

114  
24



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores  
Cuautitlán



V N A M

## EVALUACION DE LA EFICACIA DE UN INMUNOMODULADOR: LEVAMISOL, COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO, EN LAS ENDOMETRITIS CRONICAS EN GANADO LECHERO ESTABULADO.

### T E S I S

Que para obtener el título de:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :

**Eusebio Valentino Villalobos García**

Director de Tesis: M. V. Z. Carlos Humberto Flores Vázquez

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.,

Febrero de 1992.



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.

## I N D I C E

|                    |    |
|--------------------|----|
| RESUMEN            | 3  |
| INTRODUCCION       | 5  |
| OBJETIVOS          | 29 |
| MATERIAL Y METODOS | 31 |
| RESULTADOS         | 36 |
| DISCUSION          | 44 |
| CONCLUSIONES       | 46 |
| BIBLIOGRAFIA       | 48 |

## RESUMEN

## RESUMEN

El trabajo inició con la observación común del padecimiento, formándose tres grupos de tratamiento de 10 vacas cada uno, las treinta vacas problema se trataron con levamisol como coadyuvante del padecimiento.

Se seleccionaron animales que tuvieran por lo menos tres meses de ocrisis y resistencia a por lo menos tres antibióticos, por tratamiento intravaginal (infusión), o animales que habían sido servidos y repetían afectadas con endometritis.

Los tratamientos de levamisol se aplicaron tres días seguidos dejando tres de descanso hasta completar tres tratamientos y los resultados se fueron observando, cuando la vaca se manifestaba en estrus nuevamente.

Se trataron tres grupos de diez vacas cada uno, y al final de los tratamientos 22 animales superaron la afección, y 20 gestaron.

## INTRODUCCION

## INTRODUCCION

La endometritis es uno de los principales problemas de las explotaciones lecheras actuales y causante de cuantiosas pérdidas económicas. (3)

En el medio la pérdida de producción láctea se calcula en 50.4 kg de leche por cada ciclo estral en que la vaca no queda gestante después de los 90 días post-parto. (3)

Se considera que casi un 16% de las vacas son eliminadas en los rebaños anualmente debido a los problemas de infertilidad. (3)

En el entorno mundial la prevalencia de las endometritis varia en rangos que van del 35% al 45% en Francia, el 37% en Israel, el 10% en Bélgica, en USA del 6.2% al 10.3% en ganado Holstein y Jersey; sin embargo en algunos hatos en algunos años puede subir dramáticamente. (3)

La repercusión de este padecimiento a corto plazo es:

- Aumento en el número de días abiertos.
- Aumento en el número de servicios por concepción.
- Mayor gasto de la terapia antimicrobiana.

Y la repercusión a largo plazo es:

- Baja en la producción láctea.
- Aumento del intervalo entre parto.
- Aumento de los costos de inseminación.
- Aumento de los costos por reemplazos.
- Limita los progresos genéticos.(17)

En la vaca la endometritis puede ocurrir durante el post-parto o como consecuencia del servicio. Muchas veces se observa durante el aborto, retención de placentas, partos prematuros, partos gemelares, distocia o lesión traumática del aparato genital ocurrida durante el parto.(12)

En las vacas el desarrollo de la endometritis depende de la flora bacteriana que coloniza el útero y causa la respuesta del endometrio, pero hay numerosos factores que predisponen a la presentación de endometritis.(1)

1.- DISTOCIA. La endometritis frecuentemente sigue a una metritis puerperal aguda y es más frecuente en vacas y vaquillas que sufrieron una severa distocia.(1)

2.- RETENCION DE PLACENTAS. Muy comunmente se asocia a metritis puerperales, ésta a su vez con endometritis.

3.- EPOCA DEL AÑO. Vacas con partos durante el invierno son más propensas a sufrir endometritis, que las que han parido en otra época.(1)

4.- PARTO GEMELAR é INDUCCION DEL PARTO. La primer consecuencia es la retención de las membranas fetales, y esta le sigue con metritis aguda y posteriormente una endometritis. (1)

5.- RETORNO DE LA ACTIVIDAD CICLICA OVARICA. Se sabe que en algún tiempo el útero de la vaca es más resistente a infecciones, como en la época del estro, puesto que los mecanismos de defensa celular son potencializados, y no durante la fase lutea. Por eso es que se asume que una demora en el regreso de la actividad cíclica predispone en la vaca a la presentación de la endometritis. (1)

6.- CARGA BACTERIANA. El medio ambiente que la vaca ocupa durante el parto y el post-parto tiene marcada influencia.

Un número amplio de observaciones han mostrado que un medio ambiente sucio y antihigiénico donde se desarrolla el parto predispone a endometritis. Esto es probablemente la explicación de la influencia de la época del año sobre la presencia de endometritis, ya que las vacas que tienen partos durante el invierno, o en inicios de la primavera es más fácil que se contaminen de este medio ambiente (sucio). (1)

La naturaleza de la flora bacteriana es también importante, se ha encontrado que la endometritis es casi invariablemente una secuela a la invasión por *Corynebacterium pyogenes*; las lesiones histopatológicas observadas en la endometritis, fueron encontradas en un 97% de los úteros infectados por esta bacteriana. Además de las secuencias de la contaminación uterina

por *Corynebacterium pyogenes* depende de la duración de la infección. Más recientemente se ha descubierto el papel de los anaerobios estrictos en la patogénesis de la endometritis, hay buenas evidencias del sinergismo de *Corynebacterium pyogenes* y *Fusobacterium necrophorum*, ya que estos microorganismos producen endotoxinas leucocitarias las cuales interfieren con la habilidad del huésped para eliminar *Corynebacterium pyogenes* y *Bacteroides spp.*, además producen sustancias que interfieren con la ingestión fagocitaria y la muerte bacteriana. (1)

7.- PRODUCCION LACTEA. Se ha encontrado que las metritis post-parto fueron más prevalentes en los primeros meses de la lactación, que después que pasaron 5 meses del parto en los cuales los porcentajes de producción son muy altos "esto puede ser más probable en animales demasiado obesos que han sido sobrealimentados antes del parto". (1)

8.- ENFERMEDADES METABOLICAS. Cetosis, hipocalcemia y sobrealimentación (en el periodo seco), puede predisponer a endometritis, esto asociado con el síndrome de la vaca gorda. (1) A este respecto BLOOD Y HENDERSON opinan que la acetonemia es parte de un complejo patológico, que incluye endometritis y que ocurre en vacas en los 2 primeros meses después del parto cuando los animales están en equilibrio de energía negativo. El efecto combinado de estos factores es una reducción en la eficacia reproductiva, por lo que el intervalo entre parto y concepción se alarga, y tal vez reduzca a un grado notable la tasa de

concepción respecto a la inseminación. En Europa la endometritis misma se considera una secuela de estrés nutricional en esta época. (4)

Cuando la inflamación involucra la tónica interna del útero origina una endometritis, o bien la muscular, y se llama miometritis o mesometritis, o afectar la serosa y originar una perimetritis. El proceso puede extenderse a los ligamentos y al tejido conjuntivo de los órganos de la pelvis y originar una parametritis. En formas más virulentas como son a menudo las fiebres puerperales, se puede extender al peritoneo de la pelvis y del abdomen originando una pelvimetritis o una metroperitonitis. (26)

Las que se presentan más comunmente son las endometritis y pueden distinguirse según su origen anatomopatológico, en: catarrales, mucosas, hemorrágicas y purulentas o mucopurulentas. La endometritis crónica típica de la vaca se presenta con distintos grados de gravedad. La forma más leve esta caracterizada por una ligera secreción catarral uterina, algo más abundante y apenas turbia en la época de estro, que se mantiene casi regular al principio de la enfermedad, la secreción uterina aumenta y se hace permanente, aparece en la vagina por la abertura cervical y ensucia la vulva, la cola en la región perineal, la vagina puede no estar afectada en este período, pero a menudo hay vaginitis, y siempre cervicitis; el útero aparece aumentado de volumen y sus paredes ligeramente. Al agravarse el proceso la

secreción se hace decididamente purulenta continua o intermitente más o menos espesa, según los agentes que la provocan. (25)

Las endometritis crónicas derivan de las formas agudas que no han involucionado, o que no están perfectamente curadas; pero existen también formas que podría decirse se inician con carácter de cronicidad ya sea por la naturaleza específica de los agentes que las producen, que determinan procesos de ritmo lento (brucela, tricomonas, micobacterias y campilobacterias), o por las condiciones del endometrio en el momento de la infección. Se observa diariamente que las endometritis que siguen al aborto, especialmente brucelar como complicación de un parto anormal (distocia, retención de las membranas fetales y prolapso del útero) se hacen generalmente crónicas. (26)

Los signos clínicos de la endometritis muchas veces no puede ser demostrada por examen rectal o vaginal; en casos severos hay descargas mucopurulentas del útero en la vagina. La examinación vaginal es importante para la detección del exudado uterino indicativo de endometritis. En la época de estro la presencia de pus en el moco estral es indicativo de endometritis. El origen de estos grumos de pus es difícil de delinear clínicamente su origen, si es de vagina, cervix o útero. El moco de estro que está opaco, lechoso o claro y translúcido pero con una gran cantidad de leucocitos también es indicativo de endometritis. El

moco cervical bovino en el proestro, puede ser normal, que sea un poco opaco. La gravedad de la endometritis no puede ser diagnosticada clínicamente, a excepción de los casos en los que el material mucopurulento este presente en la descarga uterina. (20)

En el examen rectal del útero ocasionalmente agrandado, pesado y de pared engrosada, estos cambio pueden estar limitados a un cuerno, posiblemente el cuerno grávido de la preñez anterior, esta es una evidencia del fracaso de la involución normal y rápida del útero que puede acompañar a la endometritis crónica. (20)

Por esto al examinar el útero debe prestarse atención especial a la consistencia de las paredes, que estan siempre modificadas cuando hay proceso inflamatorio. (26)

El útero afectado por una afección aguda reacciona vivamente a la palpación transrectal contrayendose intensamente mientras que en las formas crónicas pierde su excitabilidad y sus paredes se vuelven inertes, flácidas. (26)

Los ciclos estrales en algunos casos pueden acortarse de 8-12 días de vida a la inflamación endometrial, previniendo el desarrollo de un cuerpo lúteo normal, probablemente por la

secreción de prostaglandina, porque el endometrio anormal y la infección uterina pueden provocar la muerte embrionaria temprana y la vaca entra en estro. Ciclos estrales largos o prolongados pueden variar en duración debido a la maceración embrionaria, como sucede en tricomoniasis, vibriosis y posiblemente en otras infecciones. (20)

Repetición de servicios y fallas en la concepción es un signo común de endometritis. (20)

En las lesiones se incluye la inflamación del endometrio, hiperemia de la mucosa uterina, endometrio edematoso exudación que puede ser escasa o abundante y de naturaleza: mucosa, catarral o purulenta. Fibrosis periglandular con infiltración leucocitaria y posterior degeneración y dilatación glandular. (19, 20, 26)

## INMUNOESTIMULACION

La inmunidad inespecífica ha sido ampliamente investigada en los animales de laboratorio y aplicada clínicamente en medicina humana y veterinaria. La inmunoterapia es un intento para mediar o estimular al sistema inmune a una respuesta celular inespecífica, hacia células tumorales u otro tipo de patógenos. (13, 21)

Las dos clases principales de inmunoestimulantes no específicos son los agentes biológicos y los agentes químicos:

**AGENTES BIOLÓGICOS.** La mayoría de los agentes biológicos son bacterias, ya sea vivas o muertas, que son altamente antigénicas y provocan cambios en la resistencia y la respuesta inmune. Pueden tener efectos tanto locales como sistémicos: la desventaja de estos incluye efectos irritantes tales tales como: úlceras, abscesos e inflamaciones; los efectos sistémicos pueden ser: fiebre, náuseas, vómito y shock. Es difícil controlar y estandarizar la calidad de los agentes biológicos, por lo que varía su efectividad. Los más usados son los siguientes:

- 1.- Bacilo Calmette Guérin (BCG).
- 2.- Residuos extraídos por metanol de las membranas celulares de las micobacterias.
- 3.- Toxinas bacterianas mixtas, derivadas de Streptococcus

o *Serratia* sp.

4.- *Corynebacterium parvum* y *Corynebacterium granulosum*.

5.- *Bordetella pertussis* y virus *Vaccinia*.

6.- Adyuvante de Freund.

7.- Lipopolisacáridos, obtenidos de bacterias gram negativas.

8.- Derivado proteico purificado.

AGENTES QUIMICOS. Estas sustancias químicas actúan centralmente como adyuvantes que estimulan los macrófagos, son de una fácil administración, una farmacología conocida y una buena tolerancia, por lo que se consideran mejor que los agentes biológicos, y son:

1.- Levamisol.

2.- Dinitroclorobenceno.

3.- Homopolimeros de una doble cadena complementaria de RNA sintética.

4.- Azimexon.

5.- Tuftsin.

6.- Timosina. (5, 13, 15, 21)

## EL LEVAMISOL

El levamisol es el isómero levógiro del *d*-tetramisol, este último fármaco fué introducido como antihelmíntico en 1966, y es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos: S(-)-tetramisol que desvía el plano de luz polarizada hacia la izquierda; y R(+)-tetramisol que desvía la luz hacia la derecha (ver Figura 1). (5)

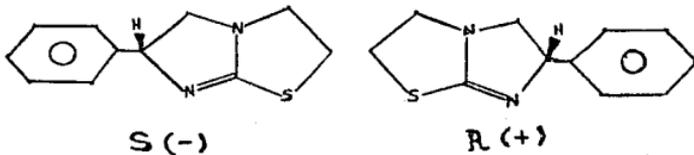


Figura 1. Estructura química de *d*-Tetramisol.

El nombre químico del levamisol es (-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol[2.1-b]tiazol. Las formas conocida son su clorhidrato (en forma de solución, bolos o inyectables) o bien su fosfato también inyectable. El clorhidrato de levamisol es un compuesto cristalino blanco y muy

soluble en agua; es muy estable en medio ácido pero se hidroliza en medio alcalino. (2, 5)

A partir de la mezcla racémica se desarrolló un proceso de separación del dl-tetramisol en sus dos isómeros, encontrándose que la actividad antihelmíntica de la mezcla recaía casi exclusivamente sobre el isómero l, incrementándose el margen de seguridad. Por lo tanto el compuesto disponible actualmente es el levamisol más que el dextrógiro del tetramisol. (5)

Renoux y Renoux reportaron por primera vez en 1971 la actividad inmunológica del dl-tetramisol. Estos investigadores demostraron que el tetramisol aumenta el efecto inmunológico de una vacuna de Brucella en ratones. Seguidamente a estos informes otros científicos, inmunólogos y clínicos médicos en particular, comenzaron a realizar pruebas clínicas y de laboratorio con el tetramisol y su compuesto activo, el levamisol. Desde ese primer informe de Renoux y Renoux que se publicó en 1971 se han publicado unos 450 trabajos científicos sobre el tema. La mayoría de estos estudios se refieren a investigaciones inmunológicas in vitro, a la actividad del levamisol en animales y el hombre, susceptibles a tumores o a su acción contra infecciones virales. (9)

FARMACOCINETICA. la absorción y excreción de levamisol es rápida después de la administración oral del fármaco. Aproximadamente el

40% se elimina con la orina a las 12 horas. Después la excreción urinaria desciende y solo otro 8% se elimina durante los 8 días siguientes. La eliminación en las heces durante un periodo de 8 días da lugar precisamente a la eliminación del 41% de la dosis cuya mayor parte se elimina generalmente entre las 12 y las 24 horas. Una pequeña cantidad se elimina con los gases respiratorios (0.2% de la dosis durante un periodo de 48 horas inmediatamente después de la dosificación). Los residuos tisulares del fármaco no son apreciables. Aproximadamente el 0.9% de la dosis inicial se encuentra en los tejidos (principalmente en los órganos de degradación y de excreción, como el hígado y los riñones) a las 12-24 horas después de la administración. A los 7 días de tratamiento el levamisol no es detectable en los músculos, hígado, riñones, grasa sangre y orina de las ratas y otros animales probados. Sobre esta base se establece un tiempo de descanso de 7 días antes del sacrificio. Los metabolitos identificados del levamisol son mucho menos tóxicos que el compuesto emparentado (tetramisol). (5)

Pequeñas cantidades del fármaco son excretadas sin cambios en la orina, lágrimas, moco bronquial y huevo durante las primeras horas de tratamiento. (2)

## FARMACODINAMIA.

**Mecanismo de acción.** - Como antiparasitario el mecanismo de acción del levamisol es de paralizante sobre los nemátodos. La parálisis se debe a la concentración muscular permanente. El levamisol actúa como un estimulante de los ganglios colimiméticos. Esta conclusión se apoya en el hecho de que las concentraciones inducidas por el levamisol en *Ascaris suum* son bloqueadas por los agentes bloqueantes y ganglionares autónomos, como la mecamilamina y la prempidina. (5)

A altas concentraciones del levamisol en el parásito inhibe la fumarato reductasa. Las dosis terapéuticas para los animales no da lugar a altos niveles de levamisol en los tejidos del parásito; por tanto esta forma de interferencia del metabolito energético del parásito tiene poca importancia en la terapia con levamisol. (5)

El levamisol tiene efecto ionotrópico y cronotrópico positivo en los músculos cardiacos fatigados. Es un potente inhibidor de las fosfatasa alcalinas en mamíferos a concentraciones fisiológicas. (2)

**Mecanismo de acción como inmunomodulador.** El efecto del levamisol como inmunomodulador es un efecto real, pero hay diferentes opiniones sobre su mecanismo de acción, algunos autores opinan al

respecto que el levamisol restaura hacia la normalidad las funciones de los linfocitos T, de los polimorfonucleares y de los fagocitos, tanto en el hombre como en los animales. Otros autores opinan al respecto que el levamisol actúa como inmunomodulador alterando el metabolismo y la función de los linfocitos T, monocitos y neutrófilos, estimula la reactividad inmunitaria celular, mediante la potencialización de velocidad de diferenciación de los linfocitos T, en la respuesta de los antígenos y mitógenos. y la actividad de los linfocitos totalmente funcionales. (2, 5, 6, 9)

Clinicamente se ha observado efectos benéficos en pacientes inmunodeficientes: infecciones crónicas (artritis reumatoide, hepatitis crónica activa, lupus eritematoso y mastitis en vacas), enfermedades inflamatorias y neoplásicas (casos humanos de melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, en bovinos mastocitomas cutáneos y neoplasias mamarias en ratas) (5, 4, 9, 11, 22, 24).

En otros casos como brucelosis crónica en humanos, infecciones del tracto respiratorio superior, lepra y herpes virus genital, disminuye la frecuencia, duración y severidad del problema. En terneros con fallas vacunales a Parainfluenza, Rinotraqueitis infecciosa bovina y diarrea viral bovina, entran en una recuperación más rápida después de la terapia con levamisol, que

los que recibieron solo tratamiento sintomático. Además el levamisol ejerce una estimulación de la fagocitosis uterina cuando hay pretratamientos con dosis reducidas. (5, 6, 9, 11, 14, 18)

El levamisol ha mostrado influenciar virtualmente todas las funciones involucradas en reacciones inmunes mediadas celularmente. El levamisol restaura las funciones inmunes en hospederos comprometidos, pero tuvo poco o ningún efecto en hospederos normales. La respuesta al levamisol depende no solo del estado inmune del paciente, sino también de la concentración del antígeno (casos de vacunación), la dosis y el tiempo de duración del tratamiento. (2, 5)

**Efectos del levamisol, en la 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 nemátodos patógenos animales. El fármaco no es tóxico a bacterias, virus protozoarios, hongos y células normales y tumores en concentraciones de hasta 100 mcg/ml. (16, 25)

2.- Infecciones primarias por agentes infecciosos o células

tumorales: una resistencia aumentada contra la invasión, fue observada, en algunos casos el levamisol fue capaz de restaurar la resistencia a la invasión cuando un impedimento oculto por infección viral anterior o por tratamiento citostático estuvo presente. (16, 25)

3.- Invasión secundaria por agentes infecciosos o células tumorales: El levamisol aumento la resistencia a invasiones secundarias por agentes antimicrobianos o células tumorales en hospederos previamente sensibilizados. Aumento el efecto inmune a vacunas bacterianas, de protozoarios o tumorales. (16, 25)

#### Efectos de levamisol *in vitro*.

1.- Fagocitosis: Ocasiona un aumento en la fagocitosis por polimorfonucleares o macrófagos, en especial en células hipofuncionales. Potencializó la estimulación Ag-inducida de fagocitosis por macrófagos, mejoró y aumento la adherencia de los fagocitos, anticuerpos y actividad receptora del complemento. Los macrófagos estimulados por el levamisol se volvieron hidrofílicos. (16, 25)

2.- Migración casual de fagocitos: El movimiento espontáneo de células polimorfonucleares o monocitos fue aumentada.

tumorales: una resistencia aumentada contra la invasión, fue observada, en algunos casos el levamisol fue capaz de restaurar la resistencia a la invasión cuando un impedimento oculto por infección viral anterior o por tratamiento citostático estuvo presente. (16, 25)

3.- Invasión secundaria por agentes infecciosos o células tumorales: El levamisol aumento la resistencia a invasiones secundarias por agentes antimicrobianos o células tumorales en hospederos previamente sensibilizados. Aumento el efecto inmune a vacunas bacterianas, de protozoarios o tumorales. (16, 25)

#### Efectos de levamisol *in vitro*.

1.- Fagocitosis: Ocasiona un aumento en la fagocitosis por polimorfonucleares o macrófagos, en especial en células hipofuncionales. Potencializó la estimulación Ag-inducida de fagocitosis por macrófagos, mejoró y aumento la adherencia de los fagocitos, anticuerpos y actividad receptora del complemento. Los macrófagos estimulados por el levamisol se volvieron hidrofílicos. (16, 25)

2.- Migración casual de fagocitos: El movimiento espontáneo de células polimorfonucleares o monocitos fue aumentada.

3.- Quimiotaxis: La respuesta quimiotáctica de células polimorfonucleares y monocitos con motilidad leucocitaria deficiente puede aumentarse. El grado de migración celular y el número total de células capaces de responder a factores quimiotácticos fueron aumentados.

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

5.- Estimulación linfocitaria: Aumenta la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en linfocitos, antígenos o células alogénicas estimularon linfocitos T. Los efectos del fármaco son más pronunciados en células hipofuncionales de donadores viejos, enfermos o inmunosuprimidos.

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

7.- Citotoxicidad de linfocitos o macrófagos: La citotoxicidad de

linfocitos contra células alogénicas es aumentada en presencia de levamisol.

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

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

10.- Prueba en placa de Jerne: El número de células formadoras de placa (PFC), en la prueba directa, es comunmente aumentada cuando el levamisol estuvo presente. Por sí mismo el fármaco no aumentó los números originales de PFC, la cual fue inducida por agentes citotóxicos.

11.- Niveles de inmunoglobulinas y formación de anticuerpos: En el tratamiento de ciertas enfermedades acompañadas de niveles patológicos aumentados de inmunoglobulinas, una disminución gradual se observó con una mejora general.

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

13.- Efectos sobre el complemento y proteínas de fase aguda: Hay caída de los valores de los rangos normales.

14.- Interferón: Se induce la producción de interferón en leucocitos.

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 en células polimorfonucleares de pacientes.

16.- Otros: Baja 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. (16, 25)

#### Toxicidad del levamisol.

El levamisol ejerce efectos tanto nicotínicos como muscarínicos, por lo tanto los signos de intoxicación son: Salivación, defecación, desórdenes respiratorios debido a contracciones de los

músculos lisos, lamedura de labios, sacudimiento de la cabeza, temblores de la piel y excitabilidad. La excitabilidad es más notable en terneras; cuando se les libera tienden a elevar la cola y correr alrededor del corral. Los animales tal vez comiencen a toser en el transcurso de 15 a 20 minutos, pero esto se debe a la muerte y expulsión de los gusanos pulmonares. Dosis dobles en cabras produce depresión leve y ptosis, en tanto que las dosis mayores producen además sacudimiento de la cabeza, temblor de músculos faciales, bruxismo, salivación, temblor de la cola, aumento de la micción y pujo. (4, 5)

Los signos de intoxicación son semejantes a los de intoxicación por organofosforados. Parece ser que existe una evidencia que sugiere que la toxicidad del producto esta relacionada con la inhibición de la colinesterasa produciendo manifestaciones de acción muscarínica de la acetil colina; es decir constricción de las pupilas y de los bronquios respiratorios, acelera la motilidad del tracto digestivo, bradicardia y otras funciones autónomas. (4, 5)

Se sugiere que el levamisol produce efectos de consonancia con la acción nicotínica de la acetilcolina; es decir la estimulación inicial y el subsiguiente bloqueo de la transmisión neuromuscular esquelética, los signos clínicos de la acción nicotínica pronunciada de la acetilcolina son una inicial elevación de la

presión hemática seguida de una caída de la presión arterial y una parálisis respiratoria simultánea. Estas manifestaciones nicotínicas están sólo ligeramente representadas en la toxicosis por levamisol; las manifestaciones muscarínicas del fármaco son las que predominan marcadamente.

#### **Usos del levamisol y aplicaciones clínicas.**

1.- Es empleado desde hace algún tiempo como antihelmíntico, muy eficaz contra fases maduras e inmaduras de nemátodos gastrointestinales y pulmonares, en dosis de 7.5 mg/kg de peso. (23)

2.- En animales viejos e inmunodeprimidos, restaura a la normalidad las funciones inmunológicas. (16, 25)

3.- En enfermedades oncológicas, no oncológicas y crónicas, y en condiciones inflamatorias crónicas ha demostrado ser activo. (16, 25)

4.- En la curación de heridas e incisiones quirúrgicas expuestas al aire, redujo la formación de granuloma e inhibe la formación de edema. (16, 25)

### Esquema de tratamiento.

La frecuencia y dosificación del tratamiento son importantes para una modulación beneficiosa de la respuesta inmunitaria. El tratamiento intermitente es más eficaz que el continuo. En los animales (ganado vacuno, perros y gatos) se recomienda un régimen de tratamiento de una aplicación al día por tres días seguido de tres días de descanso, seguido de nuevo de tres días de tratamiento. Las enfermedades crónicas o recurrentes pueden necesitar la continuación de este régimen para facilitar su remisión. (5)

Se debe usar aproximadamente  $1/4$  o  $1/3$  de la dosis que se recomienda como antihelmintico, en cada día de tratamiento. Una sobredosis puede producir una supresión inmunitaria y exacerbar la enfermedad. (5)

## OBJETIVOS

## OBJETIVOS

1.- Determinar la eficiencia del levamisol, como coadyuvante en el tratamiento de las endometritis crónicas en el ganado lechero.

2.-Encontrar una alternativa del tratamiento convencional como antimicrobianos, a los cuales existe resistencia bacteriana.

3.-Observar la presentación de efectos colaterales o tóxicos del levamisol, a las dosis terapéuticas que se recomienda como inmunomodulador.

4.-Evaluar la fertilidad subsiguiente al tratamiento.

## MATERIAL Y METODOS.

## MATERIAL Y METODOS.

### **Biológico:**

30 vacas de la raza Holstein Friesian, con edades entre los 3 y 7 años, en etapa de producción padeciendo endometritis crónica, localizadas en una explotación estabulada intensiva.

### **No biológico:**

- Jeringas de 10 ml de plástico.
- Agujas del número 16 por una pulgada.
- Collares para marcar.
- Levamisol (Ripercol<sup>®</sup>) inyectable al 12%.

## MÉTODOS.

## MÉTODOS.

El trabajo se desarrolló en el Rancho "Cantarranas", Ubicado en la Colonia La Venecia, población de San Bartolo Teoloyucan, Municipio de Teoloyucan, Estado de México.

Ubicación geográfica: El Municipio de Teoloyucan pertenece a la región económica número 2 del Estado de México, siendo esta denominada región Zumpango. El Municipio de Teoloyucan se encuentra situado en:

Latitud: 19° 44' 48''

Longitud: 99° 10' 53''

Altitud: 2228 metros sobre el nivel del mar.

Datos climáticos.- Se encuentra influenciado por un tipo de clima C (W)-templado subhúmedo con lluvias en verano, presenta una precipitación pluvial anual promedio de 630.6 mm, los meses con mayor lluvia son: mayo con 56.2 mm, junio 108.1 mm, julio 130.6 mm, agosto 114.9 mm, septiembre 148.4 mm y octubre con 40.4 mm. La temperatura media anual es de 15.5°C.

Las vacas tratadas se localizaron en las tarjetas, se trataron 30 vacas problema, divididas en tres grupos de 10 vacas cada uno. Se trataron 10 vacas por mes, debido a que eran las que existían con

la afección en ese momento en la explotación, el primer grupo se trató del 25 de enero al 8 de febrero de 1991, el segundo grupo se trató del 11 al 25 de marzo de 1991 y el último grupo se trató del 30 de abril al 14 de mayo de 1991.

Las vacas seleccionadas presentaban endometritis crónica después del parto o endometritis después del servicio, las vacas con endometritis después del parto tenían por lo menos 90 días de haber parido y resistencia bacteriana a por lo menos 3 antibióticos (oxitetraciclinas, tilosina y/o gentamicina o cloranfenicol). Las vacas que se escogieron con endometritis después del servicio presentaban por lo menos 2 servicios y repetición de cada uno de ellos con endometritis.

Las vacas se trataron a la hora de la ordeña por la tarde, vacas que previamente fueron marcadas con cordones amarillos en el cuello para identificarlas. Se aplicó una dosis única por día de levamisol durante tres días seguidos alternándose con tres días de descanso, hasta completar tres tratamientos (de tres días).

A las treinta vacas problema se les aplicó levamisol por vía subcutánea a una dosis de 2 mg/Kg de peso (1 gramo por vaca), por cada día de tratamiento (dosis recomendada como inmunomodulador).

## RESULTADOS

## RESULTADOS

Los resultados se evaluaron en el momento en el que la vaca presentó el estro o calor (después del tratamiento), observándose el tipo de moco que presentó al exámen rectal.

Se consideró a las vacas clínicamente enfermas, aquellas presentaron estrias o grumos de pus en el moco estral o bien a las que presentaron el moco turbio u opaco.

Se consideró a las vacas clínicamente sanas, cuando el moco estral fue translúcido y cristalino.

Las vacas que se consideraron positivas al tratamiento con levamisol, fueron aquellas que se presentaron clínicamente sanas al primer o segundo calor post-tratamiento y fueron las que se inseminaron y se les evaluó la fertilidad.

Durante y después del tratamiento los animales no presentaron signos de toxicidad, ni efectos colaterales del levamisol.

Con lo que respecta a la eficacia del levamisol los resultados obtenidos fueron:

- De las treinta vacas problema que fueron tratadas, 22 (73.3%) se recuperaron entre el primer y el segundo estro despues del tratamiento. (ver gráfica 1).
- Se recuperaron 15 vacas (50%) al primer estro y 7 (23.3%) al segundo estro post-tratamiento. (ver grafica 2).
- Las vacas que clinicamente no respondieron al tratamiento con levamisol fueron 8 vacas (26.7%). (ver: gráfica 1).
- Con respecto a la fertilidad, las vacas que gestaron despues del tratamiento con levamisol fueron 20, por lo que el porcentaje de fertilidad fuó de 66.6% post-tratamiento. (ver gráfica 3 y 4).
- El número de servicios por concepción de las vacas que gestaron despues del tratamiento fuó de 1.3. (ver cuadro 1).
- Con lo que respecta a la toxicidad y efectos colaterales del levamisol no hubo manifestaciones durante y despues del tratamiento en ninguno de los animales tratados.

Cuadro 1. Relación de vacas tratadas con resultados respecto al tratamiento y la fertilidad.

| No. de vaca | Primer celo | segundo celo | No. de servicios por concepción | gestantes |
|-------------|-------------|--------------|---------------------------------|-----------|
| 1           | CE          | CS           | 1                               | +         |
| 2           | CS          | CS           | 1                               | +         |
| 3           | CS          |              |                                 | -         |
| 4           | CE          | CS           | 1                               | +         |
| 5           | CE          | CS           | 1                               | +         |
| 6           | CE          | CE           |                                 | -         |
| 7           | CS          |              | 1                               | +         |
| 8           | CS          |              | 1                               | +         |
| 9           | CE          | CE           |                                 | -         |
| 10          | CS          |              | 1                               | +         |
| 11          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 12          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 13          | CS          |              | 2                               | +         |
| 14          | CS          |              | 1                               | +         |
| 15          | CS          |              | 4                               | +         |
| 16          | CS          |              | 1                               | +         |
| 17          | CE          | CS           | 1                               | -         |
| 18          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 19          | CE          | CS           | 1                               | +         |
| 20          | CS          |              | 2                               | +         |
| 21          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 22          | CE          | CS           | 1                               | +         |
| 23          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 24          | CS          |              | 1                               | +         |
| 25          | CS          |              | 1                               | +         |
| 26          | CE          | CS           | 2                               | +         |
| 27          | CE          | CE           |                                 | -         |
| 28          | CS          |              | 1                               | +         |
| 29          | CS          |              | 1                               | +         |
| 30          | CS          |              |                                 | -         |

$\bar{x}$ =24.5 días

$\bar{x}$ =26.5 días

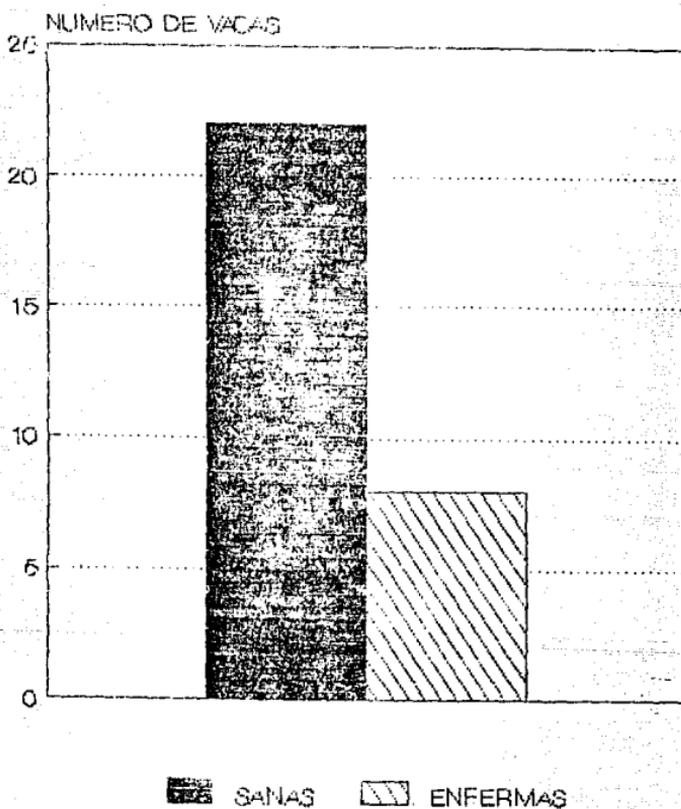
$\bar{x}$ =1.3

20 (66.6%)

CS: Clínicamente sano.

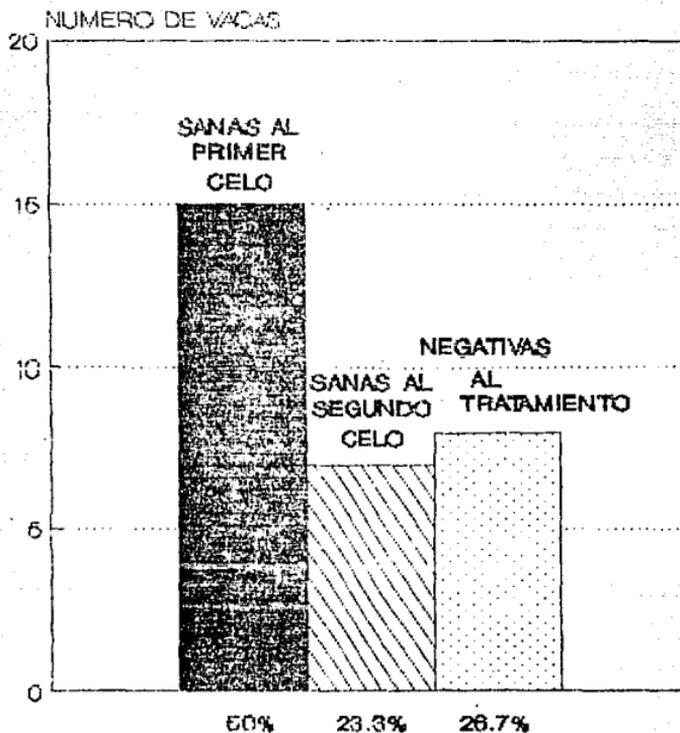
CE: Clínicamente enferma.

## COMPARACION DE RESPUESTA AL FARMACO.



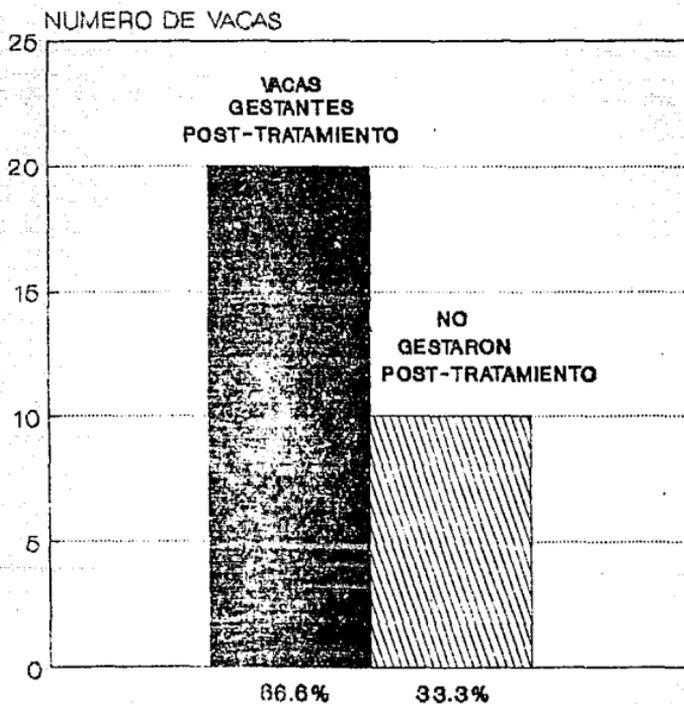
GRAFICA 1

# PORCIENTO DE VACAS Y RESPUESTAS.



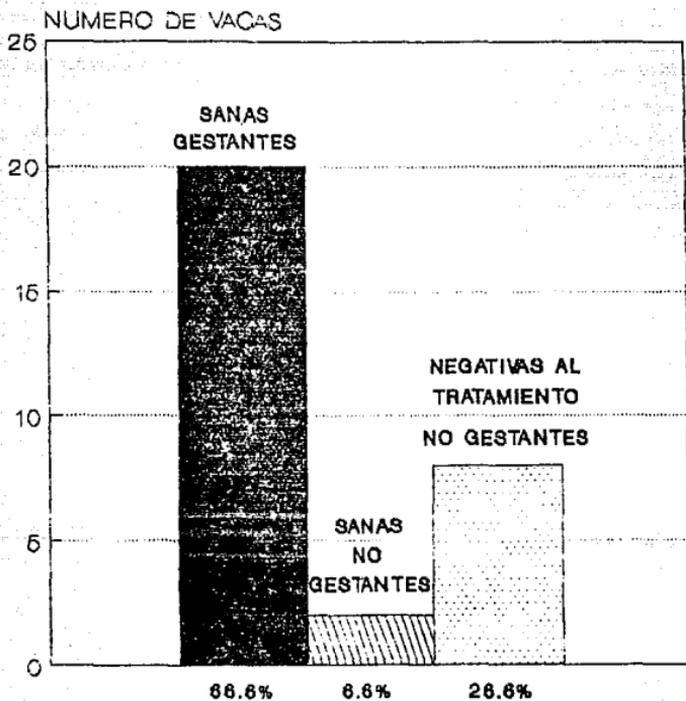
GRAFICA 2

## EVALUACION DE LA FERTILIDAD SUBSECUENTE AL TRATAMIENTO



GRAFICA 3

## EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD SUBSECUENTE AL TRATAMIENTO



GRAFICA 4

## DISCUSSION.

## DISCUSION.

La terapia antimicrobiana frecuentemente se ve superada por la resistencia bacteriana, los factores que favorecen dicha resistencia son varios (donde se incluye abuso de determinado antibiótico, subdosificaciones, producción de enzimas que degradan el antibiótico, etc.), dicha resistencia y fallas en los mecanismos inmunitarios del animal predisponen a las endometritis crónicas. Con el tratamiento que se aplicó señalan los autores (2, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 24), que solo tiene efecto en animales viejos o inmunodeprimidos, los animales tratados su estado aparente de salud era sano, pero bien es sabido que las vacas en producción sufren un desgaste metabólico y estrés nutricional que las inmunodeprime, ya que el tratamiento demostró ser eficaz, donde casi un setenta por ciento de las vacas gestaron. Por otro lado los autores señalan (20) que la repetición de servicios es un signo de endometritis, y los resultados en este trabajo de servicios por concepción fueron de 1.3 después del tratamiento, este resultado es claro, los animales superaron su endometritis por el elevado porcentaje de concepción y de gestación.

Cabe señalar que se trataron algunas vacas con endometritis después del servicio (donde se servían y al siguiente estro estaban afectadas clínicamente, se trataban con antibióticos, se servían nuevamente y reincidían afectadas con endometritis), y después de tratamiento con levamisol ya no reincidieron.

## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

-El levamisol es una alternativa como tratamiento coadyuvante en el tratamiento de las endometritis crónicas, donde la pura terapia antimicrobiana no ha dado buenos resultados.

-No existe a las dosis recomendadas como inmunomodulador manifestaciones de efectos colaterales o tóxicos.

-La fertilidad que se obtuvo después del tratamiento fue buena, en base a los parámetros reproductivos, donde lo más sobresaliente es el casi setenta por ciento de vacas gestantes después del tratamiento y el uno punto tres servicios por concepción obtenidos.

-El levamisol es una verdadera alternativa eficaz en el tratamiento de las endometritis crónicas.

## BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ARTHUR, G. H. et al. Veterinary reproduction and obstetrics. Ed. Bailliere and Tindall. Baltimore (1989).
- 2.- AGUILAR, P. C. J. Tesis profesional "El levamisol como inmunomodulador en la vacuna de Gumboro". UNAM FES-C. México (1985).
- 3.- AVILA, G. J. et al. "Tratamiento intrauterino de vaca repetidora". Práctica bovina vol. 3. Julio-Agosto (1980).
- 4.- BLOOD, D. C. et al. Medicina Veterinaria. 6a.edición. Ed. Interamericana. México (1989). pp 1099.
- 5.- BOOTH, N.; Mc DONALD, L. Farmacología y terapéutica veterinaria. Vol. 2. Ed. Acribia, España. pp 1151-1152.
- 6.- BRUNER, C. J.; MUSCOPLAT, CH. "Immunomodulatory effects of levamisol. JAVMA. Vol. 176, No. 10, mayo (1986). pp 1159-1162.
- 7.- CAMACHO, F. H. Tesis profesional. "Evaluación del efecto inmunoestimulante del levamisol, en becerras vacunadas con cepa 19 de Brucella abortus". UNAM FES-C. (1982).
- 8.- CYANAMID. Informe científico. "Ripercol L experiencias como inmunoestimulante". (1981).

9.- EL MANUAL MERK DE VETERINARIA. 3a. edición, Editorial Merk (1989). pp 1809-1810.

10.-FARMACOLOGÍA. [Manual de prácticas]. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM, México. (1987).

11.-FUENTES. V. Farmacología y terapéutica veterinaria. Edit. Interamericana (1988). pp 194-195.

12.-GALINA, C. et al. Reproducción de los animales domésticos. Edit. Limusa, México (1986). pp 234-235.

13.-GORDON, H.; BRUCE, R. Veterinary cancer medicine. Ed. Lea and Febiger. 2a. edición. Philadelphia, 1987. pp 220-223.

14.-KATZUNG, B. Farmacología básica y clínica. Edit. El Manual Moderno, México (1984). pp 637-638.

15.-KIRK, R. Terapia veterinaria. Edit. CECSA, tomo I, 1985.

16.-LEVAMISOL en la modulación de la respuesta inmune, el estado experimental y clínico actual. *Práctica bovina*. (1989).

- 17.-MORROW, D. Current therapy in theriogenology two: diagnosis, treatment and prevention of reproductive disease in animals. (1986). pp. 227.
- 18.-PAISLEY, L. G. et al. Mechanism and therapy for retained fetal membranes and uterine infection of cows: A review Theriogenology. March, volumen 25, No. 3 (1986). pp. 361.
- 19.-ROBERTS, S. J. Obstetricia veterinaria y patologia de la reproducción (teriogenología). Edit. Hemisferio sur, Buenos Aires. (1979). pp. 634-642.
- 20.-ROBERTS, S. J. Veterinary obstetrics and genital disease (theriogenology). Vermont USA. (1986). pp 538-540.
- 21.-ROITT, I. Inmunología esencial. Ed. Jims, 3a. edición, 1978.
- 22.-SCOTT, J. R. "Resolution of multiple cutaneous mastocytomas in a Friesian stirk following treatment with levamisole". The Veterinary Record. January 2:122 (1988).
- 23.-SOULSBY, E. J. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. 7a. edición, Edit. Interamericana, Mexico. (1988). pp. 249.

- 24.-SUMANO, H.; OCAMPO, L. Farmacología veterinaria. Edit. McGraw-Hill. México. (1988). pp. 237-238.
- 25.-SIMDGENS, J. "Immunotherapy whit levamisol". VI World Congress. of the world small animal Veterinary Association. Amsterdam, 1977. pp. 21-24.
- 26.-VATTI, G. Ginecología y obstetricia veterinaria. Edit. Uteha, México. (1985). pp. 214-217.