



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**"EL LEVAMISOL COMO INMUNOMODULADOR
EN LA VACUNACION DE GUMBORO".**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

AGUILAR PLATAS CARLOS JAVIER

ASESOR: M.V.Z. P.H.D. ARIEL ORTIZ MUÑIZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1985.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

		<u>PAGINAS</u>
I	INTRODUCCION	1
II	OBJETIVO	26
III	MATERIAL Y METODOS	27
IV	RESULTADOS	31
V	DISCUSION Y CONCLUSIONES	32
VI	BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUCCION

La Enfermedad Infecciosa Bursal (IBF), también llamada Enfermedad de Gumboro, ha sido un problema constante para la industria avícola desde que se reportó en 1962. Está presente en un gran número de países. (16,18)

Tiene importancia económica para los productores de pollo de engorda y gallina de postura, por que, en algunos casos, puede causar una mortalidad de hasta 30 %. Además detiene el crecimiento y compromete la capacidad inmune del pollo de reaccionar a virus como el de la -- Enfermedad de Newcastle, Enfermedad de Marek, Bronquitis Infecciosa, Hepatitis por cuerpos de inclusión, y, Mycoplasma synoviae y Haemophilus gallinarum, entre otras. (18,20)

Se ha reportado que la inmunosupresión debida al virus de IBF (IBFV), es severa cuando la infección ocurre al día de edad, pero su severidad es reducida hasta ser apenas detectable cuando los pollos son afectados a los 11 días de edad. Se apoyó que el virus es citopático a linfocitos B tempranos (bursales), pero no a tardíos -- (circulantes). (18)

La depresión máxima de la inmunidad celular ocurre a las 6 semanas post-infección y se observa una supresión significativa de la respuesta de células T en los po--

llos afectados. (8,9,10)

Por otra parte, se encontró una inmunosupresión más severa al día de edad que a las seis semanas. Hay evidencia de que entre más tiempo retenga el ave intacta - la bursa, hay menos oportunidad de que la inmunosupresión de lugar a un daño o pérdida del órgano. (17,18)

Las parvadas afectadas por IBFV, son susceptibles y receptoras a otras enfermedades. (17)

Se encontró que pollos con anticuerpos maternos fueron resistentes a la infección. En 1971, se demostró -- que anticuerpos maternos tienen una influencia modificante en las lesiones producidas por la exposición a -- IBFV en la séptima semana de edad. (17)

Se ha reportado que anticuerpos maternos pueden no - proteger al pollo contra la forma clínica de la enfermedad más adelante en la vida, pero por lo menos pueden aliviar su severidad de inmunosupresión previniendo la atrofia de la bursa en las primeras semanas de vida.

Cuando se empleó adyuvantes oleosos, y vacunas oleosas-emulsificadas se obtuvieron excelentes resultados - en la producción de altos niveles de anticuerpos séricos contra el virus de la Enfermedad de Newcastle. (17)

La consecuencia de una vacunación contra IBF podría ser el provocar una inmunosupresión o el no obtener ---

respuesta alguna dependiendo de la cepa que se emplee --
como vacuna.

Las diferentes cepas que hay en el mercado son de --
virus vivo atenuado, y así tenemos que son: PBG-98,D78
y Lukert.

El criterio en las vacunaciones que se llevan a cabo
varía mucho, ya que no se ha podido establecer una edad
adecuada para poder aplicar la vacuna, por lo que exis-
ten varios calendarios de vacunación. Todavía no se a--
clara cual es el efecto de estas vacunaciones, y si --
llegan o no a producir una inmunidad adecuada.

Esto dependerá de la inmunidad materna con que lle--
gan los pollitos a las granjas, y a la edad a que se --
presentan los brotes de campo, pues esto da la pauta -
para establecer el calendario de vacunación adecuado. -
Si llegan protegidos, es decir, con una buena cantidad
de anticuerpos maternos, se podrá realizar una vacuna--
ción a partir de los 10 a 15 días, pero si no vienen --
suficientemente protegidos por los anticuerpos maternos
y si no son vacunados al día de edad para protegerlos -
puede presentarse un brote de campo. Si no llegasen ---
protegidos, debido a que las madres (progenitoras) no -
se les vacuna, se vacuna al día de edad sin problemas -
de interferencia con los anticuerpos maternos y se --

realiza una segunda vacunación a los 15 días de edad. - Por otro lado, un alto nivel de anticuerpos maternos -- puede interferir con la vacunación temprana.

La infección de campo se lleva a cabo en las granjas ya sea, por medio de otras aves o porque el virus permanece latente en comederos, bebederos, pisos, paredes, etcétera, ya que tiene la capacidad de resistir a los desinfectantes comunmente empleados en avicultura. (9, 10, 11, 19, 20)

Resistencia conferida por anticuerpos maternos.

La importancia de niveles altos de anticuerpos en -- suero de progenitoras se muestra por pruebas de desafío a la progenie. Los pollos eclosionados de gallinas con los niveles de anticuerpos virus-neutralizantes más altos tuvieron los niveles más altos de anticuerpos propios al día de edad, y les toma más tiempo perder estos anticuerpos. También, se encuentra una correlación directa entre títulos de anticuerpos y resistencia al desafío con IBFV. Pollos con título de 1.4 ó menos fueron muy susceptibles a la atrofia bursal. El 40% de los pollos con títulos de 2.1 a 2.8 fueron susceptibles, y -- ningún pollo con títulos de 3.5 ó más sufrió atrofia -- bursal. (17)

Descripción de la Enfermedad Infecciosa Bursal.

Sinonimias.

Enfermedad de Gumboro, Infección de la Bolsa de Fabricio, Bursitis, Bursitis Infecciosa, Infección de la Bursa. (12,21,24,25)

Etiología.

En 1979, se propuso que el virus de la Enfermedad de Gumboro se incluyera en una nueva familia, Birnaviridae (Birnavirus), en donde Bi equivale a doble cadena de RNA, y genoma doble segmentado. Es desnudo, icosaédrico y con un diámetro de 55 a 60 nm.

La cápside del virión de la IBF consiste en 4 proteínas estructurales, que dan 32 capsómeros a la cápside.

Resistencia a agentes químicos y físicos.

Resiste al cloroformo y éter, es inactivado a un pH 12, es viable después de 5 horas a 56°C, no se ve afectado a la exposición por una hora a 30°C de fenol al 0.5%. (2,10,12,21,24,25)

La naturaleza del virus es una razón para su persistencia en las granjas avícolas, aún con esmerada limpieza y procedimientos de desinfección. (2,10,12,21)

Distribución e Incidencia.

La distribución es mundial.

La incidencia se considera alta, pasando todas las parvadas por una infección subclínica temprana, antes de las 3 semanas de edad, o subclínica media o clínica severa, de la tercera a la sexta semanas de edad.

En algunos casos la enfermedad es modificada por la presencia de inmunidad materna a la hora de la infección. (1,12,13)

Epizootiología.

Hospederos naturales y experimentales.

Aves ligeras y pesadas, las aves blancas muestran reacciones más severas.

Periodo de mayor susceptibilidad.

Este período se encuentra entre la tercera y la sexta semanas de edad. (10,12,21,24)

Transmisión.

Es altamente contagiosa, el virus puede ser transmitido por vectores mecánicos y acarreadores.

Se encontró que gallineros que contuvieron aves infectadas, eran aún infectantes para otras aves 54 y 122 días después de haber salido al mercado. También el alimento, agua, y excretas, tomadas de gallineros infectados son infecciosos después de los 52 días. (12,24, - 25)

Se ha aislado el virus a partir de mosquitos, siendo no patógeno a pollos. (10,12,24)

Período de incubación y signos.

El período de incubación es corto. Los signos se observan del segundo al tercer día. Se encuentra evidencia histológica de la infección a las 24 horas.

Los primeros signos en las aves son: plumas sucias y erizadas, diarrea acuosa-blancuzca, anorexia, depresión, temblores, postración severa, deshidratación, temperatura subnormal y muerte. (10,12,21,24,25)

Morbilidad y mortalidad.

Las parvadas susceptibles tienen una morbilidad de hasta el 100 %.

La mortalidad principia al tercer día post-infección y puede llegar a un 20-30 %.

Hay una alta morbilidad y una rápida recuperación. Los brotes en las granjas son agudos, y brotes recurrentes en parvadas sucesivas son menos severos. (10,12,24)

Patogenia.

Se ha demostrado que las lesiones son resultado de la formación de complejos inmunes. (12,24,25)

Lesiones histológicas en la bursa recuerdan una reacción de Arthus, reacción de daño inmunológico inducido por complejo antígeno-anticuerpo-complemento; también el complemento es deprimido en pollos infectados por

IBF a los 3-5-7 días post-infección. (10,12)

Se encontró también un tiempo de coagulación aumentado en pollos infectados. (12)

En la mayoría de los experimentos las infecciones -- fueron subclínicas y células infectadas por virus fueron detectadas por inmunofluorescencia en bazo, timo y bursa cloacal. (12)

Cambios bursales se observan 3 días post-infección -- microscópicamente y macroscópicamente pero a los 5 días regresan a la normalidad. (3,6,12,16)

Lesiones.

Inicialmente, la bursa aumenta casi al doble de su tamaño normal, se encuentra edematosa y enrojecida; -- puede tener hemorragias. La inflamación cede como al 5° día y la bursa se atrofia rápidamente del 8° día en adelante. Hay aumento de moco en intestino.

En brotes de campo son comunes las hemorragias en -- muslo y pechuga, y quizá, en la unión del proventrículo y la molleja. Los órganos parenquimatosos, especialmente riñones, pueden estar inflamados. Los ureteres pueden contener uratos.

Microscópicamente, hay en la bursa depleción de folículo linfoide y destrucción seguida de atrofia. Cambios similares ocurren en bazo, timo y tonsilas cecales

pero estos se recuperan más rápidamente y por completo.

La histopatología con microscopio de luz se emplea para observar los severos cambios de la bursa, desde el primer día de infección, se encuentra una degeneración y necrosis de linfocitos en el área medular de los folículos bursales. El aumento de peso de la bursa en este tiempo es causada por un severo edema.

El bazo sufre hiperplasia de células retículo-endoteliales, alrededor de las arterias adenoides en etapas tempranas de la infección.

El timo y tonsilas cecales mostraron alguna reacción celular en los tejidos linfoides en etapas tempranas de la infección, pero como en el bazo es menos extenso que en la bursa, la recuperación es más rápida.

En riñón las lesiones histológicas no fueron específicas, probablemente debidas a la severa deshidratación de los pollos afectados.

En el hígado puede encontrarse una ligera infiltración perivascular de monocitos. (3,4,10,12,24)

Inmunidad.

De los dos tipos de inmunidad: humoral y celular, la inmunidad humoral es de importancia primaria, porque -- infecciones tempranas son inmunosupresivas, entendiendopor inmunosupresión una respuesta de anticuerpos humo--

rales decrecida. La mayor parte del énfasis en cuanto a inmunidad de esta enfermedad ha sido enfocado en la --- protección adquirida pasivamente. (11,12,23)

En esta enfermedad la inmunidad pasiva puede inter--- ferir con la estimulación de una respuesta inmune acti--- va. La inmunidad pasiva se requiere para prevenir in--- fecciones subclínicas tempranas con el virus de IBF que produce una inmunosupresión. (11,12,23)

Reportes de vida media de anticuerpos maternos con--- tra IBF indican un rango entre 3 y 5 días, de aquí que, si el título de anticuerpos de la progenie es conocido, el tiempo que los pollos serán susceptibles puede pre--- decirse. Se demostró que una vez que baja el título de anticuerpos por debajo de 1:100 los pollos fueron 100 % susceptibles a la infección y títulos de 1:100 a 1:600 dieron aproximadamente 40% de protección contra el de--- safio. (19)

El uso de vacunas muertas emulsionadas para estimu--- lar altos niveles de inmunidad materna es extenso en el campo; vacunas de IBF emulsionadas en aceite pueden es--- timular inmunidad materna adecuada para proteger pollos por 4 a 5 semanas mientras la progenie de reproductoras vacunadas con virus vivo son protegidas de 1 a 3 sema---

nas. (19)

Inmunosupresión.

Se ha reportado que los efectos inmunosupresivos de infecciones por IBF, supresión de la respuesta de anticuerpos al virus de la Enfermedad de Newcastle, es mayor en pollos infectados al día de edad, y hay una supresión moderada cuando los pollos están infectados entre los 7 días y no hay efecto cuando la infección es a los 14-21 días. (6,8,12)

Se ha demostrado una disminución en la respuesta de anticuerpos humorales también para otras vacunas. No sólo se suprimió la respuesta a vacunas sino que los pollos infectados antes con IBF son más susceptibles a la Hepatitis por cuerpos de inclusión, Coccidiosis, Enfermedad de Marek, Anemia aplásica-hemorrágica, Dermatitis gangrenosa, Laringotraqueitis infecciosa, Salmonelosis y Colibacilosis. (12)

El efecto del IBF en la respuesta inmune mediada por células es menos obvia que la respuesta humoral. (12)

Diagnóstico.

En las parvadas susceptibles es fácil de reconocer. Un diagnóstico presuntivo puede hacerse fácilmente: --- brotes rápidos, alta mortalidad, curva morbilidad-recuperación alta y rápida respectivamente, signos clínicos característicos de la enfermedad y la confirmación del -

diagnóstico puede hacerse por necropsia, examinando los grandes cambios característicos en la bursa cloacal --- hay cambios distintivos en tamaño, color durante el --- curso de la infección. (1,12,21,24,25)

Las aves que mueren de IBF pueden mostrar nefrosis - aguda, hay muchas otras condiciones que pueden causar - nefrosis por lo que dichas lesiones no son causa sufi-- ciente para un diagnóstico de IBF.

Una vez más, el que la Bolsa de Fabricio esté invo-- lucrada distinguirá a la IBF de otras condiciones cau-- santes de nefrosis. La privación de agua causará cam--- bios en riñón y aún bursas grises atrofiadas muy pare-- cidas a aquellas asociadas a infecciones por IBF. De -- cualquier forma, a menos que esto ocurra como condición de parvada, dichos cambios son vistos relativamente en pocos casos. Una historia de la parvada es esencial en la ayuda para un diagnóstico diferencial de dichos ca-- sos. (21,24)

Aislamiento e identificación.

La bursa y el bazo, son tejidos de elección para el aislamiento del virus. Se identifica por inmunofluores-- cencia directa. (12,21,25)

Serología.

Los sistemas de microtitulación para la detección de anticuerpos están siendo usados.

En las infecciones por IBF en pollos hay inmunosupresión inducida contra muchos antígenos, pero también hay estimulación de los muy altos niveles de anticuerpos a sí mismos.

Otros métodos usados para la detección de anticuerpos de IBF son las pruebas de: Agar Gel Precipitación, y Prueba Inmunoabsorbente de Enzima Enlazada. (12,21,25).

Tratamiento.

No se ha encontrado tratamiento terapéutico o de soporte para cambiar el curso de la infección por IBF. Debido a la recuperación de la parvada afectada los tratamientos pueden parecer muy efectivos si no se mantuviesen controles no tratados para comparar. (12)

Prevención y control.

Es sabido que el contacto con aves infectadas y fomites contaminados diseminan la enfermedad. Los agentes físicos y químicos lo hacen capaz de transmitirse de una parvada a otra. Hay posibilidad de que otros vectores puedan ser problema extra para el control de esta infección. (9,10,12,20,24)

Procedimientos de manejo.

En muchas granjas la limpieza entre parvadas no es eficaz y por la resistencia del virus, usualmente, persiste y provee de exposición temprana por medios natu-

rales. (12,20,24)

Inmunización.

La inmunización es el principal método usado para el control del IBF en pollos. Es importante en las progenitoras y reproductoras para conferir inmunidad a su progenie, estos anticuerpos protegerán al pollo de infecciones tempranas por IBF, por 1 a 3 semanas.

El mayor problema para la inmunización activa de pollos jóvenes con inmunidad materna es determinar el tiempo apropiado para la vacunación, esto varía con los niveles de anticuerpos maternos, vía de vacunación y virulencia del virus vacunal. El medio ambiente y manejo pueden ser también factores a considerar cuando se desarrolle un programa de vacunación. (10,20,24)

Hay tres tipos de vacunas vivas, basadas en virulencia, comercialmente disponibles en E.U.A.:

1. Vacuna virulenta: produce inmunosupresión y enfermedad clínica en pollos susceptibles.
2. Cepas avirulentas-atenuadas: no causan lesiones ni inmunosupresión.
3. Cepas intermedias: en pollos con inmunidad materna, se usa para superar los niveles de anticuerpos maternos, y tiene mayor transmisión horizontal que las cepas completamente atenuadas.

El virus vacunal de IBF se replica en timo, bazo y bursa y persiste por lo menos dos semanas.

Los virus vacunales atenuados se replican en linfocitos

maduros a la periferia de los folículos bursales.

Algunas parvadas pueden requerir refuerzo vacunal --
durante el período de recesión si es encontrada depre--
sión de niveles de anticuerpos. (12,21,24,25)

El levamisol.

El levamisol es un compuesto terapéutico, introducido primeramente como un antihelmíntico de amplio espectro. (5,15)

Es un polvo blanco cristalino, estable, fácilmente soluble en agua, con peso molecular de 240.75; es bastante estable en un medio ácido acuoso, pero se hidroliza en solución alcalina. (15)

El levamisol, es un antihelmíntico sintético. La droga es activa contra la mayoría de los nematodos de animales y hombre, y ha sido usada ampliamente y con seguridad en Medicina Veterinaria y Humana. (5,15)

El levamisol es el primer agente químico simple, capaz de restaurar respuestas inmunes deficientes, preferentemente del tipo mediado por células, en una amplia variedad de desórdenes clínicos. (5,15)

El levamisol restaura a la normalidad las funciones de fagocitos y linfocitos T. Dosis terapéuticas de levamisol parecen no aumentar la respuesta inmune sobre niveles normales. Las células B no parecen ser influenciadas directamente por este agente. Puede de cualquier forma, aumentar el efecto protector de ciertas vacunas y estabilizar remisiones tumorales. Tiene un efecto favorable en el curso de ciertas enfermedades espontáneas

en animales inmunodeficientes. (5,15)

En 1971, se demostró que el levamisol aumenta el efecto protector de vacunas contra Brucella en ratones. (5,15)

Farmacología y metabolismo.

El levamisol tiene una vida media en plasma de 4 horas, es extensamente metabolizable en el hígado y es virtualmente eliminado del cuerpo en 2 días. Los metabolitos son excretados en la orina y una pequeña parte en las heces. Pequeñas cantidades de droga sin cambios son excretadas también en orina, lágrimas, moco bronquial y huevo durante las primeras horas de tratamiento (5,15)

Farmacológicamente, el levamisol, estimula ganglios parasimpáticos y simpáticos y tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivos en los músculos cardiacos fatigados. Es un potente inhibidor de las fosfatasas alcalinas en mamíferos a concentraciones fisiológicas. (15)

El levamisol es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal y del sitio de inyección y es perfectamente distribuido en todos los tejidos. Los niveles sanguíneos más altos (0.5 mcg/ml) son alcanzados dentro de las dos horas siguientes a una dosis oral standard de 150 mg en un humano adulto. En animales, dosis in---

tramusculares altas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas a 10 mcg/ml. (15)

Efecto en resistencia a la invasión por agentes infecciosos.

1. Efecto directo en microorganismos, parásitos y células: El levamisol es un potente antihelmíntico, el cual es activo contra la mayoría de nematodos patógenos animales. La droga no es tóxica a bacterias, virus, protozoarios, hongos y células normales y tumorales en concentraciones de hasta 100 mcg/ml. Puede ser recogido con linfocitos y células fagocíticas. (15)

2. Infección primaria por agentes infecciosos o células tumorales: Una resistencia aumentada contra la invasión, fué observada en algunos casos el levamisol fué capaz de restaurar resistencia a invasión cuando un impedimento oculto por infección viral anterior o por tratamiento citostático estuvo presente. (15)

3. Invasión secundaria por agentes infecciosos o células tumorales: El levamisol aumentó la resistencia a invasiones secundarias por agentes microbianos o células tumorales en hospederos previamente sensibilizados. Aumentó el efecto protectorio a vacunas bacterianas de protozoarios o tumorales. (15,22)

Papel inmunológico del levamisol.

El levamisol ha mostrado influenciar virtualmente todas las funciones involucradas en reacciones inmunes

mediadas celularmente. El levamisol restauró estas funciones en hospederos comprometidos pero tuvo poco o --- ningún efecto en hospederos normales. La respuesta al levamisol dependió no sólo en el estado inmune inicial del hospedero, sino también en la concentración del antígeno (Ag) usado para provocar una respuesta inmune, a la dosis del levamisol y en el tiempo y duración del -- tratamiento. (15,22)

Sistemas in vitro.

1. Fagocitosis: Ocasiona un aumento en la fagocito-- sis por polimorfonucleares o macrófagos, en especial en células hipofuncionales. Potencializó la estimulación - Ag-inducida de fagocitosis por macrófagos, y la mejoró aumentó la adherencia de los fagocitos y Ab y actividad de receptores del complemento. Los macrófagos estimulados por levamisol se volvieron más hidrofílicos. (15, - 22)

2. Migración casual de fagocitos: El movimiento es-- pontáneo de células polimorfonucleares o monocitos fué aumentado. (15,22)

3. Quimiotaxis: La respuesta quimiotáctica de célu-- las polimorfonucleares y monocitos con motilidad leuco-- citaria deficiente puede aumentarse. El grado de migra-- ción celular y el número total de células capaces de -- responder a factores quimiotácticos fueron aumentados. (15,22)

4. Inhibición de migración y producción de linfocinas: La inhibición de la migración leucocitaria en respuesta a la estimulación antigénica puede restaurarse administrando el levamisol. También, aumenta la producción de mediadores solubles de hipersensibilidad retardada (factor inhibidor de la migración de macrófagos y factor activador), en linfocitos periféricos mitógeno-estimulantes. (15,22)

5. Estimulación linfocitaria: Aumenta la síntesis de ácidos nucleicos y proteína en linfocitos, Ag o células alogénicas estimularon linfocitos T. Los efectos de la droga son más pronunciadas en células hipofuncionales - de donadores viejos, enfermos o inmunosuprimidos. (15,22)

6. Actividad supresora de linfocitos: Esplenocitos, timocitos con mitógeno en presencia de levamisol suprime la respuesta mezclada de linfocitos a un grado más alto. (15,22)

7. Citotoxicidad de linfocitos o macrófagos: La citotoxicidad de linfocitos contra células alogénicas es aumentada en presencia del levamisol. (15,22)

8. Actividad de linfocito-lisosomal, peroxisosomal y ATPasa: La actividad lisosomal de linfocitos se incrementa significativamente. La actividad de la ATPasa aumenta durante el tratamiento con levamisol. (15,22)

9. Conteo linfocitario: Restaura a la normalidad el número de células T, en individuos en que estos títulos se redujeron. La droga parece remover una sustancia - bloqueadora (probablemente apoferritina), de la superficie de los linfocitos. (15,22)

10. Prueba en placa de Jerne: El número de células - formadoras de placa (PFC), en la prueba directa, es --- comúnmente aumentado cuando el levamisol estuvo presente. Por sí misma, la droga no aumentó los números originales de PFC, la cual fué inducida por agentes citotóxicos. (15)

11. Niveles de inmunoglobulina y formación de anticuerpos: En el tratamiento de ciertas enfermedades acompañadas de niveles patológicos aumentados de inmunoglobulinas, una disminución gradual es observada como una mejora general. (15,22)

12. Complejos inmunes: Hay una caída en la cantidad de complejos inmunes circulantes.

13. Efecto sobre el complemento y proteínas de fase aguda: Hay caída de los valores de los rangos normales. (15,22)

14. Interferón: Se induce la producción de interferón en leucocitos. (15,22)

15. Nucleótidos cíclicos: Aumenta los valores de GMP cíclico y una disminución en el AMP cíclico en células

T esplénicas. Efectos similares pudieron observarse en linfocitos y células polimorfonucleares de pacientes. - (15,22)

16. Otros: Baja en la producción de ácido hialurónico por fibroblastos y una inhibición dosis-dependiente de la biosíntesis de sulfatos polisacáridos de tejido conectivo in vitro es inducida por el levamisol. Inhibe la liberación de histamina anafiláctica de células peritoneales. (15,22)

Sistema de pruebas.

1. Hipersensibilización retardada: La droga es capaz de prevenir la supresión de hipersensibilidad cutánea retardada. (15,22)

2. Aclareamiento sanguíneo de partículas-coloidales: el aclareamiento de partículas sanguíneas coloidales es aumentado en una deficiencia relativa del sistema retículo-endotelial. El levamisol restaura la función del sistema retículo-endotelial más que estimularlo sobre niveles normales de actividad. (15,22)

3. Rechazo a injertos cutáneos: Ninguna alteración es notada.

4. Rechazo contra la reacción del hospedero: La reacción a células esplénicas se aumenta cuando se trata con levamisol.

5. Inflamación inducida experimentalmente y curación de heridas: En incisiones quirúrgicas expuestas al aire

aumentó significativamente la migración de neutrófilos y macrófagos y la formación de células gigantes. Redujo la formación de granulomas, inhibió la formación de edema. (15,22)

Aplicaciones clínicas.

1. Levamisol en sujetos normales: Tiene poco o ningún efecto, pero restaura a la normalidad una variedad de funciones inmunológicas en viejos.

2. Enfermedades no-oncológicas: Ha mostrado ser activo en una variedad de infecciones recurrentes y crónicas y en condiciones inflamatorias crónicas.

3. Infecciones: Una variedad de infecciones virales, bacterianas, fungales o por protozoarios. (5,14,15,22)

Esquema de dosificación y tratamiento.

El levamisol es consistentemente efectivo a concentraciones molares de diez a la menos cinco a diez a la menos nueve. La reactividad inmune aumenta rápido después de la administración de una sola dosis y persiste por 1-2 días o por meses. (5,14,15,22)

Experiencias del uso de levamisol en otras enfermedades de las aves.

Los pollos tratados con levamisol poco después de -- habes sido vacunados contra la Enfermedad de Newcastle tuvieron títulos más elevados de inhibición de la aglutinación (IH), que las aves que sólo recibieron la vacuna. Otros investigadores reportaron que, además de -- títulos de IH más elevados, los pollos tratados con levamisol después de la vacunación sobrevivieron mucho -- mejor al desafío con una cepa virulenta de Newcastle --- que los pollos que sólo recibieron la vacuna.

En pavos con sistemas inmunológicos intactos o inhibidos recibieron un desafío con un virus virulento de -- Newcastle, el título de inhibición de la hemaglutina--- ción en pavos inmunodeprimidos, tratados con levamisol se restauró a un nivel comparable al de los pavos inmunocompetentes. (5,14)

Se observó que pavos vacunados con Pasteurella multocida y tratados con levamisol tuvieron respuestas sistémicas inmunohumorales más elevadas que los pavos vacunados pero no tratados con levamisol y desafiados con P. multocida.

Se realizó experimentos con gallinas ponedoras y pollos de engorda afectados de Coriza. En un ensayo se -- logró una recuperación total de los síntomas clínicos -

dentro de 36 a 48 horas después del tratamiento con levamisol. Las aves afectadas de Coriza se recuperaron en 48 horas. Así mismo, los signos de la Enfermedad Crónica Respiratoria se redujeron, como también la mortalidad debida a la enfermedad.

En experimentos con pollo de engorda, se reportó que la tasa de supervivencia después de un brote de la enfermedad, fué más alta en los pollos que recibieron levamisol después de la vacunación contra la Laringotraqueitis Infecciosa, que los pollos que sólo recibieron la vacuna. (5)

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es observar el uso del levamisol como inmunoestimulante en la vacunación contra la Enfermedad de la Bursitis Infecciosa, comparando

1. Un grupo, con dos subgrupos, en el que se aplicó la vacuna contra IBF y levamisol.
2. Un grupo, con dos subgrupos, en que sólo se aplicó la vacuna contra IBF.
3. Un grupo testigo, sin vacunar y sin aplicación de levamisol.

MATERIAL Y METODOS

A) Lugar y duración del experimento.

El experimento se llevó a cabo en la granja "El Cerrito", ubicada en Los Reyes, Tlalnepantla, Estado de México.

Explotación de pollo de engorda, con capacidad para 50,000 pollos, con el sistema todo dentro-todo fuera. - Teniendo este experimento una duración de dos meses.

B) Animalés.

Se utilizó para este experimento, 275 pollitos de -- engorda, de un día de edad, de la estirpe Arbor Acres, -- procedentes de la incubadora ubicada en Temixco, More-- los, los cuales fueron alojados en locales de 1.5 x 1.5 metros, construídos dentro de una de las casetas de la granja, donde permanecieron hasta el final del experi-- mento.

C) Equipo.

Comederos de bote,

Bebedores de campana,

Criadoras de gas.

D) Grupos experimentales.

Se hicieron 3 grupos:

1º. Grupo testigo: sin vacunar y sin levamisol.

2º. Grupo vacunado contra IBF, con dos subgrupos:

R1-A, R1-B

3º. Grupo vacunado contra IBF y adicionado con leva-

misol, con dos subgrupos: R2-A, R2-B.

E) Material biológico.

Vacuna contra Enfermedad Infecciosa Bursal, PBG-98, de Laboratorios INTERVET.

Levamisol (Ripercol- Laboratorio Cyanamid).

F) Métodos.

Al llegar los pollitos, el primer día, se vacunaron contra la Enfermedad de Gumboro, por vía oral, diluyendo la vacuna en agua con leche descremada como vehículo

Posteriormente, a las 48 horas, se administró levamisol por vía oral, disuelto en agua, a una dosis de 10 mg/ kg de peso. (5)

Una vez por semana, durante el tiempo que duró el experimento, se tomaron muestras de sangre a 5 pollitos de cada lote, siendo aproximadamente el 9.09% de los pollos, para posteriormente determinar los niveles de anticuerpos vacunales producidos por la vacuna contra Gumboro, mediante la prueba de Virus-Seroneutralización

Los sueros utilizados en esta prueba se manejaron en diluciones de: 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, etcétera. (Tabla # 1)

Prueba de Virus-Suero-Neutralización.

Esta pruebas se llevaron a cabo en el Laboratorio ---
Salsbury.

Pruebas serológicas usando la neutralización de un --
virus para medir cuantitativamente los anticuerpos son -
usadas frecuentemente en laboratorios de diagnóstico y -
de investigación. Usado conjuntamente con antisuero co--
nocido, son útiles en la identificación de virus no co--
nocidos y diferenciación entre virus. La prueba tiene --
dos partes: En la parte de neutralización, el virus (a -
una dilución correcta) es mezclado con el suero (también
a la dilución correcta) en un tubo de prueba. Son mez---
clados e incubados juntos a una temperatura standard por
un tiempo dado. En la segunda parte, el virus no neutra--
lizado residual es probado en un sistema indicador ade--
cuado.

A) Suero.

El suero para pruebas de neutralización debe ser es--
téril (puede ser filtrado por membrana), libre de cual--
quier preservador químico (fenol, formalina, etc), y ca--
lentado a 56°C por 30 minutos para destruir sustancias -
virus-inhedoras no específicas y termolábiles. El an--
tisero para ser usado como standard para la identifica--
ción de virus desconocidos debe ser producido preferen--
temente en pollos SPF (libres de patógenos específicos)
de cultivo de virus en placa-purificado. La existencia -

normal de suero de aves SPF debe mantenerse disponible como suero control durante los procedimientos de la prueba.

B) Virus.

Las cepas de virus usadas para pruebas de neutralización, cepa Lukert de virus vivo, deben tener un título alto, y deben estar bien adaptadas al sistema de hospedero usado. Deben ser cultivos puros, preferentemente clon-purificados, y libres de bacterias, hongos y micoplasmas. La existencia de virus es mantenida mejor en pequeñas ampulas de cristal selladas, almacenadas a una temperatura de -60°C o menos.

C) Diluentes.

El diluyente usado puede ser medio de cultivo celular u otros diluentes conocidos para ser compatibles con ambos sistemas de virus y hospedero para ser usados.

El título de virus usado en la prueba fué de:

2.71
10 DICT, (Dosis Infectante de Cultivo de Tejido), --
50 %/ 0.05 ml, esto es 512.8 DICT 50% / 0.05 ml.

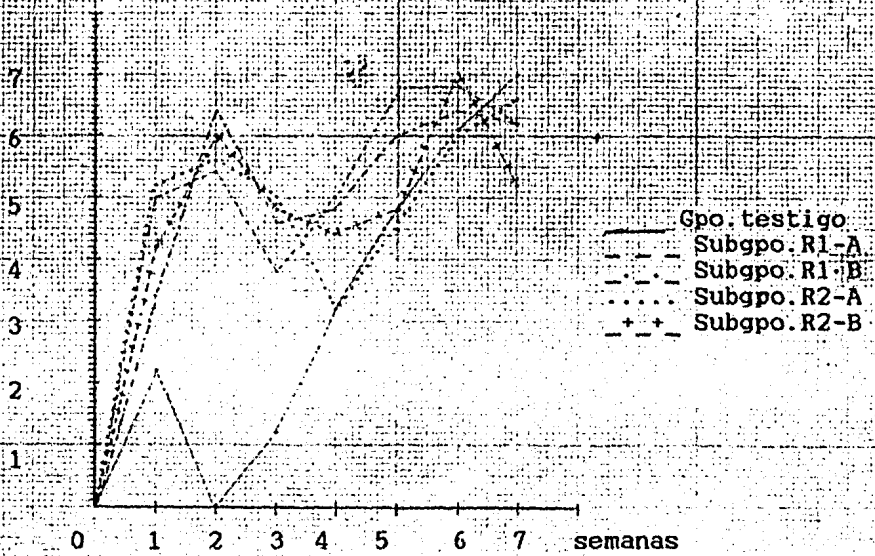
RESULTADOS

COMPARACION DE LOS TITULOS DE ANTICUERPOS VIRUS-NEUTRALIZANTES, -
TITULO LOGARITMICO Y PROMEDIO GEOMETRICO DE LOS TRES GRUPOS.

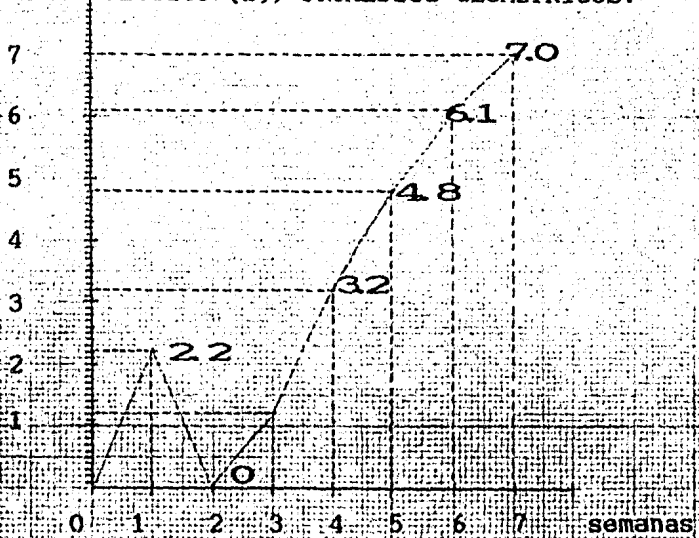
GRUPO 1			GRUPO 2			GRUPO 3		
1er día			R1-A	R1-B	R2-A	R2-B		
			<u>sín levamisol</u>			<u>con levamisol</u>		
0								
0								
0								
0	0							
1a. sem	0 0		160 5	40 3	40 3	160 5		160 5
	0 0		160 5	160 5	160 5	160 5		160 5
	320 6		160 5	0 0	320 6	40 3		40 3
	0 0		80 4	160 5	160 5	1280 8		1280 8
	160 5	2.2	320 6	80 4	640 7	160 5	4.2	160 5
2a. sem	0 0		640 7	640 7	320 6	1280 8		1280 8
	0 0		320 6	1280 8	320 6	640 7		640 7
	0 0		80 4	1280 8	160 5	320 6		320 6
	0 0		160 5	80 4	80 4	160 5		160 5
	0 0	0	160 5	160 5	640 7	80 4	6.0	80 4
3a. sem	40 3		160 5	80 4	160 5	80 4		80 4
	40 3		10 1	160 5	160 5	80 4		80 4
	0 0		80 4	160 5	80 4	320 6		320 6
	0 0		80 4	160 5	320 6	160 5		160 5
	0 0	1.2	160 5	80 4	160 5	160 5	4.8	160 5
4a. sem	40 3		640 7	80 4	20 2	80 4		80 4
	0 0		160 5	160 5	40 3	160 5		160 5
	80 4		160 5	160 5	10 1	320 6		320 6
	80 4		80 4	320 6	320 6	160 5		160 5
	160 5	3.2	80 4	80 4	80 4	40 3	4.4	40 3
5a. sem	640 7		160 5	160 5	160 5	40 3		40 3
	320 6		320 6	1280 8	20 2	160 5		160 5
	0 0		1280 8	640 7	80 4	40 3		40 3
	320 6		640 7	160 5	320 6	320 6		320 6
	80 4	4.8	1280 8	160 5	320 6	640 7	4.8	640 7
6a. sem	160 5		160 5	1280 8	160 5	1280 8		1280 8
	640 7		640 7	320 6	320 6	160 5		160 5
	320 6		1280 8	640 7	160 5	640 7		640 7
	160 5		640 7	160 5	320 6	640 7		640 7
	1280 8	6.1	640 7	320 6	1280 8	1280 8	7.0	1280 8
7a. sem	1280 8		320 6	320 6	320 6	160 5		160 5
	640 7		320 6	160 5	640 7	1280 8		1280 8
	160 5		640 7	640 7	320 6	640 7		640 7
	1280 8		160 5	320 6	1280 8	320 6		320 6
	640 7	7.0	640 7	640 7	320 6	6.6	5.2	5.2

A- Título de anticuerpos VN.
B- Título logarítmico.
C- Promedio geométrico.

COMPARACION DE LOS PROMEDIOS GEOMETRICOS DE LOS 5 SUB-GRUPOS.

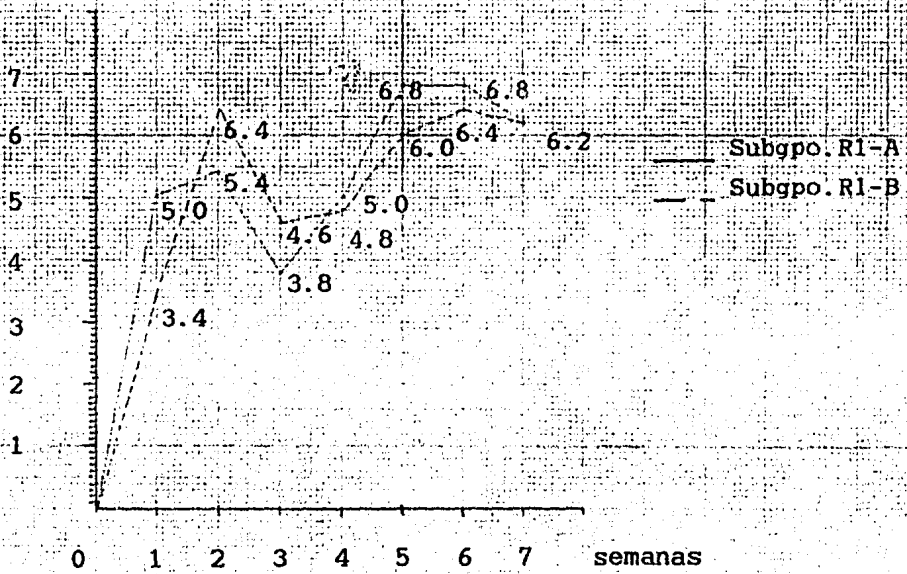


GRUPO TESTIGO (1), PROMEDIOS GEOMETRICOS.

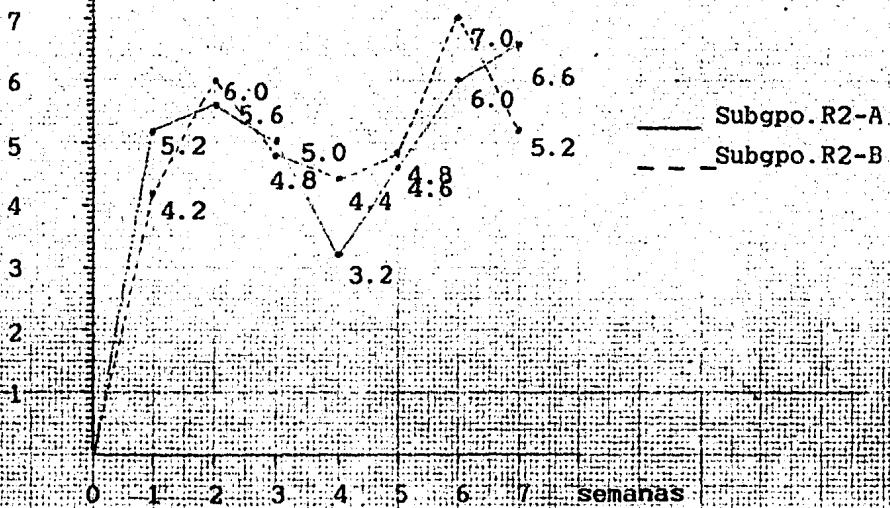


GRAFICA 1

GRUPO (2), SUBGRUPOS R1-A y R1-B, PROMEDIOS GEOMETRICOS



GRUPO (3), SUBGRUPOS R2-A y R2-B, PROMEDIOS GEOMETRICOS



GRAFICA 2

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El lote testigo, que no se vacunó, aparentemente tuvo algún contacto con el virus, ya que dió títulos de anticuerpos, que en algunos de los casos llegaron a ser protectores.

De los títulos observados en los tres grupos se encontró algunos protectores y otros no, esto hace pensar que la vacuna pudo haber provocado una respuesta inadecuada, y que la forma de administrar el levamisol no dió ningún efecto.

La dosis de levamisol utilizada en este experimento fué la misma que se empleó en otros trabajos (5), en donde se encontró una mayor efectividad (10 mg/kg, a las 48 horas de la vacunación).

El levamisol no mostró ningún efecto adicional en cuanto al título de anticuerpos producidos por la vacunación contra IBF, comparando el grupo testigo con el grupo 2, donde solamente se aplicó la vacuna.

Se concluye, por lo tanto, que el levamisol administrado a las 48 hrs. post-vacunación en las dosis utilizadas no mostró efecto adyuvante en la respuesta inmune.

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong, L.D., Tabel, H. and Riddell, G.; Subclinical Infectious Bursal Disease in commercial broiler flocks in Saskatchewan; Can. J. Comp. Med. 45: 26-33, January, (1980).
2. Cho, B.R. and McDonald, T.L.; Infectious Bursal Disease virus further characterization with evidence for a single stranded RNA virus.; Avian Dis. 24: 2: 423-433, (1980).
3. Craig, W.H., Brewer, R.N. and Edgar, S.A.; Studies on Infectious Bursal Disease in chickens.; II Scoring microscopic lesions in the bursa of Fabricius, thymus, spleen and kidney in gnotobiotic and battery raised white leghorns experimentally infected with Infectious Bursal Disease virus.; Poultry Sci. 59: 1006 -- 1017, (1980).
4. Craig, W.H. and Williams, W.P.; The detrimental effect at vaccinating parentally immune broilers with a modified live virus vaccine for Infectious Bursal Disease in chicken infected.; Avian Dis. 24: 1021 -- 1026, (1980).
5. Cyanamid; Informe científico, "Experiencias del levamisol como inmunoestimulante"., 1981.

6. Fadly, A.M., Winterfield, R.M. and Olander, H.J.; Pathogenesis of Infectious Bursal Disease in chickens infected with virus at various ages.; Avian Dis.27:3 714-723, (1984).
7. Ferrán, J.B.; Estudios sobre el virus de la IBF en -- pollos, pavos y patos.; Memorias de la V Conv. Anual ANECA/29 th. Western Poultry Dis., Conf. Acapulco Gro Mex. (1980).
8. Giambrone, J.J.; Effects of early Infectious Bursal - Disease virus infection on inmunity to Newcastle Di-- sease in adult chicken; Poultry Sci.58: 794-798, ---- (1979).
9. Gordon, R.F.; Enfermedades de las aves.; Edit. El Ma-- nual Moderno., 1a. Edición., Méx.
10. Gordon, R.F.; Enfermedades de las aves.; Edit. El -- Manual Moderno, 2a. Edic., Méx. 1985.
11. Gordon, B.L.; Lo esencial de la Inmunología; 2a. E-- dición., Edit. El Manual Moderno, S.A.; Méx.1975., -- Pag. 5-7.
12. Hofstald, M.S.; Diseases of poultry; 8th. Edit. Iowa State University Press., Iowa, U.S.A. (1984).
13. Ide, P.R.; Comparison of gel diffusion, fluorescent antibody and virus isolation methods in experimental and natural cases of Infectious Bursal Disease.; Can. J.Comp.Med. 39: April 183-190.

14. Kulkarni, V.B.; Immunostimulating effect of tetrami-
sole on antibody formation against Newcastle Disease
virus in chicks; *The Indian Veterinary Journal.*; Vol.
50, #2, March, 1973.
15. Levamisol en la modulación de la respuesta inmune, -
el estado experimental y clínico actual.
16. Ley, D.H., Yamamoto, R. and Bickford.; Inmune com---
plex involvement in the pathogenesis of Infectious --
Bursal Disease virus in chickens.; Avian Dis.23: 1 --
219-224, (1979).
17. Lucio and Hitchner.; Infectious Bursal Disease emul-
sified vaccine.; Effect upon neutralizing antibody --
levels in the dam and subsequent protection of the --
progeny.; Avian Dis. 23:2, 466-478, (1979).
18. Lucio and Hitchner.; Immunosuppression and active --
response induced by Infectious Bursal Disease virus -
in chickens with passive antibodies.; Avian Dis. 24:1
189-195, (1979).
19. Lucio, B.M.; La infección de la Bolsa de Fabricio; V
Ciclo Internacional de Conferencias sobre Avicultura.
Colegio de Postgrado, INIP, (1980).
20. Mack, O. North; Manual de Producción Avícola; Pag. -
731-733., Edit. El Manual Moderno, S.A., (1982).
21. Roberts and Carter; Infectious Bursal Disease., Es--
sentials of Veterinary Virology; Michigan State Uni--
versity Press.; Kentucky, U.S.A., (1981).

22. Symogens, J.; Immunotherapy with levamisol; VI World Congress of the World Small Animal Veterinary Association, Amsterdam.; April, 21-24.; (1977).
23. Tizard, I.R.; Inmunología Veterinaria; Edit. Interamericana, Méx., (1979).
24. Whiteman and Bickford; Infectious Bursal Disease --- (IBD); Avian Disease Manual; The American Association of Avian Poultry Pathologists.; 2nd. Edition, Penn. - U.S.A., (1983).
25. Winterfield, R.W.; Infectious Bursal Disease; Isolation and Identification of Avian Pathologists; 2nd. - Edition, N.Y., U.S.A., (1980).