

92
24-



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

EFFECTO INMUNOMODULADOR COMPARATIVO DEL LEVAMISOL Y EL
CHINIOFON-CASEINA DETERMINADO POR LA CONCENTRACION DE
INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN CABRAS VACUNADAS CON
CEPA REV-1 DE Brucella melitensis DOSIS REDUCIDA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
JAVIER RAMOS BARRERA

ASESORES: MVZ. JOSE ROJO LOPEZ
MVZ JOSE G RUIZ CERVANTES



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

I.- RESUMEN.....	1
II.- INTRODUCCION	2
III.- OBJETIVOS.....	19
IV.- MATERIAL Y METODOS.....	20
V.- RESULTADOS.....	27
VI.- DISCUSION.....	43
VII.- CONCLUSIONES.....	46
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	47

RESUMEN

La inmunomodulación puede modificar de manera positiva (inmunoestimulación) o negativa (inmunosupresión) el curso espontáneo de las reacciones inmunitarias.

Los agentes inmunomoduladores son de propósito para restaurar o reequilibrar alguna alteración del sistema inmune, o bien, para potenciar la reactividad inmunitaria normal hacia antígenos vacunales.

El Clorhidrato de Levamisol y el Chiniofón-Caseína son fármacos ampliamente reconocidos científica y clínicamente como agentes estimulantes del sistema inmunitario.

No obstante, al realizar la evaluación del efecto inmunomodulador individual y comparativo de ambos medicamentos en grupos de cabras adultas vacunadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducida, mediante el estudio serológico utilizando la prueba de aglutinación en placa, no se obtuvo algún beneficio inmunoestimulador humoral post-vacunal significativo para ninguno de los fármacos estudiados.

INTRODUCCION

Los animales criados en las condiciones convencionales se hallan expuestos a un bombardeo continuo de antígenos muchos de los cuales se originan en su microflora saprófita propia, mientras que otros son organismos que viven en el medio ambiente insertados en cada uno de los nichos ecológicos. Este raudal antigénico implica un desafío constante a la integridad homeostática de los animales domésticos e involucra a bacterias, protozoos, virus, hongos, toxinas, entre otros, todos los cuales sufren tratamiento especial por una diversidad de mecanismos inespecíficos y también por respuestas inmunitarias específicas cuando el individuo agredido es en potencia inmunocompetente (7,31,33,48).

El sistema inmunitario es el sistema corporal responsable de la inmunidad que es básicamente la reacción o respuesta del organismo a las sustancias que él considera como extrañas, en el que participan los tejidos reticuloendotelial, linfoepitelial y linfoide (4,11,31). La inmunidad comprende tanto factores no específicos como específicos (31,33,48).

Los mecanismos generales de defensa del cuerpo o inmunidad inespecífica comprende un conjunto de factores defensivos de acción inmediata sobre los agentes infecciosos agresores, sin efecto electivo, que se diferencia de los mecanismos específicos de defensa o de inmunidad específica porque ésta necesita un período de incubación (período negativo) durante el cual en el organismo se activa el sistema inmune humoral formado por los linfocitos B, que mediante previa transformación blástica producto de un estímulo antigénico da lugar a células plasmáticas, las cuales a su vez propician la formación y secreción de anticuerpos circulantes o libres, que son

molèculas proteicas que se conocen con el nombre de inmunoglobulinas (10,48). Y el sistema inmune celular representado por las cèlulas o linfocitos T, que reaccionan antigènicamente formando cèlulas T efectoras, activadas o sensibilizadas (31,33,48). Ambos sistemas específicos de la inmunidad colaboran en la eliminaciòn de microorganismos errantes (48).

De este modo, el sistema inmune està constituido normalmente por una complicada red de cèlulas especializadas que por medio de comunicaciones internas se influncian entre sí, con el único propòsito de mantener un delicado estado de balance homeostático inmunològico (33). No obstante, este equilibrio inmunològico desaparece cuando alguna sustancia extraña o microorganismo patògeno sobrepasa las barreras inmunològicas de defensa desencadenado, en consecuencia, daño o enfermedad (33,48).

En la actualidad y desde hace ya algùn tiempo se sabe que muchas de las enfermedades que atacan a los animales domèsticos y que propician pèrdidas econòmicas considerables en la ganadería, son susceptibles de prevenirse, controlarse e incluso erradicarse mediante la inmunizaciòn profiláctica (33). Aunque es innegable que la vacunaciòn desempeña un papel fundamental en la prevenciòn de enfermedades tanto en individuos como en poblaciones, es menester señalar la necesidad imperiosa de emplear, ademàs, medidas ambientales complementarias tales como: normas de higiene satisfactorias, erradicaciòn de insectos vectores y otras medidas de seguridad específicas y generales en las áreas de alto riesgo que resultan muy efectivas para prevenir la propagaciòn de infecciones (20,31,33,48).

Cuando se utilizan vacunas para prevenir una enfermedad en una población animal determinada, cabría pensar, que todo el grupo o población inmunizada responderá de igual manera al antígeno inoculado, por desgracia no sucede de esta manera, ya que la respuesta inmune nunca confiere protección absoluta y nunca es igual en todos los individuos de una población vacunada, quedando siempre una pequeña porción de animales que responden débilmente a la vacunación y, por lo tanto, son susceptibles a padecer la enfermedad (31). Empero, además de lo anteriormente referido, evidencias recientes señalan que la inmunosupresión por diversas causas ocurre generalmente en todo el hato por lo que también constituye una causa de fallas vacunales muy importante y que en consecuencia es capaz de desencadenar la presencia de brotes severos en explotaciones pecuarias afectadas (7,48).

Las inmunodeficiencias se consideran muy importantes actualmente en los animales domésticos, ya que día con día aumentan los descubrimientos de animales que son mucho más susceptibles a las infecciones que sus coetáneos (7,31,48). Más aún, los animales que padecen hipoinmunidad por cualquier causa, con toda seguridad serán presa fácil de enfermedades, las que pueden ocasionar un notable decremento en la producción y cuantiosas bajas en los efectivos por muertes (7).

Es evidente que debido a su naturaleza complicada, la respuesta inmune normal puede ser afectada en su formación y función por estímulos internos o externos provocando el rompimiento de la homeostasis inmunológica, desencadenando consecuentemente inmunodeficiencia (31,33, 48).

Inmunodeficiencias:

El síndrome de inmunodeficiencia, representa una desviación atípica patológica por insuficiente o nula reactividad del sistema inmunitario (11). Por su origen, estos trastornos de la inmunidad se dividen en dos grupos: 1) Inmunodeficiencias primarias o naturales; 2) Inmunodeficiencias secundarias, adquiridas o inmunosupresión (2,7,10,11,31,45,48).

Las inmunodeficiencias primarias o naturales son un tipo de hipoinmunidad que tienen la mayor importancia en el hombre, equinos y bovinos, ya que al parecer en pequeños rumiantes y cerdos no hay inmunodeficiencias primarias (7).

Los defectos inmunitarios primarios en el individuo, en la mayoría de las ocasiones es de base genética (11), y se originan a causa del desarrollo incompleto de alguno de los diferentes componentes del sistema inmune durante la etapa fetal, por lo que el animal al nacer tiene dificultad en manejar las infecciones (7,31). El recién nacido recibe la inmunidad de la madre pero es incapaz de montar una respuesta inmune por sí sólo hacia diferentes microorganismos lo que ocasiona que los animales mueran rápidamente debido a infecciones severas (7,31,48).

Los defectos inmunológicos secundarios o adquiridos son de mayor significancia en la producción pecuaria y se fundamentan en una disminución de la capacidad de la respuesta inmune de un individuo inmunológicamente maduro, debido a la interferencia o destrucción de los elementos del sistema inmune (31).

Existen causas toxicológicas, microbiológicas, nutricionales y del tipo estresante que dan origen a las inmunodeficiencias secundarias (7,31,43,48).

Los pacientes que sufren de numerosas enfermedades infecciosas son más susceptibles a la infección con otros agentes patógenos. Los trastornos proliferativos que afectan a las células inmunocompetentes al igual que las enfermedades infecciosas crónicas pueden inducir la supresión de la respuesta inmunitaria específica e inespecífica (43). Asimismo, un importante comportamiento de la asociación estrés-inmunosupresión en los animales domésticos es el aumento del cortisol en el plasma. El cortisol y otros glucocorticoides inhiben la producción de anticuerpos, blastogénesis linfocítica como respuesta a mitógenos, y la función neutrófila (39). Abatiendo con ello los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa, resultando en una inmunosupresión que podría ser responsable en la patogenesis de numerosos procesos infecciosos (8,39).

Todo lo anteriormente referido, pone en evidencia la existencia en Medicina Veterinaria de muchas situaciones en las cuales es deseable intensificar la respuesta inmunitaria (48). Entre ellas están: 1) La potenciación de la reacción inmunitaria normal para aumentar la protección (2,10,25,26,27,43); 2) el tratamiento de los trastornos inmunosupresores (9,27,31); 3) la terapéutica de las enfermedades infecciosas crónicas (16,17,22,28,30,35,43); 4) en el tratamiento del cáncer (1,14,27,41,50). Para ello, existen ciertos medicamentos que pueden mejorar la respuesta inmune y son denominados como inmunomoduladores, o mejor aún, como inmunoestimuladores. (31,48).

Inmunomodulación e Inmunoeestimulación:

La inmunomodulación es la manipulación farmacológica del sistema inmune (28). Tal procedimiento puede aumentar (inmunoeestimulación) o reducir (inmunosupresión) la magnitud de la respuesta inmune (4,28,43).

La antipoda obvia de los agentes inmunosupresores, son los fármacos inmunopotenciadores, inmunoeestimulantes o intensificadores de la respuesta inmune (4,40,43).

Los inmunoeestimulantes son sustancias estimulantes de la inmunidad que pueden administrarse junto con los antígenos (adyuvantes) para promover o acelerar una respuesta inmunitaria y que en general se suministran para provocar una intensificación del sistema inmunitario que puede ser específica o inespecífica para un antígeno en particular (31,40,48).

La inmunoeestimulación específica implica una acción limitada a un antígeno en particular por parte del sistema inmune, es decir, se refiere a una clase especial de moléculas que incrementan las respuestas específicas a ciertos antígenos solamente (4,28,40,43), como ocurre en el caso de los adyuvantes, que estimulan las respuestas a antígenos a los cuales se incorporan (4). Mientras que la inmunopotenciación inespecífica resulta en cambios más generalizados en la respuesta inmune variando la reactividad del hospedero a una amplia gama de antígenos diferentes (28,43).

En general, los principales componentes blanco, en el sistema inmune que se ven comprometidos en la modulación inmunitaria incluyen los

linfocitos B y T, monocitos-macròfagos, granulocitos y ciertos productos de secreciòn (28).

Los linfocitos son particularmente las cèlulas mäs sensibles a una amplia variedad de medicamentos. Mucha de esta sensibilidad puede ser atribuida al hecho de que estas cèlulas cuando son estimuladas por los antigenos tienen un metabolismo muy activo. Por lo tanto, cualquier substancia que se conozca como un inhibidor metabòlico o estimulador metabòlico efectivo, influirà en las cèlulas inmunocompetentes (43).

Existen varias sustancias que pueden ser usadas para restablecer el equilibrio de la red inmune cuando se encuentra en un estado de anormalidad (5,12,19,31,34,35,42,48,51). Empero, para efecto de establecer un límite al presente trabajo es necesario mencionar que el alcance permitido para èste involucra únicamente el estudio minucioso y detallado del Levamisol y el Chinlofòn-Caselina como agentes inespecificos moduladores de la respuesta inmunitaria.

Levamisol:

El historial del Levamisol comienza con el compuesto primario, Tetramisol, derivado imidazotiazolado descubierto por los farmacòlogos durante la dècada de los 60's, como agente nematocida de amplio espectro (8,16,20). Posterior a este suceso, en 1966, encontraron que es del Tetramisol de donde se deriva el proceso de racemizaciòn, del cual se originan dos isòmeros: El dextrògiro y el levògiro. El Levamisol corresponde al isòmero levògiro. Esta forma levògira es mäs eficaz y varias veces mäs potente, pero

no més tòxic que el Tetramisol y su dextro-isòmero, el Dexamisol (8,16,18,21,29,45,51).

El Levamisol viene en dos sales: Clorhidrato y Fosfato. La sal més utilizada es la Clorhidrato (18,44,45).

La fórmula estructural del Levamisol corresponde a: 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol (2-1-6)ttazol (8,44,45).

La molècula de Levamisol consiste en dos regiones farmacològicamente activas: un núcleo imidazol, el cual imita el efecto de la droga *in-vitro*, y una región sulfidril, la cual aparentemente es responsable de la actividad del Levamisol *in-vivo* (9).

La sal Clorhidrato de Levamisol es un compuesto sintético, sólido, blanco, cristalino, estable, fácilmente soluble en agua, con un peso molecular de 240.75 daltons. Es muy estable en soluciones acuosas àcidas, pero en soluciones alcalinas, tanto el Levamisol como el Dexamisol, se hidrolizan formando metabolitos insolubles (10,24,25,31).

Farmacocinètica del Levamisol:

El Levamisol es un fármaco de corta y rápida acción que es inmediata y eficazmente absorbido en el tracto gastrointestinal y del sitio de inyección, aunque la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor cuando se administra por via parenteral, es decir, intramuscular o subcutánea. Los niveles plasmáticos máximos, aproximadamente 0.5 mcg/ml, se alcanzan a

los 30 minutos subsiguientes a su administración subcutánea (44,45) y, en las dos horas posteriores a su administración oral (2). Su distribución es muy buena y los residuos tisulares del fármaco no son apreciables, por lo que se presume que no se fija en los tejidos (8,24,45).

Se ha encontrado que es en el hígado, donde el Levamisol es extensamente metabolizado (8,44,45). Los metabolitos son excretados en la orina y una pequeña parte en las heces (2,16,21,31,45). El potencial máximo de excreción de fármaco se desarrolla dentro de las 3 ò 4 horas siguientes a su aplicación (24,45).

Estudios realizados en ratas a dosis de 15 mg/kg demuestran que aproximadamente el 40% se elimina por orina a las 12 horas. Posteriormente, la excreción urinaria desciende y sólo otro 8% se elimina durante los 8 días siguientes. A través de las heces, se excreta el 41% de la dosis durante un período de 8 días, cuya mayor parte se elimina entre las 12 y 24 horas. Una mínima cantidad se elimina con los gases respiratorios durante un período de 48 horas inmediatamente después de su dosificación (8,9). Diminutas cantidades de la droga sin cambios son excretadas también por la orina, lágrimas y moco bronquial (2,16).

Aproximadamente el 0.9% de la dosis inicial del Levamisol se encuentra en los tejidos principalmente en los órganos de degradación y de excreción, hígado y riñones, a las 12-24 horas después de su administración (8). A los 7 días del tratamiento, el Levamisol no es detectable en los músculos, hígado, riñones, sangre y orina (8,44). Sobre esta base se estableció un tiempo de

descanso de 7 días antes del sacrificio en especies para consumo humano (8,9,44,45).

Propiedades farmacológicas del Levamisol:

A raíz de numerosas investigaciones, actualmente se sabe que el Levamisol tiene tanto propiedades antihelmínticas de amplio espectro como también una actividad inmunoestimuladora, siendo más pronunciada en individuos hipoinmunes (10,16,18,24,25,27,31,45,51).

El conocimiento sobre la actividad inmunoestimuladora de este compuesto químico se remonta al año de 1971, cuando Renoux y Renoux reportaron por vez primera el efecto inmunopotenciador del Tetramisol, al aumentar el efecto inmunológico de una vacuna de *Brucella abortus* en ratones (8,10,25,36,37).

En la actualidad, se han reportado diversos trabajos científicos, los cuales demuestran el efecto inmunopotenciador del Levamisol (9,10,16,25,37,51), el que parece obrar en forma más pronunciada y consistente en animales con inmunosupresión, y tiene poco o ningún efecto sobre el sistema inmunitario de animales normales (9,16,28,31,48).

Mecanismos de Actividad Inmunoestimuladora:

Los mecanismos exactos por los cuales el Levamisol ejerce su actividad inmunomoduladora aún no son bien conocidos (20,24,29,47). Sin embargo, se presume que funciona de manera similar a la hormona tímica (29,31).

probablemente interaccionando con los sitios receptores de la timopoyetina sobre los linfocitos efectores, leucocitos polimorfonucleares y macrófagos por medio de su anillo imidazol e influyendo en el metabolismo celular al alterar la proporción de nucleótidos cíclicos en las células (19,31,40,43,48).

Los cambios inducidos en las células inmunológicamente activas están relacionadas a inbalances de nucleótidos cíclicos intracitoplasmáticos, tales como: Adenosin Monofosfato Cíclico: Guanosin Monofosfato Cíclico, (AMPc:GMPc) (28). El Levamisol efectúa un incremento en el GMPc celular, por acción sobre los receptores de membrana de los linfocitos, resultando en efectos inmunoestimulantes (9,28,47). De igual forma, puede afectar la tubulina o los microtúbulos de leucocitos, potenciando algunas funciones tales como la motilidad y la secreción (40).

Además, hasta hace poco se creyó que el Levamisol no afectaba los linfocitos B derivados de la médula ósea. Sin embargo, actualmente no se ha podido determinar con exactitud si los títulos elevados de anticuerpos obtenidos después del tratamiento con Levamisol son el resultado de un efecto directo sobre los linfocitos B o indirecto sobre los linfocitos T cooperadores (16,31).

En forma general, se puede expresar que las principales modificaciones que surgen en el organismo por efecto del aporte del Levamisol consisten en la restauración o amplificación inmunitaria de los siguientes procesos:

- a) Producción de anticuerpos (16,29,31,46).
- b) Síntesis temprana de IgG (10,31).

c) Funciones fagocíticas efectoras: Migración al azar, quimiotaxia, actividad de receptores Fc en los macrófagos para anticuerpos y complemento, adherencia, fagocitosis, reducción del nitroazul de tetrazolo, actividad de peroxidasa y muerte intracelular por polimorfonucleares, monocitos y macrófagos (4,5,9,20,24,31,46,48,51).

d) Funciones linfocíticas efectoras: Blastogénesis de células T, formación de rosetas E, producción de linfocinas, actividad supresora y cooperadora (5,9,20,24,31,48,51).

e) Potencia la velocidad de diferenciación y maduración de protimocitos a linfocitos T funcionales como respuesta a antígenos o mitógenos (2,5,10,16,20,24,48,51).

f) Incremento de la actividad citotóxica mediada por linfocitos para células tumorales (5,20,24,47,48,51).

Dosificación del Levamisol y Vías de Administración:

Las investigaciones recientes señalan que los efectos del Levamisol sobre la respuesta inmune son dependientes de la dosis usada, el tiempo y la frecuencia de administración, así como de la condición del animal (8,9,16).

Actualmente, no existe unanimidad en cuanto a la dosis de Levamisol usada y en la prolongación del tratamiento, pues, mientras algunos farmacólogos argumentan que la dosis antihelmíntica recomendada del Levamisol, de 6.0 a 7.5 mg/kg de peso corporal, en rumiantes suele ser suficiente para potenciar la respuesta humoral cuando se administra conjuntamente con la vacunación o después de ésta y en un sólo tratamiento (10,16,24,36,37). Otros por el contrario, están convencidos de que la dosis

òptima para potenciar la inmunidad es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal, y que el tratamiento intermitente es más eficaz que el tratamiento continuo o  nico (8,9,41,51). En este caso, los autores recomiendan que en las especies bovina, canina y felina, adem s, de usar aproximadamente 1/4 a 1/3 de la dosis antihelmíntica de Levamisol en cada día de tratamiento, se siga un régimen en el que la droga sea suministrada por 3 días consecutivos seguidos de 3 días de descanso, continuando nuevamente con 3 días de tratamiento (8,9,25,36,37,39). Las enfermedades crónicas o recurrentes pueden necesitar la continuación de este régimen para facilitar remisión (8,41,51).

Es conveniente señalar, que las observaciones científicas y clínicas han demostrado que una sobredosis o la administración diaria y prolongada del fármaco reduce la sensibilidad de los pacientes a los efectos inmunomoduladores de la droga y puede incluso suprimirla o conducir a exacerbar la enfermedad (8,9,21,25,39).

Las vias de administración del Levamisol son: oral, intramuscular, subcutánea y más recientemente, la dérmica (8,21).

Chiniofón-Caseina:

El Chiniofón-Caseina conocido comercialmente como Yatr n-Casein, es un medicamento bioestimulante combinado para la estimuloterapia inespecífica que asocia la acción del Chiniofón, compuesto ydrico orgánico en una concentración de 3%, con Caseina libre de protalbumosas en un 5% (6,17).

El Chlntofón denominado también ácido yatrénico, es una asociación molecular fija. Se trata de una mezcla de 3 partes p/p de ácido 8-hidroxi-7-yodo-quinolino-5-sulfónico y de 1 parte p/p de bicarbonato de sodio (17).

Este compuesto posee acción estimulante no específica sobre la leucocitosis y el sistema linfático en general, aumentando la capacidad defensiva inmunológica (6,17,49).

El yodo es un antiséptico muy frecuentemente usado, y está ampliamente demostrado que tanto clínica como experimentalmente tiene eficiencia reduciendo la sepsis (18,20,43,44). Además, se tiene en conocimiento que la migración de neutrófilos es estimulada significativamente a concentraciones entre 0.03% y 0.005%. No obstante, a elevadas concentraciones, mayores o iguales a 0.05%, una inhibición de migración de neutrófilos dosis-dependiente es observada debido a los efectos citotóxicos del yodo, manifestándose por picnocirosis y lisis celular (23,26,49). El yodo como NaI o KI es citotóxico e inhibe fuertemente la migración neutrófila, del mismo modo, provoca el decremento de la función linfoide cuando es administrado a elevadas concentraciones (49).

La Caseína es una fosfoproteína que está presente en la leche y en algunos vegetales (17,30). La leche es el nutriente mamario que facilita la transmisión de una inmunidad pasiva por factores multifuncionales, lo cual, tiene un efecto directo sobre la resistencia del neonato a infecciones bacterinas y virales, entre estos factores está la principal proteína de la leche, la Caseína. Durante la digestión enzimática de la Caseína en humanos y

bovinos los péptidos inmunomoduladores son liberados provocando la estimulación de la actividad fagocítica de macrófagos y un efecto protector contra agresiones de los neonatos por su medio ambiente (30). Estos datos sugieren que los péptidos de la Caseína pueden ejercer una función de estimulación sobre el sistema inmune de los recién nacidos y probablemente, en forma muy similar, en individuos adultos (6,30).

En el preparado terapéutico, la Caseína está altamente purificada y desprotealbuminizada, de modo que, ni aún a dosis altas, repetidas y continuas provoca anafilaxia o sensibilización anafiláctica, con las consiguientes alergias (6,17). Entre las principales modificaciones inmunopotenciadoras provocadas por la Caseína se encuentran: la leucocitosis, el aumento de la fagocitosis y el reforzamiento del estado inmunitario global (6,17,30).

En la asociación farmacológica Chinfoñ-Caseína, las acciones generales de la Caseína se intrincan e integran con las del Chinfoñ, siendo de tipo prevalectentemente general las de la primera y de tipo prevalectentemente local las de la segunda (17). Entendiendo como acción inmunoestimuladora general, la que se promueve en la totalidad de la economía, y estimulación local a la encausada en una zona del organismo en particular (31,33,43,48).

Entre las acciones inmunomoduladoras inespecíficas de mayor relevancia que ejerce esta combinación farmacológica, se citan las siguientes:

- a) Estimulación de la fagocitosis especializada.

- b) Producción de interferón.
- c) Activación de linfocitos T y células asesinas o linfocitos K.
- d) Mejor reconocimiento antigénico, provocando un mayor estímulo en los animales inmunosuprimidos, y
- e) en general, mayor respuesta inmune a las vacunaciones, especialmente en aves y cerdos (6,17,30,49).

Dosificación del Chinifón-Cascina:

El Chinifón-Cascina es una asociación de una proteína altamente purificada con un producto yódico, esta asociación de principios activos se halla en el mercado farmacéutico con el nombre comercial de Yatren-Cascin elaborado y distribuido por los Laboratorios Bayer de México (6).

Con respecto a la dosificación del Yatren-Cascin, pruebas de campo indican que la dosis recomendada por el fabricante, la cual oscila entre los rangos de 5.0 a 10.0 ml, en pequeños rumiantes, usando la vía subcutánea o intramuscular ofrecen resultados óptimos, más aún, si se administran dosis repetidas y crecientes (6,17). Además, esta dosis puede ser aumentada considerablemente sin manifestaciones secundarias, ya que el preparado se caracteriza por su absoluta inocuidad (17).

Sin embargo, debemos ser prudentes al utilizar este preparado, pues existen reportes que argumentan un efecto inhibitorio inmune de los derivados yódicos orgánicos al usarse a concentraciones elevadas (49).

La información compilada hasta ahora, evidencia la diversidad de trabajos científicos y medios informativos literarios existentes, que enuncian insistentemente la actividad inmunomoduladora no específica efectiva tanto del Clorhidrato de Levamisol como del Chintofón-Caseína que facilitaron en gran medida el desarrollo teórico y experimental del presente trabajo. Asimismo, por ser estos dos fármacos, productos ampliamente usados en la Clínica Veterinaria, ya como antihelmíntico, ya como inmunoestimulantes, consideramos de interés el propósito de establecer un lineamiento que identifique la importancia propia y real correspondiente a cada fármaco, al realizar un estudio comparativo en base a su eficiencia inmunopotenciadora. Por lo tanto, la hipótesis correspondiente es la que a continuación se enuncia:

"El Clorhidrato de Levamisol detenta una mayor influencia en el efecto inmunestimulante de tipo humoral que el Chintofón-Caseína al aplicarse estos dos fármacos en grupos experimentales de cabras criollas adultas vacunadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducidas".

OBJETIVOS

Los objetivos en torno a los cuales se desarrollo el presente trabajo fueron los que a continuación se señalan:

1) Determinar la efectividad inmunoestimuladora humoral del Clorhidrato de Levamisol en cabras criollas adultas vacunadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida.

2) Verificar el efecto inmunoestimulante humoral atribuido al Chiniofón-Caseína en cabras criollas adultas inoculadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida.

3) Evaluar el efecto inmunoestimulador humoral inespecífico del Clorhidrato de Levamisol comparativamente a la actividad inmunopotenciadora del Chiniofón-Caseína en una población de cabras criollas adultas vacunadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida.

MATERIAL Y METODOS

Lugar y duración del experimento: El desarrollo experimental cuyo propósito fue evaluar la eficacia inmunestimuladora inespecífica comparativa del Clorhidrato de Levamisol y del Chinlofón-Caseína tuvo lugar en la Comunidad de Independencia, Municipio de Santa Cruz Itundujía, Oaxaca. Asimismo, como en el Laboratorio correspondiente a la Sección de Microbiología, de la F.E.S.- Cuautitlán-UNAM.

Fármacos de uso experimental:

1. **Vacuna cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducida**, la cual, se utilizó según lo especificado por PRONABIVE (Productora Nacional de Biológicos Veterinarios). Esta vacuna se usa para la prevención de Brucelosis caprina en hembras adultas, mediante la administración del biológico por vía subcutánea, en dosis individual de 1 ml (3,38).

2. **Clorhidrato de Levamisol**, producto veterinario que corresponde al nombre comercial de Ripercol 7.5% de los Laboratorios Cyanamid de México. La dosis inmunestimulante del antihelmíntico fue individual para cada animal, en base a su peso vivo (16,24,36).

3. **Chinlofón-Caseína**, cuyo producto comercial conocido como Yatrén-Casein de los Laboratorios Bayer de México, se usó conforme a lo establecido por su laboratorio productor (6,17).

4. **Antígeno de *Brucella abortus* para la prueba en placa.** Este producto consiste en un paquete celular de *Brucella abortus* cepa 1119-3, inactivada por calor, colorada y concentrada al 12% y pH de 6.4 - 7.0, elaborado y distribuido por PRONABIVE (15,32,38).

Este preparado se indica para el diagnóstico de Brucelosis con suero de ganado bovino, caprino y porcino de cualquier edad y sexo, mediante la prueba rápida de aglutinación en placa (15,38).

5. **Antígeno *Brucella abortus* para la prueba en tarjeta.** Es un antígeno acidificado, tamponado, estable, que consiste en una suspensión de *Brucella abortus* cepa 1119-3 en una concentración amortiguada a un pH 3.55 (\pm 0.05) y teñida con rosa de bengala, antígeno que es elaborado y distribuido por PRONABIVE (15,32,38).

Se indica para el diagnóstico preliminar de Brucelosis con suero de ganado bovino, caprino y porcino de cualquier edad y sexo (15,38).

Grupos caprinos experimentales y su tratamiento.- El material vivo empleado, por su disponibilidad y por la facilidad en su manejo consistió en 28 cabras criollas, adultas, con edad promedio de 3.5 años, vacías y serológicamente negativas a *Brucella sp.* mediante la prueba rápida de aglutinación en tarjeta, las cuales, se lotificaron al azar en 4 grupos con 7 cabras para cada uno de ellos, a saber:

GRUPO I: Grupo Testigo.- A las cabras involucradas en este grupo no se les vacunó, ni se les administró algún fármaco inmunestimulante.

GRUPO II: Grupo Brucelar.- A este grupo, hubo que inocularle únicamente la vacuna cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducida, aplicándose 1 ml., por vía subcutánea como dosis única y total.

GRUPO III: Grupo Levamisol.- A las 7 cabras que conformaron este grupo se les aplicò como fármaco inmunomodulador inespecífico el Clorhidrato de Levamisol en una dosis de 7.5 mg / kg de peso corporal, y simultáneamente se inoculó con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida, usando la vía subcutánea en ambos casos.

GRUPO IV: Grupo Chintofón-Caseína.- A las cabras de este grupo se les suministrò Chintofón-Caseína como inmunostimulante inespecífico usando para ello, el producto comercial denominado Yatrèn-Caseín en una dosis individual y única de 5 ml, mediante aplicación subcutánea y, además, se inocularon simultáneamente con la vacuna cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida.

Procedimiento seguido en el experimento:

Muestras: Todas las cabras hembras inoculadas fueron sangradas al inicio del experimento y, posteriormente, se les aplicò el medicamento indicado para cada grupo experimental.

Los muestreos se realizaron el día 0, es decir, antes de cualquier tratamiento y los días 5, 10, 15 y 20 posteriores a la vacunación.

La sangre colectada sufrió el tratamiento rutinario citado por los autores, para la extracción y colección de los sueros (15,32,33).

Los sueros colectados en todos los animales se sometieron a pruebas de aglutinación en tarjeta para determinar posibles reactores positivos al antígeno brucelar, asimismo, como a la prueba de aglutinación en placa, en la cual, se hicieron diluciones, las que hubo de evaluarse en: 1:25, 1:50, 1:100 y 1:200.

Descripción de las técnicas de laboratorio: Las pruebas de laboratorio que fungieron como herramienta para determinar primero, que todas y cada una de las cabras incluidas en cada grupo experimental fueran seronegativas al antígeno brucelar, y segundo, para determinar el nivel de anticuerpos alcanzado en cada grupo caprino en los muestreos serológicos realizados posterior a la terapéutica aplicada a cada grupo, fueron: la prueba de antígeno brucelar amortiguado o de tarjeta y la prueba de aglutinación en placa o prueba de Huddleson, para cada caso.

1.- Prueba de antígeno brucelar amortiguado o de tarjeta.

Material:

- Una placa de cristal.
- Tubos capilares con el bulbo que deposita 0.03 ml de suero problema.
- Goteros que depositen 0.03 ml.
- Antígeno *Brucella abortus* para la prueba en tarjeta.
- Suero como fuente de anticuerpos (15,32).

Procedimiento:

Esta prueba consistió en mezclar el antígeno brucelar con el suero problema, en cantidades de 0.03 ml en una placa de vidrio y se interpretó pasados 4 minutos, como lo refiere el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Brucelosis (15).

Lectura de la reacción:

(-) = No aglutinación

(+) = Cualquier grado de aglutinación (15,32).

2. Prueba rápida de aglutinación en placa o Prueba de Huddleson.**Material:**

- Placa de vidrio cuadrículada de 4 cm por lado.
- Caja incubadora de 48 cm de longitud por 33 de ancho por 12 de fondo.
- Pipetas serológicas de Bang, graduadas en 0.08, 0.04, 0.02, 0.01 y 0.005 ml.
- Removedor múltiple o aplicadores de madera.
- Gotero para el antígeno estandarizado para depositar 0.03 ml del antígeno sobre la dilución del suero.
- Reloj marcador que marque intervalos en minutos.

Procedimiento:

En la prueba de aglutinación en placa o de Huddleson el antígeno brucelar y el suero problema se mezclaron en diferentes diluciones en una placa de vidrio y se interpretaron al cabo de 8 minutos, después de agitar la mezcla previamente a los 4 minutos, de acuerdo a la técnica recomendada por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Brucelosis (15).

Lectura de la reacción:

1. Reacción Completa: Es aquella en la cual la mayor parte de la células en la mezcla del suero-antígeno han sido aglutinadas, lo que se puede determinar por comparación con otras diluciones. El tamaño de los grumos varía desde los extremadamente finos hasta los gruesos.

2. Reacción Incompleta: Es aquella que incluye todos los grados intermedios de reacción de aglutinación.

3. Reacción Negativa: Es una mezcla homogénea de suero-antígeno sin ninguna evidencia de aglutinación (15,32).

Interpretación de la prueba rápida en placa para detectar anticuerpos de *Brucella sp.*

Reacción a la dilución				Diagnóstico	
1:25	1:50	1:100	1:200	No Vacunado	Vacunado
-	-	-	-	Negativo	Negativo
I	-	-	-	Negativo	Negativo
+	-	-	-	Negativo	Negativo
+	I	-	-	Sospechoso	Negativo
+	+	-	-	Sospechoso	Negativo
+	+	I	-	Sospechoso	Sospechoso
+	+	+	-	Reactor	Sospechoso
+	+	+	I	Reactor	Sospechoso
+	+	+	+	Reactor	Reactor

(15.32)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la prueba rápida de aglutinación en placa o prueba de Huddleson hicieron evidente que los animales incluidos en el Grupo Testigo a lo largo del desarrollo experimental no mostraron algún grado de reacción a la prueba (Cuadro 1). En tanto que en los Grupos: Brucelar, Levamisol y Chiniofón-Caseína, 5 de las 7 cabras de cada grupo mostraron cierto grado de reacción a la prueba, como lo demuestra la Tabla No. 2, a saber:

Grupo Brucelar: De las 7 cabras inoculadas con la vacuna cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* con dosis reducida, únicamente 5 resultaron positivas a la prueba de Huddleson como se observa en el Cuadro número 2 y las Tablas 1 y 2.

La reacción positiva inicial fue detectada en el día 10 post-vacunación, cuando se encontró que una cabra alcanzó títulos de anticuerpos aglutinantes de 1:25 y otra de 1:50.

El día 15 post-vacunal, 2 cabras tuvieron títulos de aglutinación de 1:50, mientras que las 3 restantes aglutinaron en 1:100.

Para el día 20, las reacciones aglutinantes encontradas fueron las siguientes: 3 cabras con reacción de aglutinación en 1:50, y 2 con aglutinación en 1:100.

Grupo Levamisol: Este lote de cabras se comportò de la forma siguiente (Cuadro No. 3): La reacciòn de aglutinaciòn afectò ùnicamente a 5 de las 7 cabras del grupo. La respuesta inicial se presentò el dia 10 post-vacunal, donde solamente una cabra resultò favorecida en titulos de aglutinaciòn en 1:50.

Para el dia 15, una cabra mostrò reacciòn completa en 1:25, otra en 1:50 y 3 en 1:100.

Finalmente, para el dia 20, encontramos en una cabra, aglutinaciòn de 1:25; 2 de 1:50 y 2 con titulos de aglutinaciòn en 1:100.

Grupo Chinifòn-Cascina: No obstante, que reaccionaron 5 de las 7 cabras del grupo (Cuadro No.4 y Tablas 1 y 2). La reacciòn de aglutinaciòn se presentò en titulos de 1:25 para todas ellas el dia 15 post-vacunal.

Para el dia 20, sòlo 4 cabras continuaron la reacciòn con el mismo titulo de aglutinaciòn.

CONTINUA CUADRO 2. REACCION AGLUTINANTE A LA PRUEBA DE HUD-
DLESON PRESENTADA POR LOS SUEROS DE CABRAS VACUNADAS CON
LA CEPA REV-1 DE *Brucella melitensis* EN DOSIS REDUCIDA.

GRUPO BRUCELAR		DIAS POST-VACUNACION							
No. de Cabras	DIA 15				DIA 20				
	1:25	1:50	1:100	1:200	1:25	1:50	1:100	1:200	
8	+	+	+	-	+	+	+	-	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	+	+	-	-	+	+	-	-	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	+	+	+	-	+	+	-	-	
13	+	+	+	-	+	+	-	-	
14	+	+	-	-	+	+	+	-	

TABLA 1: REPRESENTACION DEL NUMERO DE CABRAS POSITIVAS A LA PRUEBA RAPIDA DE AGLUTINACION EN PLACA SEGUN EL DIA POST-VACUNACION Y EL NIVEL DE REACCION ALCANZADO EN LA PRUEBA

NIVEL DE REACCION A LA PRUEBA DE HUDDLESON																
	1:25				1:50				1:100				1:200			
DIA POSTERIOR A LA VACUNA	05	10	15	20	05	10	15	20	05	10	15	20	05	10	15	20
GRUPO TESTIGO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GRUPO BRUCELAR	0	1	0	1	0	1	2	2	0	0	3	2	0	0	0	0
GPO. LEVAMISOL	0	0	1	1	0	1	1	3	0	0	2	1	0	0	0	0
GPO. CHINIOFON CASBINA	0	0	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA 2. CABRAS CON ANTICUERPOS BRUCELARES DETECTABLES CON LA PRUEBA RAPIDA EN PLACA O PRUEBA DE HUDDLESON CON DIFERENTES TITULOS DE AGLUTINACION PARA CADA UNA DE ELLAS.

GRUPOS CAPRINOS EXPERIMENTALES.	REACCION A LA PRUEBA DE HUDDLESON		No. TOTAL DE CABRAS
	CABRAS POSITIVAS	CABRAS NEGATIVAS	
GRUPO TESTIGO	0	7	7
GRUPO BRUCELAR	5	2	7
GRUPO LEVAMISOL	5	2	7
GRUPO CH-CASEINA	5	2	7
			28

La tabla 3 recopila el nivel de aglutinación alcanzado en la prueba de aglutinación en placa o prueba de Huddleson por las muestras de los sueros obtenidos de los grupos; II: Brucelar, III: Levamisol, IV: Chiniofón-Caseína; de los días 10, 15 y 20 post-inoculación

TABLA 3. NIVEL DE AGLUTINACION ALCANZADO POR 32 SUEROS DE CABRAS SOMETIDOS A LA PRUEBA DE AGLUTINA CION EN PLACA.		
GRUPOS		
II	III	IV
1:25	1:25	1:25
1:50	1:25	1:25
1:50	1:50	1:25
1:50	1:50	1:25
1:50	1:50	1:25
1:50	1:50	1:25
1:50	1:100	1:25
1:100	1:100	1:25
1:100	1:100	1:25
1:100	1:100	
1:100	1:100	
1:100		

El análisis de varianza con un sólo criterio de clasificación por rangos, de Kruscal-Wallis, es el apoyo estadístico utilizado para analizar los resultados obtenidos. En él hubo de aceptarse al hipótesis nula, H_0 , que implica que las observaciones en las 3 muestras estudiadas constituyen una sola muestra de tamaño 32 de una sola población. En este caso, es de esperar que los rangos están bien distribuidos entre los 3 grupos (52).

DATOS DE LA TABLA 3 SUSTITUIDOS POR RANGOS		
GRUPOS		
II	III	IV
1.0	1.5	1.5
2.5	1.5	1.5
2.5	2.5	1.5
2.5	2.5	1.5
2.5	2.5	1.5
2.5	2.5	1.5
2.5	3.5	1.5
3.5	3.5	1.5
3.5	3.5	1.5
3.5	3.5	
3.5	3.5	
3.5		
n= 12	n= 11	n= 9
R2= 33.5	R3= 30.5	R4= 13.5

Los Rangos presentados en la tabla 3 se substituyen en la forma que a continuación se enuncia:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j}{n_j} - 3(n+1)$$

$$H = \frac{12}{32(32+1)} \times \frac{(33.5)}{12} + \frac{(30.5)}{11} + \frac{(13.5)}{9} - 99$$

$$H = \frac{12}{1056} \times \frac{1122.25}{12} + \frac{930.25}{11} + \frac{182.25}{9} - 99$$

$$H = 0.0113 (93.520 + 84.568 + 20.25) - 99$$

$$H = 0.0113 (198.338) - 99$$

$$H = 2.241 - 99$$

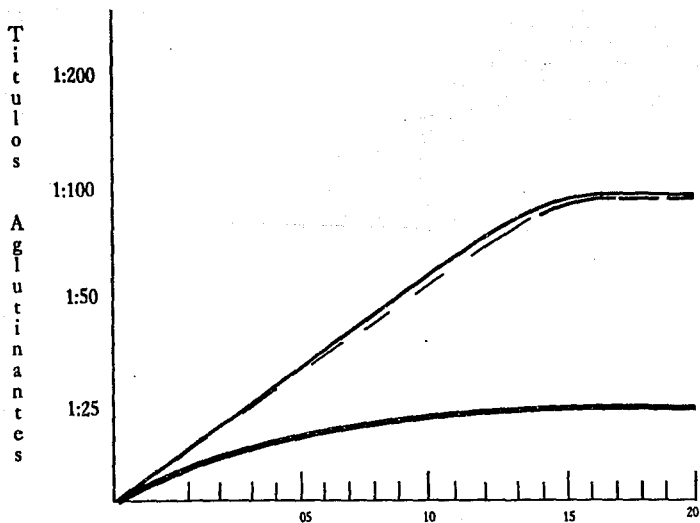
$$H = / - 96.75 / = 96.75$$

La posibilidad de obtener un valor de H tan grande o mayor que 96.75 debido únicamente al azar, cuando no existe diferencia entre los grupos es menor de 0.005. Se concluye entonces que existe una diferencia en el título de aglutinación promedio a la prueba de aglutinación en placa o prueba de Huddleson entre las 3 poblaciones o grupos caprinos experimentales.

Sin embargo, aunque existe diferencia en el grado de aglutinación entre cada grupo de cabras, no hay evidencia estimuladora superior en ninguno de los grupos inmunoestimulados farmacológicamente, comparado con el grupo al que se le aplicó tan sólo la vacuna brucelar, lo que se verifica en la gráfica No. 1.

GRAFICA No. 1: REPRESENTACION DE LOS TITULOS AGLUTINANTES MAS ELEVADOS OFRECIDOS POR LOS GRUPOS CAPRINOS: BRUCELAR, LEVAMISOL Y CHINIOFON-CASEINA AL SER SOMETIDAS SUS MUESTRAS SERICAS A LA PRUEBA DE AGLUTINACION EN PLACA.

— Grupo Brucelar.
 - - - Grupo Levamisol.
 — Grupo Chiniofon-Caseina.



Días Post-Vacunación.

DISCUSION

El anàlisis comparativo de los resultados obtenidos conllevan a inferir que el Grupo Testigo no presentò ningùn cambio en la reacciòn negativa a la prueba ràpida de aglutinaciòn en placa en todo el desarrollo experimental, lo que evidentemente demuestra la ausencia de anticuerpos brucelares en este grupo y un control adecuado de los grupos vacunados. En tanto que los Grupos: Brucelar, Levamisol y Chintofòn-Cascina mostraron alguna respuesta inmune humoral al antígeno vacunal brucelar en 5 de las 7 cabras que conformaron a cada grupo, con diferentes títulos de reacciòn para cada uno de ellos.

La respuesta ofrecida por el Grupo Levamisol comparativamente con el Grupo Brucelar no mostrò algùn beneficio inmunoestimulador pues la reacciòn al antígeno vacunal fue muy similar en ambos grupos, induciendo a pensar, que por lo menos en este experimento y bajo estas condiciones, el inmunoestimulante inespecífico Levamisol, a dosis de 7.5 mg/kg de peso vivo, y en una sola aplicaciòn, no es capaz de elevar la protecciòn humoral en cabras criollas vacunadas con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducida.

Esta incapacidad del Levamisol de reforzar la inmunidad humoral post-vacunal probablemente se encuentre estrechamente vinculada al hecho citado por diversos autores que señalan; que el fenómeno inmunopotenciador de este fármaco parece obrar en forma más pronunciada y consistente en animales con disminuciòn del sistema inmune y tiene poco o ningùn efecto sobre el sistema inmunitario de los animales normales (9,16,29,31,48), màs aùn, se añaade que

una sobredosis o la administración diaria y prolongada de Levamisol reduce la sensibilidad de los pacientes a los efectos inmunomodulatorios de la droga y puede incluso suprimirla (8,9,25,39).

Por otra parte, es bien conocida la actividad inmunitaria humoral estimuladora de las bacterias gramnegativas, entre ellas la *Brucella melitensis*, la cual posee su principio activo inmunestimulador en la fracción lipopolisacárido propia de la pared celular de este grupo bacteriano (7,38). Bajo esta premisa podemos presumir, que la vacuna cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* dosis reducida, por sus microorganismos avirulentos vivos pudo ser capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria superior a la normal derivada de la influencia de dos factores esenciales: 1) Los microorganismos avirulentos vivos vacunales, al inocularse en las cabras sometidas a tal tratamiento tienen una capacidad multiplicadora que evidentemente se traduce en una reacción inmunitaria superior; 2) La presencia de la fracción lipopolisacárido de la membrana externa de la pared bacteriana tiene una actividad inmunopotenciadora *per se* (7,38,48).

Por lo anteriormente expresado, juzgamos que la vacuna brucelar pudo haber ejercido una acción inmunestimulante humoral capaz de ocultar el efecto inmunopotenciador inducido por el Clorhidrato de Levamisol, arrojando un resultado sin diferencia aparente entre el Grupo Levamisol y el Grupo Brucelar.

El Chintofón-Cascina por el contrario evidentemente provocó una disminución en la respuesta inmunitaria a la vacuna brucelar, presumiblemente

producto de la capacidad propia del Chiniofón para inducir inmunosupresión, al ser usado en concentraciones superiores a las indicadas como inmunoestimulador, es decir, en concentraciones iguales o superiores a 0.05%(49).

Debemos tener presente que el Chiniofón está contenido en un 3% en la mezcla farmacológica Chiniofón-Caséina (6,17).

Una alternativa distinta para dar explicación al comportamiento inmunosupresor del Chiniofón-Caséina involucra al efecto eminentemente local que se le atribuye al Chiniofón (6,17). En base a este hecho, podemos esperar, que al administrar el inmunoestimulante inespecífico en un sitio corpóreo alejado del lugar de inoculación vacunal, éste cause un fenómeno de distracción inmunológica al provocar la quimiotaxia de un número considerable de fagocitos polimorfonucleares y mononucleares lo que evidentemente influirá en detrimento de la respuesta inmunitaria hacia el antígeno vacunal, el cual será ignorado parcial y temporalmente por el sistema inmunitario (17).

Sin embargo, lo expresado anteriormente no puede afirmarse sin un previo respaldo experimental lo que indudablemente da la pauta a investigar más sobre el respecto.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que se desprenden de un análisis comparativo donde se involucra a los objetivos planteados con los resultados obtenidos se señalan a continuación:

1. El Clorhidrato de Levamisol no presentó algún beneficio inmunoestimulador aparente al evaluarse la concentración de inmunoglobulinas mediante el uso de la prueba de aglutinación en placa en muestras séricas de cabras criollas hembras adultas tratadas con este fármaco y vacunadas simultáneamente con la cepa Rev-1 de *Brucella melitensis* en dosis reducida.

2. El inmunomodulador inespecífico Chinitofón-Caseína, provocó una marcada disminución en la respuesta inmunitaria del tipo humoral hacia el antígeno vacunal brucelar.

3. Al realizar una evaluación comparativa del efecto inmunomodulador inespecífico del Clorhidrato de Levamisol y el Chinitofón-Caseína se determinó que ninguno de los dos medicamentos evaluados, bajo las condiciones propias de este experimento, ofrecieron estimulación inmunitaria humoral significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. ADVANI, S.A.; GULWANI, B.; CHOGALE, S.G.; SHETYE, M.R.; and GANGAL, S.G.: Effect of Administration of BCG, Levamisol and Irradiated Leukemia Cells on Immune Status in Chronic Myelogenous Leukemia. *Oncology*, 42(5):275-281 (1985).
2. AGUILAR P., C.J.: El Levamisol como Inmunomodulador en la Vacunación de Gumboro. Tesis de Licenciatura, *Fac. (UNAM) de Est. Sup. Cuautitlán, (UNAM)*. México, 1985, pp. 21
3. ARBIZA P., S.I.: Producción de Caprinos. 1a. Edición, *Edit. GAGT, S.A.*, México, D.F., 1986, pp. 112-113.
4. BACH, J.F...: Inmunología. 1a. Ed., *Edit. Limusa*, México, D.F., 1984; pp. 851-871.
5. BARDANA, E.J. Jr.: Recent Developments in Immunomodulatory Therapy. *J-Allergy-Clin-Immunol.*, 75(4): 423-440 (1985).
6. BAYER DE MEXICO: Manual Práctico de Productos Veterinarios. 9a. Ed., *Edit. Bayer*, México, D.F., 1980, pp. 71-72.
7. BLOOD, D.C.; HENDERSON, J.A.: Medicina Veterinaria. 6a. Ed., *Edit. Interamericana*, México, D.F., 1986; pp. 92-93.

8. BOOTH, N.H.; Mc DONALD, L.E.: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Vol. II, *Edit. Acribia*, España, 1987; pp. 150-157.
9. BRUNNER, C.J.; MUSCOPLANT, C.C.: Immunomodulatory Effects of Levamisole. *J-Am-Vet-Assoc.* Vol. 176, No. 10(2): 1159-1162 (1980).
10. CAMACHO F., H.: Evaluación del Efecto Inmunoestimulante del Levamisol en Becerros Vacunados con cepa 19 de *Brucella abortus*. Tesis de Licenciatura, *Fac. de Est. Sup. Cuautitlán (UNAM)*, México, 1982; pp. 1-33.
11. CARDA A., P.; GOMEZ C., G.: *Patología General Veterinaria*. Vol. I *Nosología*. *Edit. Acribia*, España, 1990, pp. 68-72.
12. CARLSON, R.P.; DATKO, L.J.; O'NEILL-DAVIS, L.; LEWIS, A.J.: Immunomodulating Activity of Wy-41-770 (5H-dibenzo A, Dscyclohepten-5-ylidene) Acetic Acid. *J-Immunopharmacol.* 8(2): 205-221 (1986).
13. CHAVEZ G., M.: Comparación de Dos Métodos Serológicos para el Diagnóstico de Brucelosis Caprina. Tesis de Licenciatura, *Fac. de Est. Sup. Cuautitlán (UNAM)*, México 1985, pp. 1-17.
14. CHIRIGOS, M.A.: Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy. *Progress In Cancer Research and Therapy*. *Reven Press*. Vol. 7: (1978).

15. COMITE MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS DE BRUCELOSIS: Quinto Informe, Ginebra, 29 de Junio al 6 de Julio de 1970.

16. CYANAMID: Informe Científico: "Experiencias del Levamisol como Inmunoestimulante", (1981).

17. ELWERT, N.G.; SALI, G.: Recomendaciones de Aplicación de la Terapéutica Bioestimulante con Yatrèn-Casèina en Medicina Veterinaria. *Not. Mèd. Vet.*, 2: 262-268 (1974).

18. FUENTES H., V.O.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1a. Ed., *Edit. Interamericana*, Mèxico, D.F. 1988, pp. 194-195.

19. GILMAN, S.C.; CARLSON, R.P.; LEWIS, A.J.: Immunomodulatory Activity of Wy 18,251 (3-(p-Chlorophenyl) Thiazole 3,2-Asbenzimidazole-2-Acetic Acid). *J-Immunopharmacol*, 7(1): 79-98 (1985).

20. GOODDMAN G., A.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. Ed., *Edit. Médico Panamericana*, Mèxico, D.F., 1981, pp. 1009-1010.

21. GREM, J.L.; ALLEGRA, C.J.: Toxicity of Levamisole and 5-Fluorouracil in Human Colon Carcinoma Cells. *J-Natl-Cancer-Inst.*, 81(18): pp. 1413-7 (1989).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

22. GUBERGRITS, N.B.: Clínico-Immunological Chages in Patients with Chronic Pancreatitis and their Correction During the Treatments. *Ther-Arkn.*, 61(2): 18-21 (1989).
23. HUMPHREYS, D.J.: Toxicología Veterinaria. 3a. Ed., *Edit. Interamericana-Mc GRAW-HILL*, Madrid, España, 1990; pp. 128-135.
24. JANSSEN P., A.J.: The Levamisole. *Story Prog. Drug. Res.*, 29:347 (1976).
25. JENKINS, E.M.; NASH, S.; HILL, W.; MOSLEY, J.: Effect of Levamisole on the Clinical and Immunologic Responses to Oral Vaccine of *Treponema hyodysenteriae*. *Am. J. Vet. Res.*, 48(4): 657-69 (1987).
26. KATZUNG, B.C.: Farmacología Básica y Clínica. 4a. Ed., *Edit. El Manual Moderno*, México, D.F., 1991, pp. 87-92.
27. KUNDU, S.K.; HAZRA, S.K.; CHAUDHURI, S.K.; NANDY, A.: Immunomodulation with Corticosterodes and Levamisole in Leprosy as Gauged by *in-vivo* Lepronin and *in-vitro* CMI Resposes. *Indian-J-Lepr.*, 57(1): 37-57 (1985).
28. LEWIS, R.M.: Veterinary Clinical Immunology. Philadelphia, London, 1989; pp. 219-225.

29. MAZZONE, A.; BAIGURA, R.; ROSSINI, S.; RICEVUTI, G.: Immunomodulation of Neutrophil Chemotaxis in Rheumatoid Arthritis Using Levamisole and Methisoprinol. *Clin-Ther.*, 8(2): 232-7 (1986).
30. MICLIORE-SAMOUR, D; FLOCH, F.; JOLLES, P.: Biologically Active Casein Peptides Implicated in Immunomodulation. *J-Dairy-Res.*, 56(3): 314-324 (1989).
31. MORILLA, A.: *Inmunología Veterinaria*. 1a. Ed., Edit. Diana, México, D.F., 1989, pp. 314-324.
32. MORILLA G., A.: *Manual de Inmunología*. 1a. Ed., Edit. Diana, México D.F., 1986; pp. 193-227.
33. OLSEN, R.G.: *Inmunología e Inmunopatología de los Animales Domésticos*. 1a. Ed., Edit. El Manual Moderno, México, D.F., 1983; pp. 18,168.
34. PAULIK S.; SLANINA L.; DUBAJ J.; SKTNICKY J.; GEODEON V.: Phagocytosis in Calves and its Dynamics after Experimental Treatments. *Vet-Med [praha]*, 32(2): 93-104 (1987).
35. PURSWELL, F.J.; VAWE, D.L.; BROWN, J.; WILLIAMS, D.J.: Effect of levamisole on Immune Function and Reproductive Performance in First-litter Gilts. *Am. J. Vet. Res.*, 49(6): 856-859 (1988).
36. RENOUX, G.: Modulation of Immunity by Levamisole. *Pharmacol. Ther.*, 1: 397-423 (1978).

37. RENOUX. G.: The Ten Commandments for Immunotherapeutic Drugs at the Example of Sulfur-Containing Agents. *Comp-Immunol-Microbial-Infect-Dis.*, 9(2-3): 121-129 (1986).
38. ROSENSTEIN. E.: *Prontuario de Especialidades Veterinarias*. 12a. Ed., *Edit. P.L.M., S.A.*, México, D.F., 1990. pp. 333,15.
39. ROTH, J.A.; KAEBERLE, M.L.: Effect of Levamisole on Lymphocyte Blastogenesis and Neutrophil Function in Dexamethasone-treated Cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 45(9): 1781-1784 (1984).
40. SANCHEZ L., R.: *Inmunoestimulación Inespecífica en Animales Domésticos (Revisión Bibliográfica)*. Tesis de Licenciatura, *Fac. de Est. Sup. Cuautitlán (UNAM)*, México, 1988, pp. 67-74,80.
41. SCOTT, R.P.: Resolution of Multiple Cutaneous Mastocytomas in a Friesian Stirkfellowing Treatment with Levamisole. *Veterinary Record.*, 122: 18-19 (1988).
42. SIL'VESTROV, V.P.; KARAVLOV, A.V.; MARTSINOVSKII, V.I.; LIKOV, V.F.: Effect of Different Immunomodulators on the Subpopulations of Immunocompetent Cells: The Immunomodulating Therapy of Respiratory Diseases. *Ter-Arkh.*, 57(1): 70-75 (1985).

43. STITES, D. P.; FUDENBERG, H. H.: *Inmunología Clínica*, 5a. Ed., *Edit. El Manual Moderno*, México, D.F., 1985, pp. 321-334.
44. SUMANO L., H.: *Farmacología Clínica en Bovinos*. 1a. Ed., *Edit. SUMAT (UNAM)*, México, D.F., 1990, pp. 76-79.
45. SUMANO L.H.; OCAMPO C., L.: *Farmacología Veterinaria*. 1a. Ed., *Edit. McGRAW-HILL*, México, D.F., 1990, pp. 236-238.
46. SYMOGENS, J.: Immunotherapy with Levamisole. VI World Congress of The World. *Small Animal Veterinary Association*, Amsterdam 1977; pp. 21-24.
47. THEILEN, G.H.; MADEWELL, B.R.: *Veterinary Cancer Medicine*. Second Ed., Philadelphia, 1987, pp. 219-229.
- 48.- TIZART, I.R.: *Inmunología Veterinaria*. 3a. Ed., *Edit. Interamericana*, México, D.F., 1989, pp. 396-400.
49. TVEDTEN, H.W.: Effect of Povidone, Povidone-Iodine, and Iodine on Locomotion (*In-vitro*) of Neutrophils from People, Rats, Dogs and Rabbits. *Am. J. Vet. Res.*, 46(8): 1797-1800 (1985).
50. VESELY, F.; PELIKAN, A.; KODYDEK, J.: Immunomodulation Therapy of Breast Carcinoma with Levamisole. *Rozhl-Chtr.*, 68(4): 233-239 (1989).

51. WAISSON, A.D.; SANOSTER, N.C.; CHURCH, D.B.: Levamisole Pharmacokinetic and Bioavailability in Dogs. *Research in Veterinary Science.*, 45: 411-413 (1988).

52. WAYNE, W.D.: Bioestadística. 3a. Ed., Edit. Limusa, México, D.F., 1990. pp. 533-539.