



Leji 48

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Respuesta Hematológica en Bovinos Tratados con los Inmunomoduladores Levamisol o Yodo-Caseína

TESIS PROFESIONAL
que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
presenta

GERMAN BALDOMERO BUTRON CHIAPA

Asesores:

M. V. Z. Arturo Olguín y Bernal

M. V. Z. Ricardo Navarro Fierro

M. V. Z. Eduardo Martínez Sánchez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

C O N T E N I D O

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIALES Y METODOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	14
LITERATURA CITADA	15

R E S U M E N

BUTRON CHIAPA GERMAN BALDOMERO. Respuesta hematológica en bovinos tratados con los inmunomoduladores levamisol o yodo-caseína. (bajo la dirección de: ARTURO OLGUIN Y BERNAL, RICARDO NAVARRO FIERRO Y EDUARDO MARTINEZ SANCHEZ).

Se evaluaron las propiedades inmunomoduladoras del levamisol y del yodo - caseína con base en la respuesta hematológica. Se utilizaron veinticuatro bovinos hembras clínicamente sanas: veintidos de la raza Holstein-Friesian y dos criollas.

Los animales fueron divididos al azar en tres grupos de ocho animales cada uno. Los grupos uno y dos fueron los grupos tratados administrándose 2.2 mg./Kg. de peso del levamisol y 25 ml/ animal de yodo-caseína respectivamente; el grupo tres permaneció como testigo aplicándose 25 ml./animal de agua bidestilada estéril.

Con las muestras de sangre obtenidas de cada uno de los animales a lo largo del experimento, se realizaron biometrías hemáticas en donde se evaluaron las siguientes variables: hematocrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas-cuenta leucocitaria y diferencial de leucocitos. El resultado obtenido en los valores de estas biometrías hemáticas fue similar en los tres grupos durante todo el experimento, por lo que no se detectaron variaciones estadísticas significativas. Esto indica que no hubo una estimulación de la respuesta hematológica tanto con el levamisol como con el yodo-caseína a las dosis empleadas.

I N T R O D U C I O N

Todo organismo animal afectado por un padecimiento de tipo infeccioso, metabólico o de origen traumático reacciona en contra de estos procesos patológicos con el fin de lograr el restablecimiento de la capacidad anatomofisiológica de los órganos o las estructuras dañadas por la enfermedad.

Uno de los sistemas involucrados activamente en este proceso de recuperación es el sistema de defensa o sistema inmunocompetente, el cual basa gran parte de su actividad en la respuesta inmune de tipo celular cuyo principal componente son los linfocitos " T ". Que son los responsables de la inmunidad mediada por células, una forma de respuesta inmune caracterizada por linfocitos sensibilizados, más que por la producción de inmunoglobulinas.

Las células "T" además de responder a los antígenos y de transformarse en células efectoras en un gran número de respuestas inmunes de tipo celular, muy distintas unas de otras, también pueden regular la respuesta de las células "B", actuando como células auxiliares o supresoras (2,9).

Hay dos grandes tipos de linfocitos "T": Los reguladores y los efectores. Los reguladores controlan la maduración de los linfocitos "T" efectores y además de los linfocitos "B" los cuales producen inmunoglobulinas. Por lo tanto las células "T" reguladoras van a influenciar virtualmente todas las respuestas inmunes. Las células efectoras incluyen linfocitos "T" citotóxicos, los cuales causan lisis de las células blanco específicas tales como las células infectadas por virus. Otros efectores median la lenta y progresiva reacción inflamatoria conocida como hipersensibilidad retardada (2).

Los animales que padecen enfermedades crónicas como la tuberculosis, brucelosis, mastitis, paratuberculosis, etc... tienen en un momento dado su sistema de defensa deprimido o en estado anérgico, hallándose en una situación de vulnerabilidad hacia la amplia gama de patógenos oportunistas, los cuales son habitantes comunes del medio ambiente de estos animales (9).

En adición a esto, en muchas ocasiones debido a la estática en la que se encuentra el sistema inmunocompetente, el organismo se encuentra refractario al tratamiento de estas enfermedades con los medios terapéuticos rutinarios y al aumentar la cronicidad, resulta en una disminución en la productividad y algunas veces en la muerte de estos individuos, lo que se traduce en pérdidas económicas cuantiosas no solo para el productor sino también para la ganadería del país.

Una nueva alternativa en el tratamiento de individuos con su sistema de defensa deprimido, se ha abierto con el uso de ciertos agentes y procedimientos y con el descubrimiento de las propiedades inmunomoduladoras en sustancias terapéuticas ya conocidas (9).

La actividad de estos procedimientos y sustancias inmunomoduladoras se han dividido en aquellas que potencializan la respuesta del sistema inmunocompetente promoviendo su desarrollo celular, como son los trasplante de médula ósea, timo, hígado fetal, hormonas del timo, etc; y en aquellas que estimulan a las células ya existentes del sistema inmunocompetente, como son los componentes de células bacterianas: B.C.G., Corynebacterium parvum, extratos micobacteriales, levamisol, yodo, caseína, indometacina, etc...(9).

Estos inmunomoduladores no tienen efecto sobre otros parámetros hematológicos como son: Proteínas plasmáticas, hematocrito y hemoglobina (9). Actualmente hay un fuerte interés en lo que se ha denominado inmunoterapia ó-estimuloterapia (*).

(*) Se adoptó el término de terapia inmunomoduladora en lugar de otros que son más restrictivos como proteínoterapia, terapéutica bioestimulante, yodo terapia, terapia estimulante inespecífica y coloidoterapia.

El objetivo que tiene la terapia inmunomoduladora es la estimulación del sistema inmunocompetente para aumentar la capacidad defensiva del organismo en el curso de cualquier infección, Premisa es la capacidad del organismo a reaccionar a este estímulo . (10).

A continuación se describen dos sustancias con acción inmunomoduladora el levamisol y la asociación yodo-caseína.

Levamisol: Es el isómero L del DL tetramisol, pertenece al grupo químico de los imidazoles, cuya molécula consta de dos regiones farmacológicamente activas: un núcleo imidazol el cual provoca el efecto de la droga In-Vitro, y una región conteniendo sulfuro la cual es aparentemente la responsable de la respuesta de la droga In-Vivo. Esta sustancia ha sido utilizada tradicionalmente como un anti helmíntico de amplio espectro. En investigaciones recientes se han estudiado las propiedades inmunomoduladoras del levamisol, estableciendo que esta droga tiene la propiedad de activar a los linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos (3.13).

La propiedad inmunomoduladora de esta sustancia es debida a varios mecanismos químicos que pueden ser los responsables de esta acción. La observación de que el levamisol tiene una acción muy parecida a la de la hormona tímica, timopoyetina es de importancia (3.13).

El levamisol probablemente interactúa con los sitios receptores de la timopoyetina sobre linfocitos efectores, polimorfonucleares y macrófagos por medio de su anillo de imidazol e influencia al metabolismo celular alterando el radio del nucleótido cíclico en las células.

Dentro del metabolismo del levamisol se forma el metabolito O.M.P.I. (Di-2-Oxo-3-(2-Mercapto-Etil)-5-Fenil-Imidazolína), tiene un grupo sulfhídrico que reacciona con los radicales oxidativos formados en linfocitos activados y en otras células. La exagerada formación o inadecuada eliminación de estos radicales puede ser la base de algunas inmunodeficiencias. El Metabolito O.M.P.I., es un protector efectivo de la integridad morfológica y funcional de la tubulina de los microtúbulos de timocitos cultivados In-Vitro. Esto explica el incremento de varias funciones de leucocitos-microtúbulo dependientes (funciones de motilidad y secretoras de las células), producidas por el levamisol (3.13).

Aunque en la actualidad no hay evidencia directa de sitios receptores comunes al levamisol y a la timopoyetina, su similitud a la acetilcolina, sus propiedades colinérgicas y la similitud estructural entre el levamisol y el sitio

activo del pentapéptido timopoyetina apoya esta teoría (3.13).

Yodo-caseína; Su estructura química es una mezcla del ácido 7-yodo-8-oxiquinolina-5-sulfónico y bicarbonato de sodio que contiene 38% de yodo más caseína, que es un fosfoproteído de elevado peso molecular libre de protalbumasas con aproximadamente 15% de nitrógeno.

Este compuesto ha sido utilizado como agente terapéutico en procesos inflamatorios agudos, subagudos y crónicos de origen infeccioso y no infeccioso. En investigaciones recientes se ha estudiado la acción inmunomoduladora del compuesto yodo caseína, estableciendo que éste tiene una acción que conduce al incremento de los leucocitos circulantes, no tanto por la estimulación de los centros destinados a la producción de estos elementos celulares, sino más bien por el paso a la circulación de los leucocitos preformados, por lo que se produce una estimulación promoviendo una leucocitosis; así mismo se estimula el sistema linfático en general aumentando la capacidad defensiva inmunológica, apoyado todo esto por la acción alternativa del compuesto yodo-caseína que son el incremento de la fagocitosis promoción de la diuresis y de las secreciones, especialmente la secreción bronquial (1.11).

Se han llevado investigaciones (4.5,6,8,11.), en varias partes del mundo acerca de los efectos inmunomoduladores del levamisol y del yodo-caseína tanto en el hombre como en los animales obteniéndose resultados diversos de los cuales se describen algunos.

Se establece que la mastitis bacteriana bovina es susceptible de ser tratada con el levamisol, potente inmunomodulador del que se han obtenido resultados extraordinarios en este campo (10).

En un caso clínico de una niña que presentaba eczema severo, asma, otitis media recurrente y una infección estafilocócica con diseminación crónica de abscesos en piel y que además presentaba deficiencias inmunológicas como hiperinmunoglobulinemia E, ausencia de IgM y ausencia de hemolisina estafilocócica, se utilizó el levamisol como tratamiento (2.5 mg/Kg. tres veces a la semana durante un año), obteniéndose una notable mejoría clínica, los abscesos en piel y la infección esta-

filocóccicas desaparecieron gradualmente y las deficiencias inmunológicas se corrigieron parcialmente, (4).

Se establece que el efecto de la estimulación del levamisol sobre la inmunidad contra Corynebacterium pseudotuberculosis en ratones fue de tipo marginal, mientras que no pudo ser detectado un aumento de la inmunidad en el borrego. La conclusión alcanzada fue que el levamisol no tiene un efecto potencial sobre la inmunidad contra Corynebacterium pseudotuberculosis en borregos normales, y no es de valor práctico debido a que no es un inmunoestimulante en este caso (5).

Para la prevención de la mortalidad en becerros se aplicó una dosis de 15 ml. de levamisol al 10% por vía intramuscular; las vacas parieron de 10 a 56 días después de finalizar el tratamiento. Los 16 becerros nacidos de las vacas tratadas vivieron así como otros 14 becerros de las vacas control no tratadas. Estos becerros recibieron calostro de las vacas tratadas, Salmonella typhimurium B. y Escherichia coli, enteropatógena fueron aislados de las heces de varias vacas y becerros. Sin embargo 8 (25%) de 32 becerros que nacieron y recibieron calostro de las vacas control murieron (6).

En 28 animales que presentaron queratoconjuntivitis fué aplicado como tratamiento trisulfanol en forma tópica y proteínoterapia inespecífica (leche condensada, 10 ml. por vía subcutánea), los animales necesitaron cuarenta días para su recuperación, obteniéndose resultados satisfactorios en todos los animales excepto en uno (8),

En 460 vacas que presentaron mastitis parenquimatosa de tipo subagudo y crónico se aplicó el compuesto yodo-caseína por vía subcutánea durante cinco días en dosis crecientes de 10 a 30 ml. de los 460 animales 395 (86%), se recuperaron satisfactoriamente, 19 (14%), presentaron mejoría y 7 (11%), no respondieron al tratamiento (11).

En 18 bovinos con actinogranulomatosis se aplicó el compuesto yodo-caseína por vías subcutánea durante cuatro días en dosis crecientes de 10 a 25 ml. de los 18 animales 15 (82%) se recuperaron totalmente y 3 (18%) presentaron mejoría (11).

En 110 perros con dermatosis eczematosa se aplicaron de 3 a 4 ml. del compuesto yodo-caseína por vía subcutánea de 2 a 4 días de intervalo según la re-
puesta del paciente, de los 110 animales 65 (59%), se recuperaron satisfactoria-
mente, 35 (32%) presentaron mejoría y 10 (9%) no respondieron al tratamiento -
(11).

OBJETIVO:

Determinar los cambios hematológicos en bovinos producidos por los inmunomo-
duladores levamisol o yodo-caseína.

HIPOTESIS:

Los inmunomoduladores levamisol o yodo-caseína aplicados en bovinos producen
cambios hematológicos.

MATERIALES Y METODOS

MATERIAL

El presente trabajo fue realizado con 24 bovinos hembras 22 de la raza - - Holstein-Friesian y 2 Criollas de diferentes edades y de origen diverso (ver cuadro 1). El trabajo de investigación se llevó a cabo en el Departamento de Producción Animal Rumiantes de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la - U.N.A.M.

El trabajo de laboratorio y el análisis estadístico correspondiente se llevaron a cabo en el Departamento de Patología (Laboratorio Clínico), y en el Departamento de Genética y Bioestadística de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M., respectivamente.

El equipo de Laboratorio consistió en: Microscopios Fotónicos, Equipo de centrifugación, Agitadores Mecánicos, Refractómetro de Goldberg, Hemocitómetro de - Spencer, Equipo para Microhematócrito, Espectrofotómetro, Colorantes, Reactivos y Equipo de cristalería utilizados rutinariamente en Hematología. Las sustancias empleadas como agentes inmunomoduladoras fueron: Levamisol (Citarin L 12%*), y - Yodo-Caseína, (Yatren-Caseína *),

METODO

Los animales se mantuvieron en confinamiento, donde tuvieron un período de - observación de 30 días previos a la administración de las sustancias inmunomoduladoras, durante este lapso de tiempo se procedió a identificar a cada uno de los - animales. Los animales se distribuyeron al azar en tres grupos de ocho animales cada uno.

Los animales estuvieron manejados mediante registros individuales, número de arete y sitio de alojamiento.

(*) Bayer de México, Marca Registrada,

Tres días antes de la administración de las sustancias inmunomoduladoras, levamisol o Yodo-Caseína se procedió a coleccionar 5 ml. de sangre por animal por día, para establecer los valores de estos animales de las siguientes variables hemáticas (Hematocrito, Proteínas Plasmáticas, Hemoglobina, Cuenta Leucocitaria y Diferencial de Leucocitos), con el objeto de determinar posibles alteraciones de los mismos por causas ajenas a la investigación.

Grupo 1. Integrado por 8 hembras Holstein-Friesian, a las cuales se les administró 2.2. mg/Kg. de levamisol (citarin L al 12%*), por vía intramuscular como dosis única. Se coleccionaron 5 ml. de sangre por animal a las 12, 24, 48 y 72 horas post-tratamiento para establecer los valores del hematocrito, proteínas plasmáticas, hemoglobina, cuenta leucocitaria y diferencial de leucocitos de cada uno de los animales en cada período de tiempo establecido, con el objeto de determinar - y cuantificar los cambios producidos por la acción inmunomoduladora del levamisol sobre dichos parámetros.

Grupo 2. Integrado por ocho animales, 7 hembras de la raza Holstein-Friesian y una hembra Criolla, a las que se les administró 25 ml. por animal de Yodo-Caseína (Yatren-Caseína *), por vía subcutánea como dosis única.

Grupo 3. Integrado por ocho animales que forman el grupo testigo; 7 Hembras - de la Raza Holstein-Friesian y una Hembra Criolla a las que se les administró - 25 ml. por animal de agua bidestilada estéril por vía parenteral; con estos dos últimos grupos se llevó a cabo el mismo procedimiento que con el grupo 1.

La obtención de las muestras de sangre y el análisis de las mismas se efectuó de la siguiente manera: La sangre fue coleccionada mediante punción de la vena yugular con una aguja para tubo de vacío toma múltiple, en tubo de vacío de cristal de 10 ml. de capacidad, conteniendo 7,14 mg. de ácido etilendiaminotetracético - (EDTA **), como anticoagulante.

Las muestras de sangre fueron trabajadas dentro de las cuatro horas después - de su colección. En el cuadro 2 se describen los métodos utilizados en el análisis hematológico.

* Bayer de México Marca Registrada

** Becton-Dickinson Marca Registrada.

Los resultados se evaluaron mediante un análisis de varianza (7) con el siguiente modelo:

$$Y_{ijk} = M + T_i + M_j + (T M)_{ij} + A_k + E_{ijk}$$

DONDE:

Y_{ijk} = Observaciones del I-Esimo animal en el I-Esimo grupo.

M = Media General.

T_i = Efecto del I-Esimo tratamiento.

M_j = Efecto de la J-Esima muestra .

TM = Interacción tratamiento-muestra .

A_k = Efecto de la K-Esima vaca (del I-Esimo tratamiento usada como Bloque).

E_{ijk} = Error aleatorio.

El análisis estadístico se realizó por separado para: Proteínas Plasmáticas, Hemoglobina, Hematocrito, Cuenta Leucocitaria y Diferencial de Leucocitos.

CUADRO 1

REGISTRO DE LOS ANIMALES

GRUPO	No. ARETE	ALOJAMIENTO	EDAD (AÑOS)	TRATAMIENTO
1	4083	E. INFECCIOSAS	7	LEVAMISOL
1	14182	ESTABLO	14	"
1	6690	ESTABLO	2	"
1	4182	E. INFECCIOSAS	13	"
1	7381	ESTABLO	8	"
1	4882	ESTABLO	15	"
1	4998	ESTABLO	5	"
1	5482	E. INFECCIOSAS	2,5	"
2	4482	E. INFECCIOSAS	10	YODO-CASEINA
2	1498	E. INFECCIOSAS	1,5	"
2	2282	E. INFECCIOSAS	2	"
2	6907	E. INFECCIOSAS	6	"
2	9682	E. INFECCIOSAS	5	"
2	1782	E. INFECCIOSAS	2,5	"
2	740	ESTABLO	5	"
2	4282	ESTABLO *	4,5	"
3	1382	E. INFECCIOSAS	2	TESTIGO
3	4582	ESTABLO *	14	"
3	87	ESTABLO	7	"
3	5182	ESTABLO	3,5	"
3	3782	E. INFECCIOSAS	3	"
3	12	ESTABLO	6	"
3	5082	E. INFECCIOSAS	4	"
3	2382	ESTABLO	3	"

* HEMBRAS CRIOLLAS.

CUADRO 2

MÉTODOS UTILIZADOS EN LA REALIZACIÓN DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA

VARIABLES	MÉTODOS
HEMATOCRITO	MICROHEMATOCRITO (12)
HEMOGLOBINA	CIANOMETAHEMOGLOBINA (12)
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	ÍNDICE DE REFRACCIÓN (12) (REFRACTÓMETRO DE GOLDBERG)
CUENTA LEUCOCITARIA	HEMOCITÓMETRO (12) (SPENCER)
DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS	TÉCNICA DESCRITA POR SCHALM (12)

RESULTADOS

De las muestras obtenidas en el período previo al tratamiento no se detectaron variaciones estadísticas significativas, sin embargo se encontró un efecto de muestra y de animal (Bloque), que son factores individuales no relacionados con la investigación, como puede verse en los cuadros y gráficas de las distintas variables evaluadas.

En el análisis estadístico realizado de los resultados obtenidos de las biometrías hemáticas después de la aplicación del tratamiento no se detectaron variaciones significativas para ninguna de las variables estudiadas entre los grupos de trabajo : Grupo 1 (Levamisol), Grupo 2 (Yodo-Caseína), y el Grupo 3 (Testigo).

El cuadro 3, 3-A y la gráfica 1 resumen la información sobre el comportamiento de los Glóbulos Blancos encontrando que no existieron variaciones estadísticas significativas atribuibles a los tratamientos. Si bien con el tratamiento no hubo una variación significativa, se encontró que se presentó un efecto de muestra ($P < 0.01$), y de animal (Bloque), altamente significativo que son factores individuales no relacionados con la investigación. La media general fue de 8170 Glóbulos Blancos/mm³ con un rango de 6952.25 a 9045.84 Glóbulos Blancos/mm³. Estas variaciones se encuentran dentro de los parámetros normales establecidos para los bovinos (12).

Al llevar a cabo el Diferencial de Leucocitos se observó que en los valores de los linfocitos no hubo una variación estadística significativa y se presenta nuevamente el efecto de muestra y de animal (Bloque), de una manera altamente significativa ($P < 0.01$) y ($P < 0.01$), respectivamente. El promedio general fue de 64.14% con valores extremos de 53.13% a 77.21%, estos valores se encontraron también dentro de los parámetros normales (12), (Ver cuadros 4, 4-A y gráfica 2),

El comportamiento de los monocitos no presentó ninguna variación estadística significativa. La media general fue de 4,26% con rango de 3,13% a 6,63%, manteniéndose estos valores dentro de los parámetros hematológicos establecidos para bovinos (12). (Ver cuadros 5, 5-A y gráfica 3.)

Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos tampoco presentaron variaciones estadísticas significativas; y una vez más se presenta el efecto de muestra y de animal (Bloque) altamente significativa ($P < 0.01$) y ($P < 0.01$), respectivamente para los neutrófilos, Para los eosinófilos el efecto de muestra es menos significativo ($P < 0.05$) y el de animal (Bloque) es altamente significativo ($P < 0.01$). En los basófilos sólo se presenta el efecto de muestra ($P < 0.05$), que es poco significativo. La media general de los neutrófilos fue de 25.54% con valores extremos de 10.21% a 37.63%; los eosinófilos tuvieron un promedio general de 6.20% con un rango de 4.13% y los basófilos presentaron una media de 0.18% con una variación de 0.00% a 0.42%. Todos los valores que presentaron estas variables se encontraron como normales dentro de los parámetros hematológicos establecidos para los bovinos (12) (Ver cuadros del 6,6-A al 8, 8-A y gráfica de la 4 a la 6).

El comportamiento del hematocrito tampoco presentó variaciones estadísticas significativas, sin embargo se presenta nuevamente el efecto de muestra de manera poco significativa ($P < 0.05$) y el efecto animal (Bloque), altamente significativo ($P < 0.01$), presentando una media de 31.33 con valores extremos de 30.52 a 32.58 - manteniéndose estos valores como normales (12) (Ver cuadros 9, 9-A y gráfica 7).

Las concentraciones de hemoglobina y proteínas plasmáticas no presentaron variaciones estadísticas significativas, sin embargo se presenta el efecto de muestra y de animal (Bloque) de manera altamente significativa ($P < 0.01$) ($P < 0.01$) respectivamente. La hemoglobina presentó una media general de 11.54 grs.% con rango de 10.26 grs. % a 13.73 grs % y las proteínas plasmáticas presentaron un promedio general de 8.10 con valores extremos de 7.91 a 8.44, valores considerados dentro del rango normal establecido para bovinos (12) (Ver cuadros 10, 10-A, 11, 11-A y gráficas 8 y 9).

CUADRO 3

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	12432976.189	6216488.094	.3330986794	N.S.
MUESTRA	6	76462440.472	12743740.234	2.987235092	P< 0.01
Tx M	12	29307398.807	2941783.234	.5723736143	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	391914642.865	18662602.04	4.374653907	P< 0.01
ERROR	84 + 42 126	537524232.139	4266065.634		
T O T A L	167	1047636190.480			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE GLOBULOS BLANCOS.

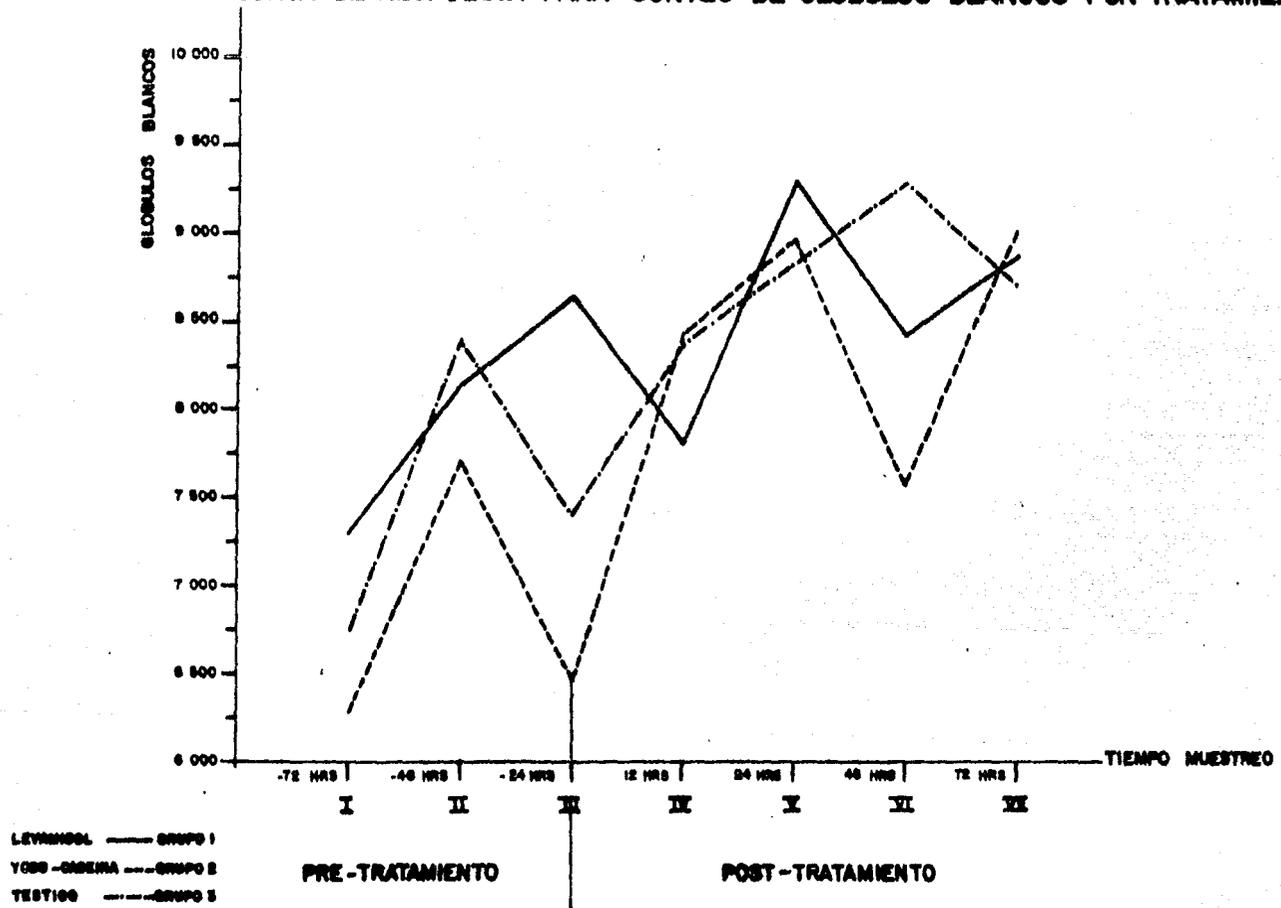
CUADRO 3-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE GLOBULOS BLANCOS EN CADA TRATAMIENTO

GRUPOS	M U E S T R A S							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	7337.50	8187.50	8687.50	7818.75	9318.75	8412.50	8850.00	8373.21
2	6275.00	7718.75	6481.25	8468.75	8931.25	7612.50	9012.50	7785.71
3	7256.25	8406.25	7487.50	8393.75	3887.50	9300.00	3731.25	8351.79

GRAFICA No. 1

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE GLOBULOS BLANCOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 4

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA CUADRADOS (SC)	DE	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	363.464		181.732	1.108041518	N.S.
MUESTRA	6	7692.905		1282.151	21.56097909	P<0.01
T x M	12	1077.202		89.767	1.50954482	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7+ 14 21	3444.250		164.011904	2.758066131	P<0.01
ERROR	84+ 42 126	7492.750		59.46626984		
T O T A L	167	20070.571				

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA LEUCOCITARIA

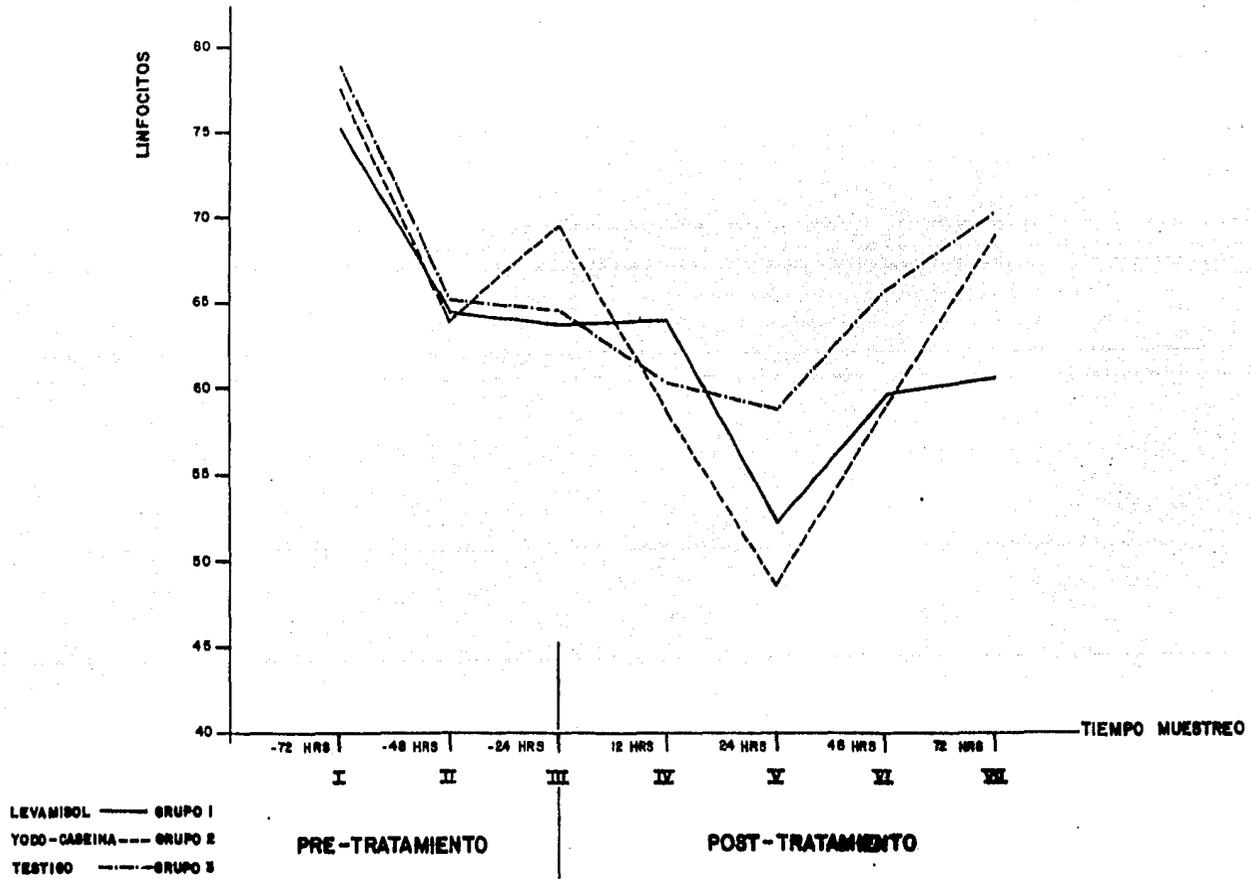
CUADRO 4-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE LINFOCITOS EN CADA TRATAMIENTO

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	75.25	64.25	63.38	63.75	52.58	59.25	60.63	62.70
2	77.75	63.88	69.50	58.25	48.38	58.63	68.63	63.57
3	78.63	65.13	64.50	60.38	58.63	65.63	70.25	66.16

GRAFICA No. 2

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE LINFOCITOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 5

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	48.655	24.327	.9779380237	N.S.
MUESTRA	6	252.893	42.149	1.79791168	N.S.
T x M	12	366.679	30.557	1.303442245	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	522.393	24.78580952	1.061104854	N.S.
ERROR	84 + 42 126	2953.857	23.44330952		
T O T A L	167	4144.476			

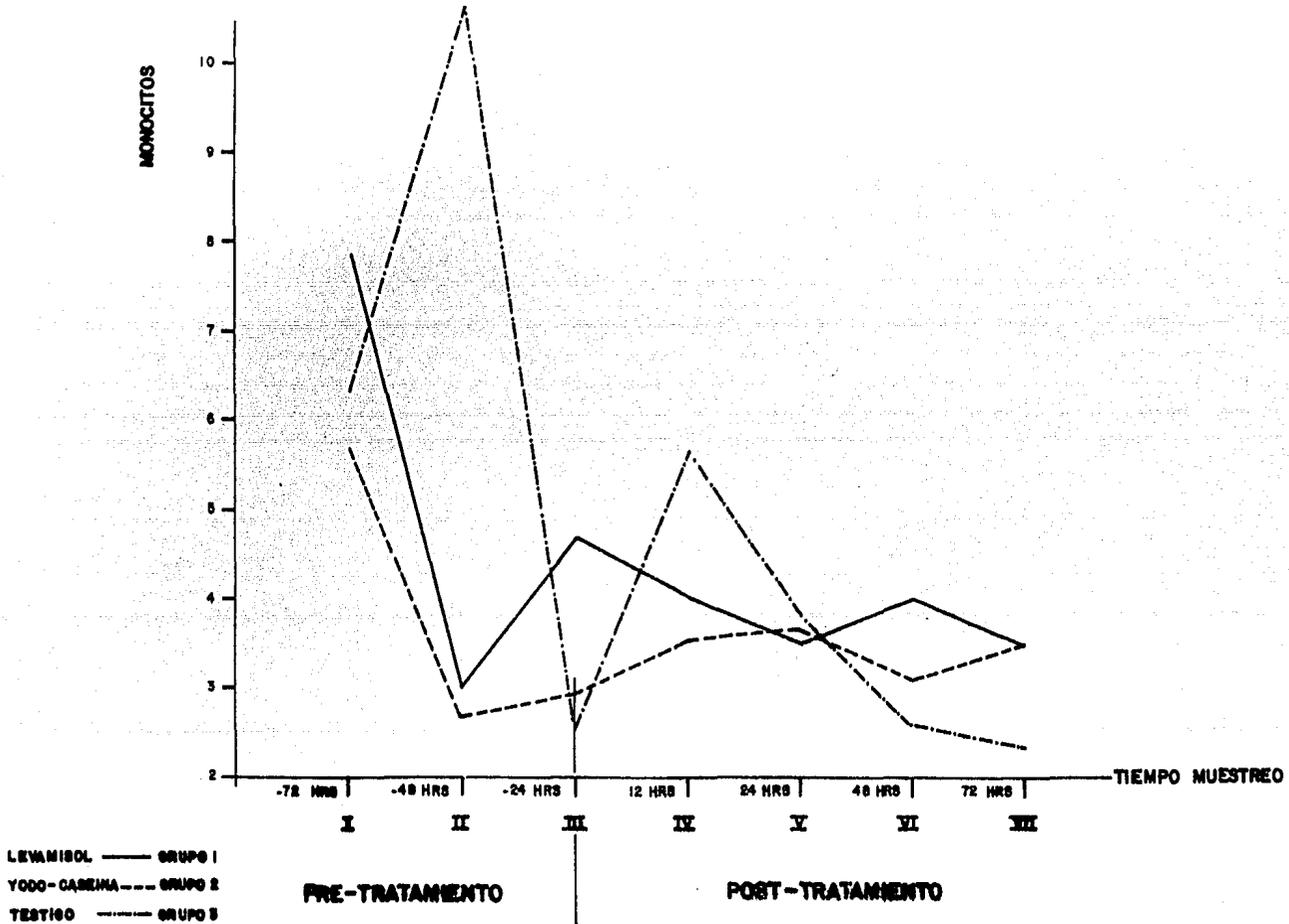
ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE MONOCITOS.

CUADRO 5-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE MONOCITOS EN CADA TRATAMIENTO.

GRUPOS	M U E S T R A S							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	7.88	3.00	4.75	4.00	3.50	4.00	3.50	4.38
2	5.63	2.63	2.88	3.50	3.63	3.13	3.50	3.55
3	6.38	10.75	2.50	5.63	3.75	2.63	2.38	4.86

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE MONOCITOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 6

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	926.083	463.042	2.171	N.S.
MUESTRA	6	10164.417	1694.069	23.27	P< 0.01
T x M	12	1529.583	127.465	1.75	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	4479.625	213.315	2.93	P< 0.01
ERROR	34 + 42 126	9172	72.79		
T O T A L	167				

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE NEUTROFILOS.

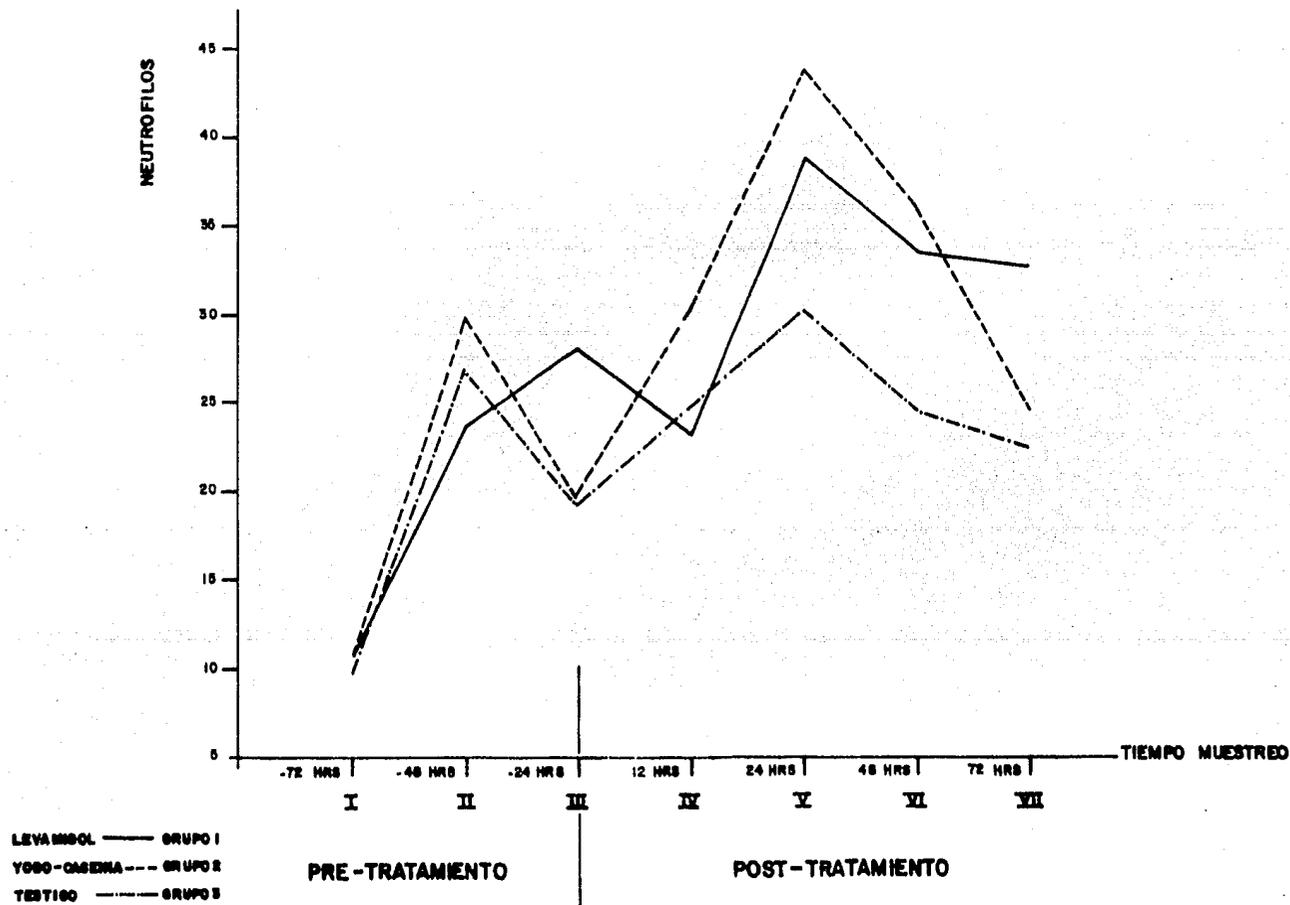
CUADRO 6-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE NEUTROFILOS POR TRATAMIENTO.

GRUPOS	M U E S T R A S							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	10,63	23,25	27,63	23,00	38,50	33,38	32,38	26,96
2	10,75	29,75	19,25	30,25	43,75	34,00	43,25	27,43
3	9,25	26,38	18,13	24,50	30,63	24,50	22,25	22,23

GRAFICA No. 4

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE NEUTROFILOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 7

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	183.679	91.833	1.435	N.S.
MUESTRA	6	395.893	66.149	2.579	P< 0.05
Tx M	12	506.321	42.193	1.645	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7+ 14 21	1343.411	63.97	2.494	P< 0.01
ERROR	48+ 42 126	3230.214	25.64		
T O T A L	167	5660.518			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA CUENTA DE EOSINOFILOS.

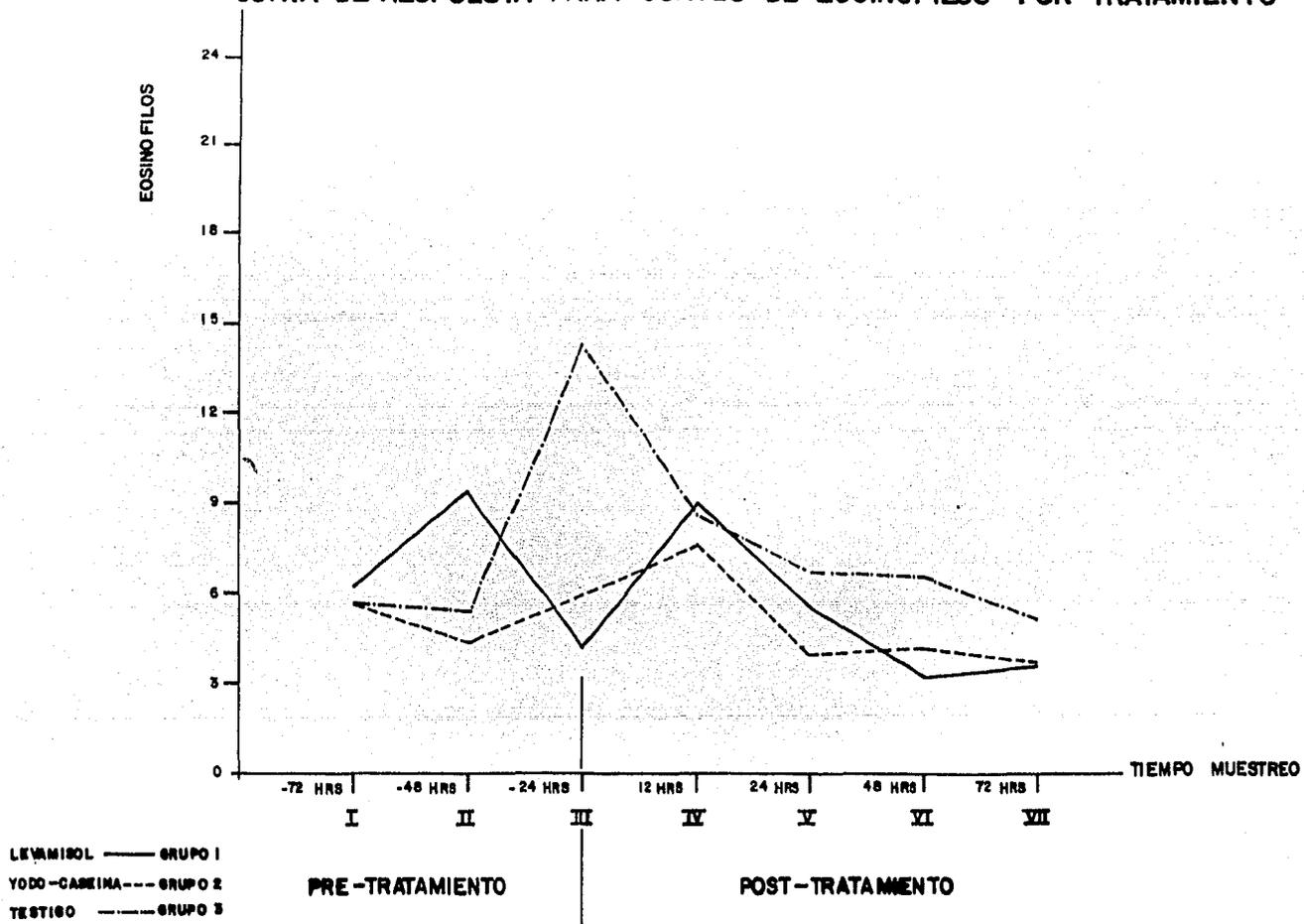
CUADRO 7-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE EOSINOFILOS EN CADA TRATAMIENTO.

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	6,25	9,50	4,25	9,00	5,50	3,13	3,50	5,88
2	5,75	4,50	6,00	7,63	4,00	4,13	3,75	5,11
3	5,75	5,63	14,38	8,75	6,88	6,75	5,13	7,61

GRAFICA No. 5

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE EOSINOFILOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 8

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	0.726	0.363	1.578	N.S.
MUESTRA	6	3.238	0.540	2.872	P < 0.05
T x M	12	2.690	0.224	1.191	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7+ 14 21	4.839	0.230	1.223	N.S.
ERROR	34+ 42 126	23.736	0.188		
T O T A L	176	35.280			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE BASOLIFOS.

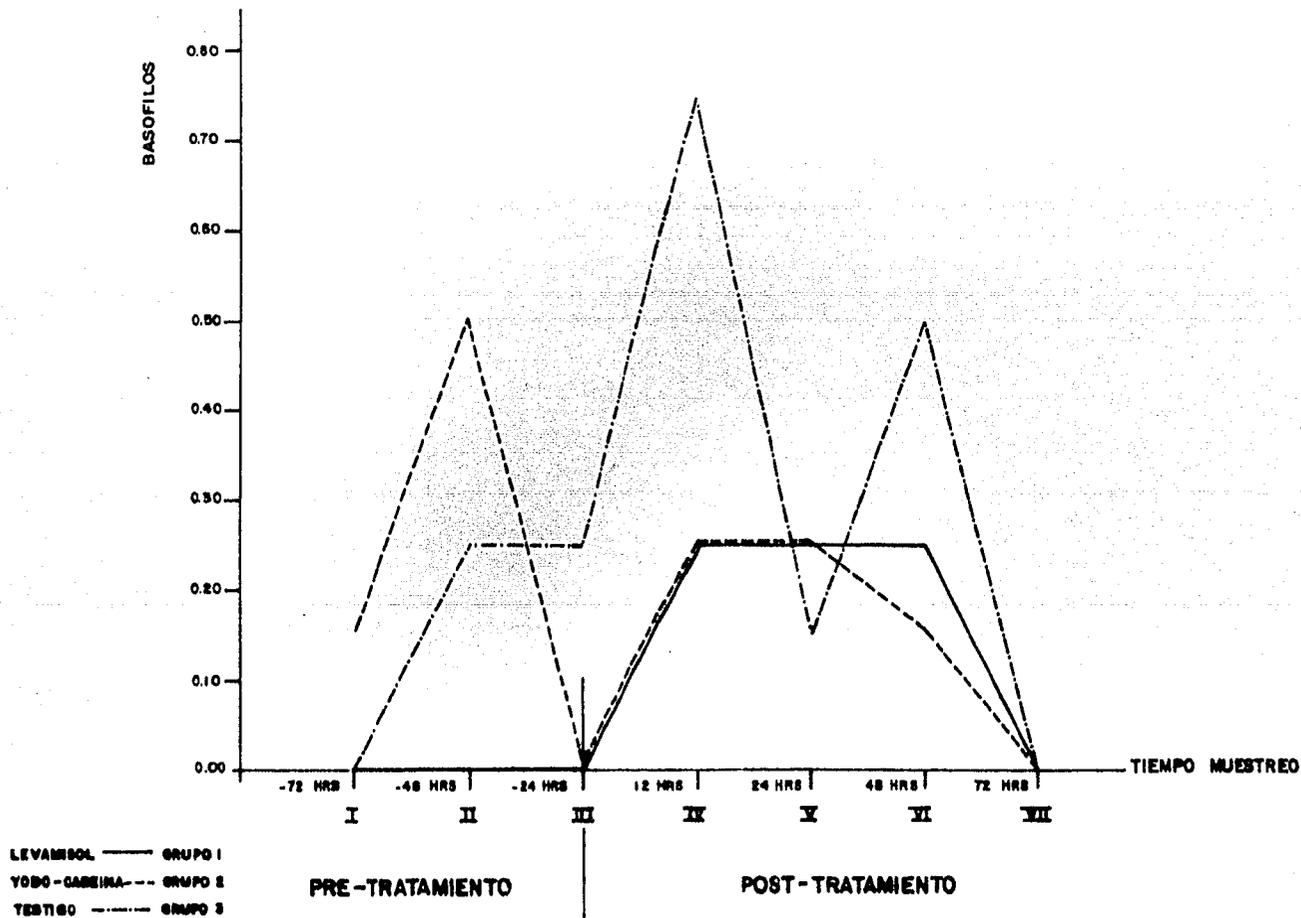
CUADRO 3-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE BASOFILOS EN CADA TRATAMIENTO.

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	0,00	0,00	0,00	0,25	0,25	0,25	0,00	0,11
2	0,13	0,50	0,00	0,25	0,25	0,13	0,00	0,18
3	0,00	0,25	0,75	0,13	0,50	0,00	0,00	0,27

GRAFICA No. 6

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE BASOFILOS POR TRATAMIENTO



CUADRO 9

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	24.021	12.010	.1464	n.s.
MUESTRA	6	75.557	12.593	2.506	P < 0.05
T x M	12	37.104	3.092	.6154	n.s.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	1722.687	82.032	16.328	P < 0.01
ERROR	84 + 42 126	635.125	5.024		
T O T A L	167	2492.494			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DEL HEMATOCRITO.

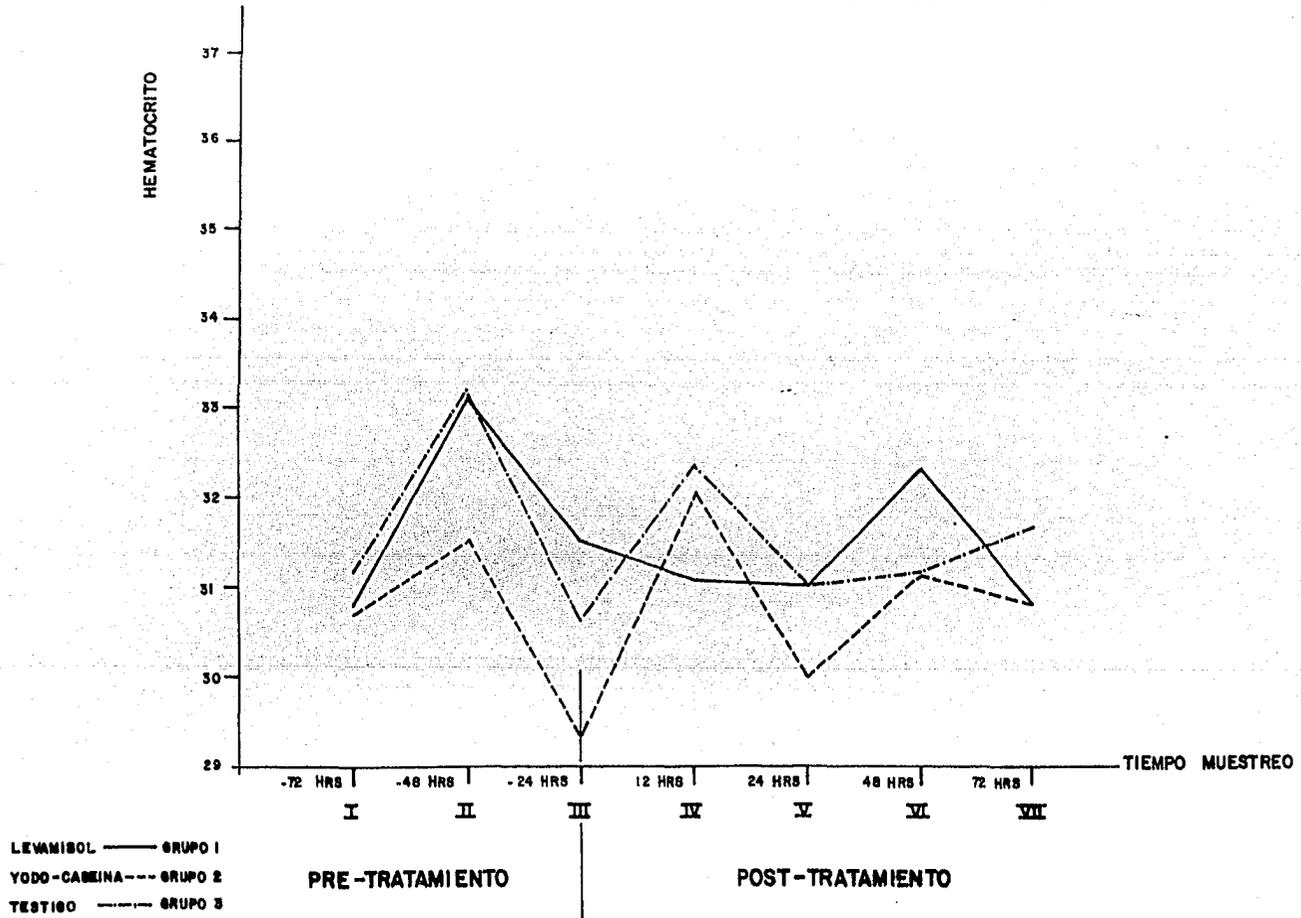
CUADRO 9-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DEL HEMATOCRITO EN CADA TRATAMIENTO.

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	30.88	33.06	31.56	31.06	31.00	32.44	30.88	31.55
2	30.75	31.50	29.31	32.00	30.00	31.13	30.88	30.79
3	31.31	35.19	30.69	32.44	31.00	31.19	31.63	31.63

GRAFICA No. 7

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE HEMATOCRITO POR TRATAMIENTO



CUADRO 10

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFICANCIA
TRATAMIENTO	2	1.717	0.859	.06469	N.S.
MUESTRA	6	208.796	34.799	21.762	P< 0.01
T x M	12	24.419	2.035	1.272	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	277.772	13.277	8.303	P< 0.01
ERROR	34 + 42 126	201.482	1.599		
T O T A L	167	714.137			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE HEMOGLOBINA

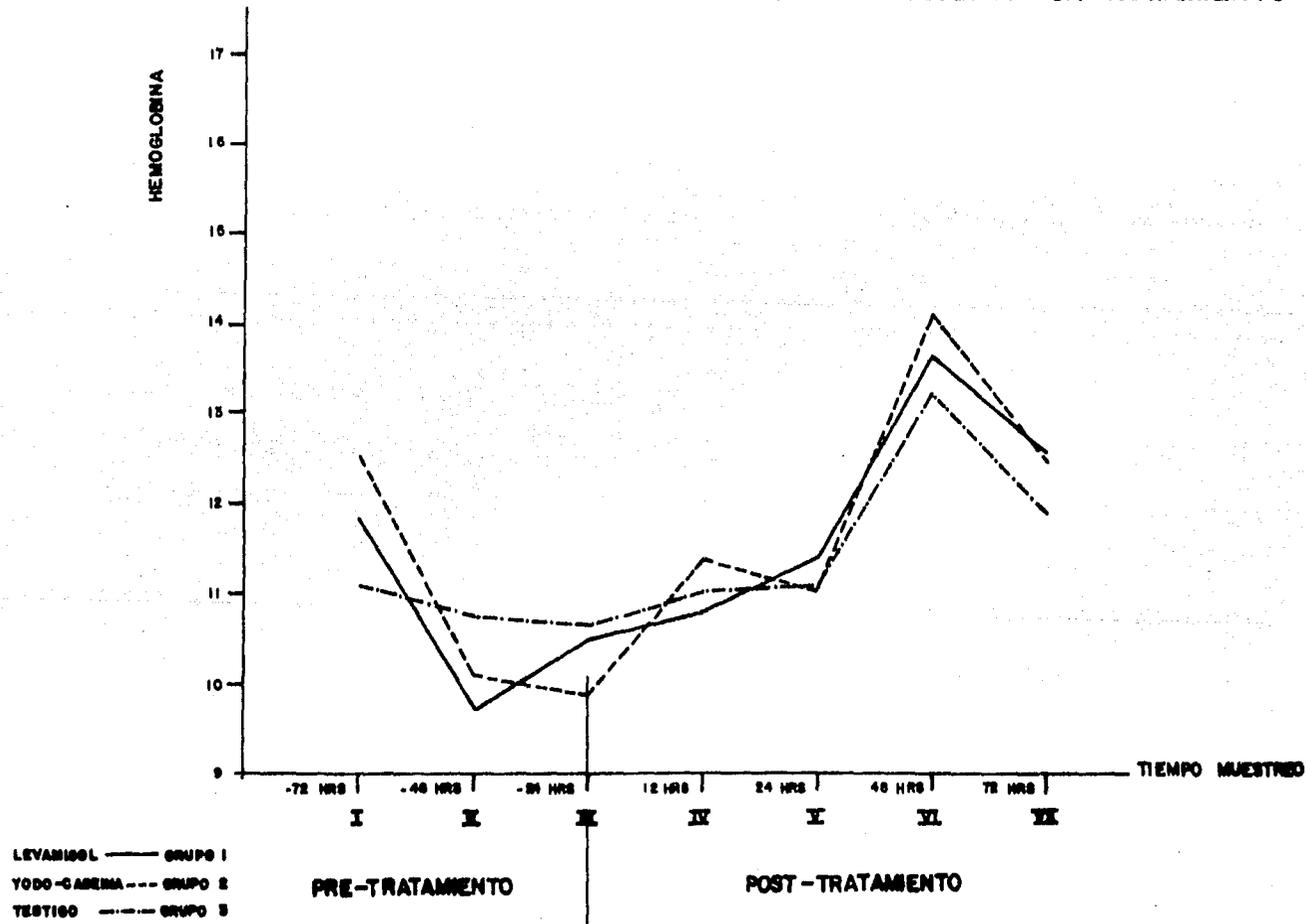
CUADRO 10-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE LA HEMOGLOBINA EN CADA TRATAMIENTO

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	11.09	9.79	10.56	10.85	11.73	13.69	12.63	11.48
2	12.55	10.13	9.82	11.48	11.08	14.14	12.50	11.68
3	11.18	10.88	10.65	11.05	11.15	13.38	11.97	11.46

GRAFICA No. 8

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE HEMOGLOBINA POR TRATAMIENTO



CUADRO 11

	GRADOS DE LIBERTAD (GL)	SUMATORIA DE CUADRADOS (SC)	CUADRADO MEDIO (CM)	(F)	SIGNIFI- CANCIA
TRATAMIENTO	2	3.775	1.887	.5124	N.S.
MUESTRA	6	4.599	0.766	3.599	P<0.01
TxM	12	2.995	0.250	1.174	N.S.
(BLOQUE) ANIMAL	7 + 14 21	77.334	3.682	17.302	P<0.01
ERROR	84 + 42 126	26.815	.2128		
T O T A L	167	115.518			

ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA CUENTA DE PROTEINAS PLASMATICAS.

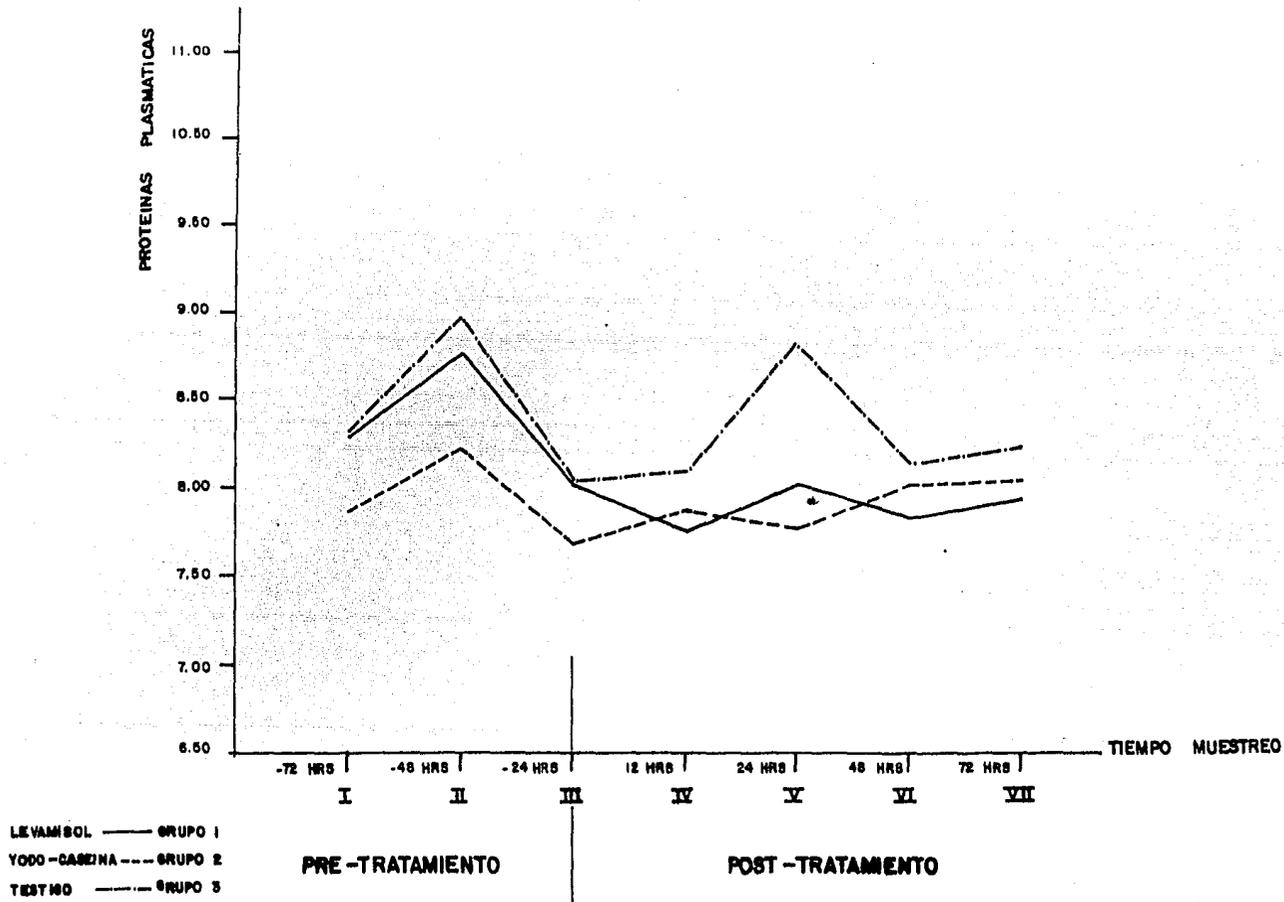
CUADRO 11-A

PROMEDIOS PARA EL CONTEO DE PROTEINAS PLASMATICAS EN CADA TRATAMIENTO

GRUPOS	MUESTRAS							MEDIA GENERAL
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
1	8.28	8.53	8.03	7.79	8.05	7.80	7.90	8.05
2	7.84	8.20	7.68	7.88	7.78	8.09	8.13	7.94
3	8.38	8.59	8.04	8.10	8.56	8.19	8.24	8.30

GRAFICA No. 9

CURVA DE RESPUESTA PARA CONTEO DE PROTEINAS PLASMATICAS POR TRATAMIENTO



D I S C U S I O N

Los resultados indican que no hubo cambios hematológicos a la administración de las sustancias inmunomoduladoras levamisol y yodo-caseína.

El levamisol se ha descrito como una droga inmonomoduladora que tiene la propiedad de activar a los linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos (3.13).

Sin embargo, los resultados de este trabajo indican que esta sustancia no fue - capaz de promover cambios hematológicos celulares, Por otro lado tal como se esperaba tampoco provocó cambio alguno en los valores de las proteínas plasmáticas, hemo- globina y hematocrito. Es factible que la causa por la que el sistema inmunocompeten- te no haya sido estimulado por parte de levamisol sea que la dosis utilizada (2.2 mg/kg.), como dosis única no fue suficiente para promover la respuesta inmunitaria celular.

En otros trabajos (5.6), donde se ha utilizado la misma dosificación pero en- dosis repetidas se han obtenido resultados positivos. La evaluación de estas sustan- cias se ha llevado a cabo mediante la técnica de inmunodifusión radial modificada, - seroneutralización, hemoaglutinación, etc.

El yodo-caseína es reportado como un fármaco capaz de promover la estimulación- del sistema inmunocompetente activando a los leucocitos, considerándosele como un - agente inmunomodulador (11), en el presente trabajo se encontró, sin embargo , - que esta sustancia no fue capaz de promover cambios hematológicos celulares, y así mismo no provocó cambio alguno en los parámetros de las proteínas plasmáticas, hemo- globina y hematocrito. La causa probable por la que el sistema inmonocompetente no haya sido estimulado por parte del yodo-caseína es que la dosis utilizada en este trabajo (25ml/animal), como dosis única no fue suficiente para promover la respues- ta inmunitaria celular.

En otros trabajos (1,11), donde se han utilizado dosis crecientes progresivas - de esta sustancia se ha obtenido una respuesta satisfactoria. La evaluación de estas sustancias se ha llevado a cabo clínicamente.

CONCLUSIONES

1. Las dosis aplicadas del levamisol (2,2 mg/kg) y de yodo-caseína (25ml/ - animal) como dosis únicas no promovieron alteraciones en la cuenta celular hemática.
2. Los valores de leucocitos se mantuvieron en el rango de los valores considerados como normales,
3. Los valores de proteínas plasmáticas, hemoglobina y hematocrito no sufrieron ninguna alteración puesto que el levamisol como el yodo-caseína no tienen influencia alguna sobre dichos parámetros.
4. Para poder obtener conclusiones definitivas sobre el efecto inmunoestimulante del levamisol o yodo-caseína en bovinos es necesario prolongar el tiempo de administración de estos inmunomoduladores y utilizar pruebas de laboratorio más específicas para evaluar la reacción del sistema inmunocompetente.

L I T E R A T U R A C I T A D A

1. Bayer Alemania: Yatrén-Caseína para uso veterinario. Div. Vet. Bayer Co., Alemania, 1978.
2. Buotuedet, G. and Lee, W.K. : A review of T-Lymphocytes and their functions. Vet. Med/Small animal clinician., 52: 1725 - 1728 (1982).
3. Bruner, J.C. And Muscoplat, C, Ch.; Immunomodulatory effects of levamisole. - J. Am. vet. med. Ass., 176: 1159 - 1162 (1980).
4. Businco, L., Laurenti, F., Rossi, P., Galli. and Aiuti, F.: A child with - atopic features, raised serum IgE, and recurrent infection treated with levamisole. Arch. Dis. Child., 56: 60 - 63 (1981)
5. Cameron, C.M.: Effect of levamisole on immunity to Corynebacterium pseudotuberculosis in mice and sheep. Onderesport. J. vet. Res., 44: 47 - 48 (1977).
6. Flesh, J., Ovadia, H. and Nelken, D.: Prevention of calf mortality by pretreatment of pregnant cows with levamisole. Refua. Vet., 34: 97 - 98 (1977).
7. Gill. L.J.: Design and analysis of experiments in the animal and medical - sciences. Press/Ames Iowa, Iowa 1978.
8. González P.G. ; Incidencia de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina en ganado Holstein-Friesian de importación causas y tratamiento. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México México D.F., 1979.
9. Johnson, D.W.; Current immunologic concepts in current veterinary therapy - (food animal practice), W.B. Sanders, Philadelphia, U.S.A. 1981.
10. Ovadia, H., Flesh, J. and Nelken, D.; Prevention of bovine mastitis by - - treatment with levamisole. Isr. J. Med. Sci., 14:394 - 396 (1978)
11. Sali, G.: Recomendaciones de la aplicación de la terapéutica estimulante con Yatrén - Caseína en Medicina veterinaria. Noticias Médico Veterinarias., 36: 162 - 169 (1974).
12. Shalm. W.O.: Veterinary Hematology, 3rd, ed. Lea and Fabiger, Philadelphia, 1961.
13. Walter, H. H.: Toxicity and drug interactions of levamisole. S. Am. Vet. Med. Ass., 176: 1166 - 1169 (1980).