



# UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI

## DIRECCIÓN DE POSGRADO

### MAESTRÍA EN CIENCIAS VETERINARIAS

### MODALIDAD: PROYECTO DE DESARROLLO

**Título:**

---

“Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino”.

---

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de magister en Ciencias Veterinarias

**Autor:**

Molina Molina Elsa Janeth

**Tutor:**

Lascano Armas Paola Jael Mvz. Mg.

**LATACUNGA – ECUADOR**

**2022**

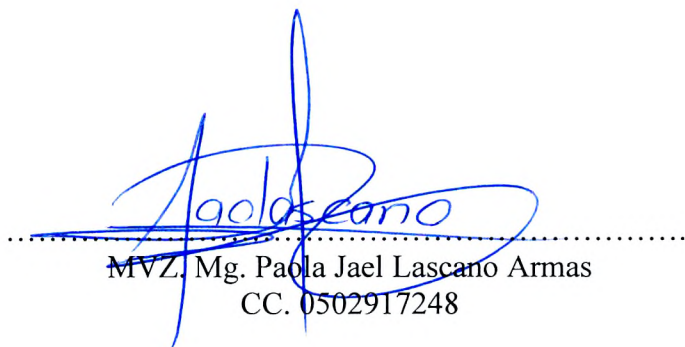
## APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Titulación “Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino”, presentado por Elsa Janeth Molina Molina, para optar por el título magíster en Ciencias Veterinarias.

## CERTIFICO

Que dicho trabajo de investigación ha sido revisado en todas sus partes y se considera que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación para la valoración por parte del Tribunal de Lectores que se designe y su exposición y defensa pública.

Latacunga, 26 de septiembre de 2022



MVZ. Mg. Paola Jael Lascano Armas  
CC. 0502917248

## APROBACIÓN TRIBUNAL

El trabajo de Titulación: “Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino”, ha sido revisado, aprobado y autorizada su impresión y empastado, previo a la obtención del título de Magíster en Ciencias Veterinarias; el presente trabajo reúne los requisitos de fondo y forma para que el estudiante pueda presentarse a la exposición y defensa.

Latacunga, noviembre, 15, 2022

.....  
Dr. Mg. Jorge Washington Armas Cajas  
CC. 0501556450  
Presidente del tribunal

.....  
MVZ. Mg. Cristian Neptali Arcos Álvarez  
CC. 1803675634  
Lector 2

.....  
PhD. Edilberto Chacón Marcheco  
CC. 1756985691  
Lector 3

## **DEDICATORIA**

*Cuando miro atrás y veo mi vida....., veo la grandeza de tí Señor, en mi existencia, todo lo que en mi vida se ha cristalizado te dedico a ti Padre Celestial, con tu infinito amor, haz guiado y transformado mi existencia. En el camino de mi vida siento tu presencia, siempre me guías, me cuidas, estas ahí para enseñarme a ser un mejor ser humano. Una mejor persona.*

*Me has concedido la dicha de tener una familia hermosa, mi esposo Eddian, compañero de mi vida con quién hemos superado batallas y siempre estamos ahí, para apoyarnos y motivarnos para seguir adelante!!!*

*Nuestros hijos hermosos: Juan Diego, mi inspiración más grande, quien me enseñó a ser mamá, mi María Gracia....., la gracia tuya en nuestro matrimonio, en nuestras vidas....Nuestra nueva oportunidad de vivir.*

*Mis padres ejemplo más claro de cuán grande es el amor de un padre que a pesar del tiempo y la distancia su legado siempre trasciende....., mi hermana, mi familia, cúmulo de virtudes de ejemplo de amor, sacrificio y comprensión.*

Elsa Janeth

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios que ha hecho posible que todo este proceso llegue a feliz término.

A mi familia por apoyarme incondicionalmente, a mi Universidad en la que comencé siendo estudiante en sus aulas en tercer nivel y formo parte de ella.


A la MVZ Paola Lascano, por su guía en este trabajo y a todas aquellas personas que de una u otra forma han contribuido para el desarrollo de este proyecto.

Elsa Janeth

## RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA

Quien suscribe, declara que asume la autoría de los contenidos y los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación.

Latacunga, septiembre, 22, 2022



.....  
Dra. Elsa Janeth Molina Molina  
CC. 0502409634

## RENUNCIA DE DERECHOS

Quien suscribe, cede los derechos de autoría intelectual total y/o parcial del presente trabajo de titulación a la Universidad Técnica de Cotopaxi.

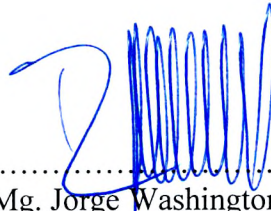
Latacunga, septiembre, 22, 2022

  
.....  
Dra. Elsa Janeth Molina Molina  
CC. 0502409634

## **AVAL DEL VEEDOR**

Quien suscribe, declara que el presente Trabajo de Titulación: “Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino”, contiene las correcciones a las observaciones realizadas por los lectores en sesión científica del tribunal.

Latacunga, noviembre, 15, 2022

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large initial 'J' followed by a series of vertical, wavy lines.

.....  
Dr. Mg. Jorge Washington Armas Cajas  
C.C. 0501556450



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI**  
**DIRECCIÓN DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**Título:** Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino.

**Autor:** Molina Molina Elsa Janeth

**Tutor:** Lascano Armas Paola Jael

**RESUMEN**

La presente investigación, efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de IgG, IgM en el tratamiento del moquillo canino, se realizó en perros de consulta de los Barrios urbanos y rurales de la ciudad de Latacunga en la Provincia de Cotopaxi, con el objetivo de evaluar el efecto inmunomodulador de la apitoxina natural, mediante picadura de abejas como coadyuvante al tratamiento de distemper canino, bajo el método experimental, con 60 perros de diferente raza, edad y sexo. Se realizó la anamnesis, exploración clínica y física de los caninos con sospecha de la enfermedad, y se aplicó el Rapid Test para distemper, utilizando secreción nasal u ocular; se tomó muestras de sangre en tubos sin aditivo para análisis de laboratorio mediante quimioluminiscencia para determinar IgG e IgM; la información de cada paciente se registró en una ficha clínica individual y el análisis de los datos se realizó utilizando la estadística inferencial con bloques completamente al azar, basada en la prueba Anova con P valor, error experimental con una probabilidad de 5% de significancia y un nivel de confianza del 95 %. Donde la probabilidad de significancia en el grupo testigo, experimental 1 cada 24 y experimental 2 cada 48 horas en el día 1 para IgG registraron el P valor de  $(0,86) > \text{al } 0,05$ ; pero al día 21 en el grupo experimental 2 para IgG cada 48 horas, se determinó un incremento en su promedio  $(9,3^b \pm)$  con P valor de  $(0,01) < \text{al } 0,05$  al día 21, reflejando diferencia significativa, lo cual confirma la hipótesis alternativa (H1) sobre el efecto inmunomodulador de IgG con el uso de la apitoxina como tratamiento adyuvante en el moquillo canino. La IgM en los días 1 y 21 entre los tratamientos presentaron un P valor de  $(0,77)$  y  $(0,29) > \text{al } 0,05$  respectivamente.

**PALABRAS CLAVE:** apitoxina, canino, inmunoglobulinas, distemper.

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI  
DIRECCIÓN DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**Theme:** Coadjuvant effect of natural apitoxin in the levels of Ig G, Ig M in the treatment of canine distemper.

**Author:** Elsa Janeth Molina Molina

**Tutor:** Paola Jael Lascano Armas

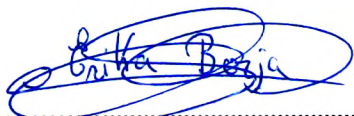
**ABSTRACT**

This research project, the coadjuvant effect of the natural apitoxin in the levels of IgG, IgM in the treatment of canine distemper, was carried out in dogs through medical appointments in urban and rural neighborhoods of Latacunga city in Cotopaxi Province, with the objective to evaluate the immunomodulatory effect of natural apitoxin, through bee stings as an adjuvant to the treatment of canine distemper, under the experimental method, with 60 dogs of a different breed, age, and gender. The anamnesis, clinical and physical examination of the canines with the suspected disease were performed, and the Rapid Test for distemper was applied, using nasal or ocular secretions; blood samples were taken in tubes without additive for laboratory analysis by chemiluminescence to determine IgG and IgM; The information of each patient was recorded in an individual clinical record and the data analysis was performed using inferential statistics with completely randomized blocks, based on the Anova test with P value, experimental error with a probability of 5% significance and a confidence level of 95%. Where the probability of significance in the control group, experimental 1 every 24 and experimental 2 every 48 hours on day 1 for IgG recorded the P value of  $(0.86) > 0.05$ ; but on day 21 in experimental group 2 for IgG every 48 hours, an increase in its average  $(9.3b \pm)$  was determined with a P value of  $(0.01) < 0.05$  on day 21, reflecting a significant difference, which confirms the alternative hypothesis (H1) about the immunomodulatory effect of IgG with the use of apitoxin as adjuvant treatment in canine distemper. IgM on days 1 and 21, between treatments, presented a P value of  $(0.77)$  and  $(0.29) > 0.05$ , respectively.

**KEYWORDS:** apitoxin, canine, immunoglobulins, distemper.

Erika Cecilia Borja Salazar con cédula de identidad número: 0502214307 Licenciada en: Licenciada en Ciencias de la Educación especialización Inglés con número de registro de la SENESCYT: 1020-07-747814; CERTIFICO haber revisado y aprobado la traducción al idioma inglés del resumen del trabajo de investigación con el título: "Efecto coadyuvante de la apitoxina natural en los niveles de Ig G, Ig M en el tratamiento del moquillo canino", de la Dra. Molina Molina Elsa Janeth, aspirante a magister en Ciencias Veterinarias.

Latacunga, octubre, 05, 2022



Mg. Erika Cecilia Borja Salazar  
CC. 0502161094

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|   |    |
|---|----|
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....  | 1  |
| 1.1    Justificación.....   | 2  |
| 1.2    Beneficiarios del proyecto .....   | 3  |
| 1.3    Planteamiento del problema .....   | 3  |
| 1.4    Hipótesis .....  | 4  |
| 1.5    Objetivos.....   | 4  |
| 1.5.1    Objetivo general .....   | 4  |
| 1.5.2    Objetivos Específicos.....   | 5  |
| CAPÍTULO II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....   | 6  |
| 2.1    El perro doméstico.....  | 6  |
| 2.2    Clasificación taxonómica .....   | 7  |
| 2.3    Distemper canino (moquillo).....   | 7  |
| 2.4    Etiología .....  | 8  |
| 2.5    Contagio .....   | 9  |
| 2.6    Susceptibilidad e Inmunidad .....  | 9  |
| 2.7    Fisiopatología .....   | 9  |
| 2.8    Hallazgos Clínicos.....  | 10 |
| 2.9    Lesiones.....  | 11 |
| 2.10    Diagnóstico.....  | 12 |
| 2.11    Métodos diagnósticos .....  | 13 |
| 2.11.1    Test de ELISA (inmunoenzimático, específico para anticuerpos<br>caninos IgM o IgG)..... | 13 |
| 2.11.2    Inmunofluorescencia Directa .....   | 13 |
| 2.11.3    Técnicas moleculares .....  | 13 |
| 2.11.4    Citología.....  | 13 |
| 2.12    Diagnóstico diferencial.....  | 14 |
| 2.13    Tratamiento Convencional .....  | 14 |
| 2.14    Prevención .....  | 15 |
| 2.15    Sistema inmune .....  | 15 |
| 2.16    Inmunidad Humoral.....  | 16 |
| 2.17    Inmunidad humoral primaria.....   | 16 |

|  |   |    |
|--|---|----|
| 2.18                                     | Inmunidad humoral secundaria .....                  | 17 |
| 2.18.1                                   | Linfocitos T.....                                   | 17 |
| 2.18.2                                   | Linfocitos B.....                                   | 17 |
| 2.18.3                                   | Inmunoglobulina G (IgG) .....                       | 18 |
| 2.18.4                                   | Inmunoglobulina M (IgM) .....                       | 18 |
| 2.18.5                                   | Inmunoglobulina E (IgE) .....                       | 19 |
| 2.18.6                                   | Inmunoglobulina A (IgA) .....                       | 19 |
| 2.19                                     | Apitoxina .....                                     | 20 |
| 2.20                                     | Composición química.....                            | 20 |
| 2.21                                     | Péptidos .....                                      | 21 |
| 2.22                                     | Aminas.....   | 22 |
| 2.23                                     | Enzimas .....                                       | 22 |
| 2.24                                     | Propiedades farmacológicas .....                    | 22 |
| 2.25                                     | Función de la apitoxina en el organismo.....        | 24 |
| 2.26                                     | Efectos adversos del uso de apitoxina .....         | 25 |
| 2.27                                     | Toxicidad de la apitoxina en animales .....         | 25 |
| CAPITULO III. materiales y metodos ..... |   | 30 |
| 3.1                                      | Ubicación geográfica del área de investigación..... | 30 |
| 3.5                                      | Población y muestra .....                           | 32 |
| 3.6                                      | Manejo del ensayo .....                             | 32 |
| 3.7                                      | Método experimental.....                            | 33 |
| 3.8                                      | Análisis estadístico .....                          | 33 |
| 3.9                                      | Factores en estudio .....                           | 33 |
| 3.7.1                                    | Interpretación .....                                | 34 |
| 3.7.2                                    | Interpretación .....                                | 36 |
| 3.7.3                                    | Interpretación .....                                | 36 |
| 3.7.4                                    | Interpretación .....                                | 37 |
| 3.7.5                                    | Interpretación .....                                | 38 |
| 3.8                                      | Discusión .....                                     | 38 |
| 4.1                                      | Recomendaciones .....                               | 39 |

## **Índice de tablas**

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1 Clasificación taxonómica.....  | 7  |
| Tabla 2 Significación de las diferencias entre los valores de IgG e IgM..... | 34 |

## **Índice de figuras**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Estructura del virus del moquillo canino. H: Hemaglutinina; F: proteína de fusión; M: proteína de matriz; E: envoltura lipoproteica; L: proteína grande; P: proteína de polirasa; N: nucleocápside ..... | 8  |
| Figura 2: Hiperqueratosis digital (almohadillas duras).....  | 12 |
| Figura 3 Dermatitis pustular.....  | 12 |

## Índice de gráficos

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1 Fisiopatología del moquillo canino..... | 10 |
| Gráfico 2 Ig G día 1 .....                        | 35 |
| Gráfico 3 IgG día 21 .....                        | 36 |
| Gráfico 4 IgM día 1.....                          | 36 |
| Gráfico 5 IgM día 21.....                         | 37 |

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

El uso de la apiterapia se remonta al antiguo Egipto, Grecia o China, se basa en los productos de las abejas obreras como: la miel, propóleo, cera de abejas y la apitoxina; mismos que por su alto valor nutritivo y curativo consume la humanidad; utilizando también en los animales para prevenir y tratar ciertas enfermedades, buscando su bienestar (1)

La teoría de la apiterapia consiste en que la picadura de las abejas produce una reacción inflamatoria que estimula la respuesta del sistema inmunológico para proceder con la desinflamación y tratamiento de ciertos padecimientos; en China, trataban el resfriado humano con picadura de abejas mejorando rápidamente. En el transcurso del tiempo, se han llevado a cabo muchas investigaciones científicas en las que se han tomado en cuenta las propiedades físicas, químicas y terapéuticas de los derivados de la colmena. Uno de los derivados que ha tenido mucha investigación en la apiterapia, es la apitoxina, debido a sus múltiples propiedades farmacológicas (2).

En 1987 el Dr. Sergio de la torre de Argentina, estudió los mecanismos inespecíficos de reacción orgánica (MIRO) quien comenta de un perro con distemper canino en consulta, cuyo propietario era un apicultor. Mismo que accidentalmente fue atacado por las abejas y al cabo de unos días el canino regresó a control completamente sano, interpretando la presencia de una reacción tipo 1 lo cual libera histamina en subcutáneo por X tiempo, con acción viricida, sin que se produzca edema de glotis y muerte (3).

El potencial de la apitoxina en el tratamiento y control de enfermedades infecciosas puede validarse desde distintos tipos de acción; se ha reportado en la literatura el marcado efecto estimulante del sistema inmunológico, con la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B además de reducir La

proteína en el plasma sanguíneo, debido a la variación de la permeabilidad de los vasos, así como el ritmo cardíaco y la presión arterial, también posee propiedades antiarrítmicas (4).

Ahora es posible reducir el índice de mortalidad de animales afectados de distemper canino y mejorar su condición de vida, mediante esta terapia basada en la inoculación natural de apitoxina a través de la picadura controlada de abejas (5).

### **1.1 Justificación**

El moquillo o distemper canino es causado por un virus neumótrofo, que se trasmite por el aire, provocando una disminución en la resistencia del animal afectado por la invasión de agentes bacterianos secundarios; puede afectar a perros de cualquier edad cuya resistencia está disminuida por factores como parásitos internos, subalimentación, desnutrición, anemia, stres, etc. La enfermedad transcurre entre seis y ocho semanas con signos clínicos que se manifiestan de tres formas: aguda, subaguda y crónica con la consecuente invasión bacteriana por la aparición de diarreas, secreción ocular y nasal de tipo mucopurulento. Los síntomas nerviosos pueden aparecer poco tiempo después o previo a la invasión bacteriana, con convulsiones, y contracciones neuromusculares, postración y muerte (6).

Los tratamientos convencionales con fluidoterapia e inmunoestimulantes, antibiótico, vitaminas de complejo B, vitamina C, entre otros para contrarrestar las infecciones bacterianas secundarias, ha causado preocupación sobre la resistencia bacteriana y sus posibles consecuencias a corto, mediano y largo plazo. Según la OMS (organización mundial de la salud) se estima que esta incrementará en un 9,7 % en los próximos dos años, reduciendo en gran medida la eficacia del tratamiento con antibióticos (7).

Desde este contexto, es necesario reducir el uso de antibióticos, para delimitar su acción a patologías que requieran del uso de los mismos e incursionar en la búsqueda de tratamientos alternativos menos costosos que coadyuven en la recuperación del paciente, ante la presencia de enfermedades infecciosas como el distemper canino. Es por ello la búsqueda de nuevas alternativas en la medicina que ayuden al paciente a recuperar de manera más rápida su estilo de vida, y al mismo tiempo sean menos costosos para el propietario; la medicina alternativa con apitoxina por sus amplias bondades se ha constituido en una alternativa



coadyuvante en el tratamiento profiláctico y curativo de diferentes enfermedades infecciosas, procurando el bienestar animal (8).

## **1.2 Beneficiarios del proyecto**

- **Directos**

Mascotas con distemper canino y sus propietarios, que participaron en el tratamiento adyuvante con apitoxina.

- **Indirectos**

Médicos Veterinarios de pequeñas especies como medicina alternativa a los tratamientos convencionales.

## **1.3 Planteamiento del problema**

El distemper canino (VDC) se presenta como una enfermedad multisistémica que puede alcanzar el SNC, es muy difundida y de importancia mundial en la investigación de salud pública y bienestar animal; es altamente contagiosa y mortal en los caninos, cuya morbilidad varía entre 25-75% y la mortalidad entre 50-90%, en áreas urbanas, rurales y naturales, que incrementan la preocupación ecológica y epidemiológica de la salud animal y pública, debido a que los caninos deambulan libremente, constituyéndose en potenciales transmisores de la enfermedad (9).

Esta enfermedad involucra diferentes órganos o sistemas, incluyendo tracto respiratorio, piel, tracto digestivo, sistema nervioso, huesos y ojos. Investigaciones en 240 caninos domésticos asintomáticos en refugios de animales de EE.UU. destacan que el 47,7% de muestras a la prueba de PCR son positivos al menos para un patógeno de enfermedad infecciosa respiratoria canina (CIRD), entre ellas el distemper canino, con un 4 % de prevalencia (10). En Brasil, el 78% de 74 muestras fueron positivas para al menos un virus respiratorio, determinando así que el virus del distemper canino CDV representa el 4% (11).

En el contexto local, se determinó la prevalencia de moquillo canino en el cantón Guayaquil, en 48,33% con mayor índice de casos positivos en caninos machos no vacunados. En los últimos años la presencia de esta patología ha incrementado, debido a errores en los calendarios de vacunación o a la insuficiente inmunización (12).

En el distemper canino no estamos lejos de cometer errores de procedimiento, considerando que es una enfermedad viral, altamente contagiosa, y las consultas de enfermedades respiratorias, de modo particular el moquillo canino representan un alto porcentaje de visitas de primera opinión en clínica de menores; en estas infecciones los tratamientos clásicos empleados para esta enfermedad son el uso de antibióticos sistémicos. Sin embargo, la resistencia bacteriana a los antibióticos de uso común, es más frecuente (13).

Con estas consideraciones; se han desarrollado varias investigaciones que contribuyen a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con esta enfermedad; es así que, en la ciudad de Santa Fe Argentina, (1998\_2009) se utilizó los lipolisacaridos bacterianos como inmunomoduladores y la azatioprina como inmunosupresor (14). En el Perú, en la ciudad de Juliaca la Universidad del Altiplano utilizó inmunosuero y fitoterapia para determinar la efectividad del tratamiento observando los animales recuperados (15).

A pesar de la escasa información referente a la medicina alternativa, he visto la necesidad de realizar esta investigación con la apitoxina como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades respiratorias, por la actividad bacteriostática e inmunomoduladora que posee, pretendiendo reducir la dosis y frecuencia de aplicación antibiótica en los pacientes, con la consecuente variación de Ig G e Ig M para la remisión de los signos clínicos y curación del paciente con distemper canino, frente a los distintos tratamientos convencionales (16).

#### **1.4 Hipótesis**

Ho: La apitoxina natural no permitirá inmunomodular los valores de Ig G e Ig M como tratamiento adyuvante en distemper canino.

H<sub>1</sub>: La apitoxina natural permitirá inmunomodular los valores de Ig G e Ig M como tratamiento adyuvante en distemper canino.

#### **1.5 Objetivos**

##### **1.5.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto inmunomodulador de la apitoxina natural, mediante picadura de abejas como coadyuvante al tratamiento de moquillo canino.

### **1.5.2 Objetivos Específicos**

- Determinar el efecto inmunoestimulante de la apitoxina mediante la picadura de abejas cada 24 y 48 horas, en caninos diagnosticados con moquillo canino.
- Comparar los cambios inmunológicos de IgG,IgM y después del uso de la apitoxina.

## CAPÍTULO II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1 El perro doméstico

El estudio, dirigido por Krishna R. Veeramah, profesor de Ecología y Evolución en la Universidad Stony Brook, publicado en 'Nature Communications' de los fósiles de perro que se pueden distinguir claramente de los lobos son de la región en lo que ahora es Alemania desde hace 15.000 años; siendo este registro arqueológico ambiguo, ya que existen afirmaciones de antiguos huesos de perro domesticado en el extremo oriental de Siberia. Sin embargo, el análisis genético reciente de los perros modernos realizado por algunos científicos, sugieren áreas de Europa, Asia central, Asia meridional y del Oriente Medio como posibles orígenes de la domesticación del perro. Con los avances en estudios de genética molecular, existe más evidencia que los caninos domésticos (*Canis familiaris*) descienden de los lobos (*Canis lupus*) (17).

Los perros fueron el primer animal domesticado por los humanos, este proceso de domesticación tuvo su origen sobre una población de lobos grises. El perro doméstico es la especie que mejor se ha adaptado a vivir junto al hombre, prueba de ello existen poblaciones de perros distribuidas en todos los continentes, a excepción de la Antártida. A través de un largo proceso de domesticación, estos han modificado su apariencia física y su comportamiento, los cambios morfológicos son el resultado del sometimiento de los caninos domésticos a fuerzas selectivas diferentes a las que existen en las poblaciones silvestres de *Canis lupus* (16).

Los sentidos de tacto, olfato, gusto y vista en los canidos es diferente, de acuerdo a las necesidades adaptativas de la especie; El olfato y el oído son los sentidos más desarrollados, pueden detectar sonidos que son inaudibles para el ser humano, distinguen aromas en una concentración de cien millones de veces más

pequeña que las captadas por las personas. Este beneficio de muchas razas es utilizado para detectar drogas o explosivos a través de su olfato (17).

## 2.2 Clasificación taxonómica

*Tabla 1 Clasificación taxonómica*

|                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| <b>Reino</b>             | Animalia               |
| <b>Subreino</b>          | Eumetazoa              |
| <b>Rama</b>              | Bilateral              |
| <b>Tipo</b>              | Cordados               |
| <b>Subtipo</b>           | Vertebrados            |
| <b>Superclase</b>        | Gnatostomados          |
| <b>Clase</b>             | Mammalia               |
| <b>Subclase</b>          | Theria                 |
| <b>Orden</b>             | Carnívora              |
| <b>Familia</b>           | Canidae                |
| <b>Especie</b>           | Canis lupus            |
| <b>Nombre Científico</b> | Canis lupus familiaris |
| <b>Nombre común</b>      | Perro doméstico        |

*Fuente: (18)*

## 2.3 Distemper canino (moquillo)

Llamado también moquillo o enfermedad de carré fue descubierto por Henri Carré en 1905, es la enfermedad vírica más difundida en el mundo, altamente contagiosa y letal de los caninos y se transmite por aerosol; su morbilidad varía entre 25 – 75% y la mortalidad alcanza de 50 – 90%. todos los cánidos son susceptibles, pero las especies no domésticos varían en susceptibilidad a este virus, a pesar que los signos clínicos de la enfermedad generalizada aguda, se asemejan a las descritas para el perro doméstico (19).

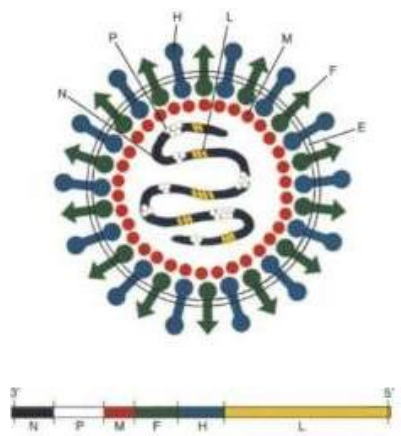
La infección en los perros puede alcanzar una enfermedad multisistémica severa, afectando el tracto gastrointestinal, respiratorio y el sistema neurológico. La replicación del virus produce destrucción celular, que clínicamente se traduce en vómitos, diarrea, bronquitis, neumonía, dermatitis; así como, alteraciones en el

comp ortamiento, incluyendo manifestaciones de tipo neurológico: mioclonos, espasmos, paresia, hiperestesia cutánea, convulsiones y muerte del animal (20).

## 2.4 Etiología

Es un virus ARN de cadena negativa del género *Morbilivirus*, familia *Paramyxoviridae*. Es pleomorfo, con partículas de 150 a 250 nm. Está formado por seis proteínas estructurales, la proteína N es la encargada de envolver el ARN del virus y forma junto con las proteínas P y L el complejo ribonucleoproteína (RNP); la fosfoproteína y polimerasa grande intervienen en la transcripción, replicando el RNA y la nucleoproteína forma la nucleocápside helicoidal que representa la proteína interna principal. Tres proteínas participan en la formación de la envoltura del virus, una proteína matriz (M) biológicamente importante para el ensamblaje del virión que recubre a la nucleocápside; esta conecta las proteínas F y H con la nucleocápside durante la maduración del virus (21).

La envoltura viral está cubierta de espigas de dos diferentes glucoproteínas transmembrana (F y H) que son presentadas a las células blanco, mediando la entrada y salida del virus; actúan como antígenos protectores y ayudan a la formación de anticuerpos humorales por parte del hospedador. La glucoproteína más grande, es la encargada del acoplamiento a la célula hospedadora pero también posee actividades de hemaglutinación y la otra glucoproteína sirve de mediadora en la fusión de la membrana y de actividades de hemolisina (22).



**Figura 1:** Estructura del virus del moquillo canino. *H:* Hemaglutinina; *F:* proteína de fusión; *M:* proteína de matriz; *E:* envoltura lipoproteica; *L:* proteína grande; *P:* proteína de polirasa; *N:* nucleocápside

**Fuente:** (22)

## **2.5 Contagio**

La enfermedad se transmite por vía horizontal de forma directa (vía nasal, vía conjuntival, olfateo de heces y orina) por contacto con animales enfermos a través de aerosoles a las membranas respiratorias de animales sanos, y vertical a través de la placenta; la transmisión indirecta ocurre por el consumo de agua o alimentos contaminados. el periodo de incubación se considera de 6 a 9 días, pero los signos clínicos y la eliminación de virus comienza aproximadamente a los 7 días post – infección, hasta por un período de 60 y 90 días, aunque generalmente los periodos de eliminación son menores y por la inestabilidad del virus fuera del huésped, este se deteriora rápidamente (23).

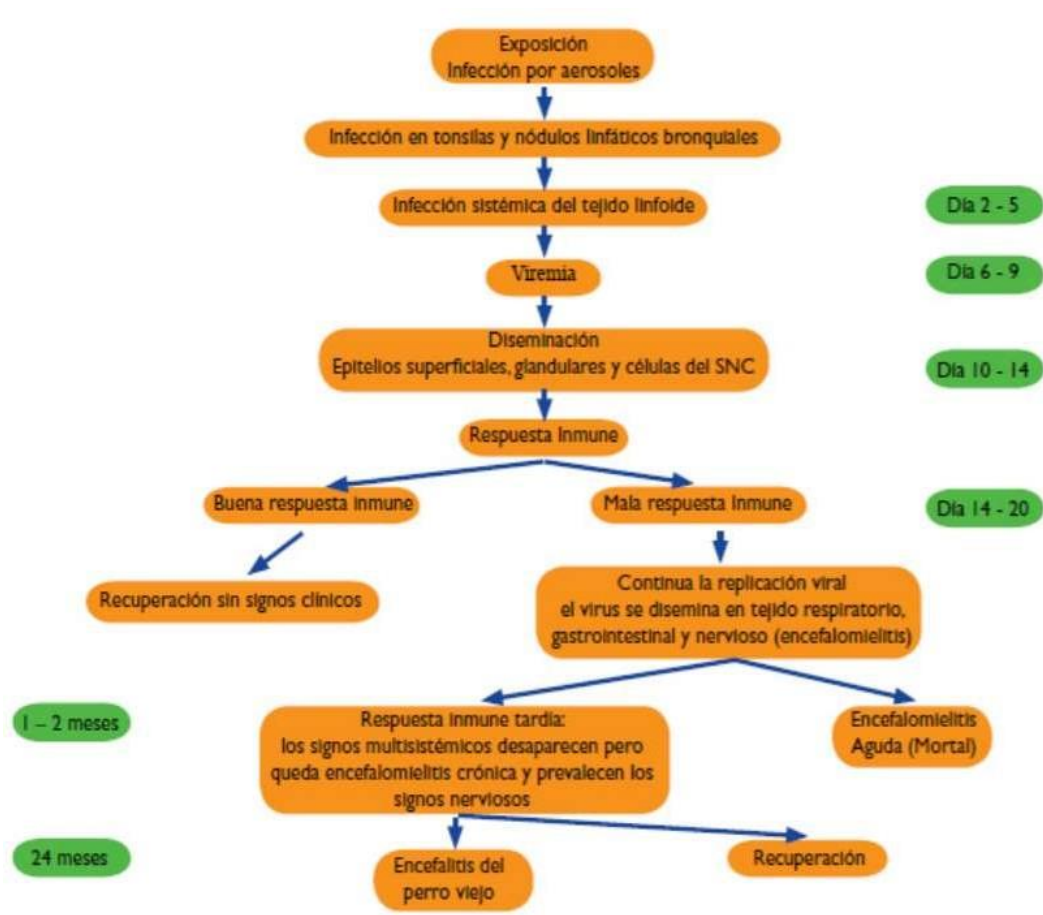
## **2.6 Susceptibilidad e Inmunidad**

Afecta a todos los perros domésticos de diferentes razas y edades, incluyendo la mestiza; los cachorros son más susceptibles a partir de los 45 días de edad por el descenso de anticuerpos maternos del calostro, registrándose la mayor tasa de prevalencia entre los 3 y 6 meses de edad. Varios estudios demuestran que entre el 25 y 75% de caninos susceptibles desarrollan una infección subclínica, excretando el virus al ambiente sin mostrar signos clínicos aparentes independientemente de la edad, y reflejando cierto grado de inmunidad natural y/o adquirida en la población canina. Los animales que se han recuperado de la infección por VMC desarrollan inmunidad de por vida, sin persistencia de infección ni eliminación viral; en cambio, la inmunidad adquirida por vacunación a pesar de ser prolongada, se ve afectada por procesos de inmunosupresión, alta exposición viral y cuadros de estrés, facilitando la infección de caninos que no recibieron refuerzos periódicos contra esta enfermedad (24)

## **2.7 Fisiopatología**

El virus se multiplica en los macrófagos de las vías respiratorias bajas e invade el tejido linfoide asociado dañando los linfocitos T y B, lo cual provoca una severa caída de los glóbulos blancos, particularmente linfocitos. Se disemina con rapidez por los tejidos epiteliales de las vías respiratorias, tracto gastrointestinal, piel y sistema nervioso central. Los cachorros inmunodeficientes sufren una invasión directa del SNC desarrollando una encefalomiелitis aguda, en animales

jóvenes inmunocompetetes encefalomieltitis no supurativa, y en perros adultos e inmunocompetetes una encefalomieltitis crónica progresiva desmielinizante de mecanismo inmune. La gravedad de la enfermedad depende de la rapidez con la que se desarrolla una respuesta inmune (25)



**Grafico 1 Fisiopatología del moquillo canino**

*Descripción de las fases del distemper canino desde la exposición al virus*

*Fases que se presentan hasta la recuperación del paciente*

Fuente: (26)

## 2.8 Hallazgos Clínicos

El período de incubación del moquillo canino es alrededor de 15 días; en el inicio de la enfermedad se manifiesta como una enfermedad subclínica leve, con fiebre de 40 – 41 grados centígrados, anorexia transitoria, depresión y secreción ocular y nasal serosa que se transforma en mucopurulenta, acompañada de tos seca, que se convierte en húmeda y productiva con incremento de los sonidos



respiratorios a la auscultación (27).

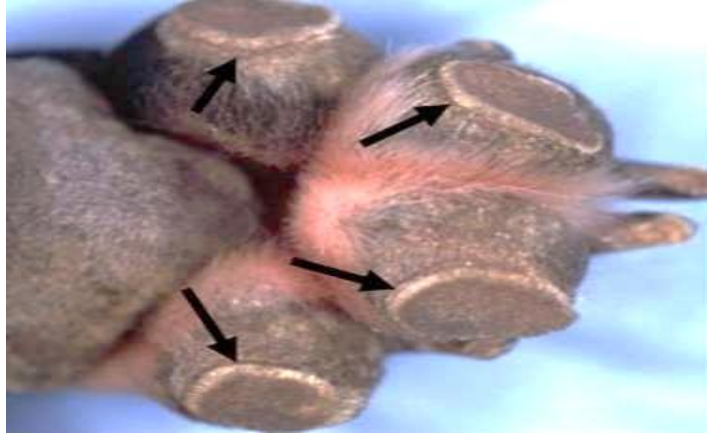
En los días subsiguientes, este complejo respiratorio se transforma en una enfermedad multisistémica grave, generalmente asociada con fiebre, aunque a veces pasa desapercibida; la replicación viral produce destrucción celular, que clínicamente se traduce en vómitos, diarrea, deshidratación bronquitis, neumonía, dermatitis y sin signos focales evidentes (28).

Las alteraciones en el comportamiento con manifestaciones neurológicas de lesiones focales encefálica o medular suele observarse entre 1 – 3 semanas post infección, debido a la replicación del virus en el plexo coroideo y el bulbo olfatorio que se disemina a todo el sistema nervioso central. Estas pueden incluir convulsiones, hiperestesia, caminan sin rumbo o en círculo, ataxia, asinergia, paraparesia, tetraparesia, mioclonos; también puede producirse una coriorretinitis multifocal con neuritis óptica, y queratoconjuntivitis (29).

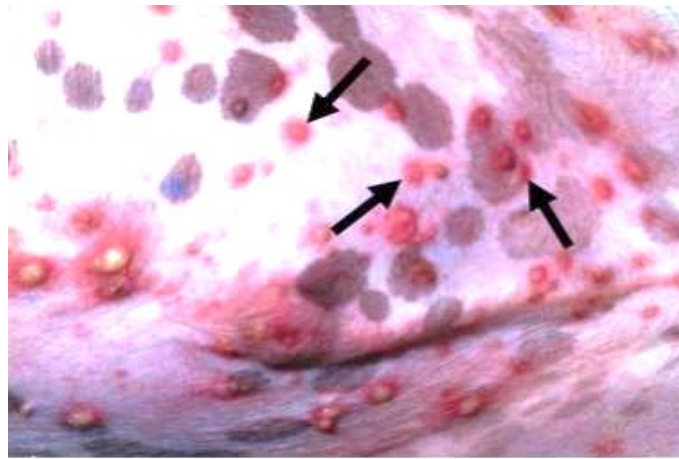
En la infección transplacentaria puede producirse abortos, muerte perinatal o nacimiento de cachorros débiles en ausencia de enfermedad multisistémica en la madre. En cachorros que han sido infectados antes de la erupción de los dientes permanentes, es común hallar erupción parcial, oligodoncia, impacción dental, hipoplasia de esmalte con manchas y deformaciones (30).

## **2.9 Lesiones**

Estudios realizados muestran lesiones macroscópicas en los pulmones, SNC y bazo; mientras que alteraciones menos frecuentes, incluyen hiperqueratosis en la nariz y almohadillas plantares, asociada a complicaciones neurológicas posteriores; también se ha encontrado casos de dermatitis vesicular y/o pustular en cachorros a nivel de abdomen ventral que está raramente relacionado con enfermedad posterior del SNC. (31)



**Figura 2: Hiperqueratosis digital (almohadillas duras)**  
**Fuente: (32)**



**Figura 3 Dermatitis pustular**  
**Fuente: (33)**

## **2.10 Diagnóstico**

Se orienta con la historia de cachorros no vacunados o animales adultos expuestos con clínica compatible. Los hallazgos hematológicos habituales en los casos agudos son: linfopenia, una ligera neutrofilia, trombocitopenia y monocitosis; en los hallazgos bioquímicos, la química sérica es inespecífica con disminución en los niveles de albúminas y /o incremento de globulinas en fases iniciales o avanzadas de la enfermedad, en el líquido cefalorraquídeo se puede encontrar incremento de proteína  $> 25$  ml/dl, anticuerpos neutralizantes específicos del CDV en caso de encefalitis por moquillo, o pueden estar ausentes en perros muertos por infección aguda, vacunados y en perros curados. Los anticuerpos neutralizantes en los animales infectados en forma subaguda o crónica, pueden tener niveles de anticuerpos comparables con los caninos

vacunados (34).

## **2.11 Métodos diagnósticos**

### **2.11.1 Test de ELISA (inmunoenzimático, específico para anticuerpos caninos IgM o IgG)**

Las pruebas serológicas a partir de muestras sanguíneas o de LCR por medio de ELISA o neutralización se aplican para determinar los anticuerpos IgM que permanecen en perros con moquillo entre 5 semanas a 3 meses post infección, descartando los anticuerpos vacunales que permanecen durante 3 semanas en sangre periférica. Los anticuerpos IgG son detectados por período de 10 semanas post vacunación; así mismo, estos anticuerpos permanecen circulantes durante 6 meses. El resultado del test de ELISA, es más confiable cuando las muestras provienen de animales no vacunados mayores de 12 semanas, para no detectar anticuerpos maternos (35).

### **2.11.2 Inmunofluorescencia Directa**

La inmunofluorescencia directa se aplica por medio de improntas conjuntivales, de amígdalas o de epitelio respiratorio. También puede emplearse muestras sanguíneas o de LCR (líquido cefalorraquídeo); para esta técnica se utilizan anticuerpos específicos antiVCM marcados con fluoresceína. En esta prueba se determinan los antígenos virales que, al unirse a los anticuerpos marcados, producen una fluorescencia positiva ante la luz ultravioleta (36).

### **2.11.3 Técnicas moleculares**

Son pruebas moleculares con reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR) y PCR anidada. Estas identifican la nucleoproteína genómica viral en muestras de sangre, suero, LCR (líquido cefalorraquídeo), orina, secreciones nasales y saliva de caninos con enfermedad neurológica progresiva, y con signos clínicos sospechosos o no característicos de la enfermedad en estudio (37).

### **2.11.4 Citología**

Esta técnica se utiliza a través de raspados conjuntivales o de amígdalas, por medio de un hisopo ligeramente humedecido en solución salina isotónica con

movimientos rotatorios. Antes del raspado conjuntival, se debe instilar 1 gota de anestésico en el ojo del paciente y esperar aproximadamente 10 minutos, el material obtenido se deposita en un portaobjetos y se fija de inmediato. Igual que en la inmunofluorescencia, con la citología no siempre se obtienen resultados positivos; sean por células escasas en las muestras obtenidas o por mal manejo de las muestras (38).

### **2.12 Diagnóstico diferencial**

- Enfermedades respiratorias como: traqueobronquitis infecciosa, neumonía bacteriana.
- Gastroenteritis infecciosa por parvovirus e infecciones bacterianas.
- Enfermedades del SNC: epilepsia, otras causas de encefalomiелitis (toxoplasmosis, neosporosis, infección por herpesvirus) (39).

### **2.13 Tratamiento Convencional**

No existe una terapia antirretroviral específica y los cuidados generales están dirigidos a mantener el paciente en ambiente limpio, templado y sin humedad; mantener limpio de secreciones los ojos y la nariz. Para controlar la infección bacteriana secundaria, se recurre al uso de antibióticos de amplio espectro (ampicilina, amoxicilina, sulfas/trimetoprim, sulfato de kanamicina, etc.); la fluida terapia con líquidos isotónicos poliiónicos son necesarios en vómito, diarrea e hidratación. Así mismo, el tratamiento inhalatorio mediante el uso de broncodilatadores y mucolíticos, ayudan a eliminar los exudados de las vías respiratorias (40).

El tratamiento de los trastornos del SNC pueden ayudar a controlar y disminuir de manera parcial la intensidad de las convulsiones, siendo recomendable su uso desde el inicio de la enfermedad sistémica (antes de las crisis convulsivas). Las mioclonías son intratables y muchas veces irreversibles; el tratamiento con glucocorticoides es útil en casos de ceguera secundaria a neuritis óptica, y a pesar que este no sea eficaz, no es recomendable eutanaciar al paciente, a menos que las afecciones neurológicas sean progresivas y de presentación continua que

condicione la calidad de vida del animal (41).

#### **2.14 Prevención**

Es recomendable vacunar a la madre antes de cruzarla, para incrementar el nivel de anticuerpos maternos en los cachorros. La vacunación activa es necesaria cuando los títulos maternos están en descenso a partir de las 7 semanas de edad con un refuerzo entre 3 - 4 semanas, y una dosis anual de recuerdo; no deben vacunarse animales febriles > a 40 grados centígrados, debilitados o inmunodeprimidos. La inmunización puede prevenir la enfermedad sistémica con virus atenuado antes de los 4 días a la exposición; en los casos de gestación e inmunosupresión, es recomendable usar la vacuna inactivada contra el CDV (42).

#### **2.15 Sistema inmune**

Está conformado por dos sistemas celulares que implica a los linfocitos producidos en los órganos primarios (médula ósea y timo) y secundarios (nódulos linfáticos y bazo). Tiene la capacidad de reaccionar frente a cualquier molécula distinta de su propia estructura, sean estas endógenas y/o exógenas; la especificidad de la respuesta se debe tanto a los anticuerpos como a los linfocitos que reconocen a un único epítipo o determinante antigénico. La memoria antigénica se desarrolla cuando un antígeno es presentado por primera vez al sistema inmune, y se produce una respuesta primaria, quedando un linfocito (B o T) memoria por cada uno de los epitopos del antígeno (43).

Los mecanismos no específicos de defensa lo constituyen la piel y las mucosas, la inmunidad natural o innata que es rápida y localizada, a través de inflamación, fiebre, interferón y linfocitos NK (Natural Killer), y la inmunidad específica o adquirida que se divide en humoral por anticuerpos y celular por linfocitos T citotóxicos contra antígenos específicos. El contacto de un antígeno con el anticuerpo específico, reacciona uniéndose mediante un enlace no covalente entre la zona específica de la inmunoglobulina y los determinantes antigénicos del antígeno, desencadenando una serie de procesos capaces de neutralizar y eliminar a una sustancia extraña; las reacciones más relevantes entre antígeno y anticuerpo son: (44).

- Neutralización. - Cuando las uniones de los receptores específicos del

anticuerpo bloquean la acción del antígeno impidiendo que estos ingresen a las células o dañen al unirse a ellas.

- Oponización. - Los anticuerpos reciben el nombre de opsoninas. Estos se unen a los antígenos presentes en la superficie celular de las bacterias y forman un revestimiento que favorece la fagocitosis por los macrófagos.
- Activación del complemento. - Es un mecanismo complejo que se activa de manera ordenada y consecutiva, formando una cascada de reacciones que permite la entrada masiva de iones y agua a la célula, provocando la muerte celular por explosión (45).

### **2.16 Inmunidad Humoral**

Los componentes del sistema inmune; específicamente, los anticuerpos secretados por activación antigénica son el principal mecanismo de defensa del organismo que contrarresta a los antígenos extracelulares y sus toxinas, a través de mediadores celulares como primera fase de la inmunidad humoral, reconociendo a los agentes extraños dentro del organismo por medio del receptor de membrana de los linfocitos B. Sin embargo, esta interacción entre el antígeno y la célula B no se activa hasta ser estimulada por los linfocitos T cooperadores (46).

Esta unión entre linfocito B y linfocito T cooperador, estimula la expansión clonal y la diferenciación de los linfocitos B, que secretan anticuerpos de tipo IgM; Así mismo, estos pueden cambiar de isotipo, bien sea IgG, IgA o IgE, dependiendo del estímulo adecuado. Finalmente, maduran hasta anticuerpos de alta afinidad por el antígeno inicial, y el remanente de la línea producida permanecerá como linfocito B de memoria. En la respuesta de anticuerpos a los antígenos no proteicos (lípidos, polisacáridos), no requiere la participación de linfocitos T cooperadores, porque los anticuerpos son producidos por células plasmáticas, un tipo especial de linfocito B especializado en la producción de un anticuerpo específico (47).

### **2.17 Inmunidad humoral primaria**

Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas y su clonación al tener

contacto el receptor con el antígeno por primera vez, alcanza su máxima cantidad aproximadamente a los 7 días de la primera infección (5-10 días). Habitualmente, esta respuesta de anticuerpos es del isotipo IgM, por encima de IgG. Generalmente, la dosis necesaria de inmunógeno para producir inmunización debe ser relativamente alta con adyuvantes para los antígenos proteicos (48).

## **2.18 Inmunidad humoral secundaria**

La respuesta inmunitaria se inicia al cabo de 3 días, cuando la infección es repetida por un mismo antígeno que activa los linfocitos de memoria creados en la respuesta humoral primaria. La respuesta máxima de anticuerpos es mayor, alcanza entre 100 y 1000 veces más que la respuesta primaria, principalmente por el isotipo IgG (en ciertas ocasiones de los isotipos IgA e IgE) inducida por antígenos proteicos que requieren bajas dosis de antígenos infectantes, sin la necesidad de adyuvantes (49).

### **2.18.1 Linfocitos T.**

Se originan en la médula ósea y maduran en el timo, son parte del sistema inmunitario adaptativo. Estos circulan por la sangre y el sistema linfático hasta que son activados por contacto entre el receptor localizado en su superficie y la presencia de un antígeno específico a través de células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas o los macrófagos mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. (50)

Los linfocitos T una vez activados, son los responsables de la inmunidad celular destruyendo células infectadas o activando macrófagos, linfocitos B u otros linfocitos T mediante citocinas y otras proteínas coestimuladoras, localizadas en su membrana celular. Se diferencian de las células B y de los linfocitos NK (Natural Killer, o células asesinas) porque poseen un receptor específico en la superficie de su membrana (TCR o T cell receptor) (51).

### **2.18.2 Linfocitos B**

La inmunidad mediada por anticuerpos con actividad específica depende de estas células; se producen a partir de un precursor linfoide común (CLP), que también da lugar a la formación de linfocitos T y a las células NK. El desarrollo de los linfocitos B se lleva a cabo en el hígado durante la etapa fetal y en la médula ósea

a partir del nacimiento; constituyen entre el 5 y 15% del total de linfocitos, y dan origen a las células plasmáticas que producen anticuerpos. Los linfocitos B son muy importantes para desarrollar la inmunidad humoral adaptativa, y su reconocimiento puede ser activado de manera dependiente o independiente de los linfocitos T, por lo que defectos en su funcionamiento puede resultar en inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunes (52).

### **2.18.3 Inmunoglobulina G (IgG)**

La IgG es el isotipo más abundante en el suero sanguíneo (9-15 mg/ml), constituye el 80% de las inmunoglobulinas totales y su referencia en sangre es de 5-17 g/L; además posee una gran capacidad para desarrollar afinidad de unión al antígeno durante la respuesta secundaria, se difunde con más facilidad que los demás isotipos al espacio extravascular (50% de las IgG se encuentran en los fluidos tisulares). Son las únicas que se encargan de neutralizar las toxinas de bacterias, virus y hongos (53).

Las IgG del calostro en el recién nacido es absorbida desde la luz intestinal hasta la sangre, confiriéndole inmunidad pasiva durante las primeras semanas de vida contra bacterias y virus; así mismo, activa los mecanismos del complemento y la fagocitosis. Es el único anticuerpo que transfiere la madre a sus crías durante la gestación, y la constitución específica para un antígeno es duradera (54).

La ausencia o niveles bajos de IgG se observan en infecciones recurrentes de las enfermedades más comunes; un paciente puede tener niveles muy bajos o ausencia de una o más subclases de esta inmunoglobulina, y aun así puede tener una cantidad total de IgG normal o casi normal en sangre por otras afecciones que provocan un aumento de isotipos policlonales.

Los niveles altos de IgG pueden indicar la presencia de una infección anterior o crónica, y en las enfermedades autoinmunes los niveles de subclases de IgG (autoanticuerpos) no difieren significativamente de aquellos animales normales (55).

### **2.18.4 Inmunoglobulina M (IgM)**

Es la primera inmunoglobulina que se sintetiza en el animal, y representa del 5 al 10 % de las inmunoglobulinas séricas totales que junto con la IgD es la más



frecuentemente encontrada en la superficie de los linfocitos B. Su referencia de concentración en la sangre es de 0.7-2.7 g/L; estos anticuerpos son los que más rápidamente se forman en respuesta a un estímulo antigénico (Respuesta primaria), y posee capacidad neutralizante, precipitante, aglutinante, fijar complemento para activar la respuesta inmune (56).

La IgM es el anticuerpo que se incrementa en respuesta rápida a los agentes nocivos e infecciosos hasta ser sustituida por la IgG. Su disminución muestra inmunodeficiencia secundaria a pérdida de proteína, desnutrición, deficiencia selectiva de inmunoglobulina e inmunodeficiencia severa combinada. La deficiencia selectiva de IgM puede ser asintomática o sintomática en infecciones causadas por bacterias y virus encapsulados; los animales con esta deficiencia son susceptibles a la infección recurrente (57).

#### **2.18.5 Inmunoglobulina E (IgE)**

Las IgE participan en las reacciones alérgicas a la leche, medicamentos y algunos venenos, se encuentran en los pulmones, en la piel y en las membranas mucosas; los niveles de anticuerpos IgE son altos en animales con alergias, mientras que niveles bajos de IgE pueden ocurrir en una enfermedad hereditaria poco frecuente que afecta la coordinación muscular (ataxia-telangiectasia). El organismo reacciona contra sustancias extrañas, como el polen, esporas de hongos y pelos (58).

#### **2.18.6 Inmunoglobulina A (IgA)**

Las inmunoglobulinas IgA protegen las superficies del cuerpo expuestas a sustancias extrañas del medio externo, se encuentran en áreas del cuerpo como nariz, vías respiratorias, tubo digestivo, oídos, ojos y la vagina; también se encuentra en la saliva, lágrimas y sangre; aproximadamente del 10% al 15% de los anticuerpos presentes en el cuerpo son IgA. Sus niveles se incrementan en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso (SLE), y en enfermedades del hígado (cirrosis y hepatitis crónica (59).

## 2.19 Apitoxina

El término apitoxina o apisinum proviene del latín apis= abeja, y del griego toxikon= veneno; es un líquido acuoso, transparente, ligeramente amarillo con olor a miel y de sabor amargo, contiene aproximadamente 88% de agua. Tiene una densidad de 1,1313 mayor que el agua, pH ácido y es soluble en agua, es termoestable, soporta 100°C durante 1 hora y congelado permanece durante 10 días sin perder su poder, no tiene efecto por vía oral. Su composición sufre variaciones durante la vida útil de las abejas, debido al cambio de función de éstas, por mantención de la colmena recolectora de alimentos (60).

Este producto es segregado por una glándula principal ácida y otra alcalina, incluidas en el interior del abdomen de la abeja obrera que es introducido en la piel en una cantidad de 0.3 mg por cada agujoneada. La glándula ácida, está conformada por un par de tubos largos y finos que se unen para dar lugar a un conducto común que se abre en el saco de veneno unido a la base del aguijón por un tubo similar al resto de la glándula, donde se reserva la sustancia hasta el momento de ser utilizada por la abeja en el acto de picar (61).

Las glándulas se forman de manera asincrónica, es decir hay células en todos los estados, unas más jóvenes y otras más viejas; permitiendo que la abeja produzca veneno desde los 15 a 20 días de edad, momento en que tiene el saco lleno. También los ganglios nerviosos que forman parte de la cadena abdominal, actúan de manera que el veneno sigue penetrando en la piel de la víctima, aunque la abeja muere después de separarse del aguijón. La apitoxina posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y estimulantes de la circulación sanguínea; es utilizado para aliviar padecimientos como: artritis, ciática, osteoartrosis, eccema, y otras enfermedades (62).

## 2.20 Composición química

La apitoxina es una mezcla de sustancias que contiene moléculas orgánicas simples, proteínas, péptidos y otros elementos vasoactivos. Entre sus componentes se ha encontrado glucosa, fructosa, fosfolípidos y aceites volátiles; ácido fórmico, clorhídrico y ortofosfórico, enzimas como la fosfolipasa A2, hialuronidasa, lisofosfolipasa y  $\alpha$  – glucoxidasa; entre las proteínas y péptidos se describen la melitina, apamina, péptido de granulación de mastocitos, secapina, procamina y un

inhibidor de proteasas; también contiene aminoácidos, y aminas activas como la histamina, dopamina y noradrenalina. Sus cenizas contienen fosfato de magnesio (63).

## 2.21 Péptidos

- **Melitina.**- Está constituido por 26 aminoácidos que representa entre el 40% y 60% de las macromoléculas de la Apitoxina. cruza fácilmente la barrera sanguínea cerebral estimulando la glándula pituitaria para que segregue ACTH, que a su vez se relaciona con la glándula Adrenal responsable de la producción de Cortisona en el cuerpo. Tiene funciones bactericidas, antifungosa, inhibidora del sistema nervioso central, radioprotectora, vasodilatadora, antiinflamatoria y bloquea los canales de Calcio y Potasio, disminuyendo el potencial de acción y provocando una potente acción analgésica (64).
- **MCDP (Mast Cell De granulating Peptide).** - Llamado también Péptido 401, está conformado por 22 aminoácidos, y constituye el 2% de los péptidos. Este péptido se ha comparado con la Hidrocortisona, cuyos resultados demostraron que tiene una acción antiinflamatoria 100 veces más potente en el tratamiento de la artritis que la Hidrocortisona; además se le confiere actividad hipotensora de la sangre e interviene en los canales de K (65).
- **Adolapina.**- Desempeña el papel de neurotransmisor, tiene efecto analgésico, y contribuye a eliminar las lagunas mentales (“FuzzyThinking”) (66).
- **Apamina.**- Atraviesa fácilmente la barrera sanguínea del cerebro, tiene propiedades antígenas y antiinflamatorias sin comprometer el sistema inmunológico; además, bloquea los canales de calcio y potasio disminuyendo el potencial de acción, propiciando actividad analgésica. La apamina constituye del 2% - 3% de la apitoxina (67).
- **Secapina y Tertiapina.** - Son proteínas con propiedades neurotransmisoras (68).

## 2.22 Aminas

- **Dopamina.** - Es una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central, activa los receptores celulares de dopamina D1 (de efecto activador), D2 (efecto inhibidor), D3, D4 y D5, y sus variantes. Se produce en muchas partes del sistema nervioso, especialmente en la sustancia negra; también llamada neurohormona liberada por el hipotálamo que inhibe la liberación de prolactina a nivel del lóbulo anterior de la hipófisis, además es un precursor de la norepinefrina y epinefrina (69).
- **Norepinefrina:** La noradrenalina o norepinefrina es otra catecolamina con funciones fisiológicas y homeostáticas que actúa como hormona y como neurotransmisor; la norepinefrina se sintetiza a partir de la tirosina, y es almacenada en las vesículas sinápticas para ser liberada dentro de las hendiduras sinápticas, donde actúa sobre los receptores adrenérgicos (70).

## 2.23 Enzimas

- **Fosfolipasa A2:** Cataliza la hidrólisis de sn-2 posición de glicerofosfolípidos membranales para liberar ácido araquidónico (AA), un precursor de eicosanoides. Constituye entre el 10% y 12% de la Apitoxina, y tiene efectos farmacológicos con actividad radioprotectora, hipotensor sanguíneo y propiedades antigénicas, entre otras. Cumple un rol importante en procesos celulares, incluyendo la digestión y metabolismo de fosfolípidos, así como la producción de precursores para reacciones inflamatorias (71).
- **Hialuronidasa.** - Favorece la circulación al disminuir la viscosidad del ácido hialurónico, incrementa la permeabilidad de los tejidos facilitando la eliminación de sustancias tóxicas de un área dañada, ayuda en la penetración de los demás componentes de la Apitoxina y facilita una mejor alimentación de los tejidos; también posee propiedades antígenas que aumentan la respuesta inmunológica. Constituye entre el 1% y 2% de la Apitoxina. (72).

## 2.24 Propiedades farmacológicas

- **Antiinflamatoria**

La fracción péptido 401 del veneno de las abejas ejerce una potente acción

antiinflamatoria inhibiendo la acción de la Ciclooxygenasa y la biosíntesis de prostaglandinas que generan la inflamación; la apamina, es otra fracción de la apitoxina que también posee acción antiinflamatoria. Estudios realizados por Vick, J.A. y Cols, demostraron que la Apamina, la Melitina y en sí la apitoxina en perros, estimulan la Hipófisis y Suprarrenales, elevando los niveles de cortisol endógeno con acción antiinflamatoria duradera. Esta acción antiinflamatoria natural, evita los problemas secundarios por la introducción de corticoides en el organismo, que suelen producir efectos indeseables como disfunción glandular, úlceras, hepatitis, etc. (73).

- **Analgésica**

El efecto analgésico en mialgias y neuralgias de la apitoxina es potente, debido a la fracción Adolapina que inhibe la acción de la enzima ciclooxigenasa, y por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas que se derivan de la síntesis de Bradiquinina productora del dolor en las inflamaciones, y estimula la liberación de potentes analgésicos endógenos como las endorfinas (74).

- **Antibiótica**

Actúa como bacteriostático inhibiendo el desarrollo de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus*, etc y hongos como *Candida albicans*; la acción antimicótica se da en medios nutritivos insembrados y cultivados; la acción antibacteriana se debe a su fracción melitina que es aproximadamente el 50% del peso seco del veneno, posee una actividad bactericida potente, puede abrir los canales térmicos de nociceptores TRPV1 a través de los metabolitos de la ciclooxigenasa, dando como resultado la despolarización de las células nociceptores que promueven la formación de poros en las células y liberan citoquinas proinflamatorias (75).

La melitina también activa la apertura mediada por el receptor acoplado a las proteínas G de los potenciales del receptor transitorio, y regula por incremento la expresión de los canales de sodio Nav1.8 y Nav1.9 en la célula de nociceptores, lo cual provoca un potencial de acción a largo plazo y la sensación de dolor. Además, es un inhibidor enzimático de la proteína quinasa C, la proteína quinasa II dependiente de calmodulina Ca<sup>2+</sup>, la quinasa de la cadena ligera de la miosina

y la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa (membrana sinaptosomal), y bloquea las bombas de transporte  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  y  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ . In vitro, la melitina aumenta la permeabilidad de membrana celular a iones de  $\text{Na}^+$  e indirectamente  $\text{Ca}^{2+}$ , debido al intercambio  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ . Este efecto produce cambios morfológicos y funcionales, particularmente en tejidos excitables (76).

## **2.25 Función de la apitoxina en el organismo**

Actúa como anestesia local, propicia un efecto analgésico central potente y un efecto analgésico antiinflamatorio local mucho más potente; es relajante y descontracturante, bloquea los mediadores químicos del dolor en la zona (ácido araquidónico y prostaglandinas), y estimula las glándulas suprarrenales, encargadas de la producción de cortisona que tiene propiedades antirreumáticas. Reduce el contenido de proteína en el plasma sanguíneo por los cambios en la permeabilidad de los vasos, así como el ritmo cardíaco y la presión arterial; elimina las arritmias producidas por la excitación eléctrica y la inoculación de estrofantina (77).

La apitoxina influye en el sistema nervioso, bloqueando la transmisión de estímulos a las sinapsis periféricas y centrales, mejora la conducción de los impulsos de la fibra nerviosa y disminuye la desmielinización. Dilata los vasos sanguíneos del cerebro, posee efecto hipotensor, y produce el desarrollo de reflejos de defensa. El apisinum incrementa la temperatura del organismo, aumenta la circulación capilar y previene muchas enfermedades causadas por insuficiencia en la circulación sanguínea o linfática (78).

La picadura de las abejas o las inyecciones de la misma apitoxina determinan la inmunidad, tanto frente al veneno apitoxina como a ciertas enfermedades infecciosas, desencadenando una inmediata reacción de defensa mediante la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, así como también por acumulación de histamina, serotonina y acetilcolina, Sustancia de reacción lenta (SRS-A) y radiquinina con reacción alérgica, debido a los anticuerpos humorales frente a alérgenos presentes en la saliva y el veneno de las abejas (79).

## **2.26 Efectos adversos del uso de apitoxina**

Estos eventos no se relacionan al efecto natural del apisinum sobre los tejidos y las células, sino a la respuesta del organismo; se ha determinado incomodidad por el dolor e inflamación localizada, seguida de urticaria generalizada. Sin embargo, en casos extremos puede presentarse una reacción anafiláctica, provocando broncoconstricción, edema de laringe e hipotensión con una o dos picaduras, Aunque raramente puede ocasionar efectos neurotóxicos con parálisis del sistema nervioso (80).

## **2.27 Toxicidad de la apitoxina en animales**

La intoxicación con apitoxina se produce por gran cantidad de picaduras (200-1000), ejerciendo un proceso hemorrágico con aumento de la permeabilidad vascular de los capilares sanguíneos, y un efecto hemolítico destruyendo los glóbulos rojos. En el efecto tóxico inmediato puede sobrevenir la caída de la presión arterial, shock y posterior muerte; siempre en ausencia de tratamiento (81).

La administración del veneno en el perro y en el gato por vía endovenosa, provoca un descenso rápido de la tensión arterial, polipnea, hiperperistaltismo intestinal y retardo en la coagulación sanguínea por la inhibición de la tromboquinasa. Las toxinas liberadas por la abeja provocan dolor e irritación, pero no daño sustancial; sin embargo, las pequeñas concentraciones de histamina pueden amplificarse por la secreción de esta en las células afectadas del individuo atacado. Alrededor de un 2% de la población es sensible a la apitoxina, pero sólo un 0,05% se estima que sufre sensibilidad extrema (82)

## **2.3 Aplicación de la apitoxina en medicina veterinaria**

- **Distemper canino: evaluación de dos alternativas terapéuticas**

“...En la ciudad de Santa Fe, Argentina, entre 1998 y 2009, en 131 perros con diagnóstico de distemper confirmado por inmunofluorescencia directa, se ensayaron tres tratamientos: convencional o de sostén, de sostén más lipopolisacáridos bacterianos y de apoyo más azatioprina, evaluando la eficacia terapéutica de estos dos últimos respecto del primero. Ningún tratamiento ensayado pudo reducir el porcentaje de individuos con evolución desfavorable. Sin embargo, la incorporación al tratamiento de sostén de un

inmunoestimulante como los lipopolisacáridos bacterianos, acortó el tiempo de convalecencia y fue capaz de reducir el intervalo entre los valores mínimos y máximos de los días de recuperación. Por el contrario, la incorporación al tratamiento de sostén de un inmunosupresor como azatioprina prolongó el tiempo de restablecimiento...” (83).

- **Mecanismos de acción de terapias complementarias con aplicación de apitoxina en la artropatía degenerativa**

“.....En la clínica alopática vemos a diario el avance de nuevos tratamientos hacia diversas patologías. Sin embargo, se ha visto que en las terapias crónicas de enfermedades inflamatorias degenerativas asociadas a la edad del paciente, (gerontes) el margen terapéutico de sus medicamentos se torna cada vez más estrecho, debido a que con el paso del tiempo aparecen disfunciones orgánicas que limitan la aplicación de fármacos sintéticos, por sus efectos colaterales. Es en esta brecha donde la medicina complementaria comienza a jugar un papel importante en el arsenal terapéutico del médico veterinario. En esta tesina, se describirán tres herramientas terapéuticas dentro de las llamadas medicinas complementarias que se utilizan en la terapia de los procesos degenerativos del aparato osteoarticular y se comparará su efecto de acción con las drogas antiinflamatorias de síntesis que se usan habitualmente. Las terapias que se desarrollarán en este trabajo son: La acupuntura, la fitomedicina y la apiterapia a través de la aplicación de apitoxina.....” (84).

- **Evaluación clínica y serológica de la respuesta a la aplicación de apitoxina en problemas de claudicación de bovinos del centro experimental uyumbicho**

....”Este estudio se desarrolló en el programa bovino del Centro Experimental Uyumbicho, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Central del Ecuador. Se evaluó la respuesta clínica y serológica a la aplicación de apitoxina por picadura directa de abeja (*Apis mellifera*), como tratamiento para las diversas patologías podales, es decir, para los problemas de claudicación de los bovinos, a razón de cuatro



picaduras dorsal a la banda coronaria por miembro afectado, frente a un testigo absoluto (sin apitoxina) y a un testigo convencional (aplicación de amoxicilina trihidratada, más flunixin meglumine, más clorfeniramina). La investigación constó de 3 tratamientos con 5 repeticiones, para lo que se utilizaron 15 vacas en período de lactancia con problemas de claudicación y en la que cada unidad experimental correspondió a un animal. Las variables analizadas fueron: grado de claudicación, perímetro podal y recuento leucocitario, antes, durante y después del tratamiento. La evaluación pretratamiento mostró el estado de los animales para tener un punto de partida y comparar la respuesta de los animales al tratamiento al final del periodo de evaluación. Los resultados experimentales de los tratamientos fueron sometidos a análisis de varianza (ADEVA), encontrándose diferencias significativas en E2 ( $p \leq 0.05$ ) para el grado de claudicación al final del tratamiento. Mientras que no se encontraron diferencias significativas en T y E1 para ninguna de las variables. El análisis económico demostró que E2 es más accesible frente a E1 mismo que no tuvo significancia estadística al final del tratamiento”....(85).

- **Evaluación de inmunoglobulinas (G y M) en el tratamiento de piodermas en perros domésticos (*canis lupus familiaris*) mediante el uso de apitoxina natural.**

El presente proyecto tiene como objetivo evaluar el efecto inmunomodulador de la apitoxina mediante la picadura de abejas (*apis mellifera*) como tratamiento coadyuvante en pioderma de caninos domésticos (*cannis lupus familiaris*) aportando equilibrio al sistema inmunológico de los canes. Se realizó el estudio de 15 canes de diferente raza, edad y sexo, a los cuales se le práctico un raspado en el área afectada de la piel para su análisis en el laboratorio y verificar la existencia de pioderma para lo cual se procedió a extraer una muestra de sangre de cada can antes de iniciar el tratamiento, 5 canes fueron tomados como testigo a los cuales se identificó la enfermedad luego de la ananamensis, a otros 5 canes se les aplicó el tratamiento número 1 con la inoculación directa o picadura cada 24 horas y a los 5 canes restantes se les aplicó el tratamiento número 2 con la inoculación directa o picadura cada 48 horas, la cual se aplicó en el área ventral, a los lados de la línea

alba y debajo del ombligo, en canes pequeños se aplicó 3 piquetes y en medianos y grandes 6 durante 3 sesiones, transcurridos 15 y 21 días se realizó una nueva extracción sanguínea para determinar los valores de IgG e IgM. El tratamiento se acompañó con un baño con clorhexidina al 1% por 3 ocasiones cada 4 días en presentación shampoo. se usó cefalexina de 250mg, 15 mg/kg cada 8 horas durante 14 días en el grupo 1 y 2. Usando una estadística descriptiva de DCA y una prueba de Tukey al 1%, se determinó que el efecto inmunoestimulante de la apitoxina en IgG e IgM presenta un cambio favorable a los 21 días usando la apitoxina cada 24 horas, con una media de  $(8,8 \pm 0,86)$  en IgG y una media de  $(1,41 \pm 0,18)$  en IgM, demostrando que tanto IgG como IgM se mantienen dentro de los rangos considerados IgG (5-17 g/L) e IgM (0.7-2.7 g/L), consecuentemente en los cuadros presentados se pudo evidenciar un incremento en ambas inmunoglobulinas empezando desde el día 0, pasando por el día 15 hasta llegar al día 21, se demuestra que todos los canes tratados con apitoxina presentaron variación dentro de los rangos inmunológicos normales. El tratamiento fue favorable para los animales, demostrando que el uso de apitoxina como coadyuvante para el tratamiento de pioderma tiene efecto positivo, no produce daños colaterales, es segura y efectiva”.....(83).

- **Acción in vitro de la Apitoxina en enterobacterias de mayor prevalencia patógena procedentes de cobayos**

La apitoxina o veneno de abeja es una mezcla de sustancias con propiedades industriales y medicinales, reconocido como una alternativa en la medicina natural por sus efectos curativos. El presente estudio tuvo una duración de seis meses, se evaluó la acción inhibitoria de la apitoxina a diferentes concentraciones sobre el crecimiento bacteriano de enterobacterias de mayor prevalencia patogénica en cobayos. Se aislaron cepas bacterianas por medio de hisopado rectal de cuyes, las cuales se cultivaron en caldo nutritivo por 24 horas. Para la obtención de cepas puras se utilizó Agar SS (MERCK®), Agar Eosin (MERCK®) y Agar Yersinia (ACUMEDIA®), mismas que fueron nuevamente aisladas en caldo nutritivo a 24 horas, para su identificación se aplicó la técnica de tinción Gram y pruebas bioquímicas empleando agares como: SIM (ACUMEDIA®), CITRATO (BD®), LIA (BD®), TSI (ACUMEDIA®), obteniendo como resultados de la investigación

colonias de *E. coli*, *Salmonella sp.*, y *Yersinia sp.* En la ejecución de los antibiogramas se utilizó 3 dosis diferentes, D1=0,55; D2=0,60 y D3=0,65 miligramos de apitoxina por mililitro de agua destilada y como testigo positivo 0,15 miligramos de tetraciclina (antibiótico) por mililitro de agua destilada, todas las dosis se pusieron en discos de papel estéril. Se midieron los halos de inhibición de los antibiogramas obteniéndose que las dosis D2 y D3 fueron similares al control positivo T= 0.97mm. Midiendo: para *E. coli* la T= 0.97mm, D2=0.91mm y D3=0.97mm, para *Salmonella sp.* T=0.95mm, la D2=0.93mm y la D3=0.97mm y para *Yersinia sp.* T=1.0mm, la D2=0.7mm y la D3=0.7mm. El crecimiento celular se midió por: conteo por cámara de Neubauer, conteo de células vivas y finalmente el método de turbidimetría en espectrofotómetro a 450nm y 630nm. De igual forma en los ensayos de conteo de células se obtuvo que en 24 horas las dosis D1, D2 y D3 inhiben el crecimiento de las cepas bacterianas, obtenidas en la investigación a través del tiempo. En el conteo de células vivas se obtuvo una inhibición de *E. coli*, *Salmonella sp.*, y *Yersinia sp.* en la D3, de igual forma por medio de espectrofotometría se identificó que la D3 obtuvo un alto porcentaje de inhibición de crecimiento celular para las tres bacterias aisladas. Resultando que, todas las diluciones de apitoxina obtuvieron una función similar a la tetraciclina, pero la D2 y D3 fueron las que obtuvieron índices más altos de acción bacteriostática sobre la población bacteriana en comparación con el antibiótico tetraciclina como control positivo de todas las bacterias obtenidas en este estudio”...(84).

## **CAPITULO III. MATERIALES Y METODOS**

### **3.1 UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN**

Barrios urbanos y rurales de la ciudad de Latacunga en la Provincia de Cotopaxi con las siguientes Coordenadas: X: -0.959147, Y: -78.639669: 0°57'32" S, 72°38'22" W

### **3.2 Equipos y materiales**

#### **3.2.1 Equipos**

- Computadora portátil
- Cámara fotográfica

#### **3.2.2 Instrumentos de consulta**

- Fonendoscopio
- Torniquete
- Termómetro
- Guantes de examinación
- Jeringuillas
- Venoclisis
- Catéteres

- Tubos de muestras de sangre
- Prueba rápida de distemper canino (rapid test kid)

### **3.2.3 Materiales farmacéuticos**

- Antibióticos
- Vitaminas
- Fluidos
- Protectores hepáticos

### **3.2.4 Material experimental**

- Apitoxina
- Pacientes con distemper canino

### **3.2.5 Materiales de oficina**

- Esferos
- Hojas de papel bond
- Impresora

### **3.3 Variables dependientes**

- Pacientes con distemper canino de los barrios urbano y rurales de la ciudad de Latacunga.
- Valores sanguíneos de las Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M

### **3.4 Variables independientes**

- Apitoxina natural (veneno de las abejas)

### 3.5 Población y muestra

La investigación se realizó en una población de 300 caninos en consulta con sintomatología respiratoria, para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{Na^2Z^2}{(N-1)e^2 + a^2 + Z^2} = n$$
$$\frac{300(0,005)^2(1,96)^2}{(300 - 1)(0,05) + (0,5) + (1,96)}$$
$$\frac{300(0,25)(3,84)}{299(0,0025) + 0,25 + 3,84}$$
$$\frac{288}{4,8375} = 59,54$$

Dando una muestra de 60 caninos de diferente edad y sexo

### 3.6 Manejo del ensayo

Los pacientes se asignaron en los tratamientos de acuerdo al orden de consulta; la anamnesis, exploración clínica y física de los caninos con sospecha de la enfermedad, permitió establecer un diagnóstico presuntivo y la aplicación del Rapid Test para distemper, utilizando secreción nasal u ocular en unos casos y en otros, sangre. La información de cada paciente se registró en una ficha clínica individual, distribuyendo 20 perros para cada grupo: T0 (Testigo), E1 (Experimental 1), E2 (Experimental 2); con tratamiento convencional en los tres grupos basado en antibióticos de amplio espectro (Kamakosin 0,2 ml/ Kg), mucolítico, fluidoterapia y vitaminas del complejo B).

En los tratamientos E1 y E2 se aplicó la inoculación de apitoxina natural mediante picadura de abeja (0,6 mg animales pequeños, 0,9 animales grandes) cada 24h y 48

horas respectivamente, en el área ventral a los lados de la línea alba y debajo del ombligo por 3 días

| <b>TESTIGO (T0)<br/>20 PERROS</b>   | <b>EXPERIMENTAL 1<br/>(T1)<br/>20 PERROS</b>         | <b>EXPERIMENTAL 2<br/>(T2)<br/>20 PERROS</b>        |
|---|--|---|
| TRATAMIENTO CONVENCIONAL antibióticos de amplio espectro mucolítico, fluidoterapia y vitaminas del complejo B | TRATAMIENTO CONVENCIONAL                             | TRATAMIENTO CONVENCIONAL                            |
|   | <b>APITOXINA</b><br>C/24 HORAS<br>(0,6mg P- 0,9mg G) | <b>APITOXINA</b><br>C/48 HORAS<br>(0,6mg P- 0,9mgG) |

*Tabla 3. Distribución de los tratamientos*

Para la recolección de muestras sanguíneas; se rasuró el antebrazo, se desinfectó la zona de punción con una torunda de algodón, y se extrajo de 3 – 4 ml de sangre, mediante el uso de jeringuilla con aguja 22G x 1 1/4. La sangre extraída se depositó por capilaridad en tubos sin aditivo (Tapa roja); cada muestra fue identificada con su respectiva información y colocadas en un cooler a 4°C para trasladarlas hasta el Laboratorio. Las muestras de sangre, se tomaron el día 1 y 21 días después del tratamiento.

### **3.7 Método experimental**

El presente estudio se realizó bajo el método experimental, para determinar la adecuación o no de las hipótesis mediante observación, experimentación, etc.

### **3.8 Análisis estadístico**

Para determinar el efecto adyuvante de la apitoxina en el tratamiento de distemper canino se aplicó la estadística inferencial en bloques completamente al azar, basada en la prueba Anova, P Valor, error experimental con una probabilidad de 5% de significancia y un nivel de confianza del 95 %.

### **3.9 Factores en estudio**

Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M (anexo 3)

## CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION

La significación de las diferencias entre los valores de IgG e IgM se evaluó mediante un ANOVA de una vía, y se consideró diferencia significativa cuando el valor de  $\alpha < 0,05$ ; el análisis y los gráficos se desarrollaron en el software estadístico R Studio (R software Core Team 2022).

**Tabla 2 Significación de las diferencias entre los valores de IgG e IgM**

| TRATAMIENTOS      | VALOR DE REFERENCIA | TESTIGO                | EXP 1 (24h)            | EXP2 (48H)             | P value     |
|-------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| <b>IgG día 1</b>  | <b>5-17g/L</b>      | 6,5 <sup>a</sup> ±65   | 6,1 <sup>a</sup> ±29   | 6,6 <sup>a</sup> ±28,5 | 0,86        |
| <b>IgM día 1</b>  | <b>0,7-2,7g/L</b>   | 1,3 <sup>a</sup> ± 4,2 | 1,4 <sup>a</sup> ±3,5  | 1,6 <sup>a</sup> ± 6,3 | 0,77        |
| <b>IgG día 21</b> | <b>5-17g/L</b>      | 6 <sup>a</sup> ± 53    | 7 <sup>a</sup> ±41,27  | 9,3 <sup>b</sup> ± 42  | <b>0,01</b> |
| <b>IgM día 21</b> | <b>0,7-2,7g/L</b>   | 1.8 <sup>a</sup> ±2,8  | 1,6 <sup>a</sup> ±1,17 | 1,9 <sup>a</sup> ±2,6  | 0,29        |

### 3.7.1 Interpretación

Los promedios en el grupo testigo IgG (6,5<sup>a</sup> ±65, 6<sup>a</sup> ±53), entre el día 1 y 21 tuvo una ligera disminución; el experimental 1 cada 24 horas IgG (6,1<sup>a</sup> ±29, 7<sup>a</sup> ±41,27) presentó diferencia numérica al día 21; y el experimental 2 cada 48 horas IgG( 6,6<sup>a</sup> ±28,5, 9,3<sup>b</sup> ±42) registró mayor incremento al día 21. La IgM del grupo testigo (1,3<sup>a</sup> ± 4,2, 1.8<sup>a</sup> ±2,8); grupo experimental 1 cada 24 horas (1,4<sup>a</sup> ±3,5, 1,6<sup>a</sup> ±1,17); y grupo experimental 2 cada 48 horas (1,6<sup>a</sup> ±6,3, 1,9<sup>a</sup> ±2,6); respectivamente, registraron incremento numérico al día 21 del ensayo.

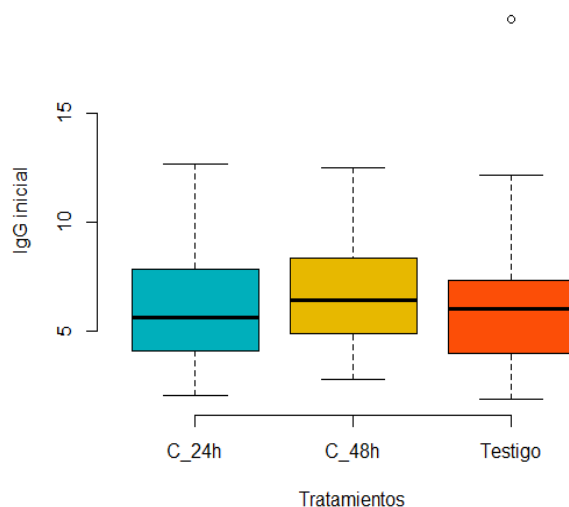
La probabilidad de significancia en el grupo testigo, experimental 1 cada 24 y 48 horas entre el día 1 y 21 para IgG registraron un el P valor de (0,86) > al 0,05; pero



en el grupo experimental 2 para IgG cada 48 horas, se determinó un incremento en su promedio ( $9,3^b \pm$ ) con P valor de  $(0,01) <$  al  $0,05$  al día 21 cada 48 horas, reflejando diferencia significativa, lo cual confirma la hipótesis alternativa (H1) sobre el efecto inmunomodulador de IgG con el uso de la apitoxina como tratamiento adyuvante en el moquillo canino. La IgM en los días 1 y 21 entre los tratamientos presentaron un P valor de  $(0,77)$  y  $(0,29) >$  al  $0,05$  respectivamente.

### 3.7.2 Discusión

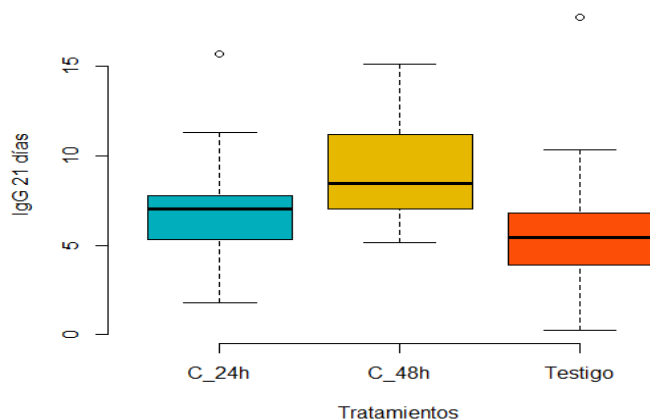
Según Black J.W. en sus publicaciones, los animales expuestos al virus del moquillo canino y que presentan un título de IgM igual o superior a  $1/20$ , se consideran títulos diagnósticos; en estos casos la determinación conjunta de IgG aporta información sobre el grado de protección del animal y su posible evolución. Los animales con títulos de IgG entre  $1/10$  y  $1/320$  son poblaciones de riesgo de muerte. Comparado con los resultados de nuestro estudio con títulos de IgG en el grupo testigo IgG ( $6,5^a \pm 65$ ,  $6^a \pm 53$ ); el experimental 1 cada 24 horas IgG ( $6,1^a \pm 29$ ,  $7^a \pm 41,27$ ); y el experimental 2 cada 48 horas IgG ( $6,6^a \pm 28,5$ ,  $9,3^b \pm 42$ ) entre el día 1 y 21 en el proceso de evolución, el organismo animal produce mayor respuesta inmunológica frente al virus, y los títulos de IgG comienzan a elevarse a partir de los 15 días (84)



**Gráfico 2 Ig G día 1**

### 3.7.2 Interpretación

El comportamiento de los promedios al día 1 entre grupo testigo ( $6,5a \pm 65$ ), experimental 1 cada 24 horas ( $6,1a \pm 29$ ) y experimental 2 cada 48 horas ( $6,6a \pm 28$ ) respectivamente, no presentaron variación.

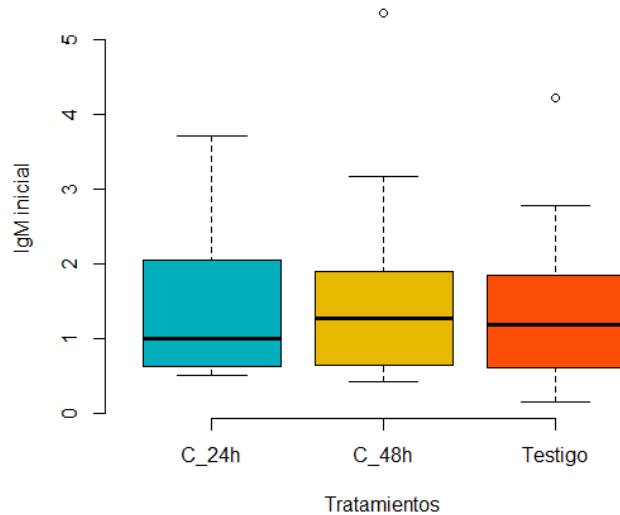


*Gráfico 3 IgG día 21*

### 3.7.3 Interpretación

Se mantuvo la tendencia de la media sin mayor variación en el grupo testigo ( $6^a \pm 53$ ); el experimental 1 cada 24 horas ( $7^a \pm 41,27$ ) presentó un ligero incremento numérico; comparado con el grupo experimental 2 cada 48 horas ( $9,3^b \pm 42$ ), que tuvo un incremento significativo de IgG como desarrollo de inmunidad ante la presencia de la enfermedad.

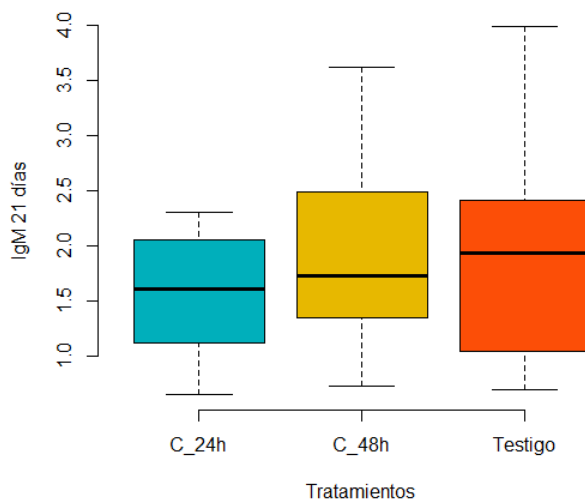
Según Greene existen tres estados inmunitarios que se relacionan con la evolución de la enfermedad y que se deducen de las titulaciones de IgG de los animales expuestos a virus. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con su descripción.



*Gráfico 4 IgM día 1*

### 3.7.4 Interpretación

Al inicio del estudio los promedios de IgM determinaron mínimas diferencias numéricas entre grupo testigo ( $1, 3a \pm 4,2$ ); grupo experimental 1 cada 24 horas ( $1,4^a \pm 3,5$ ); y grupo experimental 2 cada 48 horas ( $1,6^a \pm 6,3$ ); respectivamente, como consecuencia de enfermedad multisistémica activa.



**Gráfico 5 IgM día 21**

### 3.7.5 Interpretación

La IgM del grupo testigo ( $1.8^a \pm 2,8$ ); grupo experimental 1 cada 24 horas ( $1,6^a \pm 1,17$ ); y grupo experimental 2 cada 48 horas ( $1,9^a \pm 2,6$ ); respectivamente; registraron incremento numérico al día 21 del ensayo, manteniéndose la actividad viral de la enfermedad

### 3.8 Discusión

En estudios realizados por laboratorios albéitar en moquillo canino, con técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI), sostiene que durante la exposición natural al virus del moquillo; el sistema inmunológico produce anticuerpos IgM como respuesta temprana a la infección en fase aguda de la enfermedad, desde el día 7 hasta las 2 semanas siguientes; y una titulación de IgM mayor o igual a 1/20 indica que se ha producido contacto con virus campo, elevándose los títulos hasta aproximadamente 15 días tras el contagio, para caer hasta niveles indetectables alrededor del día 25 a 30. criterio que concuerda con los resultados de este estudio para IgM del grupo testigo ( $1,3^a \pm 4,2$ ,  $1,8^a \pm 2,8$ ); grupo experimental 1 cada 24 horas ( $1,4^a \pm 3,5$ ,  $1,6^a \pm 1,17$ ); y grupo experimental 2 cada 48 horas ( $1,6^a \pm 6,3$ ,  $1,9^a \pm 2,6$ ); respectivamente, al día 21 del ensayo (83).

## CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Se determinó diferencia significativa en el grupo experimental 2 para IgG con un incremento en su promedio ( $9,3^b \pm$ ) y un P valor de  $(0,01) <$  al 0,05 al día 21 cada 48 horas; aceptando la hipótesis alternativa (H1) sobre el efecto inmunomodulador de IgG con el uso de la apitoxina como tratamiento adyuvante en el moquillo canino.
- Los promedios de las inmunoglobulinas se mantuvieron entre el día 1 y 21 del estudio dentro del margen de referencia; sin embargo, el grupo testigo IgG ( $6,5^a \pm 65$ ,  $6^a \pm 53$ ) tuvo una ligera disminución al día 21; el experimental 1 cada 24 horas IgG ( $6,1^a \pm 29$ ,  $7^a \pm 41,27$ ) presentó incremento numérico al día 21; y el experimental 2 cada 48 horas IgG ( $6,6^a \pm 28,5$ ,  $9,3^b \pm 42$ ) registró mayor incremento al día 21. La IgM del grupo testigo ( $1,3^a \pm 4,2$ ,  $1,8^a \pm 2,8$ ); grupo experimental 1 cada 24 horas ( $1,4^a \pm 3,5$ ,  $1,6^a \pm 1,17$ ); y grupo experimental 2 cada 48 horas ( $1,6^a \pm 6,3$ ,  $1,9^a \pm 2,6$ ); respectivamente, registraron incremento numérico entre el día 1 y 21 del ensayo, como consecuencia de la enfermedad multisistémica en curso.

### 4.1 Recomendaciones

El uso de la apitoxina en el tratamiento de enfermedad respiratoria multisistémica como tratamiento adyuvante cada 48 horas, porque actúa sobre el sistema hipofiso-suprarrenal, estimulando la producción de anticuerpos y movilizand o sustancias protectoras del organismo, que actúan sobre algunas funciones del sistema endocrino de las células T del timo, del interferón, prostaglandinas, etc.

Establecer el diagnóstico del Moquillo canino, buscando la mejoría del paciente lo más rápido posible y una evolución previsible de la enfermedad, utilizando para cada etapa de la enfermedad las técnicas de laboratorio más adecuadas.

## CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lema, E. (2013). APIFARMA - El veneno de abejas como una opción terapéutica. Obtenido de <http://www.apifarma.com.uy/medicos.html>
2. Alicia DIFG. La Apitoxina: Un Medicamento Natural Madrid-España; 2016.
3. REDVET Rev. Electrón. vet. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>  
2017                    Volumen                    18                    N°                    12                    -  
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121217.html>
4. Cantillo Oviedo O. Revisión bibliográfica de apiterapia. 2018;1–4. Available from: <https://instituciones.sld.cu/fcmdoct/files/2019/02/Revision-Bibliografica-apiterapia.pdf>
5. Apitel. Apitoxina, Apiterapia: aplicación y uso de veneno de abejas. [Online]; 2011. Acceso 10 de septiembre de 2019.
6. Rebollar-Zamorano M, Morales-Ubaldo AL, González-Alamilla EN, Ángeles-Rodríguez A, Valladares-Carranza B, Velásquez-2 Ordoñez V, et al. Análisis epidemiológico retrospectivo de Distemper Canino en la ciudad de Pachuca de Soto, Estado de Hidalgo. *J Selva Andin Anim Sci.* 2020;7(1):40-6.
7. Lavan O. Prevalencia de patógenos respiratorios infecciosos caninos en caninos domésticos asintomáticos presentados en refugios de animales de EE. UU. 2015.
8. Díaz J. Mundial Siglo 21: Apiterapia hoy en Argentina y Cuba. [Online].; 2001. Acceso 15 de septiembre de 2019. Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/view/35170244/apiterapia-hoypdf-mundial-siglo-21-medicina-biologica->
9. Berríos Patricio E. y Betsy Pincheira L. Distemper canino y su impacto en la fauna silvestre. 2016; 2013(2):137-48.

10. Konok V, Dóka A, Miklósi Á. The behavior of the domestic dog (*Canis familiaris*) during separation from and reunion with the owner: A questionnaire and an experimental study. *Applied Animal Behaviour Science*. 2011; 135 (4): p 300-308.
11. . Monteiroa F., Cargneluttia F., Martinsa M., Anzilierob D., Erhardta M., Weiblena R., Furtado E. Detección de virus respiratorios en perros de refugio mantenidos en diversas condiciones ambientales. Brazil. 2016; p: 876-881.
12. Mazacón J. Prevalencia de Distemper y Adenovirus Tipo II en perros de la Cooperativa Balerio Estacio Bloque 1 [Tesis de Grado]. Universidad de Guayaquil; 2018.
13. Pinotti M., Distemper canino: evaluación de dos alternativas terapéuticas y caracterización de aspectos clínico-epidemiológicos en la ciudad de santa fe, durante los años 1998 - 2009 [Internet]. Edu.ar:8443. [citado el 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/323/Tesis%20Distemper%20canino%20evaluación%20de%20...pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Condori Mamani R. Tratamiento del distemper canino con inmunosuero y fitoterapia. Universidad Nacional del Altiplano; 2020. <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3277986>
15. Nova LAC; LVM. Moquillo Canino: Fisiopatología y signos clínicos. 2021; Disponible en: <https://www.vanguardiaveterinaria.com.mx/moquillo-canino-fisiopatologia>.
16. De la Torre S. Apitoxina: Liberador De Histamina. 2012;1-6. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.drdelatorre.com.ar/zssitioAnteriorFlash/trabajos/apitoxina.pdf>
17. Europa pressmadrid; un solo evento propició la aparición del perro doméstico; Madrid; [online] 19 de Julio del 2017; [citado 21 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.europapress.es/ciencia/ruinas-y-fosiles/noticia-solo-evento-propicio-aparicion-perro-domestico-20170719134056.htm>
18. R C, L C. Perros: Una nueva interpretación sobre su origen, comportamiento y evolución. 1st ed. Paz B, editor. Chicago : KNS; 2014.
19. Comps M. Guía Definitiva de Razas de Perros Madrid. España : Amazon; 2015



20. Taxonomía de los perros » Descripción completa [Internet]. 2018 [citado 21 diciembre 2019]. Disponible en: <https://cumbrepuebloscop20.org/animales/perro/taxonomia/>
21. Oleaga Á, Vázquez CB, Royo LJ, Barral TD, Bonnaire D, Armenteros JÁ, et al. Canine distemper virus in wildlife in south-western Europe. *Transbound Emerg Dis.* 2021;(September):1-13.
22. Sellon RK and Vahlenkamp TW. (2017) Canine Distemper and other Canine Viral Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC and Côté E (ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat.* 8th Ed. (pp.1006-1013). St. Louis, Missouri: Elsevier.
23. Gonzalez, M. Detección molecular de virus asociados con el Complejo Respiratorio Canino (CRC), en perros del área Metropolitana de Monterrey. 2014.
24. Rendon-Marín S, Fontoura da R, Wageck C and Ruiz-Saenz J. (2019) Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology.* 16:30-43.
25. Raurell X, Centellas C, Feliz G. Actualización en el diagnóstico del moquillo canino neurológico. *Argos* [Internet]. 2018;(November):0-2. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/329894324>
26. Franco M. Gabriela. Vacunas para caninos: duración de la inmunidad y recomendaciones para su utilización. Universidad de la República Uruguay. 2016.
27. Townsell MY, Pohlman LM and Harkin KR. (2015). Pathology in practice. Canine distemper virus disease in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 246: 613–615.
28. Atting F, Spitzbarth I, Kalkuhl A, Deschl U, Puff C, Baumgärtner W and Ulrich R. (2019). Reactive Oxygen Species are Key Mediators of Demyelination in Canine Distemper Leukoencephalitis but not in Theiler's Murine Encephalomyelitis. *Int. J. Mol. Sci.* 20:3217-3245.
29. Sawatsky, B.; Wong, X.X.; Hinkelmann, S.; Cattaneo, R.; von Messling, V. (2012). Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *J. Virol.* 86: 3658–3666.
30. Naveenkumar V, Vijaya-Bharathi M and Nagaran B. (2019) Canine distemper

31. Vahlenkamp TW. (2017) Canine Distemper and other Canine Viral Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC and Côté E (ed). Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and The Cat. 8th Ed. (pp.1006-1013). St. Louis, Missouri: Elsevier
32. Sykes JE. Canine Distemper Virus Infection. In: Canine and Feline Infectious Diseases: Elsevier; 2014. p. 152-65.
33. Budaszewski RF and Von Messling V. (2016). Morbillivirus Experimental Animal Models: Measels Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus. *Viruses* 8(10): 274-285.
34. Zhan J, Ren Y, Chen J, Zheng J and Sun D. (2020) Viral pathogenesis, recombinant vaccines, and oncolytic virotherapy: Applications of the canine distemper virus reverse genetics system. *Acta Neuropathol. Viruses* 12:339-358.
35. Espinal M, Díaz F, Ruiz J. 2014. Phylogenetic evidence of a new canine distemper virus lineage among domestic dogs in Colombia, South America. Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia: *Veterinary Microbiology*. 172: 168–176.
36. Carroll KC, Hobden JA, Miller SM, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B...Sakanari JA. (2016) Jawetz, Melick & Aldeberg *Microbiología Médica*. México: Mc Graw Hill.
37. Linares V. 2010. Diagnóstico del Moquillo Canino con la prueba Dot-ELISA. Departamento de Salud Animal. Tesis. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. 78 p.
38. Zambrano P. Estudio inmunocromatográfico y citológico de moquillo canino en perros de la ciudad de Manta. [Tesis de Grado]. Universidad Técnica de Machala; 2014.
39. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. España: Wolers Kluwer; 2016.
40. Fischbach F, Dunning M. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. 8.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. Pp. 338
41. M.J.G. Appel and B.A. Summers. *Canine Distemper: Current Laboratorio de referencia de los principales zoológicos, clínicas y escuelas de medicina*

veterinaria en Chile Status. [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

42. Greene C, y Appel JG. 2000. Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos. 2ª Ed. México D. F.: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. p 11-22.
43. Pinotti, M. Distemper Canino: Evaluación de dos alternativas terapéuticas y caracterización de aspectos clínico-epidemiológicos en la ciudad de Santa Fe, durante los años 1998 - 2009. [Tesis de grado]. Universidad Nacional del Litoral. Argentina. 2011.
44. Ford, R., Larson, L., Schultz, R. D., & Welborn, L. (2017, October). 2017 AAHA Canine Vaccination Guidelines. Trends Magazine, 26–35. Retrieved from
45. Leticia C.; Moises G.; Benito G.; ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune?; Mexico; [online] Abril-Junio 2015; [citado 22 diciembre 2019]. Disponible en: [https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/66\\_2/PDF/Sistem\\_Inmune.pdf](https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/66_2/PDF/Sistem_Inmune.pdf)
46. Hivroz C, Saitakis M. Biophysical Aspects of T Lymphocyte Activation at the Immune Synapse. 7.ª ed. U.S-Rockville Pike; 2016. Pp. 46
47. Resino S. Respuesta Humoral; características [Internet]. EMEI Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. 2010 [citado 18 diciembre 2019]. Disponible en: <https://epidemiologiamolecular.com/respuesta-humoral/>
48. Ministerio de Educación y Ciencia (España) Inmunidad Humoral [Internet]. 2010 [citado 28 enero 2020]. Disponible en: <http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/inmune/contenidos10.htm>
49. Iáñez E. Inmunidad Humoral General [Internet]. Departamento de Microbiología. 2011 [citado 26 diciembre 2019]. Disponible en: [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_12.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_12.htm)
50. Respuesta Humoral [Internet]. Universidad de Granada. 2016 [citado 13 diciembre 2019]. Disponible en: [http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_12.htm](http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_12.htm)

51. Jesus M., Maria N.; Inmunología. Inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac)., España; [online] 2012; [citado]. Disponible en: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%25202-Bloque%2520III-Inmunoglobulinas%2520o%2520anticuerpos.pdf>
52. Vennera M del C, Picado C. Inmunología. 31.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2012. Pp. 119-121
53. Curran R. Bitesized Immunology. Belfast; 2017. Pp. 45
54. Abbas A, Lichtman A. Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system. 3.<sup>a</sup> ed. U.S: Elsevier; 2010. Pp. 201
55. Asensio A. Reacción antígeno-anticuerpo [Internet]. Biología Sur. 2010 [citado 28 enero2020]. Disponible en: <https://www.biologiasur.org/index.php/132-apuntes-de-biologia/respuesta-humoral/273-4-3-reaccion-antigeno-anticuerpo>
56. Pacientes Inmunodeficiencias: Deficiencia de anticuerpos; Pacientes Inmunodeficiencias: Deficiencia de anticuerpos [Internet]. Biotest; From Nature for Life . 2016 [citado 14 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.biotest.com/es/es/pacientes/inmunoglobulinas/deficiencia-deanticuerpos.cfm#>
57. Gonzalez R. Inmunología: Biología y patología del sistema inmunitario. 4.<sup>a</sup> ed. Madrid: Panamericana; 2011. Pp. 70-73
58. Devlin T. Bioquímica. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Reverté; 2014. Pp. 11-13
59. Salinas, E.(Noviembre de 2014). Obtención y purificación de anticuerpos policlonales específicos contra el contaminante emergente. Aguascalientes, Mexico.
60. Gutierrez, P. (2010) Inmunología veterinaria. Manual Moderno, 1. Mexico.
61. Consuelo B.; Maria C.; sistema inmune: su importancia en el desarrollo y terapiadel cáncer; Madrid; [online] 2013; [citado 22 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www2.uned.es/caplasencia/DocumentosPDF/libros/SistemaInmune.p>

df

62. Linnaeus. Animalandia-Abeja melífera. [Online]; 2012. Acceso 12 de noviembre de 2019. Disponible en: <http://animalandia.educa.madrid.org/ficha.php?id=443>
63. Manzano. Ecocolmena. [Online]; 2016. Acceso 25 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://ecocolmena.com/los-secretos-del-veneno-de-las-abejas/>.
115. Burgos. Miel Sabinares del Arlanza. [Online]; 2006. Acceso 11 de octubre de 2019. Disponible en: <http://www.mielarlanza.com/es/contenido/?iddoc=100>. 71
64. Felice. Apitoxina. [Online]; 2012. Acceso 10 de septiembre de 2019. Disponible en: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Apitoxina202.pdf>.
65. Rivera S. Características y propiedades de la Apitoxina de Apis mellifera como potencial terapéutico usos y limitaciones. [Online].; 2001. Acceso 22 de septiembre de 2019. Disponible en: <https://www.apiservices.biz/es/articulos/ordenar-por-popularidad/720-caracteristicas-ypropiedades-de-la-apitoxina-de-apis-mellifera>
66. Urtubey N. Apitoxina del Veneno de abejas al apitoxina de uso humano. [Online]; 2012. Acceso 10 de septiembre de 2019. Disponible en: <http://zhaohai.com.co/site/wpcontent/uploads/downloads/2012/09/5007-APITOXINA.-DEL-VENENO-DE-ABEJAS-A-LAAPITOXINA-DE-USO-MEDICO-Cap-5.pdf>.
67. Marchiaro R. Dulcynat- La apitoxina el veneno de la abeja. [Online]; 2012. Acceso 23 de septiembre de 2019. Disponible en: <http://www.dulcynat.com.ar/>.
68. Salamanca Grosso G.; Rivera F. A.; Características y propiedades de la apitoxina de apis mellifera como potencial terapéutico usos y limitaciones, Bogotá – Colombia; [online] 27 de Junio de 2013; [citado 2 de diciembre del 2019] Disponible en: <http://upload.commons/8/8c/Apitoxina2012.pdf>
69. Apitel; Apitoxina apiterapia aplicacion y uso de veneno de abejas; [online] 15 de Septiembre de 2011; [citado 19 diciembre 2019] Disponible en: <http://apitel.cl/productos/apitoxina/index.htm>.
70. Fuente A. Apitoxina, un medicamento natural. [Online]; 2002. Acceso 20 de

septiembrede 2019. Disponible en:  
<http://www.acupunturayapiterapia.com/apiterapia-madrid/apitoxina/>

71. Benes, F.M.. «Carlsson y el descubrimiento de la dopamina». Tendencia en farmacología y ciencias. Volumen 22. 2011. Pp. 46-47.
72. «Norepinephrine definition». dictionary.reference.com. Consultado el 24 de noviembre de 2010.
73. García G, García A. Fosfolipasas a2: grandes familias y mecanismos de acción [Internet]. fucsalud. 2017 [citado 18 diciembre2019].Disponible en: [https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/7\\_0.pdf](https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/7_0.pdf)
74. Cantillo Oviedo O. Revisión bibliográfica de apiterapia. 2018;1-4. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/fcmdoct/files/2019/02/Revision-Bibliografica-apiterapia.pdf>
75. Poblete W, Narváez C, Burgos A. Efecto antiinflamatorio de apitoxina de *Apis mellifera* sobre prostaglandina E2 del fluido crevicular gingival de pacientes con y sin enfermedad periodontal, sometidos a apiterapia: ensayo preliminar [Internet]. Scielo. 2011 [citado 29 enero 2020]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0719-01072011000200005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072011000200005)
76. Abalos. Tratamiento Eficaz con Apitoxina. [Online].; 2010. Acceso 26 de diciembre de 2019. Disponible en: <http://traumatologia-apitoxina.blogspot.com/2009/08/tratamiento-eficaz.html>
77. Corrales G. Utilización de un geloides a base de apitoxina en el tratamiento de dermatitis bacteriana superficial localizada, en perros domésticos, en la clínica veterinaria “dino sur” del distrito metropolitano de quito. Universidad Técnica de Cotopaxi; 2015.
78. Lazarev VN, Parfenova TM, Gularyan SK, Misyurina OY, Akopian TA, Govorun VM (febrero de 2002). «Induced expression of melittin, an antimicrobial peptide, inhibits
79. De Felice LJ, Padin J. Apitoxina: su preparado, especificaciones y farmacología. 2012;1-48.

80. Urtubey, Néstor; Apitoxina del veneno de abejas a la apitoxinade uso médico; Santiago del Estero – Argentina; 2012; Capitulo 5. Pp. 7
81. Masedeu Joseph; Tarragona – España; 25 de Mayo del 2012; [citado 22 diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.naturopatamasdeu.com/apitoxina-naturaleza-que-cura/>
82. Pinotti, m.1 ; gollan, a.1 ; passeggi, c.1 ; blainq, l.1 ; reutemann, s.1 ; picco, e.2 & formentini, distemper canino: evaluación de dos alternativas terapéuticas, e.2 revista fave - Ciencias Veterinarias 12 (1- 2) 2013, ISSN 1666-938X, [pbeldome,+fave2013\\_vet\\_1y2\\_pag\\_87\\_98\(2\).pdf](#)
83. Yépez T, Molina E, Evaluación de inmunoglobulinas (G y M) en el tratamiento de piodermas en perros domésticos (*Canis lupus familiaris*) mediante el uso de apitoxina natural, 2020.
84. REDVET - Revista electrónica de Veterinaria - ISSN 1695-7504, Acción in vitro de la Apitoxina en enterobacterias de mayor prevalencia patógena procedentes de cobayos,
85. Martínez, Romina Paola; Feldman, Jorge, Álvarez, Marcelo. Agosto, 2016, Feldman, Jorge, Álvarez, Marcelo, Utilización de medicina complementaria en procesos degenerativos articulares, Facultad de Ciencias Veterinarias - UNCPBA,
86. Valderrama R. Scielo [Internet]. Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas *Apis mellifera*. 2013 [citado 28 enero 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v16n3/v16n3a3.pdf>
87. Feldman N. Tratamientos- Apitoxina. [Online]; 2001. Acceso 20 de septiembrede 2019. Disponible en: <http://www.holadoctorfeldman.com.ar/tratamientos.html>
88. Martín S, Jurado R, Gaudio P. Facultad de Ciencias Veterinarias Intoxicación por Apitoxina con desarrollo de enfermedad del suero en canino atacado por abejas. 2018; <http://www.albeitar.com/content.php?section=9&element=106>
89. Black, J.W.: Single serum-sample diagnosis of canine viral disease. Small Anim. Clin. Vet. Med. Sept. 1393-1396, 1983

90. GREEN CE. APPLE M.: Canine distemper. In: Infectious diseases of the dog and cat. Ed CE GREENE, WB Saunders, Philadelphia, 236-250. 1993.
91. de Roodt, A. R., Salomón, O. D., Orduna, T. A., Robles Ortiz, L. E., Paniagua Solís, J. F., & Alagón Cano, A. (2005). Envenenamiento por picaduras de abeja. *Gaceta medica de Mexico*, 141(3), 215–222. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132005000300008](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000300008)
92. Faunia. Abeja Melífera. [Online]; 2012. Acceso 10 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.faunia.es/animales/abeja-melifera>. 72
93. Beltzer. Scribd - Apiterapia en Argentina y en Cuba. [Online].; 2012. Acceso 26 de septiembre de 2019. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/97012384/Apiterapia-Hoy-en-Argentina-yen-Cuba>.
94. Camero, M. Losurdo, V. Larocca, V Marthella, & G. Elia (13 de Diciembre de 2014). Virological and serological finding in dogs with naturally occurring distemper. *Virol Methods*, 30 – 127. Available.
95. Almuna R, López-Pérez AM, Sarmiento RE, Suzán G. Drivers of canine distemper virus exposure in dogs at a wildlife interface in Janos, Mexico. *Vet Rec Open*. 2021;8(1).
96. Vigne, J.-D. (2011). The origins of animal domestication and husbandry: a major change in the history of humanity and the biosphere. *Comptes Rendus Biologies*, 334(3), 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2010.12.009>
97. King, T., Marston, L. C., & Bennett, P. C. (2012). Breeding dogs for beauty and behaviour: Why scientists need to do more to develop valid and reliable behaviour assessments for dogs kept as companions. *Applied Animal Behaviour Science*, 137(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2011.11.016>
98. Díaz Julio Cesar Apiterapia Hoy en Argentina y en Cuba. (n.d.). Scribd. Retrieved September 26, 2019, from <https://es.scribd.com/doc/97012384/Apiterapia-Hoy-en-Argentina-yen-Cuba>.



## CAPITULO VII. ANEXOS

### Anexo 1 Hoja de vida de la tutora



UNIVERSIDAD  
TÉCNICA DE  
COTOPAXI



INVESTIGACIÓN  
VINCULACIÓN  
CON LA SOCIEDAD

### ANEXO I: CURRICULUM VITAE (INVESTIGADOR O VINCULADOR)

#### CURRICULUM VITAE

##### 1.- DATOS PERSONALES

Nombres y apellidos: Paola Jael Lascano Armas  
Cargo: Docente  
Cédula de ciudadanía: 0502917248  
N° Telefónico: 0998940059  
e-mail: paola.lascano@utc.edu.ec



##### 2.- TITULOS

Pregrado: Médica Veterinaria y Zootecnista  
Titulo/Grado de Posgrado: Magister en Producción Animal

##### 3.- PUBLICACIONES ACADÉMICAS – CIENTÍFICAS

| Tipo de Publicación | Título de la Publicación   | Año de Publicación | Nombre de la Revista o Editorial |
|---------------------|--|--------------------|----------------------------------|
| Artículo            | Eficiencia Anual En Una Operacion De Ceba Final De Bovinos Con La Tecnologia De Silvopastoreo. (Archivos De Zootecnia España 2016).  | 2016               | Revista De Producción Animal     |
| Artículo            | Milk Production And Sustainabilityof The Dairy Livestock Sistemswith A High Calvin Concentrate Pattern At The Early Spring. (Redvet España 2016).                            | 2016               | Revista De Producción Animal     |
| Artículo            | Influencia Del Algarrobo En La Conducta Y Produccion De Leche De Vacas En Pastoreo. I. Periodo De Seca (Revista De Producción Animal Universidad De Camaguey Cuba 2016).     | 2016               | Revista De Producción Animal     |
| Artículo            | Influencia Del Algarrobo En La Conducta Y Produccion De Leche De Vacas En Pastoreo. II. Periodo De Lluvia. (Revista De Producción Animal Universidad De Camaguey Cuba 2016). | 2016               | Revista De Producción Animal     |



|          |  |      |                                       |
|----------|--|------|---------------------------------------|
| Artículo | Efecto De La Inclusion De Forraje De Maíz Molido En La Respuesta Productiva De Vacas Lecheras En Pastoreo. (Revista De Producción Animal Universidad De Camaguey Cuba 2016).                                     | 2016 | Revista De Producción Animal          |
| Artículo | Efectos De La Suplementación Con Microminerales En Indicadores De Producción Y Su Residualidad En Sangre, Heces Y Orina De Alpacas (Lama Lama) En Pastoreo   | 2017 | Revista Ecuatoriana De Ciencia Animal |
| Artículo | Suplementación Con Norgold + Miel Urea Al 3 % De Bovinos Cebú En Crecimiento-Ceba En Sistema De Pastoreo En Época De Seca  | 2017 | Revista Ecuatoriana De Ciencia Animal |
| Artículo | Decisiones De Manejo, Externalidades Artículo Y Eficiencia Alimentaria En Sistemas De Producción Lechera De La Sierra Norte Ecuatoriana  | 2017 | Revista Ecuatoriana De Ciencia Animal |
| Artículo | Rol De La Capacitación Como Herramienta De La Extensión Rural En Su Vínculo Con Los Sistemas De Producción Animal Y La Agroindustria   | 2017 | Revista Ecuatoriana De Ciencia Animal |
| Artículo | Balance Forrajero, De Energía Y Nitrógeno En Pastizales Arborizados Con Algarrobo (Prosopis Juliflora (S.W.) DC.) Bajo Pastoreo De Vacas Lecheras  | 2018 | Revista De Producción Animal          |
| Artículo | Producción De Leche Como Respuesta A La Fertilización Y Riego En Ganaderías De Ecosistemas Andinos En Ecuador - Milk Production In Response To Fertilization And Irrigation In Andean Ecosystem Farms In Ecuador | 2018 | Revista Electronica De Veterinaria    |
| Artículo | Fodder, Nitrogen, And Energy Balances In Grasslands With Algarroba Trees (Prosopis Juliflora (S.W.) DC.) Under Dairy Cow Grazing   | 2018 | Revista De Producción Animal          |
| Artículo | Evaluación Bio-Económica De Micro-Lecherías Con Diferentes Patrones De Partos Concentrados Al Inicio De La Época De Lluvias  | 2019 | Revista De Producción Animal          |
| Artículo | Problemas De Rentabilidad Económica Y Eficiencia Técnica En Sistemas Ganaderos De Ecuador  | 2020 | Revista De Producción Animal          |



|          |  |      |   |
|----------|--|------|---|
| Artículo | Caracterización Físico-Productiva Y Tipologías De Sistemas Lecheros Diversificados En La Sierra De Ecuador   | 2020 | Archivos De Zootecnia                         |
| Artículo | Milk Production Of Grazing Cows In Kikuyo (Pennisetum Clandestinum, Ex Chiuv) Fertilized With Poultry Manure | 2021 | Tropical And Subtropical Agroecosystems       |
| Artículo | Estructura Del Pastizal, Producción De Leche Y Emisión De Metano En Vacas Lecheras En Pastoreo               | 2021 | Revista Ecuatoriana De Ciencia Animal         |
| Artículo | Evaluación De La Autovacuna Para Papilomavirus Bovino  | 2021 | Revista Mexicana De Epidemiología Veterinaria |

#### 4. INVESTIGACIONES DESARROLLADAS.

| Título del proyecto   | Cargo ejercido en la ejecución del proyecto | Tiempo |
|---|---|--------|
| Caracterización y Mejora de los Sistemas de Producción Agropecuarios de Cotopaxi (Proyecto Formativo) | Responsable                                 | 2 Años |

#### 5.- EXPERIENCIA LABORAL

| No | Institución                        | Cargo                 | Tiempo  |
|----|------------------------------------|-----------------------|---------|
| 1  | Universidad Técnica de Cotopaxi    | Docente               | 11 años |
| 2  | Empresa Productiva "Sierra Fertil" | Administrador Técnico | 4 Años  |

#### 5.- CURSOS Y CAPACITACIÓN

| Temática | Institución organizadora | Fecha | Horas |
|----------|--------------------------|-------|-------|
|          |                          |       |       |

Atentamente,

**Firma**  
**Paola Jael Lascano Armas**  
**0502917248**



UNIVERSIDAD  
TÉCNICA DE  
COTOPAXI



INVESTIGACIÓN  
VINCULACIÓN  
CON LA SOCIEDAD

## CURRICULUM VITAE

### 1.- DATOS PERSONALES

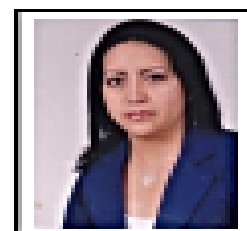
Nombres y apellidos: Elsa Janeth Molina Molina

Cargo: Docente Titular Auxiliar II

Cédula de ciudadanía: 0502409634

Nº Telefónico: 0984539898

e-mail: elsa.molina@utc.edu.ec



### 2.- TÍTULOS

| NIVEL DE INSTRUCCIÓN | TÍTULO OBTENIDO                             | INSTITUCIÓN EDUCATIVA                      |
|----------------------|---|--|
| TERCER NIVEL         | Doctora en Medicina Veterinaria Y Zootecnia | Universidad Técnica De Cotopaxi            |
| CUARTO NIVEL         | Magister en Clínico Y Cirugía Canina        | Universidad Agraria Del Ecuador            |
| CUARTO NIVEL         | Maestría en Ciencias Veterinarias           | Universidad Técnica De Cotopaxi (cursando) |

### 3.- PUBLICACIONES ACADÉMICAS – CIENTÍFICAS (LIBROS, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS, CONTRIBUCIONES A CONGRESOS, SEMINARIOS, ETC).

| Tipo de publicación (Libros, artículos científicos, contribuciones a congresos, seminarios, etc) | Título de la publicación  | Año de publicación | Nombre de la Revista o Editorial        |
|--|---|--------------------|---|
| ARTICULO   | [Milk Production Of Grazing Cows In Kikuyo (Pennisetum Chlorostachum, Ex Chlor) Fertilized With Poultry Manure] | 2021               | Tropical and Subtropical Agroecosystems |
| PONEENCIA  | Evaluación de leucograma en caninos domésticos (Canis familiaris) de la Parroquia Pastocalle Unión Latacunga,   | 2019               | Universidad Técnica de Cotopaxi         |
| EXPOSICION- CONGRESO   | Prevalencia de brucellosis en perros que consumen desechos provenientes de carnales de bovinos del Ecuador      | 2019               | Universidad Técnica de Cotopaxi         |
| ARTICULO   | Garantías de peso vivo en novillas que pastan Kikuyo (Pennisetum  | 2019               | Revista Ecuatoriana de Ciencia Animal   |

Latacunga - Ecuador



|          |  |      |   |
|----------|--|------|---|
|          | claudonnam, Ex Chiov)<br>fertilizado con polinaza<br>(Live weight gain in<br>heifers grazing Kakuyo<br>(Pennisetum<br>claudonnam, Ex Chiov)<br>fertilized with poultry<br>manure).   |      |   |
| ARTICULO | Foräger, Nitrogen, and<br>Energy Balances in<br>Goats with<br>Algarroba Trees (Prosopis<br>palliflora (S. W.) DC.)<br>under Dairy Cow Grazing.   | 2018 | Journal of Animal<br>Production           |
| ARTICULO | Balances forrajero, de<br>energía y nitrógeno en<br>pastizales arborizados con<br>Algarrobo (Prosopis<br>palliflora (S. W.) DC.) bajo<br>nutrición de vacas lecheras.  | 2018 | Revista producción                        |
| ARTICULO | Prevalencia de<br>Brucelosis en perros<br>que consumen<br>desechos provenientes<br>de canales de bovinos<br>en Ecuador.<br>(Prevalence of<br>Brucellosis in dogs that<br>consume waste from<br>bovine abattoirs in<br>Ecuador) | 2019 | Revista Ecuatoriana de<br>Ciencia Animal, |
| PONENCIA | Propóleos como terapia<br>inmunomodulante en<br>caninos.   | 2017 | Universidad Católica<br>de Cuenca         |

#### 4. INVESTIGACIONES DESARROLLADAS.

| Título del proyecto   | Cargo ejercido en la ejecución del proyecto | Tiempo |
|---|---|--------|
| Caracterización y mejora de los sistemas de producción agropecuaria de Cotopaxi | Miembro de grupo de investigación           | 2 años |
| Mecanismos Inmunopatológicos humoral en animales domésticos                     | Miembro de grupo de investigación           | 2 años |

#### 5. EXPERIENCIA LABORAL

| No | Institución                     | Cargo   | Tiempo  |
|----|---------------------------------|---|---------|
| 1  | Universidad Técnica de Cotopaxi | Representante principal al consejo Directivo de la Facultad Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales         | 2 años  |
| 2  | Universidad Técnica de Cotopaxi | Representante de los Decanos de la Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales al Consejo Directivo | 2 años  |
| 3  | Universidad Técnica de Cotopaxi | Coordinadora de Vinculación de la Unidad Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales                            | 2 años  |
| 4  | Centro Médico Veterinario       | Asesoramiento técnico-Ejercicio Profesional   | 17 años |
| 5  | Secap                           | Instructora Occasional  | 1 año   |
| 6  | Veteca                          | Capacitador y Asesoramiento Técnico   | 1 año   |



|    |   |  |       |
|----|---|--|-------|
| 7  | UER   | Capacitador y Asesoramiento Técnico              | 1 año |
| 8  | Municipio Saquisilí                         | Técnico de capacitación y asistencia veterinaria | 1 año |
| 9  | Pypa S.A.                                   | Asistente Técnico                                | 1 año |
| 10 | Herdía Colona                               | Asesoramiento Técnico                            | 1 año |
| 11 | Coop. Agropecuaria "San Antonio de Alajuez" | Asesoramiento Técnico                            | 1 año |

**5.- CURSOS Y CAPACITACIÓN**

| Temática   | Institución organizadora                                | Fecha           | Horas |
|--|---|-----------------|-------|
| Curso de Educación Continua Ecografía 2020               | Universidad San Francisco de Quito                      | Agosto 2020     | 15 h  |
| Dermatología   | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Septiembre 2020 | 10 h  |
| Carología clínica para casos de dermatología             | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Septiembre 2020 | 10 h  |
| Knott modificado   | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Octubre 2020    | 10 h  |
| Laboratorio Hematología                                  | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Octubre 2020    | 10 h  |
| Diagnóstico y Tratamiento de adenocarcinoma              | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Octubre 2020    | 10 h  |
| Acidosis ruminal   | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Octubre 2020    | 10 h  |
| Medicina de Producción en la ganadería lechera           | Colegio de Médicos Veterinarios de Chiapas              | Noviembre 2020  | 10 h  |
| Biología Molecular Aplicada a las Ciencias Agropecuarias | Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales | Enero 2021      | 8 h   |

**Acentuamente,**

**Edu Janseth Molina Molina**  
C.I. 0502409624



*Anexo 3 Muestras sanguíneas grupo testigo*

| DATOS DEL ENSAYO |              |       |              | MUESTRA SANGUINEA INICIAL |            | MUESTRA SANGUINEA 21 DIAS |            |
|------------------|--------------|-------|--------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
| GRUP. TESTIGO    | EDAD/MESES   | RAZA  | TRATAMIENTO  | Ig G                      | Ig M       | Ig G                      | Ig M       |
|                  |              |       |              | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L |
| 1                | 0-12 meses   | PEQ   | CONVENCIONAL | 5.16                      | 0.79       | 3.92                      | 3.98       |
| 2                | 0-12 meses   | PEQ   | CONVENCIONAL | 5.03                      | 1.79       | 4.43                      | 2.09       |
| 3                | 0-12 meses   | PEQ   | CONVENCIONAL | 5.83                      | 1.69       | 5.06                      | 1.90       |
| 4                | 0-12 meses   | PEQ   | CONVENCIONAL | 4.02                      | 1.33       | 3.61                      | 2.41       |
| 5                | 0-12 meses   | GRAND | CONVENCIONAL | 2.63                      | 0.34       |                           |            |
| 6                | 0-12 meses   | GRAND | CONVENCIONAL | 19.3                      | 2.78       | 17.7                      | 1.04       |
| 7                | 0-12 meses   | GRAND | CONVENCIONAL | 6.45                      | 1.34       | 6.78                      | 1.54       |
| 8                | 0-12 meses   | GRAND | CONVENCIONAL | 6.86                      | 0.63       | 5.89                      | 0.70       |
| 9                | 12-24 meses  | PEQ   | CONVENCIONAL | 6.16                      | 1.98       |                           |            |
| 10               | 12-24 meses  | PEQ   | CONVENCIONAL | 6.62                      | 0.56       | 5.82                      | 0.88       |
| 11               | 12-24 meses  | PEQ   | CONVENCIONAL | 1.83                      | 0.23       | 0.23                      | 2.55       |
| 12               | 12-24 meses  | GRAND | CONVENCIONAL | 6.57                      | 0.83       | 3.61                      | 2.41       |
| 13               | 12-24 meses  | GRAND | CONVENCIONAL | 3.91                      | 1.03       | 5.81                      | 1.97       |
| 14               | 12-24 meses  | GRAND | CONVENCIONAL | 3.47                      | 0.14       | 4.07                      | 1.84       |
| 15               | mas 24 meses | PEQ   | CONVENCIONAL | 9.81                      | 0.88       | 9.21                      | 0.72       |
| 16               | mas 24 meses | PEQ   | CONVENCIONAL | 12.14                     | 4.21       | 10.34                     | 1.22       |
| 17               | mas 24 meses | PEQ   | CONVENCIONAL | 3.57                      | 0.5        | 3.46                      | 2,33       |
| 18               | mas 24 meses | GRAND | CONVENCIONAL | 4.07                      | 1,34       | 5.82                      | 2.75       |
| 19               | mas 24 meses | GRAND | CONVENCIONAL | 7.77                      | 2.3        | 4.73                      | 1.99       |
| 20               | mas 24 meses | GRAND | CONVENCIONAL | 8.73                      | 1.89       | 8.34                      | 0.83       |

*Anexo 4 Muestras sanguíneas tratamiento 1*

| DATOS DEL ENSAYO |            |      |            | MUESTRA SANGUINEA INICIAL |            | MUESTRA SANGUINEA 21 DIAS |            |
|------------------|------------|------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
| GRUP. EXP. 1     | EDAD/MESES | RAZA | APITOXINA  | Ig G                      | Ig M       | Ig G                      | Ig M       |
|                  |            |      |            | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L |
| 1                | 1-12 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 2.0                       | 0.73       | 1.8                       | 1.12       |
| 2                | 1-12 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 5.09                      | 2.85       | 3.53                      | 1.84       |
| 3                | 1-12 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 4.12                      | 0.54       | 9.16                      | 1.19       |
| 4                | 1-12 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 8.14                      | 0.74       | 7.0                       | 1.96       |
| 5                | 1-12 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 7.81                      | 1.79       | 15.7                      | 0.93       |
| 6                | 1-12 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 10.3                      | 3.71       | 7.77                      | 1.92       |
| 7                | 1-12 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 12.6<br>4                 | 1.83       |                           |            |
| 8                | 1-12 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 6.16                      | 1.98       | 5.66                      | 0.88       |

|    |              |      |            |      |      |       |      |
|----|--------------|------|------------|------|------|-------|------|
| 9  | 12-24-2024   | PEQ  | C/24 Hx3 d | 7.55 | 2.16 | 10.65 | 2.07 |
| 10 | 12-24-2024   | PEQ  | C/24 Hx3 d | 4.68 | 0.62 | 7.31  | 0.65 |
| 11 | 12-24-2024   | PEQ  | C/24 Hx3 d | 6.12 | 0.84 | 11.31 | 2.10 |
| 12 | 12-24-2024   | GRAN | C/24 Hx3 d | 4.24 | 0.50 | 5.47  | 2.03 |
| 13 | 12-24-2024   | GRAN | C/24 Hx3 d | 4.97 | 1.15 | 5.17  | 2.18 |
| 14 | 12-24-2024   | GRAN | C/24 Hx3 d | 3.62 | 0.61 | 7.12  | 1.17 |
| 15 | mas 24 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 7.80 | 0.55 | 7.81  | 1.13 |
| 16 | mas 24 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 8.23 | 2.10 | 5.19  | 0.88 |
| 17 | mas 24 meses | PEQ  | C/24 Hx3 d | 4.06 | 1.42 | 2.66  | 1.61 |
| 18 | mas 24 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 7.03 | 2.22 | 7.48  | 2.30 |
| 19 | mas 24 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 3.19 | 0.76 | 5.59  | 2.15 |
| 20 | mas 24 meses | GRAN | C/24 Hx3 d | 3.65 | 0.53 | 6.98  | 1.46 |

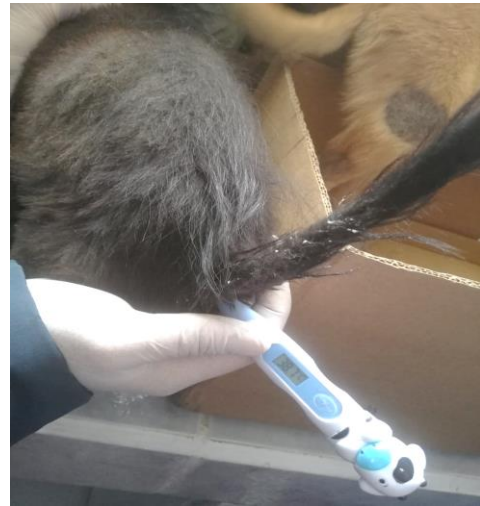
*Anexo 5 Muestras sanguíneas tratamiento 2*

| DATOS DEL ENSAYO |                 |      |            | MUESTRA SANGUINEA INICIAL |            | MUESTRA SANGUINEA 21 DIAS |            |
|------------------|-----------------|------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
| GRUP. EXP. 2     | EDAD/MESES      | RAZA | APITOXINA  | Ig G                      | Ig M       | Ig G                      | Ig M       |
|                  |                 |      |            | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L | 5-17g/L                   | 0,7-2,7g/L |
| 1                | 1-12 meses      | PEQ  | C/48 Hx3 d | 6.50                      | 5.34       | 9.18                      | 3.62       |
| 2                | 1-12 meses      | PEQ  | C/48 Hx3 d | 2.78                      | 0.49       |                           |            |
| 3                | 1-12 meses      | PEQ  | C/48 Hx3 d | 6.35                      | 0.41       | 8.42                      | 1.62       |
| 4                | 1-12 meses      | PEQ  | C/48 Hx3 d | 3.45                      | 0.59       | 6.72                      | 1.06       |
| 5                | 1-12 meses      | GRAN | C/48 Hx3 d | 12.5                      | 1.31       | 14.9                      | 0.73       |
| 6                | 1-12 meses      | GRAN | C/48 Hx3 d | 5.98                      | 0.61       | 5.38                      | 1.73       |
| 7                | 1-12 meses      | GRAN | C/48 Hx3 d | 8.28                      | 2.54       | 7.68                      | 1.42       |
| 8                | 1-12 meses      | GRAN | C/48 Hx3 d | 5.99                      | 3.16       | 5.53                      | 1.42       |
| 9                | 12-24 meses     | PEQ  | C/48 Hx3 d | 5.01                      | 0.49       | 9.83                      | 1.28       |
| 10               | 12-24 meses     | PEQ  | C/48 Hx3 d | 7.68                      | 1.22       | 9.4                       | 1.56       |
| 11               | 12-24 meses     | PEQ  | C/48 Hx3 d | 9.15                      | 0.89       | 8.23                      | 1.19       |
| 12               | 12-24 meses     | GRAN | C/48 Hx3 d | 7.85                      | 1.71       | 15.1                      | 2.76       |
| 13               | 12-24 meses     | GRAN | C/48 Hx3 d | 9.12                      | 1.88       | 13.5                      | 2.17       |
| 14               | 12-24 meses     | GRAN | C/48 Hx3 d | 3.2                       | 1.85       | 6.34                      | 2.65       |
| 15               | mas de 24 meses | PEQ  | C/48 Hx3 d | 9.85                      | 1.73       | 11.9                      | 0.81       |
| 16               | mas de 24 meses | PEQ  | C/48 Hx3 d | 2.74                      | 0.67       | 10.41                     | 2.33       |
| 17               | mas de 24 meses | PEQ  | C/48 Hx3 d | 4.71                      | 0.77       | 5.12                      | 2.07       |
| 18               | mas de 24 meses | GRAN | C/48 Hx3 d | 5.06                      | 0.67       | 7.93                      | 2.10       |
| 19               | mas de 24 meses | GRAN | C/48 Hx3 d | 6.43                      | 1.91       | 7.37                      | 2.74       |
| 20               | mas de 24 meses | GRAN | C/48 Hx3 d | 8.44                      | 2.84       | 14.4                      | 3.18       |



*Anexo 6 Fases de la investigación*

*Examinación Clínica*



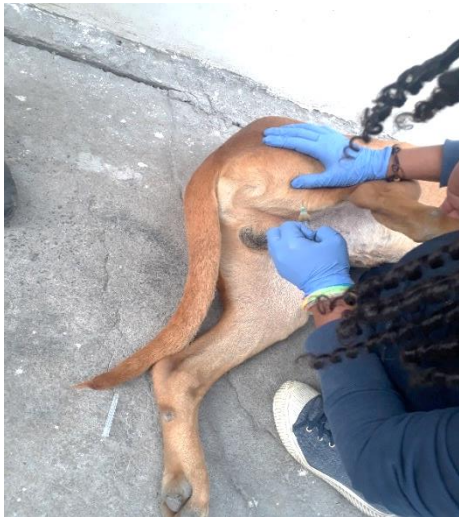
*Rapid test*



*Muestras sanguineas*



*Tratamiento convencional*



*Tratamiento con apitoxina*

