreo entre los grupos G1 y G2 (día 100 de vida: G1: media 2.06, desviación estándar (DE) 0.234 y error estándar (EE) 0.045 vs G2: media 2.12, DE 0.186, EE 0.035 (p=0.38), día 115 de vida: G1: media 1.88, DE 0.207 y EE 0.039 vs G2: media 1.94, DE 0.148, EE 0.030 (p=0.108) y día 166 de vida: G1: media 2.08, DE 0.084, EE 0.16 vs G2 media 2.05, DE 0.129, EE 0.026 (p=0.33)).

Serie leucocítica. En el cuadro 1 se observa que en los monocitos si existe diferencia significativa entre G1 y G2 en el muestreo día 100 de vida de la cerda (p=0.01). En el segundo y tercer muestreo no se observó ninguna diferencia de los agranulocitos entre ambos grupos (p>0.05).

Cuadro 1. Efecto del factor de transferencia sobre la diferencia de número de agranulocitos en cerdas vacunadas contra PRRS

Table 1. Effect of transfer factor on the difference in number of agranulocytes in sows vaccinated against PRRS

Muestreo	Variable	Grupo	Medias \pm DE	EE	p
Día 100 de vida	Linfocitos	G1	3.48 \pm 0.23	0.07	0.84
		G2	3.57 \pm 0.09	0.03	
	Monocitos	G1	2.53 \pm 0.30	0.36	0.01
		G2	2.68 \pm 1.16	0.09	
Día 115 de vida	Linfocitos	G1	3.87 \pm 0.22	0.49	0.47
		G2	3.86 \pm 0.14	0.03	
	Monocitos	G1	3.08 \pm 0.35	0.07	0.087
		G2	2.78 \pm 0.68	0.14	
Día 166 de vida	Linfocitos	G1	3.99 \pm 0.19	0.15	0.357
		G2	3.90 \pm 0.16	0.15	
	Monocitos	G1	2.18 \pm 1.21	0.28	0.519
		G2	2.14 \pm 1.03	0.24	

G1: grupo sin factor de transferencia, G2: grupo con factor de transferencia, DE: desviación estándar, EE: error estadístico, p: nivel de significancia ($p < 0.05$), agranulocitos (linfocitos y monocitos): valores de células Log₁₀/mm³ en sangre.

Interferón gamma. En el día 100 y 166 de vida en las cerdas, la medición de interferón gamma (INF- γ) en el suero, presentó diferencia significativa ($p = 0.001$ y $p = 0.003$, respectivamente) entre el grupo tratado y no tratado con FT (Cuadro 2).

Cuadro 2.Efecto del factor de transferencia sobre los niveles de interferón gamma (INF- γ) en cerdas vacunadas contra PRRS

Table 2. Effect of transfer factor on interferon gamma levels (INF- γ) in sows vaccinated against PRRS

Mediciones	Grupo	Medias \pm DE	EE	p
Día 100 de vida	G1	0.051 \pm 0.01	0.003	0.001
	G2	0.081 \pm 0.10	0.020	
Día 115 de vida	G1	0.099 \pm 0.11	0.02	0.708
	G2	0.0857 \pm 0.10	0.02	
Día 166 de vida	G1	0.051 \pm 0.03	0.004	0.003
	G2	0.060 \pm 0.03	0.007	

G1: grupo sin factor de transferencia, G2: grupo con factor de transferencia, DE: desviación estándar, EE: error estadístico, p: nivel de significancia ($p < 0.05$), interferón gamma: densidad óptica de INF- γ pg/ml en sangre.

Indicadores productivos. No se observó diferencia significativa en los indicadores productivos de la edad al primer servicio de grupo G1 (Media: 186.47 días de edad, DE: 8.34, EE: 1.91) y G2 (Media: 185.106 días de edad, DE: 7.34, EE: 1.68) ($p = 0.59$) y fertilidad (G1: 96% y G2: 100% $p = 0.50$). Una cerda fue eliminada por no presentar celo en el grupo no tratado.

Incidencia de signos clínicos. La incidencia de signos clínicos de secreción nasal (G1: 2, G2: 0 cerdas; $p = 0.14$), tos (G1: 13, G2: 15 cerdas; $p = 0.24$), disnea (G1: 4, G2: 3 cerdas; $p = 0.24$) y muertes (G1: 0, G2: 2 cerdas; $p = 0.24$) no se encontraron diferencia entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este trabajo el objetivo fue determinar el efecto del factor de transferencia sobre la respuesta inmune y algunos indicadores productivos en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS. No se observaron diferencia en el título de IgG contra PRRS en ambos grupos. Las cerdas resultaron positivas en el primer muestreo a IgG contra PRRS, antes de que fueran vacunadas. Los niveles de anticuerpos en el segundo muestreo (día 115 de vida) no aumentaron comparado al del primer muestreo. Loemba *et al.* (1996) y Yoon *et al.* (1995) reportan que los niveles de anticuerpos IgG se detectan entre los días siete y diez post-infección (PI) al PRRS. Nelson *et al.* (1994) mencionan que los niveles de anticuerpos son detectables hasta los 300 días PI. Al ser una granja positiva a PRRS, lo más probable es que los niveles de anticuerpos detectados en el primer muestreo, antes de la vacunación, se debieran a un contacto con el virus de campo. Las vacunas deben ser capaces de inducir una respuesta inmune protectora ante un agente patógeno y además de ser inocuas (Flores-Mendoza y Hernández, 2010; Murtaugh y Genzow, 2011). Murtaugh *et al.* (2002) mencionan que al infectarse los cerdos con el virus del PRRS inducen una protección en reinfecciones contra virus homólogos e inducción de viremias prolongadas e infecciones persistentes. Los factores biológicos en la interacción hospedero-patógeno presentan barreras sustanciales al desarrollo de vacunas convencionales (Murtaugh y Genzow, 2011). Los anticuerpos generalmente suprimen las respuestas inmune, es decir los anticuerpos de la clase IgG tienden a suprimir la producción de IgM e IgG (Tizard, 2009). Los niveles de IgG sérica también se regulan a través del receptor de inmunoglobulinas FcRn, esta unión permite que las IgG no se degraden (Tizard, 2009). Con tal motivo se observa que no hay un aumento en los títulos de anticuerpos detectados en el segundo muestreo con la prueba de ELISA. La presencia de anticuerpos del primer muestreo, probablemente inhibieron la síntesis de inmunoglobulinas e impidieron que la vacunación tenga un efecto estimulante. Canon *et al.* (2007) mencionan que las vacunas atenuadas del virus del PRRS, estimulan una mayor respuesta celular y humoral que las vacunas inactivadas. Sin embargo la producción de células productoras de INF- γ es baja y aumenta a partir del día 28 post-vacunación (Zuckermann *et al.*, 2007). Se observa que en la segunda aplicación de la

vacuna no hubo diferencia con respecto a la respuesta humoral, pero en la respuesta celular los niveles de INF- γ fueron mayores en el grupo tratado con el FT.

En el muestreo día 100 de vida de la cerda, se encontró diferencia en el número de monocitos del grupo tratado con el FT. El aumento de leucocitos puede ser provocado por endotoxinas, vacunas, infecciones, daño o necrosis tisular por un proceso inflamatorio o neoplasias. Los leucocitos participan en la inmunidad inespecífica (monocitos) y específica (linfocitos), tienen propiedades de quimiotaxis, diapédesis, movimientos ameboides y fagocitosis. El FT se asocia con la capacidad de moderar la respuesta inmunitaria cambiando la vía innata de señalización, como receptores de tipo Toll (TLR), factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (Homberg et al., 2015). Los TLR estimulan la síntesis de ciertas citocinas como interleucinas (IL 1,6 o 12) y factor de necrosis tumoral (TNF α). Bravo *et al.* (2010) citan que el FT induce la producción de IL2, interferón gamma (INF- γ) y TNF α . Favoreciendo la respuesta Th1, activando las células NK, macrófagos y linfocitos TCD8+ (Hernández-Peralta *et al.*, 2014; Samuel, 2001). Los monocitos son la segunda línea de defensa que tiene la tarea de destruir a los organismos invasores, estos poseen receptores tipo TLR. Su forma activa como macrófagos activan a los linfocitos NK y estas secretan el INF- γ , activando aún más a dichos macrófagos (Tizard, 2009). El incremento de los niveles de INF- γ en el primer muestreo se asocia al estímulo de la producción de células presentadoras de antígenos como monocitos (primer muestreo). No obstante, en el estudio no se observó un aumento de los linfocitos que poseen una inmunidad específica y producen INF- γ . Las células viejas, dañadas o anormales son eliminadas por apoptosis (activo) y necrosis (pasivo), terminando con su vida media, inicia la liberación de ciertas citoquinas (Tizard, 2009), probablemente se puede aunar este proceso al segundo muestreo donde se observa una mayor cantidad de INF- γ (función apoptosis) en ambos grupos pero no es significativo los niveles de agranulocitos y producción de INF- γ .

Las cerdas tratadas con el FT fue mayor los niveles de INF- γ en el muestreo día 100 y 166 de vida de la cerda. Sin embargo, el INF- γ es producido por diferentes tipos de células inmunes implicadas en la respuesta innata y la inmunidad adaptativa (Schroder *et al.*, 2004). Se ha demostrado que el INF- γ inhibe la replicación del virus del PRRS *in vitro* (Bautista y

Molitor, 1997; Liu *et al.*, 2013). Según Olin *et al.* (2005) y Ronald *et al.* (2006) los niveles de INF- γ séricos aumentan en la segunda semana después de la inoculación del PRRSV. Hernández-Peralta *et al.* (2014) registraron niveles elevados de INF- γ sérico, utilizando siete dosis altas del extracto dializable de leucocitos (EDL) en cerdos de destetados; justificando que la capacidad del extracto de aumentar los niveles séricos de dicho interferón es por la vía TLRs. López Huerta (2013) al utilizar el EDL por vía oral durante 5 semanas en cerdos inóculados con PRRS, no observó incremento en los niveles de INF- γ sérico. Los niveles de INF- γ en cerdos infectados por PRRS son bajos, durante 12 semanas post-infección y aumentan gradualmente, porque las células donde se replica el virus (macrófagos, monocitos y células dendríticas) inhiben a interferones tipo I (Xiao *et al.*, 2010; López-Heydeck *et al.*, 2015). Se atribuye la modulación de la respuesta innata, aumentando la expresión de antígenos de histocompatibilidad porcina (SLA, siglas en inglés) I y II, activación de células NK y macrófagos al FT. Los niveles de INF- γ se elevaron en el primer y tercer muestreo, esta citoquina inhibe a los linfocitos Th2, estimula a los linfocitos Th1, activa Células NK, macrófagos, IL8 e IL2; tienen funciones antivirales (Tizard, 2009). Los neutrófilos liberan el INF γ en respuesta a agentes degranulantes y los macrófagos provocan la expresión de esta citoquina (Bogdan y Schleicher, 2006). En el estudio observamos el efecto del FT, donde se elevan los niveles del INF- γ , monocitos en el primer muestreo, con respecto al tercer muestreo como es una citoquina inespecífica, no se ve reflejada la seria blanca con la producción de esta citoquina, sino que puede ser estimulada por otras células (NK) y como se aplicó en campo, las cerdas se encuentran expuestas a otros patógenos que probablemente hayan provocado este aumento de INF- γ en el tercer muestreo.

La infección del PRRS en cerdos reduce el rendimiento productivo (Che *et al.*, 2012). Martínez-Lobo *et al.* (2013) observaron sintomatología respiratoria entre el día 5 y 28 post-vacunación. Sin embargo, Hernández-Peralta *et al.* (2014) no encontraron diferencias en la observación de signos clínicos utilizando el EDL en lechones. López Huerta (2013) reportó disminución de los signos clínicos en lechones infectados con el virus del PRRS (a partir de la cuarta semana de destete) que habían sido tratados con el EDL. En ambos estudios la aplicación del FT fue de 7 veces. Adicionalmente el PRRS se caracteriza por provocar baja fertilidad, repeticiones de celos, anestros, quistes ováricos, abortos, disminución de número

de lechones nacidos vivos y presencia de momias (Nielsen *et al.*, 2002; Opriessning *et al.*, 2002). En G1 una cerda presento anestro y fue motivo de desecho, sin embargo no fue significativo al comparar ambos grupos. Los resultados en este estudio demostraron que al aplicar el FT no presente ningún efecto en la edad al servicio, fertilidad y signos clínicos en cerdas de reemplazo. Aludiendo que al tener buenas medidas de bioseguridad y prácticas sanitarias, la propuesta de usar una sola dosis antes de la vacunación en esta granja de estudio, no se observa el efecto del factor de transferencia en los indicadores productivos evaluados. Es importante mencionar que este es el primer reporte sobre uso del FT en cerdas de reemplazo en campo y su efecto en la edad al primer servicio de IA y gestación. Se sugiere la evaluación de la respuesta *in situ* del FT, para identificación de otras poblaciones celulares y especificar el mecanismo de acción. Aplicar el producto en unidades donde los indicadores productivos estén por debajo del parámetro o tengan problemas de salud.

CONCLUSIÓN

El uso del factor de transferencia en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS eleva los niveles séricos de INF- γ y número total de monocitos, sin presentar ningún efecto sobre el título de anticuerpos IgG contra PRRS, así como de los indicadores productivos evaluados.

REFERENCIA

Basto G., Williams J., Alzina J., Martínez V. 2004. Determinación del costo de desecho de marranas de auto reemplazo seropositivas a PRRS en una granja del estado de Yucatán. *Técnica Pecuaria en México*. 42: 295-301.

Bautista E. M., Molitor T.W. 1997. Cell-mediated immunity to porcine reproductive and respiratory syndrome virus in swine. *Viral Immunol.* 10:83-94.

Bogdan C. y Schleicher U. 2006. Production of interferon- γ by myeloid cells- fact or fancy. *Trends in immunology* 2006; 27: 282-9

Bravo-Blas, Tellez R., Uribe S., Salmerón, F., Valdés, L., Estrada-Parra, S., y Cobos-Marín, L. 2010. El factor de transferencia como inductor de la expresión de RNAm de INF- γ e IL-2 en pollos vacunados contra influenza aviar. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 42, 67-71.

Canon J. P., Dee S. A., Murtaugh M. P., Trincado C. A., Pijoan C. B. 2007. Effect of vaccination with a modified-live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine on dynamics of homologous viral infection in pigs. *Am J Vet Res*. 68: 565-571.

Charerntantanakul, W., Yamkanchoo, S., y Kasinrerk, W. 2013. Plasmids expressing porcine interferon gamma up-regulate pro-inflammatory cytokine and co-stimulatory molecule expression which are suppressed by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 153:107-117.

Che, T. M., M., Song, Y. Liu, R. W. Johnson, K. W. Kelly, W. G. Van Alstine, K. A. Dawson, y J. E. Pettigrew. 2012. Mannan oligosaccharide increases serum concentrations of antibodies and inflammatory mediators in weanling pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Anim. Sci*. 2012.90:2784–2793. doi:10.2527/jas2011-4518

Fabre, R. A., Pérez, T., M., Aguilar, L., D., Rangel, M., J., Estrada-García, I., Hernández-Pando, R., y Estrada-Parra, S. 2004. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 136:215-223.

Flores-Mendoza, L. y Hernández, J. 2010. Vacunas Contra el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV): escribiendo una historia. *Veterinaria México*. 41(2):139-159.

Hernández-Peralta, P., Pérez-Tapia, S., y Limón-Flores, A. 2014. El extracto leucocitario dializable aumenta la concentración de interferón gamma sérico en cerdos destetados. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 46(3), 425-430.

Homberg, T., Sáenz, V., Galicia-Carreón, J., Lara, I., Cervantes-Trujano, E., y Andaluz, M., C. 2015. The adverse event profile in patients treated with Transderon TM (Dialyzable leukocyte extracts): a preliminary report. *Pharmacolgy & Pharmacy*. 6:65-74.

INEGI. 2009. Prontuario de información geográfica municipal de los Estados Unidos Mexicanos. Muxupip, Yucatán. Clave geoestadística 31054.

Liu, Y., T. M. Che, M. Song, J.J. Lee, J.A.S. Almeida, D. Bravo, and J. E. Pettigrew. 2013. Dietary plant extracts improve immune responses and growth efficiency of pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Anim. Sci.* 91:5668-5679.

Loemba, H.D., Mounir S., Mardassi, H, Achamault, D., y Dea, S. 1996. Kinetics of humoral immune response to the major structural proteins of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Archives of Virology.* 141:751-761.

López Huerta C. 2013. Evaluación del efecto inmunomodulador del extracto dializable de leucocitos (DEL) en lechones infectados con virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV). Tesis Maestría en Ciencias en Inmunología. Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

López-Heydeck, S. M., Alonso-Morales R. A., y Mendieta-Zerón H. 2015. Síndrome reproductivo y respiratorio del cerdo (PRRS): Revisión. *Rev. mex. de cienc. pecuarias.* 6:69-89.

Martínez-Lobo F. J., Carrascosa L., Díez-Fuertes F., Segalés J., García-Artiga C., Simarro A., Castro J. M., y Prieto C. 2013. Safety of porcine reproductive and Respiratory Syndrome Modified Live Virus (MLV) vaccine strains in a Young pig infection model. *Vet. Res.* 44:110-115.

Medway, W., Prier, J. y Wilkinson, J. 1969. *Textbook of veterinary clinical pathology.* The Williams & Wilkins COMPANY, Baltimore, E.U.A.

Murtaugh M. P., Xiao Z., y Zuckermann F. 2002. Immunological responses of swine to porcine reproductive and respiratory síndrome virus infection. *Viral Immunol.* 15: 533- 547.

Murtaugh, M., P., y Genzow, M. 2011. Immunological solutions for treatment and prevention of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS). *Vaccine.* 29:8192-8204.

Nelson, E., A., Christopher-Hennings, J., y Benfield, D., A. 1994. Serum immune responses to the proteins of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 6:410-415.

Nielsen, J., A. Bøtner, V. Bille-Hansen, M. B. Oleksiewicz, y T. Storgaard. 2002. Experimental inoculation of late term pregnant sows with a field isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome vaccine-derived virus. *Vet. Microbiol.* 84:1-13.

Ojeda, M., Veer, T., C., Fernández-Ortega, C., Araña-Rosainz, M., y Buurman, W. 2005. Dialyzable Leukocyte Extract differentially regulates the production of TNF α , IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflammation Research*. 54:74-81.

Olin M. R., Batista L., Xiao Z., Dee S. A., Murtaugh P. M., Pijoan C. C. y Molitor T. W. 2005. Gammadelta lymphocyte response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Viral Immunol.* 18:490-499.

Opriessning, T., P. G. Halbur, K. L. Yoon, R. M. Pogranichniy, K. M. Harmon, R. Evans, K. F. Key, F. J. Pallares, P. Thomas, y X. J. Meng. 2002. Comparative pathogenicity of a modified live PRRSV vaccine (Ingelvac PRRS MLV), the parent strain of the vaccine (ATCC VR2332), ATCC VR2385, and two recent isolates of PRRSV. *J. Virol.* 76:11837-11844.

Pestka S., Krause C. y Walter M. 2004. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.* 202:8-32.

Renukaradhya, G., J., Meng, X., J., Calvert, J., C., Roof, M., y Lager, K., M. 2015. Live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines: Current status and future direction. *Vaccine.* 33:4069-4080.

Ronald D., Wesley K., Marcus E., Kehrl J. 2006. Infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus stimulates an early gamma interferon responses in the serum of pigs. *J Canadian Vet Res.* 70:176-182.

Rovelo, C., Alzina, L., Rodríguez, B., Segura, C., y Villegas, P. 2010. Prevalencia y factores de riesgo asociados con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino en sementales de granjas porcinas en el sureste de México. *Revista Científica*. 20:17-23.

Samuel, C., E. 2001. Antiviral actions of interferons. *Clinical Microbiology Reviews*. 14:778-809.

Tizard I. R. 2009. *Introducción a la inmunología veterinaria*. Octava edición. Elsevier Saunders. Barcelona, España.

Schroder K., Hertzog P., Ravasi T., Hume D. 2004. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 5:163- 190.

Thanapongtharm, W., Linard, C., Pamaranon, N., Kawkalong, S., Noimoh, T., Chanachai, K., y Gilbert, M. 2014. Spatial epidemiology of porcine reproductive and respiratory syndrome in Thailand. *BMC Veterinary Research*. 10:1-11.

Xiao S., Jia J., Mo D., Wang Q., Qin L., y He Z. 2010. Understanding PRRSV infection in porcine lung base don genome-wide transcriptome response identified by Deep sequencing. *Plos One*. 5:e11377.

Xu, S., Zhao, Y., Shen, J., Lin, Y., Fang, Z., Che, L., y Wu, D. 2015. Threonine and tryptophan supplementation enhance porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS) vaccine-induced immune responses of growing pigs. *Animal Science Journal*. 86:294-304.

Yoon, K., J., Zimmerman, J., J., Swenson, S., L., Mcginley, M., J., Eernisse, K., A., y Brevik, A. 1995. Characterization of the humoral immune response to porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 7:305-312.

Zuckermann F.A., García E.A., Luque I.D., Christopher-Hennings J., Doster A., y Brito M. 2007. Assessment of the efficacy of comercial porcine reproductive and respiratory síndrome virus (PRRSV) vaccines base don measurement of serologic response, frequency

of gamma-INF producing cells and virological parameters of protection upon challenge.
Vet Microbiol. 123: 69-85.

CONCLUSIONES GENERALES DE LA TESIS

El uso del factor de transferencia en cerdas de reemplazo vacunadas contra PRRS eleva los niveles séricos de INF- γ y número total de monocitos, sin presentar ningún efecto sobre el título de anticuerpos IgG contra PRRS, así como de los indicadores productivos evaluados.