

01664  
1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EMPLEO DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA  
EN EL MODELO TUMORAL MURINO  
MELANOMA B16**

FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRA EN CIENCIAS VETERINARIAS** (*patología anti-*  
**P R E S E N T A** *mal*)  
**IRMA EUGENIA CANDANOSA ARANDA**

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

- Dr. Sergio Estrada Parra
- Dr. Francisco Trigo Tavera
- MVZ Aurora Velázquez E.
- Biól Ma. Isabel Gracia Mora
- Dr. Jesús Reynaga Obregón

MÉXICO, D.F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



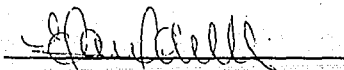
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **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.

El autor da consentimiento a la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México para que la tesis esté disponible para cualquier tipo de reproducción e intercambio bibliotecario.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Irma Eugenia Candanosa Aranda', written over a horizontal line.

IRMA EUGENIA CANDANOSA ARANDA

**A mi hija Karla Apolonia**

**A Juan de Dios Morales Adriano,  
Mi esposo**

## AGRADECIMIENTOS

A el Dr. Leopoldo Paasch M. y a la Dra. Nuria de Buen de A. ya que sin su ayuda no hubiera sido posible realizar estos estudios.

A mis asesores, Dr. Sergio Estrada P., Dr. Francisco Trigo T., Dra. Aurora Velázquez E., Bioló Isabel Gracia M. y Dr. Jesús Reynaga O. Por brindarme sus conocimientos, experiencia y su tiempo.

Al MVZ Gerardo Quiroz Rocha por esos días de bioterio en la FQ, la tipografía de este trabajo, las necropsias y tus migrañas.

A la MVZ Mabel Tinoco M. por ayudarme con paciencia y buen humor en el mantenimiento del bioterio y en las necropsia de los ratones.

A los MVZ Angel Retana, MVZ Daniel Atilano L. y MVZ Adriana Mata por enseñarme a preparar el FT en el Departamento de Microbiología e Inmunología de la FMVZ-UNAM.

Al MVZ Adolfo Kunio Yabuta O. por darme las facilidades necesarias para emplear al "Beto" (torete) en el CEPFER, así como a sus ayudantes de profesor y guardias clínicas por auxiliarme en el manejo del animal.

Al MVZ Roberto Cervantes O. por sus comentarios y facilitarme el adyuvante de Freund que salvo al experimento en su momento

A la MVZ Graciela Tapia P. por sus consejos en estadística.

Al técnico Sr. Luis Antonio Morales por su trabajo en procesamiento histopatológico y su buena disponibilidad cuando le pedía más cortes u otra tinción.

A la técnica Srta. Rosa María Lara por las tinciones en la citología de este trabajo.

Al Dr. Jan Bouda por revisar este trabajo y darme sus muy acertados consejos.

A mi jurado:

- Dr. Armando Mateos P.
- Dr. Fausto Quesada P.
- Dr. Germán Valero E.
- Dr. Fernando Constantino C.
- Dr. Sergio Estrada-Parra

por haberse tomado el tiempo de revisar cuidadosamente este trabajo y darme una visión más amplia con sus comentarios.

A todos ustedes muchas gracias

## SUMMARY

### Irma Eugenia Candanosa Aranda. THE USE OF TRANSFER FACTOR (TF) IN THE MELANOMA B16 MURINE TUMORAL MODEL.

Direction of: QBP PhD Sergio Estrada-Parra  
MVZ MSc PhD Francisco J. Trigo Tavera  
MVZ Aurora Velázquez Echegaray  
Biól Ma. Isabel Gracia Mora  
MC MSc Jesús Reynaga Obregón

The Transfer Factor (TF) is a leucocyte dializable extract that has been used in human as therapeutic against chronic and neoplastic diseases. In the most with positive results. The evaluation of the present study refers to the effect of bovine specific and inespecific TF on the development of melanoma B16 in singenic mice using 100 cases of C57BL/6J specimen. They were dividen in 5 groups: 1 control, 2 profilactic and 2 therapeutic. The melanoma B16 was implanted in every case. In the control group the TF was not applied. The second group (prophylactic) and fifth group (therapeutic) were injected with specific TF. The thirth group (prophylactic) and the fourth group (therapeutic) were exposed to inespecific TF. There was evaluated the weightgain and increase life span (ILS) of each group although a neoplastic cytology monitoring in 3 cases of each group, necropsy and histological reviews of every case. The results obtained in ILS and weightgain shows no significative differences ( $p>0.05$ ) between the 5 groups. Anywise it was considered that the patients life improve by decreasing the extensive ulcers in the tumors, as happened in the control group. The tumor cytology did not show in form and size changes in the different groups. Histopathological and necropsy lesions observed were principally circulatory originated. There is concluded that melanoma B16 bovine specific and inespecific TF did not show antineoplastic efficiency. Anyhow the patient life was improved with the decreasing presentation of extense ulcers in the neoplasm specially in the therapeutic application.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
I. INTRODUCCIÓN .....	2
III. OBJETIVOS .....	7
II. HIPÓTESIS .....	7
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	8
Características de los ratones .....	9
Trasplante de las células neoplásicas a los ratones .....	10
Elaboración de factor de transferencia inespecífico .....	11
Elaboración del antígeno (Melanoma-B16) .....	12
Elaboración de factor de transferencia específico .....	12
Estudio patológico .....	14
Análisis estadístico .....	14
V. RESULTADOS .....	15
VI. DISCUSIÓN .....	19
VII. LITERATURA CITADA .....	23
VIII. CUADROS .....	29
IX. ANEXOS ESTADÍSTICOS .....	52
X. FIGURAS .....	58

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
I. INTRODUCCIÓN .....	2
III. OBJETIVOS .....	7
II. HIPÓTESIS .....	7
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	8
Características de los ratones .....	9
Trasplante de las células neoplásicas a los ratones .....	10
Elaboración de factor de transferencia inespecífico .....	11
Elaboración del antígeno (Melanoma B16) .....	12
Elaboración de factor de transferencia específico .....	12
Estudio patológico .....	14
Análisis estadístico .....	14
V. RESULTADOS .....	15
VI. DISCUSIÓN .....	19
VII. LITERATURA CITADA .....	23
VIII. CUADROS .....	29
IX. ANEXOS ESTADÍSTICOS .....	52
X. FIGURAS .....	58



## RESUMEN

**IRMA EUGENIA CANDANOSA ARANDA. Empleo del Factor de Transferencia (FT) en el modelo tumoral murino melanoma B16.** (Bajo la dirección del Dr. Sergio Estrada Parra, Dr. Francisco Trigo Tavera, Dra. Aurora Velázquez Echeagaray, Biol. Isabel Gracia Mora y Dr. Jesús Reynaga Obregón).

El Factor de Transferencia (FT) es un extracto dializable de leucocitos que ha sido empleado en el hombre como agente terapéutico en enfermedades crónicas o neoplásicas, en la mayoría de los casos con resultados favorables. En el presente trabajo se evaluó el efecto de FT bovino específico e inespecífico en el desarrollo del melanoma B16 en ratones singénicos, para lo cual se emplearon 100 ratones de la cepa C57BL/6J. Estos se dividieron en 5 grupos: 1 control, 2 profilácticos y 2 terapéuticos. A todos los ratones se les trasplantó el melanoma B16. Al grupo control no se le aplicó FT; al grupo 2 profiláctico y al grupo 5 terapéutico se les aplicó FT específico y el grupo 3 profiláctico y 4 terapéutico FT inespecífico. Se evaluó la ganancia de peso y la supervivencia de cada grupo; así como un monitoreo citológico de la neoplasia en 3 ratones por grupo; necropsias y estudio histológico de todos los animales. En los resultados obtenidos de supervivencia y ganancia de peso no se observaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre los 5 grupos; sin embargo, se considera que mejoró la calidad de vida del paciente al no presentar úlceras extensas en los tumores, como sucedió en el grupo control. La citología del tumor no mostró cambios de forma y tamaño en los diferentes grupos. A la necropsia e histopatología, las lesiones encontradas, aparte del tumor, principalmente fueron de origen circulatorio en los 5 grupos. Se concluye que el FT específico e inespecífico bovino de melanoma B16 no mostró eficiencia antineoplásica. Sin embargo, mejoró la calidad de vida del paciente al no presentar úlceras extensas en las neoplasias, sobre todo en su aplicación terapéutica.

# EMPLEO DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B16.

MVZ EUGENIA CANDANOSA A.

## I. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años, el diagnóstico de neoplasias en los animales domésticos se ha incrementado, sobre todo en perros y gatos (29). Tomando en consideración que algunas neoplasias por su comportamiento biológico merman en un corto período la salud del animal, esta patología representa un gran reto para el clínico, ya que debe elegir la terapia adecuada que le ofrezca una mejor calidad de vida al animal.

En la actualidad, en medicina veterinaria se emplean numerosas terapias para controlar o eliminar el cáncer. Tradicionalmente la cirugía y la radioterapia son una buena opción para el control del cáncer local o regional. Sin embargo, las metástasis siguen siendo la causa más común de que estas dos terapias fallen, debido a que éstas pueden suceder rápidamente y no ser detectadas a tiempo; por otro lado, pueden presentar múltiples poblaciones celulares, lo cual representa heterogenicidad en su comportamiento biológico (26).

El empleo de la radioterapia tiene algunas limitantes que se deben tomar en consideración para evitar que el tratamiento no resulte, como son: baja radiosensibilidad del tumor, volumen excesivo (lo cual indica un incremento en el número de células clonogénicas), extensas zonas de células hipóxicas, dosis de

radiación insuficiente y planeación inexacta del tratamiento. Las fallas en el tratamiento se consideran cuando hay recurrencia del tumor o toxicidad excesiva en el tejido normal (26).

De acuerdo a observaciones realizadas en células neoplásicas se sabe que éstas son sensibles a cambios de temperatura, por lo que el empleo de la criocirugía e hipertermia inducen a la lisis neoplásica. Estas dos modalidades se emplean, la mayoría de las veces en combinación con radio y quimioterapia para obtener mejores resultados (26, 33).

La quimioterapia tiene gran importancia en el control del cáncer a nivel sistémico. La mayoría de los fármacos ejercen sus efectos en enzimas o sustratos enzimáticos que están involucrados con la síntesis de DNA. La mayor limitante del uso de esta terapia es la toxicidad que presenta en los tejidos normales del enfermo, lo que puede causar severos cambios celulares adicionales a la destrucción del tumor. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto el riesgo al que están sometidas las personas que manejan estos productos. En algunos estudios realizados en hospitales de oncología en los Estados Unidos, las enfermeras que administran los medicamentos pueden presentar daño hepático, anomalías en la orina, abortos y cambios aberrantes en cromosomas linfocíticos. Los efectos de exposición pueden afectar aproximadamente a una de cada mil personas si no se toman medidas de seguridad para su manejo (7, 19, 20, 26, 33, 42).

Recientemente se ha introducido la inmunoterapia con los llamados Modificadores de la Respuesta Biológica, con el fin de realizar una terapia

antineoplásica de tipo biológico. Esta consiste en modificar la relación que tienen las células neoplásicas con el huésped. Entre ellos se pueden mencionar a las interleucinas, interferón, citocinas, factores estimuladores de colonias, anticuerpos monoclonales, muramildipéptidos y factor de transferencia (FT). La mayoría de estos elementos tienen efectos colaterales menores en comparación con las otras terapias antineoplásicas (22, 26, 40).

El FT fue descrito por vez primera por Lawrence en 1954 (25). Este se obtiene a partir de un extracto dializable de leucocitos, que es capaz de transferir inmunidad celular de un individuo a otro. Su característica principal es que es de bajo peso molecular (menor de 10,000 Da), lo cual es sumamente relevante, ya que el producto no contiene sustancias de alto peso molecular que podrían causar efectos indeseables, tales como antígenos de histocompatibilidad, antígenos de grupos sanguíneos, proteínas séricas y virus. Bioquímicamente, en parte, es un polipéptido sensible a proteasas (10, 11, 15, 21).

Las propiedades inmunológicas del FT se pueden resumir en:

1. Estas propiedades se pueden presentar hacia un antígeno específico y concuerdan con la respuesta inmunológica del donador de FT. Además de que pueden suprimir la formación de líneas leucémicas.
2. Los linfocitos de receptores de FT pueden responder al antígeno por proliferación.
3. Los linfocitos de receptores pueden expresar actividad citotóxica.

4. Es capaz de cambiar una respuesta de hipersensibilidad cutánea de negativa a positiva.
5. Los linfocitos de receptores de FT responden al antígeno *in vitro* con producción de linfocinas (21, 24, 25).

Actualmente se han propuesto estructuras químicas para describir el FT, la más sólida establece que se trata de nucleopéptidos. Esto concuerda con los pesos moleculares que son mayores a 3,500 Da y menores de 6,000 Da (23).

En estudios realizados por Rozzo y Kirkpatrick informan que a la purificación de dos FT específicos, aparentemente homogéneos, la masa entera del producto purificado puede ser atribuida a la composición de aminoácidos; por otro lado, en el análisis espectrofotométrico no hay evidencia de ácidos nucleicos en el producto final, el peso molecular obtenido en su estudio fue de 5,000 a 5,500 Da (23).

El FT, se ha empleado con éxito en enfermedades crónicas en el hombre, como la candidiasis mucocutánea crónica, herpes zóster, herpes simplex, lepra lepromatosa, varicela zóster, leishmaniasis, alopecia total (posiblemente causada por un virus), tuberculosis, coccidioidomicosis y síndrome de Wiskott-Aldrich. También ayuda a la recuperación de la función respiratoria en fumadores. En neoplasias como melanoma, osteosarcoma, carcinoma prostático metastatizado, carcinoma de mama (metástasis distantes seguidas de resección del tumor primario) se han obtenido resultados variables, en su mayoría favorables como son

disminución del volumen tumoral, regresión total y estabilización de las metástasis (6, 13, 15, 18, 21, 32, 35). También se ha observado su eficiencia como estimulador de la hematopoyesis en pacientes con leucemias agudas tratados con quimioterapia, a los cuales les fue aplicado FT una vez terminado su tratamiento. En el grupo tratado con FT fue notable la disminución de infecciones severas, hemorragias y no aceleró el crecimiento de las células leucémicas (14).

En la medicina veterinaria, el FT se ha empleado sobre todo como inmunoestimulador en algunas enfermedades como síndrome diarreico neonatal en becerro, colibacilosis en lechones, rinitis atrófica en cerdos, Newcastle en aves, gastroenteritis transmisible y fiebre porcina clásica en cerdos y criptosporidiosis en bovinos, obteniéndose en todos estos resultados favorables (1, 4, 9, 12, 28, 36, 38, 41).

Sin embargo, el empleo de FT como terapéutico en neoplasias de animales domésticos es limitado, por lo que se pensó en la necesidad de realizar un diseño experimental que permitiera evaluar sus propiedades inmunológicas en ratones con una neoplasia trasplantable para posteriormente utilizarlo en otras especies domésticas.

## II. OBJETIVOS

1. Observar los efectos profilácticos y terapéuticos del FT específico e inespecífico sobre el melanoma B16 murino, evaluando la supervivencia y sobrepeso de los ratones.
2. Realizar un monitoreo de los tumores por medio del estudio citológico para evaluar el efecto de FT específico e inespecífico en el comportamiento celular.
3. Realizar necropsias para observar los hallazgos macro y microscópicos con el fin de evaluar los efectos del FT específico e inespecífico en el melanoma B16.

## III. HIPOTESIS

El factor de transferencia (FT) al incrementar la respuesta inmune, especialmente la mediada por células y regular la respuesta inmune humoral, podría tener un efecto antineoplásico sobre el melanoma B16 en ratones.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo experimental se realizó en los departamentos de Virología e Inmunología y Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ), en el Departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la Facultad de Química (FQ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y en el Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Se emplearon ratones singénicos con melanoma B16 para formar 5 grupos de 20 ratones cada uno agrupados de la siguiente manera:

Grupo 1: TESTIGO. 20 ratones sin tratamiento inoculados con la línea tumoral melanoma B16.

Grupo 2: PROFILÁCTICO. 20 ratones a los cuales se les aplicó FT específico 8 días antes de la inoculación de las células neoplasias.

Grupo 3: PROFILÁCTICO. 20 ratones a los cuales se les aplicó FT inespecífico 8 días antes de la inoculación de las células neoplasias.

Grupo 4: TERAPEÚTICO. 20 ratones a los cuales se les aplicó FT inespecífico los días 8, 15, 30 y 45 posinoculación de las células neoplasias.

Grupo 5: TERAPEÚTICO. 20 ratones a los cuales se les aplicó FT específico el día del desafío con las células neoplasias.

\* Todas las aplicaciones de FT se realizaron subcutáneamente y la dosis fue de 1 ml.



### Características de los ratones.

Se utilizaron ratones de la cepa singénica C57BL/6J

La cepa singénica C57BL/6J fue obtenida como resultado de la cruce de individuos emparentados entre sí (hermanos x hermanas o padres x hijos) al menos por 20 generaciones, originada en 1921 por la cruce de la hembra 57 y el macho 52 del stock de Miss Abbie Lathrop. Esta cepa presenta un promedio de vida de 827 días para los machos y 818 en las hembras. Se caracterizan por tener una incidencia de 70% de todo tipo de neoplasias en ambos sexos.

Esta cepa de ratones fue obtenida de los laboratorios Jackson en Bar Harbor, Maine, EUA (16, 27), mantenidas en la Unidad de Posgrado de la FQ, UNAM donde se realizó la reproducción de los animales hasta que se obtuvieron 100. Una vez obtenido el número total de ratones, fueron divididos en grupos y separados por sexos, formando cada grupo con ratones de un mismo sexo y con un peso promedio 20 a 30 g. Colocando a 10 ratones por jaula con microaisladores, con alimento PMI 5001 Purina, y agua filtrada por osmosis inversa y acidificada a un pH 2.5 (HCl) *ad libitum* y ciclos de luz/obscuridad de 12/12 hrs.

Los ratones fueron mantenidos durante todo el experimento en el bioterio de la unidad de posgrado de la FQ, UNAM.

### Trasplante de las células neoplásicas a los ratones.

La línea celular fue obtenida de The American Type Culture Collection, Maryland, USA.

El trasplante neoplásico fue realizado de acuerdo a lo descrito en los protocolos del National Cancer Institute (16).

1. La transferencia de las células neoplásicas para propagar la línea se hizo entre los días 10 y 14 después del implante de un ratón C57BL/6J a otros ratones de las mismas características.
2. A un ratón se le extrajo un tumor cuidadosamente, se lavó con PBS, y se pesó, un gramo de tumor. Este fue colocado en una caja de Petri con 10 ml de PBS frío, disgregando la neoplasia con agujas cutter.
3. Se inoculó 0.5 ml de esta suspensión homogénea por vía subcutánea en la región dorsal del ratón.
4. La viabilidad celular se comprobó realizando una dilución de suspensión neoplásica y colorante azul tripano en una proporción de 1:1, las células se cuentan en cámara de Neubauer en cuadrícula para glóbulos blancos para corroborar que el inóculo fué de  $2.0 \times 10^5$  células aproximadamente.
5. La evaluación del crecimiento neoplásico fué con base en el registro de ganancia de peso de los animales después del desafío tumoral; los ratones fueron pesados cada tres días hasta el día de su muerte (16, 17, 27).

### Elaboración de Factor de Transferencia inespecífico.

1. Este procedimiento se realizó en un torete clínicamente sano de un año de edad el cual fue facilitado por el Centro de Enseñanza Práctica, Investigación y Extensión en Rumiantes (CEPIER), del Departamento de Producción Animal: Rumiantes de la FMVZ de la UNAM Topilejo, D.F.
2. A este animal se le realizó una biometría hemática previa al sangrado para establecer sus parámetros sanguíneos, para lo cual se tomaron 3 ml de sangre con EDTA y se procesó con la técnica de rutina (5).
3. Todo el proceso fue realizado con material estéril.
4. Al torete se le extrajeron dos litros de sangre en dos recipientes estériles de 1 l de capacidad con anticoagulante sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).
5. La sangre se centrifugó en frío a  $-4^{\circ}\text{C}$  a 1,000 rpm durante 1 hr, fue decantada separando los eritrocitos. El plasma se centrifugó nuevamente a 8,000 rpm, recolectándose el paquete celular blanco en un matraz. Esta operación se repitió durante varias veces hasta recuperar todo el paquete blanco.
6. Se procedió a congelar el recipiente en un congelador Revco a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se descongeló introduciéndose en agua a  $37^{\circ}\text{C}$  libre de pirógenos; esta operación se realizó por 10 veces consecutivas.
7. El contenido del matraz se vació en una bolsa lavada de diálisis sumergida en agua esteril libre de pirógenos, con lo que se obtuvieron 4 unidades de FT, el

producto final de cada litro de sangre equivale a 2 unidades de FT. Posteriormente se repartieron en frascos para ser congelados. Los frascos fueron mantenidos en congelación a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta su empleo.

#### Elaboración del antígeno (Melanoma B16).

1. Se tomó un fragmento de tumor del cual se obtuvieron los determinantes antigénicos (Ag). El tumor fue diluido con agua destilada estéril libre de pirógenos a la cual se le agregaron 2 mg de estreptomina y 500 UI de penicilina por ml. La proporción de tumor:agua destilada fue de 1:1 y fue macerado totalmente en un mortero.
2. Se hicieron alícuotas de 0.5 y 1 ml, las cuales se congelaron a  $-40^{\circ}\text{C}$  en un congelador Revco hasta el momento de su uso.
3. Se realizaron pruebas de esterilidad con el material obtenido sembrándolo en agar biotriptosa y agar tioglicolato, incubándolo a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 7 días para determinar posible crecimiento bacteriano (2, 32).

#### Elaboración de Factor de Transferencia específico

1. Se empleó el mismo torote clínicamente sano donde se obtuvo el FT inespecífico. El procedimiento de obtención de FT específico se realizó después de transcurridos 15 días del sangrado anterior.

2. Se realizó una biometría hemática de la misma forma que en la elaboración del FT inespecífico (5).

3. Se inoculó subcutáneamente al torete con 2 ml de Ag y 2 ml de adyuvante de Freund completo (31). Los 4 ml de inóculo se aplicaron en 10 zonas diferentes del lomo del torete (0.4 ml por cada zona).

4. Tres semanas después se preparó una emulsión con 2 ml de antígeno y 2 ml de adyuvante incompleto de Freund (31) y se aplicó de la misma forma que en el paso anterior.

5. Dos semanas después se inoculó subcutáneamente en el lomo del torete 0.2 ml de antígeno sin adyuvante incompleto de Freund. A partir de aquí cada tercer día se inoculó al torete con antígeno sin adyuvante de Freund con las siguiente dosis:

a) 0.3 ml

b) 0.4 ml

c) 0.5 ml

d) 1.0 ml

6. Transcurridas dos semanas después de la última inoculación se procedió a sangrar al torete, obteniendo dos litros de sangre en recipientes estériles con anticoagulante EDTA.

7. La obtención de FT específico se hizo de la misma forma a la ya descrita para el FT inespecífico.

8. Finalmente se repitió una biometría hemática

## Estudio Patológico

De acuerdo a las características del Melanoma B16 murino, el promedio de vida esperado de un animal sin tratamiento alguno es de 21 días. Por lo anterior se realizó un monitoreo citológico de evolución tumoral en algunos de los ratones. Esto se hizo con punción de aguja delgada (PAD) (Aguja No. 21 y jeringa de 10 ml) los días 7, 14 y 21 posinoculación tumoral (43). Se realizaron frotis, se fijaron en alcohol 96%, se tiñeron con Papanicolau y se observaron al microscopio.

A los ratones que se fueron muriendo se les realizó la necropsia, los órganos fueron fijados en formalina al 10% amortiguada a pH neutro durante 12 horas para ser procesados por el método de inclusión en parafina, realizando cortes de 6  $\mu\text{m}$  y ser teñidos con hematoxilina-eosina.

## Análisis Estadístico

Una vez obtenida la información de supervivencia (días) y ganancia de peso (gramos) de los ratones trasplantados con melanoma B16 con FT específico e inespecífico y sin FT, se procedía de la siguiente manera:

- Se analizó la supervivencia a través del procedimiento de Kaplan-Meier (39).
- La ganancia de peso fue sometida a pruebas de sesgo y curtosis con lo cual se autorizó la realización del análisis de varianza (ANOVA) (8. 39).

## V. RESULTADOS

La sobrevida posinoculación de los ratones de los 5 grupos es descrita en los Cuadros 1 y 2 en donde se puede observar que en todos los grupos hubo variaciones entre los integrantes de cada uno. En el grupo 1 control, la mínima fue de 4 días y la máxima de 24 días con un promedio de 14.7 días. En el grupo 2 la mínima fue de 8 días y la máxima de 25 días con un promedio de 16.2 días. En el grupo 3 la mínima fue de 8 días y la máxima de 29 días con un promedio de 15.6 días. En el grupo 4 la mínima fue de 5 días y la máxima fue de 47 días con un promedio de 13.9 días. En el grupo 5 la mínima fue de 8 días y la máxima de 38 días con un promedio de 15.8 días.

Cabe señalar que para el estudio estadístico, se eliminaron en el grupo 4 el ratón 71 y en el grupo 5 el ratón 89 ya que estos fueron los que mayor sobrevida presentaron y podían desviar los resultados del estudio estadístico.

Se realizaron los cuadros de sobrevida de Kaplan-Meyer y Log-Rank de los 5 grupos escogiendo al azar los días 8, 15, 22 y 29 posteriores al inicio del experimento, esto es igual al día 0 (inóculo del tumor en los ratones), 8, 15, 22 y 29 posteriores al implante tumoral; para determinar la diferencia entre los grupos de acuerdo al número de animales muertos en esos días y no se observó diferencia significativa en ninguno de los grupos con ( $P > 0.05$ ) en las 2 pruebas empleadas como se refiere en el Anexo 1.

Con respecto a la variación de peso, éste fue registrado cada 2 días desde el inicio del experimento hasta su muerte como se puede ver en los Cuadros 3 a 7. Se realizó el análisis de varianza tomando los días 0, 7, 14, 21 y 28 en donde tampoco se encontraron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) en ningún grupo (Anexo 2).

Se realizaron BH antes de la inoculación del antígeno Melanoma B16 en el bovino resultando con valores normales en las líneas roja y blanca, por lo que se procedió a aplicar el antígeno en los días y dosis establecidas previamente. A los 36 días de la primera aplicación se observó un ligero incremento de las células en banda de la cuenta diferencial con una descripción de células inmaduras; el día 44 los valores se encontraban dentro de los rangos tanto en línea roja como en blanca. Estos datos se refieren en el Cuadro 8.

El monitoreo citológico se realizó los días 7, 14 y 21 posinoculación tumoral en 3 ratones por grupo ya que una vez que se empleó la PAD los tumores sangraban profusamente, lo cual incitaba al canibalismo. Los hallazgos citológicos fueron de células redondas, fusiformes, ovoides o pleomórficas con citoplasma de moderado a abundante, sin gránulos o en ocasiones escasos, con núcleo redondo u oval con cromatina granular, y con escasas figuras mitóticas atípicas. Así como neutrófilos, glóbulos rojos y células muertas en cantidad moderada a abundante. (Figuras 1, 2, 3, 4 y 5).

Esta descripción se repitió en los diferentes grupos incluyendo el control, no encontrándose deformaciones celulares características de tratamientos con



quimioterapéuticos. Asimismo, tuvo correlación con lo descrito en los hallazgos histológicos de los tumores una vez realizada la necropsia.

A la necropsia, la mayoría de los órganos se encontraban sin cambios patológicos aparentes con excepción de la masa tumoral. En el grupo 1 y 2 los tumores medían entre 2 y 6 cm de los cuales 8, en cada grupo, con úlceras extensas; en el grupo 3 estos medían entre 2 y 4 cm y 16 de ellos con úlceras extensas; el grupo 4 también presentó tumores de 1 a 4 cm de diámetro de los cuales sólo 9 tenían úlceras de moderadas a extensas; y en el grupo 5 estos medían de 1 a 6 cm de diámetro y en 7 de estos se observaron úlceras moderadas.

Los melanomas B16 al corte fueron compartimentalizados de superficie lisa homogénea, de consistencia firme a friable, de color gris blanquecino, con áreas de hemorragia y necrosis.

En la revisión sistemática los hallazgos más relevantes fueron congestiones, hemorragias, edema y autólisis en diferentes grados en algunos órganos y esplenomegalia, estos se refieren en los Cuadros 9 a 13. No obstante que los ratones se mantuvieron en jaulas amplias, hubo varios casos de canibalismo parcial o total, principalmente favorecida por la ulceración tumoral y por las PAD que producían hemorragia profusa. Los casos que se encontraron en estas condiciones fueron los ratones con número 18, 39, 52, 64, 76, 78, 79 y 80, donde se realizó el estudio histopatológico de los órganos rescatados.

Los hallazgos microscópicos son desglosados en los Cuadros 14 a 23. La descripción histológica común para los tumores en estudio fue el de masa recubierta parcialmente por piel con úlceras de diferentes extensiones, no presentaban cápsula de tejido conectivo aunque se encontraban bien delimitada y compartimentalizada con finas capas de tejido conectivo fibroso. Las células presentaban diferentes formas (redonda, oval, fusiforme y pleomórfica), con núcleo comúnmente redondo a oval con cromatina granular y nucleolo prominente, la mayoría de las veces con figuras mitóticas atípicas de escasas a abundantes; y el citoplasma de escaso a moderado, sin gránulos de pigmento, (Figuras 6, 7, 8, 9).

En algunas áreas se apreciaba necrosis, edema, hemorragia y células inflamatorias en diferentes grados. Así como, en ocasiones se infiltraba el músculo y el tejido adiposo adyacentes.

Las lesiones en los otros aparatos y sistemas ocurrieron en casos aislados, sin embargo, en bazo la hiperplasia linfóide en diferentes grados fue constante en algunos animales de los diferentes grupos. Por otro lado, se presentaron 3 metástasis pulmonares: una en el grupo 1 (ratón 6), una en el grupo 2 (ratón 31) y otra en el grupo 4 (ratón 65) observándose las mismas células antes descritas (figuras 10 y 11).

## VI. DISCUSIÓN.

El empleo del FT ha sido considerado una inmunoterapia alternativa para el tratamiento del cáncer o enfermedades crónicas obteniéndose resultados variables (15, 23).

En el presente trabajo al evaluar el melanoma B16 murino que se considera un tumor de comportamiento muy agresivo por su rápido crecimiento y en ocasiones metástasis que ocasionan la muerte del ratón en poco tiempo, el FT como terapéutico y propedéutico no mostró la efectividad esperada, ya que no se observaron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) tanto en la ganancia de peso como en la sobrevida en los diferentes grupos.

Sin embargo, se pueden hacer algunas observaciones que se consideran relevantes en los ratones. La sobrevida mínima en el grupo control fue 4 días mientras que en los animales tratados fue de 8 días a excepción del grupo 4, que fue de 5 días, por lo que la sobrevida mínima se duplicó en 3 de los grupos tratados.

Asimismo, la sobrevida máxima alcanzada en el grupo 1 control fue de 20 días mientras que en el grupo 4 y 5 hubo un ratón en cada uno en donde la sobrevida fue excepcionalmente larga, 47 y 38 días respectivamente. Considerando que se emplearon ratones singénicos los cuales tienen un coeficiente de endogamia de 98.6% por lo que son homocigóticos e isogénicos, estos debieron haber tenido un comportamiento muy similar, por lo que

posiblemente pudo presentarse la depresión endogámica, que es una característica indeseable de los animales singénicos. Es decir hay reducción del valor fenotípico medio, mostrado por caracteres asociados a la capacidad reproductiva o eficiencia fisiológica (3, 37).

En cuanto a la ganancia de peso debido al crecimiento tumoral, este no tuvo diferencias significativas entre los grupos. A pesar de esto la apariencia macroscópica de los animales era diferente en algunos grupos, siendo más notorio en los grupos 3, 4 y 5 en donde no todos los ratones presentaban úlceras, por lo que se podría decir que aunque no hubo involución del tumor sí mejoró su calidad de vida. De acuerdo a lo descrito por diferentes autores, el FT en el humano ha mostrado efectividad anticancerígena en tumores malignos como: Carcinoma renal (15), carcinoma hepatocelular (34), osteosarcoma (15), carcinoma de próstata (6) y otros, éste actúa, modulando la inmunidad mediada por células (30) y la producción de linfocinas (21, 24 y 25), incluso han apoyado su especificidad antigénica. Estos mecanismos también debieron estar presentes sobre todo en los ratones donde los tumores no ulceraron, ya que disminuyó la respuesta inflamatoria y la necrosis.

En estudios realizados en melanoma humano con terapia de FT han tenido resultados altamente variables, ya que se requiere que el FT sea específico para obtener mejoría en los pacientes y obtener el donador es una tarea difícil (15). El uso de FT obtenido en cabra, aplicado en el carcinoma hepatocelular humano

(CHH) comprobó la eficiencia del FT específico-CHH, aumentando con esto la expresión de las interleucinas (34).

Sin embargo con el melanoma murino B16 no hubo diferencia significativa entre el FT específico e inespecífico.

El monitoreo citológico no mostró diferencias celulares entre los grupos control, terapéutico y profiláctico ya que sus características fueron similares, aún en la cantidad de mitosis; estas tuvieron un comportamiento similar en todos los grupos. Hasta la fecha no existe en la literatura un informe del comportamiento celular de un tumor durante la inmunoterapia con FT que apoye o rechace lo anterior. Las lesiones macro y microscópicas en los diferentes aparatos y sistemas, fueron escasas y no se considera que estén asociadas con el comportamiento tumoral, tomando como referencia el grupo control. Las tres metástasis pulmonares que se encontraron, una en el grupo control, no fueron en número suficiente para realizar un estudio estadístico.

Los cambios ligeros que hubo en las BH que se le realizaron al tórax donde se obtuvieron los FT, sobre todo en el día 36 posinoculación del antígeno de melanoma B16, la presencia de linfocitos inmaduros se debieron a una respuesta inflamatoria producida por el antígeno mismo ya que estas células se activan, salen de la circulación al sitio de lesión y es necesario que la médula ósea produzca células nuevas que en ocasiones no completan su ciclo de maduración (5).

Se concluye en el presente estudio que el FT específico e inespecífico bovino en el melanoma B16 murino no mostró eficiencia antitumoral. Sin embargo, mejora la calidad de vida del paciente, sobre todo en su aplicación terapéutica, no observándose diferencias entre el empleo de FT específico e inespecífico bovino en el comportamiento del melanoma B16 murino.

Se sugiere que para estudios posteriores se implementen pruebas inmunológicas como Factor de Inhibición de la Migración de Macrófagos, Actividad de Interleucinas u otras para evaluar la actividad de FT en el receptor. Por otro lado, emplear ratones con un menor rango de variación de peso para que las pruebas estadísticas reflejen mejor las diferencias.

Este trabajo es el primero en su tipo realizado en México para establecer un modelo propedéutico de inmunoterapia de neoplasias en medicina veterinaria.

## VII. LITERATURA CITADA.

1. Arellano, J.A.: Efecto de la utilización de factor de transferencia como inmunopotenciador para el control y prevención de la rinitis atrófica. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
2. Baer, G.: Historia Natural de la Rabia: 1ª Ed. La Prensa Médica Mexicana, S. A. México, D.F., 1982.
3. Carreño, R.J.J.: Verificación genética de la cepa singénica C57BL/10 y la línea congénica resistente B10.BR H-2<sup>K</sup> de laboratorio por métodos inmunogenéticos. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1991
4. Chávez, L.E.: Efecto de la utilización del factor de transferencia como inductor de la inmunidad celular en la prevención del cólera porcino. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1988.
5. Coles, E.H.: Diagnóstico y Patología en Veterinaria. 4ª Edición. Interamericana. México, 1989.
6. Corrado, F.; Pizza, G., de Vinci, C. y Corrado, G.: Inmunoterapia con factor de transferencia en el carcinoma de próstata metastalizado resistente a las hormonas. Arch. Esp. de Urología. 42: 191-196 (1989).

7. Couto, C.G.: Management of complications of cancer chemotherapy. Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract. **20**: 1037-1053 (1990).
8. Daniel, V.: Bioestadística. Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud. 3ª ed. Editorial Limusa S.A. de C. V. México, D. F., 1991.
9. De Gorgolas, H.M.M., Verdejo, M.C. and Fernández, G.M.L.: Therapeutic approaches to cryptosporidiosis. A review of the literature. Rev. Clin. Esp. **193**: 322-328. 1993.
10. Estrada Parra, S.: Naturaleza y aplicaciones del factor de transferencia. Memorias: Congreso Nacional de Parasitología. Puebla, México, 1986. 160 pp.
11. Estrada Parra, S., Velasco, O., Reborá, F., Díaz, M.L. y Padierna, J.: Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico. Salud Pub. de México. **25**: 589-600 (1983).
12. Fayor, R., Klesius, P.H. and Andreus, C.: Efficacy of bovine factor transfer to protect neonatal against experimentally induced clinical cryptosporidiosis. J. Parasit. **73**: 1061-1062 (1987).
13. Fazio, M., Calabrese, F., Giacomasso, S., Negri, L. and Mastromatteo, V.: Transfer *in vitro* of tuberculin hypersensitivity by sensitised lymphocytes. Panminerva Med. **35**: 96-100. (1993).
14. Fernández, O., Díaz, N., Morales, E., Toledo, J., Hernández, E., Rojas, S., Madriz, X. y Lopez-Saura, P.: Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias. Br. J. Haematol. **84**: 423-427. (1993).



15. Fudenberg, H.H. and Fudenberg, H: Transfer factor: Past, Present and Future. Ann. Rev. Toxicol. **29**: 475-516 (1989).
16. Geran, Greenberg, Mac Donald and Abbott: Protocols for *in vivo* screening systems. National Cancer Institute, 1978.
17. Gracia, M.I. Tumores murinos como modelo animal para el estudio del cáncer. Memorias: Enfermedades infecciosas de los animales de laboratorio y su problemática en la investigación. México, D. F., 1991. 65-69 pp. Div. Educ. Cont. FMVZ-UNAM, México, D.F., 1991.
18. Graybill, J.R.: Treatment of coccidiomycosis. Curr. Top. Med. Mycol. **5**: 151-179. (1993).
19. Hammer, A.S. and Cento, C.G.: Adjuvant chemotherapy for sarcomas and carcinomas. Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Prac. **20**: 1015-1035 (1990).
20. Helfand, S.C.: Principles and applications of chemotherapy Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Prac. **20**: 981-1013 (1990).
21. Kirkpatrick, C.H.: Transfer factor. J. Allergy and Clin. Immunol. **81**: 803-813 (1988).
22. Kirkpatrick, C.H.: Biological response modifiers. Interferons, interleukins and transfer factor. Ann. Allergy **62**: 170-176 (1989).
23. Kirkpatrick, C.H.: Structural nature and functions of transfer factors. Ann. N. Y. Acad. Sci. **685**: 362-368. (1993).
24. Komatsy, F.: Effects of dialysable leukocyte extracts (DLE) and Enosine on stimulated lymphocytes. Bull. Tokyo Med. and Dental Univ. **36**: 35-40 (1989).

25. Lawrence, S.: Transfer factor and cellular immunity. In: Immunobiology. Edited by Good, R.A. and Fisher, D.W. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, 1974.
26. McEwen, E.G. Biologic Response Modifiers: The future of cancer therapy. Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Prac. 20: 1055-1073 (1990).
27. Mayet, Cruz, M.L.: Cernimiento antineoplásico de nuevos complejos de coordinación empleando el modelo tumoral murino melanoma B16. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Veracruzana. Orizaba, Ver., 1991.
28. Mateos, A.: El factor de transferencia como biológico en la inmunoterapia en becerros clínicamente enfermos. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F. 1990.
29. Moulton, J.E.: Tumors in Domestic Animals. Third ed. University of California Press. Berkeley, 1990.
30. Mrazova, A. and Mraz, J.: Transfer factor and its signification for practice. Sb-Ved-Pr- Lek-Fak-Karlovy-Univerzity-Hradci-Kralove 36: 117-37. (1993).
31. Nervig, R., Gough, P., Kaeberly, M. and Whetstone, C.: Advances in Carriers and Adjuvants of Veterinary Biologics. 1ª ed. Iowa State University Press. Ames, Iowa, 1986.

32. Padierna, L., Godínez, S., Díaz, J., García, E., Argáez, M.A., Velasco, O., Padierna, J. y Estrada-Parra, S.: Factor de transferencia en pacientes con herpes zóster. Infectología. **5**: 293-299 (1985).
33. Page, R.L. and Tharall, D.E.: Clinical Indications and applications of radiotherapy and hyperthermia in veterinary oncology. Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Prac. **20**: 1075-1091 (1990).
34. Pen, G.Y.: Effect of hepatocellular carcinoma-specific transfer factor (HCC-S-TF) on IL-2 activity and IL-2R expression. Chung-Hau-Chung-Liu-Tsa-Chih. **15**: 435-437. (1993).
35. Rajikin, M.H. and Oregon, K.M. Transfer factor in smokers and non-smokers after smoking two cigarettes. Med. J. Malaysia. **44**: 23-29 (1989).
36. Ramírez, G.R.: Evaluación del factor de transferencia en la vacunación contra la enfermedad de Newcastle en pollos de engorda. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F. 1987.
37. Ramírez, S.S.: Aplicación de un método reproductivo y un sistema genético para ratones endogámicos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F. 1992.
38. Rojas, S. D.: Uso de suero hiperinmune y del factor de transferencia para la prevención y tratamiento de la colibacilosis neonatal en lechones. Tesis de

- licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 1987.
39. Siegel, S.: Estadística no paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta. 3ª ed. Editorial Trillas. México, D.F., 1991.
40. Solinger, A.M.: Indications of immunotherapy. Pharmacotherapy 7: 12-20 (1987).
41. Vega, M.B.: Efecto del factor de transferencia sobre la respuesta inmune celular en becerros lactantes. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1989.
42. Victoria M.: Riesgos en el manejo médico de drogas antineoplásicas. Memorias de Oncología Veterinaria. AMMVEPE. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1990. pp 23-28.
43. Wellman, M.L.: The cytologic diagnosis of neoplasia. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 20: 919-938 (1990).

**CUADRO 1 FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16**  
Días de sobrevivida postinoculación

Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día
1	15	21	18	41	18	61	6	81	8
2	13	22	8	42	29	62	13	82	20
3	22	23	11	43	11	63	8	83	15
4	24	24	20	44	18	64	22	84	13
5	18	25	18	45	15	65	5	85	13
6	20	26	15	46	13	66	13	86	18
7	15	27	18	47	8	67	15	87	8
8	8	28	11	48	18	68	11	88	13
9	20	29	15	49	8	69	13	89	38
10	11	30	20	50	22	70	8	90	13
11	13	31	22	51	11	71	47	91	15
12	20	32	20	52	20	72	15	92	22
13	8	33	18	53	15	73	8	93	11
14	15	34	18	54	18	74	15	94	18
15	4	35	13	55	18	75	20	95	18
16	18	36	25	56	20	76	13	96	18
17	13	37	13	57	11	77	11	97	13
18	8	38	13	58	8	78	13	98	18
19	20	39	20	59	18	79	11	99	13
20	8	40	8	60	13	80	11	100	11
media	14.70 a	16.20 a		15.60 a		12.10 a		14.60 a	
D.E.	5.51	4.62		5.35		4.29		3.87	

Grupo 1. Testigo

Grupo 2. Profiláctico, FT específico

Grupo 3. Profiláctico, FT inespecífico

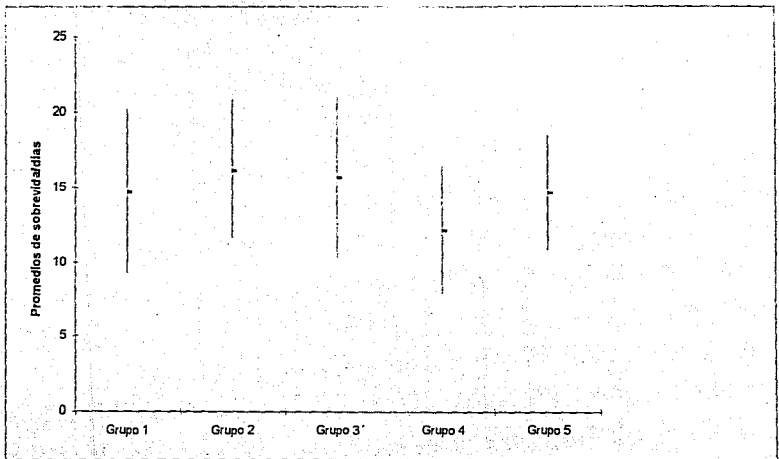
Grupo 4. Terapéutico, FT inespecífico

Grupo 5. Terapéutico, FT específico

a. No existen diferencias estadísticas entre medias ( $P > 0.05$ )

\* Estos datos fueron descartados del análisis estadístico por considerarse muy sesgados

**CUADRO 2. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL  
 MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
 Promedios de Sobrevida**



Promedio	14.7	16.2	15.6	12.15	14.63
desviación estándar	5.51	4.62	5.35	4.29	3.87

Grupo 1. Testigo

Grupo 2. Profiláctico, FT específico

Grupo 3. Profiláctico, FT inespecífico

Grupo 4. Terapéutico, FT inespecífico

Grupo 5. Terapéutico, FT específico

**CUADRO 3. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
Registro de pesos (g)**

**GRUPO 1 TESTIGO SIN TRATAMIENTO**

Ratón	21- Jun	23- Jun	25- Jun	28- Jun *	30- Jun	2- Jul	5- Jul	7- Jul	9- Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul
1	24.5	24.7	24.7	24.7	25.5	25.4	26.2	28.1	27.6	29.5	30.2					
2	21.9	22.0	22.0	22.1	21.8	22.7	23.1	24.8	25.0	25.7						
3	23.7	23.5	23.0	22.7	23.4	23.9	25.1	25.8	26.8	27.1	29.0	29.8	30.7	28.9		
4	23.0	23.1	23.2	22.6	23.2	23.5	23.4	24.3	24.4	26.0	26.0	27.0	30.0	31.5	33.5	
5	23.8	23.1	24.1	23.8	24.4	25.5	25.9	24.4	27.3	29.0	30.0	30.2				
6	21.4	22.4	22.4	21.5	22.2	22.7	24.0	23.4	23.6	23.5	24.6	25.9	27.3			
7	23.8	23.0	23.2	23.6	23.9	24.4	24.8	26.0	25.8	25.7	27.4					
8	22.0	21.8	21.9	21.5	22.4	22.5	23.7	26.4								
9	22.2	21.0	22.0	21.9	22.4	21.4	22.7	22.6	23.4	20.3	21.7	23.2	24.4			
10	21.8	21.3	21.5	22.0	22.5	23.1	23.0	20.5	19.7							
11	23.2	23.8	23.7	23.3	24.4	25.1	26.8	28.2	30.2	27.3						
12	22.7	22.1	22.3	22.1	22.5	22.6	21.8	22.8	22.8	24.0	24.6	24.2	25.0			
13	21.8	22.1	22.5	21.3	21.7	23.3	22.2	22.3	23.5							
14	21.6	21.5	21.4	21.0	21.9	21.9	21.2	22.2	22.0	23.0	23.3					
15	22.4	23.0	23.6	23.7	23.3	23.4										
16	23.0	22.3	22.5	22.6	22.6	23.3	22.5	23.0	23.4	24.3	25.1	21.8				
17	22.0	21.2	21.3	21.3	21.8	21.9	22.5	23.4	24.2	24.9						
18	21.0	22.2	21.6	22.2	22.6	22.9	22.7	19.6								
19	22.0	22.5	22.0	22.6	22.6	23.2	23.0	23.9	23.8	26.7	27.3	26.2	28.3			
20	21.5	20.5	20.2	19.6	20.5	22.2	23.3	23.4								

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

## CUADRO 1 FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B16

Días de sobrevivida postinoculación

Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día	Ratón	día
1	15	21	18	41	18	61	6	81	8
2	13	22	8	42	29	62	13	82	20
3	22	23	11	43	11	63	8	83	15
4	24	24	20	44	18	64	22	84	13
5	18	25	18	45	15	65	5	85	13
6	20	26	15	46	13	66	13	86	18
7	15	27	18	47	8	67	15	87	8
8	8	28	11	48	18	68	11	88	13
9	20	29	15	49	8	69	13	89	38
10	11	30	20	50	22	70	8	90	13
11	13	31	22	51	11	71	47	91	15
12	20	32	20	52	20	72	15	92	22
13	8	33	18	53	15	73	8	93	11
14	15	34	18	54	18	74	15	94	18
15	4	35	13	55	18	75	20	95	18
16	18	36	25	56	20	76	13	96	18
17	13	37	13	57	11	77	11	97	13
18	8	38	13	58	8	78	13	98	18
19	20	39	20	59	18	79	11	99	13
20	8	40	8	60	13	80	11	100	11
media	14.70 a	16.20 a		15.60 a		12.10 a		14.60 a	
D.E.	5.51	4.62		5.35		4.29		3.87	

Grupo 1. Testigo

Grupo 2. Profiláctico, FT específico

Grupo 3. Profiláctico, FT inespecífico

Grupo 4. Terapéutico, FT inespecífico

Grupo 5. Terapéutico, FT específico

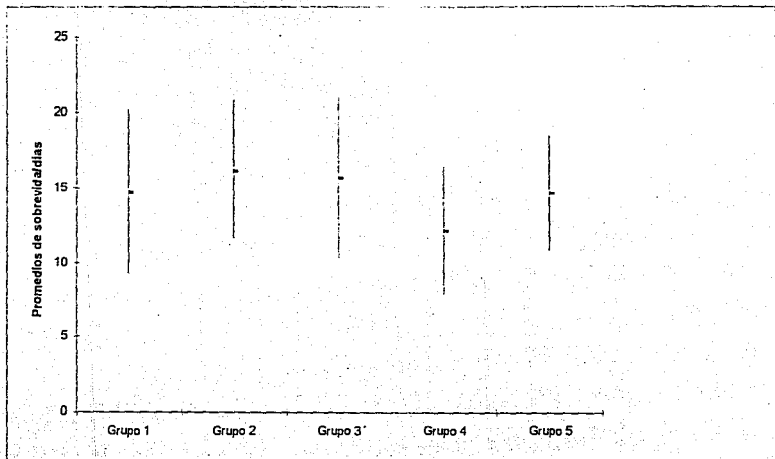
a. No existen diferencias estadísticas entre medias ( $P > 0.05$ )

\* Estos datos fueron descartados del análisis estadístico por considerarse muy sesgados



## CUADRO 2. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B16

Promedios de Sobrevida



Promedio	14.7	16.2	15.6	12.15	14.63
desviación estándar	5.51	4.62	5.35	4.29	3.87

Grupo 1. Testigo  
 Grupo 2. Profiláctico, FT específico  
 Grupo 3. Profiláctico, FT inespecífico

Grupo 4. Terapéutico, FT inespecífico  
 Grupo 5. Terapéutico, FT específico

**CUADRO 3. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16**

**Registro de pesos (g)**

**GRUPO 1 TESTIGO SIN TRATAMIENTO**

Ratón	21- Jun	23- Jun	25- Jun	28- Jun *	30- Jun	2- Jul	5- Jul	7- Jul	9- Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul
1	24.5	24.7	24.7	24.7	25.5	25.4	26.2	28.1	27.6	29.5	30.2					
2	21.9	22.0	22.0	22.1	21.8	22.7	23.1	24.8	25.0	25.7						
3	23.7	23.5	23.0	22.7	23.4	23.9	25.1	25.8	26.8	27.1	29.0	29.8	30.7	28.9		
4	23.0	23.1	23.2	22.6	23.2	23.5	23.4	24.3	24.4	26.0	26.0	27.0	30.0	31.5	33.5	
5	23.8	23.1	24.1	23.8	24.4	25.5	25.9	24.4	27.3	29.0	30.0	30.2				
6	21.4	22.4	22.4	21.5	22.2	22.7	24.0	23.4	23.6	23.5	24.6	25.9	27.3			
7	23.8	23.0	23.2	23.6	23.9	24.4	24.8	26.0	25.8	25.7	27.4					
8	22.0	21.8	21.9	21.5	22.4	22.5	23.7	26.4								
9	22.2	21.0	22.0	21.9	22.4	21.4	22.7	22.6	23.4	20.3	21.7	23.2	24.4			
10	21.8	21.3	21.5	22.0	22.5	23.1	23.0	20.5	19.7							
11	23.2	23.8	23.7	23.3	24.4	25.1	26.8	28.2	30.2	27.3						
12	22.7	22.1	22.3	22.1	22.5	22.6	21.8	22.8	22.8	24.0	24.6	24.2	25.0			
13	21.8	22.1	22.5	21.3	21.7	23.3	22.2	22.3	23.5							
14	21.6	21.5	21.4	21.0	21.9	21.9	21.2	22.2	22.0	23.0	23.3					
15	22.4	23.0	23.6	23.7	23.3	23.4										
16	23.0	22.3	22.5	22.6	22.6	23.3	22.5	23.0	23.4	24.3	25.1	21.8				
17	22.0	21.2	21.3	21.3	21.8	21.9	22.5	23.4	24.2	24.9						
18	21.0	22.2	21.6	22.2	22.6	22.9	22.7	19.6								
19	22.0	22.5	22.0	22.6	22.6	23.2	23.0	23.9	23.8	26.7	27.3	26.2	28.3			
20	21.5	20.5	20.2	19.6	20.5	22.2	23.3	23.4								

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

**CUADRO 4. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
Registro de pesos (g)**

**GRUPO 2 PROFILÁCTICO FT ESPECÍFICO**

Ratón	21-Jun	23-Jun	25-Jun	28-Jun *	30-Jun	2-Jul	5-Jul	7-Jul	9-Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul
21	21.9	22.2	21.8	22.1	22.0	21.8	21.2	21.6	22.1	23.0	24.4	23.5				
22	21.0	21.7	21.3	21.3	21.1	21.1	20.6	19.7								
23	23.5	23.0	23.3	23.3	23.2	23.1	23.1	23.5	23.3							
24	21.2	21.0	21.4	21.4	22.0	21.9	22.2	21.9	21.9	24.0	24.4	24.1	26.6	25.5		
25	20.8	21.8	21.9	23.5	25.0	24.7	24.6	24.3	24.0	25.3	25.3	21.7				
26	22.2	22.3	22.9	21.4	22.3	22.2	22.4	22.5	25.4	26.8	26.3					
27	20.6	21.0	20.9	21.4	21.8	21.9	21.5	24.7	22.4	20.0	28.5	18.2				
28	20.7	21.7	21.7	21.8	22.2	22.1	22.4	22.1	21.2							
29	21.0	21.6	21.0	21.2	21.0	20.8	21.0	22.4	24.1	24.9	25.2					
30	24.2	23.9	23.8	24.1	23.5	23.4	23.4	23.7	24.6	26.0	27.0	27.9	27.3			
31	25.1	24.3	24.2	24.5	24.9	24.6	21.3	26.2	26.0	27.6	29.0	28.5	29.8	29.4		
32	25.5	25.0	25.2	25.0	25.0	24.8	20.0	25.5	25.1	24.0	23.6	21.2	24.3			
33	26.7	26.5	27.1	27.7	28.1	27.3	24.2	27.9	27.3	28.7	29.7	29.5				
34	28.2	27.6	28.2	28.2	28.5	27.5	23.6	28.3	28.4	28.2	29.3	27.0				
35	29.0	29.0	29.0	28.9	29.0	29.2	25.0	28.7	29.6	29.8						
36	27.4	27.6	28.0	28.4	28.6	28.4	28.6	29.2	28.3	28.4	28.6	28.2	28.6	28.6	30.0	26.5
37	28.4	28.7	28.8	28.8	29.8	29.5	30.0	30.7	30.4	29.5						
38	28.4	28.0	28.5	28.8	28.7	28.2	24.5	26.6	22.9	21.9						
39	27.4	26.6	26.7	26.8	27.1	26.3	22.8	27.1	26.3	26.9	27.5	27.1	24.6			
40	27.1	27.2	27.5	27.2	27.8	27.2	23.2	25.0								

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

**CUADRO 5. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
Registro de pesos (g)**

**GRUPO 3 PROFILÁCTICO FT INESPECÍFICO**

Ratón	21-Jun	23-Jun	25-Jun	28-Jun*	30-Jun	2-Jul	5-Jul	7-Jul	9-Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul	
41	22.5	23.2	23.5	23.2	22.5	22.4	17.6	22.0	22.3	22.5	21.5	18.5					
42	22.2	22.8	22.6	23.4	21.8	21.7	17.3	21.9	22.1	22.2	22.2	22.7	24.7	25.4	26.4	27.6	28-Jul/30.8
43	20.6	21.2	21.2	21.8	21.7	21.0	16.9	21.5	20.7								
44	23.4	22.9	22.3	23.0	22.4	22.2	18.2	22.4	22.5	25.2	20.0	22.2					
45	24.5	25.8	25.1	25.7	24.4	24.4	24.6	24.3	24.5	21.9	21.8						
46	23.7	23.2	23.9	23.3	22.8	23.4	23.1	24.0	23.7	20.6							
47	22.7	22.8	23.6	22.8	22.8	22.6	18.3	22.5									
48	24.0	24.8	24.2	24.8	23.8	24.2	19.0	24.5	23.4	25.2	22.4	24.3					
49	23.2	23.8	23.6	23.4	22.4	22.4	18.7	20.4									
50	23.4	24.1	23.4	23.3	23.0	21.9	17.8	21.6	21.5	22.2	23.0	23.5	23.6	20.7			
51	23.8	24.2	24.6	24.5	23.3	23.7	23.4	23.4	23.9								
52	23.5	24.5	24.9	22.5	20.0	22.4	22.9	23.5	22.9	22.8	21.4	21.8	27.7				
53	22.7	24.0	23.4	23.4	23.5	23.4	23.3	24.0	22.9	21.6	19.4						
54	24.2	24.7	25.3	24.7	24.9	25.5	25.2	25.4	24.0	25.4	26.3	21.3					
55	20.9	21.8	22.0	21.5	20.6	21.5	21.5	21.8	22.4	20.0	19.2	19.7					
56	24.2	25.3	25.3	24.8	24.4	25.0	24.7	24.2	24.1	25.0	25.2	25.6	25.8				
57	23.8	24.6	25.9	25.1	24.6	24.9	25.5	24.5	24.5								
58	23.0	23.7	24.8	23.4	23.1	23.1	23.3	23.2									
59	23.7	23.3	23.4	23.0	23.2	22.7	22.5	22.5	22.4	22.7	23.3	20.0					
60	25.4	24.9	25.1	24.6	24.2	24.2	23.4	23.0	21.5	23.0							

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

**CUADRO 6. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
Registro de pesos (g)**

**GRUPO 4 TERAPÉUTICO FT INESPECÍFICO**

Ratón	21-Jun	23-Jun	25-Jun	28-Jun *	30-Jun	2-Jul	5-Jul	7-Jul	9-Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul
61	23	23.5	25.5	24.9	25.1	25.8	26.3									
62	24.8	26.2	27.7	26.6	26.7	26.4	26.7	27.2	27.1	28.3						
63	23.5	24.5	25.8	25.6	25.1	25.3	26.1	24.0								
64	25.0	25.0	26.9	25.8	25.5	25.5	26.2	27.0	26.7	28.4	29.1	30.0	34.0	35.0		
65	24.6	24.7	26.5	25.1	25.7	26.2	22.0									
66	22.9	23.4	24.9	24.0	23.6	23.8	28.0	25.3	25.4	27.0						
67	24.9	25.2	26.7	25.7	25.4	25.6	27.6	29.4	29.9	32.7	22.5					
68	25.3	25.0	26.5	25.9	26.5	26.7	28.0	28.7	27.3							
69	27.5	27.8	29.2	28.2	28.0	27.8	28.5	29.2	27.5	29.1						
70	20.5	20.7	23.0	21.3	21.9	22.0	22.9	22.6								
71	21.2	20.7	22.2	21.7	18.9	21.9	21.5	21.2	21.0	21.6	22.2	20.0	26.9	18.8	20.9	20.8
72	22.5	21.1	24.0	21.8	19.4	22.0	22.8	23.0	23.4	22.2	23.6					13-Ago/30.0
73	22.2	21.8	23.7	22.0	19.4	21.5	19.8	22.4								
74	22.5	22.3	24.6	23.5	29.8	23.5	22.8	22.6	22.9	24.3	25.8					
75	19.3	20.0	21.2	20.0	17.1	21.0	20.8	21.6	22.0	23.4	23.9	24.8	26.5			
76	21.1	21.6	23.6	22.1	19.0	22.4	21.7	20.3	21.5	23.6						
77	18.0	18.5	20.0	19.8	15.7	19.8	20.5	20.0	20.0							
78	22.4	22.8	23.7	22.4	19.5	23.0	22.6	22.4	22.2	24.4						
79	22.2	22.4	24.6	22.9	19.9	23.4	22.9	23.0	21.4							
80	19.5	20.0	21.4	20.0	27.1	20.6	20.0	20.2	20.2							

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

**CUADRO 7. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
Registro de pesos (g)**

**GRUPO 5 TERAPÉUTICO FT ESPECÍFICO**

Ratón	21-Jun	23-Jun	25-Jun	28-Jun *	30-Jun	2-Jul	5-Jul	7-Jul	9-Jul	12-Jul	14-Jul	16-Jul	19-Jul	21-Jul	23-Jul	26-Jul
81	26.2	26.2	27.7	26.9	26.9	26.7	26.7	27.5								
82	27.1	28.1	29.4	28.7	28.8	29.1	28.5	29.0	28.8	30.8	21.5	31.4	32.3			
83	25.6	26.0	27.3	26.6	25.7	26.2	26.8	27.5	27.5	26.0	22.9					
84	24.7	24.3	26.6	25.0	25.2	25.3	25.0	25.8	24.5	22.8						
85	25.6	26.3	27.9	26.9	27.0	26.5	27.0	27.3	28.0	30.1						
86	24.0	24.5	26.4	24.4	24.5	24.5	24.5	25.8	26.3	26.9	24.2	23.8				
87	25.1	26.4	28.5	26.7	26.6	26.8	29.0	29.6								
88	24.9	24.2	26.0	24.9	25.0	25.9	25.9	26.2	26.1	27.3						
89	26.3	25.7	27.4	25.7	26.3	26.2	26.1	28.4	28.0	27.9	27.1	27.1	27.1	27.7	27.5	27.3
90	28.7	28.8	30.0	28.8	29.3	28.9	28.4	29.6	29.4	25.2						
91	20.9	20.5	22.7	20.4	20.0	20.7	20.0	20.9	16.6	21.6	20.3					
92	22.0	21.5	22.9	22.4	21.2	21.8	21.7	22.0	20.0	22.6	23.4	23.5	23.9	24.2		
93	20.0	19.6	20.4	20.0	19.7	19.2	19.8	18.5	15.3							
94	22.8	20.0	21.5	20.5	20.0	20.0	19.8	22.0	19.7	22.8	23.8	24.7				
95	22.0	20.5	23.3	22.0	21.3	20.8	21.5	20.6	18.2	21.9	23.0	21.0				
96	21.4	20.3	22.3	21.0	20.0	21.5	22.5	20.3	18.2	23.5	23.6	23.8				
97	21.5	21.5	22.8	21.4	21.5	20.9	21.2	19.7	17.8	18.7						
98	20.0	20.0	21.7	20.0	20.8	20.1	20.0	21.3	19.9	23.9	23.4	18.5				
99	17.8	18.2	19.8	18.3	19.2	18.7	19.8	19.3	17.9	20.6						
100	17.1	17.4	18.8	17.8	18.4	19.0	20.0	18.8	14.3							

\* Día de trasplante del tumor a los ratones

**CUADRO 8. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16**

**BIOMETRÍAS HEMÁTICAS DEL BOVINO  
DONDE SE OBTUVO FT ESPECÍFICO E INESPECÍFICO**

PARÁMETRO	Antes de la 1 <sup>a</sup> inoculación	36 días después	44 días después	Valores Normales
Ht (%)	33	27	27.5	24.0 - 46.0
Hg (g/dl)	12.4	9.0	9.8	8.0 - 15.0
CMHC (g/dl)	37.5	33.0	35.6	30.0 - 36.0
PP (g/dl)	8.9	7.5	7.9	6.0 - 8.0
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	7,000	7,500	7,000	4,000 - 12,000
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	1540	3,750	3,640	600 - 4,000
Bandas (/mm <sup>3</sup> )	70	-	140	0 - 120
Metamielocitos (/mm <sup>3</sup> )	-	-	-	-
Linfocitos (/mm <sup>3</sup> )	5390	3,675	3,220	2,000 - 7,500
Monocitos (/mm <sup>3</sup> )	-	-	-	25 - 840
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	-	75	-	0 - 2,400
Basófilos (/mm <sup>3</sup> )	-	-	-	0 - 200

**CUADRO 12. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 4. TERAPÉUTICO. FT INESPECÍFICO**

**HALLAZGOS MACROSCÓPICOS**

Ratón Organo	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
esófago	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
estómago	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
hígado	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	C+	SCP
páncreas	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
corazón	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
pulmón	SCP	SCP	SCP	-	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
riñón	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

Ratón Organo	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
esófago	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
estómago	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
hígado	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	C+	-
páncreas	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
intestino delgado	C+D	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
intestino grueso	C+++	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
	D									
bazo	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	Es	-
corazón	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	C++D	-	-
pulmón	C+++	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
	D									
riñón	SCP	SCP	-	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	SCP	-	-	-

LESIÓN		GRADO	LOCALIZACIÓN
inflamación:	I	ligero: +	focal: F
congestión:	C	moderado: ++	zonal: Z
edema:	E	grave: +++	difusa: D
hemorragia:	H		multifocal: X

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos aparentes:	SCP	eliminado del experimento por canibalismo:	-
autólisis:	A		
necrosis:	N		
esplenomegalia:	Es		



**CUADRO 13. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 5. TERAPÉUTICO. FT ESPECÍFICO**

		HALLAZGOS MACROSCÓPICOS									
Ratón		81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Órgano											
esófago		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
estómago		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
hígado		SCP	H++D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	C+	SCP
páncreas		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino delgado		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	A	SCP
intestino grueso		SCP	A	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
corazón		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
pulmón		C++D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
riñón		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
sistema nervioso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

Ratón		91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Órgano											
esófago		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
estómago		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
hígado		SCP	SCP	SCP	C+D	SCP	C++D	SCP	SCP	C+	SCP
páncreas		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino delgado		SCP	A	SCP	SCP	SCP	A	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	A	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
corazón		SCP	C++D	SCP	C+D	SCP	C++D	SCP	SCP	SCP	SCP
pulmón		SCP	SCP	E++D	C+E+	SCP	SCP	SCP	C++D	C+D	SCP
riñón		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	H+Z	SCP	SCP	C+D	SCP
sistema nervioso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESIÓN</b>		<b>GRADO</b>		<b>LOCALIZACIÓN</b>	
inflamación:	I	ligero:	+	focal:	F
congestión:	C	moderado:	++	zonal:	Z
edema:	E	grave:	+++	difusa:	D
hemorragia:	H			multifocal:	X

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos aparentes: SCP                    eliminado del experimento por canibalismo: -  
autólisis: A  
necrosis: N  
esplenomegalia: Es

**CUADRO 14. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 1. TESTIGO**

		HALLAZGOS MICROSCÓPICOS									
Ratón		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Órgano o Tumor											
Recubierto por piel		xxx	xxx	xx	xx	xx	-	x	xx	xx	xx
Necrosis		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Úlcera		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mitosis atípicas (por campo)		+	-	+++	+	+	+++	-	+	+	++
Irrigación		+++	-	-	-	-	+	-	-	-	+
forma celular		p,o,0	p	o	o	o	p	f	p,o	o	o
esíroma		-	++	-	-	-	+	-	-	-	-
compartimentalizado		++	-	+	++	++	-	+	++	+	+
Infiltración a otros tejidos		M, TA	-	-	-	-	-	-	-	-	M
arreglo celular		-	S	-	-	-	-	-	-	-	-
otras observaciones		C+++ PMN	-	-	E	E	-	quis- tes	E	B	B
hígado		E+	SCP	SCP	SCP	C+	SCP	TI	SCP	C+	SCP
intestino delgado		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo		SCP	SCP	Mc+X	A	Al+	Al+	H+	SCP	A	SCP
						H+					
pulmón		C+D	I+D	SCP	EA	CX	Mt	E+	I++D	I++D	SCP
			PMN					C+D			
riñón		SCP	SCP	SCP	C+	C+D	C+	SCP	SCP	SCP	Q+++ Nf
						Nf	H+				
sistema nervioso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	C+++	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	local: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: /
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: 0
hemorragia: H		multifocal: X	roseloides: ▲
atrofia linfoide: Al			pleomórfica: p

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos:	SCP	sólido:	S
presencia de macrófagos	Mc	autólisis:	A
presencia de polimorfonucleares	PMN	tej. adiposo:	TA
totalmente recubierto por piel	xxx	músculo:	M
parcialmente recubierto por piel:	xx	binucleaciones:	B
escasamente recubierto por piel:	x	necrosis:	N
fibrosis:	Q	ausente:	-
telangiectasia:	TI	metástasis:	Mt
engrosamiento alveolar:	EA	nefrosis:	Nf

**CUADRO 15. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 1. TESTIGO**

**HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

Ratón	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Órgano o Tumor										
Recubierto por piel	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	-	xx	xx
Necrosis	+++	+++	+++	+++	-	++	+++	-	+++	+++
Úlcera	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Mitosis atípicas (por campo)	-	++	+	+	+++	+++	+++	-	+	+
irrigación	+++	-	-	-	-	++	++	-	++	+++
forma celular	o,θ	p,o,θ	o	p,o	p,o	o	o	-	o	o
estroma	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+
compartimentalizado	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+
Infiltración a otros tejidos	-	hueso	-	-	M, TA	M, TA	M	-	-	-
arreglo celular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
otras observaciones	-	H+++	-	-	-	PMN	-	-	PMN	PMN
hígado	DH	SCP	C++D	C+D	DH	N+	SCP	-	C++	C+D
			N			C++D				
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	A	SCP
intestino grueso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	A	SCP
bazo	AI+	SCP	AL+	SCP	SCP	SCP	SCP	-	A	HL
	Mc++									
pulmón	I+++D	I+D	C+	C++D	I+++D	I+F	I+F	-	C+	C+D
	C+				I+++D	PMN			Cg	
riñón	Nf	Nf	SCP	Nf	C+D	Nf	C+D	-	SCP	C+Z
		C+D								
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	C+	SCP

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: /
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: ll
hemorragia: H		multifocal: X	rosetoide: ▲
atrofia linfóide: Al			pleomórfica: p

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos:	SCP	nefrosis:	N
hiperplasia linfóide:	HL	autólisis:	A
presencia de polimorfonucleares:	PMN	tej. adiposo:	TA
totalmente recubierto por piel:	xxx	músculo:	M
parcialmente recubierto por piel:	xx	coagulación:	Cg
escasamente recubierto por piel:	x	necrosis:	N
degeneración hidrónica:	DH	ausente:	-
presencia de macrófagos:	Mc		

**CUADRO 16. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 2. PROFILÁCTICO. FT ESPECÍFICO**

**HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

Ratón	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
<b>Órgano o Tumor</b>										
Recubierto por piel	-	xx	-	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Necrosis	-	-	++	+++	+++	++	-	+++	+	++
Úlcera	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Mitosis atípicas (por campo)	+	++	+	+	+	+	+	+++	+	+
irrigación	-	-	-	-	++	++	++	+++	+	-
forma celular	f	p,o,f	o,f	p,θ,f	o,f	o,f	o,f	o,f	p,o,f	o
estroma	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
compartimentalizado	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-
filtración a otros tejidos	-	-	-	-	M, TA	M	M	M	M	M
arreglo celular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
otras observaciones	H++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hígado	L++	N++	C+	C+D	DH	C+D N++	I	SCP	C++, DH	C++, DH
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	SCP	P	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo	SCP	A+	C+	HL	HL	C+	SCP	SCP	SCP	SCP
pulmón	C+	EA	C+	C+D	C+D	C+	C+	C+D	C++D	C++D
riñón	C+	SCP	SCP	C+D	SCP	C+	SCP	C+D	C++D	C+D
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: f
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: o
hemorragia H		multifocal: X	roseloide: ▲
atrofia linfode. AI			pleomórfica: p

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos:	SCP	necrosis:	N
degeneración hidrópica:	DH	autólisis:	A
hiperplasia linfode:	HL	tej. adiposo:	TA
totalmente recubierto por piel:	xxx	músculo:	M
parcialmente recubierto por piel:	xx	ausente:	.
escasamente recubierto por piel:	x	linfocitos:	L
engrosamiento alveolar:	EA		

**CUADRO 17. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 2. PROFILÁCTICO. FT ESPECÍFICO**

Ratón Órgano o Tumor	HALLAZGOS MICROSCÓPICOS									
	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Recubierto por piel	-	x	x	xxx	x	xx	xxx	xxx	-	xx
Necrosis	+++	+++	+++	-	++	++	+++	+	-	-
Úlcera	-	+++	++	-	++	-	-	-	-	+++
Mitosis atípicas (por campo)	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+	-	++
irrigación	+++	++	++	++	++	+++	+	++	-	+
forma celular	-	p,	p,f,*	p,f,*	o,f,*	o,p	f,*	o	-	p,f
estroma	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+
compartmentalizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltración a otros tejidos	M	M	M	M	M	M	M	TC	-	-
arreglo celular	-	-	-	S	S	-	-	-	-	S
otras observaciones	-	PMN	-	-	-	-	B	-	-	-
hígado	C++D	C++D	C+D	SCP	C+D	SCP	I+F	PMN	SCP	SCP
		N+X			N+X		N+F			
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	P, I+
bazo	AI+	C+G	G	SCP	Mc	HL G	HL+	SCP	SCP	HL+++
					HL					
pulmón	Mt	C+D	I+D	C++D	C+D	C+D	C+D	SCP	SCP	SCP
riñón	C+D	C+D	C+D	L	C+D	C+	SCP	SCP	SCP	SCP
sistema nervioso	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

LESIÓN  
inflamación: I  
congestión: C  
edema: E  
hemorragia: H  
atrofia linfoide: AI

GRADO  
ligero: +  
moderado: ++  
grave: +++

DISTRIBUCIÓN  
focal: F  
zonal: Z  
difusa: D  
multifocal: X

FORMA CELULAR  
redonda: o  
fusiforme: f  
oval: U  
rosetoide: \*  
pleomórfica: p  
estrella: \*

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos  
presencia de polimorfoculares  
totalmente recubierto por piel  
parcialmente recubierto por piel  
escasamente recubierto por piel  
parásitos  
hiperplasia linfoide  
melastasis  
presencia de macrófagos

SCP  
PMN  
xxx  
xx  
x  
P  
HL  
Mt  
Mc

sólido: S  
tejido conectivo: TC  
músculo: M  
binucleaciones: B  
necrosis: N  
ausente: -  
megalia: G  
linfocitos: L

**CUADRO 18. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 3. PROFILÁCTICO. FT INESPECÍFICO**

		HALLAZGOS MICROSCÓPICOS									
Ratón		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Órgano o Tumor											
Recubierto por piel		x	-	x	xxx	xx	xx	x	xx	x	x
Necrosis		-	+++	+	++	+	+	++	++	++	++
Úlcera		++	+++	++	-	+	+	++	+	+++	++
Mitosis atípicas (por campo)		+	++	+	+++	+++	++	++	++	++	+
irrigación		-	++	++	+	+	+	++	+	+	++
forma celular		p	p,σ	p,o	+,p,o	o,/	o,/	-	o,/	/	o,/
estroma		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
compartmentalizado		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltración a otros tejidos		M, TA	M	M, TA	M	M	TC	M	M	M	M
arreglo celular		S	-	S	S	S	S	-	S	S	S
otras observaciones		-	-	-	B	B	B	-	B	-	-
hígado		SCP	C+D	N+X	I++Z N++	C+D	N+++	C+D	SCP	SCP	C+D
intestino delgado		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso		SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo		SCP	SCP	-	HL++	HL++	SCP	Al++	HL++	SCP	SCP
pulmón		SCP	C+D	C+D	C+D	C++D	SCP	C++D	I+D	I+D	C+D
riñón		SCP	C+D	C+D	SCP	SCP	C+D	SCP	C+D	SCP	SCP
sistema nervioso		SCP	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP	C+D

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: /
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: ()
hemorragia: H		multifocal: X	roseloide: ▲
atrofia linfoid: Al			pleomórfica: p
			estrella: ☆

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos:	SCP	sólido:	S
presencia de polimorfocitos:	PMN	tej. adiposo:	TA
totalmente recubierto por piel:	xxx	tej. Conectivo:	TC
parcialmente recubierto por piel:	xx	binucleaciones:	B
escasamente recubierto por piel:	x	necrosis:	N
hiperplasia linfoid:	HL	ausente:	-
músculo:	M		

**CUADRO 19. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 3. PROFILÁCTICO. FT INESPECÍFICO**

HALLAZGOS MICROSCÓPICOS OBSERVADOS

Ratón	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
<b>Órgano o Tumor</b>										
Recubierto por piel	x	-	x	x	x	-	x	xxx	x	xx
Necrosis	+	-	++	+++	+++	-	++	++	+	++
Úlcera	++	-	+++	++	++	-	++	-	++	+
Mitosis atípicas (por campo)	+	-	+++	++	+++	-	+	++	++	++
irrigación	+	-	+	++	++	-	+	++	++	+
forma celular	o, f	-	o, f, p	▲, o, f	▲, o, f	-	f	o, f	▲, f	▲, f, p
estroma	+	-	+	+	+	-	+	++	+	+
compartimentalizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltración a otros tejidos	M	-	M	M	M	-	M	M	M	M
arreglo celular	S	-	S	S	S	-	S	S	S	S
otras observaciones	B	-	B	B	-	-	-	-	B	-
hígado	SCP	-	C+D	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP
intestino delgado	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	P, h lin	SCP	SCP
bazo	SCP	-	SCP	HL+	HL+++	HL+	SCP	HL+++	HL++	HL++
pulmón	C+D	-	SCP	SCP	C+D	I+D	C+D	C+D	C+D	C+D
riñón	SCP	-	C+D	C+	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP	SCP
sistema nervioso	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: f
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: ll
hemorragia: H		multifocal: X	rosetoide: ▲
atrofia linfoid: Al			pleomórfica: p
			estrella: ☆

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos:	SCP	sólido:	S
totalmente recubierto por piel	xxx	músculo:	M
parcialmente recubierto por piel	xx	binucleaciones:	B
escasamente recubierto por piel	x	ausente:	-
hiperplasia linfoid:	HL		

**CUADRO 20. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 4. TERAPÉUTICO. FT INESPECÍFICO**

HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

Raión Organo o Tumor	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Recubierto por piel	xx	x	x	-	x	-	xxx	xxx	xx	xx
Necrosis	++	++	++	-	+++	++	+++	++	+	++
Úlcera	+	++	++	-	++	+++	-	-	+	+
Mitosis atípicas (por campo)	+++	+	++	-	++	+++	+	+++	+	++
irrigación	++	++	++	-	++	++	+++	++	+	++
forma celular	a.o./	o	a.o./	-	o,σ	p	o	o	p	o,σ
estroma	+	+	+	-	+	++	+	+	+	+
compartimentalizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltración a otros tejidos	M	M	M	-	M	M	M	M	M	M
arreglo celular	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S
otras observaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-
hígado	SCP	C+D	C+D	SCP	C+D	SCP	C++D	C+D	SCP	SCP
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	h lin+	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	P	SCP	SCP	SCP	SCP	P	SCP	SCP	SCP
bazo	HL++	C+D	HL++	SCP	HL++	HL++	HL++	HL++	C+D	HL++
pulmón	SCP	SCP	I+D	C+D	Mt	SCP	C+D	SCP	SCP	C+D
riñón	SCP	C+D	C+D	SCP	C+D	C+D	SCP	C+D	SCP	SCP
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESION</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: /
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: u
hemorragia: H		multifocal: X	roseloide: Δ
atrofia linfoide: Al			pleomórfica: p
			estrella: σ

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos	SCP	sólido:	S
totalmente recubierto por piel.	xxx	músculo:	M
parcialmente recubierto por piel.	xx	binucleaciones:	B
esporádicamente recubierto por piel.	x	metástasis:	Mt
parásitos	p	ausente:	-
hiperplasia linfoide	HL		



**CUADRO 21. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 4. TERAPÉUTICO. FT INESPECÍFICO**

Ratón Órgano o Tumor	HALLAZGOS MICROSCÓPICOS									
	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Recubierto por piel	x	-	-	xx	-	-	-	-	-	-
Necrosis	+++	-	-	++	-	-	-	-	-	-
Úlcera	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Mitosis atípicas (por campo)	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
irrigación	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
forma celular	p	-	-	f, ♂	-	-	-	-	-	-
estroma	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-
compartimentalizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
infiltración a otros tejidos	M	-	-	M	-	-	-	-	-	-
arreglo celular	S	-	-	S	-	-	-	-	-	-
otras observaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hígado	SCP	SCP	-	C+D	SCP	-	C+D	-	-	-
intestino delgado	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	-	-	-
intestino grueso	SCP	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	-	-	-
bazo	SCP	SCP	-	HL++	-	-	SCP	-	-	-
pulmón	SCP	SCP	-	SCP	C+D	-	SCP	-	-	-
riñón	SCP	SCP	-	SCP	-	-	C+D	-	-	-
sistema nervioso	SCP	SCP	-	SCP	-	SCP	SCP	-	-	-

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: /
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: 0
hemorragia: H		multifocal: X	rosetoide: ⬤
atrofia linfoide: Al			pleomórfica: p
			estrella: ♂

<b>OTRAS OBSERVACIONES</b>		<b>sólido:</b>	<b>S</b>
sin cambios patológicos:	SCP	<b>músculo:</b>	<b>M</b>
totalmente recubierto por piel:	xxx	<b>binucleaciones:</b>	<b>B</b>
parcialmente recubierto por piel:	xx	<b>ausente:</b>	<b>-</b>
escasamente recubierto por piel:	x		
hiperplasia linfoide:	HL		

**CUADRO 22. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16  
GRUPO 5. TERAPÉUTICO. FT ESPECÍFICO**

**HALLAZGOS MICROSCÓPICOS**

Ratón	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
<b>Órgano o Tumor</b>										
Recubierto por piel	xx	x	x	x	xxx	x	xx	xx	x	x
Necrosis	++	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	++
Úlcera	+	++	++	++	-	++	+	+	++	++
Mitosis atípicas (por campo)	+	+	-	++	++	++	+	++	++	+
irrigación	++	++	+++	+	++	++	+	+++	+++	++
forma celular	o, f	Δ, f	f	Δ, f, X	o, f	Δ, f	Δ, f	o, Δ, f	f	
estroma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
compartimentalizado	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Filtración a otros tejidos	M	M	M	M	M	M	-	-	-	-
arreglo celular	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S
otras observaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hígado	C+D	-	C+D N+F	C+D	SCP	C+D	SCP	-	C+D	C+D
intestino delgado	SCP	-	P	SCP	P	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	P	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo	C++D HL++	-	C+D	C+D HL+	HL++	SCP	HL+	-	SCP	HL+
pulmón	C++D	-	C+D	SCP	C+D	C+D	SCP	-	C+D	C+D
riñón	C+D	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	C+D	SCP
sistema nervioso	SCP	-	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	-	SCP	SCP

**LESIÓN**

inflamación: I  
congestión: C  
edema: E  
hemorragia: H  
atrofia linfóide: Al

**GRADO**

ligero: +  
moderado: ++  
grave: +++

**DISTRIBUCIÓN**

focal: F  
zonal: Z  
difusa: D  
multifocal: X

**FORMA CELULAR**

redonda: o  
fusiforme: f  
oval: 0  
rosetoide: Δ  
pleomórfica: p  
estrella: \*

**OTRAS OBSERVACIONES**

sin cambios patológicos: SCP  
totalmente recubierto por piel: xxx  
parcialmente recubierto por piel: xx  
escasamente recubierto por piel: x  
hiperplasia linfóide: HL

sólido: S  
músculo: M  
parásitos: P  
necrosis: N  
ausente: -

**CUADRO 23. FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B16 GRUPO 5. TERAPÉUTICO. FT ESPECÍFICO**

Ratón Órgano o Tumor	HALLAZGOS MICROSCÓPICOS									
	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Recubierto por piel	xxx	x	x	xxx	xx	xx	xx	x	xxx	xxx
Necrosis	++	+	+	++	+	+	+	++	++	+
Úlcera	-	++	++	-	+	+	+	++	-	-
Mitosis atípicas (por campo)	+	+++	+++	++	+	+	+	++	+++	+
irrigación	+++	++	+	++	++	++	+	++	++	+
forma celular	f, o	o, a	o, a	o, a	f	o	p, o	o, f	o, a	o, f
estroma	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
compartimentalizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
filtración a otros tejidos	-	-	M	M	M	M	TA	M	M	M
arreglo celular	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S
otras observaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hígado	C++D	SCP	SCP	C++D	SCP	C+D	SCP	C+D	C+D	SCP
intestino delgado	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
intestino grueso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP
bazo	C++D	HL++	HL++	HL++	HL++	SCP	HL++	SCP	HL++	SCP
pulmón	C+D	C+D	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP	C+D	C+D	C+D
riñón	C+D	SCP	SCP	C+D	SCP	SCP	SCP	SCP	C+D	SCP
sistema nervioso	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP	SCP

<b>LESIÓN</b>	<b>GRADO</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>	<b>FORMA CELULAR</b>
inflamación: I	ligero: +	focal: F	redonda: o
congestión: C	moderado: ++	zonal: Z	fusiforme: f
edema: E	grave: +++	difusa: D	oval: o
hemorragia: H		multifocal: X	rosetoide: a
atrofia linfoide: Al			pleomórfica: p
			estrella: e

<b>OTRAS OBSERVACIONES</b>		<b>sólido:</b>	S
sin cambios patológicos	SCP	tej. adiposo:	TA
hiperplasia linfoide	HL	músculo:	M
totalmente recubierto por piel	xxx	ausente:	-
parcialmente recubierto por piel	xx		
escasamente recubierto por piel	x		

**ANEXO 1 FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16**

**CUADROS DE SOBREVIDA  
KAPLAN-MEYER**

Grupo 1												
Intervalo	Entrada	abandono	Número de expuestos	Número de eventos terminales	proporción de terminales	proporción de sobrevivida	proporción acumulada al final	probabilidad de densidad	rango de riesgo	error estandar en sobrevivida	error estandar en densidad probable	error estandar en rango de riesgo
0	20	.0	20	0	0	1.0000	1.0000	0	0	0	0	0
8	20	.0	20	5	0.2500	0.7500	0.7500	0.0357	0.0408	0.0968	0.0138	0.0181
15	15	.0	15	7	0.4667	0.5333	0.4000	0.0500	0.0870	0.1095	0.0152	0.0313
22	8	.0	8	9	1.0000	0	0	0.0571	0.2857	0	0.0156	0
Grupo 2												
Intervalo	Entrada	abandono	Número de expuestos	Número de eventos terminales	proporción de terminales	proporción de sobrevivida	proporción acumulada al final	probabilidad de densidad	rango de riesgo	error estandar en sobrevivida	error estandar en densidad probable	error estandar en rango de riesgo
0	20	.0	20	0	0	1.0000	1.0000	0	0	0	0	0
8	20	.0	20	2	1.0000	0.9	0.9000	0.0143	0.0150	0.0671	0.0096	0.0106
15	18	.0	18	7	0.3889	0.6111	0.5500	0.0500	0.0690	0.1112	0.0152	0.0253
22	11	.0	11	10	0.9091	0.0909	0.0500	0.0714	0.2381	0.0487	0.0160	0.0416
29	1	.0	1	1	1.0000	0	0	0.0071	0.2857	0	0.0070	0

## CUADROS DE SOBREVIDA KAPLAN-MEYER

### Grupo 3

Intervalo	Entrada	abandono	Número de expuestos	Número de eventos terminales	proporción de terminales	proporción de sobrevida	proporción acumulada a al final	probabilidad de densidad	rango de riesgo	error estandar en sobrevida	error estandar en densidad probable	error estandar en rango de riesgo
0	20	0	20	0	0	1.0000	1.0000	0	0	0	0	0
8	20	0	20	3	0.1500	0.8500	0.8500	0.0214	0.0232	0.0798	0.0114	0.0133
15	17	0	17	7	0.4118	0.5882	0.5000	0.0500	0.0741	0.1118	0.0152	0.0270
22	10	0	10	9	0.9000	0.1000	0.0500	0.0643	0.2338	0.0487	0.0159	0.0448
29	1	1	0.5	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0

### Grupo 4

Intervalo	Entrada	abandono	Número de expuestos	Número de eventos terminales	proporción de terminales	proporción de sobrevida	proporción acumulada a al final	probabilidad de densidad	rango de riesgo	error estandar en sobrevida	error estandar en densidad probable	error estandar en rango de riesgo
0	20	0	20	0	0	1.0000	1.0000	0	0	0	0	0
8	20	0	20	5	0.2500	0.7500	0.7500	0.0357	0.0408	0.0968	0.0138	0.0181
15	15	0	15	12	0.8000	0.2000	0.1500	0.0857	0.1905	0.0798	0.0156	0.0410
22	3	0	3	2	0.6667	0.3333	0.0500	0.0143	0.1429	0.0487	0.0096	0.0875
29	1	0	1	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0
36	1	0	1	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0
43	1	0	1	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0
50	1	1	0.5	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0

## CUADROS DE SOBREVIDA KAPLAN-MEYER

Grupo 5 Intervalo	Entrada	abandono	Número de expuestos	Número de eventos terminales	proporción de terminales	proporción de sobrevida	proporción acumulad a al final	probabi- lidad de densidad	rango de riesgo	error estandar en sobrevida	error estandar en densidad probable	error estandar en rango de riesgo
0	20	0	20	0	0	1.0000	1.0000	0	0	0	0	0
8	20	0	20	2	0.1000	0.9000	0.9000	0.0143	0.0150	0.0671	0.0096	0.0106
15	18	0	18	10	0.5556	0.4444	0.4000	0.0714	0.1099	0.1095	0.0160	0.0321
22	8	0	8	7	0.8750	0.1250	0.0500	0.0500	0.2222	0.0487	0.0152	0.0528
29	1	0	1	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0
38	1	1	0.5	0	0	1.0000	0.0500	0	0	0.0487	0	0

### Cuadros de supervida Kaplan-Meyer

	Total	Número de eventos	Número censado	Porcentaje censado
Grupo 1	20	20	0	0.00
Grupo 2	20	20	0	0.00
Grupo 3	20	19	1	5.00
Grupo 4	20	19	1	5.00
Grupo 5	20	19	1	5.00
Total	100	97	3	3.00

Prueba estadística para la igualdad de distribución de supervida por grupo

Log Rank	Estadístico 3.05	grados de libertad 4	significancia 0.5494
----------	---------------------	-------------------------	-------------------------

**ANEXO 2 FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO  
TUMORAL MURINO MELANOMA B16**

**ANALISIS DE VARIANZA (ANOVA)**

**Variable: Días de sobrevivida**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	69.0400	17.2600	.4309	.7860
Dentro de grupos	95	3805.2000	40.0547		
Total	99	3874.2400			

**Variable: Peso al 2 de Julio**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	36.0794	9.0198	1.5622	.1907
Dentro de grupos	95	548.5050	5.7737		
Total	99	584.5844			

**Variable: Peso al 7 de Julio**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	119.6048	29.9012	1.4267	.2312
Dentro de grupos	94	1970.0425	20.9579		
Total	98	2089.6473			

**Variable: Peso al 9 de Julio**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		de Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	185.2253	46.3063	.7123	.5857
Dentro de grupos	89	5785.8340	65.0094		
Total	93	5971.0593			

**Variable: Peso al 12 de Julio**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		de Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	917.9111	229.4778	2.3151	.0641
Dentro de grupos	83	8227.1325	99.1221		
Total	87	9145.0436			

**Variable: Peso al 16 de Julio**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		de Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	919.5797	229.8949	1.5138	.2074
Dentro de grupos	71	10782.2356	151.8625		
Total	75	11701.8153			



**Variable: Peso al desafío**  
**por variable: Grupo**

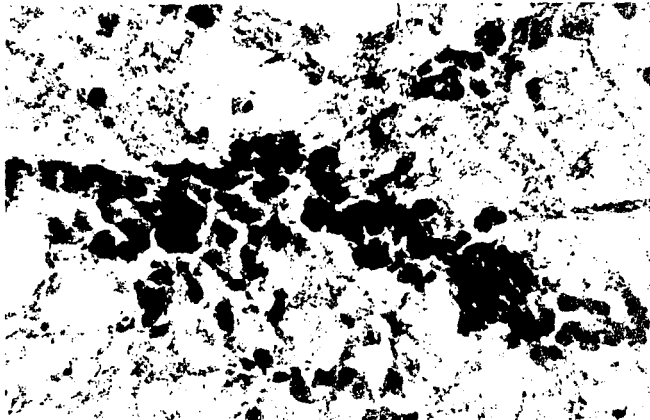
	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	51.6064	12.9016	2.3714	.0578
Dentro de grupos	95	516.8540	5.4406		
Total	99	568.4604			

**Variable: Peso inicial**  
**por variable: Grupo**

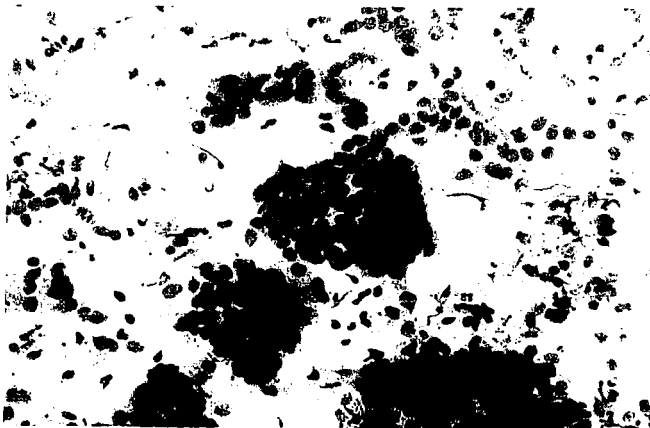
	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	100.7510	25.1878	.0017	
Dentro de grupos	95	508.4765	5.3524		
Total	99	609.2275			

**Variable: Peso último día**  
**por variable: Grupo**

	Grados de libertad	Análisis de varianza		F	F
		Suma de cuadrados	de Cuadrados medios		
Entre grupos	4	125.5426	31.3857	2.1313	.0829
Dentro de grupos	95	1398.9690	14.7260		
Total	99	1524.5116			



**Figura 1.** Grupo 1, ratón 14. Citología de Melanoma B16 de 14 días de crecimiento donde se observan las células neoplásicas con citólisis (flecha). Papanicolau (440X).



**Figura 2.** Grupo 2, ratón 33. Citología de Melanoma B16 de 14 días de crecimiento que presentan formación de cordones y grupos de células neoplásicas. Papanicolau (440X).

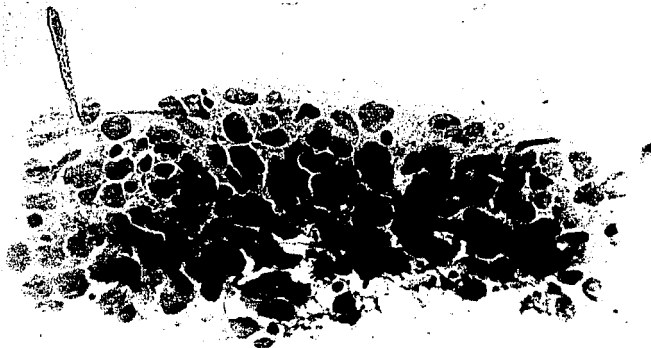


Figura 3. Grupo 3, ratón 42. Citología de Melanoma B16 de 21 días de crecimiento. Se pueden observar características de malignidad como pleomorfismo y nucleolos prominentes (flecha). Papanicolau (692X).

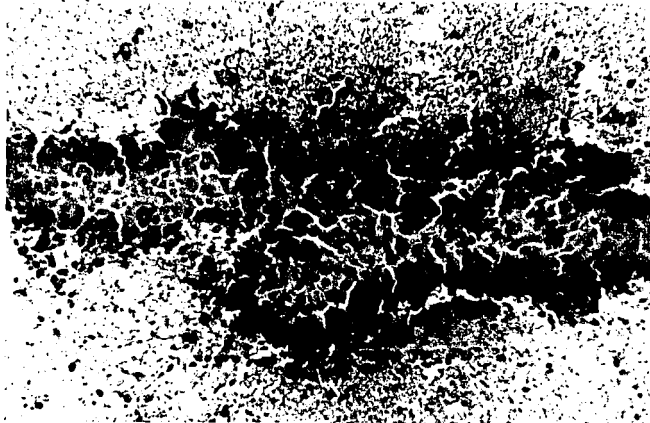
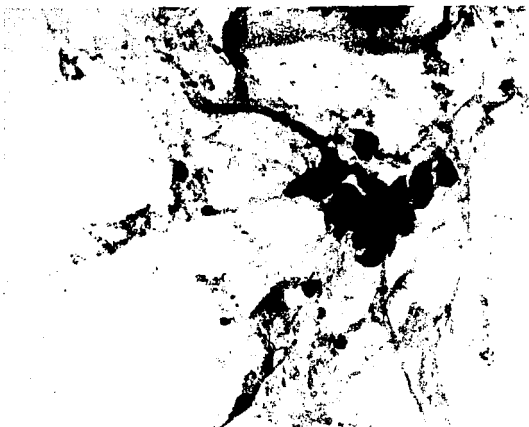
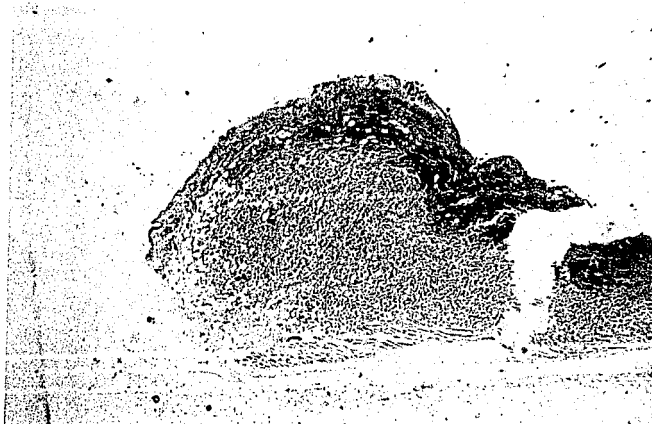


Figura 4. Grupo 4, ratón 63. Citología de Melanoma B16 de 7 días de crecimiento donde se aprecia un arreglo celular sólido y abundantes glóbulos rojos. Papanicolau (177X).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



**Figura 5.** Grupo 5, ratón 98. Citología de Melanoma B16 de 14 días de crecimiento. Se aprecia un grupo de células neoplásicas pleomórficas, anisonucleosis y nucleolos prominentes. Papanicolau (440X).



**Figura 6.** Grupo 2, ratón 33. Corte histológico de Melanoma B16 en donde se aprecia una pequeña proliferación de células neoplásicas (a) con superficie ulcerada (flecha). H.E. (27.6X).



Figura 7. Grupo 5, ratón 98. Corte histológico de Melanoma B16 en el que se observa la delimitación de la neoplasia, sin estar encapsulada (flecha); así como el arreglo celular sólido. H.E. (27.6X)

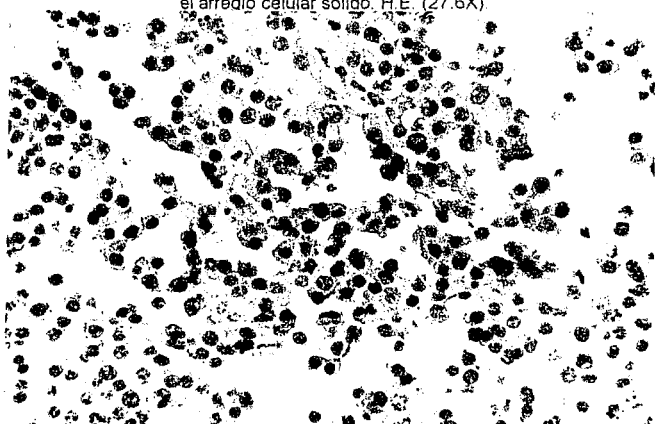


Figura 8. Grupo 1, ratón 12. Corte histológico de Melanoma B16 formado por células redondas u ovals. Se aprecian mitosis atípicas (flecha). H.E. (440X).

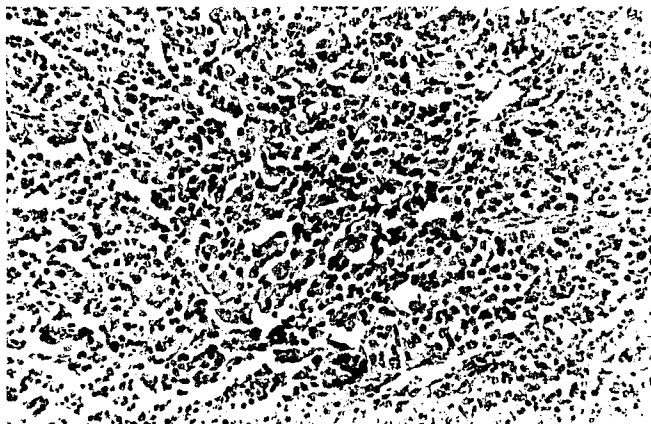


Figura 9 Grupo 2, ratón 31. Corte histológico de Melanoma B16 en donde se observa la invasividad de células neoplásicas en el tejido muscular (flecha), H.E. (176X)

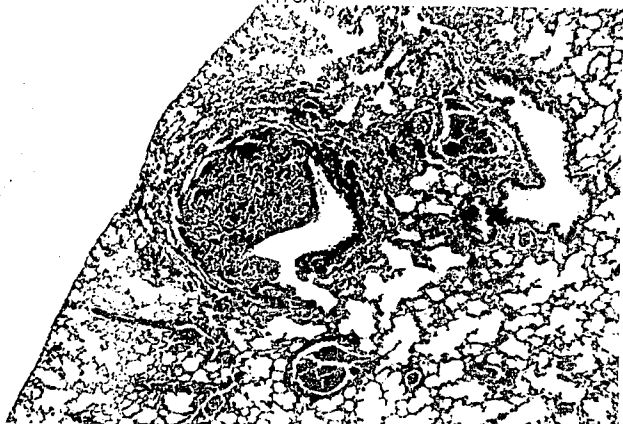


Figura 10. Grupo 2, ratón 31. Corte histológico de pulmón en el que alrededor de un bronquiolo se observa una metástasis de Melanoma B16 (flecha) y congestión moderada. H.E. 27.6X



**Figura 11.** Grupo 2, ratón 31. Corte histológico de pulmón en el que se aprecia la metástasis de Melanoma B16 a mayor aumento, en donde se observan las mismas características celulares (flecha) que en corte del tumor. H.E. (440X).