



**TESIS**

**“EFICACIA DEL METISOPRINOL COMO ESTIMULANTE DE ANTICUERPOS EN  
CANINOS DE LA CIUDAD Y REGION LIMA, AÑO 2 015”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MEDICO VETERINARIO**

**BACH. MIGUEL IGNACIO VEGA ARRIETA**

**PIURA - PERÚ**

**2 015**





**TESIS**

**“EFICACIA DEL METISOPRINOL COMO ESTIMULANTE DE ANTICUERPOS EN  
CANINOS DE LA CIUDAD Y REGION LIMA, AÑO 2 015”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MEDICO VETERINARIO**

**BACH. MIGUEL IGNACIO VEGA ARRIETA**

**PIURA - PERÚ**

**2 015**

## DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a toda aquella persona quien confió en mí, en mis conocimientos y en mis decisiones de vida, quien no me dio la espalda cuando tenía problemas y me acompañó tanto en alegrías y tristezas.

A Dios, quien es el eje central del ser humano en el mundo.

A mis padres y hermanos quienes en todo momento me brindaron su apoyo y comprensión y a quienes debo esta meta que hoy he alcanzado.

A mis padres celestiales, a mi señor Cautivo de Ayabaca y a la santísima Virgen del Carmen, por darme la fuerza espiritual necesaria y la fe suficiente para creer en mi potencial.

A mis amistades con quien comprendí que la distancia no es problema ni obstáculo para sentirse feliz con lo que amas.

## AGRADECIMIENTOS

Miguel Delibes decía que “vale la pena estar un rato en la vida y ver cómo es”, yo añadiría que ese rato merece la pena si lo pasas en buena compañía. A todos los que habéis compartido un rato de vuestra vida y muchos ratos a lo largo de la mía, va mi gratitud, mi cariño y mi amistad.

Primeramente me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A la Universidad Alas Peruanas filial Piura, por darme la oportunidad de estudiar y ser un profesional.

A mis padres Rosario Arrieta Adrianzen e Israel Vega Ramírez, por el amor que me han brindado y el apoyo económico recibido durante toda mi carrera.

A mis hermanos Néstor Adrianzen Arrieta y Zoila Vega Arrieta por el cariño y los consejos que me han dado para seguir adelante con mis proyectos; gracias por alentarme a continuar cuando no veía más que oscuridad.

A mi asesor el M.V. Eduardo Ganoza Orezza, por su visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, por su rectitud en su profesión como docente, por sus consejos, que ayudan a formarte como persona e investigador.

También me gustaría agradecer a mis profesores durante toda mi carrera profesional porque todos han aportado con un granito de arena a mi formación.

De igual manera agradecer a el albergue "Adopta una Mascota" y a su M.V. Luis Salcedo Rosales; también al laboratorio "PETLAB" por ayudarme con la obtención de los pacientes y los exámenes correspondiente para la culminación de esta investigación.

A Yanani, gracias por tu amor y apoyo incondicional, por haberme empujado a seguir adelante cada vez que el desaliento llamaba a mi puerta; por tu inagotable paciencia, por recoger mis lágrimas y dibujar en tu cara mis sonrisas, pero sobre todo, por tu incalculable generosidad al haberme regalado el rato más largo de tu vida.

También me gustaría agradecer a mis asesores externos Dr. Daniel Fernández y Dr. Arnaldo Alvarado por sus consejos, su enseñanza y más que todo por su amistad.

Y por último a mi jefe de trabajo Dr. Manuel Cárdenas y a todos mis amigos de las veterinarias Fisiovet y Posta Veterinaria Oasis, los cuales me han motivado durante mi formación profesional.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional por su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida; sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Para todos ellos muchas gracias y que Dios los bendiga.

## RESUMEN

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la eficacia del metisoprinol como estimulante de anticuerpos en caninos de la ciudad y región Lima. El metisoprinol funciona como una hormona timomimética, promoviendo la producción de un factor que activa las funciones de las diversas citocinas. Aumenta la producción de IL-1, IL-2 e interferón, facilita la diferenciación de LT y el aumento de sus receptores, además es capaz de aumentar la función de fagocitosis de los macrófagos y las respuestas celular y humoral, particularmente en los individuos en que están deprimidos, probablemente actuando sobre células T cooperadoras. El diseño metodológico para el trabajo de investigación fue un diseño experimental de tipo experimental. El tamaño de muestra fue de un total de 40 caninos divididos en dos grupos de 20 animales cada uno, de los cuales la mitad fueron hembras y la otra mitad machos. Se utilizaron caninos con características en común con buen estado de salud, previa desparasitación de todos antes de iniciar la investigación; luego se procedió a la toma de muestra de sangre a cada uno de ellos, los 0 días experimentales, y así se logró obtener el recuento leucocitario y la cantidad de inmunoglobulina G, posteriormente a todos los caninos del grupo experimental se le administró vía oral el metisoprinol a una dosis de 75 mg/kg peso vivo; posteriormente transcurridos 15 días se procedió a su comparación de los datos obtenidos, los cuales fueron procesados mediante la estadística descriptiva e inferencial, para posteriormente proceder a su análisis correspondiente. Los resultados obtenidos nos indican que antes de la aplicación del producto respecto a leucocitos y IgG fue; grupo testigo 10,68  $\mu$ L, 11,36 mg/ml y grupo experimental 10,66  $\mu$ L, 11,46 mg/ml; luego de la aplicación del producto obtuvimos lo siguiente grupo testigo 10,95  $\mu$ L, 11,29 mg/ml, grupo experimental 11,19  $\mu$ L, 12,86 mg/ml; obteniendo una diferencia estadística en IgG a favor el grupo experimental pero no encontrada respecto a los leucocito pero si en un grupo de su diferencial que fue en los linfocitos; grupo testigo antes y después respectivamente 1,85  $\mu$ L, 1,68  $\mu$ L, en cambio en el grupo experimental antes y después fue 1,99  $\mu$ L, 2,87  $\mu$ L, encontrándose también diferencia estadística a favor del grupo experimental. En el grupo experimental todos los caninos sin distinción de sexo manifestaron diferencia significativa con respecto al grupo control en el valor de linfocitos e inmunoglobulina G. Con lo cual se concluye que se encuentra eficacia significativa en la estimulación de anticuerpos de IgG, además del linaje linfocitoide en el caso del diferencial de leucocitos.

**Palabras claves:** Inmunología, leucocitos, inmunoglobulinas, producto.

## ABSTRACT

This study was conducted in order to determine the effectiveness of methisoprinol as stimulating antibodies in canine city and region Lima. The methisoprinol functions as a hormone timomimética, promoting the production of a factor that activates the functions of the various cytokines. Increases the production of IL-1, IL-2 and interferon, facilitates differentiation of LT and increasing their receptors, is also able to increase the phagocytosis function of macrophages and cellular and humoral responses, particularly in individuals in they are depressed, probably acting on T helper cells. The methodological design for the research was an experimental design experimental. The sample size was a total of 40 dogs divided into two groups of 20 animals each, of which half were female and half male other. canines were used features in common with good health, after deworming of all before initiating the investigation; then proceeded to the taking of blood sample to each of them, 0 days experimental, and thus managed to get the white blood cell count and the amount of immunoglobulin G, then all the dogs in the experimental group was administered orally on methisoprinol at a dose of 75 mg / kg body weight; within 15 days thereafter proceeded to compare the data, which were processed by descriptive and inferential statistics, to then proceed to their analysis. The results indicate that before application of the product regarding leucocytes and IgG was; 10,68 uL control group, 11,36 mg / ml and 10,66 uL experimental group, 11,46 mg / ml; after application of the product obtained the following uL control group 10,95, 11,29 mg / ml, 11,19 uL experimental group, 12,86 mg / ml; obtaining a statistical difference in IgG for the experimental group but not found regarding leucocito but if a group of his differential was in lymphocytes; control group before and after uL respectively 1,85, 1,68 uL, while in the experimental group before and after was 1,99 uL, 2,87 uL, also finding statistical difference favoring the experimental group. In the experimental group all without distinction of sex canines they showed significant difference from the control group in the value of lymphocytes and immunoglobulin G. Thus it concluded that significant efficacy in stimulating IgG antibodies is also of lymphoid lineage in the case of differential leukocyte

**Keywords:** Immunology, leukocytes, immunoglobulin product.

## INDICE

	<b>Página</b>
DEDICTORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
I INTRODUCCION	1
II MARCO TEÓRICO	2
2.1 Datos sobre la importancia de los estudios inmunológicos	2
2.2 Importancia de los estudios inmunológicos en el perro	2
2.3 El sistema inmune	4
2.3.1 Composición	4
2.3.1.1.- Células B: Inmunidad humoral	4
2.3.1.2.- Células T: Inmunidad celular	5
2.4 Funciones del sistema inmune	5
2.5 Células del sistema inmune	7
2.5.1 Los polimorfonucleares	7
2.5.1.1 Neutrófilos	8
2.5.1.2. Eosinófilos	8
2.5.1.3. Basófilos	9
2.5.2.- Los linfocitos	9
2.5.3.- Los monocitos	10
2.6 Características principales del sistema inmune canino	11

2.6.1.- La capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno	11
2.6.2. La especificidad de la respuesta	12
2.6.3.- La memoria	12
2.7 Transferencia de la inmunidad pasiva	12
2.8 Inmunidad no específica	13
2.9 Distribución de las inmunoglobulinas	14
2.10 Función de las inmunoglobulinas	15
2.10.1. Unión antígeno-anticuerpo	15
2.11 Anticuerpos caninos	19
2.12 Inmunoglobulina G (IgG)	20
2.12.1 Aspectos generales	20
2.13 La IgG canina	22
2.14 Metisoprinol	24
2.14.1 Generalidades	25
2.14.2. Farmacocinética	25
2.14.3. Farmacodinamia	26
2.14.4. Mecanismo de acción	26
2.15 Hemograma	27
2.15.1 Recuento leucocitario	27
2.15.1.1 Principio	27
2.15.1.2 Materiales y reactivos requeridos	27
2.15.1.3 Procedimiento	28
2.15.2 Recuento de glóbulos rojos	28
2.15.2.1 Principio	28
2.15.2.2 Materiales y reactivos requeridos	29
2.15.2.3 Procedimiento	29
2.15.3 Determinación del volumen globular (Hematocrito)	30
2.15.3.1 Método de microhematocrito	30

2.15.3.1.1 Materiales requeridos	30
2.15.3.1.2 Procedimiento	30
2.15.3.1.3 Resultados	31
2.15.4 Frotis de sangre periférica	31
2.15.4.1 Calidad de frotis	31
2.15.4.2 Eritrocitos	31
2.15.4.3 Plaquetas	31
2.15.4.4 Fórmula leucocitaria	32
2.16 Nefelometría cuantitativa (Inmunoglobulinas cuantitativas, dosaje de igG)	32
2.16.1 Forma en que se realiza el examen	32
2.16.2 Preparación para el examen	32
2.16.3 Razones por las que se realiza el examen	33
2.16.4 Significado de los resultados anormales	33
2.16.4.1 El aumento de los niveles de IgG puede deberse a	33
2.16.4.2 La disminución de los niveles de IgG puede deberse a	33
2.16.5 Consideraciones	34
2.17. Otros relacionados	34
2.17.1 Evaluación clínica del metisoprinol en la enfermedad de moquillo canino	34
2.18. Variables	35
III MATERIALES Y METODOS	36
3.1 Espacio y tiempo	36
3.1.1 Espacio	36
3.1.2 Tiempo	36
3.2 Población y muestra	37

3.2.1 Población	37
3.2.2 Muestra	37
3.3 Diseño de la investigación	37
3.4 Equipos y procedimientos	38
3.4.1 Equipos	38
3.4.2. Procedimiento	39
3.5. Diseño estadístico	42
IV RESULTADO	43
V DISCUSIÓN	76
VI CONCLUSIONES	81
VII RECOMENDACIONES	82
VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	83
IX ANEXO	86

## I. INTRODUCCIÓN

El sistema inmune está formado por elementos celulares y humorales que tienen como función principal la defensa de la integridad del organismo, con capacidad de reconocimiento de lo propio y lo ajeno.

En los últimos tiempos estamos en un país que no toma casi importancia a los productos alternos de uso humano que funcionan intentando optimizar la capacidad de defensa del animal, especialmente en aquellas situaciones de inmunodepresión o inmunosupresión fisiológicas causadas por factores de manejo (destetes precoces, transportes, densidades, restricciones nutritivas), por factores ambientales (temperaturas, ventilaciones, humedades relativas), o por factores patológicos (virus inmuno-depresores).

El presente estudio de investigación determinará la eficacia del metisoprinol como estimulante de anticuerpos en caninos de la ciudad y región Lima; de lograr el resultado esperado permitirá obtener un mayor conocimiento del metisoprinol en caninos y así poder utilizarlo como inmunoestimulante, aportando al desarrollo del ejercicio profesional del médico veterinario.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Datos sobre la importancia de los estudios inmunológicos**

Desde el inicio del estudio de la inmunología hasta la actualidad, el interés mostrado en su conocimiento ha ido avanzando de forma progresiva. En las últimas décadas se han conseguido los avances más importantes en el conocimiento de la inmunología en general y de la canina en particular. Tres han sido, fundamentalmente, los desarrollos que han favorecido al mejor conocimiento de los diferentes mecanismos inmunológicos en la especie canina: La inmunidad adquirida se induce como respuesta a un antígeno específico, tras la colaboración de células fagocíticas, linfocitos T y B y la producción de inmunoglobulinas (Ig) y linfocinas (IL) (1).

La investigación inmunológica en animales de compañía es una fuente de incalculable valor que podría guiar al hombre en las soluciones terapéuticas a procesos patológicos en el área clínica y veterinaria (1).

### **2.2 Importancia de los estudios inmunológicos en el perro**

El perro ha sido un modelo importante en investigación en dos áreas principales. Ha jugado un papel de gran importancia en la investigación de nuevos medicamentos ya que es uno de los modelos más usados en ensayos de toxicidad, incluidos los efectos de los nuevos fármacos sobre el sistema inmune. Históricamente, ha sido un modelo

muy valioso en el trasplante de médula ósea, aplicándose directamente muchos de los avances conseguidos a los protocolos de trasplante de médula en humano (2).

Recientemente, ha cobrado importancia en estudios de inmunodeficiencias primarias. Ya que el perro desarrolla muchas de las enfermedades inmunológicas humanas, representa un modelo animal ideal en el cual estudiar la inmunología y patogénesis de dichas patologías. Anteriormente, la mayor limitación del uso del perro como modelo en investigación inmunológica ha sido la escasez de reactivos para el estudio del sistema inmune. En el transcurso de los últimos años, se han desarrollado grandes avances en relación con estos reactivos (2).

A pesar de que en los últimos años se han llevado a cabo considerables avances en el desarrollo de los reactivos inmunológicos y moleculares para el estudio del sistema inmune canino, la disponibilidad de dicho material aún no se encuentra a la altura de los desarrollados en otras especies. Este hecho hace que el perro no se use como animal prioritario en experimentación (2).

Puede que el mayor valor de la aplicación en humano de los estudios inmunológicos en perro sea su uso como modelo animal para las enfermedades humanas. Además, estos modelos, también tienen interés en medicina humana en el desarrollo de protocolos de terapia genética e inmunológica (2).

## **2.3 El sistema inmune**

### **2.3.1 Composición**

El sistema inmune está constituido por dos sistemas celulares que implica a los linfocitos. Los linfocitos son células producidas por los órganos linfáticos primarios (médula ósea y timo) y secundarios (nódulos linfáticos y bazo). Son descendientes de un conjunto de células de la médula ósea, y producen dos tipos de respuesta inmune: humoral, derivada de las células B (médula ósea dependientes) y celular, derivada de las células T (timo dependientes). (3)

#### **2.3.1.1.- Células B: Inmunidad humoral**

Esta inmunidad incluye a los anticuerpos circulantes o inmunoglobulinas (Ig). Existen distintos tipos de Ig, que en el caso del perro son: IgM, IgG, IgE, e IgA. Estos anticuerpos proporcionan un mecanismo de defensa fundamental contra la enfermedad, aunque en ciertos casos se vuelven hiper o hipoactivos originando diversos estados patológicos. (3)

Los niveles de Ig pueden aumentar de dos maneras: - Aguda, como respuesta a una enfermedad o a un proceso inflamatorio. - Crónica, como en el caso de las enfermedades autoinmunes o inmunomediadas, infecciones crónicas, y ciertos tipos de cánceres. (3)

Los niveles de Ig pueden disminuir como resultado de enfermedades genéticas poco frecuentes basadas en estado de inmunodeficiencia, o de supresiones inmunes

asociadas a infecciones virales, bacterianas o parasitarias crónicas, cáncer, malnutrición, medicamentos, toxinas, gestación, lactancia y estrés.(3)

### **2.3.1.2.- Células T: Inmunidad celular**

Este tipo de inmunidad actúa como coordinador y efector del sistema inmune. La inmunidad celular incluye a los nódulos linfáticos, timo, bazo, intestino y tonsilas. Existen tres tipos principales de células T: helper, citotóxicas, supresoras. La cooperación entre las células B y las T es un aspecto fundamental de la respuesta inmune. (3)

## **2.4 Funciones del sistema inmune**

La función principal del sistema inmune es proteger a los animales de los organismos infecciosos y de sus productos tóxicos. Este hecho ha supuesto el desarrollo de un poderoso rango de mecanismos para localizar a los organismos extraños, virus o macromoléculas; para neutralizar a los invasores y para eliminarlos del cuerpo. (4)

Además de las barreras físicas (piel, secreciones de las mucosas, pH ácido del estómago, enzimas proteolíticas, etc.), de gran importancia en la lucha frente a los antígenos, los mamíferos disponen de unos mecanismos no específicos que componen lo que se denomina inmunidad natural. Este control es llevado a cabo por proteínas y células que circulan por el organismo y está constituida por diferentes mecanismos, que se pueden dividir en dos categorías principales: inmunidad natural e inmunidad adquirida. (4)

La inmunidad natural es la primera barrera inmunológica no específica del perro frente a las infecciones a las que no estaba inmunizado previamente. Esta respuesta, se desencadena a los pocos minutos u horas de sufrir la agresión y está mediada fundamentalmente por células fagocíticas (macrófagos), células de citotoxicidad natural NK e Interferón. Cuando esta primera barrera falla, se establece la infección y comienza a desarrollarse la inmunidad adquirida. Los mecanismos inmunitarios relacionados con la inmunidad natural están ligados a mecanismos no específicos, es decir, no están producidos por la presencia de un antígeno determinado. Este tipo de inmunidad no se mejora con exposiciones repetidas a los agentes extraños. (4)

La inmunidad adquirida es el resultado de la respuesta inmune frente a una molécula o agente extraño para el animal (antígeno) y está mediada por células denominadas linfocitos, los cuales sintetizan receptores de superficie celular o segregan proteínas denominadas anticuerpos. En este caso se genera una respuesta específica frente a un estímulo ajeno. Tras el proceso de captación y reconocimiento de los antígenos se pondrán en marcha los mecanismos de presentación y activación de los linfocitos para la producción de anticuerpos y linfocinas. (4)

Cuando una molécula se usa para inducir una respuesta adquirida se denomina inmunógeno. Los términos antígeno e inmunógeno se usan para describir diferentes propiedades de una molécula. La inmunogeneidad no es una propiedad intrínseca de una molécula, pero únicamente se define por su habilidad de inducir una respuesta adaptativa. La antigenicidad, además, no es una propiedad intrínseca de una molécula, pero es definida por su habilidad de ser captada por un anticuerpo. (4)

El término inmunoglobulina se usa frecuentemente intercambiado con el de anticuerpo. Formalmente, un anticuerpo es una molécula que se une a un antígeno conocido, mientras que la inmunoglobulina se refiere a este grupo de proteínas

independientemente de que su capacidad de unión sea conocida o no. En términos generales, ambos términos se usan indistintamente. (4)

A medida que se asciende en la escala filogenética animal, el sistema inmune se va haciendo más complejo y diverso, adquiriendo más especificidad de acción y consolidando los mecanismos responsables de la memoria inmunológica. (4)

## **2.5 Células del sistema inmune**

Las células del sistema inmune son los leucocitos o glóbulos blancos. Se llaman así porque que no poseen color propio, por carecer de proteínas coloreadas. A diferencia de los hematíes y las plaquetas, los leucocitos son células completas provistas de membrana, citoplasma y núcleo, en las que es posible distinguir al microscopio diversos tipos morfológicos, cada uno de los cuales posee una actividad concreta dentro del común denominador de la función defensiva que les es propia.(5)

Los leucocitos que normalmente se encuentran en la sangre periférica son de tres tipos:

### **2.5.1 Los polimorfonucleares**

También llamados granulocitos, por los gránulos que poseen en el citoplasma, tienen el núcleo segmentado y, según las características tintoriales de sus gránulos, se dividen en:

### **2.5.1.1 Neutrófilos**

El tamaño de los granulocitos neutrófilos oscila entre 12 y 14 micras y su núcleo está formado por cromatina madura y densa. Con la tinción panóptica (May- Grünwald-Giemsa), el citoplasma presenta un color ligeramente rosado y está ocupado por una fina granulación puntiforme de color neutro. (5)

Son glóbulos blancos con acción fagocitaria cuya función aparte de “comer” células dañinas retrasan la acción de los agentes patógenos presentes en el organismo (3)

### **2.5.1.2. Eosinófilos**

Los granulocitos eosinófilos tienen 10-12 micras de diámetro y poseen el núcleo típicamente bilobulado. El citoplasma de color ligeramente azulado está ocupado por gránulos gruesos, que con la tinción panóptica presenta un típico color ocre-anaranjado (granulación eosinófila o acidófila). Cuando los eosinófilos son destruidos, las estructuras cristaloides que poseen sus gránulos permanecen intactas y se unen entre sí, lo que da lugar a unas partículas denominadas cristales de Charcot-Leyden, que suelen observarse en secreciones y exudados de origen alérgico. (5)

Los eosinófilos; son leucocitos con múltiples funciones, destruyen parásitos, participan en la regulación de las reacciones alérgicas, tiene cierta capacidad fagocitaria frente a bacterias y sus valores normales en el perro van de los 100 a 1000 por microlitro. (3)

### **2.5.1.3. Basófilos**

Los polimorfonucleares basófilos miden 10-13 micras de diámetro. Su citoplasma, de color rosado, posee gran cantidad de granulación gruesa que cubre habitualmente el núcleo y que, mediante la tinción de May-Grünwald-Giemsa, adopta un color azul-negruzco muy característico. (5)

Los Basófilos, Leucocitos que actúan en la sangre contra una amplia variedad de enfermedades (3)

### **2.5.2.- Los linfocitos**

Son las células que específicamente reconocen y responden a los antígenos extraños. Son células de tamaño pequeño (6-8 micras), aunque en ocasiones pueden ser un poco más grandes (linfocitos grandes: 10-25 micras). El núcleo nunca presenta segmentación y es redondeado, con una discreta zona invaginada. El citoplasma suele ser escaso, basófilo (de color azul claro) y forma una delgada banda perinuclear. En ocasiones puede presentar una fina granulación citoplasmática azurófila. (5)

Los linfocitos constan de diferentes subgrupos que difieren en sus funciones y productos proteicos, aunque todos ellos parecen morfológicamente similares. Una clase de linfocitos son los linfocitos B, así llamados porque se observó en las aves que maduraban en un órgano denominado bolsa de Fabricio. (5)

La segunda clase principal de linfocitos son los linfocitos T, cuyos precursores provienen de la médula ósea y después migran y maduran en el timo (de allí su

nombre). Los linfocitos T se subdividen en poblaciones funcionalmente distintas, siendo las mejor definidas las células T colaboradoras y las células T citotóxicas. (5)

Los linfocitos están constituidos por una población mixta de células B y T, las cuáles son el componente principal del sistema inmune del organismo del perro. Los linfocitos B sintetizan los anticuerpos responsables de la inmunidad humoral y los T son los principales encargados de la inmunidad a nivel celular. Los valores normales en el perro son de 1 500 a 5 000 por microlitro (3)

### **2.5.3.- Los monocitos**

Son las células de mayor tamaño que circulan en la sangre periférica normal. Tienen un diámetro aproximado de 14-20 micras. El núcleo casi siempre es reniforme y está formado por una cromatina laxa y de aspecto ondulado (cromatina "peinada"). El citoplasma es amplio, de color gris pálido y posee una granulación azurófila muy fina y abundante. Se mantienen muy poco tiempo en la sangre (10-20 horas) antes de salir de los capilares hacia los tejidos. Allí se agrandan y se transforman en los macrófagos tisulares. En esta forma pueden vivir meses o incluso años. Pueden activarse por una gran variedad de estímulos y pueden adquirir diferentes formas. Algunos llegan a tener un citoplasma abundante y se llaman células epiteloides, por parecerse a las epiteliales. Y también pueden fusionarse y formar células gigantes multinucleadas. (5)

Su principal función es la fagocitosis de partículas extrañas, restos celulares y agentes patógenos. Los monocitos son los barrenderos del sistema inmunitario del organismo del perro. El valor normal en el perro es de 2 000 por microlitro. Son producidos por la médula ósea y presentes en hígado, bazo, ganglios linfáticos, huesos y pulmones (3)

## **2.6 Características principales del sistema inmune canino**

Las principales características del sistema inmune canino son:

### **2.6.1.- La capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno**

El sistema inmune tiene la capacidad para diferenciar lo propio de lo ajeno, reaccionando contra todo lo extraño para él (antígenos). El sistema inmune tiene una capacidad extraordinaria de reaccionar frente a cualquier molécula distinta de su propia estructura por pequeña que esta sea. Sin embargo, no reacciona frente a sus propios componentes. Esta característica de diferenciar lo propio de lo ajeno, es una de las bases más importantes de la inmunología. En la fase embrionaria los linfocitos que pueden reaccionar con las moléculas propias del animal son eliminados mediante un mecanismo de apoptosis (muerte celular programada). Al sistema circulatorio solamente pasarán los clones celulares capaces de reaccionar contra antígenos extraños, así como los clones tolerantes a sus propias estructuras. En esta selección juegan un papel muy importante los antígenos de histocompatibilidad (SLA). A veces pueden ocurrir errores en el sistema inmune para diferenciar lo propio de lo extraño. (3)

Así, puede ocurrir que el sistema inmune no responda a alguna partícula extraña. Este fenómeno se denomina tolerancia. Por el contrario, en algunas circunstancias, el sistema inmune puede reaccionar frente a sus propias estructuras. Estas reacciones se denominan autoinmunidad. (3)

### **2.6.2. La especificidad de la respuesta**

La especificidad del sistema inmune se debe a que tanto los anticuerpos como los linfocitos sólo reconocen a un único epitopo o determinante antigénico. El sistema inmune puede reconocer miles de millones de antígenos diferentes, pero para cada determinante se inducirá un linfocito específico. Existen tantos linfocitos estimulados como determinantes formen el antígeno. Tras el reconocimiento hay una proliferación, por la cual unos linfocitos pasan a formar parte de los linfocitos memoria, y otros actuarán como células efectoras. (3)

### **2.6.3.- La memoria**

Cuando un antígeno se presenta por vez primera al sistema inmune se produce una respuesta primaria, quedando un linfocito memoria por cada uno de los epitopos del antígeno. Cuando ese antígeno vuelva a estar en contacto con el sistema inmune (respuesta secundaria), el linfocito memoria se estimulará para producir cuantos clones de linfocitos específicos sean necesarios (frente a ese determinado epitopo) de una manera más rápida y efectiva que en la respuesta primaria. En el timo se seleccionan los linfocitos para que sólo puedan reaccionar frente a las moléculas extrañas al organismo (selección positiva). Solamente estos linfocitos pasaran al torrente circulatorio. Por el contrario, se produce una destrucción celular (apoptosis) de los linfocitos que pudieran reaccionar contra la propia estructura. (3)

## **2.7 Transferencia de la inmunidad pasiva**

El tipo de placenta presente en el perro difiere de la humana (placenta hemocorial), en la cual la sangre de la madre está en contacto directo con los trofoblastos, permitiendo

la entrada directa de la IgG materna en la circulación fetal. El perro tiene una placenta morfológica tipo zonal e histológica tipo endoteliocorial en la cual existen cuatro estructuras que separan la sangre materna de la fetal: el endotelio de los vasos uterinos, el corion, el mesénquima (tejido conectivo), y el endotelio del tejido fetal. Así, sólo el 5-10% de los anticuerpos maternos en el perro se obtienen a nivel uterino a través de la placenta (2).

Ya que los cachorros recién nacidos dependen esencialmente de los anticuerpos maternos, las secreciones mamarias (calostros y leche) son esenciales en lo que se refiere a la protección inmune del individuo. La composición del calostro canino consiste en: IgG = 5,0-22,0 mg/ml; IgM = 0,7-3,7 mg/ml; IgA = 1,5-3,4 mg/ml (6).

Los niveles en suero de IgG de cachorros recién nacidos que reciben calostro alcanzan niveles cercanos a los de adulto. (6)

El hecho de no recibir calostro en el perro no supone un gran problema como en el caso de otros animales domésticos, particularmente el caballo. Sin embargo, los cachorros que no lo reciben sufren una severa hipogammaglobulinemia durante las primeras semanas de vida hasta que su propio sistema inmune tiene la oportunidad de crear una respuesta inmune primaria y secundaria como consecuencia de la exposición a los antígenos del medio. (6)

## **2.8 Inmunidad no específica**

Las primeras líneas de defensa del perro frente a la infección son las barreras físicas y anatómicas, especialmente la piel y las mucosas. Las barreras fisiológicas incluyen la temperatura, pH, tensión superficial de oxígeno y varios factores químicos solubles. La piel y la superficie de las membranas mucosas proporcionan una barrera efectiva a la entrada de muchos microorganismos (7, 8, 9).

La inflamación es un componente importante del sistema inmune no específico (innato). Los leucocitos polimorfonucleares son los elementos celulares implicados en la respuesta inflamatoria aguda como reacción contra la infección o frente a los daños tisulares. (8)

La mayor población celular implicada en una reacción inflamatoria crónica son los monocitos circulantes y varios macrófagos tisulares. Las funciones de los monocitos y macrófagos en el perro incluye la secreción de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF), secreción de citoquinas inhibitorias (IL-10), fagocitosis y destrucción de las bacterias, destrucción de células tumorales, reparación de los tejidos dañados, y presentación de antígenos (8).

La eliminación de las bacterias y otras partículas de la sangre en el perro es similar a la observada en humano y predominantemente por medio de macrófagos en el hígado y bazo. Esto contrasta con la eliminación de las bacterias en otras especies de animales domésticos, en los cuales, aproximadamente el 90% de las partículas del torrente sanguíneo son eliminadas por medio de macrófagos pulmonares intravasculares. (9)

## **2.9 Distribución de las inmunoglobulinas**

Las inmunoglobulinas se encuentran distribuidas en todos los fluidos orgánicos de los vertebrados. Las cantidades relativas de cada una de las clases de inmunoglobulinas en los diferentes compartimentos del organismo son muy diferentes. Todas las inmunoglobulinas se encuentran en el torrente sanguíneo, en donde, sin embargo predomina la IgG. Por otra parte, en las secreciones (saliva, lágrimas, secreción bronquial, así como líquido cefalorraquídeo y mucosas) la IgA es la predominante (10).

Los niveles de inmunoglobulinas séricas fluctúan ampliamente en función de diversos aspectos, tales como el estado nutricional, la edad, etc. (10)

Las inmunoglobulinas también pueden encontrarse insertas en la membrana de los linfocitos, en donde actúan como receptores de las señales de activación antigénicas por su capacidad de reconocimiento del antígeno (9).

## **2.10 Función de las inmunoglobulinas:**

### **2.10.1. Unión antígeno-anticuerpo**

La función esencial de las inmunoglobulinas es la de unirse al antígeno que indujo su formación. De esta manera, las inmunoglobulinas actúan como receptoras de señales antigénicas o bien pueden colaborar en la destrucción antigénica. La primera función se presenta cuando las inmunoglobulinas se encuentran insertas en la membrana de los linfocitos B (inmunoglobulinas de membrana), y para la segunda requieren la colaboración del complemento, macrófagos, neutrófilos y células NK, que tienen la propiedad de unirse a las inmunoglobulinas (propiedades biológicas) por su extremo Fc.(fracciones constantes) (11)

La especificidad de las interacciones entre un anticuerpo y un epítipo, se explica porque las diversas secuencias de aminoácidos en las regiones hipervariables dan lugar a una cadena peptídica con una forma característica. Como consecuencia, existe una región en la superficie de una molécula de inmunoglobulina que tiene una conformación única. La molécula de anticuerpo se unirá sólo con los epítopos cuya forma corresponda exactamente a la conformación de su propio sitio de unión. (11)

En una inmunoglobulina, el sitio de unión con los antígenos es bastante mayor que un epítipo único, y puede concebirse como formado por un cierto número de sitios de unión para antígenos diferentes, y no relacionados entre sí, que están unidos en forma muy estrecha. Cuando se desencadena una respuesta inmunitaria contra un único epítipo, se producen muchas moléculas diferentes de anticuerpos que tienen una característica común: la capacidad de unirse al epítipo inductor. Estas moléculas también serán capaces de unirse a otros epítipos no vinculados con el anterior pero, como la actividad contra cualesquiera de esos epítipos no vinculados sólo existirá en unas cuantas moléculas, permanecerán sin que se las detecte y el antisuero parecerá ser específico.(11)

La unión antígeno-anticuerpo es semejante a la que se establece entre la enzima y su sustrato, esto es, no covalente (puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y uniones hidrofóbicas) y débil, de manera que implica una gran proximidad entre el Ag y el Ac para que acontezca, y además es reversible. (11,12)

La consecuencia final de la acción de las inmunoglobulinas es la de anular los efectos nocivos de los antígenos, así como destruir el antígeno que indujo su formación. La anulación de los efectos como la destrucción del antígeno, lo consiguen las inmunoglobulinas de muy diversas formas, dependiendo del tipo y manera de encontrarse el antígeno y también del tipo de inmunoglobulina que interviene. Tras la unión del antígeno y la inmunoglobulina, ésta puede anular la acción del antígeno por neutralización, precipitación o aglutinación del mismo.(12)

A pesar de que comparten características estructurales similares, los anticuerpos de superficie de los receptores de las células B o T encontrados en las células T están codificados por familias de genes distintas; siendo su expresión específica del tipo celular. Los anticuerpos de superficie de las células B puede unirse a antígenos

solubles, mientras que los receptores de las células T reconocen antígenos únicamente cuando están expuestos en la superficie de otras células.(12)

Dado que los anticuerpos y las células T citotóxicas son muy eficientes a la hora de eliminar antígenos, es muy importante que el sistema inmune sea capaz de distinguir las moléculas extrañas de los componentes normales del organismo. El organismo normalmente no produce respuesta inmune contra sus propias macromoléculas. Este tipo de respuesta es conocido como tolerancia. La tolerancia es establecida y mantenida mediante la constante eliminación de linfocitos producidos por los receptores celulares T o por anticuerpos que se unen a las moléculas extrañas. Si este proceso selectivo falla, el organismo produce una respuesta inmune contra sí mismo. (12)

Esta respuesta produce una serie de desórdenes denominados en conjunto enfermedades autoinmunes. Cuando un animal entra en contacto por primera vez con un antígeno extraño, la respuesta inmune es baja. Gracias al desarrollo de la respuesta inmune, se produce la destrucción del antígeno extraño. Si el antígeno es un patógeno, esta respuesta tenue puede ser insuficiente para prevenir el desarrollo de la enfermedad. Una segunda exposición al mismo antígeno produce una respuesta inmune más rápida y de mayor intensidad, a menudo suficiente para eliminar el patógeno antes de que ocasione la enfermedad. Esta capacidad de provocar una respuesta inmunitaria intensa es denominada memoria inmunológica. La memoria inmunológica es específica; antes del contacto con un antígeno no podrá proteger contra el mismo. La memoria inmunológica puede permanecer durante toda la vida del individuo. (12)

Ya que los receptores de cada linfocito se pueden unir únicamente a un antígeno, es fácil determinar cómo responde el sistema inmune específicamente contra un antígeno particular, activando un linfocito u otro. Cuando los anticuerpos de superficie de las

células B se unen a un antígeno, los linfocitos B se activan para secretar anticuerpos y se estimulan para proliferar. Las células T responden de un modo similar.(12)

Este aumento de la división celular incrementa el número de linfocitos antígeno-específicos, y esta expansión clonal es el primer paso en el desarrollo de una respuesta inmune efectiva. El lugar donde se inicia esta división celular son los órganos linfoides. Siempre y cuando los antígenos persistan en el organismo, la activación de los linfocitos continúa, incrementando así la intensidad de la respuesta inmune. (12)

Después de la eliminación de los antígenos, algunos de los linfocitos antígenoespecíficos permanecen en la circulación. Estas células están encargadas de responder a cualquier futura exposición al mismo antígeno, proporcionando las bases celulares de la memoria inmunológica.(12)

Un segundo tipo de selección clonal juega el papel para la tolerancia. En este caso, los linfocitos cuyos receptores de superficie celular se unen a los componentes del hospedador son eliminados del sistema inmune mediante un proceso conocido como supresión clonal. (12)

Los clones auto-reactivos se eliminan específicamente durante su diferenciación. Este proceso es particularmente activo mientras el sistema inmune se está desarrollando, pero ya que los nuevos linfocitos están siendo producidos constantemente, este proceso de selección puede continuar durante toda la vida.(12)

## 2.11 Anticuerpos caninos

Diversos análisis serológicos, bioquímicos y genéticos han mostrado que todas las especies de interés veterinario tienen clases y subclases de Ig similares a las de las especies más estudiadas, pudiéndose por tanto extrapolar los conocimientos sobre ciertas especies más estudiadas al resto. (3)

La estructura básica de las inmunoglobulinas caninas ha sido definida a partir de la descrita en humano y ratón. Existen reglas generales que se aplican a la función biológica de las inmunoglobulinas de todas las especies. (6)

En el perro se han caracterizado cuatro isotipos principales de inmunoglobulinas denominados IgM, IgA, IgG e IgE. En esta especie no se ha descrito la IgD, aunque si existen referencias sobre una molécula con características tales que la podrían identificar como este tipo de Ig. Se trata de una molécula con un peso molecular de 185 kDa en condiciones no reductoras (lo que indicó que se trataba de una inmunoglobulina que contenía cadena ligera). Bajo condiciones de reducción, el peso molecular de la cadena pesada fue de 55 kDa. Esta molécula no reaccionó con anticuerpos monoclonales anti-IgG, IgE, IgM e IgA. La inmunoglobulina reconocida por este anticuerpo se encontró por inmunofluorescencia en la superficie de los linfocitos caninos. Esta inmunoglobulina se unió a la proteína G y a la proteína A y su actividad frente al anticuerpo mencionado no disminuyó tras un tratamiento a 56°C durante 2 horas (2).

## 2.12 Inmunoglobulina G (IgG)

### 2.12.1 Aspectos generales

La inmunoglobulina G es la más abundante en todas las especies y representan entre un 65 y un 80% de las Igs totales; las diferentes subclases se presentan en proporciones muy diferentes. La principal función biológica de la IgG es el fenómeno de la eliminación de los microorganismos y la neutralización de las toxinas. La IgG se sintetiza de forma tardía tras un primer contacto con el antígeno; sin embargo, tras un segundo contacto, la mayoría de las Igs formadas pertenecen a esta clase (respuesta secundaria). Gracias a su capacidad de atravesar la placenta, proporciona una gran línea de defensa contra la infección durante las primeras semanas de vida, que será reforzada posteriormente con la transferencia de IgG del calostro a través de la mucosa intestinal del neonato. (13)

La IgG difunde con más rapidez que las otras inmunoglobulinas en el interior de los espacios extravasculares del organismo, en donde, como especie predominante, lleva la carga mayor de neutralización de las toxinas bacterianas y de unión a los microorganismos para aumentar su fagocitosis. Los complejos de las bacterias con el anticuerpo IgG activan el complemento, atrayendo por lo tanto mediante quimiotaxis a las células polimorfonucleares fagocitarias que se adhieren a las bacterias a través de los receptores de superficie para el complemento y la porción Fc de la IgG (Fcg); la unión al receptor Fc estimula entonces la ingestión de los microorganismos mediante la fagocitosis. De forma similar, la destrucción extracelular de las células diana recubiertas con IgG está mediada ampliamente por el reconocimiento del Fcg por parte de las células NK que poseen los receptores adecuados. (13)

La interacción de los complejos IgG con los receptores Fc de las plaquetas conduce, presumiblemente, a la agregación y liberación de aminas vasoactivas, pero aún no está claro el significado fisiológico de las zonas Fc<sub>γ</sub> de unión en otros tipos de células, particularmente de los linfocitos. Estos procesos culminan en la lisis del microorganismo o de la célula infectada, lo que evita la unión específica de los virus a los receptores virales de la superficie celular y facilita la eliminación de los microorganismos y partículas recubiertos de IgG mediante las células portadoras del receptor Fc.(14)

La hipótesis de que la individualidad biológica de las diferentes clases de inmunoglobulinas depende de las regiones constantes de las cadenas pesadas, particularmente de Fc, se confirma ampliamente en la relación de actividades discutidas anteriormente, como son el paso transplacentario, la fijación del complemento y la unión a diversos tipos de células, en donde se muestra que la función está mediada por la parte Fc de la molécula.(14)

Respecto a la regulación global de los niveles de IgG en el organismo, la velocidad catabólica parece depender directamente de la concentración total de IgG, mientras que la síntesis está ampliamente gobernada por la estimulación antigénica, de forma que en los animales sin gérmenes, por ejemplo, los niveles de IgG son extremadamente bajos, pero aumentan rápidamente al pasarlos a un medio ambiente normal.(14)

Las subclases de IgG presentan diferencias en cuanto a antigenicidad, estructura, susceptibilidad a la digestión enzimática, genética, síntesis, catabolismo, niveles séricos y propiedades biológicas.(14)

La presencia de estas subclases han sido descritas en muchas especies, y han sido bien caracterizadas en humano, rumiantes, cobayo y ratón; hay algunas excepciones como es el caso del conejo, que no posee subclases de IgG bien definidas. En humano existen cuatro tipos de IgG: la IgG1 es la subclase más frecuente (9mg/ml), seguida de la IgG2 (3 mg/ml), mientras que la IgG3 (3 mg/ml) y la IgG4 (0,5 mg/ml) se encuentran en mucha menor proporción. (12)

### **2.13 La IgG canina**

Los valores medios de IgG en suero de perro son de 9-15 mg/ml. (3)

En el caso del perro, se reconocen cuatro subclases: IgG1, IgG2a, IgG2b, e IgG2c. Actualmente, se ha redefinido el nombre de estas fracciones en base a su similitud con la concentración relativa y movilidad electroforética de las subclases de IgG humana. Se han denominado: IgG1 ( $8,17 \pm 0,95$  mg/ml), IgG2 ( $8,15 \pm 3,16$  mg/ml), IgG3 ( $0,36 \pm 0,43$  mg/ml), e IgG4 ( $0,95 \pm 0,45$  mg/ml). Dados los experimentos realizados para el aislamiento de las cuatro subclases, se puede concluir que están presentes en todas las razas caninas. En suero de perro normal, los subisotipos predominantes son el IgG1 e IgG2, seguidos de IgG3 e IgG4 .La preparación de anticuerpos monoclonales frente a las subclases de la IgG canina ha ayudado a separarlas e identificarlas (3).

Existe dificultad para medir los niveles de las distintas subclases de IgG por la escasez de antisueros específicos: en humano se han descrito anticuerpos contra las subclases de IgG humanas, lo que ha hecho posible el desarrollo de técnicas sensibles como el ELISA. En el caso del perro, sólo se han descrito unos anticuerpos específicos frente a los isotipos de la IgG (3).

En humano se ha probado que la deficiencia de una subclase de IgG en particular está asociado con infecciones recurrentes. Por ejemplo, existe una disminución o ausencia de IgG2 en pacientes con enfermedad respiratoria superior recurrente e infecciones pulmonares debido a bacterias encapsuladas (3).

De acuerdo con lo que se da en humano, el análisis cuantitativo y cualitativo de las subclases de IgG en perro, podría ser de igual importancia en la patogénesis de cantidad de enfermedades clínicas. Este análisis en perro no ha tenido aplicación por la escasez de reactivos específicos, aunque se ha descrito distintos niveles de inmunoglobulinas en diversas enfermedades.(3)

En una respuesta de anticuerpos existe la posibilidad de que estén representadas todas las subclases de IgG, aunque normalmente una será la predominante. Hay ejemplos en los que puede existir asociación de una subclase con un antígeno concreto: En general, en el caso de producirse la reacción por medio de antígenos de naturaleza proteica se observa un incremento en los niveles de IgG1 e IgG3. En el caso de que el antígeno sea un hidrato de carbono, se produce un aumento en los niveles de IgG2. Se han descrito algunos casos particulares de niveles de subtipos de IgG, como es el caso de: aumento de IgG3 en ratón como respuesta a hidratos de carbono e IgG2 en humano. En el caso de antígenos proteicos, domina los niveles de IgG1 en ratón y en humano. Con respecto a los anticuerpos IgG4, parecen estar relacionados con las exposiciones crónicas a los antígenos, especialmente en aquellas situaciones en las que se encuentran implicadas también la IgE. (3)

Así mismo, se ha definido la presencia de subisotipos de la IgG en relación con el tipo de infección, encontrándose aumentada la concentración de IgG1 en infecciones virales, la IgG2 en infecciones bacterianas, y la IgG4 en parasitaciones. A pesar de todo esto, estudios clínicos sugieren que una subclase particular de IgG no tiene porqué jugar un papel único e indispensable. Por lo tanto, la evolución que determina la

expresión de una subclase de IgG resulta un misterio. Sería necesario continuar el estudio de dicha expresión específica para poder definir con mayor exactitud el papel de estas subclases. (3)

La caracterización molecular de los genes de las inmunoglobulinas caninas está aún muy retrasada con respecto a otras especies. Solamente se han clonado los genes de dos de las inmunoglobulinas caninas: IgA e IgE (6).

Los mecanismos y moléculas implicadas en la activación y señal de las células B no han sido estudiados en el perro (2).

## **2.14 Metisoprinol**

Esquema: BAN (British Approved Name)

ATC ( Anatomical Therapeutic Chemical Clasificación ) J05AX05

Número de registro del CAS (Chemical Abstracts Service) 0036703-88-5

Fórmula Química C52 - H78 - N10 - O17 ó (C10H12N4O5•3C5H13NO•3C9H9NO3 )

Peso Molecular 1115

Categorías Terapéuticas: agente antiviral; inmunoestimulante

Nombres Exteriores

Inosiplex (Alemania)

Metisoprinol (Español)

### **2.14.1 Generalidades**

Agente antivírico, antitumoral e inmunomodulador. (15)

In vitro induce la diferenciación de linfocitos T y potencia la respuesta linfoproliferativa, modula la citotoxicidad de LT y células NK, y también tiene funciones supresoras y cooperadoras. Aumenta el número de marcadores de superficie para IgG y complemento, potencia la producción de IL-1 y 2, la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos, monocitos y macrófagos, especialmente si estas funciones se encuentran deprimidas. (15)

### **2.14.2. Farmacocinética**

Administrado por vía oral, el metisoprinol se absorbe rápidamente y se metaboliza rápidamente, alcanzando concentraciones hemáticas y urinarias elevadas. Las concentraciones sanguíneas persisten durante tres a seis horas; la concentración mayor se alcanza entre la segunda y tercera hora. Los metabolitos se eliminan por orina. (15,16)

El metisoprinol da origen a los siguientes metabolitos: monofosfato de inosina, monofosfato de guanosina, monofosfato de adenosina, inosina, guanina, adenina, xantosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico. Todos estos elementos provienen del metabolismo purínico.(15,16)

### **2.14.3. Farmacodinamia**

El metisoprinol posee una acción antiviral al reforzar los puentes de hidrógeno de los polirribosomas y bloquear cualquier información genética no específica de la célula, por lo que impide la replicación viral. Es un inmunoestimulante que interviene a la vez sobre el componente celular y el componente humoral de la respuesta inmune. Estimula la actividad de los macrófagos, de los linfocitos B y T y potencia la acción de algunas linfoquinas. (15,16)

### **2.14.4. Mecanismo de acción**

Su efecto antiviral consiste en el estímulo de la síntesis de ARNr y de proteínas en las células en que están inhibidas por la acción vírica. (15)

Inmunológicamente funciona como una hormona timomimética, promoviendo la producción de un factor que activa las funciones de las diversas citocinas. Aumenta la producción de IL-1, IL-2 e interferón. Facilita la diferenciación de LT y el aumento de sus receptores, además es capaz de aumentar la función de fagocitosis de los macrófagos y las respuestas celular y humoral, particularmente en los individuos en que están deprimidas, probablemente actuando sobre células T cooperadoras. (15)

Indicación terapéutica: se utiliza en el tratamiento de infecciones virales, como herpes simple y encefalitis de origen viral. (15,16)

## **2.15 Hemograma**

El recuento de células sanguíneas es un aporte integral de la investigación del diagnóstico de cualquier proceso de una enfermedad sistémica, está formada por dos componentes:

Examen cuantitativo de las células, incluyendo: valor hematocrito obtenido por centrifuga, recuento total de eritrocitos, concentración de hemoglobina, recuento total de leucocitos, recuento diferencial de leucocitos y recuento plaquetar.

Examen cualitativo de las extensiones de sangre para detectar cambios en la morfología celular. (17)

### **2.15.1 Recuento leucocitario**

#### **2.15.1.1 Principio**

La sangre anticoagulada se deposita en un líquido que permite evidenciar los leucocitos, manteniéndolos visibles, mientras que los eritrocitos son hemolizados. El recuento de número de leucocitos o glóbulos blancos se expresa por  $\text{mm}^3$  (milímetros cúbicos). (17,18)

#### **2.15.1.2 Materiales y reactivos requeridos**

- Pipeta de glóbulos blancos (De Thoma)
- Diluyente de glóbulos blancos :solución de Turk al 1%

- Contador manual.
- Papelfiltro
- Cámara de Neubauer.
- Microscopio.(17)

### **2.15.1.3 Procedimiento:**

- Una vez obtenido la sangre con anticoagulante, se procede a aspirar la sangre con la pipeta de glóbulos blancos hasta la marca de 0.5 y limpiar la punta con papel absorbente.
- Introducir la pipeta en el tubo que contenga solución de Turk y absorber hasta la marca 11 (no debe hacer burbujas).
- Tapar ambos extremos y proceder a mezclar manualmente por 2 o 3 minutos.
- Monte la laminilla de vidrio en la cámara para recuento.
- Agitar la pipeta y descartar las cuatro primeras gotas para luego colocar una gota pequeña de esta solución en la cámara.
- Deje reposar por espacio de 3 minutos para que las células se sedimenten.
- Enfocar con objetivo de 10x y contar en 4 cuadrados grandes angulares.(17,18)

### **2.15.2 Recuento de glóbulos rojos**

#### **2.15.2.1 Principio:**

La sangre se diluye en un líquido que nos permite observar claramente los eritrocitos, luego esta dilución se coloca en una cámara de Neubauer con la ayuda de una pipeta y se cuentan en el microscopio a un objetivo de 40x para calcular el número de glóbulos rojos por  $\text{mm}^3$  (milímetros cúbicos). (17,18)

### 2.15.2.2 Materiales y reactivos requeridos:

- Pipeta de glóbulos rojos (De Thoma).
- Diluyente de glóbulos rojos :solución de Hayem
- Contador manual.
- Papelfiltro
- Cámara de Neubauer.
- Microscopio.(17)

### 2.15.2.3 Procedimiento:

- Mezclar la sangre obtenida con el anticoagulante, se procede a aspirar la sangre con la pipeta de glóbulos rojos hasta la marca de 0.5 y limpiar la punta con papel absorbente.
- Introducir la pipeta en el tubo que contenga solución de Hayem y llenar de líquido de dilución hasta la marca de 101 (no debe hacer burbujas).
- Tapar ambos extremos y proceder a mezclar manualmente por 2 o 3 minutos.
- Monte la laminilla de vidrio en la cámara para recuento.
- Agitar la pipeta y descartar 3 a 4 gotas del tallo, luego colocar una gota pequeña de esta solución en la cámara.
- Deje reposar por espacio de 3 minutos para que las células se sedimenten.
- Hacer el recuento con objetivo de 40x.(17,18)

### **2.15.3 Determinación del volumen globular (hematocrito)**

Mide la fracción que comprende a los glóbulos rojos (masa globular), respecto al volumen total de la muestra de sangre venosa. Puede expresarse en porcentaje o como valor decimal. (17)

#### **2.15.3.1 Método de microhematocrito**

##### **2.15.3.1.1 Materiales requeridos:**

- Capilares rojos y azules
- Plastilina.(17)

##### **2.15.3.1.2 Procedimiento:**

- Llenar el capilar con sangre recolectada en tubo con EDTA. Debe llenarse aproximadamente 70 a 80% del capilar.
- Ocluir (tapar) un extremo del capilar con plastilina.
- Colocar el capilar sobre la plataforma del cabezal de una centrifuga de microhematocrito, con el extremo ocluido adherido al reborde extremo de la plataforma.
- Centrifugar por 5 minutos entre 10000 – 12000 rpm.(17,18)

### **2.15.3.1.3 Resultados:**

La lectura se realiza con una escala estandarizada que expenden en el comercio.(17)  
(anexo 10)

### **2.15.4 Frotis de sangre periférica**

Se debe considerar lo siguiente:

#### **2.15.4.1 Calidad de frotis**

Debe abarcar 80% de la lámina con cabeza, cuerpo y cola. Extensiones gruesas dificultan la visualización e identificación celular, mientras que las delgadas originan una distribución anormal de los elementos. (17)

#### **2.15.4.2 Eritrocitos**

Se estudia su tamaño, forma, color y si existen inclusiones o elementos extraños.(17)

#### **2.15.4.3 Plaquetas**

Estudiar tanto cualitativa como cuantitativamente.(17)

#### **2.15.4.4 Fórmula leucocitaria**

La fórmula leucocitaria tiene por objetivo determinar los porcentajes de las distintas clases de leucocitos normales y anormales en la sangre. (17)

#### **2.16 Nefelometría cuantitativa (Inmunoglobulinas cuantitativas, dosaje de igG)**

Es un examen para medir en forma rápida y precisa el nivel específico de ciertas proteínas, llamadas inmunoglobulinas, en la sangre. Las inmunoglobulinas son anticuerpos que ayudan al cuerpo a combatir una infección. Específicamente, este examen busca las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA. (19)

##### **2.16.1 Forma en que se realiza el examen**

Se necesita una muestra de sangre.

##### **2.16.2 Preparación para el examen**

Es posible que se le solicite no comer ni beber nada por un período de 4 horas antes del examen.

### **2.16.3 Razones por las que se realiza el examen**

El examen proporciona una medición rápida y precisa de las cantidades de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA.

### **2.16.4 Significado de los resultados anormales**

#### **2.16.4.1 El aumento de los niveles de IgG puede deberse a:**

- Infección o inflamación crónicas
- Hiperinmunización
- Mielomamúltiple porIgG
- Enfermedad hepática
- Artritis reumatoidea(19)

#### **2.16.4.2 La disminución de los niveles de IgG puede deberse a:**

- Agamaglobulinemia (muy rara)
- Leucemia
- Mieloma
- Preeclampsia
- Tratamiento con ciertos fármacos quimioterapéuticos(19)

### **2.16.5 Consideraciones**

La nefelometría determina la cantidad total de cada inmunoglobulina, pero no puede distinguir anticuerpos específicos. Otros exámenes, como la inmunoelectroforesis o la inmunofijación, se pueden utilizar para hacer estas diferenciaciones.(19)

### **2.17. Otros estudios**

Los estudios relacionados que se han podido recopilar son los siguientes:

#### **2.17.1 Evaluación clínica del metisoprinol en la enfermedad de moquillo canino.**

En el trabajo de investigación de Muñoz; Jalisco (1978), se considera al metisoprinol como una droga antiviral, que actúa principalmente en los primeros periodos de la fase catarral o aguda. Para fines del presente trabajo se seleccionaron 20 cachorros clínicamente enfermos de moquillo canino. Se formaron cuatro grupos de cinco cachorros cada uno, los tres primeros grupos fueron de prueba, tratados a igual dosis de la droga 75 mg/kg peso vivo, en combinación con ampicilina a 1 ml cada 24 horas (combatir - gérmenes de asociación) dejando el cuarto grupo como lote testigo. Obteniendo los resultados siguientes:

Lote A. • Fueron considerados buenos, donde el curso y tiempo normales de evolución del padecimiento fueron modificados, en una forma satisfactoria.

Lote B. • Regulares por observar que 2 cachorros no presentaron cambios o modificaciones del cuadro agudo (catarral) ante la terapéutica antiviral, terminando con la muerte.

Lote C. • Buenos, con una evolución satisfactoria a excepción de uno de ellos que murió por bronconeumonía y desequilibrio hibróelectrolítico.

Lote D. • Como lote testigo (sin tratamiento alguno) se confirmó la patogenicidad de la enfermedad, así como el curso terminando con la muerte, a excepción de uno de ellos (con posible resistencia natural).

Del estudio comparativo con las otras drogas antivirales casi todas ellas sin correlación entre la acción experimental y la clínica y de evidente toxicidad, podemos afirmar que nos encontramos por primera vez, en la farmacología Virósica, frente a un complejo químico de una evidente acción sobre diferentes virus, lo que explica su amplio espectro y su inocuidad. (20)

La cual demuestra que el número total de cachorros tratados y curados, obteniéndose un índice de efectividad del 73.33% en esta prueba, desarrollándose al mismo tiempo en estos un nivel inmunológico bastante alto, y superior al adquirido por cachorros normales, después de inmunizados que es de 23.4% en inmunoglobulinas beta y gama siendo estos niveles superados por todos los cachorros inmunizados en esta prueba, que como media tiene un nivel de 37.2%. y considerando solo las gamaglobulinas siendo el normal de 2.8%, alcanzan estos una media de 10.6% por esto esta droga se caracterizó antiviral que actuó principalmente en los periodos de la fase catarral o aguda. (20)

### **2.18. Variables:**

Las variables consideradas en el presente estudio de investigación fueron:

- Recuento de leucocitos
- Cantidad de inmunoglobulinas
- Sexo

## III MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 Espacio y tiempo

#### 3.1.1 Espacio

La presente investigación se realizó en la ciudad y región Lima; geográficamente está ubicada en la parte central y occidental del territorio peruano. Comprende una franja costanera al oeste y al este limita con los andes en sus vertientes occidentales. La región Lima tiene una superficie de 34 801,59 Km<sup>2</sup>, limita por el norte con la región Ancash, el noreste con la región Huánuco, el este con las regiones de Pasco y Junín, el sur con la región Ica y por el oeste con el Océano Pacífico y la Provincia Constitucional del Callao. La ciudad de Lima tiene una altitud de 154 msnm. con un clima templado, con alta humedad atmosférica y constante humedad durante el invierno. Del cual seleccionamos a los caninos para el trabajo de investigación del albergue Adopta una Mascota ubicado en el distrito de San Juan de Lurigancho - Comunidad de Jicamarca.

#### 3.1.2 Tiempo:

El presente proyecto de investigación se realizó entre los meses abril y septiembre del año 2 015.

#### 3.2 Población y muestra:

### **3.2.1 Población:**

La población de caninos estimada por la Dirección Regional de Salud de Lima para la ciudad metropolitana en el año 2 014 es de ochocientos sesenta y nueve mil trescientos treinta y nueve (869 339) animales.

### **3.2.2 Muestra:**

El tipo de muestreo que se realizó en la presente investigación fue un muestreo no probabilístico intencionado, ya que el tipo de investigación del presente trabajo requiere animales con determinadas características distintivas con las que se los pueda agrupar para su evaluación. Para el experimento se utilizaron 40 caninos, divididos en dos grupos de 20 animales cada uno, de los cuales la mitad fueron hembras y la otra mitad machos.

### **3.3 Diseño de la investigación**

El diseño de investigación que se utilizó en el presente trabajo fue un diseño experimental de tipo experimental, ya que se evaluó un grupo de animales con por lo menos una característica en común entre ellos.

## 3.4 Equipos y procedimientos

### 3.4.1 Equipos

- 40 caninos vivos
- Dos cajas de isoprinosine
- Dos cajas de vacuteiner rojo
- Dos cajas de vacuteiner lila
- Una caja de agujas de 20G x 1 pulg
- Cuatro bozales
- Un litro de alcohol
- Una caja de hojas de afeitar de 5 unidades
- Dos archivadores de palanca
- Una Carpeta de 100 hojas
- Dos hojas de registro individual
- Dos borradores
- Dos chaquetas
- Seis lapiceros
- Dos lápices
- Dos millares papel A4
- Una caja de fastener
- Dos hojas de registros de resultados
- Dos cajas de grapas
- Dos cajas de clip
- Una grapadora
- Un perforador
- Una cámara digital
- Una calculadora
- Una laptop
- Una impresora

- Una memoria USB de 4GB
- 15 días de alquiler de motocicleta
- Ocho horas de Internet
- Cuatro anillados
- Cinco empastados de Tesis
- 20 galones de combustible
- Un asistente

### **3.4.2. Procedimiento**

El presente trabajo se realizó en tres etapas:

#### **Primera etapa:**

Se realizó la búsqueda de información bibliográfica relacionada al tema, teniendo en cuenta información de libros, revistas, cd's o cualquier reporte online o investigación relacionados con la inmunología veterinaria y la utilización del metisoprinol tanto en la Medicina Humana, como en la Medicina Veterinaria , esta información fue seleccionada y ordenada para realizar el marco teórico y posteriormente elaborar el informe de presentación de proyecto de tesis, finalizado este; se presentara para su evaluación y aprobación.

## **Segunda etapa:**

Para la realización del proyecto de investigación se procedió a la evaluación clínica in situ de caninos, examinando las principales constantes fisiológicas: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, color de mucosas, grado de hidratación (elasticidad del tegumento), tipo de alimentación e historial terapéutico de cada ejemplar; utilizando en la investigación caninos en estado de salud sano, lo cual fue determinado por un médico veterinario; hasta obtener el total de 40 caninos: 20 machos y 20 hembras, necesarios para el estudio.

Una vez completado la cantidad total de animales requeridos, fueron distribuidos en dos grupos de 20 caninos cada uno: testigo y experimental, en los cuales la mitad fueron hembras y la otra mitad machos; procediendo posteriormente al registro individual de cada uno de los animales, dentro del cual se incluyen el nombre del animal, sexo, edad, etc.

Posterior al registro de los animales, una vez obtenidos tanto los grupos testigos como experimentales, se procedió a la desparasitación de todos los caninos y luego con la ayuda de un asistente se procedió a la contención de cada uno en posición de Esminguer, colocando un bozal como medida preventiva (en los casos que fue necesario). Inmovilizados los animales se procedió a la asepsia en el lugar de punción, donde corren las venas cefálicas, safena externas y/o yugular y se procedió a la toma de muestra de 5 ml de sangre, con el animal en ayunas.

Una vez obtenida las muestras sanguíneas se realizó su rotulación con el grupo y numero correlativo de la hoja de registro individual, además del sexo de cada canino, para colocar inmediatamente en el recipiente de transporte. Inmediatamente después de extraídas las muestras sanguíneas de todos los caninos; se procedió a tomar los

animales del grupo experimental de 20 caninos: 10 machos y 10 hembras, dosificándoles a cada uno vía oral el metisoprinol a una dosis de 75 mg/Kg; basándose esta dosis en la tesis del autor José Muñoz Gonzales, año 1978.

Las muestras de sangre obtenidas de los caninos fueron transportadas al laboratorio clínico veterinario PETLAB para la realización del hemograma y la nefelometría cuantitativa dentro de un contenedor hermético (cooler), evitando la exposición a la luz solar, cuidando de que el tiempo transcurrido entre la toma de muestra y el análisis de la misma, no fuera mayor a dos horas.

Posterior a la obtención de la muestra sanguínea y la aplicación del metisoprinol al grupo experimental; ambos grupos fueron al mismo régimen de alimentación y manejo, siendo observados y revisados clínicamente diariamente durante 15 días con la finalidad de observar algún cambio fisiológico sanitario que altere los resultados posteriores.

Transcurridos los 15 días, se procedió a la inmovilización de cada uno en posición de Esminguer y con la asepsia correspondiente en el lugar de punción, se procedió a la toma de muestra de 5 ml de sangre, con el animal en ayunas; realizando su rotulación con el grupo y número correlativo de la hoja de registro individual, además del sexo de cada canino, para colocar inmediatamente en el recipiente de transporte.

Las muestras de sangre obtenidas de los caninos fueron transportadas al laboratorio clínico veterinario PETLAB para la realización del hemograma y la nefelometría cuantitativa dentro de un contenedor hermético (cooler), evitando la exposición a la luz solar.

**Tercera etapa:**

Una vez recopilados los datos de los dos muestreos de sangre de los 40 caninos cuyas pruebas de laboratorio fueron el hemograma y nefelometría cuantitativa, fueron evaluados y analizados para obtener los resultados de la investigación, mediante la comparación de los resultados obtenidos, y así poder determinar la efectividad del metisoprinol en la estimulación de anticuerpos en caninos en la práctica de la medicina veterinaria.

Estos resultados fueron consolidados y procesados con la estadística inferencial, para posteriormente proceder a su análisis correspondiente para obtener las conclusiones y recomendaciones del presente estudio de estudio de investigación.

**3.5. Diseño estadístico**

El diseño estadístico que se utilizó en la presente investigación fue una estadística descriptiva como la media, varianza y desviación estándar; además de la estadística inferencial donde se utilizará el análisis de varianza (ANOVA) para la evaluación de los resultados.

#### IV. RESULTADOS

##### 1. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 10,67  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,66  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,53  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,92  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,57  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 20 animales un total de leucocitos de 10,66  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,60  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,49  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,99  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,58  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 20 canes un total de leucocitos de 10,67  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,71  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,56  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,92  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,57  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 1. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	20	7,60	0,49	0,00	1,99	0,58	10,66
Grupo testigo	20	7,71	0,56	0,00	1,85	0,55	10,68
<b>Total promedio</b>	<b>/ 40</b>	<b>7,66</b>	<b>0,53</b>	<b>0,00</b>	<b>1,92</b>	<b>0,57</b>	<b>10,67</b>

## 2. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 11,07  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,51  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,63  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,01  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,28  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,64  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 20 animales un total de leucocitos de 11,19  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,32  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,46  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,87  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,53  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 20 canes un total de leucocitos de 10,95  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,71  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,79  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,02  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,68  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,75  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 2. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	20	7,32	0,46	0,00	2,87	0,53	11,19
Grupo testigo	20	7,71	0,79	0,02	1,68	0,75	10,95
<b>Total promedio</b>	<b>/ 40</b>	<b>7,51</b>	<b>0,63</b>	<b>0,01</b>	<b>2,28</b>	<b>0,64</b>	<b>11,07</b>

### 3. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario diferencial entre los valores encontrados antes de la aplicación del metisoprinol y los encontrados después en los 40 caninos, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 0,40  $\mu$ L con neutrófilos de -0,15, eosinófilos de 0,10, basófilos de 0,01, linfocitos de 0,36 y monocitos de 0,07. Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 20 animales un total de leucocitos de 0,53  $\mu$ L con neutrófilos de -0,29, eosinófilos de -0,03, basófilos de 0,00, linfocitos de 0,89 y monocitos de -0,05; además, en el grupo testigo de 20 canes un total de leucocitos de 0,28  $\mu$ L con neutrófilos de 0,00, eosinófilos de 0,23, basófilos de 0,02, linfocitos de -0,17 y monocitos de 0,19.

**Cuadro 3. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu$ L)					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	20	-0,29	-0,03	0,00	0,89	-0,05	0,53
Grupo testigo	20	0,00	0,23	0,02	-0,17	0,19	0,28
<b>Total promedio</b>	<b>/ 40</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,10</b>	<b>0,01</b>	<b>0,36</b>	<b>0,07</b>	<b>0,40</b>

#### 4. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento inmunoglobulina G de una muestra de caninos antes y después de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado antes de la aplicación un total de 11,41 mg/ml y después de la misma 12,08 mg/ml con un diferencial de 0,67. Asimismo, los valores hallados en el grupo experimental de 20 animales antes de la aplicación fueron un total de 11,46 mg/ml y después de 12,86 mg/ml con un diferencial de -0,07 mg/ml ; además, en el grupo testigo de 20 canes un total antes de la aplicación de 11,41 mg/ml y después de 12,08 mg/ml con un diferencial de 0,67 mg/ml.

**Cuadro 4. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	N	Inmunoglobulina G (mg/ml)		
		Antes de la aplicación	Después de la aplicación	Diferencial
Grupo experimental	20	11,46	12,86	1,40
Grupo testigo	20	11,36	11,29	-0,07
<b>Total / promedio</b>	<b>40</b>	<b>11,41</b>	<b>12,08</b>	<b>0,67</b>

## 5. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos machos antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 10,16  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,34  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,51  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,79  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,52  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 9,79  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,06  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,48  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,78  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,47  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 10,52  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,63  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,53  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,79  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,57  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 5. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	7,06	0,48	0,00	1,78	0,47	9,79
Grupo testigo	10	7,63	0,53	0,00	1,79	0,57	10,52
<b>Total promedio</b>	<b>/ 20</b>	<b>7,34</b>	<b>0,51</b>	<b>0,00</b>	<b>1,79</b>	<b>0,52</b>	<b>10,16</b>

## 6. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos machos antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 10,59  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,23  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,58  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,01  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,14  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,63  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 10,31  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 6,70  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,47  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,64  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,51  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 10,86  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,77  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,68  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,02  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,65  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,75  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 6. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	6,70	0,47	0,00	2,64	0,51	10,31
Grupo testigo	10	7,77	0,68	0,02	1,65	0,75	10,86
<b>Total promedio</b>	<b>/ 20</b>	<b>7,23</b>	<b>0,58</b>	<b>0,01</b>	<b>2,14</b>	<b>0,63</b>	<b>10,59</b>

## 7. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario diferencial entre los valores encontrados antes de la aplicación del metisoprinol y los encontrados después en los 20 caninos machos, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 0,43  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de -0,11, eosinófilos de 0,07, basófilos de 0,01, linfocitos de 0,35 y monocitos de 0,10. Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 0,52  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de -0,37, eosinófilos de -0,01, basófilos de 0,00, linfocitos de 0,86 y monocitos de 0,03; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 0,34  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 0,14, eosinófilos de 0,15, basófilos de 0,02, linfocitos de -0,15 y monocitos de 0,18.

**Cuadro 7. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	-0,37	-0,01	0,00	0,86	0,03	0,52
Grupo testigo	10	0,14	0,15	0,02	-0,15	0,18	0,34
<b>Total promedio</b>	<b>/ 20</b>	<b>-0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,01</b>	<b>0,35</b>	<b>0,10</b>	<b>0,43</b>

## 8. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento inmunoglobulina G de una muestra de caninos machos antes y después de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado antes de la aplicación un total de 11,36 mg/ml y después de la misma 12,00 mg/ml con un diferencial de 0,64. Asimismo, los valores hallados en el grupo experimental de 10 animales antes de la aplicación fueron un total de 11,49 mg/ml y después de 12,87 mg/ml con un diferencial de 1,38 mg/ml ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total antes de la aplicación de 11,23 mg/ml y después de 11,13 mg/ml con un diferencial de -0,10 mg/ml.

**Cuadro 8. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	N	Inmunoglobulina G (mg/ml)		
		Antes de la aplicación	Después de la aplicación	Diferencial
Grupo experimental	10	11,49	12,87	1,38
Grupo testigo	10	11,23	11,13	-0,10
<b>Total / promedio</b>	<b>20</b>	<b>11,36</b>	<b>12,00</b>	<b>0,64</b>

### 9. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos hembras antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 11,18  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,97  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,55  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,05  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,61  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 11,53  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 8,15  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,50  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 2,20  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,69  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 10,83  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,80  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,59  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ ., linfocitos de 1,91  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,53  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 9. Recuento de leucocitos antes de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	8,15	0,50	0,00	2,20	0,69	11,53
Grupo testigo	10	7,80	0,59	0,00	1,91	0,53	10,83
<b>Total promedio</b>	<b>/ 20</b>	<b>7,97</b>	<b>0,55</b>	<b>0,00</b>	<b>2,05</b>	<b>0,61</b>	<b>11,18</b>

## 10. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario de una muestra de caninos hembras antes de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 11,56  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,80  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,68  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,01  $\mu\text{L}$ , linfocitos de 2,42  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,65  $\mu\text{L}$ . Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 12,07  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,94  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,45  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,00  $\mu\text{L}$ , linfocitos de 3,11  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,56  $\mu\text{L}$ ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 11,04  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de 7,65  $\mu\text{L}$ , eosinófilos de 0,90  $\mu\text{L}$ , basófilos de 0,02  $\mu\text{L}$ , linfocitos de 1,72  $\mu\text{L}$  y monocitos de 0,75  $\mu\text{L}$ .

**Cuadro 10. Recuento de leucocitos después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	7,94	0,45	0,00	3,11	0,56	12,07
Grupo testigo	10	7,65	0,90	0,02	1,72	0,75	11,04
<b>Total promedio</b>	<b>/ 20</b>	<b>7,80</b>	<b>0,68</b>	<b>0,01</b>	<b>2,42</b>	<b>0,65</b>	<b>11,56</b>

### 11. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento leucocitario diferencial entre los valores encontrados antes de la aplicación del metisopranol y los encontrados después en los 20 caninos hembras, habiéndose encontrado un total de leucocitos de 0,38  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de -0,18, eosinófilos de 0,13, basófilos de 0,01, linfocitos de 0,36 y monocitos de 0,04. Asimismo, los valores leucocitarios hallados en el grupo experimental de 10 animales un total de leucocitos de 0,54  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de -0,21, eosinófilos de -0,05, basófilos de 0,00, linfocitos de 0,92 y monocitos de -0,13; además, en el grupo testigo de 10 canes un total de leucocitos de 0,21  $\mu\text{L}$  con neutrófilos de -0,15, eosinófilos de 0,31, basófilos de 0,02, linfocitos de -0,19 y monocitos de 0,21.

**Cuadro 11. Diferencial del recuento de leucocitos antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2015**

Descripción	n	Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )					Total
		Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos	
Grupo experimental	10	-0,21	-0,05	0,00	0,92	-0,13	0,54
Grupo testigo	10	-0,15	0,31	0,02	-0,19	0,21	0,21
<b>Total promedio</b>	<b>20</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,13</b>	<b>0,01</b>	<b>0,36</b>	<b>0,04</b>	<b>0,38</b>

## 12. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima

En el estudio realizado, se determinó el recuento inmunoglobulina G de una muestra de caninos hembras antes y después de la aplicación del metisoprinol, habiéndose encontrado antes de la aplicación un total de 11,46 mg/ml y después de la misma 12,15 mg/ml con un diferencial de 0,69. Asimismo, los valores hallados en el grupo experimental de 10 animales antes de la aplicación fueron un total de 11,43 mg/ml y después de 12,85 mg/ml con un diferencial de 1,42 mg/ml ; además, en el grupo testigo de 10 canes un total antes de la aplicación de 11,49 mg/ml y después de 11,45 mg/ml con un diferencial de -0,04 mg/ml.

**Cuadro 12. Recuento de inmunoglobulina G antes y después de la aplicación del metisoprinol en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015**

Descripción	N	Inmunoglobulina G (mg/ml)		
		Antes de la aplicación	Después de la aplicación	Diferencial
Grupo experimental	10	11,43	12,85	1,42
Grupo testigo	10	11,49	11,45	-0,04
<b>Total / promedio</b>	<b>20</b>	<b>11,46</b>	<b>12,15</b>	<b>0,69</b>

### 13. ANOVA del recuento diferencial de leucocitos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de leucocitos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 1,806$  menor a su valor crítico de 4,41; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 13: ANOVA del recuento de leucocitos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,650	1	0,650	1,806	4,41
Dentro de los grupos	6,480	18	0,360		
<b>Total</b>	<b>7,130</b>	<b>19</b>			

#### 14. ANOVA del recuento diferencial de neutrófilos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de neutrófilos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 1,565$  menor a su valor crítico de 4,41; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 14: ANOVA del recuento de neutrófilos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,784	1	0,784	1,565	4,41
Dentro de los grupos	9,015	18	0,501		
<b>Total</b>	<b>9,799</b>	<b>19</b>			

### 15. ANOVA del recuento diferencial de eosinófilos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de eosinófilos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 4,335$  menor a su valor crítico de 4,41; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 15: ANOVA del recuento de eosinófilos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,650	1	0,650	4,335	4,41
Dentro de los grupos	2,700	18	0,150		
<b>Total</b>	<b>3,350</b>	<b>19</b>			

## 16. ANOVA del recuento diferencial de basófilos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de basófilos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 2,187$  menor a su valor crítico de 4,41; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 16: ANOVA del recuento de basófilos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,006	1	0,006	2,187	4,41
Dentro de los grupos	0,045	18	0,003		
<b>Total</b>	<b>0,051</b>	<b>19</b>			

## 17. ANOVA del recuento diferencial de linfocitos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de linfocitos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 185,866$  mayor a su valor crítico de 4,41; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 17: ANOVA del recuento de linfocitos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	11,120	1	11,120	185,866	4,41
Dentro de los grupos	1,077	18	0,060		
<b>Total</b>	<b>12,197</b>	<b>19</b>			

## 18. ANOVA del recuento diferencial de monocitos en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de monocitos en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 9,211$  mayor a su valor crítico de 4,41; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo testigo.

**Cuadro 18: ANOVA del recuento de monocitos en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,593	1	0,592	9,211	4,41
Dentro de los grupos	1,159	18	0,064		
<b>Total</b>	<b>1,752</b>	<b>19</b>			

## 19. ANOVA del recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 41,709$  mayor a su valor crítico de 4,41; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 19: ANOVA del recuento de inmunoglobulina G en caninos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	21,712	1	21,712	41,709	4,41
Dentro de los grupos	9,370	18	0,521		
<b>Total</b>	<b>31,082</b>	<b>19</b>			

## 20. ANOVA del recuento diferencial de leucocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de leucocitos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 0,441$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 20: ANOVA del recuento de leucocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,162	1	0,162	0,441	5,32
Dentro de los grupos	2,940	8	0,368		
<b>Total</b>	<b>3,102</b>	<b>9</b>			

## 21. ANOVA del recuento diferencial de neutrófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de neutrófilos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 1,976$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 21: ANOVA del recuento de neutrófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1,280	1	1,280	1,976	5,32
Dentro de los grupos	5,182	8	0,648		
<b>Total</b>	<b>6,462</b>	<b>9</b>			

## 22. ANOVA del recuento diferencial de eosinófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de eosinófilos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 3,041$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 22: ANOVA del recuento de eosinófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,538	1	0,538	3,041	5,32
Dentro de los grupos	1,415	8	0,177		
<b>Total</b>	<b>1,953</b>	<b>9</b>			

### 23. ANOVA del recuento diferencial de basófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de basófilos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 0,00$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 23: ANOVA del recuento de basófilos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,00	1	0,00	0,00	5,32
Dentro de los grupos	0,00	8	0,00		
<b>Total</b>	<b>0,00</b>	<b>9</b>			

## 24. ANOVA del recuento diferencial de linfocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de linfocitos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 77,414$  mayor a su valor crítico de 5,32; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 24: ANOVA del recuento de linfocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5,030	1	5,030	77,414	5,32
Dentro de los grupos	0,520	8	0,065		
<b>Total</b>	<b>5,550</b>	<b>9</b>			

## 25. ANOVA del recuento diferencial de monocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de monocitos en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 1,545$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 25: ANOVA del recuento de monocitos en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,099	1	0,099	1,545	5,32
Dentro de los grupos	0,515	8	0,064		
<b>Total</b>	<b>0,614</b>	<b>9</b>			

## 26. ANOVA del recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos machos de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos machos de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 23,715$  mayor a su valor crítico de 5,32; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 26: ANOVA del recuento de inmunoglobulina G en caninos machos de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	10,996	1	10,996	23,715	5,32
Dentro de los grupos	3,710	8	0,464		
<b>Total</b>	<b>14,706</b>	<b>9</b>			

## 27. ANOVA del recuento diferencial de leucocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de leucocitos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 1,262$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 27: ANOVA del recuento de leucocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,545	1	0,545	1,262	5,32
Dentro de los grupos	3,453	8	0,432		
<b>Total</b>	<b>3,998</b>	<b>9</b>			

## 28. ANOVA del recuento diferencial de neutrófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de neutrófilos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 0,036$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 28: ANOVA del recuento de neutrófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,015	1	0,015	0,036	5,32
Dentro de los grupos	3,278	8	0,410		
<b>Total</b>	<b>3,293</b>	<b>9</b>			

## 29. ANOVA del recuento diferencial de eosinófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de eosinófilos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 4,750$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 29: ANOVA del recuento de eosinófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,641	1	0,641	4,750	5,32
Dentro de los grupos	1,079	8	0,135		
<b>Total</b>	<b>1,720</b>	<b>9</b>			

### 30. ANOVA del recuento diferencial de basófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de basófilos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 0,966$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

**Cuadro 30: ANOVA del recuento de basófilos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,003	1	0,003	0,966	5,32
Dentro de los grupos	0,024	8	0,003		
<b>Total</b>	<b>0,027</b>	<b>9</b>			

### 31. ANOVA del recuento diferencial de linfocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de linfocitos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 92,382$  mayor a su valor crítico de 5,32; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 31: ANOVA del recuento de linfocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	6,116	1	6,116	92,382	5,32
Dentro de los grupos	0,530	8	0,066		
<b>Total</b>	<b>6,646</b>	<b>9</b>			

### 32. ANOVA del recuento diferencial de monocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de monocitos en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 9,604$  menor a su valor crítico de 5,32; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo testigo.

**Cuadro 32: ANOVA del recuento de monocitos en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,599	1	0,599	9,604	5,32
Dentro de los grupos	0,499	8	0,062		
<b>Total</b>	<b>1,098</b>	<b>9</b>			

### 33. ANOVA del recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos hembras de la ciudad y región Lima

Los resultados del análisis de varianza para el recuento diferencial de inmunoglobulina G en caninos hembras de los grupos experimental y testigo, nos indican una  $F = 15,214$  mayor a su valor crítico de 5,32; por lo cual existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos a favor de los valores obtenidos por el grupo experimental.

**Cuadro 33: ANOVA del recuento de inmunoglobulina G en caninos hembras de la ciudad y región Lima, año 2 015.**

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	10,716	1	10,716	15,214	5,32
Dentro de los grupos	5,635	8	0,704		
<b>Total</b>	<b>16,351</b>	<b>9</b>			

## V DISCUSION

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto del metisoprinol como estimulante de anticuerpos en caninos de la ciudad y región Lima, 2015.

Los resultados del cuadro 1 muestra que los grupos establecidos previamente, es decir tanto el grupo experimental así como el grupo testigo son grupos homogéneos ya que los valores promedio del recuento total de Leucocitos así como los valores de la cuenta en cada uno de los tipos de leucocitos en la toma de muestra previo a la aplicación de la droga, no muestran diferencias marcadas; lo cual nos asegura que ambos grupos de animales empezaron la prueba en igualdad de condiciones tanto clínicas así como de características inmunológicas, evitándose de esta manera un efecto de sesgo por desigualdad pre-tratamiento.

Luego, los resultados post-tratamiento del cuadro 2 del grupo experimental (incluyen machos y hembras) muestran que hay un incremento en el número total de leucocitos (11,19 uL) el número de linfocitos (2,87 uL) comparados con su valor pre-tratamiento (10,66 uL) y (1,99 uL) respectivamente (cuadro 1), así como, también se comprueba comparando en estos mismos cuadros que hay una disminución en el número absoluto de monocitos y de los granulocitos neutrófilos y eosinófilos (la cuenta basófilos se mantuvo en cero), lo cual nos estaría demostrando que la aplicación del metisoprinol estaría produciendo un incremento en el número total de leucocitos a consecuencia de un incremento del número linfocitos, que es similar a lo que se comprobó en humanos, referido a su intervención tanto en el componente celular y el componente humoral de la respuesta inmune linfocítica.

Este mismo efecto se puede comprobar al comparar estos valores (cuadro 2) del número total de leucocitos (11,19 uL) el número de linfocitos (2,87 uL) del Grupo experimental, con los valores obtenidos en el Grupo Testigo (10,95 uL) y (1,68 uL) respectivamente. Aunque en la prueba de ANOVA hecho con los diferenciales entre ambos grupos en prueba (cuadro 13) se verifica que estas diferencias de leucocitos no son estadísticamente significativas.

Igualmente, al verificar los diferenciales calculados con los valores absolutos leucocitarios (cuadro 3) hallados en el grupo experimental de 20 animales se comprueba que hay estimulación en el linaje linfoide (linfocitos); mas no del linaje mieloide (neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos) ya que el linaje linfoide son los responsables de la respuesta inmune específica.

Adicionalmente, las pruebas de ANOVA realizadas con los diferenciales entre ambos grupos en prueba (grupos. experimental y testigo) para los neutrófilos, eosinofilos y basófilos (cuadros 14, 15 y 16) confirman que no hay diferencias significativas estadísticamente. Mientras que, para el caso de los linfocitos (cuadro 17) se confirma que las diferencias entre los dos grupos en pruebas si son significativas estadísticamente a favor del grupo experimental; caso contrario se encuentra en los monocitos (cuadro 18) que se confirma que las diferencias entre los dos grupos en pruebas si son significativas estadísticamente a favor del grupo testigo ya que como se sabe cuándo el sistema inmunológico actúa frente a algo en este caso estimulando linaje linfoide por naturaleza deja en menor proporción el linaje mieloide ya explicado anteriormente.

En la prueba de valoración de la Inmunoglobulina G nefelometricamente, al comparar los valores obtenidos en el grupo experimental antes de la aplicación versus post-aplicación del metisoprinol, se comprueba que el tiempo se produce un marcado incremento de los niveles de esta globulina (cuadro 4) así como también se produce

este mismo efecto al comparar estos valores con los obtenidos en el grupo testigo. Estas diferencias que se observan si son estadísticamente significativas conforme se comprueba con la prueba de ANOVA (cuadro 19) hecho con los diferenciales obtenidos entre grupos.

Este incremento IgG, que produce la aplicación del metisoprinol en los caninos comprobaría que realmente hay incremento en la población de linfocitos B, que son los productores de esta inmunoglobulina y que consecuentemente nos asegurarían una mayor secreción de anticuerpos y a su vez son estimuladores para la proliferación de más linfocitos al unirse a su superficie. Estos son hallazgos similares a los encontrados en humanos descritos en la literatura científica y que hoy podemos demostrar en el presente trabajo.

En el análisis de los datos obtenidos al estratificar por sexo los individuos de los grupos Experimental y Testigo se observa que las varianzas de los diferenciales de los caninos machos, para el caso del número total de leucocitos (cuadro 20) no muestran diferencias estadísticamente significativas. Lo mismo sucede para el caso de los valores diferenciales de los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos (cuadros 21, 22, 23 y 25); razón por lo cual podemos inferir que el metisoprinol no tiene influencia sobre el número total de leucocitos ni sobre el número del linaje mielóide, cuando se trata de caninos machos.

Todo lo contrario sucede, con los linfocitos de los caninos machos (cuadro 24) que al analizar las varianzas de ambos grupos experimentales si se comprueban valores con diferencias estadísticamente significativas de recuento diferenciales y por lo mismo podemos inferir que si habría algún efecto estimulante del metisoprinol sobre este tipo de leucocitos en caninos de sexo macho.

En el caso de los caninos hembras, los valores de los diferenciales obtenidos para los grupos experimental y testigo se observa que los análisis de varianzas (ANOVA) para el caso del Número total de leucocitos (cuadro 27) y para el caso de los valores diferenciales de los neutrófilos, eosinófilos y basófilos (cuadros 28, 29 y 30) no muestran diferencias estadísticamente significativas, razón por lo cual podemos inferir que el metisoprinol no tiene influencia sobre el Número total de leucocitos ni sobre el número de cada uno de estos tres tipos de granulocitos, cuando se aplica a caninos hembras .

Al igual que en el caso de los caninos machos, los linfocitos de los caninos hembras (cuadro 31) el análisis de las varianzas de ambos grupos experimentales, también muestran que los valores encontrados tienen diferencias estadísticamente significativas y por lo mismo podemos inferir que si habría algún efecto estimulante del metisoprinol sobre este tipo de leucocitos en caninos de sexo hembra. Mientras que, para el caso de los monocitos (cuadro 32) se confirma que las diferencias entre los dos grupos en pruebas si son significativas estadísticamente a favor del grupo testigo.

Todo lo descrito, que se observa en los valores encontradas por sexo, para cada una de las cuentas leucocitarias ya sea en su número total y por cada tipo de célula, no haría más que reforzar lo señalado al inicio de la discusión en párrafos anteriores; que la aplicación del metisoprinol produce en los caninos sin distinción de sexo un incremento en el número total de leucocitos ( aunque esto no muestran diferencias estadísticamente significativas) y un incremento en el número absoluto de linfocitos con valores estadísticamente significativos; así como también se comprobaría que hay una disminución en el número del linaje mielóide: neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos.

Los resultados de la cuantificación de inmunoglobulina G obtenidos en el grupo experimental post-aplicación del metisoprinol, tanto en caninos machos (cuadro 8)

como en caninos hembras (cuadro 12) muestran un marcado incremento de los niveles de esta globulina. Estas diferencias que se observan son estadísticamente significativas conforme se comprueba con la prueba de ANOVA hecho con los diferenciales obtenidos entre grupos en prueba (cuadro 26 y 33 respectivamente). Estos resultados nos permiten comprobar también que el metisoprinol produciría una estimulación en la producción de inmunoglobulina G, sin distinción de sexo; lo cual confirma lo que se describió inicialmente de esta misma tendencia estimulativa para todo el grupo experimental cuando se comparó con todo el grupo testigo (cuadro 4).

Al realizar la comparación de los resultados obtenidos mediante este trabajo de investigación se puede apreciar que los valores en los linajes mieloide no son estimulados caso contrario pasa con el linaje linfocitario que si se estimulan y esto se puede comparar con la investigación en caninos Evaluación Clínica del Metisoprinol en la Enfermedad de Moquillo Canino de José Muñoz (1978). La cual demuestra que el número total de cachorros tratados y curados, obteniéndose un índice de efectividad del 73,33% en esta prueba, desarrollándose al mismo tiempo en estos un nivel inmunológico bastante alto, y superior al adquirido por cachorros normales, después de inmunizados que es de 23,40% en inmunoglobulinas beta y gama siendo estos niveles superados por todos los cachorros inmunizados en esta prueba, que como media tiene un nivel de 37,20%. y considerando solo las gamaglobulinas siendo el normal de 2,80%, alcanzan estos una media de 10,60% por esto esta droga se caracterizó antiviral que actuó principalmente en los periodos de la fase catarral o aguda.

## VI. CONCLUSIONES

Se concluye que el metisoprinol estimula los linfocitos de la formula diferencial de leucocitos, a su vez se encuentra estimulación de anticuerpos en este caso de la inmunoglobulina G; obteniendo una diferencia estadística significativa a favor del grupo experimental con respecto al del grupo control, además sin presentar manifestación significativa en cuanto a la variable sexo.

Con los resultados obtenidos, se comprobó que el fármaco metisoprinol es eficaz como estimulante de anticuerpos en caninos de la ciudad y región Lima, 2 015 especialmente produciendo un incremento en el número total de los leucocitos sanguíneos y un incremento muy marcado en los valores absolutos de los linfocitos con probada significancia estadística; en pocas palabras se estimula el linaje linfoide mas no el linaje mieloide. Además, en el aspecto de producción de inmunoglobulinas G el estímulo productivo fue muy grande que se confirmó con una diferencia estadística significativa.

Estos resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis son los primeros que se registran para la especie canina y que necesitaran de más estudios quizá con un mayor número de animales, con otros tipos de ensayos que involucren técnicas más modernas y específicas y que nos ayudaran a demostrar otras virtudes que se reportan ya en humanos de este fármaco en su capacidad inmunoestimulante.

## VII RECOMENDACIONES

Probar el fármacos cuyo principio activo es el metisoprinol en animales *in vivo* que presenten signos de inmunodepresión o inmunosupresión fisiológicas causadas por factores de manejo, ambientales o patológicos.

Probar el efecto de esta droga en pacientes caninos y otros, con enfermedades virales ya que esta investigación concluye que se estimula anticuerpos en canes y serviría como alternativa para el tratamiento de enfermedades virales.

Se recomienda continuar realizando trabajos de investigación con esta droga que involucren un mayor número de individuos de la especie canina y a otras especies animales ya que esto permitiría obtener datos que en un futuro nos ayuden a mejorar los protocolos de tratamientos que se usan actualmente.

## VIII BIBLIOGRAFÍAS

1. Cobbold, S., Holmes, M., Willett, B. "The immunology of companion animals: reagents and therapeutic strategies with potential veterinary and human clinical applications". Immunology Today. 1994.
2. Pastoret, P.P., Griebel, P., Bazinand, H., Goraents, A. Hand book of Vertebrate Immunology. Academic Press. 1998.
3. Blanco Gutierrez M, Domenech Gomez Ana, Dominguez Bernal Gustavo, et al. Manual grafico inmunología y enfermedades infecciosas del perro y el gato. SERVET.2013
4. Tizard, I.R. "Inmunología Veterinaria". 5º edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana.1996.
5. Abbas A, Lichtman, S Pillai. Inmunología celular y molecular. 6a ed. Elsevier, Barcelona, España.2008.
6. Reynolds, H.Y. & Johnson, J.S. "Quantitation of canine immunoglobulins. IV. Copro-Immunoglobulins". Journal of Immunology. 1970.
7. Halliwell, R.E.W., Gorman, N.T. Inmunología Clínica Veterinaria. Cap.2 y 3. Ed. Acribia.1989.
8. Regueiro, J. R. y López Larrea, C. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Panamericana. 2003

9. Felsburg, P.J. "Overview of the immune system and immunodeficiency diseases". Veterinary Clinics of North America. 1994.
10. German A.J., Hall, E.J., Day, M.J. "Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile". Veterinary Immunology and Immunopathology. 1998.
11. Rojas W. Inmunología. 13ª ed. Medellín, Colombia.2004.
12. Roitt, I.M. "Inmunología Esencial". 6ª edición. Editorial JIMS S.A.1980.
13. Peña, J. Inmunología. Bases moleculares y celulares. Cap. 4 y 5. Ed. Ciencia y Técnica. 1994
14. Goldsby R, T Kindt, B Osborne, J Kuby. Inmunología. 5ª ed. McGraw-Hill Book Company, Iztapalapa, DF, México.2004.
15. Thomson. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Ed. PLM, México 2011.
16. Gonzales N, Saltigeral P, Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomodulares. Ed trillas, México, 7ª edición, 2006
17. Ministerio de Salud. Guía Técnico-Methodológica de Laboratorios Clínicos. Volumen I. Manejo de Recursos de Laboratorio Clínico. Santiago de Chile.1998
18. González de Buitrago, J. M. Tecnología y Métodos del Laboratorio Clínico. Salvat Editores. 1990
19. Boletín veterinario. Técnicas de Laboratorio en Inmunología Clínica. Lomonte, B. Universidad de Costa Rica 2009. Hallado en: <http://www.icp.ucr.ac.cr/~blomonte/>. Accesado 22 de noviembre de 2014.

20. Evaluación Clínica del Metisoprinol en la Enfermedad de Moquillo Canino. Tesis profesional para optar el título de médico veterinario zootecnista presenta José Asunción Muñoz Gonzales Guadalajara, Jalisco, 1978.

## **ANEXOS**

## ANEXO N° 01

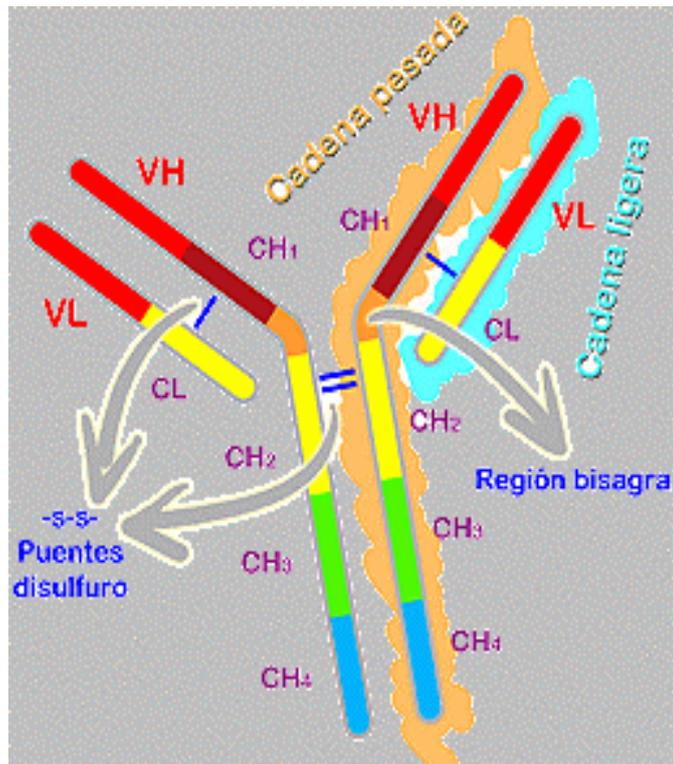
### Mapa de la ciudad y región Lima



Fuente: Ministerio de Comercio Exterior y Turismo

## ANEXO N °02

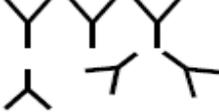
### Esquema general de inmunoglobulina G



Fuente: Halliwell, R.E.W., Gorman, N.T. 1989.

## ANEXO N° 03

### Propiedades generales de las inmunoglobulinas

Características	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Cadena pesada	$\gamma$	$\mu$	$\alpha$	$\epsilon$	$\delta$
Cadena ligera	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$
Coefficiente de sedimentación	7S	19S	7S, 9S, 11S <sup>a</sup>	8S	7S
Peso molecular	180.000	900.000	360.000	200.000	180.000
Fórmula molecular	$\gamma_2\kappa_2$ o $\gamma_2\lambda_2$	$(\mu_2\kappa_2)_5$ o $(\mu_2\lambda_2)_5$	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ <sup>b</sup> o $(\alpha_2\lambda_2)_n$	$\epsilon_2\kappa_2$ o $\epsilon_2\lambda_2$	$\delta_2\kappa_2$ o $\delta_2\lambda_2$
Estructura Y					
Valencia <sup>c</sup>	2	10	2, 4, o 6	2	2
Concentración en suero	8-16 mg/ml	0,5-2 mg/ml	1-4 mg/ml	10-400 ng/ml	0-0,4 mg/ml
% Igs totales	80	6	13	0,002	0-1
% contenido carbohidratos	3	12	8	12	13

<sup>a</sup> El dímero en las secreciones externas acarrea componente secretor S

<sup>b</sup> n= 1, 2, o 3

<sup>c</sup> Sitios de unión al antígeno

Fuente: Tizard, 1987; Harlow & Lane, 1988; Roitt, 1998

## ANEXO N° 04

### Clases y subclases de las inmunoglobulinas en humano y animales domésticos

Especie	Subclases de IgG	Subclases de IgA	IgM	IgE	Otras
Hombre	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>3</sub> , IgG <sub>4</sub>	IgA <sub>1</sub> , IgA <sub>2</sub>	IgM	IgE	
Perro	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> <sup>*</sup> , IgG <sub>3</sub> <sup>*</sup> , IgG <sub>4</sub> <sup>*</sup>	IgA	IgM	IgE	ζIgD
Gato	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub>	IgA	IgM	ζIgE	
Caballo	IgG <sub>a</sub> , IgG <sub>b</sub> , IgG <sub>c</sub> , IgG(B)	IgA	IgM	IgE	A1
Vaca	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub>	IgA	IgM	IgE	
Oveja	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub>	IgA <sub>1</sub> , IgA <sub>2</sub>	IgM	ζIgE	
Cerdo	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub>	IgA <sub>1</sub> , IgA <sub>2</sub>	IgM	ζIgE	ζ5S IgG
Pollo	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>3</sub>	IgA	IgM		

\* Anteriormente denominadas IgG<sub>2a</sub>, IgG<sub>2b</sub> e IgG<sub>2c</sub>

Fuente: Halliwell, 1989; Roitt, 1998

## ANEXO N° 05

### Propiedades de las inmunoglobulinas caninas

Propiedad	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Tamaño (kDa)	180.000	900.000	360.000	200.000	180.000
Concentración (mg/ml)					
Suero	7-20 IgG <sub>1</sub> : 3-14 IgG <sub>2</sub> : 3-14 IgG <sub>3</sub> : < 0,01-2 IgG <sub>4</sub> : < 0,04-2	0,7-2,7	0,2-1,5	0,007-0,72	?
Saliva	0,005-0,05	0,005-0,07	17-125		
Calostro	5-22	0,7-3,7	1,5-3,4		
Leche	0,1-0,3	0,1-0,54	1,1-6,2		
Extracto Fecal	0,9-10,7	0,5-1,6	0,8-5,4		
Transferencia placentaria	Si	No	No	No	No
Fijación del complemento	Si	Si	No	?	?
Opsonización	Si	Si	No	?	?
Neutralización	Si	Si	Si	?	?
Aglutinación	Si	Si	Si	?	?
Actividad reagénica	No	No	No	Si	No

Fuente: Pastoret et al, 1998

## ANEXO N° 06

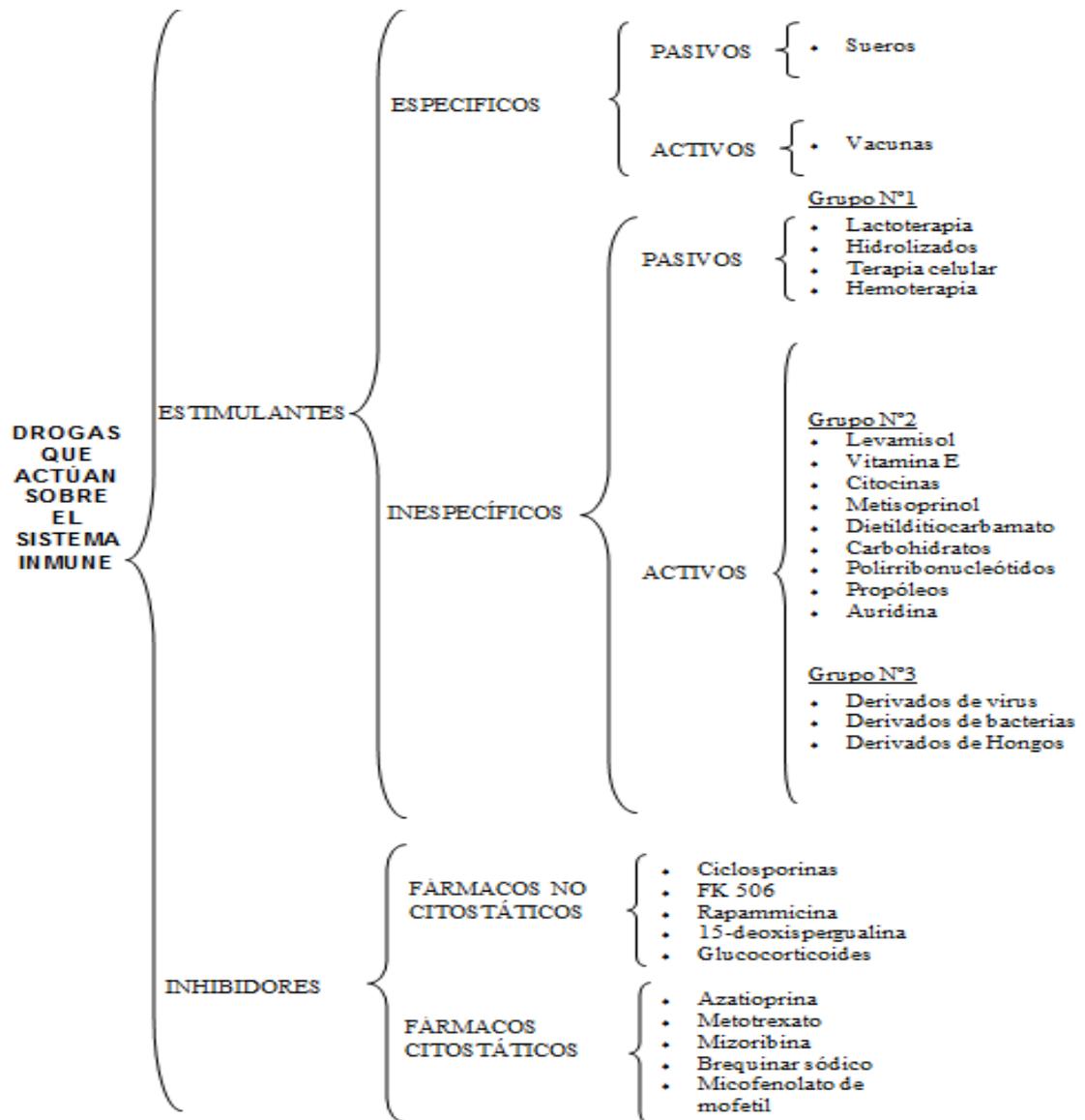
### Niveles séricos (mg/ml) de subclases de IgG en perro con distintos estados inmunológicos

	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgG total
Sano	8,17	8,15	0,36	0,95	17,63
Anemia hemolítica autoinmune	4,20	14,70	1,70	1,40	22,00
Forunculosis anal	2,80	16,90	0,36	3,80	23,86
Hipotiroidismo	2,30	16,70	2,90	2,30	24,20
Otitis externa	2,40	16,60	1,50	2,30	22,80

Fuente: Mazza et al, 1994

## ANEXO N° 07

### Drogas que actúan sobre el Sistema inmune.



Fuente: Cabrera, C. Vera, E. Lavaroni, O.

## ANEXO N° 08

### Ficha técnica del metisoprinol

Inmunostimulante, Antiviral

COMPOSICIÓN: Cada TABLET A contiene: Metisoprinol 500 mg; excipientes c.s.p.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA  
METISOPRINOL® posee doble mecanismo de acción que permite una pronta y vigorosa respuesta del sistema de inmunidad, al tiempo que impide la replicación viral, produciéndose rápidamente la desaparición de los síntomas clínicos.

Acción inmunológica: El incremento en la respuesta de la tercera barrera natural del organismo (sistema inmune) contra los antígenos virales infectantes se produce por: estimulación a la producción de células T, también llamadas linfocitos T. Aumento de la función de linfocitos T asesinos. Apoyo a la función de células asesinas naturales. Incremento de la actividad de las células B, también llamadas linfocitos B y con ello la producción de inmunoglobulinas. Intensificación de la actividad fagocitaria, produciéndose de

hecho un fortalecimiento de la respuesta inmune a nivel celular y humoral.

Acción antiviral: Diversos estudios farmacológicos han demostrado que METISOPRINOL® produce marcada elevación de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos de las células. Preserva la estructura y función de los polirribosomas celulares. Refuerza los puentes de hidrógeno en los polirribosomas de la célula huésped. Estos elementos constituyen una real y eficaz defensa contra el ADN y ARN viral impidiéndose así la replicación viral respecto de la integridad histológica y funcional de la célula humana. La doble actividad de ISOPRINOSINE® se traduce clínicamente por la desaparición de la sintomatología, normalización de las pruebas de laboratorio, ostensible reducción de la tasa de recidivas y el pronto reintegro del paciente a sus actividades habituales. En muchos estudios se ha demostrado la excelente tolerancia de los pacientes al

tratamiento con METISOPRINOL®. En diversas enfermedades virales como la varicela, herpes labial y genital, sarampión, etc. que suelen evolucionar en períodos largos y con frecuentes complicaciones, con la administración de ISOPRINOSINE® disminuye la intensidad y el tiempo de evolución de la enfermedad.

INDICACIONES  
METISOPRINOL® está indicado en el tratamiento de infecciones virales en pacientes inmunodeprimidos por condición diferente a infección por virus HIV. En la prevención y tratamiento de herpes labial, herpes genital, condilomatosis y enfermedades eruptivas de la infancia; panencefalitis esclerosante subaguda.

POSOLOGÍA  
Adultos: Primera toma del día 2 tabletas y continuar con 1 tableta cada 4 horas.  
Dosis ponderal:  
• De ataque: 100 mg/kg/día (en el período agudo) dividido en dosis iguales cada 4 horas. En el adulto hasta un máximo de 6 g (12

tabletas/día), dividido en dosis iguales cada 4 horas.

- De mantenimiento: 50 mg/kg/día, dividido en dosis iguales cada 4 horas.

Es recomendable administrar METISOPRINOL®, al menos por 48 horas después de la desaparición de los síntomas.

#### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

#### REACCIONES ADVERSAS

Ninguna conocida.

#### PRECAUCIONES

Debido al rápido metabolismo del componente inosina, del metisoprinol a ácido úrico, se puede presentar elevación del ácido úrico sérico y

urinario. Por lo tanto, METISOPRINOL® se debe administrar bajo vigilancia médica a pacientes con historia de hiperuricemia, gota, urolitiasis, nefrolitiasis o alteraciones renales.

**INCOMPATIBILIDADES:** Ninguna conocida.

#### INTERACCIONES

En casos de complicaciones bacterianas, en pacientes inmunodeprimidos no existe ninguna contraindicación para asociar METISOPRINOL® con antibióticos o sulfamidas, de acuerdo con el criterio del médico.

**TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS:** Como la dosis terapéutica se encuentra

muy lejos de la dosis tóxica (1 a 100), puede usarse METISOPRINOL® sin riesgo de toxicidad ni de acumulación, ya que se elimina (sus metabolitos) rápidamente por la orina.

**CONSERVACIÓN:** Almacénese entre 15 y 30 °C.

**PRESENTACIÓN:** Caja x 24 tabletas.

Importado por:  
LUKOLL S.A.C.  
Av. Gral. Juan A. Pezet 1970,  
Lima 17 – Perú  
Teléfono: 264-3322  
Bajo licencia de:  
NEWPORT  
PHARMACEUTICALS



Fuente: LUKOLL S.A.C.

## ANEXO N° 09

### Hemograma canino

FECHA: 15/01/2015  
 HC:  
 PACIENTE: ARUSHA  
 ESPECIE: CANINO  
 EDAD: 3 AÑOS  
 SEXO: HEMBRA  
 PROPIETARIO:  
 VETERINARIO:



### HEMOGRAMA

Hematología	Unidades	Valores Referenciales	
		Canino	Felino
Eritrocitos	6.5 x10 <sup>6</sup> /µl	5 - 8 x10 <sup>6</sup> /µl	5 - 10 x10 <sup>6</sup> /µl
Hemoglobina	13.2 g/dl	12 - 18 g/dl	8 - 15 g/dl
Hematocrito	41.0 %	37 - 55 %	25 - 45 %
Leucocitos	7.9 x10 <sup>3</sup> /µl	5 - 15 x10 <sup>3</sup> /µl	5 - 14 x10 <sup>3</sup> /µl
Plaquetas	2.7 x10 <sup>5</sup> /µl	1.5 - 5.0 x10 <sup>5</sup> /µl	3 - 8 x10 <sup>5</sup> /µl
VGM:	63.1 fl	60 - 77 fl	39 - 55 fl
CHGM:	32.2 g/dl	29 - 36 g/dl	30 - 36 g/dl

Formula Diferencial Leucocitaria	Valor Absoluto	Valores Referenciales	
		Canino	Felino
Abastionados	2 %	0 - 3%	0 - 3 %
Segmentados	72 %	60 - 77%	35 - 75%
Linfocitos	19 %	12 - 30%	20 - 55%
Monocitos	3 %	3 - 10%	1 - 4%
Eosinófilos	4 %	2 - 10%	2 - 12%
Basófilos	0 %	0 - 1%	0 - 1%

100 % Total

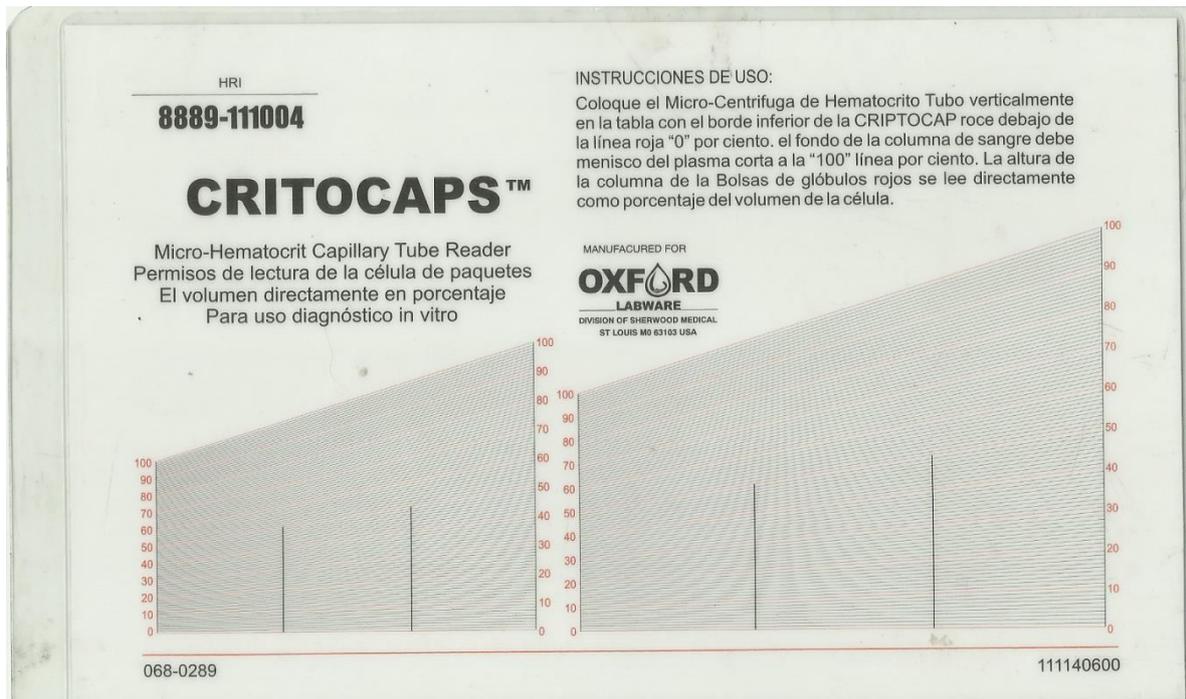
#### Observaciones

M.V. Karinna Casaux

Tec. Lab. Genny Manrique

## ANEXO N° 10

### Tabla de hematocrito



Fuente: Escala estandarizada que expenden en el comercio

## ANEXO N° 11

### Instalaciones del albergue



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°12

### Pesaje de los animales



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°13

### Registro con cinta



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°14

### Extracción de muestra sanguínea



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°15

### Medicación vía oral del metisoprinol



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°16

### Extracción de muestra sanguínea post-tratamiento



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°17

### Cooler utilizado para conservación de muestras



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°18

### Muestras llevadas al laboratorio



Fuente: Elaboración propia

## ANEXO N°19

### Hoja de resultados de IgG grupo experimental post-tratamiento



GRUPO EXPERIMENTAL

FECHA:

12/08/2015

Análisis despues de la aplicación del producto Valores Referenciales  
Identificación Ig G 9 - 15 mg/ml

Turron	12.08 mg/ml
Bona	15.49 mg/ml
Baby	13.63 mg/ml
Brandon	12.9 mg/ml
Cristobal	12.84 mg/ml
Laucy	13.96 mg/ml
Luciano	14.51 mg/ml
Boby	10.82 mg/ml
Perla	11.86 mg/ml
Princesa	11.16 mg/ml
Toky	13.35 mg/ml
Tyson	12.43 mg/ml
Niky	14.88 mg/ml
Mota	11.31 mg/ml
Sassy	11.38 mg/ml
Samy	15.05 mg/ml
Bethoven	12.71 mg/ml
Blanca	14.01 mg/ml
Mochito	12.22 mg/ml
Misha	10.65 mg/ml

Observaciones

M.V. Karinna Casaux

Tec. Lab. Genny Manrique

Fuente: Elaboración propia