



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



EMPLEO DE UN EXTRACTO LEUCOCITARIO CRUDO
(ELC) COMO TRATAMIENTO EN LA PRESENCIA DE
SIGNOS CLINICOS DE MOQUILLO CANINO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A N :
RICARDO F. ^{liberto} PARRA CRUZ
FABIOLA ROCHA ESCOBAR

ASESOR: M.C. HUMBERTO ALEJANDRO MARTINEZ RODRIGUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI

MEXICO 1994



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Empleo de un Extracto Leucocitario Crudo (ELC)

como tratamiento en la presencia de signos clínicos
de Moquillo canino"

que presenta la pasante: Fabiola Rocha Escobar

con número de cuenta: 8452275-9 para obtener el TITULO de:
Medica Veterinaria Zootecnista ; en colaboración con :
Ricardo Filiberto Parra Cruz

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a de Marzo de 1994

PRESIDENTE M.V.Z. Victor Perez Valencia

VOCAL M.V.Z. Jose A. Licca Vega

SECRETARIO Humberto Alejandro Martinez R.

PRIMER SUPLENTE M.V.Z. Tonatiuh Cruz Sanchez

SEGUNDO SUPLENTE M.V.Z. Gerardo Garza Malacara.

AGRADECIMIENTOS

* A todas aquellas personas que de alguna forma colaboraron para la realización de este trabajo.

* A los laboratorios Biotell por toda la ayuda prestada para la realización de este trabajo.

* Especial agradecimiento a nuestro asesor de tesis

MC Humberto Alejandro Martínez Rodríguez

por todo el apoyo incondicional que siempre mostró a lo largo de este trabajo.

A quienes hicieron posible la culminación de una educación y una profesión como la mejor herencia que se pueda recibir

NUESTROS PADRES

* A las personas que en algún momento estuvieron presentes y contamos con su apoyo, y que ahora no contamos con su presencia pero siempre contaremos con su apoyo.

FILIBERTO PARRA RAYON

HECTOR ROCHA BONILLA

INDICE DE DIAGRAMAS Y GRAFICAS

	pag
ESQUEMA 2.1.3.1 Ejemplo de producción y uso del Factor de Transferencia(FT) 21	
CUADRO 2.1.4.1 Algunos usos del extracto leucocitario dializado en diferentes especies.....	25
DIAGRAMA 3.2.1 Obtención del extracto leucocitario.....	40
CUADRO 3.4.1.1 Resumen de resultados en Biometrías Hemáticas tomadas a diferentes días postinfección bajo condiciones controladas en laboratorio	42
DIAGRAMA 3.4.2.1 Técnica de inmunofluorescencia.....	43
CUADRO 4.0 Características generales del grupo A y B	45
CUADRO 4.1 Incidencia de edades en los 16 casos muestreados.....	46
GRAFICA 4.1 Muestra de 16 casos. Distribución por edad.....	46
CUADRO 4.2 Grupo A.....	47
GRAFICA 4.2 Grupo A. Distribución por edad.....	47
CUADRO 4.3 Grupo B.....	48
GRAFICA 4.3 Grupo B. Distribución por edad.....	48
GRAFICA 4.4 Muestra de 16 casos. Distribución por sexo.....	49
GRAFICA 4.5 Grupo A. Distribución por sexo.....	50
GRAFICA 4.6 Grupo B. Distribución por sexo.....	50
GRAFICA 4.7 Muestra de 16 casos. Distribución por raza.....	51

CUADRO 4.4	Incidencia de razas de los 16 casos	52
GRAFICA 4.8	Grupo A. Distribución por raza.....	53
GRAFICA 4.9	Grupo B. Distribución por raza.....	53
CUADRO 4.5	Porcentaje de anomalías reportadas de las biometrías hemáticas. 54	
GRAFICA 4.10	Biometrías Hemáticas. Muestras de 16 casos.....	55
GRAFICA 4.11	Muestras de 16 casos. Resultados de inmunofluorescencia	56
GRAFICA 4.12	Grupo A. Resultados de inmunofluorescencia.....	57
GRAFICA 4.13	Grupo B. Resultados de inmunofluorescencia.....	57
GRAFICA 4.14	Muestra de 16 casos. Principales signos clínicos.....	58
GRAFICA 4.15	Grupos A y B. Principales signos clínicos.....	59
GRAFICA 4.16	Muestra de 16 casos. Mortalidad post-tratamiento.....	60
GRAFICA 4.17	Grupo A. Mortalidad post-tratamiento.....	61
GRAFICA 4.18	Grupo B. Mortalidad post-tratamiento.....	61

INDICE ANALITICO

	pag
1.-OBJETIVOS.....	8
2.- INTRODUCCION.....	9
2.1 Respuesta inmune.....	9
2.1.1 Bases de la respuesta inmune	10
2.1.2 Base celular de la inmunidad debida a células	10
2.1.3 Función de los factores solubles en la respuesta inmune ..	11
2.1.4 Factor de transferencia	22
2.2 MOQUILLO CANINO (DISTEMPER).....	26
2.2.1 Definición de Moquillo canino	26
2.2.2 Síntomas de Moquillo canino (Distemper)	26
2.2.3 Etiología del Distemper	27
2.2.4 Epizootiología del Distemper	28
2.2.5 Patogenia de Distemper	28
2.2.6 Signos clínicos de Distemper	30
2.2.7 Prognosis del Distemper	32
2.2.8 Lesiones producidas por Distemper	32
2.2.9 Diagnóstico de Distemper	32
2.2.10 Tratamiento del Distemper	33
2.2.11 Prevención	33
2.2.11a Inmunidad pasiva	33
2.2.11b Inmunidad activa	34
2.2.12 Factores que causan fallas en la vacunación	35
3.- MATERIAL Y METODOS	36
3.1. Inmunización de animales donadores con Extracto Leucocitario ...	37
3.2. Obtención del Extracto Leucocitario	38
3.3. Inoculación del EL animales enfermos de Distemper	41
3.4. Pruebas diagnosticas	41
3.4.1. Biometria Hemática	41
3.4.2. Inmunofluorescencia	42
4.- RESULTADOS	44
5.- DISCUSION	62
6.- CONCLUSIONES	73
7.- RECOMENDACIONES	75
8.- BIBLIOGRAFIA	77

CONTENIDO

	pag
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE DE DIAGRAMAS Y GRAFICAS	4
INDICE ANALITICO	6
CONTENIDO	7
OBJETIVOS	8
INTRODUCCION	9
MATERIAL Y METODOS	36
RESULTADOS	44
DISCUSION	62
CONCLUSIONES	73
RECOMENDACIONES	75
BIBLIOGRAFIA	76

OBJETIVOS

- 1.1. Tratar a perros enfermos de Moquillo canino con signos respiratorios por medio de la aplicación de un extracto leucocitario crudo.

- 1.2. Determinar la eficacia de la terapia con extracto leucocitario crudo en el tratamiento de Moquillo canino.

INTRODUCCION

2.1. LA RESPUESTA INMUNE.

A partir de la observación de respuestas inmunes es evidente que ciertas células deben ser capaces de reconocer antígenos y luego responder en forma específica. También está claro que la respuesta de estas células sensibles a antígenos deben conducir a la producción de anticuerpos o bien a células que puedan participar en las respuestas inmunes celulares. Además deben producirse otras células que puedan reaccionar incluso más eficazmente a una segunda exposición al mismo antígeno, en otras palabras células de memoria. [42]

Se reconoce que existen actualmente células sensibles a antígenos que se presentan en dos formas; los linfocitos B y los linfocitos T. La unión del antígeno con estas células, las estimula a proliferar y es el fenómeno inicial de la respuesta inmune. [41.42]

2.1.1. Bases de la respuesta de los anticuerpos (Ac).

La unión del antígeno con una inmunoglobulina (Ig) receptora del linfocito B (responsables de la producción y secreción de Ac) no basta para desencadenar una respuesta inmune, sino que deben cumplir ciertos requisitos. Primeramente que el antígeno sea preparado por ciertos macrófagos y presentado al linfocito B cuando todavía está adherido a la superficie de uno de estos y por otro lado el estímulo producido por las diferentes interleucinas, cuyo efecto final es la diferenciación del linfocito B en la célula plasmática.

[42]

Una vez estimulado el linfocito B por las interleucinas, comienza a presentar un flujo y el antígeno unido a la membrana se concentra en una pequeña región, en este momento el antígeno no puede penetrar al linfocito B o ser liberado al medio circulante. La reacción Ag-Ac proporciona al linfocito B uno de los requisitos para poder iniciar un proceso de replicación, dando lugar a la formación de una colonia celular o clona, distinguiéndose las células plasmáticas responsables de la síntesis y secreción de Ig (con la misma especificidad de membrana que el linfocito B progenitor) y células de memoria responsables de iniciar una eventual respuesta secundaria contra el Ag.

[42]

2.1.2. Base celular de la inmunidad debida a células.

La inmunidad celular esta mediada por los linfocitos T, en la cual

ocurren dos tipos respuestas:

- a) Citotoxicidad celular: que se refiere a la destrucción de células infectadas o alteradas que se les conoce como células blanco: células infectadas con virus, células infectadas con protozoarios, células tumorales y células sujetas a un ataque inmunológico.(42)
- b) Linfocinas: también conocidas como factores solubles con funciones biológicas particulares.(42)

2.1.3. Función de los factores solubles en la respuesta inmune celular.

Los factores solubles se han considerado como mediadores de la hipersensibilidad e inmunidad celular a través de mensajeros intercelulares. Estos factores fueron descubiertos con la demostración del factor de inhibición de la migración asociado con el tipo de hipersensibilidad retardada, esta prueba de actividades *in vitro* del factor soluble se relacionó con el fenómeno *in vivo*; desde entonces diversos factores solubles han sido descubiertos, pero no siempre con éxito. (33)

La hipersensibilidad celular y la inmunidad están reguladas por los linfocitos T en colaboración con los linfocitos B así como por los macrófagos o monocitos produciendo un antígeno específico como respuesta inmunológica. Los linfocitos T y macrófagos son los responsables principales de la regulación de las complejas interacciones celulares.

Además, las células T que participan en diferentes actividades pertenecen a distintas subclases de linfocitos identificables por las marcas antigénicas que presentan en la superficie de la membrana. Los monocitos no fagocíticos y las células dendríticas son consideradas células accesorias para la regulación de células T en la mediación de eventos aferentes y eferentes de la hipersensibilidad e inmunidad celular. [33]

Los mediadores solubles se clasifican por su origen y no por su actividad biológica. Se le llama citocinas a las hormonas producidas por cualquier tipo celular involucradas en la respuesta inmune, los mediadores solubles que son producidos por linfocitos y monocitos son llamados linfocinas y monocinas respectivamente, estas son estimuladas cuando reaccionan con el antígeno con el cual fueron sensibilizadas específicamente. [33]

La producción de linfocinas y monocinas pueden ser estimuladas por factores mitógenos, por complejo antígeno-anticuerpo y por mediadores propios de ellos. Las monocinas y linfocinas pueden clasificarse por su intervención en eventos aferentes y eferentes en la hipersensibilidad e inmunidad celular. Los mediadores aferentes sirven en eventos de inducción y los mediadores eferentes participan en eventos de expresión o respuesta inmunitaria. Las linfocinas y monocinas son mediadores solubles que intervienen en la amplificación de la respuesta inmune (fenómeno de eventos aferentes y eferentes regulados por células T sensibilizadas, linfocitos insensibilizados [linfocinas] y macrófagos [monocinas]). Por otra parte los factores solubles influyen en la inducción de la sensibilización de células T y macrófagos, son

factores solubles específicos e inespecíficos, llamados factores auxiliares.
[33.42]

Las linfocinas y las monocinas se clasifican de acuerdo a la función que ejerce en la célula blanco.[33.41.42]

Las Linfocinas son proteínas cuyos pesos moleculares se encuentran entre 25,000 y 75,000 daltons aunque este dato puede variar dependiendo de la especie de la que proceda. Son liberadas principalmente por los linfocitos T, pero también los linfocitos B pueden producirlas. Las linfocinas no se unen a los antígenos ni son específicos para ellos; actúan sobre varios tipos celulares y provocan cambios en ellos, las interleucinas son las más importantes de las linfocinas.[41]

Interleucina 1: Deriva de los macrófagos y es por eso monocina y no linfocina; Es un polipéptido de 2,000 a 5,000 daltons y su papel es promover la producción de interleucina 2 por los linfocitos T. También se le llama *Factor de Activación de los Linfocitos*. También posee actividades no inmunológicas como es la estimulación del centro de la fiebre, producción de prostaglandinas y colágenos, estimula hepatocitos para producir proteínas, interviene en la producción de la interleucina 2 y junto con esta influye en la mediación de células T dependientes de la respuesta celular.[41]

Interleucina 2 : Inicia y mantiene la proliferación de linfocitos T. Tiene la capacidad de elevar la inmunidad; es una proteína de 30,000 a 35,000 daltons, inicialmente llamada *Factor de Crecimiento de Células* y su función es activar la proliferación de timocitos y el desarrollo y mantenimiento de células T y B a largo plazo; así como auxilia la inducción de las células T citotóxicas, y clínicamente se observado que ayuda a la proliferación y activación de células asesinas capaces de lisar selectivamente células tumorales. [41]

Interleucina 3: También deriva de los linfocitos al igual que la interleucina 2, con un peso de 14,000 a 28,000 daltons; su función es estimular la maduración de las células T inmaduras y promover el crecimiento hematopoyético de células progenitoras mielóides. [41]

Interleucina 4: Es una linfocina con un peso de 20,000 daltons, sus principales funciones son; actuar como mitógeno para las células B , estimulante de las células cebadas, activa macrófagos y estimula la hematopoyesis. [41]

Interleucina 5: Es una linfocina con un peso de 18'000 daltons, destacando sus siguientes funciones: actúa como coestimulante para la proliferación y diferenciación de

células B, promueve el cambio a IgA, estimula los eosinófilos y actúa como mitógeno para los timocitos. [41]

Interleucina 6: Es una citocina que pesa de 22,000 a 30'000 daltons, que puede producirse por diversas células, tales como los linfocitos T y B, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. Anteriormente se le consideraba como un interferón por su supuesta actividad antiviral, sin embargo ahora se sabe que no es así, conociéndose sus siguientes funciones: actúa como cofactor para la secreción de Ig por células B, como factor de crecimiento para mielomas y plasmacitomas, estimula a los hepatocitos a producir proteínas, actúa como comitógeno para timocitos y células T, inhibe crecimiento de algunos carcinomas y leucemia que no sea de células B y líneas celulares de linfoma, estimula la ACTH pituitaria y glucocorticóides suprarrenales. [41]

Interleucina 7: Citocina que se ha identificado recientemente de peso de 25,000 daltons y que actúa preferentemente sobre progenitores de linfocitos T y B, se ha obtenido y purificado de murinos y humanos, por lo antes mencionado se puede considerar como una linfopoyetina. Se ha observado que estimula la hiperplasia de células B de bazo y ganglio linfático. [41]

En la actualidad se conocen más interleucinas, sin embargo por la complejidad que representa su estudio no están identificadas claramente sus funciones, pero aproximadamente se consideran hasta la fecha, de 3 a 4 interleucinas nuevas.

Las siguientes linfocinas que se mencionan no pertenecen al grupo de las interleucinas pero al igual que estas, juegan un papel muy importante dentro de la regulación inmunológica.

Factor de inhibición de macrófagos (MIF): Linfocina que inhibe la migración de los macrófagos activados por células T y B, su activación es independiente de células aunque su estimulación se da por antígenos mitógenos. La producción de MIF por células B puede ocurrir después con la estimulación de antígenos o mitógenos. [33.42]

Se puede detectar *in vitro* de 2 a 6 horas después de la estimulación antigénica o no antigénica, se han hecho estudios en los cuales los fibroblastos producen un factor semejante al MIF. [33.42]

Algunos experimentos con la inyección intradérmica de MIF ha dado resultados de reducción en el número de macrófagos. La regulación de MIF está controlado por las prostaglandinas en la cual intervienen los linfocitos y macrófagos: Las

prostaglandinas activan los linfocitos para inhibir la producción del MIF sin tener un efecto directo en la actividad del mismo. [33.42]

Factor de inhibición de leucocitos (LIF): Linfocinas que inhiben la migración de leucocitos polimorfonucleares, es un factor diferente al MIF, pero ambas afectan al movimiento celular. Es una proteína de 69,000 daltons, es un derivado de células T y B estimulado por antígenos o por activación mitogénica. [33.41.42]

Se cree que el modo de acción es en proteínas y/o grasas esteroides, la inhibición de la migración leucocitaria se considera generalmente asociada a la hipersensibilidad celular. [33]

Factor Quimiotáctico de los Macrófagos, Basófilos y Eosinófilos (PMSEK): Son factores que resultan de linfocinas. Es una sustancia proteica de 12,000 a 55,000 daltons dependiendo de su origen y no es inhibido por el MIF. Los neutrófilos, basófilos y eosinófilos son las células blanco. [33.42]

El factor quimiotáctico de eosinófilos fué el primero en descubrirse, así como una sustancia llamada Promotor Estimulador de Eosinófilos, que se deriva de una sustancia producida por la estimulación de antígenos específicos de células sensibles, la actividad del Factor Quimiotáctico de

neutrófilos y basófilos se ha descrito pero poco se ha sabido de sus propiedades. [33,42]

Los factores derivados de linfocitos se caracterizan por ser mediadores de la inflamación y factores quimiotácticos involucrados en la hipersensibilidad y en la inmunidad. [33]

Factor Activador de Macrófagos (FAM): Linfocina mediadora de la inflamación, es responsable de elevar la función de macrófagos en la inmunidad celular, induce el incremento de la fagocitosis y pinocitosis, otras actividades asociadas con el FAM incluyen el crecimiento de la superficie de adhesión, aumento de la actividad enzimática, producción del complemento y liberación de enzimas lisocimales. [33]

Linfotoxina: La inmunidad dada por los linfocitos, puede causar la destrucción de células susceptibles por producción y liberación de un factor soluble llamado linfotóxina, este factor es expresado por inmunidad de células T, una vez liberada esta Linfotóxina, que puede ser de dos tipos alfa y beta, en este caso la beta forma orificios en la membrana de la célula blanco causando el control osmótico, la ruptura y destrucción de la célula blanco. Por otro lado se ha demostrado que la linfotóxina no ha tenido un papel directo en la mediación de células linfotóxicas sino por células citotóxicas.

Las células citotóxicas reaccionan al antígeno y en cooperación de las células T auxiliares afectan a las células blanco. [33]

Factor de necrosis de tumores: Considerado como linfotóxina alfa tiene la función como dice su nombre de eliminar a las células tumorales, por lo que se dice que es tumoricida, además de ser inmunomodulador en procesos inflamatorios. [41]

Interferón: Ejercen efectos sobre funciones celulares, ya sea de estimulación o inhibición. Son un grupo de proteínas y glucoproteínas que producen las células como respuesta a los virus. Los interferones tipo I (interferón alfa e interferón beta), estos se inducen por infecciones virales o artificialmente por RNA de doble cadena. El interferón alfa, producido principalmente por leucocitos, mientras que el interferón beta es sintetizado por células no leucocíticas, lo que incluye fibroblastos, aunque también puede producirse por linfocitos. El interferón tipo II o interferón gamma o interferón inmunitario; este se produce durante las reacciones inmunitarias por linfocitos T estimulados por antígeno, mitógeno o lectina. [33,41,42]

Los interferones inducen un estado antiviral que protege a las células blanco contra la mayoría de los tipos de virus.

Además, los interferones tienen efectos celulares poderosos, principalmente inhibición de la proliferación celular. Pueden ya sea inhibir o incrementar la diferenciación celular, según el tipo celular y la dosis de interferón; también son agentes inmunomoduladores, y efectúan tareas importantes en la respuesta normal de defensa del individuo. [41, 42]

Dentro de los efectos inmunomoduladores del interferón están los siguientes; Incrementan la capacidad tumoricida y bactericida de los macrófagos y aumentan las funciones de su células accesorias, Poseen las actividades descritas como *HIF* y *FAM*, igualmente presentan efectos sobre los linfocitos modulando la inmunidad humoral y celular, y finalmente tienen un efecto citotóxico incrementando directamente la actividad de las células K o células asesinas. [33, 41]

El uso terapéutico de las citocinas está aún en sus inicios; se ha demostrado que algunas entidades patológicas responden al interferón e interleucina. Quizá los antagonistas y agonistas de la citocina y, sus receptores desempeñan una función importante en la terapéutica eventual de enfermedades inflamatorias, infecciosas, autoinmunitarias y neoplásicos. [41]

Existen varios inmunomoduladores no específicos para incrementar la respuesta del huésped en ciertas situaciones clínicas; tales agentes se han administrado a pacientes con

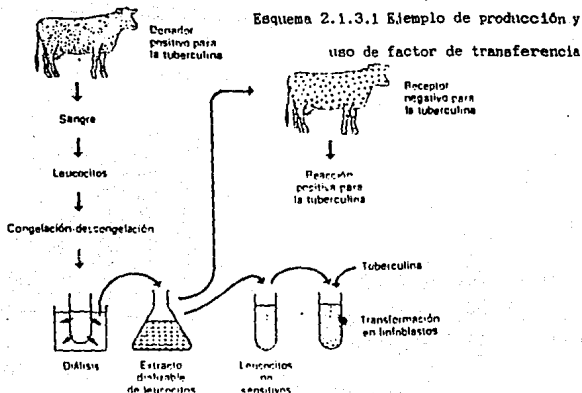
inmunodeficiencias seleccionadas y cánceres. Estos se pueden dividir en tres clases:

Productos de origen microbiano. Ejemplo: Bacilo Calmette-Guerin (BCG). Bastatin. Parvus. Endotoxina. Lentinan. Esqueleto de la pared celular *Nocardia rubra*. Picibanil.(41)

Compuestos sintéticos. Ejemplo: Azimexon. Cimetidina. Inosine pranobox, Levamisol.(41)

Productos de origen mamífero. Ejemplo: Timosina alfa 1, Timosina fracción 5, Timomudulina. Factor de Transferencia.(41)

En el siguiente esquema 2.1.3.1 se muestra la manera de producir y usar el extracto dializable de leucocitos (factor de transferencia) en este caso de se utiliza para transferir tuberculina de una vaca positiva.(42)



2.1.4. El Factor de Transferencia (FT).

El FT fue descrito originalmente por *Lawrence* en 1955, haciendo una preparación cruda de extracto dializable de leucocitos que contenía por lo menos sesenta porciones distintas; tiene un peso molecular aproximado de 1,100-1,600; la porción específica del FT contiene RNA y proteína, pero no DNA. Se ha propuesto que el FT es un fragmento dializable de células T del sitio antígeno receptor conteniendo información para actuar sobre alguna célula progenitora para inducir especificidad en algún antígeno o grupo de antígenos, puede reclutar células específicas sensibles al antígeno. El extracto dializable de Leucocitos (EDL), es una sustancia no antigénica que puede ser liofilizada y almacenada por largo tiempo sin perder su potencia, no transmite la enfermedad viral y si está adecuadamente preparada y probada parece que no causa efectos colaterales graves, no transfiere inmunidad humoral pero sí inmunidad celular. [33,38,41,42]

Con el fin de comprobar que una reacción inmune está mediada por células, suele ser necesario demostrar que puede transferirse de un animal sensibilizado a otro normal mediante linfocitos lavados. En el hombre, bovinos, ovinos, cánidos, cerdos, aves y equinos puede conseguirse una buena transferencia específica mediante extractos linfocitarios, una sola inyección del compuesto puede conferir a un receptor normal la capacidad de respuesta específica por células, que en algunos casos dura más de un año. [1,5,8,9,11,13,14,20,28,33,38,41,42]

Se ha postulado que el factor de transferencia es quizás un fragmento que contiene cantidades muy pequeñas de antígeno y que el resto de este fragmento o molécula puede ser un coadyuvante poderoso, este actúa específicamente para intensificar la reactividad preexistente de los Linfocitos. También se ha postulado que el factor de transferencia actúa sobre alguna célula progenitora para inducir especificidad para algún antígeno o un grupo de antígenos; puede ayudar a reclutar células específicas sensibles al antígeno. La actividad de adyuvante (no de factor de transferencia) en extracto dializable de leucocitos actúa inespecíficamente para intensificar la reactividad preexistente de los linfocitos del receptor. [41.42]

El factor de transferencia se ha usado terapéuticamente en problemas de inmunodeficiencias, para conferir inmunidad contra antígenos a los que no se reacciona y como agente profiláctico en inmunopotencialización. Se ha aplicado en enfermedades de los humanos, generalmente de tipo viral, donde se han reportado mejoras impresionantes observadas por distintos grupos de investigadores como las siguientes enfermedades: Sarampión, Neumonías, Herpes simple, Herpes zoster, Candidiasis cutánea, Histoplasmosis, Coccidiomicosis, Tuberculosis, Leishmaniasis, Carcinoma mamario, Melanoma maligno, Carcinoma de las células alveolares, enfermedad de Chagas. [9.25.27.41]

La inyección del factor de transferencia esta asociada a reacciones inmunitarias (por ejemplo Anemia Hemolítica) después de la terapia con el factor, una causa potencial de reacción al factor de transferencia surge de la

iniciación de una respuesta inflamatoria en el sitio de la carga antigénica, estas reacciones pueden inducir dolor en el sitio de la lesión maligna o neumonía por hipersensibilidad si hay metástasis, esto último puede hacerse reversible con pequeñas dosis de corticosteroides. [33,41]

El factor de transferencia se ha aplicado a animales domésticos como terapia en diferentes enfermedades dando buenos resultados en: *Colibacilosis* (lechones), *Rinotraqueítis* infecciosa (bovinos), *Aujeszky* (cerdos), *Tuberculosis* en perros entre otros. [1.23.2a.38]

Podemos decir que la importancia clínica de las Linfocinas es que son útiles para determinados efectos de terapia e inmunopotencialización en el sistema inmune, por otra parte la producción de factores solubles potencialidad la hipersensibilidad e inmunidad celular. [41]

Los defectos de las Linfocinas representan una sobreproducción de factores solubles y posible daño inmunopatológico. Por otra parte la hipersensibilidad retardada presenta una serie de interacciones entre una variedad de diversos tipos celulares y factores solubles ya nombrados. (33,41)

CUADRO 2.1.4.1.

ALGUNOS USOS DEL EXTRACTO LEUCOCITARIO DIALIZADO (EDL-FT) EN DIFERENTES ESPECIES.					
ESPECIE	FINALIDAD	ENFERMEDAD	VIA DE ADMINISTRACION	RESULTADOS OBTENIDOS	PRUEBAS COLATERALES
Aves	Protección	Coccidiosis	Intraperitoneal	Positivos	Ninguna
Cuyos	Estimulación Inmunitaria	Ascariosis	Desconocido	Positivos	Ninguna
Bovinos	Protección Neonatal	Criptosporidiosis	Oral	Positivos	Copros
Cuyos	Estimulación	Brucelosis	Intramuscular	Positivos	Ninguna
Equinos	Tratamiento	Reumatismo	Intramuscular	Positivos	Ninguna
Ratón	Preparado Experimental	Chagas	In-Vitro	Positivos	Ninguna
Ratón	Transferencia de Hipersensibilidad	Tuberculosis	Desconocido	Positivos	Tuberculina
Humanos	Terapéutica	Tuberculosis	Subcutáneo	Positivos	Prueba de Tuberculosis
Cerdos	Terapéutica	Aujeszky	Intramuscular Subcutáneo	(+/-)	Biometria H. *Inmunofluo. **Seroneutr.
Perros	Transferencia de inmunidad	Tuberculosis	Intradermica	Positivos	Prueba de Tuberculosis

ag=Inmunofluorescencia ** Seroneutralización

(5, 8, 9, 11, 13, 21, 25, 28, 36, 38)

2.2. MOQUILLO CANINO

2.2.1. Definición de Moquillo canino:

Enfermedad viral altamente contagiosa de los perros, caracterizada por una elevación difásica de la temperatura, leucopenia, catarro gastrointestinal y respiratorio, conjuntivitis, dermatitis pustular y con frecuencia complicaciones neumónicas y neurológicas. [26]

2.2.2. Sinonimias del Moquillo canino:

* Distemper: **NOTA:** En realidad este término es el correcto, ya que Moquillo es un término que se adoptó dadas las manifestaciones de secreción de *MOCO* en los orificios nasales cuando esta enfermedad cursa con un cuadro respiratorio, por este motivo el término que se utilizará como correcto de aquí en adelante será **DISTEMPER**.(*)

* Enfermedad de *Carré*.

* Enfermedad del cojinete plantar duro.

(*) aportación proporcionada por MVZ Victor Perez V.

* Encefalitis del perro viejo (forma crónica de los perros adultos).

[8.10.28,29]

2.2.3. Etiología del Distemper:

La naturaleza viral de la enfermedad fué demostrada por Carré en el año de 1905. [10]

El Distemper es causado por un virus RNA, del género *Morbillivirus* y familia *paramixovirus*; que mide de 120 a 300 nm. La vida media del virus es de 120 minutos a 21 °C, y de 2 a 3 minutos a 56 °C; es estable a 4 °C y a un PH de 5 a 10.5. Es inactivado a la luz visible así como con fenol al 0.75% formol al 1%, solución de hipoclorito y éter. [3.6,24]

Las complicaciones secundarias como *neumonía* o *enteritis*, entre otras son causadas por: *Mycoplasma*, *Eimerias*, *Toxoplasma*, *Bacillus piliformis* así como por *Erdetella bronchiseptica*, siendo esta última la más importante. [8.34,35]

El periodo de incubación es de 3 a 6 días. La edad de susceptibilidad es durante el primer año de vida principalmente en el segundo trimestre de vida del cónido (del tercer al sexto mes). Los anticuerpos maternos adquiridos por

el calostro proveen inmunidad a los perros jóvenes por periodos variables de hasta 15 semanas. [10.29]

2.2.4. Epizootiología del Distemper:

Es una enfermedad de distribución mundial, el hospedador natural incluye animales del orden carnívora y suborden fisípida. A veces en algunas especies la infección es inaparente y demostrable solo por detección de la neutralización de anticuerpos.

Algunas especies susceptibles son animales de la familia *Canidae* (dingo, zorro, coyote, lobo y chacal); de la familia *Mustelidae* (visón, mofeta, murciélago, marta y comadreja) y *Procyonidae* (panda y coati). Todas las secreciones del cuerpo de animales afectados pueden contraer el virus, pero en especial el contagio o transmisión es por aérosoles. Los gatos, monos, cerdos y ratones han sido infectados solo experimentalmente. [6.10.43]

2.2.5. Patogenia del Distemper:

Los primeros acontecimientos de la patogenia de Distemper parecen ser bastante similares en todos los perros susceptibles, mas allá de las cepas virales o de la respuesta inmune individual del huésped. El virus es inhalado e infecta los macrófagos del tracto respiratorio. Los macrófagos infectados trasladan el virus a los nodulos linfáticos, desde donde se disemina

rápidamente. En menos de una semana, las células de todo el tejido linfático están infectadas y el virus puede hallarse en los linfocitos sanguíneos. Durante este período de crecimiento viral en las células linfáticas, puede observarse el primer aumento de temperatura corporal, por lo general a los 3 o 4 días posteriores a la infección. Al mismo tiempo el interferón aparece en el suero.(3)

Después de la primera semana de infección puede observarse una gran variación en el desarrollo de la enfermedad que depende tanto de la cepa viral como de la respuesta inmune individual del huésped. Una respuesta celular y hormonal vigorosa puede hallarse a las 2 semanas postinfección en los animales que no muestran signología clínica o que se recuperan pronto, mientras que en los animales que mueren se encuentra una respuesta muy limitada. Estas diferencias también pueden observarse en cachorros de una misma camada y se cree que las variaciones genéticas serían las responsables. Las variaciones basadas sobre la susceptibilidad de las razas parece existir, pero no se han probado en forma experimental. Se cree que los perros dolicocefalos son más susceptibles al Distemper que otros.(3)

Las distintas cepas de virus producen diferencias notables pero predicen la misma enfermedad. La mayoría de las cepas virulentas que han sido probadas inducen tanto una encefalitis aguda con destrucción predominante de las células de la sustancia gris como una encefalitis subaguda con lesiones predominantes en la sustancia blanca (desmielinización). Durante las décadas del '40 y '50, la enfermedad de los pulpejos duros se considero como una enfermedad distinta; sin embargo, la enfermedad fué causada por la mutación de

una cepa del virus de Distemper que producía una enfermedad subaguda a crónica. (3)

En los perros que desarrollan signología clínica y encefalomielititis, los virus continúan propagándose después de la primera semana de infección. Los linfocitos y macrófagos infectados transportan el virus al epitelio superficial de los tractos respiratorio, digestivo y urogenital, a las glándulas exocrinas y endocrinas y al SNC. Durante el período agudo de la enfermedad, el virus puede hallarse en cualquiera de estos tejidos. En muchas formas subagudas o crónicas, los mecanismos posteriores de respuesta inmune humoral y celular eliminan los virus de los tejidos periféricos y linfático; no obstante, el virus tiende a persistir en el SNC, y muchas veces en los ojos y en los pulpejos. (con dependencia de la cepa viral). (3)

2.2.6. Signos clínicos del Distemper:

La enfermedad toma un curso agudo con la presencia de fiebre después de 3 a 6 días de la exposición al virus. La fiebre disminuye después de 1 a 2 días, inician los días severos que pueden prolongarse hasta semanas, acompa-
ñado del segundo ataque del aumento de temperatura. Este aumento de temperatura esta asociado a depresión, anorexia, signos respiratorios y digestivos, descargas nasales y oculares mucopurulentas, el perro se encuentra tosiendo, asociado con la disnea, a la auscultación del tórax se revelan estertores secos. La diarrea es común y algunos perros llegan a presentar vómito. Hay pérdida de peso progresiva con deshidratación, se puede llegar a

presentar convulsiones en esta etapa. Algunos perros afectados muestran mejoría luego de presentar signos sistémicos severos, pero llegan a presentar alteraciones neurológicas causando la muerte o vive con disfunción nerviosa no progresiva y en muchos casos incompatibles con la vida. [8.10.12.28.29.35]

Las complicaciones cerebrales son ataxia, hipermotilidad, cambio de conducta, movimientos en círculo, hay disturbios en la postura y marcha. En la médula espinal hay ataxia principalmente y son comunes las contracciones mioclónicas de grupos musculares y es más en los músculos de la masticación, esta es de utilidad para realizar el diagnóstico; y por muchos considerado patognomónico, pueden ser ausentes los signos nerviosos, sin embargo el único signo que no se observa en otras enfermedades es la mioclonía. [3.10.15.18.29]

En la infección crónica se llega a presentar hiperqueratosis del cojínete plantar; la piel llega a presentar una respuesta alérgica al virus que se presenta en la forma de pústulas generalmente presentes en el abdomen, pero es poco observado. La linfopenia severa ocurre días después de la exposición al virus y en casos agudos persistentes hasta que muere o se recupera. [10.18.28.29]

La edad de los perros, patogenicidad del virus, respuesta inmune y el tiempo de la exposición al virus son algunos factores que determinan el curso y la prognosis de Distemper; como por ejemplo la enteritis hemorrágica y la rápida deshidratación ocurre en animales jóvenes, así como la signología nerviosa que generalmente produce la muerte, además de las secuelas tales como

las mioclonias que pueden persistir en forma indefinida en perros recuperados.
{3,6,7,15,20,30}

2.2.7. Prognosis del Distemper:

Es reservado, los signos clínicos determinan la gravedad de la enfermedad, con el diagnóstico y los periodos de aparente mejoría el animal muere o queda con signos nerviosos. {6,10,15,26}

2.2.8. Lesiones producidas por Distemper:

El virus del Distemper produce cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en el epitelio respiratorio y digestivo con una neumonía intersticial de células gigantes. Las demás lesiones dependen de la gravedad del ataque e de la extensión de la enfermedad debida a la infección bacteriana secundaria, pueden incluir éstas la inflamación de las membranas mucosas del tracto gastrointestinal, enteritis, bronconeumonía y unas dermatitis pustulares de la parte inferior del abdomen. {10,19,26,29,34,35}

2.2.9. Diagnóstico del Distemper:

El diagnóstico está basado en los signos clínicos, aunque los ya mencionados no son patognomónicos, con excepción de los mioclonos por ejemplo

los signos nerviosos acompañados de fiebre, signos respiratorios, diarrea, descargas oculares, hiperqueratosis del cojinete plantar sólo son indicativos de Distemper. La linfopenia, presencia de monocitos, ligera neutrofilia, aumento de mononucleares en el líquido cefalorraquídeo, inmunofluorescencia en la biopsia del cojinete plantar o en células sanguíneas infectadas, erupciones en la piel, frotis conjuntivales, presencia de lesiones oculares son de gran importancia para el diagnóstico, sin embargo, se ha demostrado que la única prueba serológica específica y segura, es la determinación de IgM específica del virus en perros que no hayan sido vacunados dentro de las 3 semanas anteriores a la toma de la muestra. [3.6.10.12.15]

2.2.10. Tratamiento del Distemper:

No existen fármacos que maten al virus del Moquillo, por lo que el tratamiento de la enfermedad tiene por objeto conservar al animal en estado fisiológico lo más normal posible para permitir que las propias defensas combatan el virus; a éste respecto es importante la administración de líquidos y electrolitos, así como antibióticos apropiados para tratar las infecciones secundarias y a menudo se usan anticolinérgicos para la diarrea. [10.15.19.40]

2.2.11. Prevención:

2.2.11a. Inmunidad pasiva:

Los cachorros reciben calostro de perras inmunes con anticuerpos pasivos contra Distemper, para producir inmunidad pasiva artificial existen dos

productos, la gammaglobulina y el suero contra la enfermedad; por lo regular estos productos contienen anticuerpos para otras enfermedades como hepatitis infecciosa y leptospirosis. Antes se administraban anticuerpos pasivos a los cachorros para protegerlos hasta que perdieran los anticuerpos maternos, esto ya no es recomendable, por lo que la gammaglobulina y el antisuero están contraindicados en la inmunización de esta enfermedad, dado que la protección que proporcionan no es la adecuada. [12.40.42]

2.2.11b. Inmunidad activa:

Esta inmunidad está dada por la vacunación y se han usado vacunas de virus muerto y de virus vivos modificados contra la enfermedad. En el mercado se pueden encontrar vacunas como productos monovalentes que protegen solo contra Distemper o con frecuencia está combinada con hepatitis y leptospirosis. También se utiliza la vacuna de Sarampión humano para inmunizar a cachorros contra Distemper por la compatibilidad antigénica de ambas enfermedades. [12.19.40.42]

Es recomendable la revacunación anual, ya que con el tiempo disminuye el nivel de anticuerpos. La vacuna contra Sarampión preparada con virus de Sarampión humano que se cultiva en tejido canino produce protección contra el Distemper y se debe a algún factor aparente de los anticuerpos humorales, es decir los anticuerpos del suero; su eficacia se ha determinado ser mayor del 90%, esto es recomendable aplicarse en hembras hasta antes de los tres meses de edad, y nunca en hembras gestantes, con el fin de evitar la producción y

transmisión de anticuerpos de sarampión a cachorros recién nacidos, sin embargo en los machos no existe este problema, por lo que en machos se puede aplicar incluso después de los tres meses de edad. [15.40]

2.2.12. Factores que causan fallas en la inmunización.

La mayor parte de las fallas de la inmunización ocurre durante dos periodos; uno es de 4 a 6 semanas después de la aplicación del inamógeno donde inicia la infección poco antes o después de la inmunización. Y el otro después del segundo año de vida debido a la disminución natural de los anticuerpos en los animales que no han sido expuestos nuevamente al virus.(7)

Por otra parte el efecto de bloqueo de anticuerpos maternos puede ser el 50% a las 6 semanas, pero no importa después de las 12 semanas. Infecciones como el parvovirus tiene efectos de inmunosupresión, tiene el potencial para precipitar la inducción de la vacuna de Distemper. La anestesia o cirugía pueden causar alguna alteración. Debe evitarse el uso de cloranfenicol o tetraciclinas. Altas temperaturas del medio ambiente y deficiencias de vitamina E, también se deben tomar en cuenta. La excesiva exposición al virus de Distemper pueden vencer los niveles de protección que podrían ser adecuados bajo circunstancias normales. [7]

MATERIAL Y METODOS

El estudio realizado tuvo lugar en el laboratorio de Virología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, en los laboratorios Biotell S.A., y en consultorios veterinarios particulares de pequeñas especies ubicadas en el municipio de Coacalco, México.

En este trabajo se formaron dos grupos de 8 perros cada uno de distintas edades, razas y sexos procedentes de consultorios veterinarios particulares que presentaban signos clínicos de Distemper, así como paralelamente se realizaron algunas pruebas complementarias para apoyar el diagnóstico tales como biometría hemática y la prueba de inmunofluorescencia en leucocitos circulantes.

A el grupo A se le aplicó el tratamiento convencional contra Distemper (antibiótico, antipirético, desinflamatorio, complementos vitamínicos, espectorante y terapia de líquidos) dependiendo de las condiciones en las que se presentaran, a el grupo B se le aplicó el mismo tratamiento, añadiendo dos aplicaciones de extracto leucocitario.

3.1. INMUNIZACION DE ANIMALES DONADORES DE EXTRACTO LEUCOCITARIO.

Se contó con 3 perros donadores de sangre con las siguientes características:

- Mayores de 25 Kg.
- Edad de 1 a 5 años.
- Examen coproparasitoscópico negativo.
- Temperamento dócil.
- Venas accesibles.
- Biometría hemática con valores normales.
- Que no hayan padecido enfermedades crónicas o agudas tales como hepatitis, parvovirus canino, leptospirosis, entre otras. [31]

En este caso no se realizó titulación de anticuerpos de los donadores ya que este trabajo esta enfocado a inmunidad de tipo celular para obtener el contenido de las células (Extracto leucocitario) y no inmunidad de tipo humoral (producción de anticuerpos). Algo importante, es mencionar que la

selección de donadores sigue siendo hasta la fecha un problema, ya que el donador debe ser probado para inmunidad medida por células.(41)

A estos perros donadores se les aplicó una vacuna de virus vivo modificado contra la enfermedad de Distemper por vía intramuscular. Dos semanas después se colectaron 200 ml. de sangre de cada donador, por punción de la vena cefálica, recolectada con un equipo para transfusión de 250 ml. de sangre acoplado para obtener 200 ml., conteniendo **HEPA** como anticoagulante.

3.2. OBTENCION DE EXTRACTO LEUCOCITARIO.

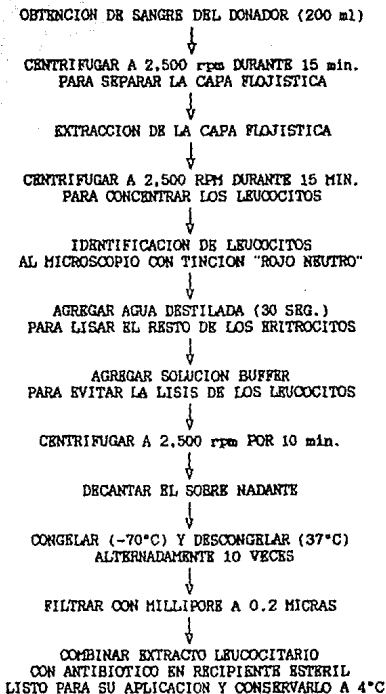
Se realizó en base a la técnica de Padierna con algunas modificaciones para este trabajo. (9.30.38)

1. Se obtuvieron 200 ml. de sangre entera de perros donadores y se colocaron en tubos de 10 ml., posteriormente se centrifugó a 2,500 rpm durante 15 minutos lográndose separar la capa de eritrocitos, leucocitos (capa flogística) y plasma.
2. Se extrajo cuidadosamente la capa flogística y se colocó en tubos donde posteriormente se centrifugó a 2,500 rpm durante 15 minutos con el fin de separar el exceso de glóbulos rojos.
3. Se homogenizó el sobrenadante obtenido para tomar una muestra a la cual se le agregaron una gotas de rojo neutro al 0.5% en un

portaobjetos y se observó al microscopio para verificar la presencia de leucocitos.

4. La cantidad de sobrenadante obtenida se le agregó en la misma proporción agua destilada durante 30 segundos con el fin de lisar los glóbulos rojos aún presentes. Posteriormente se agregó la misma cantidad de solución *Biffer* amortiguadora.
5. Una vez lisados los glóbulos rojos presentes se centrifugó a 2,500 rpm durante 10 minutos para obtener el sedimento, extrayendo cuidadosamente con una jeringa el sobrenadante.
6. Se agregó 8 ml. de SSF, este sedimento se sometió a congelación y descongelación rápida de -70°C hasta 37°C en baño maría alternándose 10 veces.
7. Una vez lisados los leucocitos, se continuó con la filtración con un filtro millipore de 0.2 micras con el fin de retener las membranas celulares y obtener el extracto de leucocitos.
8. La sustancia que se obtuvo del Extracto Leucocitario Crudo (ELC) se colocó en recipientes estériles de capacidad para 3 ml. conteniendo antibiótico (penicilina 100 U.I. y estreptomycinina 10 mg/ml) como conservador, para mantenerse en refrigeración a temperatura de 2 a 4°C listos para su aplicación. Ver diagrama 3.2.1. [30.38]

DIAGRAMA 3.2.1. OBTENCION DE EXTRACTO LEUCOCITARIO



3.3. INOCULACION DE EXTRACTO LEUCOCITARIO A ANIMALES ENFERMOS DE DISTEMPER

La dosis de **ELC** correspondiente se tomó a partir de 50 ml. de sangre que equivalente a 0.1 U., por lo tanto el extracto procedente de 250 ml. de sangre entera de perros donadores proporciona lo equivalente a 0.5 U. (tomando en cuenta que el Factor de transferencia esta contenido en el extracto leucocitario) se tomó como dosis de referencia. Se dosificó a razón de 0.1 U por animal que se aplicó por vía IM el primer día de detección de la enfermedad y se repitió la misma dosis tres días después de la primera aplicación. (9,38)

3.4. PRUEBAS DIAGNOSTICAS.

3.4.1. Bimetría hemática:

Se tomaron muestras de sangre a perros que presentaban clinicamente la enfermedad, esperando así tratar de determinar el día aproximado de la infección, de acuerdo al cuadro 3.4.1.1.

Cuadro 3.4.1.1 Resumen de resultados en Biometrías Hemática tomadas a diferentes días postinfección bajo condiciones controladas en laboratorio.(39)

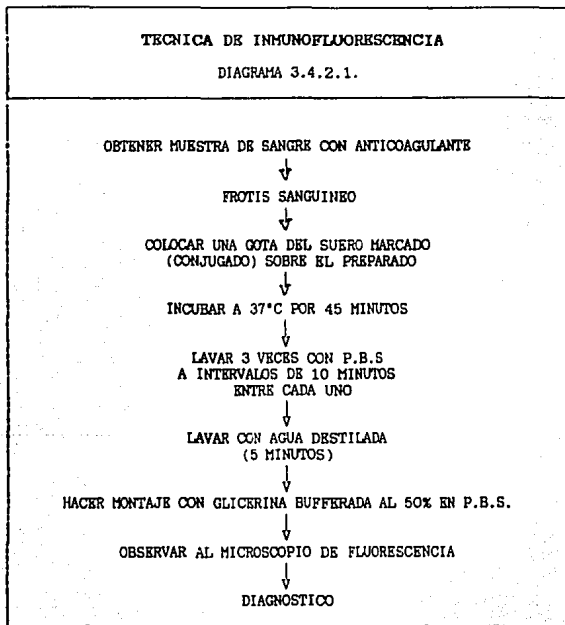
DÍA	RESULTADOS
4	Anemia persistente y contó leucocitario cercano a los límites inferiores fisiológicos.
9	Anemia persistente, baja de leucocitos neutropenia y monocitosis.
13	Leucocitosis.
17	Leucocitosis, linfocitosis, monocitosis y neutropenia.
21	Leucopenia.
28	Leucopenia severa.

NOTA; En este cuadro se puede tomar a consideración que los resultados que se muestran fueron obtenidos de una sola cepa de virus, por lo que estos resultados pueden variar dependiendo de esto, dado que la patogenicidad y tropismo por los diferentes tejidos es dependiente de la cepa aunque solo existe un solo serotipo.(3)

3.4.2. Inmunofluorescencia:

Se tomaron muestras de sangre a perros que presentaban signos clínicos de Distemper en fase respiratoria para realizar la prueba de inmunofluorescencia y así confirmar el diagnóstico, considerando que esta

prueba es efectiva cuando existe un estado febril en el paciente, es decir en fase de viremia para que la prueba sea efectiva, esta prueba se le realizó a 8 perros tomados al azar, solo con la condición de presentar signos clínicos en fase respiratoria de Distemper. Ver diagrama 3.4.2.1. (17)



P.B.S. Solución Buffer Phosfato

RESULTADOS

En el cuadro 4.0 se resumen las principales características con las que se presentaron el primer día los 16 casos.

Los 16 casos se presentaron con signos respiratorios típicos de MC, con las siguientes características de edad, sexo y raza de perros tratados y no tratados con EL.

Después de agruparse por diferentes edades ambos grupos, se observó la siguiente incidencia. cuadro 4.1.

No.Caso	Edad	Sexo	Raza	Desp.	Inmunización			T°C	Cuadro Clínico				
					DHL	PVC	Rabia		Res.	Dig.	Ner.	Con.	HQCP
1	3m	H	A.malamute	+	-	+	-	39	+	+	-	-	-
2	4m	M	Raza ind.	-	-	-	-	39.5	+	+	-	+	-
3	4m	H	S. husky	-	-	-	-	40	+	-	-	-	-
4	11m	M	Raza ind.	+	+	-	+	39	+	+	-	-	+
5	1a6m	M	Raza ind.	+	-	-	+	41	+	-	-	+	+
6	10m	M	P. aleman	+	-	-	-	39.2	+	+	-	-	+
7	8m	H	C. spaniel	+	-	-	-	39.5	+	+	-	-	-
8	10m	M	P. aleman	-	-	-	-	39.7	+	-	-	-	-
1	2m	H	Samoyedo	+	-	-	-	40.1	+	+	-	-	-
2	6m	M	Akita	+	-	-	-	39.5	+	+	-	-	-
3	1a	H	Samoyedo	+	+	+	+	40	+	+	+	-	-
4	4m	M	Raza ind.	-	-	-	-	40	+	-	-	+	-
5	3m	M	C. spaniel	-	-	-	-	39.5	+	-	-	+	+
6	10m	M	Samoyedo	+	-	+	+	39.2	+	+	-	-	-
7	11m	M	F.poodle	+	-	+	+	39.5	+	+	+	+	+
8	1a8m	H	P. aleman	+	-	-	-	39.7	+	+	+	+	+

Abreviaturas

Desp= Desparasitación DHL= Distemper, Hepatitis, Leptospira PVC= Parvovirus canino
T°C= Temperatura en grados centígrados Resp= Respiratorio Dig= Digestivo
Ner= Nervioso Con= Conjuntivitis HQCP= Hiperqueratosis del cojinete plantar
m= Meses a= Año H= Hembra M= Macho

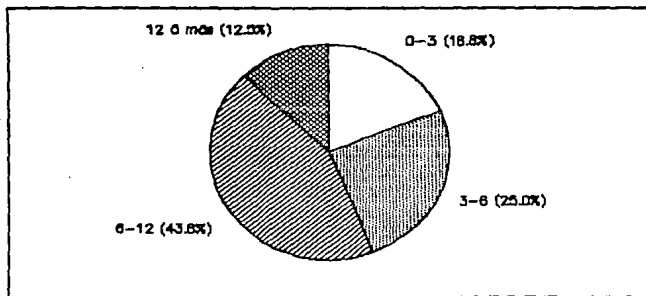
CUADRO 4.0 CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO A Y B

CUADRO 4.1. INCIDENCIA DE EDADES EN LOS 16 CASOS MUESTRADOS

EDAD	# DE CASOS	PORCENTAJE
0 a 3 meses	3	18.75%
3 a 6 meses	4	25.00%
6 a 12 meses	7	43.75%
12 ó más meses	2	12.50%

GRAFICO 4.1

**MUESTRA DE 16 CASOS
DISTRIBUCION POR EDAD**



La incidencia de las edades por grupo fue la siguiente. cuadro 4.2 y

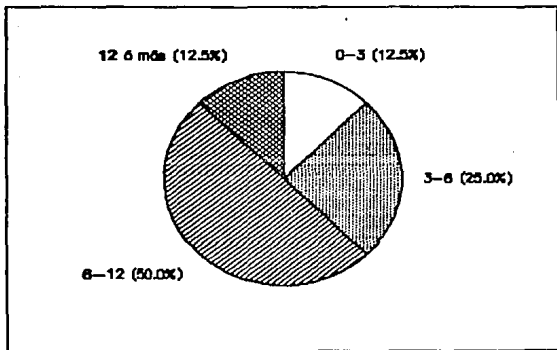
4.3.

CUADRO 4.2. GRUPO A: INCIDENCIA DE KOADES.

EDAD	# DE CASOS	PORCENTAJE
0 a 3 meses	1	12.5%
3 a 6 meses	2	25.0%
6 a 12 meses	4	50.0%
12 ó más meses	1	12.5%

GRAFICA 4.2

GRUPO A
DISTRIBUCION POR EDAD

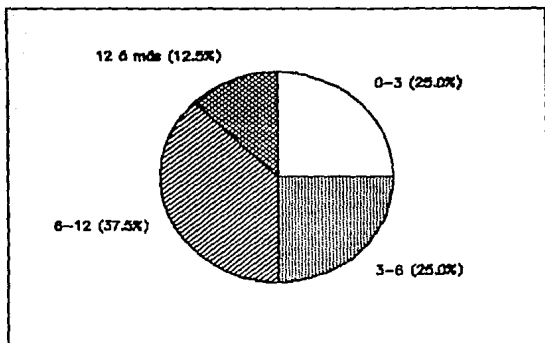


CUADRO 4.3. GRUPO B: INCIDENCIA DE EDADES.

EDAD	# DE CASOS	PORCENTAJE
0 a 3 meses	2	25.0%
3 a 6 meses	2	25.0%
6 a 12 meses	3	37.5%
12 ó más meses	1	12.5%

GRAFICA 4.3

GRUPO B
DISTRIBUCION POR EDAD

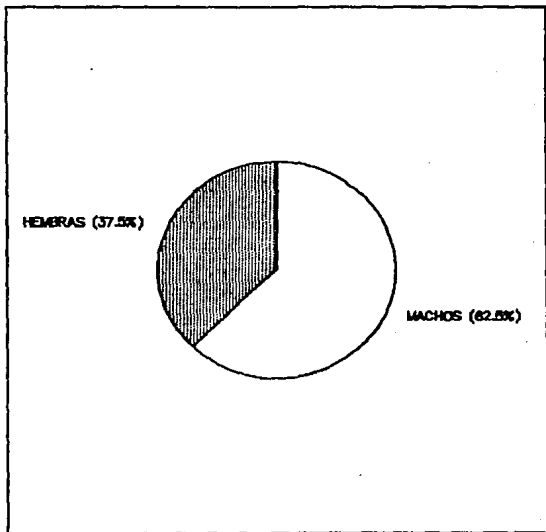


En cuanto al sexo de los 16 casos presentados se observa mayor cantidad de machos afectados, abarcando un 62.5% que equivale a un total de 10 casos, en comparación con las hembras que solo se presentaron 6 casos equivalentes a un 37.5% gráfica 4.4

GRAFICA 4.4

MUESTRA DE 16 CASOS

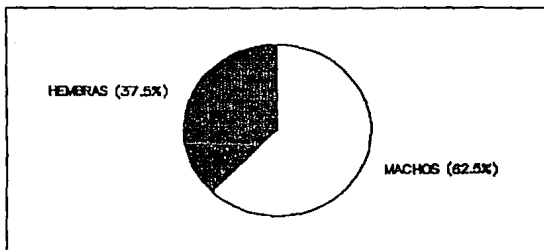
DISTRIBUCION POR SEXO



En el grupo A se presentaron 5 machos (62.5%) y 3 hembras (37.5%), en cuanto al grupo B se presentó en las mismas proporciones. gráficas 4.5 y 4.6

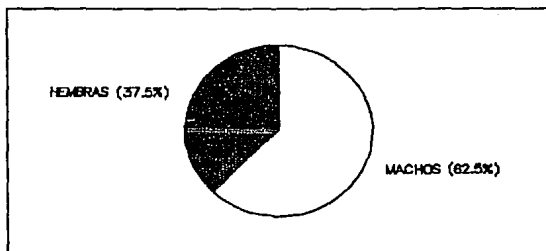
GRAFICA 4.5

GRUPO A
DISTRIBUCION POR SEXO

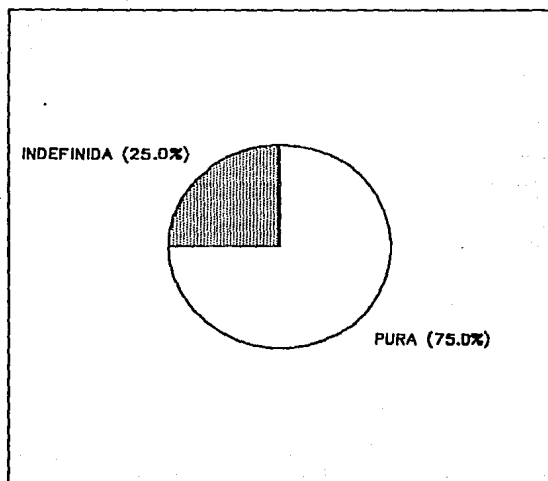


GRAFICA 4.6

GRUPO B
DISTRIBUCION POR SEXO



GRAFICA 4.7 MUESTRA DE 16 CASOS
DISTRIBUCION POR RAZA



De los 16 casos, 13 correspondían a alguna raza en especial (75%) y 3 casos fueron raza indefinida(25%)(gráfica 4.7). Dentro del grupo A, 5 casos fueron de raza pura (62.5%) y 3 pacientes raza indefinida(37.5%) (gráfica4.8), dentro del grupo B, 7 casos fueron de raza pura (87.5%) y 1 caso fue raza indefinida (12.5%).(gráfica 4.8,grafica 4.9).

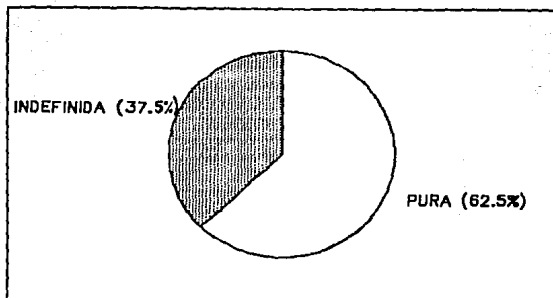
Las razas que se presentaron en la presente investigación fueron las siguientes;cuadro 4.4

CUADRO 4.4. INCIDENCIA DE RAZAS DE LOS 16 CASOS.

RAZA	# DE CASOS
Raza indefinida	3
French Poodle	1
Pastor Alemán	4
Siberian Husky	1
Alaskan Malamute	1
Cocker Spaniel	2
Akita	1
Samoyedo	3
Total	16

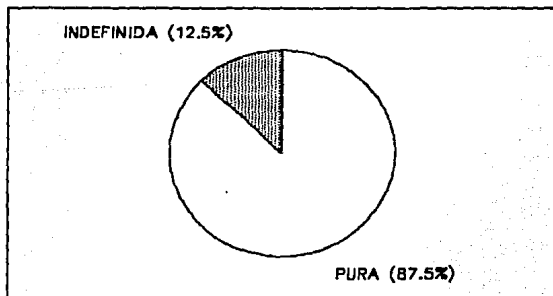
GRAFICA 4.8

GRUPO A DISTRIBUCION POR RAZA



GRAFICA 4.9

GRUPO B DISTRIBUCION POR RAZA



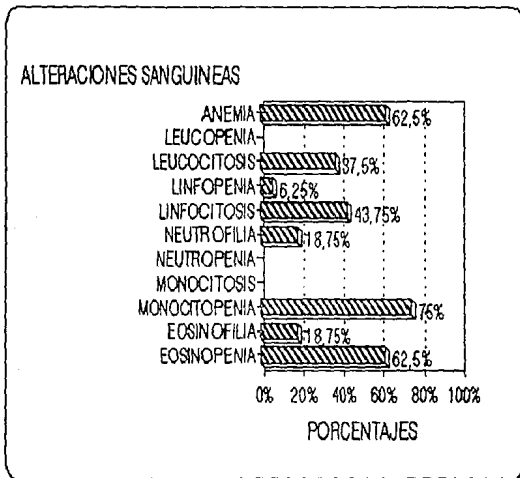
Se tomaron muestras de sangre para la prueba de biometría hemática, obteniéndose los siguientes resultados de los 16 casos. cuadro 4.5

CUADRO 4.5. PORCENTAJE DE ANOMALIAS REPORTADAS DE LAS BIOMETRIAS HEMATICAS.

PADECIMIENTO	PORCENTAJE
Anemia	62.50
Leucopenia	0.00
Leucocitosis	37.50
Linfopenia	6.25
Linfocitosis	43.75
Neutrofilia	18.75
Neutropenia	0.00
Monocitosis	0.00
Monocitopenia	75.00
Eosinofilia	18.75
Eosinopenia	62.50

BIOMETRIAS HEMATICAS

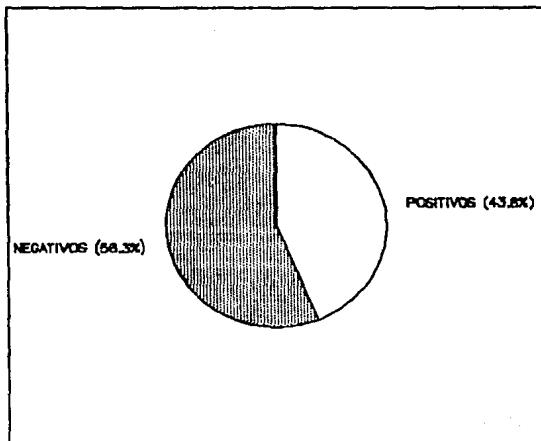
MUESTRA DE 16 CASOS



La prueba de inmunofluorescencia que se realizó, dió los siguientes resultados de los 16 casos; el 43.75% fueron positivos a la prueba y el 56.25% resultó negativo. El grupo A (animales no tratados con KLC) el 75% resultó positivo y el 25% fue negativo a la prueba. Del grupo B el 12.5% fue positivo a la prueba y 87.5% resultó negativo. (gráficas 4.11, 4.12 y 4.13)

GRAFICA 4.11

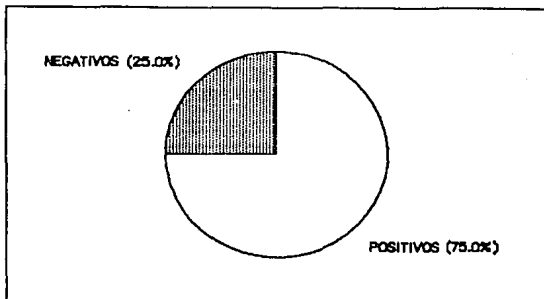
MUESTRA DE 16 CASOS
RESULTADOS DE INMUNOFLUORESCENCIA



GRAFICA 4.12

GRUPO A

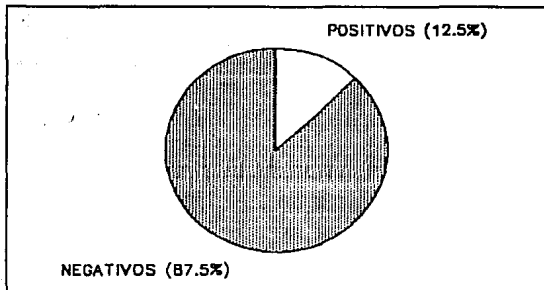
RESULTADOS DE INMUNOFLORESCENCIA



GRAFICA 4.13

GRUPO B

RESULTADOS DE INMUNOFLORESCENCIA

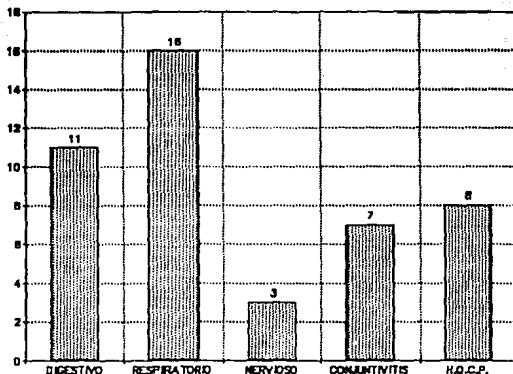


La presentación de signos clínicos de ambos grupos, fueron 16 casos con presentación respiratoria, en 11 casos la fase digestiva, en 3 casos el cuadro nervioso, en 7 casos se presentó conjuntivitis, en 8 casos se presentó el signo de hiperqueratosis del cojinete plantar. Del grupo A, 8 casos presentaron cuadro respiratorio, 5 casos fase digestiva, 2 casos presentaron conjuntivitis y 3 casos presentaron hiperqueratosis del cojinete plantar. El grupo B presentó 8 casos con cuadro respiratorio, 6 casos con fase digestiva, 3 casos con cuadro nervioso, 5 casos presentaron conjuntivitis y 5 casos con hiperqueratosis del cojinete plantar. (gráficas 4.14 y 4.15)

GRAFICA 4.14

MUESTRA DE 16 CASOS

PRINCIPALES SIGNOS CLINICOS

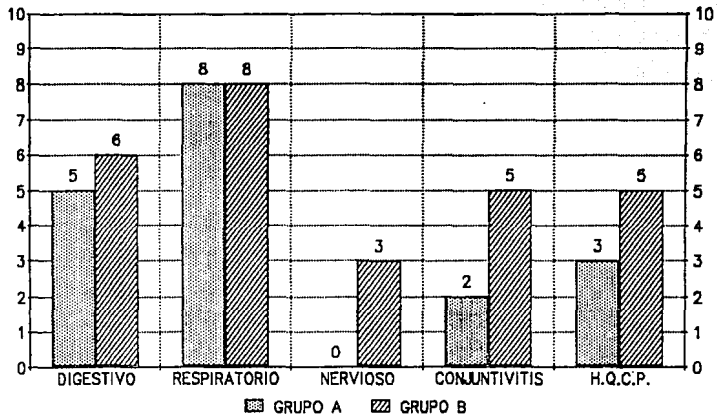


H.Q.C.P= HiperQueratosis del Cojinete Plantar

GRAFICA 4.15

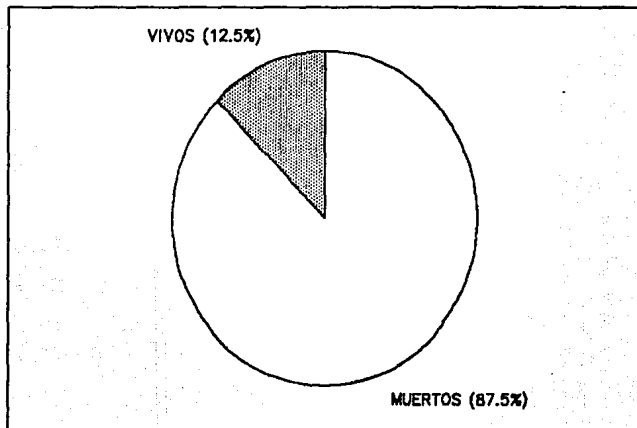
GRUPOS A y B

PRINCIPALES SIGNOS CLINICOS



H.Q.C.P.=HiperQueratosis del Cojinete Plantar

GRAFICA 4.16 MUESTRA DE 16 CASOS
MORTALIDAD POST-TRATAMIENTO

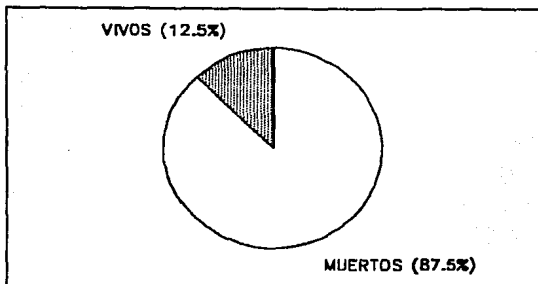


La mortalidad se muestra en las Gráficas 4.16, 4.17 y 4.18.

GRAFICA 4.17

GRUPO A

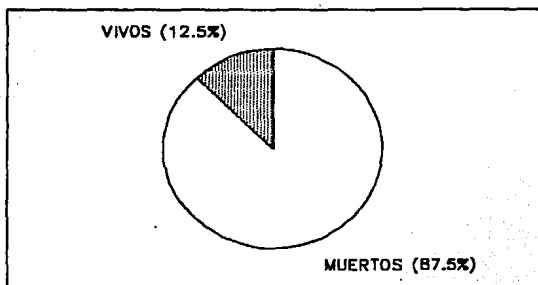
MORTALIDAD POST-TRATAMIENTO



GRAFICA 4.18

GRUPO B

MORTALIDAD POST-TRATAMIENTO



DISCUSION

El Distemper afecta con mas frecuencia a cachorros entre 6 y 12 meses de edad, es decir, que la susceptibilidad de contraer la enfermedad es durante el primer año de vida, aunque perros de todas edades la pueden padecer, en este trabajo se muestra un mayor porcentaje de presentación de Distemper en perros de 6 a 12 meses de edad con un 43.75%, los perros de 3 a 6 meses de edad con un 25%, los perros que tenían 0 a 3 meses de edad con un 18.75% y perros de 1 año o más en un 12.5%; por lo anterior, esta enfermedad se presentó en su mayoría en perros menores de 1 año de edad sin inmunizar y aún inmunizados en 2 casos llegaron a presentar el Distemper, estos 2 casos tenían la

peculiaridad de haberseles inmunizado con una dosis de Distemper polivalente con Hepatitis y Leptospirosis a los tres meses de edad y de laboratorio Holland. (ver gráfica 4.1 Y cuadro 4.0) [7.10.15.26]

Se encontró que los pacientes machos fueron los más afectados en un 62.5% y las hembras en un 37.5%, sin embargo no se encontró alguna referencia en la que indicara que alguno de los sexos fuera más susceptible que el otro. [29] (ver gráfica 4.4)

El Distemper afecta a todos los cánidos que participan como huéspedes naturales de la enfermedad, ejemplo; familia Canidae: perro, dingo, zorro, coyote, lobo, chacal así como la familia Mustelidae y la familia Procyonidae. En esta investigación se observó que los perros de raza pura fueron más susceptibles a padecer la enfermedad representando el 75% del total en comparación con los perros raza indefinida que solamente fué el 25%. (ver gráfica 4.7) [3.15.26]

Según Benjamin (1984), el recuento leucocitario total en Distemper, puede variar dependiendo del estadio de la enfermedad, presentandose en el estado agudo leucopenia, por otro lado Merck (1989), reporta una leucopenia y linfopenia al inicio de la enfermedad y Soto (1990), comenta una anemia persistente con baja de leucocitos, neutropenia y monocitosis, tomando en cuenta que este último autor lo reporta de una infección experimental con animales controlados por lo que se habla del día 4 al 9 postinfección. En este trabajo lo más relevante de las biometrías fue la presencia de monocitopenia (75%) y anemia con eosinopenia (62.5%), por lo que respecta al contéo

leucocitaric. la leucocitosis fue solo del 37.5%, siendo que Soto la manifiesta solo en una etapa avanzada esto es entre el día 13 a 17 postinfección, Benjamin comenta que el 20% de los casos presenta leucocitosis en estadios tardíos con desviación a la izquierda de neutrofilia y en ocasiones con leucopenia. No obstante Merck (1989), reporta neutrofilia en el curso de toda la enfermedad, no presentandose en éste trabajo ya que solo un 18.75% de los casos lo presentó, esto también se encontró en un reporte de zorras infectadas naturalmente con el virus de Distemper, donde los neutrófilos no tuvieron variación lo cual puede tener cierta importancia por tratarse de infección natural y que la enfermedad de Distemper se encuentra asociada a otros agentes infecciosos que hacen variar los valores hematológicos. [4.26.39]

La etapa terminal de la enfermedad según Soto (1990), existe leucopenia severa, mientras Benjamin (1984), reporta leucopenia ocasional con anemia moderada y Merck (1989), solo menciona neutrofilia persistente, mientras que en este trabajo lo más significativo fue 75% de monocitopenia, 82% de anemia y eosinopenia, en el recuento leucocitario, 37.5% de leucocitosis y linfocitosis en un 43.75%, lo cual puede ser sugestivo que la mayor parte de los casos se encontraban en una etapa media de la enfermedad, siendo más significativo la anemia y linfocitosis comparado con lo de otros autores. [4.26.39] (ver gráfica 4.10)

La prueba de inmunofluorescencia no fué efectiva al 100% para diagnosticar la enfermedad de Distemper, ya que solo el 43.8% resultó positivo

a la prueba, aun cuando se tomó la muestra sanguínea del paciente en la correspondiente fase de viremia, que se considera el momento en que están presentes los anticuerpos de inclusión viral en los glóbulos blancos. En un caso trabajado en los laboratorios Biotell, un perro clínicamente enfermo de Distemper en fase respiratoria y con fiebre persistente (viremia) se le tomaron 2 muestras diarias de sangre para realizar la prueba de inmunofluorescencia, resultando positiva hasta la decimo sexta muestra. En este caso una consideración a tomar en cuenta es, que apesar de encontrarse los leucocitos infectados por el virus y estos encontrarse circulando, la mayor parte de los leucocitos se encuentran atrapados en los ganglios linfáticos y solo una mínima parte de los leucocitos infectados se encuentra en la circulación. [397]

Las inclusiones virales corresponden a la proliferación de partículas virales en el tejido linfoide en los primeros días de infección y esto corresponde a la fuente de infección de las células mononucleares circulantes, asimismo la exposición infecta a leucocitos y glóbulos rojos. También se ha demostrado que perros infectados experimentalmente con el virus de Distemper que presentaron la enfermedad y terminaron en un cuadro nervioso (encefalitis) a la necropsia, no se encontraron cuerpos de inclusión como se esperaba en todos los casos, aun dada la presencia del virus en SNC. [39]

Soto (1989) menciona que los signos clínicos observados principalmente en orden de importancia son:

1) Tos, lagaña, moco (fase respiratoria).

(*) Aportación proporcionada por QFB. Guillermo Valdivia

2> Conjuntivitis.

3> Fiebre persistente.

4> Diarrea y vómito (fase digestiva).

5> Hiperqueratosis del Cojinete Plantar (HQP).

En este trabajo la mayoría de los casos presentados, en su historia clínica, se recopiló un antecedente de fase digestiva, posteriormente una presentación respiratoria con fiebre y como fase terminal un cuadro nervioso. Solo en un caso se presentó con un cuadro digestivo con inicio de cuadro respiratorio, pústulas e hiperqueratosis del cojinete plantar, posteriormente presentó un cuadro nervioso con convulsiones, continuo con un cuadro respiratorio con conjuntivitis y desaparecieron las convulsiones, para terminar en un cuadro nervioso más severo y así recurrir a la eutanasia.

Se observó que cachorros con trastornos digestivos y al examen coproparasitoscópico con presencia de coccidias o toxoplasma, pueden provocar inmunosupresión en el organismo, llegando en muchos de los casos a padecer de Distemper. [34. 35]

La conjuntivitis se asocia con el cuadro respiratorio y se manifestó con enrojecimiento de la conjuntiva, lagaña color verdosa y se detectó en un caso úlcera corneal. La Hiperqueratosis del Cojinete Plantar (HQP) se presenta comúnmente en esta enfermedad y se dice que es un respuesta inmunitaria del organismo hacia el virus, considerandose que entre más severa es esta

presentación, es más maligna la enfermedad. La presentación cutánea se detectó al inicio de la enfermedad junto con los signos respiratorios. [29]

En cuanto a la eficacia del ELC solo se hizo notable por su recuperación en uno de los casos tratados, todos los demás no fué posible detectar mejoría alguna, lo que hace suponer que el tratamiento con ELC activa el sistema inmune a base de los mediadores contenidos en este, lo que no está claro es, en sí, la dosificación exacta y la vía de administración ya que el presente se basó en los trabajos realizados con factor de transferencia, y dado lo variable de la presentación de la enfermedad y la falta de precisión de pruebas biométricas, no fué posible establecer el momento más adecuado para la aplicación del extracto leucocitario. Algo importante que se debe tomar en cuenta es que la obtención del extracto leucocitario se realizó de diferentes donadores, y esto puede variar la respuesta de la aplicación del ELC ya que la presencia de mediadores puede variar de un donador a otro. También se ha demostrado que la respuesta al Extracto dializable de leucocitos depende en gran extensión del estado inmunitario del receptor; como exposición previa al antígeno, competencia inmunitaria general y variaciones en la sensibilidad inmunitaria, determinadas posiblemente por los genes; contribuyen a la variabilidad en las respuestas a los extractos dializables de leucocitos. [41.42]

Algo importante a considerar es la dosificación del ELC, ya que no se encontró reporte alguno a considerar para establecer una dosis adecuada y el único perro que se le aplicó el ELC y logró sobrevivir a la enfermedad fue el de menor edad y de menor peso. Las dosis que se manejan en otros trabajos en

base al factor de transferencia son en unidades o decimos de unidades por paciente, más sin embargo no por kilogramo de peso vivo, ya que éste trabajo se realizó en base a decimos de unidades por paciente y estos eran de gran diversidad de peso, la respuesta favorable obtenida en el único perro que sobrevivió posiblemente se debió a una relación directamente proporcional a su peso. [38.41]

Después de la aplicación del extracto leucocitario a 8 perros clínicamente enfermos, solo 2 casos presentaron una mejoría notable, desde el punto de vista clínico, posterior a la primera aplicación se observó una respuesta favorable del estado general del paciente y después de la segunda aplicación solo uno de estos casos (un cachorro de 2 meses) se recuperó por completo presentando secuelas de la enfermedad, retardo en el crecimiento con hipoplasia dentaria. El otro caso en particular después de la segunda aplicación se mantuvo estable, es decir se prolongó la enfermedad sin que empeorara ni mejorara, dado que se encontraba en recumbencia total, se recurrió finalmente a la eutanasia. Los otros 6 casos aún con las aplicaciones del extracto continuaba el curso de la enfermedad llegando a la fase nerviosa(tics, convulsiones) y más tarde la muerte o eutanasia del paciente. Otro caso en particular diagnosticado como positivo con IF y con signología respiratoria y nerviosa no se observó respuesta alguna. Los 8 casos que no recibieron ELC y solo con tratamiento clásico presentaron una mortalidad del 87.5%.

Ya que se recuperó un perro después de la aplicación del ELC se podría considerar que el número de veces que se aplique el ELC podría influir en

proporcionar una mejor respuesta, es decir si se aplicaran mayor cantidad de dosis se podría esperar que más perros se recuperaran, ya que en algunos estudios realizados sobre la aplicación de factor de transferencia se encontró mejor respuesta a la aplicación de mayor cantidad de dosis, esto específicamente en humanos en un problema de tuberculosis. [9]

Se han realizado varios trabajos sobre la aplicación de Extracto leucocitario dializable (factor de transferencia) en varias especies animales, e inclusive en humanos, dado que se realizó este trabajo con un extracto sin dializar aplicado a perros con signología respiratoria típica de Distemper no se encontró ningún trabajo igual o similar a esta.

[1,5,8,9,11,13,14,20,21,26,27,28,30,32,36,38,43,44]

En la mayoría de los trabajos se utilizó el FT específico con el fin de transferir inmunidad de cierta enfermedad. En la especie bovina se ha empleado el FT en enfermedades tales como brucella, coccidia, tuberculosis, criptosporidiosis, con la finalidad de inmunizar, estimular defensas, o dar protección contra estas enfermedades, en este caso se empleó como tratamiento para la enfermedad de Distemper. [8,11,27,36]

En otros trabajos realizados en la aplicación de factor de transferencia se emplearon pruebas de apoyo, tales como seroneutralización, biometría hemática, inmunofluorescencia, prueba de tuberculina, en este caso se emplearon las pruebas de inmunofluorescencia y biometría hemática, siendo en este caso el cuadro clínico el mejor apoyo. [5,8,9,11,13,21,26,36,38]

El FT tiene la propiedad para transferir hipersensibilidad de tipo retardado, en este trabajo se transfirió inmunidad inespecífica por mediadores de extracto leucocitario crudo sin poder medir con exactitud su eficacia ya que la única respuesta que se deseaba era la recuperación total de la enfermedad.

En algunos trabajos se formaron lotes sometidos a diferentes antígenos para después poder provocar una respuesta con la aplicación de FT, aunque no se encontró información de ELC, este trabajo se basó en datos obtenidos de trabajos realizados sobre FT ya que se considera que el ELC contiene leucocinas, dentro de las cuales se encuentra contenido el factor de transferencia. [33.41.42]

En ganado porcino se empleó FT con fines preventivos en la enfermedad de Aujeszky por vía IM y exposición posterior al antígeno y sin la utilización de tratamiento de apoyo. En perros se encontró la utilización de FT en Tuberculosis con aplicación intradérmica y resultados positivos por la transferencia de inmunidad, sin embargo en estos últimos se ha trabajado poco el FT en comparación como se ha trabajado con otras especies. [28.38]

Tomando en cuenta que la presentación del Distemper es muy variable, ya que puede manifestarse cuadro respiratorio y/o nervioso o también digestivo, no se encontró un momento exacto para la aplicación de el ELC, y ya que el curso de la enfermedad es muy variable se decidió aplicar en la fase respiratoria dado que corresponde aproximadamente al punto medio del curso de la enfermedad.

Se han empleado varias vías para la aplicación del FT acordes con la especie y la enfermedad, en este caso se escogió la vía IM pensando en dar una respuesta mas rápida al organismo dado lo maligno que llega a ser la enfermedad de Distemper. [5.9.21]

Para obtener la dosis de extracto leucocitario se baso en la dosis que se maneja de factor de transferencia, 250 ml. de sangre entera equivalen a 0.5 U. de factor de transferencia, se obtuvo 50 ml. 0.1 U. que se aplicó por vía intramuscular el primer día de consulta y se repitió la misma dosis tres días después; se considero que dos aplicaciones de extracto leucocitario eran suficientes para detectar una mejoría en el paciente, ya que en trabajos reportados con la aplicación de FT se encontró una buena respuesta con una o dos dosis aplicadas. [32]

En este trabajo se dificultó el control de los casos después de la aplicación del ELC, ya que fueron perros que se presentaron en consultorio particular y no en condiciones estables de laboratorio, considerando que la patogenicidad de los virus de campo es diferente a la de las cepas de laboratorio, así como la exposición a los agentes causales de infecciones secundarias, la eficacia del ELC pudo haberse visto disminuida por tales efectos. Aún así se considera que esto no invalida los resultados obtenidos y sería recomendable mayor investigación bajo condiciones controladas.

La realización de este trabajo se efectuó en consultorios particulares con la finalidad de tratar de disminuir la mortalidad de perros enfermos de

Distemper, y tratando de atacar lo mas rápido posible el problema que ocasiona Distemper a diario en la practica a nivel de consultorios, mas sin embargo no se obtuvieron los resultados esperados por lo que valdría la pena realizar un diseño experimental a nivel de laboratorio, y entonces determinar si es efectivo o no el tratamiento con extracto leucocitario sin dializar o definitivamente es la mejor opción su diálisis.

CONCLUSIONES

En la presente investigación solo un cachorro de dos meses y positivo a la prueba de inmunofluorescencia supero la enfermedad de Distemper, con la aplicación de ELC, presentando las secuelas clásicas de la misma. A pesar de ser un porcentaje de recuperación bajo y no ser significativa para determinar la eficacia del tratamiento se podría tomar en cuenta para futuras investigaciones, debiendo considerarse que los perros a la edad de dos meses con infección de Distemper es muy difícil que sobrevivan a pesar de la terapia que se aplique por lo que podría suponerse que el ELC coadyuvó a su recuperación.

Los principales factores que pueden alterar la respuesta de la aplicación de ELC son:

- a) Las características del ELC de diferentes donadores previamente inmunizados.
- b) Las variantes de edad, raza, peso, de cada uno de los perros tratados con ELC.
- c) La etapa de la enfermedad: ya que se puede considerar que mientras menos avanzado esté el Distemper habrá una mejor respuesta a la aplicación del ELC. Para esto es de vital importancia el obtener un diagnóstico certero lo más pronto posible ya que por lo observado en este trabajo, el basarse en pruebas de laboratorio para el diagnóstico tales como la biometría hemática y la inmunofluorescencia no son determinantes para afirmar o descartar el Distemper y posiblemente el basarse en los signos clínicos pueda ser lo más recomendable.

La dosificación utilizada del ELC, (basada en la que se maneja en FT) tal vez no fué la adecuada por carecer de información específica sobre ELC, ya que la bibliografía consultada solamente se basa en la aplicación de extracto leucocitario dializable (ELD), así como la vía de administración y el número de aplicaciones que se manejan es muy variada en las investigaciones disponibles a la fecha.

RECOMENDACIONES

El utilizar el KIC a diferencia del KID posiblemente traería mayores beneficios terapéuticos ya que además de contener el FT se involucran otras leucocinas importantes en los procesos inmunológicos. Además por su facilidad de preparación y bajos costos involucrados, se podría considerar factible la utilización terapéutica contra el Distemper, así como para otras enfermedades a nivel de consultorios particulares, ya que de funcionar realmente, se podría contar con la sangre de perros recuperados de Distemper de los mismos consultorios. Para esto recomendamos conveniente realizar otras investigaciones bajo condiciones controladas de laboratorio y determinar si realmente puede proporcionar la recuperación de animales enfermos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aguilar Setien A.; Pastoret P.P.; Michaux C.; Jeteur P.; Schoenaers F.;
Inhibition en presence de l'antigene homologue, bovins inocules
experimentalement avec le virus de la rhinotracheite infectieuse bovine
(Bovin Herpesvirus I, BHVI). Ann Med. Vet. 123. 249-255. (1978)
- 2.- Appel J.G.; Distemper Pathogenesis in dog. J.A.V.M.A. 156. 1681-1684. (1
970)
- 3.- Barlough J. E.; Manual de las Enfermedades infecciosas en pequenos
animales. 1a edicion. Medica Panamericana. Buenos Aires. (1992)
- 4.- Benjamin M. M.; Manual de Patología clínica en Veterinaria. 1a edición
Limusa. México , D.F. (1984)

- 5.- Boroskova Z.; Benkova M.; Cech K.; Pekarek J.; Immunostimulant action of the non-specific transfer factor on T and B dependent lymphocytes of guinea pigs in the protective effect against ascariasis. Veterinarian-Medicina. 33:4. 233-240. (1988).
- 6.- Canine Medicine. 4th edition American Public Health Association. Volume 1. USA. (1979)
- 7.- Charles P.R.; Distemper vaccination of dogs; Factors which could cause vaccine failure. Can. Vet. J. 27. 321-323. (1986)
- 8.- Chang H. H.; Shaw D.; Klesius P.; Saxon A.; Inability of oral bovine transfer factor to eradicate cryptosporidial infection in a patient with congenital dysgammaglobulinemia. Immunology and Immunopathology. 50:3. USA. 402-406. (1989)
- 9.- Estrada P.S.; Velasco S.O.; Reborá S.; Díaz M.L.; Padierna J.; Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico. Salud Pública de México. 25. 579-588. (1983)
- 10.- Ettinger Veterinary internal medicine diseases of the dog and cat. 2nd edition. W.B. Saunders Company. Volume 1. USA. 269-273. (1983)
- 11.- Fayer R.; Klesius P.H.; Andrews C.; Efficacy of bovine transfer factor to protect neonatal calves against experimentally induced clinical cryptosporidiosis. Journal of Parasitology. 73:5. 1061- 1062 USA (1987)
- 12.- Fenner R. W.; Medicina Veterinaria de Perros y Gatos. 1ª edición. Litusa. México, D.F. (1989)

- 13.- Guo, XL; Meng QJ.; Li YZ.; Li XM.; Li KQ.; Experiments on the treatment of equine rheumatism with a preparation of horse transfer factor (HTF). Chinese Journal of Veterinary Medicine. 12:10. 6-8 China. (1986)
- 14.- Heine; Moon; Woodmansee; Persistent *Cryptosporidium* infection in mice. Infect. Immun. 43 USA. 856-859 (1984).
- 15.- Holland Salud Animal educación continua; Foro sobre la enfermedad Carre. México. (1989)
- 16.- Iturbe R. R.; Diagnóstico de distemper canino por inmunofluorescencia directa, en perros diagnosticados clínicamente como rabiosos. Veterinaria. México 161-166 (1989)
- 17.- Javier Gonzalez A. A.; Manual ilustrado de practicas de Virología Veterinaria. Tesis de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Izcalli, Estado de México. (1988)
- 18.- Kennndrick A. H.; Laszlo G.; Transfer Factor on exercise: age and sex differencoces. Eur-Respir-J; 3(3) 323-328 USA. (1990)
- 19.- Kirk W. R.; Terapéutica Veterinaria. C.R.C.S.A. México, D.F. (1988)
- 20.- Kirkpatrick H. Ch.; Rozzo J. S.; Mascali J. J.; Merryman F. C.; Murine Transfer Factor. The Journal of Immunology . Vol 134 no. 3 USA 1723-1727 (1985)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 21.- Kogut M.H.; Slajchert T.; T-lymphocytes confer protection in chickens against *Eimeria tenella* by production of lymphokines. Immunology & Infectious diseases. 2(1) Oxford 69-79.
- 22.- Krakowka S.; Cork L.C.; Winkelstein J.A.; Arthelm M.K.; Establishment of central nervous system infection by canine distemper virus: breach of the blood-brain and facilitatio by antiviral antibody. Veterinary immunology and immunopathology. 17, 471-482 Amsterdam (1987)
- 23.- Kumeda Y.; Immunological influences on suckling piglet diarrhea upon administration of swine peripheral blood extract: Transfer Factor. Departament of Veterinary Medicine. Hokkaido University, Sapporo 060, Japan.
- 24.- Lennette H.; Diagnostic procedures for viral, rickettsial and clamydial infeccions. 5th edition. American Publish Health Association. USA. (1979)
- 25.- Machado R. Z.; Laure C. J.; Lucca F.L.; DeLucca F. L.; Dialyzable Transfer Factor in experimental Chagas Disease: In Vitro Estudios. Tropical Medicine And Parasitology, 37:4, 399-402; Brazil (1986).
- 26.- Manual Merck de Veterinaria, 2da. edicion Merck y C.D., INC. (1981)
- 27.- McKeeking A.; Borkowsky W.; Klesius P. H.; Bonk S.; Holzman R. S.; Lawrence H.S.; A controlled trial of bovine dialyzable leukocyte extract for cryptosporidiosis in patients AIDS. J-Infect-Dis; 161(1); 108-112 USA (1990)

- 28.- Michael R. S.; Joseph S.; Duane F.; Jefreir B.; Revius.; Tuberculin-Specific Transfer Factor in dogs. American Society for Microbiology. 18. 73-77 (1977)
- 29.- Niemand. G.; Practicas de clinica canina. C.R.C.S.A. (1981)
- 30.- Padierna J.; Velazco O.; Estrada P.S.; Obtención del factor de transferencia específico para el tratamiento de los pacientes con coccidiomycosis. Libro del primer congreso nacional de inmunología. Oaxtepec. Edición de la Sociedad Mexicana de Inmunología. México. (1976)
- 31.- Padilla S. J.; Mesa redonda sobre transfusión sanguínea en el perro y gato. AMVREPR Congreso Nacional. (1990)
- 32.- Petersen A. E.; Greengerg E.L.; Manzara T.; Kirkpatrick H. Ch.; Murine Transfer Factor. The Journal of Immunology 126. 2480-2484 USA (1981)
- 33.- Phillip H.; Klesius Phd. Intercellular communication role of the soluble factor in cellular immune responses. J.A.V.M.A. 181. 1015-1021. (1982)
- 34.- Ramirez R. R.; González S. D. J.; Robinson R. M.; Eguiarte L. D.J.; Enfermedad de Tyzzer asociada a distemper: Informe de un caso. Veterinaria México. 20. (1989)
- 35.- Ramirez R. R.; Toxoplasmosis aguda y su relación con Distemper canino. BIMVREPR. 68. 15-17. 1992

- 36.- Refai M.; El-Gebaly S.; Hegazi A.G.; Ebrahim S.I.; Studies on transfer factor in Brucella abortus. Journal of the Egyptian Veterinary Medical Association. 47:1 /2 : 183-193. Egypt. (1987)
- 37.- Rifkind E. A.; Delayed hypersensitivity transfer. Infect. Immun. 16. USA. 258-262 (1977)
- 38.- Rodriguez Lazcano D.A.; El factor de transferencia en la enfermedad de Aujeszky. Tesis de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México, D.F. (1986)
- 39.- Soto P.M.; Basurto B.B.; Palacios A.J.; del Toro E.O.; Infección experimental de Distemper en perros convencionales y diagnóstico de la enfermedad en 77 casos, utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa en frotis sanguíneos. Los perros Vol. 2. México, D.F. 34-35 (1990)
- 40.- Spinelli S. J.; Farmacología Veterinaria y Terapéutica. Interamericana. México, D.F. (1986)
- 41.- Stites Stoto; Fundenberg; Inmunología básica y clínica 9a. edición. El Manual moderna. México, D.F. (1993)
- 42.- Tizard I. Inmunología Veterinaria. 4a. edición. Interamericana. México D.F. (1992)
- 43.- Wileslaw D.; Gorski J.; Haematological and immunologic indices in blue foxes infected naturally with Distemper virus. Bull. Vet Inst. Pulawy. vol. 30-31 no. 1-4, (1987-1988)

44.- Williams M.E.; Kauffman C.A.; Transfer Factor: a Murine Model. Infection and Immunity. Ol. 27, no. 1 USA 187-191 (1980).