

34
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"INMUNOESTIMULANTES EMPLEADOS EN CANINOS
(REVISION BIBLIOGRAFICA Y EXPERIENCIAS
CLINICAS)"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
FRANCISCO ANTONIO DE JESUS LUCERO CASTILLO

ASESOR: MVZ JOSE ANTONIO LICEA VEGA
COASESOR: MVZ JORGE LUIS RICO PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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 N.A.M.
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR FACULTAD DE ESTUDIOS
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

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:
"Inmunoestimulantes empleados en caninos (Revisión bibliográfica y experiencias clínicas)".

que presenta el pasante: Francisco Antonio de Jesús Lucero Castillo
con número de cuenta: 8857728-7 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista.

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 27 de agosto de 1996

PRESIDENTE MVZ. Sergio Cortés y Huerta
VOCAL MVZ. José Antonio Licea Vega
SECRETARIO MVZ. Jorge Luis Rico Pérez
PRIMER SUPLENTE M. en C. Tonatihu Cruz Sánchez
SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Marco Antonio Mendoza Saavedra

UAE/DEP/VAF/02

El da esfuerzo al cansado, y
multiplica las fuerzas al que
no tiene ningunas.

Isaias 40:29

Gracias Señor porque en los momentos difíciles
me mostraste tu misericordia y a ella debo
que pudiera terminar mi carrera.

A mis padres Humberto Lucero N. y Noemi Castillo de L.
que con cariño me han mostrado el Camino, la Verdad y
la Vida para que ande derecho en la vereda y mis
pies no se aparten de la Luz.

A mis hermanos Humberto, Juan y Noemi que en todo
momento me apoyaron de manera fisica y espiritual
a lo largo de mis estudios.

A mis abuelitos Juan, Andrea, Lucita, Ticoy y Nonina
por su ejemplo, enseñanza y experiencias
invaluables que han dado en abundancia
a su nieto.

A mis sinodales

MVZ Sergio Cortes y Huerta

MVZ José Antonio Licea Vega

MVZ Jorge Luis Rico Pérez

M. en C. Tonatiuh Cruz Sánchez

MVZ Marco Antonio Mendoza Saavedra

por sus conocimientos y consejos transmitidos.

MVZ Joaquín G. Gutiérrez Águila (Popillie) y su esposa
MVZ María Eugenia Freixanet Saucedo
por su amistad, ejemplo y ética profesional.

Dr. Alejandro Portillo Rosas, agradezco el interés
que mostró desde el inicio del proyecto y su
ayuda desinteresada.

Dr. Manuel Riestra Cano, muchas gracias por todas las
facilidades otorgadas a este servidor, sin las cuales,
no hubiera podido finalizar el presente trabajo.

Dra. Cleva Villanueva, le agradezco mucho sus aten-
ciones y tiempo conferidos a este su servidor.

A los Profesores que me honraron con sus conocimientos
en el salón de clases, mi mas profundo respeto
a su labor académica.

A mis amigos y compañeros que emprendimos juntos
esta profesión.

A todos aquellos que han compartido conmigo
los rudimentos de la Palabra de Dios.

Este trabajo fue realizado con base en la información
obtenida en la Sala de Consulta Especializada de la
Biblioteca de la Facultad de Estudios Superiores-
Cuautitlán Campus 4 y en Ciudad Universitaria,
ambas pertenecientes a la
Universidad Nacional Autónoma de México.

INDICE

	Pag.
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.....	2
III. OBJETIVOS.....	5
IV. METODOLOGIA.....	6
V. INMUNOESTIMULANTES.....	9
Celulas involucradas en la respuesta inmune.....	9
Mecanismo de acción de los inmunostimulantes...	13
Tipos de inmunostimulantes.....	14
Inmunostimulantes de origen microbiano.....	15
Bacilo de Calmette y Guérin.....	15
Adyuvante Completo de Freund.....	17
Muramil dipéptido.....	18
Lipopolisacárido.....	19
Monofosforil lípido A.....	20
Otros extractos bacterianos.....	21
Extractos fúngicos.....	22
Inmunostimulantes de síntesis.....	22
Levamisol.....	22
Imuthiol.....	24
Isoprinosine.....	24
Tuftsina.....	25
Inmunostimulantes fisiológicos.....	25
Interleucina 2.....	26
Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.....	27
Interferones.....	27
Hormonas timicas.....	28
Sitios de acción de algunos inmunostimulantes..	30
VI. EXPERIENCIAS DE UTILIZACION DE INMUNOESTIMULANTES EN CANINOS.....	31
"Imunoterapia en un perro con mastocitoma multicentrico maligno".....	31
" <u>Propionibacterium acnes</u> en el tratamiento de una pioderma canina crónica recurrente".....	33
"Uso de un extracto biológico de <u>Serratia marcescens</u> para disminuir la mielosupresión inducida por doxorubicina en perros".....	36

"Estudios de inmunización inespecífica en cachorros desafiados con <u>Trypanosoma evansi</u> "....	39
"Quimioinmunoterapia para linfosarcoma canino: una evaluación retrospectiva de la inmunomodulación específica e inespecífica".....	41
"Pioderma profunda crónica en un perro Pastor Alemán".....	44
"Necrosis extensa de adenocarcinoma mamario canino espontáneo después de una perfusión extracorpórea por <u>Staphylococcus aureus</u> Cowans I".....	46
"Efectos del tratamiento del plasma con Proteína A y <u>Staphylococcus aureus</u> Cowans I sobre neoplasias espontáneas en animales".....	50
"Regresión de carcinoma mamario canino después de la terapia de inmunoadsorción".....	55
"Ensayo clínico de la eficacia del levamisol como alternativa en el tratamiento de procesos neoplásicos en cánidos".....	59
VII. DISCUSION.....	77
VIII. CONCLUSIONES.....	88
IX. BIBLIOGRAFIA.....	92
X. APENDICE.....	115

RESUMEN

El organismo animal tiene que enfrentarse a factores que alteran su homeostasis tales como virus, bacterias, etc., y para ello requiere que el sistema inmune de dicho organismo esté preparado para resistir tales agresiones.

Cuando existe deficiencia en el sistema de defensa del animal es necesario apoyarlo por medio de la inmunestimulación para que el mismo pueda combatir los ataques a los que se vea sometido y que dañen su salud.

El presente trabajo habla de algunos inmunostimulantes que a nivel clínico mostraron efectividad en caninos y, en otros casos no hubo respuesta favorable o bien esta fue parcial. Estos inmunostimulantes son: Propionibacterium acnes, Serratia marcescens, Bacilo de Calmette y Guérin (BCG), Adyuvante Completo de Freund, Staphylococcus aureus Cowans I y levamisol.

Las enfermedades tratadas fueron: Mastocitoma multicéntrico maligno, pioderma canina crónica recurrente, mielosupresión inducida, infección por Trypanosoma evansi, linfosarcoma, adenocarcinoma mamario, neoplasias espontáneas y carcinoma mamario.

Por último, cabe mencionar que, además de la información recopilada, es necesario seguir ahondando en la investigación experimental de los inmunostimulantes para saber con precisión de qué manera se pueden obtener los mejores resultados en los perros.

INTRODUCCION

Los inmunomoduladores, sustancias de varios orígenes, tienen la capacidad de regular o modular al sistema retículo endotelial, es decir, tienen un efecto activador o supresor de la respuesta inmune (87). Dentro de este gran grupo se encuentran los inmunestimulantes, objeto de nuestro estudio. Estos son fármacos que reaccionan a diferentes niveles de la respuesta inmune, corrigen deficiencias inmunitarias y/o aumentan la resistencia del organismo a agresiones infecciosas y tumorales (99).

A diferencia de las vacunas donde las acciones son específicas y que protegen contra una sola enfermedad para la cual son destinadas, los inmunestimulantes aumentan la resistencia del organismo de una manera inespecífica (99).

El concepto de inmunestimulación se originó a partir de la utilización de productos considerados como adyuvantes (sustancias que son administradas al mismo tiempo que un antígeno y actúan -- principalmente sobre la producción de anticuerpos) (77). En la práctica es difícil hacer una distinción marcada entre adyuvante e inmunestimulante, ciertos productos tienen a la vez estas dos -- propiedades tal es el caso del Adyuvante Completo de Freund, o las endotoxinas (99).

Cabe aclarar que, la inmunestimulación debe ser precisada especialmente por el criterio de la evaluación del aumento de la reactividad inmunológica. Por lo que, a ésta se le definirá desde

el punto de vista inmunofarmacológico y del punto de vista clínico (99).

Antes de pasar a la primera definición debemos entender que la Inmunofarmacología es la rama de la Inmunología que se encarga de los mecanismos por los cuales es posible la manipulación de la respuesta inmune de un individuo en beneficio de éste para el tratamiento de enfermedades. Así pues, en el plano inmunofarmacológico toda sustancia capaz de aumentar la actividad de uno de los componentes del sistema inmunitario, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células K, NK será considerado como inmunoestimulante (15, 99). Ahora, desde el punto de vista clínico se designará como inmunoestimulante toda sustancia que aumenta de manera inespecífica la resistencia del organismo a las diversas agresiones (bacterias, parásitos, células tumorales), en donde el sistema inmune juega un papel de defensa (99).

A grosso modo podemos clasificar en 5 rubros los usos potenciales de los inmunoestimulantes (4):

- 1.- Deficiencias inmunitarias primitivas o adquiridas.
- 2.- Infecciones agudas o crónicas.
- 3.- Enfermedades autoinmunes.
- 4.- Alergias.
- 5.- Cáncer.

En las últimas décadas ha venido cobrando mayor importancia el uso de inmunoestimulantes en Medicina Veterinaria, por ser fármacos que ayudan a que el organismo animal maneje adecuadamente --

enfermedades a las que se enfrenta en donde el sistema inmunológico se vea comprometido (15b, 48).

Como sabemos el organismo animal está rodeado de agentes agresores en el ambiente que lo hacen blanco de períodos de estrés, así como de enfermedades en donde se conjugan virus y bacterias; los que, inducen inmunosupresión (15b).

En este contexto el sistema inmune del animal tiene dificultades de manejar ciertas situaciones, por lo que, es necesaria la administración de inmunoestimulantes; por ejemplo, en el caso de enfermedades ocasionadas por virus, al no poderse atacar con antibióticos específicos, se pueden combatir fortaleciendo las resistencias del huésped, de ahí la importancia del uso de inmunoestimulantes (15).

Por todo lo anterior, el presente trabajo pretende inducir al clínico de pequeñas especies a pensar en algunas alternativas para el tratamiento de enfermedades en donde, debido a la inmunosupresión, el paciente, con la terapia convencional, no responde de manera favorable siendo necesaria la aplicación de sustancias que estimulen al sistema de defensa (15b).

OBJETIVOS

- Facilitar al clínico de perros una fuente de consulta, por medio de revisión bibliográfica, que le permita considerar esta opción en el tratamiento de enfermedades de acuerdo a sus necesidades.

- Proporcionar al Médico Veterinario de caninos algunas opciones de inmunostimulantes encontrados en la Ciudad de México y área metropolitana.

METODOLOGIA

1. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos relacionadas con medicina en la Sala de Consulta Especializada de la FES-Cuautitlan Campus 4 y en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de C.U.:

	Editado por:
CAB Abstract	Silver Platter
Agricola	Silver Platter
Agris	Silver Platter
BIVE	FMVZ (UNAM)
Beast CD	Silver Platter
Biological Abstract	Silver Platter
Biological and Agricultural Index	Windson Co.
Medline	Silver Platter
Science Citation Index	Institute for Scientific Service
Serionam	UNAM
Toxline	Silver Platter
Vet CD	Silver Platter

2. En dichas bases de datos se buscaron palabras clave en Inglés (keynotes) concernientes a inmunostimulantes.

3. Se obtuvieron las referencias relacionadas con los inmunostimulantes en perros.

4. Posteriormente se llevó a cabo la búsqueda de ellas en la Hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia en C.U. y en la Hemerobiblioteca "J.J. Izquierdo" de la Facultad de Medicina en C.U..

5. Se obtuvieron una serie de artículos, de los cuales se realizó un resumen de cada uno de ellos.

Entrevistas personales

Se efectuaron entrevistas personales con el fin de localizar los sitios donde se podrían adquirir algunos de los inmunostimulantes que se han empleado en caninos.

Centro de Salud Urbano: Dr. Tomás Hermúdez

Dr. Carlos Sergio León Campos

Escuela Médico Militar

Equipo multidisciplinario:

Dra. Clea Villanueva

Dr. Ramón Valdés

Dra. Rosana Felayo

Bioterio:

MVZ Sergio Ramírez Silva

Gerencia General de Biológicos y Reactivos

Departamento de distribución:

Dr. Idelfonso Hernández Carrera

Instituto Nacional de Higiene

Dra. Lourdes Flores (via telefónica)

Instituto Nacional de Pediatría

Departamento de Inmunología:

Dr. Renato Berrón Pérez

Sigma Aldrich, Química, S.A. de C.V., México

Servicio Técnico:

Dr. Diego Amor (via telefónica)

INMUNOESTIMULANTES

Durante la realización del presente trabajo se apreció que la información acerca de los inmunoestimulantes en perros es escasa comparativamente con las demás especies animales. Asimismo, se pudo observar que los resultados de los primeros inmunoestimulantes tuvieron su uso en humanos (48) y de aquí se ha partido para realizar experimentos en animales con el fin de poder investigar y obtener resultados más precisos y certeros que nos lleven a la vía de administración, dosis, esquema de tratamiento de estas sustancias para tener las mejores respuestas por parte del organismo animal. De ahí, que la información que se proporciona con respecto a los tipos de inmunoestimulantes se refiere a lo que se ha obtenido de los humanos.

Posteriormente se hablará de manera específica de las experiencias clínicas que se han tenido con los perros.

Antes de abordar los diferentes tipos de inmunoestimulantes, se hará una breve síntesis sobre aquellas células involucradas en la respuesta inmune, así como el mecanismo de acción de los mismos.

Células involucradas en la respuesta inmune

Las características del sistema inmune de los vertebrados son el desarrollo de órganos y células linfoides capaces de reconocer con especificidad a los antígenos (115).

Todas las células del sistema inmune provienen de células multipotenciales siguiendo 2 vías de diferenciación principal (115):

1.- La línea linfoide engendra a los linfocitos diferenciados (T y B).

2.- La línea mieloide engendra a los fagocitos y a otras células, incluyendo linfocitos inmaduros.

Existen 2 tipos de linfocitos que realizan funciones distintas, las células T y las células B en el hígado fetal, bazo y la médula ósea en los mamíferos adultos. En las aves las células B se diferencian en un órgano específico, la bolsa de Fabricio. Una tercera población de linfocitos dichos (nulls) o células que no son ni T ni B y que aún es desconocida su vía de diferenciación.

Existen 2 familias de fagocitos, los monocitos y los polimorfonucleares o granulocitos.

Los granulocitos comprenden a los neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

Otras células auxiliares se derivan de esta línea mieloide (115).

Células linfoides:

Linfocitos T.

Los linfocitos T maduros se pueden distinguir principalmente en base a su función y/o en base a sus marcadores de superficie (CD markers). Todas las células maduras expresan el marcador CD11, y también el marcador CD3 que es el receptor para el antígeno.

Linfocitos T efectores.

Este grupo funcional tiene un papel importante, el cual es montar una respuesta del tipo celular, para la eliminación de antígenos extraños o células alteradas del propio organismo.

T4 = Thpr * Función: montar una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo tuberculina.

* Liberan mediadores (linfocinas) que activan a una gran variedad de células involucradas en la respuesta inmune.

T8 = Tc * Células citotóxicas, tienen como función matar células que expresan moléculas extrañas como, por ejemplo, células infectadas por un virus.

Linfocitos T reguladores.

Este grupo funcional tiene como papel estimular o suprimir la respuesta inmune.

T4 = Th * Células helper (ayudantes o cooperadores) colaboran con las células captadoras de antígenos y células T para la inducción de anticuerpos.

T8 = Ts * Células supresoras, tienen como función regular o inhibir la respuesta inmune.

Linfocitos B.

Los linfocitos B maduros pueden ser identificados por la presencia de inmunoglobulina en la superficie de las células. Cuando estos linfocitos B son estimulados por el antígeno se transforman en células plasmáticas que producen y liberan los anticuerpos. Los linfocitos tienen receptores para la parte Fc de las inmunoglobulinas y complemento.

Células Null.

Aproximadamente el 10% de los linfocitos circulantes no tienen los marcadores típicos de los linfocitos T o B, estas células fueron denominadas células Null. Probablemente sean linfocitos en ruta hacia el timo o bolsa (15, 115).

Así pues, la respuesta inmune está regulada por T cooperadores (Tcoop) y T supresores (Tsup). Los Tcoop ayudan a potencializar la respuesta cuando existe un umbral bajo de concentración de antígeno y a través de interleucina 2 (IL-2) se amplifica la respuesta. Es decir, existe un efecto de autoestimulación con concentraciones bajas de antígeno. Lo opuesto ocurre cuando se administran cantidades elevadas de antígeno; entonces la respuesta sólo alcanza un límite produciéndose una cantidad limitada de células Tcoop, y las que se estimulan en mayor grado son las Tsup, que inhiben la respuesta (88b).

De esta manera, la dosis y momento de la administración de los inmunostimulantes son factores importantes a considerar. Al-

gunos de ellos, tienen un estrecho rango de dosis terapéutica -- (116e). En otros se ha observado que pierden actividad biológica a una dosis mayor (64b), algunos provocan efectos colaterales indeseables a una dosis ligeramente superior a la indicada (116e, -- 116f). También puede ser importante el momento de administración del inmuoestimulante con respecto al tiempo en que se presenta la inmunosupresión. Algunos inmuoestimulantes deben de administrarse antes de que se lleve a cabo el evento inmunosupresor (3b); -- otros, son capaces de hacer que retroceda la inmunosupresión una vez que ésta ha ocurrido (28b).

El efecto de los inmuoestimulantes se evidencia más en individuos con respuesta inmunitaria deficiente (genéticamente determinada) o en huéspedes comprometidos que en animales normales. La activación temprana de la respuesta inmunitaria en animales muy -- jóvenes, es otro ejemplo de la utilidad de los inmuoestimulantes en animales normales (10b).

Mecanismo de acción de los inmuoestimulantes

Todas las células del sistema inmunitario derivan de la misma célula medular y son diferenciadas bajo ciertos efectos humorales específicos. Todas las actividades de esta red de células reaccionan unas con otras. Estas células del sistema inmune poseen -- receptores farmacológicos para hormonas, mismas que regularizan su funcionamiento (113).

Toda modificación natural o provocada de las tasas fisiológi-

cas de un mediador farmacológico provoca un cambio del funcionamiento de las células del sistema inmune (113).

La relación entre niveles de nucleótidos cíclicos y actividad celular ha sido ampliamente demostrada (15b).

Es conocido que muchas funciones *in vitro* pueden ser inhibidas por altos niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPC) en linfocitos. Muchas sustancias que incrementan el AMPC como los corticoesteroides son inmunosupresores e inhiben la función efectora de los linfocitos (15b).

En contraste, agentes que incrementan niveles de GMP cíclico promueven o aumentan la actividad de linfocitos, de esta manera, tienen propiedades inmunopotenciadoras (15b).

Lecitinas de plantas, lipopolisacáridos, IL-1, DTC están incluidos dentro de este grupo (15b, 113).

La acción de muchos inmunomoduladores que afectan a los linfocitos probablemente esté relacionado con el balance establecido de AMPC:GMPC en las células (15b).

Células como monocitos-macrófagos a menudo responden a la inmunomodulación por exhibición de propiedades alteradas en la superficie, mientras que la respuesta de neutrófilos pueden ser evaluados por la generación de anión superóxido, prostaglandinas E y la liberación de enzimas lisosomales (15b).

Tipos de inmunostimulantes

En los últimos años, la lista de inmunostimulantes se ha

acrecentado considerablemente, debido a la síntesis de nuevos componentes o al descubrimiento de propiedades de sustancias ya conocidas (15b).

En el presente trabajo se hará una revisión de algunos inmunostimulantes de los más representativos. No existe una clasificación internacional, por lo que se describirá la clasificación propuesta por Quinn que agrupa a todos los inmunostimulantes en 3 rubros (15b):

- 1.- Inmunostimulantes de origen microbiano.
- 2.- Inmunostimulantes de síntesis.
- 3.- Inmunostimulantes fisiológicos.

- Inmunostimulantes de origen microbiano:

La historia de los agentes inmunopotenciadores se inicia con el uso de bacterias completas, en este grupo tenemos bacterias enteras vivas o inactivadas, y también encontramos un cierto número de extractos bacterianos más o menos purificados (15). Corynebacterium parvum, Bordetella pertusis y el Bacilo de Calmette y Guérin (BCG), son objeto de experimentación en algunos países.

Bacilo de Calmette y Guérin.

Fue obtenida por Calmette y Guérin mediante una atenuación progresiva de una cepa virulenta de Mycobacterium bovis mediante 231 pases sucesivos en un medio de cultivo conteniendo bilis de buey durante 13 años (75). El Bacilo de Calmette y Guérin bajo su

forma viva es actualmente utilizado en la terapéutica antitumoral (116b).

Los primeros ensayos utilizando este inmunestimulante en el tratamiento del cáncer fue efectuado en 1968 por Mathé en enfermos de leucemia aguda linfoblástica en remisión completa (28); después del tratamiento quimioterapéutico fueron tratados con escarificaciones cutáneas con BCG, sobre 8 así tratados, 5 permanecieron en remisión completa, 10 enfermos que no fueron tratados, todos recayeron.

Los estudios clínicos de la eficacia del BCG son numerosos pero controvertidos. En Estados Unidos de América se realizaron 14 estudios epidemiológicos en humanos durante 12 años para determinar el papel del BCG sobre la prevención de ciertos tipos de cáncer como leucemia, cáncer cutáneo, cáncer bronquial. 3 estudios indicaron que el BCG podría tener efectos antitumorales, en los otros 11 no existió efecto alguno.

En otro estudio de 11 pacientes, 3 sugirieron que el BCG podría aumentar el riesgo de ver aparecer linfoma o una leucemia (41).

En el Instituto de Cancerología (México) se utiliza el BCG desde 1972 como tratamiento adyuvante en el melanoma maligno.

Harris (50c) ha tratado el carcinoma mamario canino con extracto de la pared celular del BCG por más de cuatro años (utilizando 50 casos para el experimento) obteniendo una reducción en el grosor del volumen del tumor en 65% de los casos tratados.

Experimentalmente el BCG inoculado por vía intravenosa induce en el ratón una resistencia a numerosas bacterias, estimula a los macrófagos aumenta la producción de anticuerpos en contra de varios antígenos, tiene acción sobre las células T acelerando el rechazo de injertos (77).

Extractos de micobacterias.

El concepto de adyuvante (del Latín: que ayuda) nació de las observaciones de los trabajos de Gastón Ramón en 1925, que constató un incremento en la producción de anticuerpos cuando él mezclaba el antígeno inyectado con sustancias como tapioca, lanolina, cloruro de calcio, almidón, leche, lecitinas, aceites, pus, suspensiones bacterianas inactivadas (103).

Adyuvante Completo de Freund (ACF).

Es una mezcla de aceite de parafina y bacilo tuberculoso inactivado por calor. Este es el adyuvante más potente que existe (28). Se informó que la administración intravenosa de ACF a bovinos, a 35 días antes de la exposición por aerosol a Serratia marcescens, generó una reducción del 53% en el número de bacterias, en comparación con animales testigo (145b). Se señala que el ACF produce abscesos en el sitio de inoculación (116c), inflamación crónica, ulceración en inyecciones superficiales y daños inmunes (18b), pero estos efectos se reducen cuando el ACF se aplica por vía intraperitoneal (11b, 56c), además de que por esta vía aumenta su eficiencia (86).

Es preciso agregar que bajo ciertas condiciones el ACF puede

llegar a disminuir una reacción inmunológica en vez de intensificarla. Así, puede producirse una energética inmunosupresión cuando se administra un segundo inmunógeno tras la inyección previa de un antígeno diferente en ACF. Esto puede tener por consecuencia -- prácticamente la eliminación de las respuestas de anticuerpos y de hipersensibilidad retardada al segundo antígeno y se forma un granuloma persistente, a menudo necrótico en el lugar de la inyección (116b).

La imposibilidad de utilizar en el hombre el Adyuvante Completo de Freund por sus efectos secundarios, llevó a los investigadores a fraccionar las micobacterias a fin de extraer los principios activos. Leder y White (77), demostraron que sustancias liposolubles contenidas en las paredes bacterianas, como cera D o el "Factor Cuerda" podrían reemplazar a las bacterias enteras.

Parant y Chedid (97), mediante la acción de la lisozima sobre las paredes del Mycobacterium, obtuvieron una fracción hidrosoluble (Arabino-lactana y peptidoglican) al que denominaron WSA (water soluble).

Muramil dipéptido (MDP)

Mediante purificaciones aún más meticulosas permitieron obtener el MDP (N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutámico) Muramil dipéptido, que fue la estructura mínima que poseía aún actividad inmunoestimulante (77).

En la actualidad el MDP es sintético y se han producido una gran cantidad de análogos que han permitido establecer una correlación entre estructura y actividad (97).

El MDP aumenta la respuesta primaria en contra de glóbulos rojos en ratón, aumenta la función Th, aumenta la resistencia no específica a diversas infecciones (77), induce a las células K, suprime el crecimiento de algunos tumores, activa a los macrófagos que liberan el factor CSF, IL-1 y el factor TNF (48).

El Romurtide (nombre comercial) fue el primero en ser autorizado y es empleado en la recuperación de la médula ósea después del tratamiento quimioterapéutico (48). El tetrapéptido-fosfatildiletanolamin murámico encapsulado en liposomas es utilizado en el tratamiento del cáncer. El MDP es un potente adyuvante que se ha empleado en varias vacunas sintéticas (48).

Endotoxinas.

Lipopolisacárido (LPS).

Las bacterias Gram negativas son, desde hace mucho tiempo conocidas por sus propiedades adyuvantes, esta actividad es realizada sobretodo por la endotoxina lipopolisacárida (LPS) y extractos fosfolipídicos (EBP). El LPS es extremadamente tóxico para los animales; ha sido denominada endotoxina de las bacterias Gram negativas debido a que está unido fuertemente a la superficie celular y sólo es liberado cuando las células son lisadas. Cuando el LPS se disocia en Lípido A y polisacárido, toda la toxicidad está ligada al Lípido A (62). Los lipopolisacáridos son poderosos

inmunoestimulantes; sus efectos sobre el sistema inmune son múltiples, son mitogénicos sobre los linfocitos B (120), asimismo son capaces de inducir la síntesis de interferon (68), aumentan la resistencia no específica en contra de diversas infecciones bacterianas (14), activan a los macrófagos (144). Las tentativas de modificar químicamente el Lípido A tratando de disminuir los efectos tóxicos se acompañaban de una disminución de sus efectos inmunoestimulantes.

El uso de los LPS también puede producir inmunosupresión bajo ciertas circunstancias, como lo es el de administrarlos pocos días antes de la inyección de un antígeno (116b).

Monofosforil Lípido A.

El monofosforil lípido A (MPLA) es un derivado de los LPS que es sintetizado a partir de la pared celular de algunas bacterias Gram negativas como Salmonella minnesota y de Escherichia coli (5). El MPLA es un derivado de difosforil lípido A (DPLA) el cual es un componente de las endotoxinas. El MPLA guarda las propiedades inmunoestimulantes y mitogénicas, siendo no pirógeno y no tóxico (24). El MPLA tiene las siguientes funciones: anula la expresión supresora de los linfocitos T, induce la activación policlonal de las células B, puede inducir un aumento de las IgG (24).

La utilización más común del MPLA es como un adyuvante, el que tiene como función general la de mejorar la respuesta inmune (24).

Se ha utilizado simultáneamente en vacunaciones contra Brucella abortus proporcionando una respuesta elevada inmunoprotectora (129), se ha combinado con otros adyuvantes como el BCG y el triperpeno (Adyuvante de Ravi) el cual induce una buena respuesta secundaria (24).

Otros extractos bacterianos.

Actualmente se encuentran a nivel comercial dos inmunoestimulantes de origen bacteriano: Biostim y Pulmonar OM.

Biostim.

Este es el nombre comercial que recibe un extracto de glicoproteínas de Klebsiella pneumoniae provisto de actividades inmunoestimulantes *in vivo*.

In vitro es un activador selectivo de linfocitos B, induce la transformación blástica y la producción de inmunoglobulinas en cultivo de células esplénicas de ratón atímico y en células B de animales normales. Induce la producción de interleucina 1 por los macrófagos (45).

Ribomunyl.

Con este nombre se conoce un producto comercial constituido de fracciones ribosomales de Klebsiella pneumoniae (55%), Diplococcus pneumoniae (30%), Streptococcus pyogenes (30%), Haemophilus influenzae (5%) y fracciones del peptidoglican de Klebsiella pneumoniae.

Este producto induce la aparición de anticuerpos IgA, IgG, IgM, estimula la actividad de macrófagos, células NK y K.

En México existe un producto similar que se comercializa con el nombre de Pulmonar OM. Este producto estimula la producción de IgA en las mucosas respiratorias y saliva; IgA, IgG, IgM en el torrente circulatorio. Estimula a las células presentadoras de antígenos, estimula a los linfocitos Th, T citotóxicos y NK.

Extractos fúngicos.

Inmunoferón (AM3).

El Inmunoferón o AM3 (principio activo, glicofosfopeptical) es un polisacárido glucomano de origen fúngico (Candida utilis) adsorbido en una matriz inorgánica de fosfato y sulfato cálcico (100). Sus efectos sobre el sistema inmune son múltiples: incrementa la capacidad de respuesta de las células NK que se ven disminuidas por la hepatitis B crónica activa, restaura la actividad quimiotáctica de polimorfonucleares, macrófagos y NK, incrementa la producción de interferón endógeno, aumentando la capacidad antiviral (alfa y beta interferón), incrementa la actividad macrófagica del interferón gamma, actividad lítica antitumoral, actividad antiparasitaria, actividad intracelular, regula la producción de citocinas que incrementan la actividad de células NK, respondiendo éstas de forma adecuada ante la infección (20).

- Inmunestimulantes de síntesis:

Levamisol.

La historia del levamisol comienza con el compuesto primario

tetramisol, derivado imidazotiazolado descubierto en la década de los 60s como agente nematocida de amplio espectro. En 1966 encontraron que es el tetramisol de donde se deriva el proceso de racemización del cual se originan 2 isómeros: el dextrógiro y el levógiro, este último es más eficaz y varias veces más potente, pero no más tóxico (19). El efecto inmunoestimulante del levamisol fue observado por primera vez por Renoux y Renoux en 1971, al aumentar notablemente el efecto protector de una vacuna de Brucella abortus en ratón.

Steinbach (124b) usó este producto en vacas, y encontró efectos inmunoestimulantes, puesto que hubo aumento en la resistencia a la infección por Salmonella dublin desde el segundo día de tratamiento.

Fakhomov (96b) señala que 29 de 35 vacas con Bronconeumonía catarral se recobraron con el tratamiento usual al que se le agregó además el levamisol, y que en contraste, en el grupo control (sin levamisol) a los 15 días tuvieron una recaída nueve vacas y una murió.

La eficacia del levamisol es variable dependiendo de la dosis, tiempo de administración en relación a enfermedad o estrés, y a inmunocompetencia del huésped. El incremento de la actividad inmune por el levamisol parece que se presenta en células cuya función está deteriorada. En dosis altas, el levamisol puede ser inmunosupresor en roedores (15b).

El levamisol estimula los linfocitos T aumentando su síntesis de DNA, reacciona con los neutrófilos y macrófagos aumentando su movilidad y su capacidad de fagocitosis (112).

Imuthiol (diethildithiocarbamato, DTC).

Los efectos inconstantes del levamisol sobre la función de los linfocitos T, orientaron a los investigadores hacia la obtención de agentes desprovistos de efectos inhibidores.

El DTC o imuthiol es un inmunomodulador que estimula marcadamente las funciones de los linfocitos T *in vivo*.

Los efectos del imuthiol parece que no dependen del tiempo ni de la dosis, contrariamente al levamisol.

En animales inmunodeprimidos tratados con DTC recuperaron funciones linfocitarias T normales, el DTC aumenta la respuesta linfoproliferativa a diversos antígenos y a mitógenos, estimula la producción de interleucina 2, induce la formación de linfocitos T cooperadores, incrementa la actividad NK (114).

El imuthiol en cerdas gestantes ha incrementado la respuesta inmune mediada por células y el incremento de inmunoglobulinas en la glándula mamaria, así como, un efecto positivo en la salud post-parto de la madre (35).

Isoprinosine.

El ácido p-acetoaminobenzoico N, N-dimetil-amino-2 propanol e inosina (isoprinosine o metisoprinol), fue estudiado como droga psicoactiva, moduladora de algunas funciones cerebrales y conocido posteriormente como un inmunoestimulante activo por vía oral que

puede ser útil en el manejo inmunoterapéutico no específico de algunas infecciones virales (152).

El isoprinosine aumenta la proliferación linfocitaria inducida por antígenos o mitógenos, incrementa la producción de interleucina 1 y 2, estimula la función de macrófagos (15).

Tuftsina.

La tuftsina es un tetrapeptido (tirosinil-lisinil-prolinil-argininal), que se sintetizó a partir de la región Fc de las inmunoglobulinas de la clase IgG (48).

La tuftsina estimula la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, es capaz de potencializar la respuesta de los anticuerpos en contra de antígenos T dependientes (139).

Se ha utilizado en infecciones del tracto respiratorio (neumococos) y enfermedades del tracto gastrointestinal (29).

- Inmunestimulantes fisiológicos:

Citocinas.

El término citocina corresponde a una nomenclatura general, son péptidos que juegan un papel de mensajeros intercelulares implicados en el control de la homeostasis y especialmente en la coordinación de diversos mecanismos de defensa que hacen intervenir la inmunidad, la inflamación y hematopoyesis.

Según su origen celular, se distinguen:

- 1.- Monocinas, producidas por monocitos y macrófagos.
- 2.- Linfocinas, secretadas por linfocitos T activados.

Por medio de las citocinas se producen las células CD4-T que tienen un papel fundamental en la inducción y regulación de la respuesta inmune. Intervienen en 3 etapas, que son: diferenciación, regulación y función efectora (38).

Cuando se quiere insistir sobre su papel en la comunicación entre los leucocitos se utiliza en algunas citocinas el término interleucina (15). El término interleucina se originó en el 2o Simposium Internacional de Linfocinas en Suiza en 1979 (40), y se abrevia IL, en la actualidad se conocen 12.

Ciertas sustancias como los interferones (IFNs), el factor necrosante de tumores (TFN), el factor estimulador de colonias (CSF), han guardado su nomenclatura desde que fueron descubiertas (15).

A continuación mencionaré las principales citocinas, que tienen un papel inmunoestimulante:

Interleucina 2 (IL-2).

La IL-2 es una linfocina producida por las células Th (auxiliares o cooperadoras) activadas. Su principal papel es ser factor de crecimiento para los linfocitos T.

La IL-2 controla la síntesis de interferón gamma por las células T, estimula la producción de células citotóxicas LT, NK y macrófagos (15, 53).

En la actualidad la IL-2 se produce mediante ingeniería genética (IL-2 recombinante).

Usos: Ha sido estudiada en ratón desnudo (ratón atímico), el

cual no tiene la capacidad de rechazar injertos de piel y no desarrolla inmunidad celular, la IL-2 le ha permitido desarrollar una respuesta inmune contra agentes infecciosos y células tumorales. La IL-2 se ha utilizado en individuos que han sufrido un tratamiento quimioterapéutico e irradiación, en estos sujetos tratados, la IL-2 ha permitido aumentar notablemente sus mecanismos de defensa (17).

Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Esta es una citocina que estimula la proliferación de líneas progenitoras de macrófagos y granulocitos. Activa igualmente a los polimorfonucleares maduros. Esta citocina es producida por macrófagos estimulados por LPS o por adhesión (15). También puede ser producida por líneas tumorales, por células estromales de la médula ósea, por linfocitos T activados, fibroblastos y células endoteliales. Es producida en la actualidad mediante ingeniería genética y comercializada (rHuGM-CSF).

Las indicaciones terapéuticas de esta citocina, son (36):

- Leucopenias asociadas con tratamientos mielodepresivos.
- Recuperación mieloida en pacientes con infección.
- Neutropenia.

Interferones.

Los interferones son una mezcla de glicoproteínas producidas en cantidades variables por células, la nomenclatura internacional es la siguiente (145):

ANTIGUA NOMENCLATURA	NOMENCLATURA INTERNACIONAL	CARACTERISTICAS
Tipo I Leucocitario	Alfa	Origen: leucocitos infectados por virus estable a pH 2.
Tipo I Fibroblástico	Beta	Origen: fibroblastos infectados por virus estable a pH 2.
Tipo II Inmune	Gamma	Origen: linfocitos estimulados por antígenos o lecitinas sensibles a pH 2

Cabe mencionar que en la actualidad los interferones más utilizados como inmunoestimulantes son el Interferón alfa y beta, éstos son producidos en grandes cantidades mediante ingeniería genética (interferones recombinantes rIFN) y son comercializados en México.

Actividades biológicas de los interferones: inhiben la replicación viral, estimulan la fagocitosis, estimulan la citotoxicidad de los linfocitos T, regulan la secreción de interleucinas y otros tipos de linfocinas, actividad antitumoral, agentes quimiotácticos, inhibición de bacterias, protozoarios, hongos, regulan el crecimiento celular, actúan sobre el sistema endócrino (15, 36, 88).

A nivel comercial se encuentran el Intron-A y el Frone (36).

Hormonas tímicas.

Las timosinas fueron descubiertas por Goldstein y sus colegas en 1966 (15b).

Timosina alfa.

La timosina alfa fue la primera hormona tímica aislada y secuenciada a partir de una fracción purificada de extracto tímico, su peso molecular estimado es de 308 D (151).

Induce la aparición de células T maduras y la diferenciación de células primitivas a linfocitos T cuando se cultivan *in vitro* células de la médula ósea, intensifica la secreción del factor inhibidor de la migración, así como de interferón alfa y gamma, producción de linfoquinas (15).

Existe una timosina alfa sintética que ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, cáncer, hepatitis B crónica (48).

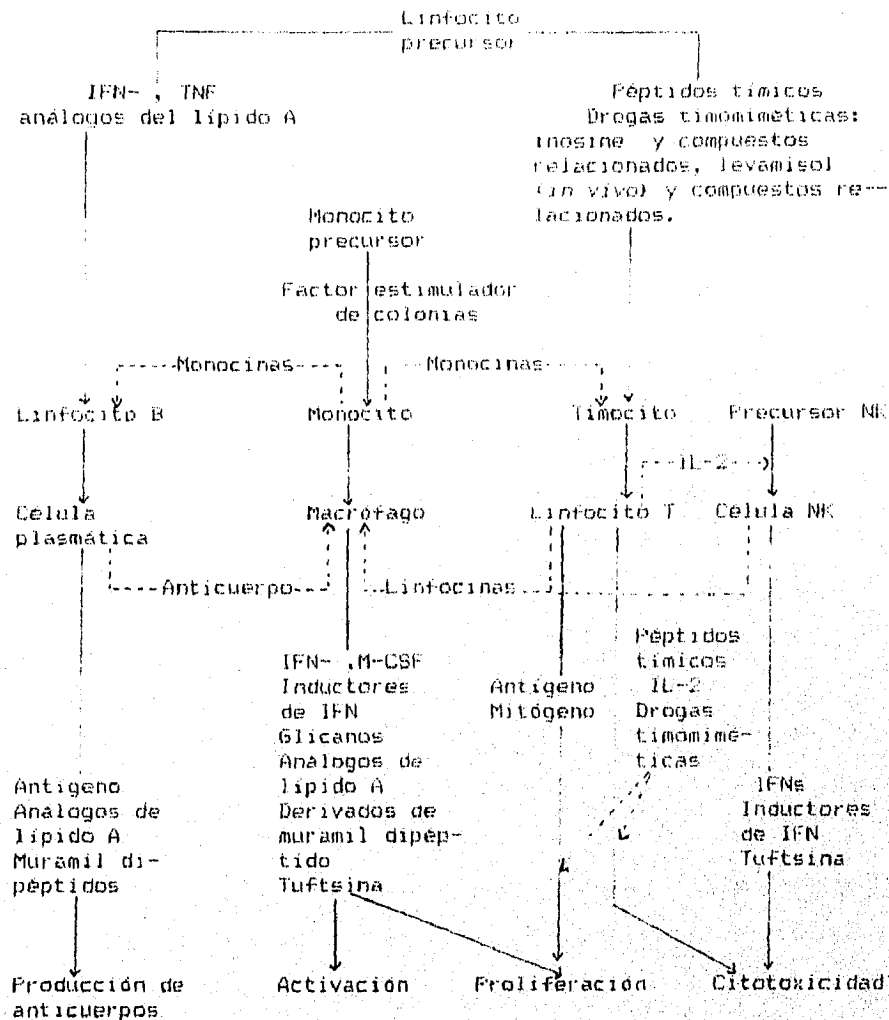
Timopentina (TP-5)

Está autorizado para su uso en Alemania e Italia, induce diferenciación de células T e induce la producción de interleucinas. En México existen en el mercado 2 productos de origen tímico que son extractos polipeptídicos de glándula tímica animal (ternero) (36):

* La timomodulina posee la capacidad de diferenciar células linfoides pre-T a T linfocitos.

* La timostimulina induce al antígeno ThyI, forma rosetas con eritrocitos de carnero, estimula la mitosis, induce la reacción de injerto contra el huésped, normaliza la actividad de linfocitos T e induce la diferenciación y maduración de las células precursoras (timocitos) a células inmunocompetentes (linfocitos T).

Sitios de acción de algunos inmunestimulantes



Modificado de (48).

El esquema representa los sitios de acción de varios inmunestimulantes en el sistema inmune.

Las flechas continuas señalan donde es la actividad del inmunestimulante; las flechas punteadas muestran las vías probablemente moduladas.

Experiencias de utilización de inmunestimulantes en caninos

Inmunoterapia en un perro con mastocitoma multicentrico maligno

(143).

Descripción de la enfermedad.

El mastocitoma es una proliferación de mastocitos en piel en forma de nódulos solos o múltiples que se presenta en todas las especies, pero con mayor frecuencia en perros.

Del 15 al 20% de los tumores caninos en piel son mastocitomas y son los tumores malignos o potencialmente malignos más frecuentes en estos animales. Su apariencia macroscópica varía ampliamente de acuerdo a la etapa de evolución y el grado histológico de diferenciación, pero la lesión más común es una masa dérmica nodular, enrojecida, sin cápsula de 2-5 cm de diámetro y 3 cm de altura. La ulceración es común. La edad promedio en que se puede presentar es de 8 años. Aparentemente se localiza con mayor frecuencia en la parte posterior del cuerpo del animal.

Otros signos clínicos pueden presentarse como resultado de la liberación de histamina u otros productos vasoactivos provenientes de los mastocitos. La ulceración gastroduodenal es relativamente frecuente en perros con enfermedad diseminada, probablemente en un 25% de los casos.

La recurrencia es común debido a su crecimiento infiltrativo

y pobremente delimitado. La metástasis se presenta primero a los nódulos linfáticos locales y después a diversos órganos, aparentemente con predilección para aquéllos con abundantes componentes fagocíticos. El bazo es el más frecuentemente afectado, seguido del hígado y la médula ósea (17b, 50b, 64).

Caso en cuestión.

Es un caso de una perra cruce de Pastor Alemán y Labrador Retriever, castrada, de 5 años de edad y 30 kgs de peso.

Debido a que la historia clínica sugirió incompetencia inmunológica de la perra y a que la terapia convencional falló, la estimulación de la función inmune vino a ser el objetivo primario terapéutico 31 meses después del diagnóstico inicial.

Esquema de tratamiento.

Una vez a la semana, 1.0 ml de inmunomodulador comercial que contiene Propionibacterium acnes (ImmunoRegulin, Laboratorio ImmunoVet en Tampa, Florida, E.U.A) fue inyectado vía subcutánea en el cuello. Poco después del segundo tratamiento, una hinchazón firme apareció en el sitio de la aplicación. Todas las demás inyecciones fueron aplicadas intralesionalmente en los tumores existentes. Cada masa recibió una dosis mínima de 0.2 ml; la dosis mínima total por tratamiento fue de 1.0 ml.

Resultados.

Los tratamientos intralesionales subsecuentes fueron usualmente seguidos de hinchazón rápida y fistulización, llegando a la regresión de la mayoría de los tumores en un término de 10-20

días. Aquellos que no tuvieron una regresión completa volvieron a ser inyectados luego de haber permanecido sin cambios de 10-20 días después.

En algunos tumores grandes (5 cm), que eran masas de crecimiento rápido, la reacción local fue intensa. Bajo estas circunstancias, la reacción post-inyección le fue permitida llegar a su pico. Entonces al perro se le daba un tratamiento oral de antihistamínico y prednisona, este último a una dosis de 2 mg/kg 2 hrs. después. Esto se realizó por un espacio de 18 meses. 21 masas discretas adicionales (presumiblemente mastocitomas) que aparecieron en brazos, piernas, pecho, abdomen, cuello y espalda tuvieron regresión durante la terapia.

Profilaxis.

Inyecciones intralesionales de masas individuales fueron, algunas veces, asociadas con regresión espontánea de masas que no fueron inyectadas. Las inyecciones subcutáneas mensuales parecían inhibir el crecimiento de nuevos tumores en este perro.

Propionibacterium acnes en el tratamiento de una pioderma canina crónica recurrente (11).

Descripción de la enfermedad.

La pioderma canina es una de las enfermedades más comunes de piel con las que se encuentra el clínico. Generalmente el agente causal es el Staphylococcus spp. La enfermedad puede ser

superficial, involucrando la epidermis, dermis, folículos pilosos y otras estructuras de la piel, o bien, profunda, caracterizada por celulitis, furunculosis, fistulas y ulceración de la piel. La distribución de estas lesiones puede ser focal, regional o general. Es probable que el prurito se asocie a piodermas primarias o secundarias (9, 16, 96,).

Caso en cuestión.

Este estudio fue llevado a cabo para evaluar la eficacia del Propionibacterium acnes al sumarse a la terapia antibiótica en el tratamiento de pioderma canina crónica recurrente.

En este experimento fueron empleados 34 perros de razas y edades variables y de ambos sexos.

Fueron puestos al azar en 2 grupos: el primero con P. acnes (inactivado a una concentración de 0.4 mg/ml suspendido en etanol al 12.5% en solución salina), y el segundo con placebo (etanol al 12.5% en solución salina).

Los requisitos para elegir a los pacientes que entrarían en esta prueba fueron los siguientes:

- Que tuvieran lesiones activas de pioderma canina y récords médicos confirmando episodios previos y recurrentes de pioderma superficial o profunda o ambas.
- Fueron sometidos a exámenes dermatológicos para alergias con 60 antígenos. Los perros positivos a alergias por inhalantes o alimentos no entraron a este estudio.
- Fue evaluado el estado de la tiroides usando análisis de

T3 y T4. Aquellos con hipotiroidismo irregular no fueron escogidos.

- Perros con demodicosis y con prurito sometidos a terapia de corticoides fueron excluidos.

Esquema de tratamiento.

Se seleccionó un programa de inyecciones con P. acnes de 12 semanas, ya que, según información recopilada, en promedio, por lo menos, 7 inyecciones serían requeridas para obtener una respuesta favorable. A cada grupo se le inyectó vía intravenosa (i.v.) el P. acnes o el placebo de acuerdo al siguiente esquema: durante las primeras 2 semanas les fueron administradas 2 inyecciones por semana; de la tercera semana a la 12, una inyección por semana. Las dosis tanto de P. acnes como del placebo fueron las siguientes de acuerdo al peso del animal:

- * Menor de 7 Kgs -- 0.25 ml
- * De 7 a 20 Kgs -- 0.50 ml
- * De 21 a 34 Kgs -- 1.00 ml
- * Mayor a 34 Kgs -- 2.00 ml

Resultados

De 34 perros que entraron al estudio, 28 finalizaron las 12 semanas de tratamiento.

12 de 15 perros tratados con P. acnes y antibióticos tuvieron una completa remisión o una mejoría significativa de las lesiones al término de las 12 semanas (80%), comparados con 5 de 13 perros tratados con placebo y antibióticos (38.5%).

La mayor parte de los animales tratados con P. acnes y antibióticos se encontraron en la categoría de completa remisión, y el mayor número de perros tratados con placebo y antibióticos estuvieron en la categoría de recurrencia. Los únicos perros que no tuvieron mejoría o empeoraron en sus lesiones fueron tratados con placebo y antibióticos.

Uso de un extracto biológico de Serratia marcescens para disminuir la mielosupresión inducida por doxorubicina en perros (94).

Descripción de la doxorubicina

La doxorubicina es una preparación antibiótica obtenida del Streptomyces peucetis var. caesius.

La estructura de la doxorubicina consiste en un amino-azúcar básico reductor soluble en agua, daunosamina, ligada a través de un enlace glicosídico a la tetraciclina radical adriamicidona pigmentada de rojo e insoluble en agua.

La doxorubicina se administra vía IV con mucho cuidado para prevenir extravasación, ya que, el compuesto es extremadamente irritante a los tejidos. Tiene un patrón trifásico de eliminación. La primera fase que dura aproximadamente 11 minutos, representa una rápida distribución de la droga hacia el hígado, pulmones, corazón, riñón y bazo; no cruza la barrera hemato-encefálica. La segunda fase, que dura 3 hrs., representa la liberación de la -

droga de estos órganos de regreso al compartimiento vascular. Durante la última fase, los niveles de la droga y sus metabolitos permanecen constantes por un periodo largo relativamente (cerca de 30 hrs.).

La doxorubicina es metabolizada primariamente en el hígado. Su principal metabolito es el doxorubicinol, el cual posee efectos antitumorales, aunque menores a la doxorubicina.

Una pequeña cantidad de droga intacta es excretada en la orina (5-6%), pero esta cantidad es suficiente para darle una coloración rojiza a la orina en algunos individuos. La mayor parte de la droga es excretada en la bilis y un 40-50% de la droga administrada puede ser recuperada de la bilis o de las heces fecales en siete días (128b).

Caso en cuestión.

En el presente estudio se pretende encontrar una dosis y programa óptimos de administración de un extracto biológico de Serratia marcescens (EBSM) para reducir la duración y severidad de la mielosupresión inducida por quimioterapia (doxorubicina).

A 15 perros se les administró doxorubicina vía intravenosa, a una dosis de 30 mg/m² de superficie corporal. Al día siguiente, se les aplicó vía subcutánea EBSM a 9 de estos animales de la siguiente manera:

- 0.04 mg/kg de peso corporal (p.c.) cada tercer día a 2 animales;
- 0.08 mg/kg de p.c. un día si, un día no a 2 animales;

- 0.08 mg/kg de p.c. diariamente a 5 animales.

Ademas a otros 9 perros se les colocó al azar en 3 grupos de 3 perros cada uno para recibir una de las siguientes dosis de EBSM vía subcutánea: 0.08, 0.16, 0.32 mg/kg de p.c..

Resultados.

A los perros que se les administró doxorubicina sin EBSM fueron los que manifestaron la neutropenia más severa en el día diez. Por el día 12 volvieron a su nivel normal. Aumentando la dosis y frecuencia de administración de EBSM se redujo la duración y severidad de la mielosupresión inducida por la doxorubicina.

Los animales tratados con EBSM a una dosis de 0.08 mg/kg diariamente fueron los menos neutropénicos. El conteo promedio de neutrófilos cayó por abajo de lo normal por un día en los perros que se les dió EBSM y doxorubicina, y por 3 días en aquellos con doxorubicina solamente. 4 de los 6 perros no tratados con EBSM y ninguno de aquellos con EBSM (0.08 mg/kg diariamente) desarrolló una neutropenia severa. Ninguno del grupo de perros que se le dió sólo doxorubicina desarrolló neutrofilia. El conteo promedio de neutrófilos fue significativamente más alto en el grupo tratado con EBSM después del día 7 de la administración de doxorubicina.

A todos los animales, excepto 2, que se les administró EBSM permanecieron clínicamente normales. 2 perros que se les dió 0.08 mg de EBSM/kg vía subcutánea desarrollaron celulitis aséptica cerca del sitio de la inyección que fue de 5 a 8 cm de diámetro.

La vía óptima y el esquema de administración de EBSM

- 0.08 mg/kg de p.c. diariamente a 5 animales.

Además a otros 9 perros se les colocó al azar en 3 grupos de 3 perros cada uno para recibir una de las siguientes dosis de EBSM vía subcutánea: 0.08, 0.16, 0.32 mg/kg de p.c..

Resultados.

A los perros que se les administró doxorubicina sin EBSM fueron los que manifestaron la neutropenia más severa en el día diez. Por el día 12 volvieron a su nivel normal. Aumentando la dosis y frecuencia de administración de EBSM se redujo la duración y severidad de la mielosupresión inducida por la doxorubicina.

Los animales tratados con EBSM a una dosis de 0.08 mg/kg diariamente fueron los menos neutropénicos. El conteo promedio de neutrófilos cayó por abajo de lo normal por un día en los perros que se les dió EBSM y doxorubicina, y por 3 días en aquellos con doxorubicina solamente. 4 de los 6 perros no tratados con EBSM y ninguno de aquellos con EBSM (0.08 mg/kg diariamente) desarrolló una neutropenia severa. Ninguno del grupo de perros que se le dió sólo doxorubicina desarrolló neutrofilia. El conteo promedio de neutrófilos fue significativamente más alto en el grupo tratado con EBSM después del día 7 de la administración de doxorubicina.

A todos los animales, excepto 2, que se les administró EBSM permanecieron clínicamente normales. 2 perros que se les dió 0.08 mg de EBSM/kg vía subcutánea desarrollaron celulitis aséptica cerca del sitio de la inyección que fue de 5 a 8 cm de diámetro.

La vía óptima y el esquema de administración de EBSM

permanecen desconocidas; sin embargo, los resultados de este estudio sugieren que la administración diaria subcutánea es adecuada para disminuir la duración y severidad de la mielosupresión.

Estudios de inmunización inespecífica en cachorros desafiados con

Trypanosoma evansi (35).

Descripción de la enfermedad.

El *Trypanosoma evansi* afecta a todos los animales domésticos y a muchos silvestres y causa una enfermedad con frecuencia mortal denominada surra.

Las formas típicas de este protozoario tienen una longitud de 15 a 34 micras. Se multiplica por fisión binaria longitudinal en la forma tripomastigota de la sangre y se transmite mecánicamente por la mordida de tábanos de los géneros Tabanus, Chrysops y otros. Los murciélagos vampiros son también vectores en América Central y del Sur; la enfermedad en este caso recibe el nombre de morrina.

Se distribuye geográficamente en América Central, América del Sur, norte de África y Asia.

Su localización en el huésped es en sangre y líquido cerebroespinal.

La signología incluye fiebre, anemia, edema, emaciación, atrofia muscular, incoordinación, parálisis y muerte (30, 33, 39, 78).

Caso en cuestión.

Diez caninos cachorros aparentemente sanos de 4-5 meses de edad se emplearon para este estudio. A 4 de ellos se les administró por vía intravenosa 2.5 ml de Corynebacterium parvum muerto reconstituido, conteniendo 50 mg en base seca de C. parvum muerto.

Otros 4 cachorros se les aplicó por la misma vía 5 ml de vacuna de BCG reconstituida conteniendo $3-5 \times 10^7$ partículas cultivables. 2 cachorros fueron empleados como controles sin tratar. A los 30 días todos los cachorros fueron desafiados con 5×10^5 organismos de Trypanosoma evansi obtenidos de un ratón suizo albino.

Resultados.

El periodo de incubación en los cachorros tratados con C. parvum varió de 3-4 días mientras que, tanto para los que se les aplicó BCG como para el grupo control fue de 3 días.

En los animales tratados con BCG, el tiempo para el primer "pico" de la parasitemia varió de 4-6 días; mientras que en el caso de los tratados con C. parvum y controles fue de 5 días.

La administración de C. parvum y BCG 4 semanas antes del desafío no tuvo efecto en los parámetros de susceptibilidad y parasitemia, ya que, todos los cachorros padecieron de la misma manera que los animales controles. Todos murieron.

Quimioinmunoterapia para linfosarcoma canino: Una evaluación retrospectiva de la inmunomodulación específica e inespecífica (151).

Descripción de la enfermedad.

El linfosarcoma (LSA) es la neoplasia canina linfoproliferativa más común, responsable de cerca del 5 al 7% de todos los tumores observados en el perro. El LSA se puede presentar en cualquier edad pero, con mayor frecuencia en perros mayores de 5 años. No hay una predilección reconocida en cuanto a sexo. Ciertas razas tales como los boxers, cockers spaniel y fox terriers desarrollan el LSA con más frecuencia que otras razas.

El linfosarcoma se puede desarrollar en cualquier órgano, pero, se reconocen clínicamente cuatro formas basadas en la distribución en conjunto de la enfermedad. Son en orden decreciente de frecuencia: 1) multicéntrico, 2) alimenticio, 3) mediastínico anterior y 4) la forma cutánea no clasificada. Los signos clínicos de LSA son variables. Los perros presentan a menudo un aumento de tamaño de los nódulos linfáticos localizados o generalizados y las tonsilas pueden o no haber crecido. Puede haber una linfadenopatía masiva que podrá obstruir los vasos linfáticos, produciendo un edema en la cara o en las extremidades. El bazo y el hígado pueden estar involucrados. El sistema gastrointestinal puede estar involucrado; si es difuso puede causar un síndrome de mala absorción y si es nodular puede causar

vómito o diarrea. La forma cutánea no clasificada de LSA puede presentarse en forma de placas eritematosas no específicas de nódulos que van desde uno a varios. Estas lesiones no causan prurito pero, pueden complicarse con unas afecciones bacterianas secundarias.

El LSA tiene un pronóstico pobre y, en general, es una enfermedad que es rápidamente fatal. El tiempo promedio de sobrevivencia de perros con un LSA multicéntrico es inferior a un mes si no reciben ningún tratamiento (31, 34, 52, 61, 101, 121).

Caso en cuestión.

56 perros de 25 razas distintas (30 machos, 26 hembras) con edades que variaban de 2-13 años con linfosarcoma espontáneo fueron sometidos a un estudio con el fin de evaluar los componentes de una vacuna para determinar el factor responsable de su actividad terapéutica.

Primero, a los caninos se les dio una combinación idéntica de agentes quimioterápicos hasta obtener una completa remisión* (8 semanas). Posteriormente fueron puestos al azar en 3 grupos de tratamiento:

Nota: * Completa remisión se refiere a los animales que respondieron al tratamiento con base en el tamaño del nódulo linfático, condición física e información hematológica.

1.- Quimioterapia + extracto de células tumorales modificadas en Adyuvante Completo de Freund (ACF).

2.- Quimioterapia + extracto de células tumorales sin modificar en ACF.

3.- Quimioterapia + ACF solo.

Los nódulos linfáticos neoplásicos fueron recolectados por procedimiento de biopsia excisional y las células tumorales fueron extraídas con 3M de KCl.

Los extractos modificados y no modificados fueron liofilizados, pesados y suspendidos en solución salina de fosfato buferada a una concentración de 40 mg/ml. Esta suspensión fue combinada con igual volumen de ACF. Cada inyección de 0,125 ml contenía 5 mg de antígeno autóctono (propio) químicamente alterado o sin modificar con 0,125 ml de ACF, la vía de administración fue intramuscular profunda. El ACF solo, fue inyectado con el mismo volumen de 0,125 en 0,125 ml de la solución salina de fosfato buferada.

Aquellos perros que respondieron al tratamiento quimioterápico, durante las semanas 9 y 10 se les administró inyecciones de L-asparaginasa y vacuna autógena o ACF en las semanas 10, 11, 12, 14 y 16.

Resultados.

Para tener una visión más clara de los resultados debemos definir 2 términos:

- Período de remisión: período que abarca del primer día de

tratamiento de la semana 10 a la fecha de recaída.

- Supervivencia: período que va del primer día de quimioterapia hasta el día de la muerte del animal.

50 de los 56 perros (89.3%) tuvieron remisión clínica completa, pero 18 de estos animales recayeron durante el régimen de quimioterapia inicial. 6 no tuvieron remisión clínica completa y se les aplicó la eutanasia. La duración promedio de remisión para los grupos 1, 2, 3 y controles fueron: 50, 59, 120 y 28 días respectivamente. Los tiempos de remisión mínima y máxima fueron 29-516, 15-219, 22-336 y 19-58 días. El promedio de supervivencia para los grupos fue: 224, 252, 338.5 y 196 días respectivamente. Los tiempos de supervivencia fueron: 99-593, 113-747, 70-854 y 49-278 días.

Pioderma profunda crónica en un perro Pastor Alemán (111).

Descripción de la enfermedad

Véase bajo el título de: "Propionibacterium acnes en el tratamiento de una pioderma canina crónica recurrente".

Caso en cuestión.

Se trata de un perro Pastor Alemán, macho, de 6 años de edad y 38.1 kgs de peso.

Este animal se presentó con una infección cutánea de aproximadamente 1 año de duración.

La mayor parte de su cuerpo, incluyendo cabeza y cola, estaba

cubierta de lesiones encostradas húmedas. Algunas de ellas se encontraban en extremo inflamadas y sin pelo, mientras que en otras tenían pelo sin brillo. Hasta este momento estaba bajo tratamiento de antibióticos por 12 meses. También se le administraba una bacterina autógena preparada de un cultivo de Staphylococcus aureus tomado de una de las lesiones profundas drenantes, sin embargo, esto no afectaba en la condición del animal.

Además del tratamiento convencional que se le venía dando desde hace 1 año, se le administró Corynebacterium parvum (Immunoregulin, id.) por vía intravenosa a una dosis de 300 mcg, y un shampoo que contenía hexaclorofeno. 3 días después el dueño reportó que la mascota aparentaba sentirse mejor. Se le volvió a administrar 300 mcg de C. parvum por la misma vía y el tratamiento convencional. Para el día 6, la condición del animal era notablemente mejor, ya no habían aparecido lesiones nuevas. Se repitió la dosis de Immunoregulin por la misma vía. En la segunda semana de tratamiento el perro se encontraba en una mejor condición que la que presentaba en el último año. El Immunoregulin fue dado a una dosis ligeramente mayor (400 mcg) vía intravenosa y el tratamiento convencional se siguió administrando por 17 días más. En el día 27 de la terapia, el manto era prácticamente normal, aunque había mucho tejido de granulación y algunas lesiones que estaban sanando eran visibles debajo del pelo. En este momento recibió otra inyección del inmunomodulador.

5 meses después el perro se presentó para tratamiento de una sola lesión húmeda en la porción dorsal derecha de la cadera. La que, respondió rápidamente al tratamiento convencional y al inmunomodulador.

Necrosis extensa de adenocarcinoma mamario canino espontáneo después de una perfusión extracorporeal por Staphylococcus aureus

Cowans I (137).

Descripción de la enfermedad.

Los carcinomas mamarios constituyen aproximadamente la mitad de todos los crecimientos mamarios malignos y la mayoría de ellos son del tipo adenocarcinomatoso.

Macroscópicamente, los carcinomas son generalmente de forma discoide u ovoide irregulares, de consistencia firme, suave o quística; la piel frecuentemente está ulcerada y adherida a los tejidos subyacentes. Pueden estar parcialmente encapsulados, aunque la mayoría muestran infiltración de los tejidos circunvecinos. A menudo, múltiples quistes de varios tamaños son observados, que pueden contener pequeñas papilas sesiles blancas o grises y poseen en su interior material gelatinoso amarillento, rojizo, café o blanco y algunas veces fluido claro. Áreas hemorrágicas son comunes y muchas neoplasias, especialmente las más grandes tienen centros necróticos.

En el adenocarcinoma las células epiteliales neoplásicas

conservan su habilidad para formar ductos o acinis. El adenocarcinoma puede ser subdividido en diversos tipos morfológicos: papilar, cribiforme, quístico y sólido. La producción de mucina es observada a menudo en estos tumores y ocasionalmente focos de calcificación pueden presentarse (22, 59, 86, 118).

Caso en cuestión.

12 perros mestizos fueron empleados. Presentaban adenocarcinoma mamario confirmado histológicamente con áreas ulceradas que iban extendiéndose. El tratamiento consistió en lo siguiente:

Toda la sangre del animal pasó através de un sistema de inmunoadsorción extracorporeal en donde había un preparado de Staphylococcus aureus Cowans I (SAC I)* o Staphylococcus aureus Woods 46 (SAW)** muertos por calor y formalina en una proporción de 1 gr/kg peso corporal (p.c.), los cuales fueron lavados 5 veces en 0.15M de NaCl, y 10 gr fueron añadidos a 1000 ml de 0.15M de NaCl. El SAC I y SAW fueron bombeados a razón de 20 ml/min en un

Notas: * Lleva en su superficie proteína A la cual tiene la capacidad de reaccionar con la región Fc de la IgG de los humanos y muchas especies de mamíferos y de combinarse con complejos inmunes en suero.

** No tiene en su superficie la proteína A.

filtro de membrana trenzada modificada de 0.2 micras. 7 litros de 0.15M de NaCl fueron pasados através de cada filtro a razón de 100 ml/min después de que habían sido llenados con SAC I o SAW.

Los perros fueron anestesiados con pentobarbital sódico y canalizados por medio de una fístula arterio-venosa con agujas convencionales para hemodiálisis. Heparina sódica (3 mg/kg) fue inyectada vía intravenosa. El catéter arterial fue conectado a un separador celular. La sangre arterial que entraba al separador celular era separada en plasma y elementos formados por centrifugación a 1800 rpm, y el plasma luego, era bombeado de 15-30 ml/min através del sistema de filtración conteniendo SAC I o SAW. Los elementos formados de la sangre que eran separados del plasma eran bombeados a 40 ml/min a un lugar donde serían unidos de nuevo al plasma que provenía del sistema de filtración. Entonces toda la sangre re combinada pasaba através de un gotero y luego al huésped. El volumen extracorporal en este sistema fue aproximadamente 300 ml. Al concluir los estudios de circulación extracorporal, fueron administrados 25 mg de protamina vía intravenosa.

Resultados.

En 6 perros con lesiones visibles múltiples, todos presentaron reacciones similares posteriores al tratamiento:

* 12 hrs. después hubo cambios necróticos agudos en las lesiones.

* 72 hrs. después del tratamiento había necrosis extensa

seguida de una marcada reducción de la masa tumoral.

* 14 días después existía tejido de granulación en lugar del tumor.

En los perros del 1 al 8, áreas necróticas del tumor fueron eliminadas y fueron parcialmente reemplazadas por tejido de granulación de 8 a 18 días posteriores a la perfusión. A pesar de la necrosis significativa en tumores de los perros 9 al 12, no existió una curación considerable.

Los animales 2 y 3 fueron expuestos a una perfusión con SAW 40 y 55 días, respectivamente, después de la perfusión con SAC 1, en un tiempo en que tejido tumoral aun estaba presente; no hubo algún cambio morfológico aparente en los tumores después de esta perfusión. Luego se volvió a hacer esto con SAC I en los mismos animales 21 y 30 días después, respectivamente; volvió a haber cambios morfológicos similares a aquellos observados luego de la perfusión inicial con SAC. El perro 1 se sometió a una perfusión con SAW 10 días antes del tratamiento con SAC y no existió cambio morfológico alguno. La perfusión subsecuente con SAC dió como resultado, 18 días después, cambios necróticos agudos y curación parcial de la lesión ulcerada. La elevación de la temperatura fue observada en 7 de 12 perros con un rango de 39.1-40.4 grados C, de 4 a 24 hrs. posteriores a la perfusión, la cual remitió espontáneamente en todos los casos.

Efectos del tratamiento del plasma con Proteína A y Staphylococcus aureus Cowan I sobre neoplasias espontáneas en animales (71).

Descripción de la enfermedad.

Fibrosarcoma gingival.

Los fibrosarcomas son comunes en perros y gatos. La apariencia macroscópica es la de un tumor multinodular blanquecino, pobremente delimitado en cualquier parte del cuerpo pero, con predilección al tejido conjuntivo subepitelial de la nariz, boca y piel. La mayoría son firmes debido al contenido de colágeno duro, pero se presentan variantes mixomatosas. Histológicamente los fibrosarcomas consisten en un grupo apretado de células fusiformes que invaden la dermis normal.

Por regla general, es de crecimiento invasivo local y sólo en un 10% de los casos sucede la metástasis. La recurrencia después de la extirpación inicial, o metástasis, es casi exclusivo de aquellos tumores con un alto índice mitótico y un marcado pleomorfismo celular (14b, 19b, 64).

Leucemia linfática aguda.

Se presenta en todas las especies. Existe un amplio rango de edad y aparentemente de predisposición para machos enteros.

En perros la enfermedad se presenta por abajo de los 5 años de edad. En esta especie hay un mínimo agrandamiento del nódulo linfático. Hay cierto grado de palidez de las mucosas y esplenomegalia, pero la hemorragia es menos común que en las

leucemias mieloides agudas. El curso es de uno a dos meses. Existe una anemia ligera.

Los caninos como característica, poseen cuerpos de Howell-Jolly, indicando que está involucrado el bazo. El conteo total de leucocitos generalmente se encuentra entre 80 y 100 x 10⁹/lt pero, puede estar normal. El conteo diferencial es 80-100% de linfocitos, y usualmente no se presenta leucoeritroblastosis. Los neutrófilos por lo regular, son maduros y menudo hipersegmentados, con granulación secundaria reducida. Las plaquetas, por lo común, son menores a 100 x 10⁹/lt y severamente deficientes.

En el examen post-mortem, el hígado puede estar ligeramente aumentado de tamaño. El bazo está moderada y simétricamente aumentado de tamaño; en un corte superficial está engrosado y seco.

La médula ósea del fémur puede tener focos de grasa residuales (31, 101b, 138b).

Caso en cuestión.

En este estudio se pretende evaluar la toxicidad y efectos antineoplásicos de un sistema de fluido continuo conteniendo Proteína A covalentemente ligado a "sefarosa" en animales con neoplasias de presentación espontánea.

Para este estudio fueron empleados 13 perros de diferentes razas con neoplasias de presentación espontánea.

Perfusión del plasma hacia la Proteína A-sefarosa.

Los perros fueron anestesiados con sulfato de morfina

(1 mg/kg) poco antes del procedimiento. Catéteres percutáneos en las venas yugular y cefálica fueron usados para tener acceso venoso. A toda la sangre se le administró citrato y heparina y fue bombeada del animal a una celtrifuga Aminco, donde fue separada en plasma y elementos celulares. El plasma fue perfundido através de columnas de Proteína A-sefarosa a razón de 15 ml/min, después de lo cual, se volvió a juntar con las células sanguíneas y fue bombeado de regreso al perro. Cada columna de Proteína A-sefarosa contenía 80 mg de Proteína A purificada covalentemente unida a sefarosa y era capaz de unirse aproximadamente a 400 mg de IgG canina. Antes de usarse, las columnas fueron revisadas en su esterilidad. 3 columnas de proteína A fueron empleadas durante cada perfusión, con aproximadamente 1/3 del volumen plasmático del perro pasando através de cada columna, resultando el total del tratamiento en un volumen plasmático. Los tratamientos de perfusión fueron repetidos a intervalos de 7-10 días.

Incubación del plasma con SAC

Los animales fueron ligeramente anestesiados con hidroclicloruro de ketamina (10 mg/kg) previo al procedimiento. Del 20-30% del volumen sanguíneo del animal fue puesto en una jeringa heparinizada de la vena yugular. Después de la centrifugación el plasma fue mezclado con 10% (w/v) de SAC tratado con formalina y calor, la mezcla fue incubada 15 min.. Después de la centrifugación a 5000 rpm durante 10 min., el sobrenadante fue

removido y bombeado através de un filtro de 0.22 micras para remover toda la materia particulada. Luego el plasma tratado fue mezclado con los elementos celulares e infundido lentamente en la vena cefálica. Los tratamientos fueron repetidos a intervalos de 2 a 10 días.

Resultados.

Perfusión del plasma sobre Proteína A-sefarosa.

11 perros con 5 diferentes enfermedades neoplásicas recibieron de 1 a 12 tratamientos por perfusión. En 10 de 11 perros, no hubo una respuesta benéfica a la terapia. La única respuesta clínica posible se vió en el perro 11 con leucemia linfocítica aguda. Después del segundo tratamiento por perfusión la cuenta blástica periférica disminuyó de 8000 células/microlitro a 0/microlitro. Esta disminución no puede ser atribuída en definitiva a la inmunoadsorción, ya que, se le administró metilprednisolona (100 mg) post-terapia para tratar la hipertermia y paro respiratorio. Este animal falleció por una úlcera perforante duodenal 5 días después de la cuarta perfusión.

Complicaciones relacionadas a la terapia fueron observadas en 2 de 11 días. El perro 8 murió por un paro respiratorio durante la perfusión. Periodos cortos apnéicos fueron observados en el perro 11 durante las perfusiones 2 al 4. Además, la hipertermia y la acidosis metabólica se presentaron inmediatamente después de estas terapias, la hipertermia persistió de 2 a 12 hrs.. La fiebre no se presentó en ninguno de los otros animales tratados.

Incubación del plasma con SAC.

3 perros recibieron de 2-3 tratamientos en los cuales el plasma propio fue incubado con SAC muerto en calor y formalina. Dos perros previamente no respondieron a tratamientos con perfusión de proteína A-sefarosa.

Un nódulo linfático preescapular extendido en el perro 1 con linfosarcoma disminuyó un 50% aproximadamente después de dos tratamientos con plasma-SAC en un periodo de 7 días. No hubieron diferencias patológicas entre las biopsias de los nódulos linfáticos en el pre-tratamiento y en el día 7. Una tercera terapia administrada cuando el nódulo se estaba extendiendo no tuvo efecto aparente alguno.

El perro 6 con un adenocarcinoma mamario solitario recibió 3 tratamientos durante un periodo de 30 días. Previamente, 4 perfusiones sobre Proteína A no produjeron ninguna respuesta. 10 días después del tratamiento inicial de plasma-SAC, se observó una reducción del 92% en el tamaño del tumor. Respuestas transitorias fueron observadas después de los tratamientos segundo y tercero. Después de la última terapia con plasma-SAC, el tumor fue quirúrgicamente removido y el perro ha permanecido libre de enfermedad hasta los 13 meses siguientes a la cirugía.

El perro 10 con linfosarcoma recibió 2 tratamientos con plasma-SAC en un periodo de 10 días. No se observó ningún cambio en el tamaño del nódulo linfático. Previamente, el perro no respondió a 3 tratamientos con Proteína A-sefarosa. La necropsia

reveló infiltración neoplásica en órganos múltiples.

Colapso, vómito, diarrea e hipotensión fueron observados en los perros 1 y 6 inmediatamente después de su tratamiento inicial. Hidrocloruro de difenhidramina (20 mg) fue administrado previo a las terapias subsiguientes, reacciones adversas no fueron observadas. Hipertermia y depresión se presentaron luego del tratamiento inicial en el perro 10. Hidrocloruro de difenhidramina (20 mg) se administró previo a la segunda terapia, y no se observaron reacciones adversas.

Regresión de carcinoma mamario canino después de la terapia de inmunoadsorción (55).

Descripción de la enfermedad

Véase bajo el título de: "Necrosis extensa de adenocarcinoma mamario canino espontáneo después de una perfusión extracorporal por Staphylococcus aureus Cowans I".

Caso en cuestión.

Quince perros fueron asignados al azar en dos grupos: el primero, grupo de tratamiento, que constaba de 10 animales; y el segundo, grupo control, de 5 animales; estos perros fueron tratados en un separador de células de flujo continuo. 5 perros adicionales fueron asignados, no al azar, al grupo de infusión, el cual, no usó el separador celular, ya que al ser animales de talla más pequeña que los otros 2 grupos, el volumen extracorporal

demandado por el separador celular resultaría en una excesiva depleción del volumen intravascular.

Esquema de tratamiento.

En los grupos de tratamiento y control, se creó una anastomosis arterio-venosa en el cuello. Toda la sangre fue bombeada a través de un separador celular a una tasa promedio de 40-60 ml/min.; después de la separación, los elementos celulares regresaron directamente al animal. El plasma fue perfundido a través de una cámara filtradora de 0.2 micras (diámetro del poro). En el grupo de tratamiento de 10 animales, esta cámara fue cargada con cultivo negativo a SAC, el cual fue inactivado con calor y formalina, fijada a una dosis de 0.2 g/kg de peso corporal. La capacidad inmunoabsorbente de SAC fue 1 mg de IgG/50 mg de bacteria. El grupo control de 5 perros con tumores fue tratado de una manera idéntica, excepto que ninguna bacteria fue puesta en la cámara. Para cada tratamiento, la perfusión fue continua hasta que el 100% del volumen plasmático calculado fue procesado, o hasta que el filtro empezó a "taparse" provocando una presión de perfusión excesiva, forzando de esta manera el finalizar el procedimiento. La perfusión fue llevada a cabo semanalmente por 2 semanas, y los animales fueron observados por otras 2 semanas. En seguida fueron medidos tumores de tejido blando un día si un día no, en el caso de animales propiedad del laboratorio y semanalmente en perros de propiedad privada; si para ese entonces no se lograba un 50% de reducción en el tamaño del

tumor, 2 perfusiones adicionales semanales se llevaban a cabo. El grupo de infusión de 5 animales no fueron tratados con un separador celular pero, fueron infundidos vía intravenosa con plasma normal almacenado de perro, el cual, había sido pasado a través de una cámara que contenía SAC (0.75 g/kg); este incremento en la tasa fue escogida a propósito para maximizar la probabilidad de detectar una respuesta real, la que podría ser secundaria a una elución de material de SAC, y por tanto, independiente de la interacción con plasma propio.

Los volúmenes plasmáticos inmunoadsorbidos infundidos en estos perros fueron calculados para ser lo más cerca posible a la práctica del volumen plasmático promedio (por kg de peso corporal) adsorbido en el grupo de tratamiento (82 ml/kg). Los esquemas de tratamiento fueron similares para aquellos animales tratados en el separador celular.

Resultados.

Del grupo de 10 animales sometidos al tratamiento de inmunoadsorción del plasma con SAC, 5 exhibieron un 50% o más de reducción en el tamaño del tumor. En 3 de los animales que respondieron (Ht-42, 34, 43), la reducción en el tamaño del tumor se presentó de 8 a 11 días después del tratamiento inicial de inmunoadsorción extracorporal, mientras que otros 2 que respondieron (Ht-24, 36) requirieron 25 y 38 días, respectivamente, para que existiera un 50% de regresión. Biopsias obtenidas entre 55 y 60 días siguientes al tratamiento inicial y

en una autopsia en uno que respondió en el día 18 (Ht-42) reveló infiltración con gran cantidad de células mononucleares e inflamatorias y necrosis tumoral. Biopsias simultáneas de mamas en 2 animales que respondieron fueron normales (Ht-24, 34), y no hubo evidencia alguna de infiltrados inflamatorios ni de necrosis celular. Una autopsia llevada a cabo 18 días después de un sólo tratamiento de inmunoadsorción en uno de los animales (Ht-42) en el que hubo una reducción drástica de depósitos carcinomatosos en tejidos suaves, reveló tumor residual en el pulmón, útero y tracto gastrointestinal. Un segundo animal que respondió (Ht-35) falleció en el día 58, y el examen post-mortem reveló la presencia de cáncer en nódulos linfáticos abdominales. Reducción de tejido suave carcinomatoso a 11 y 16% del tamaño antes del tratamiento fue obtenido en 2 animales (Ht-24 y Ht-34, respectivamente) pero, la extirpación quirúrgica fue requerida para eliminar completamente la mayor parte del tumor. El primero de estos animales permanece clínicamente libre de enfermedad hasta el momento de publicación del presente artículo, 14 meses después de haber terminado con el tratamiento quirúrgico y de inmunoadsorción, mientras que el segundo es similar en completa remisión a 16 meses.

Ninguno del grupo control de 5 animales cuyo plasma fue perfundido en las cámaras sin SAC tuvo regresión tumoral; todas las lesiones primarias permanecieron al 90% o más del tamaño original. Asimismo, no se presentó reducción alguna en el tamaño

del tumor en los animales a los que se les infundió plasma normal inmunoadsorbido almacenado.

Hubo 7 muertes de los 20 perros estudiados: 4 en el grupo de tratamiento (2 respondieron, 2 no); uno del grupo control de 5 animales; y, 2 de 5 del grupo de infusión. El examen post-mortem fue llevado a cabo en 6 de los 7 perros, y fue notoria la presencia de la mayor parte del tumor en todos los animales.

Ensayo clínico de la eficacia del levamisol como alternativa en el tratamiento de procesos neoplásicos en caninos (116d).

Material y método.

Se trabajó en una clínica particular, con 18 caninos de diferentes orígenes, razas, sexos, edades y diferentes neoplasias -- diagnosticadas por medio de una biopsia en el laboratorio de Histopatología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

El fármaco utilizado fue el clorhidrato de levamisol al 12% (Ripercol), este último se dosificó de acuerdo al peso corporal y se tomó una tercera parte (2.5 mg/kg) de la dosis que corresponde como antiparasitario (7.5 mg/kg).

El levamisol fue aplicado por vía subcutánea en la región de la cruz, por tres días consecutivos, alternados con otros tres de descanso, continuándose así hasta completar cuatro semanas de tratamiento.

Posteriormente se llevó a cabo una evaluación de los pacien--

tes tomando en cuenta algunos casos que anteriormente fueron tratados únicamente por medios quirúrgicos (grupo testigo) y que son los siguientes: (2) papilomatosis oral y (4) tumor venéreo transmisible, en cuanto a los tumores restantes no fue posible contar con neoplasias similares.

Se hace hincapié que al término de los tratamientos de tumor venéreo transmisible, mastocitoma, adenocarcinoma de glándula mamaria y fibroma, se realizó intervención quirúrgica a petición del cliente.

Descripción de la enfermedad.

Papilomatosis oral.

Es un tumor benigno de las capas superficiales de la piel muy común en el perro. Aparece como una proyección fibrosa gris en forma de coliflor y pediculada cuyo tamaño varía de 0.5 a 3.0 cm. Estas masas de color gris suelen desaparecer en forma espontánea en cuestión de semanas o de meses. Este tipo de neoplasia fue diagnosticada clínicamente en cinco de los caninos (116d).

Grupo experimental.

Historia clínica.

Hembra de doce meses de edad, raza Alaskan Malamute y un peso de 16 kgs.

El animal presentaba disnea, paresia, disfagia y una baja considerable de peso. El canino presentaba esta signología desde

hacia tres semanas y al inicio de la cuarta semana hubo una rápida aparición de papilomas orales.

Tratamiento.

1a. semana. Al término de ésta los papilomas tomaron una coloración negruzca.

2a. semana. Al finalizar esta manifestaron una involución al desaparecer sus bordes filiformes quedando solamente un nódulo redondeado.

En cuanto al estado del paciente comenzó a desaparecer la depresión y el consumo de los alimentos empezó a aumentar, aunque los problemas de paresia seguían afectando al paciente.

3a. semana. Una parte de los papilomas, en general los más grandes comenzaron a desprenderse quedando tan solo una área residual y los restantes daban una apariencia regresiva.

4a. semana. Se encontraban sólo pequeñas áreas residuales y algunos papilomas que poblaban todavía la mucosa oral. La condición del paciente era de gran mejoría, la disnea acompañada de secreción nasal fue desapareciendo, así como la disfagia y la paresia daban muestras de una ligera mejoría.

Historia clínica.

Macho de ocho meses de edad, raza indefinida y 13 kgs de peso corporal.

Este paciente manifestaba apatía y disfagia. Presentaba una serie de papilomas orales.

Tratamiento.

1a. semana. Al término de la primera sesión de tres inyecciones el papiloma más grande de aproximadamente 3.0 cm tomó una coloración negruzca y una apariencia regresiva. Para el quinto día los papilomas más grandes se desprendieron quedando sólo una pequeña área residual.

2a. semana. Los demás papilomas tomaron un tono negruzco. Desapareció la depresión y la disfagia mejoró paulatinamente.

3a. semana. Los papilomas restantes se habían desprendido quedando las áreas residuales.

4a. semana. Se encontraban solamente pequeñas áreas residuales, las cuales casi desaparecieron al final del tratamiento. Ya para entonces el paciente comía normalmente y su comportamiento era de gran mejoría.

Historia clínica.

Macho de diez meses de edad, raza Bullterrier y un peso de dieciseis kgs.

Presentaba aproximadamente 12 papilomas orales y un tamaño de dos cms, tenían una semana de haber aparecido.

Tratamiento.

1a. semana. Los papilomas tomaron una coloración negruzca y ya para dar inicio a la segunda semana presentaron cierta involución.

2a. semana. Los papilomas de mayor tamaño se desprendieron y

los restantes seguían involucionando constantemente.

3a. semana. La mayoría de los papilomas se desprendieron, quedando áreas residuales.

4a semana. La mucosa oral estaba casi totalmente limpia, sólo quedaban pequeñas zonas residuales que desaparecieron casi completamente al final del tratamiento.

Grupo testigo.

Historia clínica.

Macho de tres años de edad, raza indefinida y un peso de -- ocho kgs.

El paciente manifestaba depresión y disfagia. La mucosa oral presentaba desde hacía dos semanas una población numerosa de papilomas cuyo tamaño variaba de 0.5 a 2.0 cms..

Tratamiento quirúrgico.

La única terapia utilizada en este caso fue la intervención quirúrgica de las masas tumorales más grandes con el fin de evitar problemas al momento de la masticación. Los papilomas restantes desaparecieron en aproximadamente 4 semanas. Una semana después de la operación la depresión comenzó a ceder.

Historia clínica.

Macho de dieciocho meses de edad, raza indefinida y un peso de 13 kgs.

Presentaba una marcada depresión y disfagia.

La cavidad oral tenía una gran cantidad de papilomas de 0.5 a tres cms.. El curso de la enfermedad era de una semana.

Tratamiento con autovacuna.

Como tratamiento se utilizó la autovacuna. Transcurrieron dos semanas sin que el paciente mostrara mejoría alguna por lo que, a la tercera semana el cliente decidió que se sacrificara.

Descripción de la enfermedad.

Tumor venéreo transmisible (TVT).

El sitio de formación tumoral es la mucosa del glande. Cualquier lugar a partir de la punta del bulbo puede complicarse, aunque no es frecuente que ocurra atrás del bulbo. La hemorragia prepuccial es el signo clínico invariable, la cual es completamente independiente de la micción; rara vez se afecta el estado general de salud del perro. El examen del pene revela la lesión, la cual, como en la perra, localizada en la vagina y labios vulvares, es proliferativa, tiene superficie rojiza y sangra con facilidad; también tiende a desarrollarse en forma anular e incluye eventualmente, la completa circunferencia del pene. Se recomienda realizar un diagnóstico diferencial en el macho con leiomioma y en la hembra con piómetra, leiomioma y con la fase del ciclo estral conocido como proestro (116d).

Grupo experimental.

Historia clínica.

Hembra de nueve años de edad, raza indefinida y de un peso de 16 kgs..

Este animal manifestaba depresión, anorexia y baja de peso.

De la vulva sobresalía el TVT de aproximadamente 4 cms.. El paciente presentaba la signología anterior desde hacía 8 meses.

Tratamiento.

1a. semana. Los tumores seguían creciendo y no dejaban de sangrar.

2a. semana. Empezó a haber apetito, cambios en la conducta del paciente, observándose más animado. El tamaño de los tumores permaneció igual y el sangrado disminuyó ligeramente.

3a. semana. Los tumores permanecieron estáticos en su crecimiento, el sangrado disminuía constantemente. El apetito y su comportamiento eran casi normales.

4a. semana. La neoplasia permanecía estática en su crecimiento, el sangrado había disminuido considerablemente.

A petición del cliente, el animal fue sometido a cirugía. Dos meses posteriores al tratamiento no se han presentado problemas de reincidencia tumoral.

Historia clínica.

Macho de siete años de edad, raza indefinida y con un peso de 29 kgs..

Manifestaba depresión, baja de apetito, sangrado constante por el prepucio.

Presentaba TVT en la base del pene de aproximadamente 2 cms, su curso era de dos meses.

Tratamiento.

1a. semana. Su tamaño no varió significativamente y el sangrado continuó constante.

2a. semana. El crecimiento del tumor permanecía estático y el sangrado comenzó a disminuir ligeramente.

3a. semana. El sangrado tumoral disminuyó considerablemente, el tamaño permaneció invariable.

4a. semana. La tumoración permaneció estática en su crecimiento, el sangrado era mínimo. Al finalizar el tratamiento, el paciente fue sometido a cirugía a petición del cliente.

Después de 12 meses no ha existido reincidencia tumoral.

Historia clínica.

Macho de un año de edad, raza indefinida y con un peso de once kgs..

El animal manifestaba depresión, anorexia y sangrado constante por el prepucio. Se diagnosticó TVT en la base del pene. El curso de la enfermedad era de cuatro meses.

Tratamiento.

1a. semana. El crecimiento y sangrado tumoral no variaron en forma apreciable.

2a. semana. El sangrado disminuyó ligeramente y permaneció igual de tamaño. La depresión comenzó a desaparecer y a mejorar el apetito.

3a. semana. No hubo cambio en el tamaño del tumor, el sangrado seguía disminuyendo. El paciente comía casi normalmente y desapareció la depresión.

4a. semana. El tumor detuvo su crecimiento y el sangrado era ya mínimo. A petición del cliente, su mascota fue sometida a intervención quirúrgica.

Ocho meses posteriores a la operación no se han tenido noticias de reincidencia tumoral.

Grupo testigo.

Historia clínica.

Macho de dos años de edad, raza indefinida y un peso de 28 kgs..

Manifestaba depresión y baja de apetito. A la exploración de los genitales existían manchas de sangre en el prepucio; el pene presentaba TVT en la base del pene. El curso de la enfermedad era de un mes.

Tratamiento quirúrgico.

Se le practicó cirugía y cuatro meses después reincidió.

Historia clínica.

Macho de cuatro años de edad, raza Chow-chow y un peso de 24 kgs..

Manifestaba un sangrado constante por el prepucio, se detectó TVT en el bulbo del pene, esto desde hacia dos meses.

Tratamiento quirúrgico.

Se le intervino quirúrgicamente. Dos meses después existió un sangrado mínimo por el prepucio que persistió por dos semanas y luego desapareció. Han transcurrido catorce meses y no ha habido reincidencia tumoral.

Historia clínica.

Hembra de dos años, raza Siberian Husky con un peso de 25 kgs..

Manifestaba sangrado constante de la vulva. Se diagnosticó TVT en la mucosa de la vagina y parte de los labios vulvares con un tamaño de 3 cms.. Tenía un curso de un mes el tumor.

Tratamiento quirúrgico.

El animal fue sometido a cirugía, pero cuatro meses después, el tumor reincidió.

Historia clínica.

Macho de 15 meses de edad, raza indefinida y un peso de 26 kgs..

Manifestaba sangrado considerable por el prepucio. Se detectó TVT de un tamaño de 5 cms., aproximadamente, en la base del pene.

Tratamiento quirúrgico.

El tumor se intervino quirúrgicamente.

A cuatro meses de la operación no ha habido reincidencia tumoral.

Descripción de la enfermedad

Mastocitoma (véase bajo el título de: "Inmunoterapia en un perro con mastocitoma multicéntrico maligno").

Historia clínica.

Canino macho, raza Boxer, color blanco, ocho años de edad y treinta y ocho kgs. de peso corporal.

Manifestaba en la región de la cruz un ligero engrosamiento de la piel seguido de alopecia y de la formación de un nódulo redondeado de 3-4 cms. desde hacía un año. Debido a una ligera infección, se formó una cubierta de costra y padecía de intenso prurito.

Tratamiento.

1a. semana. No hubo resultados significativos.

2a. semana. La superficie del tumor comenzó a denotar una cierta involución (apareció una ligera deshidratación). El prurito persistía.

3a. semana. El nódulo permanecía del mismo tamaño y en la superficie de éste se apreciaba con más claridad la deshidratación.

4a. semana. El prurito desapareció y se apreció involución en el tumor.

Dos semanas después el tumor fue extirpado quirúrgicamente. -

Ocho meses posteriores reincidió el mastocitoma, suministrándose el mismo tratamiento y observándose los mismos resultados. El tumor apareció a unos 3 cms. lateralmente a la primera localización; fue operado nuevamente, seis semanas después a su reaparición, el nódulo infectado era de un tamaño aproximado de 3 cms..

Historia clínica.

Canino macho, raza Weimaraner, de 7 años de edad y 55 kgs. de peso corporal.

Presentaba un mastocitoma localizado lateralmente, del flanco derecho, a la mitad del prepucio. Manifestaba depresión y, paradójicamente a que no mostró dolor a la palpación, se quejaba constantemente.

El tumor se extirpó quirúrgicamente y se procedió a un tratamiento con levamisol, por espacio de dos semanas, alternado con una de descanso.

Tratamiento.

En esta ocasión se llevó a cabo una variante en cuanto a la metodología inicial, ya que, el levamisol fue aplicado en días alternados, uno de tratamiento por otro de descanso, hasta completar cinco inyecciones y una pausa de una semana, para continuar con el mismo sistema y finalizar con cinco aplicaciones más.

1a. semana. La elevación que presentaba el nódulo desapareció por completo. No manifestaba dolor alguno, depresión o alguna disminución en el apetito.

2a. semana. Regresando a la terapia después de una semana de descanso, la neoplasia se observó con una deshidratación muy marcada. El área afectada fue sufriendo una descamación, para dar paso a una zona alopecica, que poco a poco desapareció.

Diez meses después reincidió el tumor, pues apareció otro en la región del corvejón.

Descripción de la enfermedad.

Adenocarcinoma de la próstata.

El carcinoma es el tipo más común de tumores de la próstata y aunque se presenta en forma regular, pero infrecuente, es mucho menos común que en el hombre. Los signos no son de ninguna manera patognomónicos; no es raro que esta anomalía pase inadvertida hasta que se detectan tumores metastásicos, con frecuencia, de los ganglios linfáticos sublumbar.

Los signos clínicos son rara vez particularmente útiles, pero pueden proporcionar alguna evidencia que sugiera agrandamiento -- prostático o malestar relacionado con la región dorsal posterior. Conforme la enfermedad avanza puede haber pérdida de peso; en este aspecto difiere de otras causas de dilatación prostática en las cuales, este signo no es común. Durante el examen clínico de rutina se detecta a la palpación abdominal la dilatación de los ganglios linfáticos sublumbar más caudales, lo que se confirma por examen rectal. A menos que exista evidencia de dilatación generalizada de los ganglios linfáticos (linfosarcoma), debe dirigirse

la atención hacia la próstata.

Se encuentra que la glándula está dilatada, con frecuencia, asimétrica, involucrando posiblemente un nódulo nada más; el tejido nuevo es, por lo general, un poco nodular o de consistencia irregular (116d).

Historia clínica.

Canino macho, raza Maltés, once años de edad y 11 kgs. de peso corporal.

Paciente que con frecuencia padecía problemas respiratorios e hipersensibilidad a piquetes de pulgas.

Presentó una severa inflamación de la próstata, la cual involucraba a los testículos. A la palpación, se sentía una masa voluminosa (próstata), de una textura granulosa y a la que, manifestaba dolor el animal. Asimismo, padecía de depresión y claudicación en el tren posterior.

Tratamiento.

1a. semana. Los problemas respiratorios desaparecieron y el comportamiento del individuo mejoraba.

La próstata continuaba inflamada con la superficie granular y la claudicación prosiguió.

2a. semana. Desapareció la claudicación así como, la dermatitis debida a pulga.

La próstata redujo su tamaño y su superficie ya no presentaba una textura tan granulosa.

3a. semana. La glándula accesoria guardaba ya su tamaño normal.

4a. semana. El paciente se recuperó, la próstata permanecía normal. La enfermedad se presentó hace 3 años y no ha vuelto a haber complicación alguna.

Descripción de la enfermedad.

Adenocarcinoma de las glándulas perianales.

Es una de las neoplasias más frecuentes en el perro macho, en el que la incidencia es nueve veces superior que en la hembra. -- Macroscópicamente aparece como nódulos múltiples y duros alrededor del ano, de la base de la cola o del prepucio. Puede ser único, aunque es raro. Está bien delimitado y es móvil, ulcerándose con frecuencia (116d).

Historia clínica.

Canino macho, raza indefinida, con un peso de 27 kgs. y 12 años de edad aproximada.

Presentaba adenocarcinoma de glándulas perianales lateral al ano, desde hacía 18 meses. Estaba conformado de múltiples nódulos de los cuales, el más grande medía 6 cms. y estaba ulcerado hacía ocho meses. Este eliminaba una secreción sanguinolenta y de color claro.

El animal tenía depresión, anorexia y baja de peso.

Tratamiento.

1a. semana. La secreción persistía, el tumor no manifestó cambio alguno.

2a. semana. Empezó a mejorar el apetito del paciente. La neoplasia se mantuvo del mismo tamaño y la secreción disminuyó ligeramente.

3a. semana. Su apetito era casi normal y la depresión desapareció por completo. El tumor permaneció del mismo tamaño y la secreción siguió disminuyendo gradualmente.

4a. semana. La secreción se redujo considerablemente y la neoplasia manifestó cierto grado de involución, al dar una apariencia de deshidratación en su superficie.

El paciente siguió en franca recuperación, pues recobró el apetito y su comportamiento era normal.

Enfermedad.

Adenocarcinoma de glándula mamaria (vease bajo el título de: "Necrosis extensa de adenocarcinoma mamario canino espontáneo después de una perfusión extracorporal por Staphylococcus aureus Cowans I").

Historia clínica.

Hembra de raza indefinida, diez años de edad aproximada y 17 kgs. de peso corporal.

La signología que presentaba era depresión, fiebre, disminución del apetito y de peso. A la inspección se pudo detectar una

masa de 12 cms. localizada en las glándulas mamarias caudales. La enfermedad tenía un curso de 6-7 meses.

Tratamiento.

1a. semana. No hubo cambios.

2a. semana. Disminuyó ligeramente la fiebre así como, la depresión. El tumor permaneció del mismo tamaño, la secreción que drenaba por uno de los pezones afectados disminuyó ligeramente.

3a. semana. La masa tumoral sufrió cierto grado de involución y la secreción del pezón afectado seguía bajando considerablemente.

4a. semana. El apetito era casi normal y la depresión había desaparecido. El tumor seguía involucionando y la secreción casi desapareció por completo. Una semana después del tratamiento, se procedió a retirar el proceso neoplásico quirúrgicamente.

Once meses después no se ha presentado reincidencia.

Descripción de la enfermedad.

Fibroma.

Es un tumor muy frecuente en perros. Presenta bordes bien definidos, superficie suave y consistencia de dura a esponjosa. Muchos son pediculados y aparecen insertados a la piel (116d).

Historia clínica.

Canino macho, raza Boxer, cuatro años de edad y 24 kgs. de peso corporal.

A la inspeccion se detectó una masa pendulante de 8 cms. ---
aproximadamente en la región esternal, desde hacía un año.

Tratamiento.

1a. semana. No hubo cambio alguno en la tumoración.

2a. semana. Siguió sin cambio.

3a. semana. La neoplasia aparentaba estar sufriendo una des-
hidratación pues en la superficie se apreció una serie de surcos
semejantes a los de una ciruela pasa, aunque no tan marcados, el
tamaño tumoral seguía siendo el mismo.

4a. semana. La involución era un poco más marcada, pero se-
guía del mismo tamaño.

Una semana después de terminado el tratamiento se recurrió a
la cirugía.

DISCUSION

En esta sección se hace una breve discusión por cada artículo descrito en el presente trabajo, en el orden en que ha sido expuesto cada uno de ellos. Asimismo, al término de cada discusión se aprecia el número de referencia bibliográfica correspondiente.

- La presencia de crecimiento de tumores multicéntricos y el involucramiento sistémico de los mismos hizo que las terapias radioactiva y quirúrgica hayan sido impracticables.

La recurrencia regular de tumores múltiples en un intervalo de 3-4 meses y la disminución rápida de la respuesta inflamatoria a las inyecciones administradas a una distancia mayor de 3 meses sugirieron incapacidad del sistema inmune de este paciente para reconocer estos antígenos por períodos prolongados. Sin embargo, una vez sensibilizado, el paciente produjo una respuesta inflamatoria benéfica, evidenciada por una hinchazón y fistulización post-inyección que fue precedida por regresión tumoral (143).

- Durante este estudio cada Médico Veterinario realizó pruebas de susceptibilidad del microorganismo a antibióticos para, así escoger el medicamento apropiado para cada paciente, variando ampliamente la terapia. También varió en cuanto a la duración del tratamiento, ya que, mientras unos administraron la antibioterapia después de haberse dado una cantidad específica hallan o no hallan desaparecido las lesiones piodérmicas, otros la continuaron hasta

por dos semanas después de haber obtenido la completa remisión. A pesar del tipo o duración de la terapia antibiótica, los animales que recibieron el inmunestimulante junto con el antibiótico respondieron significativamente mejor que aquellos que recibieron el placebo más antibióticos (11).

Se cree que el efecto inmunomodulador del C. parvum es debido a la estimulación de precursores de macrófagos, captura de linfocitos y citotoxicidad (88b).

A nivel clínica, las preparaciones de C. parvum han sido utilizadas con éxito en pequeñas especies para el tratamiento de dermatosis (67, 111) y para incrementar el tiempo de supervivencia de perros con melanoma oral (80).

- Dado que, el Extracto Biológico de Serratia Marcescens (EBSM) provoca un incremento temporal de la temperatura rectal, posibles malestar, desarrollo de celulitis local en el sitio de la inyección, deben investigarse formas alternativas para minimizar estos problemas.

El suministro de EBSM puede permitir el uso de altas dosis o frecuencia de administración de drogas citotóxicas, especialmente aquellas que, como la doxorubicina, causan mielosupresión (94).

En lo que se refiere al mecanismo de acción, estudios *in vitro* indican que es activador potente de los macrófagos, dando como resultado la liberación de diversas citocinas incluyendo interferón alfa y gamma, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento hematopoyético, interleucinas 1 y 6, así como, factor

estimulador de colonias de granulocitos (CSF) y macrófagos (34b, 36b, 149b). Hussein et al. (56b) reportó que el EBSM causa la producción de uno o más CSF *in vitro*, ya sea, estimulando células productoras de CSF, o indirectamente por las actividades de otras citocinas liberadas, resultando un verdadero efecto mieloproliferativo. De manera similar, Peterson et al. (98), reportó que el EBSM es capaz de incrementar la regulación de la mielopoiesis por la liberación sistémica de CSF.

- Una posible explicación de la falla del C. parvum y el BCG para proteger a los cachorros contra Trypanosoma evansi es que, los mecanismos efectores involucrados en destruir a los hemoparasitos extracelulares pueden ser distintas de aquellas involucradas en destruir parásitos intracelulares. Otra posible explicación es, que, debido al tamaño grande del T. evansi los macrófagos activados son incapaces de fagocitar. También es probable que el T. evansi provocó una inmunosupresión severa en los cachorros, de tal forma que no tuvieron la suficiente inmunestimulación.

Cox (33) pensó que el éxito de la inmunización inespecífica con el BCG y C. parvum varió de acuerdo a la naturaleza del antígeno, vía de administración, el intervalo entre la inmunización y desafío y especie animal.

- De manera general podríamos decir que, la competencia inmune del paciente es inversamente proporcional a la carga tumoral, y la mínima carga tumoral es una precondición para el éxito de las pruebas inmunoterapéuticas (18, 88c). La experiencia clínica de

ESTA TESIS NO DEBE
DE LA BIBLIOTECA

los autores apoya el argumento de que el éxito de la inmunoterapia en el tratamiento del linfosarcoma canino está relacionado, por lo menos en parte, a la cantidad de células tumorales presentes al inicio de la inmunoterapia (34, 140).

Resultados en experimentos previos indicaron que la modificación química de antígenos de proteína formaron un inmunógeno que preferentemente indujo respuestas inmunes celulares a antígenos nativos (82b, 97b). Los adyuvantes como el Adyuvante Completo de Freund (ACF) pueden incrementar este efecto.

Las micobacterias contenidas en el ACF activan macrófagos y células T en tejidos linfoides cercanos al sitio de inyección del adyuvante (10b).

- La aplicación del C. parvum en este caso, con un total de 5 inyecciones en un periodo de 27 días, dió como resultado el control del problema. La mejoría fue rápida, y todas las lesiones -- habían o estaban sanando dentro de este periodo de 27 días. En ningún momento de dicho tratamiento el perro mostró signos de toxicidad.

- En ocho perros, la necrosis macro y microscópica del tumor fue seguida de una curación sustancial de grandes áreas tumorales ulceradas entre los 8 y 18 días. Aunque 4 perros adicionales también mostraron necrosis de tumor visible después de la perfusión, no hubo una marcada curación de las lesiones, debido en parte, al rápido crecimiento que volvió a experimentar el tumor residual de las áreas circundantes.

Ya que no se observó una reacción tumoricida en los perros sometidos a la perfusión con SAW, es posible que la proteína A juegue un papel importante en el inicio de la reacción (124). Se ha visto que la proteína A del SAC se une a complejos inmunes (134), y los huéspedes que poseen tumores han mostrado niveles elevados de complejos inmunes en su suero (115b). Terman en estudios preliminares ha demostrado que el SAC puede extraer complejos inmunes del suero de animales con tumores.

- Se han observado respuestas tumorocidas posteriores a la reinfusión de plasma perfundido en proteína A purificada o plasma incubado con proteína A conteniendo Staphylococcus aureus (6, 13, 43, 55, 83, 107, 108, 110, 132, 138). Sin embargo, estos efectos antineoplásicos han sido acompañados de toxicidad severa (83).

En el estudio que nos compete existieron dos complicaciones: el perro 8 murió de un paro respiratorio durante la perfusión, mientras que el perro 12 presentó apnea, hipertermia y acidosis metabólica con relación a 3 de 4 tratamientos. Curiosamente este último fue el único que manifestó una respuesta clínica.

La regresión tumoral fue observada en solo 1 de 11 perros cuyo plasma fue perfundido en proteína A covalentemente unido a sefarosa. Reportes previos con otras preparaciones de proteína A han señalado aproximadamente un 50% de tasa de respuesta (55, 137, 138). Podemos considerar diversas explicaciones para las diferencias entre los resultados del presente estudio y los descritos anteriormente: la primera es que los tratamientos del estudio en

cuestión fueron "menos intensos"; esto parece improbable, sin embargo, el volumen de plasma tratado fue similar al de otros ensayos (55, 137, 138). Una segunda posibilidad es, que los tumores en los animales del presente estudio respondían menos a este tipo de tratamiento. De ahí, que un "control positivo" que se usó fue el de los organismos SAC tratados con calor y formalina, ya que, esta fue la preparación original descrita por tener un efecto tumoricida (6). La infusión del plasma incubado con esta preparación resultó en una respuesta tumoricida en 5 de 6 animales. Uno de los 5 animales que respondieron había fallado en responder previamente a perfusiones en proteína A-sefarosa. Estas observaciones sugieren que la eficacia reducida de la proteína A purificada con sefarosa del presente ensayo es debida más a una propiedad de la preparación en sí que a una característica del paciente o de una resistencia del tumor. Aunque han sido reportadas regresiones tumorales completas, las respuestas tienden a ser parciales (109, 110). Complicaciones que incluyen hipotensión e hipertermia han sido reportadas frecuentemente después de la perfusión de plasma tanto con SAC como con proteína A purificada (83, 138).

El mecanismo de las respuestas tumorcidas observadas no ha sido bien definido pero, puede estar relacionado, ya sea, con la remoción de factores provenientes del plasma que son capaces de abrogar la respuesta inmune humoral o celular (complejos inmunes, inmunoglobulinas) o bien, la adición de factores al organismo animal que incrementa la respuesta inmune contra el cancer. La pro-

teína A se une a la porción Fc de la mayoría de las subclases de inmunoglobulinas y, por lo tanto, puede remover inmunoglobulinas y complejos inmunes del plasma (84). Además, la proteína A puede activar el complemento (147), estimula a los linfocitos (128), induce la producción de interferón (105), incrementa la concentración de IgG plasmática (105b), e incrementa la citotoxicidad celular mononuclear en sangre periférica (105b). Asimismo, no ha sido desechada la posibilidad de que otros componentes bacterianos sean responsables de la respuesta tumoricida (71).

- El beneficio de la perfusión del plasma en el adsorbente fue la remoción de material inmunosupresor, llamado complejos inmunes circulantes. Dichos complejos han sido demostrados en el suero de perros con enfermedad maligna de pecho (44, 131, 137), y su persistencia después de la extirpación quirúrgica del tumor fue asociada con una alta probabilidad de recurrencia (44). De hecho, dichos complejos se encontraron en el pretratamiento del suero de todo el grupo de perros bajo terapia, y aproximadamente el 40% tuvo la capacidad de bloquear la citotoxicidad. La terapia de inmunoadsorción redujo el número de complejos presentes, y dentro de los límites de la cantidad de adsorbente usado y plasma tratado, esto significó una reducción de cerca del 30% del total de complejos. En los animales que no respondieron, una proporción ligeramente mayor de complejos inmunes tenían propiedades de bloqueo a la citotoxicidad, y la remoción fue menos efectiva.

Debido a que los niveles de IgG no fueron afectados por la

inmunoabsorción y que no existió ninguna reducción tumoral en el grupo de perros tratados por la infusión de plasma normal almacenado pasado a través de cámaras preparadas con SAC, podría parecer que hay relación entre la capacidad de remover el bloqueo de complejos inmunes y la reducción de la masa tumoral.

Cabe hacer mención que, dos de los cinco animales que respondieron cada uno tuvo un complejo bloqueador remanente postratamiento, y uno que no respondió no se le detectaron complejos bloqueadores después de la inmunoabsorción; entonces parecería que la remoción de todos los complejos no es una condición necesaria ni suficiente para el inicio de la regresión tumoral en este modelo animal (55).

- En la terapia de la papilomatosis oral, hay una gran discrepancia, pues algunos autores sugieren que el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, de por lo menos las masas más grandes, cuando el problema es masivo. En el empleo de vacunas autógenas se han reportado buenos resultados, pero se ha dado el caso contrario, donde no han funcionado, tal vez por que, en ocasiones no se lleva a cabo una buena preparación de las autovacunas, refiriéndonos a las que son elaboradas en la clínica y no en un laboratorio de prestigio. La criocirugía es un tratamiento poco utilizado por sus altos costos, otros autores mencionan que los papilomas desaparecen en cuestión de semanas o meses. La terapia con levamisol resultó económica y confiable, además alivió la depresión temprana y eliminó rápidamente los papilomas de ma-

por tamaño evitando así, problemas de prensión durante la alimentación del paciente (116d).

La mayoría de los autores recomiendan como tratamiento de TVT la extirpación quirúrgica, aunque se han reportado excelentes resultados con la quimio y radioterapia. En este trabajo se pudo constatar que la operación del paciente resultó ser un arma importante en este problema tumoral, puesto que en base a esta terapia se pudo eliminar casi totalmente el tumor. La quimioterapia utilizada con levamisol resultó ser buena, pues además de reducir el sangrado y estacionar el crecimiento neoplásico, permitió una cirugía con mayor asepsia y ninguno de los caninos operados presentó recaídas, como suele suceder, después de algunas operaciones - (116d).

El mastocitoma es un tumor que fácilmente reincide después de la extirpación quirúrgica, por lo que, se recomienda una terapia radioactiva post-operatoria. Este último tratamiento, probablemente no se encuentre al alcance de todos los clientes, económicamente hablando. La quimioterapia se ha utilizado únicamente como un medio paliativo, ya que, al interrumpir su administración o transcurrido cierto tiempo, se aprecia un nuevo crecimiento. El levamisol como inmunestimulante logró una reducción del tumor y una buena recuperación post-operatoria del paciente. Pero, finalmente el tumor volvió a reaparecer. El trabajo sirvió también para comprobar que la cirugía es una de las bases principales para tratar de eliminar el problema tumoral (116d).

El tratamiento de una neoplasia prostática, suele ser complicado, debido a que, una intervención quirúrgica no es fácil y no se recomienda de manera rutinaria. La quimioterapia es también conflictiva, pues algunos autores mencionan que no es hormonal-dependiente, aunque, la mayoría opinan lo contrario, recomendando la utilización de estrógenos, gestágenos y, si dan buenos resultados, puede efectuarse la castración, el manejo de fármacos antineoplásicos como la vincristina o ciclofosfamida, suelen dar buenos resultados con las debidas reservas del caso. En este problema tumoral de próstata, el levamisol dió buenos resultados, al lograrse una reducción total de la glándula accesoria, pero se recomienda seguir observando al paciente, pues, los tumores malignos fácilmente reinciden (116d).

El tratamiento recomendado por los autores, para el adenocarcinoma de glándulas perianales es la castración seguida de una quimioterapia con estrógenos, hasta la reducción del tumor para proseguir con la extirpación quirúrgica. La quimioterapia por si sola no es recomendable pues, suele ser un tratamiento paliativo, ya que, al suspenderse, el tumor reincide. El levamisol logró detener la secreción y el crecimiento tumoral, pero, no logró eliminar el problema. Se ha aceptado el empleo de estrógenos para provocar la remisión del tumor, pero, los efectos contrarios como metaplasia escamosa prostática y supresión de la médula ósea hacen que este régimen no sea recomendable para la mayoría de los casos. Por lo anterior, la cirugía acompañada de la castración es lo más

apropiado (116d).

El adenocarcinoma de la glándula mamaria no pudo ser resuelto con base a la quimioinmunoterapia con levamisol. Comprobándose las recomendaciones de los autores, los cuales, aconsejan la excisión de pequeños y grandes tumores de la glándula, pero, el tratamiento de elección es la mastectomía, aunque la cirugía posee sus inconvenientes, como es la metástasis pulmonar. Hasta el momento de la publicación de la tesis presentada por el ponente Juan Francisco Sánchez Rodríguez no se había presentado reincidencia alguna, por lo que, se sugirió que el levamisol logró una recuperación post-operatoria aceptable (116d).

El fibroma es un tumor benigno que pocas veces causa problemas. El tratamiento con levamisol reveló poco avance en la reducción de la neoplasia, por lo que vino a reafirmar que la intervención quirúrgica es eficaz (116d).

CONCLUSIONES

En esta sección se da una conclusión por cada artículo descrito en la presente tesis en el orden en que ha sido expuesto - cada uno de ellos. Asimismo, al término de cada conclusión se puede apreciar el número de referencia bibliográfica correspondiente.

Al final de este capítulo se expresa la conclusión general.

- En este perro se había diagnosticado mastocitoma multicéntrico maligno en piel, bazo y sangre periférica. Con la terapia convencional, usando una combinación de cirugía excisional, irradiación, corticoesteroides y antihistamínicos no fue posible evitar la recurrencia tumoral. En este caso, gracias a la inmunoterapia se logró suprimir la presencia de tumores (143).

- Las respuestas clínicas en este estudio de perros tratados con P. acnes y antibióticos fueron significativamente más favorables que aquellas en que fueron tratados con placebo y antibióticos. Así pues, los resultados de esta prueba de unión de P. acnes con antibióticos es eficaz para el tratamiento de perros con pioderma crónica recurrente (11).

- Este estudio demuestra que el Extracto Biológico de Serratia marcescens es bien tolerado y puede reducir la severidad y duración de la neutropenia en perros que fueron tratados con

doxorubicina. La reducción en el número de los días de la neutropenia puede ser beneficiosa al disminuir la morbilidad, mortalidad y costo relacionados a la quimioterapia (94).

- Los animales muestran que ninguno de los inmunostimulantes indujo protección ya que, una vez que la infección se estableció, se desarrolló la parasitemia y todos los cachorros murieron (65).

- Comparando el tiempo mínimo y promedio de remisión y supervivencia de los tres grupos sometidos a la quimioinmunoterapia con el grupo control de quimioterapia convencional reveló un incremento en 5 veces en la duración de la remisión y 2 veces más en la supervivencia en los perros sometidos a la inmunoterapia (151).

- Cuando una pioderma no responde al tratamiento convencional a base de antibióticos se cree que sea por que el sistema inmune está suprimido. Se ha demostrado que hay una disminución de la reacción linfocitaria.

En este caso, la respuesta positiva demuestra que la inmunoterapia ocupa un lugar importante en el tratamiento de este tipo de pioderma, especialmente cuando está comprometida la respuesta inmune celular (111).

- El efecto tumoricida fue específico para el tejido mamario con carcinoma, ya que las glándulas mamarias sanas prácticamente no mostraron respuesta inflamatoria. Es improbable que los efectos tumoricidas y de alivio se hayan presentado

espontáneamente, ya que todos los tumores fueron observados por un periodo de 7 a 15 días antes de la perfusión extracorporal, durante el cual hubo crecimiento tumoral y las áreas ulceradas se iban extendiendo. Fue mínima la toxicidad que se presentó (fiebre pasajera); todos los animales estaban activos y en alerta dentro de las 24 a 48 hrs. después del tratamiento (137).

- Esta información indica un efecto benéfico de la inmunoadsorción extracorporal utilizando proteína A en la forma de SAC, en la que la mitad de los animales tratados mostraron respuesta parcial de depósitos primarios y/o tejido blando tumoral asociados con evidencia histológica de infiltrado celular inflamatorio y necrosis celular tumoral. Sin embargo, también está claro que, tejido tumoral aparentemente viable estuvo presente después del tratamiento en cada caso (55).

- Valorando la eficacia del levamisol, se encontró que eran pocos los tumores que se podían eliminar con el fármaco, pero, en cambio, se logró la disminución de tamaño en algunos casos y evitó en parte, la recaída de los pacientes.

El levamisol fue encontrado como alternativa para autovacunas y algunos fármacos antineoplásicos.

El fármaco se comportó de una manera muy confiable pues no -- hubo reacciones inflamatorias en la zona de aplicación, ni problemas tóxicos a nivel general (116d).

Cabe señalar que, de la información recavada, los inmunoestimulantes de origen microbiano son los que han venido ocupando un --

rengión importante en la práctica de pequeñas especies. Sin embargo, según Hadden (48), "ahora la tendencia es ir sustituyendo el uso de este tipo de inmunoestimulantes por los que son modificados químicamente, ya que, aquellas sustancias, aunque ricas en actividades inmunofarmacológicas, continúan planteando considerables problemas debido a su impureza, poca confiabilidad, efectos colaterales", aspecto que, no podemos generalizar en el presente trabajo.

Así pues, mientras que la consistente eficacia de la inmunomodulación aún no ha sido bien establecida, ofrece distintas ventajas sobre el tratamiento convencional por su conveniencia, bajo costo y seguridad (143).

Con el fin de aportar información sobre algunos de los inmunoestimulantes que pueden ser de utilidad para el clínico de perros me permito poner a disposición del (os) interesado (s) el anexo. Asimismo dejo abierta la presente tesis en aras del enriquecimiento de nuestra noble profesión.

BIBLIOGRAFIA

1. Allison A.C.: "Effects of adjuvants on different cell types and their interactions in immune responses", in Wolstenholme G.E.W., Knight J. (ed.): Immunopotential. -- Amsterdam, Associated Scientific Publishers, Ciba Foundation Symposium, 1973. 18:73-100.
2. Arvidson S., Holme T., Wadstrom T.: "Formation of bacteriolytic enzymes in batch and continuous culture of Staphylococcus aureus". J. Bacteriol., 1970. 104:227.
3. Austin V.H.: "Diagnosis and treatment of bacterial pyodermas", Part II. MVP. 1978. 59(5):363-368.
- 3b Babiuk L.A., et al.: "Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1". Antimicrob. Agents Chemother., 1987. 31:752-757.
4. Bach F.: "Que peut-on attendre des immunostimulants en clinique". Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 1986. -- Vol. 9, No. 2-3. 233-236.
5. Baker P.J.: "Structural features that influence the ability of lipid A and its analogs to abolish expression of suppressor T-cell activity". Infectiology-Immunology. 1992. 60, 7, 2694-2701.

6. Bansal S.C., Bansal B.R., Thomas H.C., et al.: "Ex vivo removal of serum Ig G in a patient with colon carcinoma. - Biochemical, immunological and histological observations". *Cancer*. 1978. 42:1-18.
7. Bansal S.C., Bansal B.R., Boland J.P.: "Blocking and unblocking serum factors in neoplasia". *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1976. 75:45-76.
8. Bansal S.C., Hargreaves R., Sjogren H.O.: "Facilitation of polyoma tumor growth in rats by blocking sera and tumor eluates". *Int. J. Cancer*. 1972. 9:97-108.
9. Barta O., Waltman C., Dyekan P.P., et al.: "Lymphocyte transformation suppression caused by pyoderma: Failure to demonstrate it in uncomplicated demodectic mange". *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1983; 6:9-18.
10. Bausek G.H., Merigan T.C.: "Cell interaction with a synthetic polynucleotide and interferon production *in vitro*". *Virology*. 1969. 39:491-498.
- 10b Bautista G.C.R.: "Inmunestimulantes inespecificos como profilaxis en infecciones parasitarias". *Ciencia Veterinaria*. 1994. 6:245-273.
11. Becker A.M., Janik, T.A., Smith E.K., et al.: "Propionibacterium acnes immunotherapy in chronic recurrent canine pyoderma: an adjunct to antibiotic therapy". *J. Vet. Int. Med.* 1989. 3:26-30.

- 11b Beh. K.J., Lascelles A.F.: "The antibody-containing cell -- response in hepatic and intestinal lymph following intra-- peritoneal and intravenous administration of antigen in -- different adjuvants". *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1983/ 1984. 5:15-26.
12. Benjamini E., Schibienski R.J.: "Immunochemical approaches -- to immunotherapy". *Proc. XI. International Cancer Con-- gress, vol. I.* 1974. 327-332.
13. Bensingher W., Einet J.P., Hennen G.: "Plasma perfused over -- immobilized protein A for breast cancer". *N. Engl. J. -- Med.* 1982. 306:935-936.
14. Berger F.M., Kukui G.M.: "The increase of non-specific re-- sistance to bacterial infections by extracts obtained from Brucella abortus". *Symp. Series Immunobiol. Standar.* 1970 Vol. 12. 269-280.
- 14b Bevier D.E., Goldschmidt M.H.: "Skin tumors in the dog. Part II. Tumors of the soft tissues". *Compend. Contin. Educ.* 1981. 3:506-514.
15. Blecha F., Govaers A., Pastoret P.P.: "Immunomodulation". -- *Flamarion Science.* 1990. 67:693-697.
- 15b Blecha F., Charley B.: "Immunomodulation in domestic food animals". *Academic Press.* 1990. 35.
16. Bland-van den Berg P.: "Common canine dermatoses". *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1977; 48:247-253.

17. Bloch F.: "L' interleucine 2 prouite par genie". *Quotidien du Medicin*. 1983. 2880.
- 17b Bloom F.: "Spontaneous solitary and multiple mast cell tumors (mastocytoma) in dogs". *Arch. Pathol.* 1942. 33:661-676.
18. Bluming A.Z.: "Current status of clinical immunotherapy". *Cancer Chemother. Rep. Part 1*. 1976. 59:901-913.
- 18b Bomford R.: "Adjuvants for anti-parasite vaccines". *Parasitol Today*. 1989. 5:41-46.
19. Booth N., Mc Donald L.E.: "Farmacología y Terapéutica Veterinaria". *Acribia*. 1987. Vol. 11. 150-157.
- 19b Bostock D.E., Dye M.T.: "Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas". *Vet. Pathol.* 1980. 17:581-588.
20. Bourlon Rere: "Reporte preliminar de la utilidad de un nuevo modificador de la respuesta biológica (MFB) AM3 en el tratamiento de la hepatitis crónica B". *Comp. Inv. Clin. - Lat. Am.* 1992. Vol. 12. No. 1.
21. Branda R.F., Klausner J.S., Miller W.J., et al.: "Specific removal of antibodies with an immunoadsorption system -- transfusion". 1984. 24:157-163.
22. Brodey R.S., Goldschmidt M.H., Roszel J.R.: "Canine mammary gland neoplasms". *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1983. 19: 61-90.

23. Browne D., Bell J., Holland P., et al.: "Plasmapheresis and immunostimulation". *Lancet*. 1976. 2:96.
24. Byran C.: "Comparative analogues of the immunostimulatory -- properties of different adjuvants on the immunogenicity of a prototype parainfluenza virus type 3 subunit vaccine" 1992. 10 (6). 412-420.
25. Cabrera D.J., Lui T.J.. *Am. J. Vet. Res.*. 1956. 17:615.
26. Camacho F.H. , Elorza F.L.: "AM3 (modificador de la respuesta biológica) en el tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante: valoración clínica y estudios preliminares sobre células NK (CD16) y su relación con la patogenia del - síndrome". *Revista Clínica Española*. 1991. Vol.188, No.8.
27. Charley B.J.: "Cytokines Immunologie Animale". Ed. *Medicine-Sciences Flammarion*. 1990. Cap. 11: 150-161.
28. Chedid L.: "Immunostimulation", in *Immunostimulation*. L.-- Chedid, P.A. Miescher. U.S.A., 1980. 1-13.
- 28b Chiang Y.W., et al.: "Influence of recombinant bovine interferon gamma an dexamethasone on pneumonia attributable to Haemophilus somnus in calves". *Am. J. Vet. Res.*. 1990. -- 51:759-762.
29. Chu P.Z.J.: "Effects of tuftsin on postesplectomy sepsis". - *Surgery*. 1985. 97:6,701-706.
30. Clark I.A., Allison A.C., Cox F.E.. *Nature*. 1976. 259:309.

31. Cohen H., Chapman A.L., Ropp W.J., et al.: "Pathogenesis of a transplanted canine lymphocytic leukemia". *Cancer*. - 1974. 33:1313-1324.
32. Conroy, in Kirk: "Current Veterinary Therapy". 5th ed. - - Saunders, 1974. P. 447.
33. Cox F.E.G.. *Nature (Parasitology Supplement)*. 1978. 273:623.
34. Crow S.E., Theilen G.H., Benjamini E., et al.: "Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma". *Cancer*. 1977. 49: -- 2102-2108.
- 34b Cunningham-Rundles S., Pearson F.C.: "ImuVert activation of natural killer cytotoxicity and interferon gamma production via CD16 triggering". *Int. J. Immunopharm.* 1990. 12:589-598.
35. Debowy J.: "Immunomodulatory effects of DIC and levamisol -- administered to pregnant sows". *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1991. 67:408-409.
36. *Diccionario de Especialidades Farmaceuticas*. 1994. 40a. ed..
- 36b Elmslie R.E., Ogilvie G.K., et al.: "Evaluation of a biological response modifier derived from Serratia marcescens: effects on feline macrophages and usefulness for the prevention and treatment of viremia in FeLV-infected cats". - *J. Mol. Biother.*. 1991. 3:231-238.

37. Estrada-Parra S., Cabezas-Quiroga R.: "El factor de transferencia como agente terapeutico". Memorias del Primer Curso, Temas de Inmunofarmacologia: Los Inmunestimulantes. 1993. 25-26 de octubre, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán.
38. Fiona F., Robert L.: "Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention". Immunology Today 1993. 6:45-50.
39. Flynn R.J.: "Parasites of laboratory animals". The Iowa State University Press. USA, 1973. P. 26
40. Francesco di G.: "Interleukin 1: The first interleukin". Immunology Today. 1990. Vol. 11,1.
41. Ginby F.: "Answer is still out regarding ECG's possible anticancer role". JAMA. 1982. 248, 2209-2210.
42. Goding J.W.: "Use of staphylococcal protein A as an immunological reagent". J. Immunol. Meth.. 1978. 20:241.
43. Gordon B.R., Matus R.E., Saal S.D., et al.: "Protein A independent tumoricidal responses following extracorporeal perfusion of plasma over Staphylococcus aureus". J. Natl. Cancer Inst., 1983. 70:1127-1133.
44. Gordon B.R., Moroff S., Hurvitz A.T., et al.: "Circulating immune complexes in sera of dogs with benign and malignant breast disease". Cancer Res.. 1980. 40:3627-3631.
45. Guenounou M.: "Immunological activities of RU-41740, a glycoprotein extract from Klebsiella pneumoniae". Ann.Immunol (Ins. Pasteur). 1984. 135:59-69.

46. Hadden J.M., Hadden E.M., Coffey R.G.: "Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin induced lymphocyte proliferation". *Infect. et Immun.* 1976. 13:382.
47. Hadden W.J.: "Immunopharmacology of infectious diseases: vaccine adjuvants and modulators non-specific resistance". Madje J.A., Alan R.. 1987. 337-349.
48. Id: "Immunostimulants". *Immunology Today*. Vol. 14. No. 14. 1993. 275-285.
49. Halpern B., et al.: "Immunopotential". CIBA Found.Sym.18 Associated Sci. Pub. London Ap.. 1973. Pp. 217-236.
50. Ibidem: "Corynebacterium parvum: Applications in Experimental and Clinical Oncology". Plenum Press. 1975.
- 50b Head K.W.: "Cutaneous mast-cell tumors in the dog, cat and ox". *Brit. J. Derm.* 1958. 70:389-408.
51. Hellstrom I., Hellstrom K.E.: "Colony-inhibition studies on blocking and non-blocking serum effects on cellular immunity to Maloney sarcoma". *Int. J. Cancer.* 1969. 5:195-201.
52. Hewitt H.B.: "The choice of animal tumors for experimental studies of cancer therapy". *Cancer Res.* 1978. 27:149-198.
53. Hicks J., Díaz J.: "Bioquímica e Inmunología". Piensa México. 1988. Vol. 11. 496-499.
54. Hoffer, in Archibald: "Canine Surgery". 2nd ed. American - Veterinary Publications. Pp. 121-122.

55. Holohan T.V., Philips T.M., Bowles C., et al.: "Regression of canine mammary carcinoma after immunoabsorption therapy". *Cancer (Phila.)*. 1982. 42:3663-3668.
56. Hotzinger H.: "Estudio de un modificador de la respuesta biológica en el tratamiento de las infecciones otorrinolaringeas". 1988, 34, 2:135-138.
- 56b Hussein A.M., Jimenez J.J., et al.: "Synergism of Ara-C Immunvert combination in aborting the development of transplanted chloroleukemia in the rat". *Am. J. Med. Sci.*. 1992. 301:81-84.
- 56c Husband A.J., Reh E.J., et al.: "IgA-Containing cells in the ruminant intestine following intraperitoneal and local immunization". *Immunology*. 1979. 37:597-601.
57. Ihrke P.J.: "The management of canine pyoderms". In: Kirk R.W, ed. *Current Veterinary Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1983; 505-517.
- 57b Ib.: "Infecciones tegumentarias". En Greene C.E.: "Enfermedades infecciosas, perros y gatos". Interamericana McGraw-Hill. 1993. 78-85.
58. *J. Sm. An. Pract.*. 1973. 14:27-41.
59. Jabara A.G.: "Canine mammary carcinomata". *Aust. Vet. J.*. 1960. 36:389-398.
60. Jaeckle K.A., Miteman A., Hill F.H.: "A phase II trial of Serratia marcescens extract in recurrent malignant astrocytoma". *J. Clin. Oncol.*. 1990; 8:1408-1418.

61. Jarret W.F.H., Mackey L.J.: "Neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues". Bull WHO. 1974. 50: 21-34.
62. Jawetz E., Melnik L.J.: "Microbiologia Médica". El Manual - Moderno. 17a. ed. 1987. 18-19.
63. Jolles P., Paraf A.: "Chemical and biological basis of adjuvants", in Kleinzeller A. (ed.): Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics. Berlin, Springer-Verlag. 1973. Pp. 81-100.
64. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., et al.: "Pathology of domestic animals". 3rd. ed. Academic Press. USA, 1985. Vols. 1,3. Pp. 519-522, 107-108, 395-396.
- 64b Kaeberle M.L., Roth J.A.: "Effects of thiabendazole on dexamethasone-induced suppression of lymphocyte and neutrophil function in cattle". Immunopharmacology, 1984. 8:129-136.
65. Kaushik R.S., Gupta S.L.: "Non-specific immunization studies in pups challenged with Trypanosoma evansi". Indian Vet.J. Sept., 1991. Pp. 889-891.
66. Keleti G., Feingold D.S.: "Interferon induction in mice by lipopolysaccharide from Brucella abortus". Infec. Immun.. 1974. 282-283.
67. Kern J.F.: "Immunotherapy for canine dermatoses". Canine Pract.. 1985; 12:30-32.
68. Ketchum A.P.: "Microbiology concepts and applications". - - Wiley. 1988. 412.

69. Kirk R.W.: "Systemic therapy of skin disorders". In: Kirk R.W., ed. Current Veterinary Therapy. Philadelphia: W.B. Saunders. 1983; 454-462.
70. Ibid: "The Pyodermas", in Current Veterinary Therapy IV. Philadelphia. WB Saunders. 1971. Pp. 293-298.
71. Klausner J.S., Miller W.J., O'Brien T.D., et al.: "Effects of plasma treatment with purified protein A and Staphylococcus aureus Cowan I on spontaneous animal neoplasms". Cancer Res., 1985. 45:1263-1269.
72. Krakowa S.: "Trends in veterinary immunology". NVP. 1981. 62:447-451.
73. Kronball G., Frommel B.: "Definition of staphylococcal protein A reactivity for human immunoglobulin fragments". Immunochemistry. 1970. 7:124-127.
74. Langone J.J., Boyle M.D.P., Boreas I.: "Studies in the interaction between protein A and immunoglobulin G. II. Composition and activity of complexes formed between protein A and IgG". J. Immunol., 1978. 121:333.
75. Langrage P.H.: "Le bacille bilies de Calmette et Guerin (BCG)". Bulletin de L'Institut Pasteur. 1984. 53-65.
76. Langvad E., Hyden H., Wolf H., et al.: "Extracorporeal immunoadsorption of circulating specific serum factors in cancer patients". Br. J. Cancer. 1975. 32:680-692.
- 76b Larsson B.: "Studies on canine mastocytoma". Uppsala, Almqvist and Wiksells. 1957.

77. Lesavre P., Bach J.F.: "Place de l'immunostimulation dans la therapeutique anti-infectieuse". *Comp. Immun. Infect. Dis.*. 1980. 391-406.
78. Levine N.D.: "Tratado de Parasitologia Veterinaria". Ed. Acribia. España, 1978. P. 17.
79. Luderitz O., Lehman V.: "Lipid A: Chemical structure and biological activity". *J. Infect. Dis.*. 1973. 128:17.
80. MacEwen E.B.: "Approaches to cancer therapy using biological response modifiers". *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*. 1985; 15:667-688.
81. Manickam R., Dhar S., Singh R.P.. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*. 1983. 15:209.
82. Mathé G., Halle-Pannenko O., Florentin I., et al.: "Experimental and rational basis for immunotherapy as cancer adjuvant therapy", in Salmon S.E., Jones S.E. (ed.): *Adjuvant Therapy of Cancer*. Amsterdam, Elsevier-North Holland Biomedical Press. 1977. Pp. 29-47.
- 82b Mathé G.: "Immunological approaches of leukemia treatment". *Ann. Inst. Pasteur Lille*. 1972. 122:88-96.
83. Messerschmidt G., Bowles C., Dean D., et al.: "Phase I - trial of Staphylococcus aureus Cowan I immunoperfusion". *Cancer Treat. Rep.*. 1982. 66:2027-2031.
84. Miele J.A., Krakowka S.: "Quantitative aspects of binding of canine serum immunoglobulins to Staphylococcus aureus protein A". *Am. J. Vet. Res.*. 1981. 42:2065-2068.

85. Mihich E., Neter E.: "Necrotizing effects of Staphylococcus aureus extract on mouse Sarcoma 180". Proc. Soc. Exp. Biol. Med.. 1961. 106:97-101.
86. Misdorp W., et al.: "Canine malignant mammary tumors. III. Special types of carcinomas, malignant mixed tumors". Vet Pathol.. 1973. 10:241-256.
- 86b Monroy F., Adams J., et al.: "Nematospiroides dubius: Influence of adjuvants on immunity in mice vaccinated with antigens isolated by affinity chromatography from adult worms". Exp. Parasitol.. 1989. 68:67-73.
87. Montaraz C.A.: "Inmunomoduladores e Inmunidad", Primer Curso Temas de Inmunofarmacologia: Los Inmunestimulantes. 1993 25-26 octubre, FES-Coahuilán.
88. Morales H.J.: "Regulación de la esteroidogenesis gonadal por linfocinas". BEB 94 Boletín de Educación Bioquímica. Vol. 13. 1994. No. 2, 46-52.
- 88b Morilla G.A.: "Inmunología Veterinaria". Diana. 1989. 315-316.
- 88c Morton D.L.: "Cancer immunotherapy-an overview". Semin. Oncol.. 1974. 1:297-310.
89. Moulton J.E., Taylor D.O.N., Dorn C.R.: "Canine mammary tumors". Pathol. Vet.. 1979. 7:289.
90. Muller and Kirk: "Small Animal Dermatology". Saunders. 1969 Pp. 373-375.
91. Murray M., Morrison W.L. Parasitol.. 1979. 79:349.

92. Nicolas J., Auger C.: "Do epidermal cells produce thymic hormones *in vivo*". *Thymus*. 1988. 12:187-201.
93. Oates K., MacGinty M.: "Thymosin alpha one modulates proliferation of NCF-7 cells in culture". *Medical Science Research*. 1988. 16:907-909.
94. Ogilvie G.K., Elmslie R.E., Cecchini M., et al.: "Use of a biological extract of Serratia marcescens to decrease doxorubicin-induced myelosuppression in dogs". *Am. J. Vet. Res.*. 1992. Vol. 53, No. 10. Pp. 1787-1790.
95. Ogilvie G.K., Richardson R.C., Curtis C.R., et al.: "Acute and short term toxicoses associated with the administration of doxorubicin to dogs with malignant tumors". *J. Am. Vet. Med. Assoc.*. 1989; 195:1584-1587.
96. Okin R.E.: "Canine bacterial dermatitis". *Canine Practice*. 1983; 10:39-44.
97. Parant M., Chedid L.: "Aumentation non spécifique de la résistance a la infection par des adjuvants synthétiques". *C.R. Soc. Biol.*. 1979. 201-212.
- 97b Parish C.R.: "Preferential induction of cell-mediated immunity by chemically modified sheep erythrocytes". *Eur. J. Immunol.*. 1972. 2:143-151.
98. Peterson V.M., Rundus C.H., Reinohl P.J., et al.: "The myelopoietic effects of Serratia marcescens-derived biological response modifier (S-BRM) in a mouse model of thermal injury". *Surgery*, In Press.

99. Pilet C., Person J.M.: "Métode d' étude des immunostimulants"
Communication 2eme Congrès Européen de Pharmacologie et --
Toxicologie. 1982. 13-17 Sept., E.N.V. Toulouse.
100. Pivel J.P., Guerrero A.: "Imunoferon a new immunostimula--
ting drug biochemical and aspects". 8th International --
Symposium on Medical Chemistry Biomedical Center, Univer--
sity of Uppsala, Sweden. 1984. August 27-31.
- 100b Priester W.A.: "The occurrence of tumors in domestic animals"
Natl. Cancer Inst. Monogr. 1980. 54.
101. Priester W.A., Mantel N.: "Occurrence of tumors in domestic
animals. Data from 12 United States and Canadian Colleges
of Veterinary Medicine". J. Natl. Cancer Inst.. 1971. --
47:1333-1334.
102. Ramirez M.Y.N., Ramirez M.T.: "Efecto de AM3, un nuevo modi--
ficador de la respuesta biológica, en la recuperación gra--
nulocitica en pacientes que reciben quimioterapia de mama"
II Jornadas de Cancerología de Occidente. 1990. 22-26 de --
octubre.
103. Ramon: "Sur l'augmentation anormales de l'anatoxine chez les
chevaux producteurs de sérum antidiptérique". Bull. Soc.
Centr. Med. Veterinaire. 1925. 101-127.
104. Rappaport H.: "Tumors of the hematopoietic systems", in Atlas
of Tumor Pathology Fascicle No. 8. Armed Forces Institute --
of Pathology. 1966. Washington, D.C..

105. Ratliff T.L., McCool R.E., Catalona W.J.: "Interferon induction and augmentation of natural-killer activity by Staphylococcus protein A". Cell. Immunol.. 1981. 57:1-12.
- 105b Ray P.K., Bandhopadhyay S.: "Inhibition of rat mammary tumor growth by purified Protein A-a potential anti-tumor agent" Immunol. Commun.. 1983. 12:453-464.
106. Ray P.K., Cooper D.R., Bandhopadhyay S.: "Plasma elution of biomolecules from nonviable Staphylococcus aureus Cowan I" Fed. Proc.. 1982. 41:556.
107. Ray P.K., Cooper D.R., Bassett J.G., et al.: "Antitumor effect of Staphylococcus aureus organisms". Fed. Proc.. 1979. 38:1089.
108. Ray P.K., Idiculla A., Mark R., et al.: "Extracorporeal immunoadsorption of plasma from a metastatic colon carcinoma patient by protein A containing nonviable Staphylococcus aureus". Cancer. 1982. 49:1800-1809.
109. Ray P.K., Mohammed J., Allen P., et al.: "Effect of frequency of plasma adsorption over protein A-containing Staphylococcus aureus on regression of rat mammary adenocarcinomas: modification of antitumor immune response and tumor histopathology". J. Biol. Resp. Modif.. 1984. 3:39-59.
110. Ray P.K., Raychaudhuri S., Allen P.: "Mechanism of regression of mammary adenocarcinomas in rats following plasma absorption over protein A containing Staphylococcus aureus". Cancer Res.. 1982. 42:4970-4974.

111. Ray W.J. Jr., Cooper J.A.: "Chronic deep pyoderma in a German sheperd". *Canine Fract.*. 1984; 11:35-37.
112. Renoux G., Renoux M.: "Effect immunostimulant d'un imidothiazole dans l'immunisation de souris contre l'infection par Brucella abortus". *C.R. Acad. Sc.*. 1971. 272:349.
113. Ibidem: "Immunostimulation par le levamisole: cibles et mecanismes". *Nouv. Presse. Méd.*. 1978. Pp. 197-201.
114. Resinger E.: "Inhibition of HIV progression by dithicarb". *The Lancet*. 1990. 335:679-682.
115. Roitt I., Brostoff J.: "Cellules impliquees dans la response immunitaire". *Immunologie fondamentale et appliquee*. 1985.
- 115b Rossen R.D., Reisberg M.A., et al.: "C1q binding test for -- soluble immune complexes: clinical correlations obtained in patients with cancer". *J. Natl. Cancer Inst.*. 1977. -- 58:1205.
116. Roszkowski W., Roszkowski K., Szmigielski S., et al.: "Immunostimulatory and antineoplastic activities of propionibacteria". In: Easmon CSF, ed. *Medical Microbiology*. New York: Academic Press. 1982; 433-452.
- 116b Sánchez L.R.: "Inmunoestimulación inespecifica en animales -- domésticos (revisión bibliográfica)". *Tesis de Licenciatura*. 1988. F.E.S.C. (U.N.A.M.).
- 116c Sánchez R., Lynburke, R., et al.: "The effect of adjuvants -- on the efficacy of recombinant herpes simplex virus glycoprotein vaccine". *J. Immunol.*. 1988. 141:1720-1727.

- 116d Sánchez R.J.F.: "Ensayo clínico de la eficacia del levamisol como alternativa en el tratamiento de procesos neoplásicos en canideos". Tesis de Licenciatura. 1992. F.E.S.C. - - (U.N.A.M.).
- 116e Roth J.A., Frank D.E.: "Recombinant bovine interferon gamma as an immunomodulator in dexamethasone-treated and non- --- treated cattle". J. Interferon Res.. 1989. 9:143-151.
- 116f Roth J.A., Kaerberle M.L.: "In vivo effect of ascorbic acid - on neutrophil function in healthy and dexamethasone-trea- --- ted cattle". Am. J. Vet. Res.. 1985. 45:2434-2436
117. Schalm G.W.. Veterinary Haematology. 2nd ed. Lea and Febiger 1965. P. 58.
118. Silver I.A.: "The anatomy of the mammary gland of the dog --- and cat". J. Small Anim. Pract.. 1966. 7:689-696.
119. Smith R.T.: "Possibilities and problems of immunologic in- --- tervention in cancer". N. Engl. J. Med.. 1980. 287:439-450.
120. Spellman J.M.: "Immune and mitogenic responses by Balb/c, --- and nude mice to Brucella abortus bacteria and lipopolysa- --- charide". Infec. Immun.. 1979. 24:371-378.
121. Squire R.A., Bush M., Melby E.C., et al.: "Clinical and pa- --- thologic study of canine lymphoma-clinical staging, cell classification and therapy". J. Natl. Cancer Inst.. 1973. 51:565-574.

122. Stalenheim G., Gotze O., Cooper N.R., et al.: "Consumption of human complement components by complexes of IgG with protein A of Staphylococcus aureus". *Immunochemistry*. 1972. 10:501.
123. Stannard and Pulley, in Moulton: "Tumors in Domestic Animals". 2nd ed. University of California Press. 1978. Pp. 26-31.
124. Steel G., Anherst J., Sjogren H.O.: "Alteration of *in vitro* antitumor activity of tumor-bearer sera by absorption with Staphylococcus aureus, Cowan I. *Int. J. Cancer*. 1974. 14:83.
- 124b Steinbach G., Bojidar D., et al.: "Influence of oral administration of levamisole on resistance of calves to infection". *Archive Experimental Veterinaire*. 1985. 39:1;70-84.
125. Stewart T.: "The immunological activities of bacterial peptidoglycans". *An. Rev. Microbiol.* 1980. 34:311-340.
126. Strandberg J.D., Goodman D.G.: "Animal model: canine mammary neoplasia". *Am. J. Pathol.* 1974. 75:225.
127. Sugimoto M., Germain R.N.: "Enhancement of carrier specific T-cell function by the synthetic adjuvant N-acetylmuramyl-l-alanyl-d-isoglutamine (MDP)". *J. Immunol.* 1978. 120:980
128. Sumiya M., Kano S, Takaku F.: "Induction of cytotoxic lymphocytes by protein A derived from Staphylococcus aureus". *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1982. 67:66-73.

- 128b Susaneck S.J.: "Doxorubicin therapy in the dog". J.A.V.M.A. 1983. 182:70-72.
129. Tabatabai L.B.: "Monophosphoril lipid A induced immune enhancement of Brucella abortus salt-extractable protein and lipopolysaccharide vaccines in Balb/c mice". Am. J. Vet. Res.. 1992. 53 (10). 1900-1907.
130. Tempo Medical. 1983. No. 138.
131. Terman D.S.: "Extensive necrosis of primary and metastatic canine breast adenocarcinoma after extracorporeal perfusion over S. aureus-Cowans I". Clin. Res.. 1979. 27:392.
132. Terman D.S.: "Tumoricidal responses in spontaneous canine neoplasms after extracorporeal perfusion over immobilized protein A". Fed. Proc.. 1981. 40:45-49.
133. Terman D.S., Garcia-Rinaldi R., Poser R., et al.: "Arterio-venous fistula for long range vascular access in dogs". Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 1977. 23:297.
134. Ib.: "Specific suppression of antibody rebound after extracorporeal immunoadsorption. I. Comparison of single versus combination chemotherapeutic agents". Clin. Exp. Immunol.. 1978. 34:32.
135. Terman D.S., Moore D., Johnston B., et al.: "Detection of immune complexes in dogs with rheumatic and neoplastic diseases by I C1q binding test". J. Comp. Pathol.. 1979. 89:221.

136. Terman D.S., Tavel A., Petty D., et al.: "Specific removal --
of antibody by extracorporeal circulation over antigen --
immobilized in collodion-charcoal". Clin. Exp. Immunol.,
1977. 28:189.
137. Terman D.S., Yamamoto T., Mattioli M., et al.: "Extensive --
necrosis of spontaneous canine mammary adenocarcinoma af--
ter extracorporeal perfusions over Staphylococcus aureus --
Cowan I". J. Immunol., 1980. 124:795-805.
138. Terman D.S., Young J.B., Shearer W.L., et al.: "Preliminary
observations on the effects of breast adenocarcinoma of --
plasma perfused over immobilized protein A". N. Engl. J.--
Med., 1981. 305:1195-1199.
- 138b Theilen G.H., Madewell E.R. (ed): "Veterinary Cancer
Medicine". Philadelphia. Lea and Febiger. 1979.
139. Theilen G.H., Hills: "Comparative aspects of cancer immuno--
therapy: immunologic methods used for treatment of spon--
taneous cancer in animals". J. Am. Vet. Med. Assoc., 1982.
140. Theilen G.H., Worley M., Benjamini E.: "Chemotherapy -
for canine lymphosarcoma". J. Am. Vet. Med. Assoc., 1977.
170:607-610.
141. Theofilopoulos A.N., Andrews B.S., Urist M.M., et al.: --
"The nature of immune complexes in human cancer sera".
J. Immunol., 1977. 119:657-663.

142. Thoday K.L.: "Canine pruritus: An approach to diagnosis. Stage II. Infestations and infections". J. Small Anim. Pract., 1980; 21:449-458.
143. Tinsley F.E., Taylor D.O.: "Immunotherapy for multicentric malignant mastocytoma in a dog". Mod. Vet. Pract., April, 1987; 225-228.
144. Unanue E.R., Askenas B.B.: "A role of macrophages in the stimulation of immune response by adjuvants". J. Immun., 1969. 103:71.
145. Varet B.: "Problèmes thérapeutiques de l'interferon". Meyer P., Lhoste F., Jaillon. Actualités de pharmacologie clinique. 1983. 105-115.
- 145b Veit H.P., Farrell R.L.: "Increased pulmonar clearance of Serratia marcescens in calves given intravenous Freund's complete adjuvant". Cornell Vet., 1984. 74:269-281.
146. Verástegui A.E.: "Actividad citotóxica por células asesinas naturales en pacientes con melanoma estadio clínico II, postaplicación de BCG adyuvante". Memorias del Primer Curso. Temas de Inmunofarmacología: Los Inmunoestimulantes. 1993. 25-26 de octubre. FES-Cuautitlán.
147. Verbrugh H.A., Van Dijk C.V., Peters R., et al.: "The role of Staphylococcus aureus cell-wall peptidoglycan, teichoic acid, and protein A in the process of complement activation and opsonization". Immunology. 1979. 37:615-621.

148. Verwilghen J., Baroja M.: "Differences in the stimulating capacity of immobilized anti-CD3 monoclonal antibodies: variable dependence on Interleukin-1 as a helper signal for T-cell activation". *Immunology*. 1991. 72:269-276.
149. *Vet. Pathol.* 1984. 21:469-474.
- 149b Warren R.F., McCall C.A., et al.: "Augmentation of ADCC and cytotoxic T-cell activity with Inuvert". *Mol. Biother.* 1989. 1:323-327.
150. Weller P., Shah U.: "Serum levels of immunoreactive thymosin alpha 1 and thymosin beta 4 in large cohorts of healthy adults". *Thymus*. 1992. 19:45-52.
151. Weller R.E., Theilen G.H., Madewell B.R.: "Chemioimmunotherapy for canine lymphosarcoma: a prospective evaluation of specific and nonspecific immunomodulation". *Am. J. Vet. Res.* 1980. Vol. 41. No. 4. Pp. 516-521.
152. Werner H.G.: "Synthetic immunostimulants (excluding sulfur-containing compounds)". *Comp. Immun. Microbiol. Infec. Dis.* 1986.

APENDICE

Lugares donde se pueden adquirir algunos de los inmunostimulantes mencionados:

Imunostimulante	Presentación	Adquisición
BCG	Frasco con 1ml conteniendo 1mg liofilizado	* Gerencia General de Biológicos y Reactivos (presentar receta me- dica en - - "Ventas").
Adyuvante de Freund Completo	Frasco con 10 ml	**Sigma-Al- drich
Lipopolisacárido de <u>Serratia marcescens</u>	Extraido por fenol, 10mg liofilizado	Sigma-Al- drich
	Extraido por tricloroaceti- co, 10mg liofi- lizado	
Proteína A purifi- cada de cultivo de <u>Staphylococcus aureus</u>	0.5mg liofili- zado	Sigma-Al- drich
Levamisol	Solución inyectable Ripercol L 7.5% y 12%, desde 25 ml. Farmisole 12% desde 20 ml.	Cyanamid de México Parfarm

Nota:

8 Dirección: Amores 1240, Colonia del Valle
México, D.F.

Teléfono: 575-9155

10 Dirección: Avenida Picacho Ajusco No. 130-303,
Fraccionamiento Jardines en la Montaña

C.P. 14210, México, D.F.

Teléfono: 631-3780