

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS COMERCIALES
CAMPUS MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



TESIS DE GRADO

Para optar al Título de Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia

Eficiencia del uso de inmunopotenciadores como alternativa terapéutica frente a dos tratamientos tradicionales para el control de Papilomatosis bovina en terneros, Finca La Pantoruna, municipio de Paiwas (RACCS) Nicaragua, 2023.

Sustentantes (s)

- Br. María Celeste Oseguera Cáceres
- Br. Liberia Margarita Vallecillo Casco

Asesor (es)

- MSc. Deleana Del Carmen Vanegas M.V.

Febrero de 2024, Managua, Nicaragua.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo en primer lugar a Dios, por sus infinitas bendiciones a lo largo de mi vida, y por darme la fuerza, perseverancia, sabiduría y ambición en este proceso para poder concluir mi carrera e iniciar mi vida profesional.

A mis padres, Maritza Cáceres García y Nahum Enrique Oseguera, por su amor y apoyo incondicional en cada paso y decisión que he tomado en el camino, por ayudarme a alcanzar mis metas y realizar mis sueños, por acompañarme en los buenos y malos momentos; y especialmente por creer en mí, y ser mi fortaleza todos los días de mi vida.

A mis hermanos, Grisel Maritza Oseguera, Flor de María Oseguera, Miriam Lizeth Oseguera y Nahum Alexander Oseguera, por apoyarme e inspirarme a ser mejor persona, una mujer exitosa y una profesional dedicada.

A mis abuelos, Bartolomé Oseguera, Virginia Benítez y Lucrecia García, por poner su fe, apoyo y buenos deseos en mí; y de forma muy especial dedico este trabajo a mis abuelos Celso Cáceres y María Santiago Morán que en paz descansen.

Finalmente, a mis familiares y amigos, por acompañarme, motivarme y brindarme su apoyo sin condiciones en el transcurso de mi carrera y mi tesis de grado.

Muchas gracias.

- *María Celeste Oseguera Cáceres*

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de tesis primeramente a Dios por darme la fortaleza, sabiduría y perseverancia para poder sobre llevar cada una de las situaciones que se presentaron durante el proceso.

A mi madre, Lorena Casco Rivera y a mi padre Oscar Vallecillo Nieto por su gran amor, por su apoyo incondicional desde siempre, por sus consejos, por animarme siempre, por todo el esfuerzo, por el sacrificio que han hecho para ayudarme a cumplir mis sueños, por creer en mí y en mis capacidades para lograr mis metas, por la educación y formación que me brindaron. Y finalmente infinitas gracias por todo lo que hacen por mí.

A mi abuela, Liberia Nieto Benítez quien ha sido un apoyo incondicional en mi vida, quien tiene un espacio demasiado especial en mi corazón y quien me brinda apoyo, siempre me da ánimo y demuestra su amor.

A mis hermanos, Oscar Daniel Vallecillo y Carlos Alberto Vallecillo por siempre estar pendiente de mí, por su apoyo y su amor.

A mis familiares, quienes han estado presentes durante todo mi proceso de formación y han contribuido.

- *Liberia Margarita Vallecillo Casco*

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por permitirnos culminar este trabajo de investigación realizado con mucho esfuerzo y dedicación.

Damos gracias infinitas a nuestros padres, por su apoyo incondicional, por acompañarnos en cada paso de nuestra carrera y siempre incentivarnos a alcanzar nuestras metas y sueños.

De manera especial, agradecemos al Dr. Juan Morán, Vanessa Amaya, a la Lic. Jamile Canahuati y al Lic. Fernando Morales por ser parte fundamental en este proceso y brindarnos su apoyo.

Agradecemos a nuestros amigos Alonso Corrales, Adriana Urbina y María Morales por acompañarnos y brindarnos su ayuda durante este trabajo.

A nuestra asesora de tesis, MSc. Deleana del Carmen Vanegas por aportarnos sus ideas, su conocimiento y su guía durante el desarrollo de esta investigación.

A todo el personal docente, que, con su sabiduría y valiosa cátedra, contribuyeron a nuestra formación profesional.

- *María Celeste Oseguera Cáceres*
- *Liberia Margarita Vallecillo Casco*

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	3
2.1.	Objetivo General	3
2.2.	Objetivos Específicos	3
III.	MARCO DE REFERENCIA	4
3.1.	Papilomatosis Bovina	4
3.1.1.	Historia	4
3.1.2.	Epidemiología	4
3.1.3.	Características Virales	4
3.1.4.	Patogenia	5
3.1.5.	Clasificación	9
3.1.6.	Presentación Clínica	10
3.1.7.	Factores Predisponentes	12
3.2.	Respuesta Inmune	13
3.3.	Importancia Económica	15
3.4.	Alternativas Terapéuticas	16
3.4.1.	Inmunopotenciadores	16
3.4.1.1.	Caseína + Lactosa	16
	Farmacología	16
3.4.1.2.	Cobre + Zinc	18
	Farmacología	18
3.4.2.	Hemoterapia	20
3.4.2.1.	Mecanismo de Acción	21
3.4.3.	Clorobutanol	22
3.4.3.1.	Farmacología	22
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	24
4.1.	Ubicación del área de estudio	24
4.1.1.	Descripción de la finca	24
4.1.2.	Infraestructura	24

4.1.3. Manejo	25
4.2. Diseño metodológico	25
4.2.1. Criterios de inclusión	26
4.2.2. Criterios de exclusión	26
4.2.3. Fase de Campo/Clínica	26
4.3. Variables por evaluar	28
4.4. Recolección de datos	30
4.5. Análisis de datos	30
4.6. Materiales y equipos	31
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
5.1. Identificación de los tipos de papilomas clasificándolos por su localización y morfología	32
5.2. Determinación de la eficacia de 3 protocolos de tratamiento contra la papilomatosis bovina	38
5.2.1. Respuesta de los pacientes a cada tratamiento	38
5.2.2. Análisis de riesgo relativo (RR)	46
5.2.3. Análisis de reducción relativa del riesgo (RRR)	47
5.2.4. Diferencia de medias	48
5.3. Costos parciales y eficiencia de los materiales en la aplicación de los 3 tratamientos contra la papilomatosis bovina	51
5.3.1. Análisis de costo - beneficio	53
VI. CONCLUSIONES	55
VII. RECOMENDACIONES	56
VIII. LITERATURA CITADA	57
IX. ANEXOS	64

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Proteínas involucradas en la regulación de las funciones virales del BPV	6
Tabla 2	Clasificación de Papilomavirus Bovino	9
Tabla 3	Protocolos terapéuticos para el tratamiento de Papilomatosis Bovina	27
Tabla 4	Variables para evaluar	28
Tabla 5	Morfología y caracterización de papilomas – Clorobutanol	35
Tabla 6	Morfología y caracterización de papilomas – Hemoterapia	36
Tabla 7	Morfología y caracterización de papilomas – Inmunopotenciadores + Hemoterapia	37
Tabla 8	Análisis de riesgo relativo (RR)	46
Tabla 9	Análisis de reducción relativa del riesgo (RRR)	47
Tabla 10	Diferencia de medias	48
Tabla 11	Tabla de comparación de tratamientos	49
Tabla 12	Tabla de comparación de tratamientos - propiedades	50
Tabla 13	Costo de materiales utilizados en el T1 – Clorobutanol	51
Tabla 14	Costo de materiales utilizados en el T2 – Hemoterapia	52
Tabla 15	Costo de materiales utilizados en el T3 – Inmunopotenciadores (Proteizoo plus® + Acuprin®) + Hemoterapia	52
Tabla 16	Relación costo – beneficio	53

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismo de carcinogénesis en la infección por Papilomavirus	8
Figura 2 - 5	Pacientes tratados con Clorobutanol	35
Figura 6 - 9	Pacientes tratados con Hemoterapia	36
Figura 10 - 13	Pacientes tratados con Inmunopotenciadores + Hemoterapia	37
Figura 14	Respuesta de los pacientes tratados con Clorobutanol	38
Figura 15	Respuesta de los pacientes tratados con Hemoterapia	40
Figura 16	Respuesta de los pacientes tratados con Inmunopotenciador + Hemoterapia	42
Figura 17	Respuesta del grupo de pacientes en los 3 protocolos terapéuticos	45
Figura 18	Diferencia de medias	48

INDICE DE ANEXOS

1A Hoja clínica

64

RESUMEN

La presente investigación experimental se realizó en la finca La Pantoruna, ubicada en La Estrella, municipio de Paiwas, departamento de la RACCS; con el objetivo de evaluar la eficiencia del uso de inmunopotenciadores como alternativa terapéutica frente a dos tratamientos tradicionales para el control de Papilomatosis bovina en terneros menores de 2 años. Para el desarrollo de esta investigación, fueron seleccionados de forma intencional no proporcional una muestra total de 12 pacientes, posteriormente separados en 3 grupos de 4 individuos completamente al azar para la aplicación de 3 tratamientos distintos: **T1**: Clorobutanol, **T2**: Hemoterapia y **T3**: Terapia combinada a base de inmunopotenciadores (caseína + lactosa, cobre + zinc + DL - metionina) + hemoterapia. Por medio de la observación y caracterización se identificó en todos los pacientes la presencia de la cepa **BPV-2**, y en dos de ellos la cepa **BPV-1**. Se realizaron conteos semanales de los papilomas por cada paciente, y basado en los resultados, se realizó un análisis de riesgo y diferencia de medias para comparar y determinar la eficacia de los protocolos terapéuticos. Los tres tratamientos mostraron disminución de papilomas significativa en un periodo de 7 semanas, siendo el **T1** el protocolo con menor eficacia obteniendo un RR de 0,58, < 1 con respecto al **T2**, y 0,39, < 1 con respecto al **T3**, con una reducción promedio de 5 papilomas por grupo; el **T2** mostró una eficacia media obteniendo un RR 0,67, < 1 con respecto al **T3**, y un RRR del 42% con respecto al **T1**, con una reducción promedio de 43 papilomas por grupo; y el **T3** fue el protocolo con mejores resultados y mayor eficacia obteniendo un RRR del 61% en relación al **T1** y un 33% en comparación al **T2**, con una reducción promedio de 164 papilomas por grupo. Mediante un análisis de la relación costo – beneficio, se determinó que **T1** y **T2** tienen costos mayores a los beneficios y en el **T3** los costos son menores a los beneficios.

Palabras clave: Papilomatosis bovina, clorobutanol, hemoterapia, inmunopotenciadores.

ABSTRACT

The present experimental research was conducted at La Pantoruna farm, located in La Estrella, municipality of Paiwas, department of the RACCS; with the aim of evaluating the efficiency of using immunopotentiators as a therapeutic alternative against two traditional treatments for the control of Bovine Papillomatosis in calves under 2 years old. For the development of this research, a total sample of 12 patients was intentionally non-proportionally selected, later separated into 3 groups of 4 individuals completely at random for the application of 3 different treatments: **T1**: Chlorobutanol, **T2**: Hemotherapy, and **T3**: Combined therapy based on immunopotentiators (Casein + lactose, copper + zinc + DL-methionine) + hemotherapy. Through observation and characterization, the presence of the **BPV-2** strain was identified in all patients, and the **BPV-1** strain in two of them. Weekly counts of papillomas were made for each patient, and based on the results, a risk analysis and mean difference were performed to compare and determine the efficacy of the therapeutic protocols. All three treatments showed a significant decrease in papillomas over a period of 7 weeks, with **T1** being the least effective protocol, obtaining an RR of 0.58, <1 compared to **T2**, and 0.39, <1 compared to **T3**, with an average reduction of 5 papillomas per group; **T2** showed medium efficacy, obtaining an RR of 0.67, <1 compared to **T3**, and an RRR of 42% compared to **T1**, with an average reduction of 43 papillomas per group; and **T3** was the protocol with the best results and highest efficacy, achieving an RRR of 61% compared to **T1** and 33% compared to **T2**, with an average reduction of 164 papillomas per group. Through a cost-benefit analysis, it was determined that **T1** and **T2** have higher costs than benefits, and in T3, the costs are lower than the benefits.

Keywords: Bovine Papillomatosis, chlorobutanol, hemotherapy, immunopotentiators

I. INTRODUCCION

Nicaragua es un país esencialmente agrícola, siendo la producción ganadera una de las principales actividades en el país, ya que representa por lo menos una cuarta parte de su riqueza agropecuaria y constituye una de las bases fundamentales de la economía nacional según Downs y Arcia en el 2008, citado por (Cerdea y Borge, 2015, p.1).

Al ser el país con mayor extensión territorial, y el menor número de habitantes por km² de la región centroamericana, Nicaragua posee numerosas características sociales, ambientales y ecológicas que lo vuelven un territorio con aptitud ganadera, y condiciones favorables para la agroindustria (Moreno *et al.*, 2018, p.167).

Sin embargo, según (Moreno *et al.*, 2018, p.167):

El mal uso de los recursos naturales para el establecimiento de la ganadería, el mal manejo al cual son sometidos los bovinos y el efecto del cambio climático, rompen el equilibrio de los ecosistemas permitiendo cambios que favorecen la proliferación de microorganismos que afectan la salud de los animales.

Actualmente, según Zelaya, 2007 citado por (Zeledon, 2014, p.14), la papilomatosis bovina se ha convertido en uno de los principales azotes de la ganadería en Nicaragua, afectando en primer lugar a terneros y otros animales inmunocomprometidos del hato, alterando sus funciones fisiológicas, perjudicando los índices productivos, el bienestar del animal y su valor en el mercado.

La papilomatosis bovina es una enfermedad de tipo viral e infectocontagiosa frecuente del ganado que se caracteriza principalmente por la presencia de tumores benignos de tipo fibroepitelial. Suele presentarse mayormente en bovinos jóvenes, y generalmente las lesiones producen poco daño y tienden a desaparecer de manera espontánea, sin embargo, en el caso de animales en condiciones de inmunodepresión, pueden tardarse o incluso no librarse de la infección, convirtiéndose en una enfermedad de tipo permanente o persistente, hasta extenderse por todo el cuerpo (Quishpe *et al.*, 2020, p. 23).

En la actualidad existen preparados farmacéuticos y varios protocolos terapéuticos tradicionales y empíricos para el tratamiento de la papilomatosis bovina utilizados por ganaderos y campesinos, sin embargo, muchos de estos métodos tienden a ser rudimentarios, poco ortodoxos, y en la mayoría de los casos la efectividad reportada es variable o inconclusa, sin tomar en cuenta el factor inmunológico del paciente (Orozco y Padilla, 2016 p.1).

Según (Quishpe *et al.*, 2020, p. 23):

El virus del papiloma en bovinos genera respuestas tanto de tipo humoral como celular, lo que promueve la cura espontánea; sin embargo, se convierte en una respuesta inmunitaria de tipo tardía, lo cual conlleva a incrementos en las pérdidas económicas e incluso la muerte de los animales que presentan la enfermedad.

Basado en lo expuesto por Quispe *et al.*, 2020, esta investigación propone establecer una nueva alternativa terapéutica, estratégica y eficiente, con el propósito de controlar y minimizar la incidencia de la Papilomatosis Bovina.

Según los diversos autores consultados, la respuesta del sistema inmune representa una parte clave para la recuperación de los animales afectados por esta enfermedad, por lo cual evaluaremos el uso de inmunopotenciadores como base principal, frente a dos protocolos terapéuticos tradicionales como la hemoterapia y el tratamiento farmacológico con clorobutanol, así como la combinación de inmunopotenciadores con hemoterapia.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Evaluar la eficiencia del uso de inmunopotenciadores como alternativa terapéutica frente a dos tratamientos tradicionales para el control de Papilomatosis bovina en Terneros.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar los tipos de papilomas clasificándolos por su localización y morfología.
- Determinar la eficacia de 3 protocolos de tratamiento contra la papilomatosis bovina mediante el cálculo de RR, RRR, diferencia de medias y la respuesta de los pacientes a los tratamientos.
- Calcular la eficiencia de los 3 tratamientos contra la papilomatosis bovina.

III. MARCO DE REFERENCIA

3.1. Papilomatosis Bovina

3.1.1. Historia

La Papilomatosis Bovina es una enfermedad infectocontagiosa que afecta principalmente a bovinos jóvenes predisponentes, causada por virus de la familia *Papillomaviridae*, caracterizada por una alta diversidad viral, y hasta la fecha, se reconocen 13 tipos de BPV nombrados desde BPV-1 a BPV-13, de los cuales, los primeros 6 serotipos son los más estudiados. Se concentran en tres de los 29 géneros descritos en la familia *Papillomaviridae* (*Deltapapillomavirus*, *Epsilonpapillomavirus* y *Xipapillomavirus*) según Freitas *et al.*, 2011 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p. 4); (Torres *et al.*, 2016, p. 37).

3.1.2. Epidemiología

La papilomatosis bovina es una enfermedad cosmopolita, sin embargo los genotipos BPV1 y BPV2 son los más prevalentes y de mayor distribución en todos los continentes; por otro lado, en el caso las otras cepas de BPV (3-13) debido a su alta especificidad, sólo se conocen algunos reportes en Europa y Brasil (Cantú, 2014, p. 2).

3.1.3. Características Virales. Según Carter y Wise, 2006; Cantú, 2014 citados por (Orozco y Padilla, 2016, p. 5):

- Los virus papillomaviridae miden 55 nm de diámetro, carecen de envoltura (desnudos) y poseen una cápside icosaédrica que contiene en su interior una única molécula circular de ADN bicatenario.
- El genoma completo tiene una longitud de aproximadamente 8000 pares de bases nucleotídicas y codifica 12 genes, dos de los cuales están asociados con la cápside.
- Los miembros del género son resistentes a los solventes lipídicos, a los ácidos y a temperaturas de 60°C durante 30 minutos. Se conserva activo por 90 días a 4° C y por 180 días a la temperatura de -70° C.
- Los virus son resistentes y permanecen viables por largos períodos de tiempo en premisas (granjas) contaminadas.

- El ADN de doble cadena sirve como un molde para la transcripción del ARN mensajero (ARNm) y los genomas de la progenie por las enzimas del hospedero.
- La replicación y el ensamblaje del virión tiene lugar en el núcleo y la liberación de los nuevos viriones se producen mediante la lisis de las membranas de las células infectadas.
- Los papilomavirus producen koilocitos (células vacuoladas) cuando se replican y estas células tienen importancia diagnóstica.
- La transmisión se da principalmente por contacto directo y fómites.
- Estos virus son específicos de la especie hospedera.
- El blanco de los papilomavirus son las células epiteliales escamosas de la piel y las membranas mucosas.
- La respuesta inmune a los papilomavirus está asociada con la regresión espontánea de las verrugas y es mediada por ambas respuestas inmunes: celular y humoral.

3.1.4. Patogenia

Según (Figuerola, 2016, p. 24) el proceso patógeno de la Papilomatosis Bovina está directamente relacionado con la débil respuesta inmunológica del paciente, y para comprender los daños que provoca, se debe conocer el mecanismo de replicación del BPV y su patogenicidad.

Munday, 2014, citado por (Sigüencia, 2017, p.18), explica que el genoma viral encuentra dividido en 3 regiones claramente definidas:

- Primera región, encargada de la codificación de proteínas o genes tempranos (E de Early)
- Segunda, la de proteínas estructurales o tardías (L de Late)
- Tercera región que contiene los reguladores de la replicación y transcripción del genoma

Según Bergvall y Melendy, 2013, citados por (Sigüencia, 2017, p.18) “los BPV codifican alrededor de 8 proteínas, de las cuales solo cuatro están altamente conservadas entre los diferentes tipos” y éstas ejercen funciones específicas.

Tabla 1

Proteínas involucradas en la regulación de las funciones virales del BPV

Proteína	Función
E1	Replicación de ADN viral
E2	Replicación de ADN viral: represión de genes E6 y E7
E4	Ensamblaje y liberación de partículas virales
E5	Interacción con el factor de crecimiento epidermal (FCE), EGFR, VEGF
E6	Destrucción de la proteína supresora tumoral p53 (Acumulación o mutación de P53 e inhibición de la apoptosis).
E7	Inactivación de la proteína supresora tumoral pRb
L1 y L2	Codifican para proteínas de la cápside viral

Nota: FCE – Factor de crecimiento epidermal; EGFR – Receptor del factor de crecimiento epidérmico; VEGF – Factor de crecimiento endotelial vascular. *Fuente:* (Méndez, 2019, p.6).

Saveira M. 2006, citado por (Figueroa, 2016, p.19) explica que el ciclo de vida viral del Papiloma puede desarrollarse durante tres etapas:

1. En la primera etapa inicia con el ingreso del virus y su establecimiento para la replicación del gen.
2. En la segunda etapa prosigue su mantenimiento del gen extracromosomal dentro de las células basales en plena división.
3. La tercera etapa incluye el crecimiento de los genes en células queratinocitos diferenciados, con expresiones de genoma tardío y la construcción de viriones nuevos.

El BPV es un virus epiteliotrópico, que ataca principalmente al tejido epitelial cutáneo y mucoso, ingresando a éste a través de heridas, abrasiones, lesiones, vectores, fómites y otros múltiples factores, infectando las células del estrato basal, principalmente a los queratinocitos (Figuerola, 2016, p.15).

Según Mc.Bride *et al.*, 2012 citado por (Sigüencia, 2017, p.16):

La infección de BPV parte de una micro lesión, que expone el peptidoglicano de sulfato de heparina presente en la membrana plasmática celular, la misma que es el receptor que permite que se adhieran las partículas de BPV. La infección comienza en la capa basal del epitelio, donde el genoma viral se mantiene a un bajo número de copias, y depende de la diferenciación celular de los queratinocitos para continuar con el proceso de replicación viral.

Después de la unión del BPV hacia el receptor y la entrada de este a la célula, los viriones viajan hacia el núcleo, para establecer sus genes en diversas y múltiples copias de plásmidos extracromosomales en la célula basal. “La replicación del genoma viral sucede durante la fase S del ciclo de la célula, por acción de proteínas virales denominadas E1 y E2, conjuntamente ayudadas por las proteínas de la replicación celular” Garcea R. 2007 citado por (Figuerola, 2016, p.19).

Después de la replicación genómica y la división celular, como producto de estas, las células hijas viajan hacia el tejido basal del epitelio iniciando así el desarrollo de la diferenciación. Tradicionalmente se retiran las células madre del ciclo celular, y una vez fuera de la capa basal, son degradados los núcleos de casi todas las células diferenciadas; sin embargo, las células afectadas por el BPV sufren un proceso de diferenciación, manteniéndose activas dentro del ciclo celular como células suprabasales diferenciadas altamente, permitiendo así iniciar nuevamente la fase S y de esta manera replican el ADN viral en altos niveles (Figuerola, 2016, p.19).

Garcea R. 2007 citado por (Figuerola, 2016, p. 20) establece que,

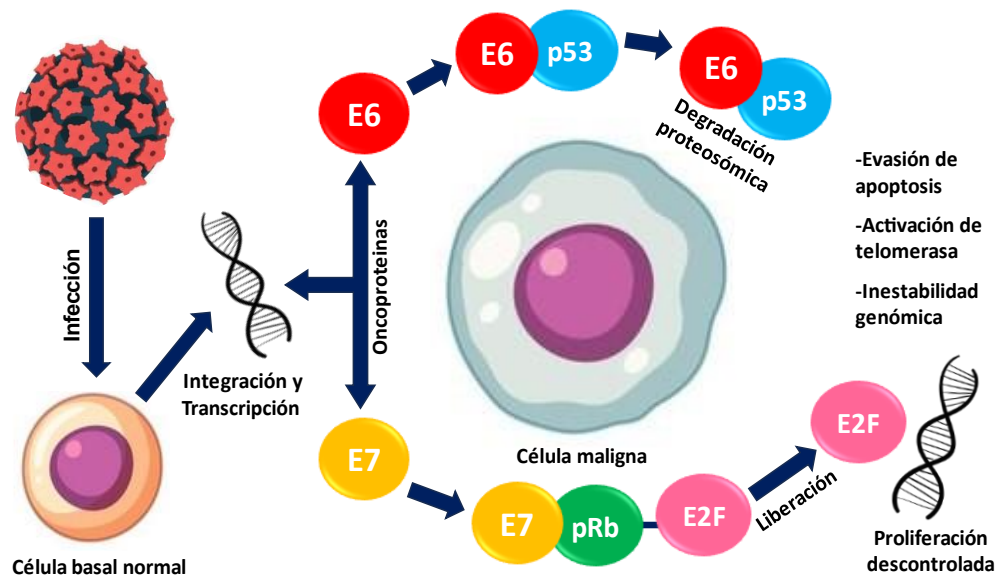
La multiplicación y amplificación de genes virales en las células suprabasales del epitelio propiamente diferenciado, coinciden con la activación del promotor viral

tardío que se encarga de codificar la cápside viral con las proteínas L1 y L2, como mediadores de la función E1-E4 y E5.

El virus carece de envoltura, y el ácido nucleico viral posee un abrigo proteico que lo rodea y protege de la degradación por cualquier factor externo y la cápside le permite interactuar con la superficie celular. Después de infectar al huésped, el virión hace que se elimine el abrigo proteico para así liberar su genoma viral, posteriormente iniciar con la transcripción y replicación durante el ciclo celular, según Saveira M. 2006 citado por (Figueroa, 2016, p. 20).

“Las E5, E6, y E7 son oncoproteínas involucradas en varias etapas de transformación en las células infectadas, e inducen alteraciones entre las que se encuentran incluidas aberraciones citogenéticas y la acción clastogénica” (Sigüencia, 2017, p.18). Estas proteínas promueven el crecimiento celular por inactivación de proteínas supresoras tumorales como el p53 y pRb. Estos eventos dan lugar a proliferación celular incontrolada, inhabilidad para reparar algún daño al DNA y transformación maligna (Méndez, 2019, p. 7).

Figura 1: Mecanismo de carcinogénesis en la infección por Papilomavirus



Nota: Elaboración propia por modificación gráfica. *Fuente:* Información obtenida de Contreras y Vanegas, 2015 citados por (Méndez, 2019, p.7).

Aunque el potencial oncogénico de BPV es bien conocido, los mecanismos cancerígenos de estos virus no se entienden completamente (Sigüencia, 2017, p.18).

Vázquez-Díaz *et al.*, 2012; citados por (Alfaro, 2021, p. xviii), explican que las infecciones por BPV pueden ser autolimitantes o persistentes; y éstas cuando son de tipo crónico, son consecuencia de la capacidad del virus para infectar células que poseen capacidad proliferativa prolongada. Los papilomas son el resultado de una hiperplasia de las células basales sin producción de antígeno viral, debido a la pobre respuesta del sistema inmune para identificar el agente causal.

3.1.5. Clasificación

Según (Cantú, 2014, p. 2), se han identificado distintos tipos de BPV, de los cuales seis serotipos causan Papilomatosis Bovina, y se pueden dividir en: “subgrupo A (BPV1, BPV2 y BPV5) que produce fibropapilomas; y el subgrupo B (BPV3, BPV4 y BPV6) que produce papilomas epiteliales”.

Tabla 2

Clasificación de Papilomavirus Bovino

Serotipo	Localización	Presentación
BPV1	Pezones, cabeza, pene.	Fibropapilomas frondosos.
BPV2	Cabeza, cuello, pecho, dorso, región ventro abdominal del cuerpo, y ocasionalmente tracto alimenticio.	Fibropapilomas pedunculados de base amplia. Son las verrugas más comunes. El BPV2 está relacionado con neoplasias de la vejiga.
BPV3	Cabeza, cuello, ocasionalmente interdigital.	Papiloma cutáneo con tendencia a persistir. Verrugas protuyentes no pendunculadas, frondosas con pelo.
BPV4	Tracto alimentario	Se presenta papiloma en el esófago, en el surco esofágico, rumen, retículo y en el

		intestino delgado. Tiene especificidad de localización en la parte alta del aparato digestivo provocando papilomas orales en el adulto; puede volverse maligno en animales alimentados con helecho.
BPV5	Ubre, pezones	Fibropapilomas en forma de granos de arroz.
BPV6	Ubre, pezones	Papilomas frondosos en forma de hoja.

Nota: BPV - Papilomavirus bovino. *Fuente:* (Cantu, 2014, p. 2).

3.1.6. Presentación Clínica

El signo más característico de la Papilomatosis Bovina, según Méndez, 2019; Vásquez *et al.*, 2012 citado por (Pico, 2022, p.10) es la aparición de pequeños crecimientos nodulares en la piel o en las membranas mucosas que tienen un aspecto de verrugas, y en la mayoría de las ocasiones poseen una regresión espontánea, sin embargo, en dependencia de factores predisponentes como el estrés, la inmunodepresión, el manejo, entre otros, puede llegar prolongarse en un tiempo máximo de 18 meses. El resto de los signos clínicos dependen de la ubicación anatómica de las lesiones y el desarrollo de la enfermedad.

Radostits, 2002, citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.12) describe que:

Los papilomas más frecuentes aparecen en la piel de terneros menores a 2 años, con mayor frecuencia en la cabeza, en especial alrededor de los ojos, así como en el cuello y los hombros, pero también pueden extenderse a otras partes del cuerpo.

Según menciona Munday, 2014 citado por (Mendez *et al.*, 2021, p. 288), las verrugas por BPV tienen un tamaño variable que puede ser desde 1cm en adelante. “Las verrugas grandes generalmente se ulceran e infectan a consecuencia de lo cual sangran, supuran y exhalan olor fétido. En verano, pueden ser asiento de miasis” Kahrs, 2006, citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.12).

En el caso de las hembras, los papilomas se pueden desarrollar en la vulva y en la vagina. Los papilomas vaginales pueden llegar a infectarse y terminar en vaginitis. Cuando las verrugas aparecen en los pezones, principalmente en las vacas lecheras, suelen ser inocuas a no ser que sean de gran tamaño, sangren o se presenten acompañadas de una infección secundaria por bacterias u otros patógenos. Si se localizan en el extremo del pezón, pueden lesionar el canal mamario y predisponer a la aparición de mastitis, según Radostits, 2002; Torres, 2004, citados por (Orozco y Padilla, 2016, p.12).

Kahrs 2006, citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.12) explica que:

La verruga bovina contiene un elemento fibromatoso que es especialmente prominente en la forma venérea de la enfermedad en el ganado joven, en que los fibropapilomas pueden ser un problema grave en el pene de toros jóvenes y pueden causar distocia cuando afectan la mucosa vaginal de las vaquillas.

Montaño *et al.*, 2006 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.12) describe que:

En el macho, el papiloma se desarrolla en el glande o cerca del mismo y puede alcanzar un tamaño de hasta 8 cm de diámetro, y éste con frecuencia se traumatiza o infecta. En etapa avanzada, los papilomas peneanos incapacitan parcialmente a un toro como reproductor.

Cuando los fibropapilomas aparecen en la región interdigital, “son lesiones redondas, planas y sésiles que se encuentran en la piel sobre el cojinete carnoso detrás de la cuartilla y justo por arriba de los bulbos del talón” Radostits, 2002, citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.13).

Como se menciona anteriormente, en la mayoría de los animales, según sus condiciones de salud y respuesta inmune, suelen curarse de forma espontánea, sin embargo, en bovinos inmunocomprometidos, la enfermedad puede persistir por varios meses provocando debilidad física, pérdida de peso, cuadros de anemia caquexia e incluso pueden terminar muriendo al no ser tratados (Figueroa, 2016, p.23).

3.1.7. Factores Predisponentes

Según (Vallecillo y Maldonado, 2019, p.15):

Factores como deficiencias nutricionales, inadecuados procesos de higiene en las instalaciones e instrumentos de manejo de los animales, y el diseño inadecuado de instalaciones que favorecen la aparición de lesiones cutáneas, también se consideran factores de riesgo para la adquisición de la infección. Otro factor que se ha sugerido que puede facilitar la transmisión de las infecciones es la presencia de infestaciones por moscas, las cuales pueden trasladar partículas virales de las lesiones de animales afectados a animales con abrasiones o heridas, sitios en donde puede iniciarse el proceso infeccioso.

Según Radostits *et al.*, 2002 citado por (Moreno *et al.*, 2018, p.168), “dentro de los factores predisponentes más importantes de la papilomatosis bovina se encuentra la edad y el estado inmunitario de los animales”. Los animales mayores son menos susceptibles que los menores, y la variedad del desarrollo de la enfermedad y los daños más graves son ocasionados por la inmunosupresión, promovidas por el estrés.

La presencia de agentes externos como fómites, iatrogenia, o vectores, también pueden predisponer la aparición de la enfermedad; por ejemplo, Salib y Ha, 2008 citados por (Moreno *et al.*, 2018, p.168), plantean que, “las garrapatas causan daños a la piel facilitando la entrada del virus y provocan estrés e inmunosupresión que disminuye la acción de las interleucinas IL-6 e IL-10 de los linfocitos T2, promoviendo la infestación por BPV”.

En el caso del factor nutricional, (García, 2017, p. 3) menciona que “las deficiencias minerales causan predisposición a enfermedades infecciosas y virales, afectan negativamente al sistema inmunológico del animal, la producción de anticuerpos y con ello la capacidad de respuesta a la infección”.

Febres, 2008 citado por (Moreno *et al.*, 2018, p.169) asegura que:

Los minerales juegan un papel importante en la digestión de los forrajes, en la eficiencia reproductiva, y en el sistema inmune, por eso el consumo insuficiente de minerales y vitaminas puede generar respuestas negativas en el animal, tales como disminución del consumo de forrajes y aprovechamiento de los alimentos, disminución de la ganancia de peso, reducción de la eficiencia reproductiva, bajo peso en los neonatos y una clara disminución de la resistencia a las enfermedades.

3.2. Respuesta Inmune

Downs *et al.*, 2008 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.15) menciona que:

La piel constituye la primera línea de defensa contra muchos invasores, y lleva a cabo esta función de manera muy eficaz. Una manera de lograrlo es mediante un sistema de atrapamiento local de antígenos. Este sistema de atrapamiento de los antígenos de la piel consta de una red de células dendríticas, situadas en la epidermis, que reciben el nombre de células de Langerhans. Este tipo celular posee antígenos MHC de clase II sobre su superficie, y es capaz de presentar antígenos a los cercanos linfocitos T colaboradores. Los queratinocitos aumentan las actividades de estas células de Langerhans.

La respuesta inmunológica del organismo falla al momento de reconocer o detectar al virus entrante o a la progenie viral minimizada, debido a que el ciclo de vida del BPV es exclusivamente intraepitelial, y éste al ser un papilomavirus no lítico, manifiesta una baja expresión de las proteínas, y debido a esto, no hay una respuesta normal de los procesos de inflamación por una señal débil o ausente, según O'Brien P. *et al.*, 2002 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.15).

(García, 2017, pp. 2-3; Immunopaedia, s.f.; Orozco y Padilla, 2016, p.15), mencionan que “a nivel molecular las proteínas E6 y E7 interfieren con respuestas de IFN tipo 1, además, la proteína E5 impide el ensamblaje del Antígeno Leucocitario de Bovino (BoLA), por lo cual se escapa al reconocimiento por células CD3+”. Los queratinocitos son las células donde el BPV invade en mayor cantidad, y estas células no expresan antígenos y no liberan citocinas de efecto inflamatorio, por lo cual se induce poca activación de las células de Langerhans.

La respuesta inmune del ganado hacia el virus del papiloma bovino, según Freitas A. *et al.*, 2007 citado por (Figueroa, 2016, p. 24), no se conoce bien y es sorpresivamente muy pobre. Los animales pueden presentar tumores enormes, produciendo activamente grandes cantidades de papilomavirus durante un tiempo variable, pero la respuesta inmune del animal no responde fácilmente al antígeno del papilomavirus durante el proceso de infeccioso y el anticuerpo antiviral es raramente detectado.

La respuesta inmune a los papilomavirus ha sido mejor estudiada en los humanos, sin embargo, el principio inmunológico es muy similar. Según investigaciones de (AragónFranco *et al.*, 2010; Leon *et al.*, 2012) citados por (Méndez, 2019, p.10):

La respuesta inmune innata contra el “VPH” es la primera línea de defensa contra el virus, ésta incluye el reconocimiento a través de “receptores del reconocimiento de patrones” (RRPs), específicamente los “Toll-like receptors” (TLRs) que inician vías de señalización para inducir la expresión de genes que codifican para moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria y en el cambio de clase de las inmunoglobulinas.

La cantidad de células inmunológicas, su diferenciación y su capacidad funcional ante la infección puede ser el resultado de mecanismos desarrollados tanto por el papilomavirus como por las células tumorales para evadir la respuesta inmune, creando un ambiente supresor a medida que aumenta la carga tumoral (Leon *et al.*, 2012) citado por (Méndez, 2019, p.11).

Según Leon *et al.*, 2012; Munday y Kiupel, 2010 citados por (Méndez, 2019, p. 20):

La infección por VP es capaz de inducir la diferenciación de las células Th a linfocitos Th2. El aumento en la expresión de interleucinas del perfil Th2 paralelo a la de las interleucinas del perfil Th1, contribuye a la desregulación de los mecanismos de presentación antigénica y, por tanto, una disminución de la activación de los linfocitos T CD8+.

Según Campos, 2006 citado por (Cueva *et al.*, 2020, p. 33), “La pobre respuesta inmune hacia el papiloma probablemente sea la principal razón para la persistencia de la infección, incluso en hospederos inmunocompetentes, los papilomas persisten durante muchos meses antes de que se produzca la regresión”.

3.3. Importancia Económica

La presencia de Papilomatosis bovina en el ganado causa pérdidas económicas en distintos escenarios.

En exhibiciones o la compra y venta de ejemplares de alto valor genético y pura raza, la presencia de verrugas cutáneas disminuye el valor en el mercado por su aspecto antiestético, así como el valor de su piel. La papilomatosis en los pezones interfiere con el ordeño en vacas lecheras, puede provocar mastitis secundaria y además incumple las normas de salubridad para el consumo de la leche, representando pérdidas importantes, sobre todo en el ganado estabulado. Así mismo, las verrugas en genitales, tanto machos como hembras dificultan la monta, provocando bajas reproductivas y pérdidas económicas (Charry *et al.*, 2011) citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.13).

3.4. Alternativas Terapéuticas

3.4.1. Inmunopotenciadores

Beer, 1983 citado por (Zaldivar *et al.*, 2014 pp.1-2) establece que la inmunoterapia se concibe como un método coadyuvante empleado en combinación con otras formas terapéuticas en el tratamiento de distintas enfermedades, sobre todo las de origen infeccioso como el BPV, y su uso pretende incrementar las defensas naturales del organismo con el fin de contribuir a la destrucción de las células neoplásicas y de prevenir la inmunosupresión provocada por el propio tumor y los mismos métodos terapéuticos empleados.

3.4.1.1. Caseína + Lactosa. Según (García *et al.*, 2023, p.1) la lactosa es el principal carbohidrato de origen natural que se encuentra en la leche, y es un disacárido formado por glucosa y galactosa, dos azúcares simples que el organismo utiliza como fuente de energía.

Por otro lado, las caseínas son fosfoproteínas que constituyen uno de los principales componentes proteicos de la leche. La caseína está formada por α 1- caseína, α 2- caseína, β - caseína y κ - caseína formando una micela o unidad soluble; y esta micela de caseína es fuente nutricional de calcio, fósforo y aminoácidos (Bojórquez *et al.*, 2017, p.1); (Padilla y Zambrano, 2021, p. 66).

La caseína + lactosa se utiliza como bioestimulante del sistema inmunológico de uso parenteral, comúnmente utilizadas en medicina veterinaria como coadyuvante terapéutico y profiláctico, especialmente en animales de producción como el ganado (BioZoo, 2023, p.1).

Farmacología. La caseína es una fosfoproteína transportadora de minerales como Ca y P, con propiedades inmunoestimulantes que favorecen la proliferación de linfocitos, regulan ciertos procesos inflamatorios y ayudan a mejorar la función de varias células inmunes, como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos. Además, la caseína cumple principalmente funciones en el transporte sodio potasio ejercidas por las micelas (Bojórquez *et al.*, 2017, pp.1-2), y sumado a esto, “a los fosfopéptidos de caseína se les atribuye propiedades antioxidantes a través del efecto de la actividad mitocondrial” (Guevara *et al.*, 2013, p. 30).

La suplementación de sustancias proteínicas como la caseína según Barrantes, 2008 citado por (Prada Alvis, 2015, p.19):

Ejerce un efecto de leucocitosis con un aumento de células circulantes, modifica la fórmula leucocitaria a favor de los monocitos y una modulación de elementos linfoides, además provoca el aumento de las globulinas plasmáticas, interviene en la activación de las células T y favorece el reconocimiento de los agentes infecciosos.

La lactosa es un carbohidrato que actúa principalmente como fuente de energía, e influye en la absorción de minerales como calcio, cobre y zinc. Ésta no se considera un compuesto inmunoestimulante por excelencia, sin embargo, se le acredita su valor como coadyuvante en el bioestímulo y potenciación del sistema inmunológico ante enfermedades infecciosas y cancerosas, debido a que la galactosa desempeña varias funciones biológicas y participa en procesos inmunitarios y neuronales (García *et al.*, 2023, p.1).

Según (BioZoo, 2023, p.1):

La caseína + lactosa son moléculas que al ser administradas por vía parenteral provocan una respuesta inflamatoria que estimula la producción de células de defensa y la expresión de factores inmunes como interferón, citocinas y quimiocinas. Estimulan los mecanismos propios de la inmunidad innata activando la primera línea de defensa celular, por lo que se utilizan como coadyuvante en el control de infecciones de etiología bacteriana o viral, ofreciendo protección transitoria durante el periodo en que descienden anticuerpos, y protección del animal a inmunosupresión por estrés”.

La dosis indicada por (BioZoo, 2023, p.1) es de 1.4 mg/kg (dosis práctica 2 ml/50 kg) por vía intramuscular o subcutánea en bovinos, administrando una dosis cada 72 horas hasta completar 5 aplicaciones, hasta la desaparición de los signos o a criterio del médico veterinario.

Según (SENASA, 2018), la caseína posee una muy buena absorción, especialmente a través de los macrófagos y se distribuye por el torrente sanguíneo al igual que la lactosa. Su metabolismo es hepático y se elimina a través de la orina.

3.4.1.2. Cobre + Zinc + DL - metionina. Según Underwood, 1981 citado por (Figueroa *et al.*, 2018, p.1), el cobre (Cu) y el zinc (Zn) son minerales traza o microminerales, considerados dentro del grupo de minerales esenciales para los animales, y la suplementación de estos en el ganado se utiliza con fines de bienestar animal y nutrición, debido a que desempeñan un rol importante dentro de la función inmune.

La administración de cobre y zinc se indica como curativo y preventivo de estados carenciales en la dieta, prevención y reversión de enfermedades fisiopatológicas y desbalances metabólicos, malnutrición, problemas reproductivos y también como potenciador de sistema inmunológico elevando las defensas celulares y humorales del animal, además de incrementar la conversión alimenticia aumentando los parámetros productivos (Laboratorios Richmond, 2019, p.1).

Por otro lado, según (Ruan *et al.*, 2017), la DL – metionina como aminoácido esencial de los animales, posee un alto valor nutricional e importantes funciones fisiológicas como la promoción del crecimiento, desintoxicación, función antitumoral y anticancerígena, así como la síntesis de proteínas, además, la metionina está estrechamente relacionada con la función inmune, lo que no solo tiene efectos sobre el crecimiento y desarrollo de los órganos inmunes, sino también sobre la función inmune específica e inespecífica del organismo.

Farmacología. Prohaska, 1990 citado por (Nova *et al.*, 2014, p.16), en su estudio describe que:

El cobre es un micronutriente esencial para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del sistema inmunitario, siendo necesario para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, así como para la secreción de citoquinas, con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas. Además, juega un papel en la síntesis de la hemoglobina y

mioglobina, y actúa como antioxidante, ya que es un cofactor esencial de una gran variedad de enzimas, incluyendo citocromo C oxidasa y Cu, Zn-superóxido dismutasa (enzimas implicadas en la función bactericida de los granulocitos).

Según (Campos, 2015, p.13) el cobre es un desencadenante del proceso de fosforilación oxidativa, y juega un papel importante dentro de la proliferación y funcionalidad de los neutrófilos, los cuales son las primeras células que llegan cuando se desencadena una reacción inmune ante patógenos infectocontagiosos como el papilomavirus. Además, “el cobre tiene un efecto directo sobre el sistema enzimático de las dismutasas súper oxido, una enzima que es vital para la fagocitosis cuando el fagocito esta frente a un patógeno” (Garza, 2017, p. 6).

El zinc actúa como un cofactor clave que está integrado en varias metaloenzimas, muchas de las cuales participan en la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y procesos fundamentales en la proliferación celular característica de la respuesta inmunitaria. Es un elemento esencial, que afecta a múltiples aspectos del sistema inmune, desde la barrera y regeneración de la piel hasta la regulación génica en los linfocitos, además influye en la inmunidad no específica (neutrófilos y células NK), y la modulación de la inmunidad específica sobre la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas, y la maduración de los linfocitos B (Nova, 2014, p.15).

Según (Ruan *et al.*, 2017, p. 859), los efectos de la DL - metionina en la función inmune humoral se manifiestan principalmente sobre la actividad de los anticuerpos y de las inmunoglobulinas. El nivel adecuado de metionina puede aumentar significativamente el grado de anticuerpos, glóbulos rojos y la migración de leucocitos ante una infección, así como la función de las inmunoglobulinas.

Por otro lado, la metionina también ejerce una función específica sobre la inmunidad celular al promover la capacidad de proliferación de los linfocitos T de la sangre periférica y una función sobre las citocinas, debido a que la generación de interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) tienen una estrecha relación con el metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre, incluida la metionina (Ruan *et al.*, 2017, pp. 859-860).

El cobre + zinc + DL – metionina, juegan un papel importante como estimulantes de la respuesta inmune ante infecciones por papilomatosis, debido a su actividad promotora de células de defensa, síntesis de proteínas, y sus características regenerativas a nivel de la piel (Laboratorios Richmond, 2019, p.1).

Según (Laboratorios Richmond, 2019, p.1), la dosis indicada para el uso en bovinos, en animales de menos de 200 kg es de 2 ml totales y en animales de más de 200 kg es de 3ml totales, con una dosis límite de 5 ml.

La absorción de Cu + Zn + DL – metionina en los bovinos se realiza en el intestino delgado y es transportado por la albúmina plasmática, la mayor parte se lleva al hígado donde se almacena y es utilizado en la síntesis de un gran número de enzimas. La excreción es por medio de las heces, a través de la bilis principalmente (Laboratorios Richmond, 2019, p.1); (Villanueva, 2018, p. 2).

3.4.2. Hemoterapia

La hemoterapia es un procedimiento de bajo costo comúnmente utilizado como un tratamiento alternativo en la terapia inmunoestimulante del ganado. Esta técnica proporciona un aumento a nivel de anticuerpos capaces de unirse a los productos de degradación celular y así neutralizarlos, dando como resultado en una elevación de los niveles de linfocitotóxica en el torrente sanguíneo (Fernández, 2023, p. 2).

Según (Fernández, 2023, p. 2; Torres, 2023, p.8), el método consiste en extraer sangre autóloga venosa (se extrae de la sangre del propio paciente por venopunción) e inmediatamente aplicarla por vía intramuscular, generando así un estímulo inmunitario inespecífico, siendo capaz de provocar que las verrugas formadas por la papilomatosis se caigan. La hemoterapia suele ser utilizada a diferentes dosis en base al peso vivo del animal, pero usualmente la dosis recomendada oscila entre los 10 a 20 ml.

Pereira *et al.*, 2016 citado por (Torres, 2023, pp. 11-12) explica que:

Realizar tratamientos con hemoterapia crea un estímulo proteico, y cuando se trata enfermedades inflamatorias crónicas, ayuda a conducir la reactivación de la inmunidad orgánica. La hemoterapia aporta un creciente nivel de anticuerpos,

lo que da como resultado un crecimiento de los niveles de interleucinas en el torrente sanguíneo, ya que son capaces de juntarse a los productos de degradación celular.

Esta técnica es comúnmente utilizada cuando los animales no responden adecuadamente a los diferentes procesos convencionales y se ve necesario activar su sistema inmune. Consiste en una estrategia reguladora de defensas, con la propuesta de generar un estímulo al incorporar un cuerpo extraño buscando una respuesta que indique o promueva un cambio en la inmunidad innata (Guerrero, 2016).

“Una de las propiedades más importantes es que no limita el uso con otro tipo de fármaco debido a su acción de amplio espectro, por lo tanto, se considera un tratamiento relativamente seguro si realiza en las condiciones adecuadas” (Fernández, 2023, p. 6).

3.4.2.1. Mecanismo de Acción. El sistema inmune es una compleja red de células, moléculas y tejidos que de forma conjunta mantienen la integridad fisiológica y genética en el organismo. Como sabemos, su función es el reconocimiento, neutralización y eliminación de agentes potencialmente nocivos para el animal, pero su papel fundamental es la protección del organismo contra antígenos extraños, activando una serie de acciones conjuntas y coordinadas entre células y moléculas, según Goldsby *et al.*, 2003 citado por (Fernández, 2023, p. 7).

Veiga, 2007 citado por (Fernández, 2023, p. 7), asegura que, en la hemoterapia, cuando la sangre es extraída y reinyectada por vía intramuscular se genera una estimulación del sistema reticuloendotelial, el sistema nervioso simpático y esencialmente sobre elementos de la sangre con la función de limpieza, eliminación de coágulos, bacterias y tejidos heridos.

“El resultado estimulante de la hemoterapia, tiene como función el generar una mayor resistencia a la infección, produciendo más anticuerpos contra microorganismos ocasionando la activación del funcionamiento de los mecanismos de defensa mediados por células” Klemparskaya, 1986 citado por (Fernández, 2023, pp. 7-8).

(Quiroga *et al.*, 2020, p. 4) establece que:

Cuando la sangre se administra en los tejidos fuera de la circulación, actúa como un cuerpo extraño. La sangre al extraerla y ponerse en contacto con una jeringa sufre cambios físicos y químicos, y también cabe señalar que se trata de una “sangre hipóxica”, con una pequeña concentración de oxígeno venoso; estos factores contribuyen a los cambios en la composición de la sangre, convirtiéndola en una proteína extraña. Esta proteína a su vez activa el sistema retículo endotelial, compuesto de macrófagos responsables de la extracción de cuerpos extraños restos celulares y células neoplásicas.

3.4.3. Clorobutanol

“El clorobutanol es un compuesto cristalino de incoloro a blanco con olor y gusto alcanforado. Es ampliamente utilizado como preservativo en varias soluciones farmacéuticas, especialmente inyectables y es también un ingrediente activo de ciertos sedativos orales y anestésicos tópicos” (DeCS/MeSH, 2013).

Según (GALMEDIC, 2019, p.188) el clorobutanol, conocido con el nombre comercial de “Verrugal®” pertenece a la clasificación terapéutica de antiverrugas – antipapilomatosos, y es un preparado farmacológico destinado a uso veterinario para equinos, caninos, caprinos, porcinos y principalmente bovinos para el tratamiento de infecciones por Papilomavirus.

3.4.3.1. Farmacología. El mecanismo de acción del clorobutanol como agente terapéutico en la papilomatosis bovina según Silva, 2003 citado por (Bolaños *et al.*, 2017, p. 8) se basa en que “este compuesto induce una reacción humoral en el animal, además de actuar estimulando el sistema de defensas específicas e inespecíficas interviniendo finalmente en el metabolismo del virus.”

El laboratorio (GALMEDIC, 2019, p. 188) explica que:

El clorobutanol actúa en el metabolismo del virus causante de la Papilomatosis impidiendo su crecimiento. El mecanismo de acción del compuesto no es muy bien conocido, pero se cree que interfiere en la síntesis del ADN y la transcripción

del código genético del virus. Esta selectividad por el virus se debe a la afinidad que tiene la droga por la proteína del virus. Además, el clorobutanol tiene acción antiséptica y anestésica local.

En los trabajos de Benítez *et al.*, 2015 citado por (Bolaños *et al.*, 2017, p. 8) “se encontró que el clorobutanol actúa armónicamente como preservante antimicrobiano, esto también podría explicar la regresión de papilomas lograda luego de su administración en pacientes con BPV.”

El “Verrugal®” se utiliza generalmente a dosis de 1ml por cada 20kg de peso vivo por vía de administración subcutánea, y se recomienda que sea aplicado en el sitio de localización de las verrugas. Para lograr una recuperación del 100% en los animales, sin importar raza, sexo, edad, condición corporal, grado de severidad y tipo de papiloma, se recomienda que en el tratamiento con clorobutanol se realicen 3 aplicaciones con intervalos de 7 días, sin embargo, los intervalos de tiempo pueden variar según la concentración del fármaco, y el criterio del médico veterinario (Bolaños *et al.*, 2017, p. 8); (GALMEDIC, 2019, p.188).

Según (GALMEDIC, 2019, p.188):

El clorobutanol es absorbido lentamente del sitio de aplicación gracias a su solvente oleoso; una vez que pasa a la circulación general, tiene una vida plasmática corta de 6 a 8 horas. El compuesto es metabolizado en todos los tejidos reduciéndose a tricloroetanol que luego es conjugado en el hígado con el ácido glucorónico formando ácido uroclorálico. Pequeñas cantidades son oxidadas (deshidrogenadas) en el hígado y riñón con producción de ácido tricloroacético. Estos metabolitos son excretados principalmente en la orina.

IV. MATERIALES Y METODOS

4.1. Ubicación del Área de Estudio

El estudio experimental se realizó en la finca La Pantoruna, ubicada en La Estrella, municipio de Paiwas de la Región Autónoma de la Costa Caribe Sur (RACCS) en la República de Nicaragua, en las coordenadas 12° 46' 17.6" N 85° 07' 59.0" O, con una altitud de 145.88 msnm.

Según información oficial del (Observatorio de Autonomía Regional Multiednica, 2021):

El clima predominante del municipio de Paiwas es monzónico tropical, con geomorfología de transición montañosa central a planicie costanera, y se caracteriza por tener una temperatura promedio entre los 24°C y 25°C. La precipitación anual oscila entre los 2,400 mm y los 3,000 mm con una buena distribución durante todo el año.

Límites:

- Al Norte: Con el Municipio Siuna.
- Al Sur: Con los municipios de El Rama y Camoapa.
- Al Este: Con los municipios de La Cruz de Río Grande y El Tortuguero.
- Al Oeste: Con los municipios de Matiguás y Río Blanco.

4.1.1. Descripción de la Finca

La Finca La Pantoruna cuenta con una extensión de 700mz de terreno para la explotación y reproducción de ganado bovino de doble propósito. Se encuentra dividida en alrededor de 35 potreros de 10, 15 y 20 mz cada uno, con cercado eléctrico, y otros con madera y alambre de púas.

4.1.2. Infraestructura

Las áreas de manejo de la finca constan de corrales de madera, piso de concreto y techos de zinc, con mangas para manipulación y transporte de ganado; así mismo cuenta con sala de ordeño, sala para crías y distintas áreas de trabajo, con comederos y bebederos de concreto en cada una. La finca cuenta con casa de habitación para los propietarios, y casa de habitación para el personal.

4.1.3. Manejo

El hato está conformado por un total de 372 bovinos adultos, 125 novillos y 78 terneros de distintas razas, principalmente Pardo Suizo, Holstein, Brahman, Gyr, Nelore y Girolando. La finca tiene un sistema de explotación semi-intensivo, de doble propósito y alimentación a base de pastoreo principalmente.

Cuenta con un plan sanitario basado en vacunación, aplicación periódica de vitaminas, desparasitaciones y pruebas diagnósticas (mastitis y otras enfermedades infectocontagiosas).

4.2. Diseño Metodológico

El estudio realizado es de carácter experimental, cuali – cuantitativo, comparativo y lineal en el tiempo. Se utilizó una muestra total de 12 pacientes elegidos según los criterios de inclusión: terneros menores de 2 años, sin distinción de sexo con papilomatosis bovina. Los pacientes fueron separados en 3 grupos de 4 individuos cada uno, seleccionados completamente al azar para cada tratamiento:

- **T1 (Clorobutanol):** Verrugal plus® (clorobutanol 50g), a dosis de 10ml en animales con más de 100kg por vía subcutánea (GALMEDIC, 2019, p.188).
- **T2 (Hemoterapia):** En aplicaciones de 10ml de sangre autóloga obtenida por venopunción y posterior administración intramuscular (Fernández, 2023, p. 2).
- **T3 (Inmunopotenciadores + hemoterapia):** Proteizoo Plus® (3.5g de caseína y 5g lactosa) a dosis de 2ml/50kg por vía intramuscular (BioZoo, 2023, p.1), y Acuprin® (40, 30g de edetato de cobre y zinc, y 1.10g de DL- metionina) a dosis única de 2ml/200kg (Laboratorios Richmond, 2019, p.1) y posteriormente hemoterapia, con 10ml de sangre obtenida por venopunción y posterior administración intramuscular (Fernández, 2023, p. 2).

Los datos fueron recolectados a través de una ficha clínica, y fueron tabulados con Excel; posteriormente se realizó un análisis de riesgo, utilizando la calculadora de EVALMED donde los indicadores utilizados fueron:

- RR (Riesgo Relativo) = B (grupo de intervención) / A (grupo control).
- RRR (Reducción Relativa del Riesgo) = [(B-A) / A] x 100.
- Promedio por tratamiento = Obtenido del promedio por grupo de tratamiento del conteo semanal de papilomas.
- Diferencia de medias = Promedio de la Semana 0 – Promedio de la Semana 7.

Basado en los resultados obtenidos, se realizó un análisis de costo – beneficio según Cabo *et al.*, 2018, con los indicadores: ACB = Costo del tratamiento/beneficio (disminución de BVP) o ACB= B/C.

4.2.1. Criterios de Inclusión

Se incluyeron en esta investigación todos aquellos bovinos jóvenes (terneros) menores de 2 años, sin distinción de sexo, que presentaron signos de papilomatosis bovina en cualquier sitio anatómico del cuerpo.

4.2.2. Criterios de Exclusión

Se excluyeron de este estudio bovinos adultos, y terneros que no presenten papilomatosis bovina o manifiesten signos de esta (verrugas). Así mismo se excluyó cualquier otra especie de animales diferente al ganado.

4.2.3. Fase de Campo/Clínica

Para el desarrollo de esta investigación, de los 78 terneros presentes en Finca “La Pantoruna”, y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados de forma intencional no proporcional, representando una parte de la población total, una muestra total de 12 pacientes, posteriormente separados en 3 grupos de 4 individuos completamente al azar para cada tratamiento.

La asignación de tratamiento para cada animal se realizó aleatoriamente, basándonos en una técnica de selección, escribiendo de forma enumerada en un papel, tanto tratamientos, como pacientes; estos se doblaron y se colocaron tratamientos en un lado y pacientes en otro, y posteriormente el ganadero seleccionó un tratamiento y un paciente al azar.

Tabla 3*Protocolos terapéuticos para el tratamiento de Papilomatosis Bovina*

Grupo	Protocolo terapéutico
Grupo A	T1: Verrugal Plus® (Clorobutanol) a dosis de 10ml en animales con más de 100kg por vía subcutánea, en 3 aplicaciones con intervalos de 72 horas entre cada una (GALMEDIC, 2019, p.188). Peso promedio de los pacientes: 150kg. Duración de tratamiento: 7 días.
Grupo B	T2: Hemoterapia a dosis de 10ml de sangre obtenida por venopunción de la yugular, y posterior administración de esta por vía intramuscular, en 4 aplicaciones con intervalos de 7 días entre cada una (Fernández, 2023, p. 2). Peso promedio de pacientes: 150kg. Duración de tratamiento: 22 días.
Grupo C	T3: Terapia combinada a base de inmunopotenciadores + hemoterapia, el cual se basa en la administración de Proteizoo Plus® (caseína + lactosa) utilizando una dosis de 2ml/50kg cada 72 horas por vía intramuscular o subcutánea en 5 aplicaciones (BioZoo, 2023, p.1), y Acuprin® (cobre + zinc + DL - metionina) en una dosis única de 2ml/200kg por vía subcutánea (Laboratorios Richmond, 2019, p.1). Posterior a esto, al llegar al pico inmunológico a los 15 días tras el inicio de la terapia, se inicia la administración de hemoterapia con 3 aplicaciones de 10ml por vía intramuscular en intervalos de 7 días. Peso promedio de pacientes: 200kg. Duración de tratamiento: 29 días.

Fuente: Elaboración propia. Indicaciones para dosificación obtenidas de (BioZoo, 2023, p.1; Fernández, 2023, p. 2; GALMEDIC, 2019, p.188; Laboratorios Richmond, 2019, p.1).

Para la intervención de cada paciente, se realizaron métodos de sujeción (derribo y sujeción por el cuello), y posteriormente la administración de cada tratamiento respectivamente de acuerdo con lo descrito en la tabla 3.

Durante todo el desarrollo de la fase experimental en campo, haciendo uso de fichas clínicas, se recolectó la información de cada paciente, la identificación y conteo de los papilomas según su localización y morfología, y el registro de aplicación de tratamiento. Se realizó identificación, caracterización y conteo exhaustivo y comparativo de papilomas cada 7 días en cada uno de los pacientes, llenando un total de 84 fichas clínicas; posteriormente se tabularon los datos obtenidos en Excel para luego procesarlos en estadísticas, obteniendo así datos reales de la respuesta de los terneros a cada protocolo terapéutico, así como la evaluación de los resultados obtenidos de cada uno de éstos.

La fase experimental en campo se realizó de acuerdo con lo anteriormente descrito, con la aplicación de tres protocolos terapéuticos para el tratamiento de Papilomatosis bovina en 3 grupos de pacientes y observando su respuesta durante un periodo de 7 semanas, evaluando a través del conteo de verrugas, cual es el tratamiento es el más eficiente.

4.3. Variables por Evaluar

Tabla 4

Objetivo	Variable	Definición de variable	Indicadores	Instrumento
Identificar los tipos de papilomas clasificándolos por su localización y morfología.	BPV1 BPV2 BPV3 BPV4 BPV5 BPV6	Características de cada serotipo.	BPV1: Fibropapilomas frondosos, localización en pezones, cabeza, pene. BPV2: Papiloma pedunculada de base amplia, relacionada con	Literatura ilustrativa de autores consultados (Cantú, 2014; Orozco y Padilla, 2016)

neoplasia de la vejiga.

BPV3: Verrugas protuyentes no pedunculadas, frondosas con pelo. Su localización en cabeza, cuello, ocasionalmente interdigital.

BPV4: Se presenta papiloma en el tracto alimentario.

BPV5: Fibropapilomas en forma de granos de arroz. Localización en ubre y pezones.

BPV6: Papilomas frondosos en forma de hojas.

Determinar la eficacia de 3 protocolos terapéuticos para el	Capacidad de lograr los efectos del tratamiento sobre la papilomatosis	Reducción absoluta del riesgo (RRR).	Calculadora EVALMED; Excel.
---	--	--------------------------------------	-----------------------------

tratamiento de papilomatosis bovina.	Riesgo relativo (RR). Diferenciación de medias.	Respuesta de los pacientes.
Calcular los Costos parciales y la eficiencia de la aplicación de los 3 tratamientos contra la papilomatosis bovina.	Es una parte de los costos de tratamiento.	Costo de todo el material para la aplicación. Excel; Fórmula de costo – beneficio según Cabo <i>et al.</i> , 2018: $ACB = B/C$.

Fuente: Elaboración propia

4.4. Recolección de Datos

La recolección de datos se llevó a cabo mediante el uso de una ficha técnica que integra los datos y descripción del paciente, la identificación y la localización de los papilomas.

4.5. Análisis de Datos

Los datos recolectados se tabularon en una hoja de Excel. Posteriormente se realizó un análisis de riesgo donde los indicadores utilizados fueron RR (Riesgo Relativo) y RRR (Reducción Relativa del Riesgo) a través de la calculadora EVALMED. Además, se realizó un análisis de costo – beneficio con los indicadores: $ACB = \text{Costo del tratamiento/beneficio (disminución de BVP)}$ o $ACB = B/C$ a través del método costo - efectividad y costo - utilidad establecido por (Cabo *et al.*, 2018).

4.6. Materiales y Equipos

Material Biológico:

- Terneros con papilomatosis bovina presentes en Finca “La Pantoruna”.

Material farmacológico:

- Verrugal plus® (Clorobutanol) presentación de 30ml y concentración de 50g. Farmacéutica GALMEDIC.
- Proteizoo Plus® (caseína + lactosa) presentación de 250ml y concentración de 3.5g de caseína y 5g de lactosa. Farmacéutica BioZoo.
- Acuprin® (cobre + zinc) presentación de 500ml y concentración de 40, 30g de Edetato de Cobre y Zinc, y 1.10g de DL- metionina.

Insumos:

- Jeringas descartables de 20ml con aguja 18.
- Guantes nitrilo talla S
- Algodón
- Yodo de 10ml al 4%
- Ficha clínica de elaboración propia, en la cual se recolectaron los datos generales y anamnésticos de cada paciente, la localización y descripción morfológica de los papilomas encontrados, y el registro del tratamiento pertinente.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Identificación de los tipos de papilomas clasificándolos por su localización y morfología.

Basándonos en la literatura consultada en estudios anteriores sobre los tipos de papilomas en bovinos, mediante la observación, localización y caracterización morfológica de las lesiones neoplásicas de la piel, se identificaron los tipos de papilomavirus bovino presentes en Finca La Pantoruna.

Encontrándose, según su ubicación anatómica y su aspecto morfológico, la presencia la cepa BPV-2 en los 12 terneros, caracterizada por manifestar fibropapilomas pedunculados con base amplia; y, en 2 de estos, se identificó la presencia de la cepa BPV-1, caracterizada por fibropapilomas con aspecto frondoso y de mayor dimensión.

(Orozco y Padilla, 2016, p. 7) y (Sigüencia, 2017, p. 20) en sus investigaciones refieren que el BPV tipo 1 causa papilomas frondosos de la piel en los pezones y fibropapilomas en el área del ano y los genitales, junto con el BPV tipo 2 que genera fibropapilomas de la piel de la zona anterior del cuerpo, incluyendo la cabeza, cuello, región ventroabdominal y espalda, llamadas verrugas comunes al ser los serotipos de BPV más típicos de encontrar en la región tropical.

(Cantú, 2014, p. 2) explica que el BPV-1 y BPV-2 presentan fibropapilomas que pueden aparecer prácticamente en todo el cuerpo según el grado de infección, siendo más comunes en las zonas anteriormente descritas por (Orozco y Padilla, 2016) y (Sigüencia, 2017); además estas cepas pueden producir fibropapilomas comunes, y también en forma de coliflor, usualmente ubicadas en la región anogenital.

Según las investigaciones de (Alfaro, 2021, p. xvii) y (Pico, 2022, pp. 6-7), los bovinos pueden ser afectados por uno o varios (coinfecciones) de los 6 genotipos principales de BPV, siendo el BPV-1 y el BPV-2 los más prevalentes y comunes de encontrar en la región, debido a que estos están presentes en la mayor cantidad de países de todos los continentes, y son los más comunes en América. Por otro lado, para los genotipos BPV-3, BPV-4, BPV-5, BPV-6, y los genotipos secundarios BPV-7, BPV-8, BPV-9, BPV-

10, BPV-11 y BPV-12, BPV-13 se conoce reportes únicamente en Japón, Brasil, y algunos en Reino Unido e Italia.

La papilomatosis bovina, como anteriormente se ha descrito, es una enfermedad neoplásica benigna originada por un agente viral específico (BPV), con características fibroepiteliales caracterizada por alterar la epidermis y las mucosas, infestando principalmente las células del estrato basal del epitelio dérmico, lo cual lleva al desarrollo de hiperplasia, seguida de degeneración epitelial e hiperqueratinización, originando pápulas conocidas coloquialmente como “verrugas”, las cuales pueden presentarse de forma dispersa o en racimos carnosos (Figueroa, 2016, p.15).

Garcea R., 2007 citado por (Figueroa, 2016, p.19), en su investigación, explica que después de la entrada del BPV a la célula basal, los viriones viajan hacia el núcleo de ésta para establecer y replicar sus genes durante la fase S del ciclo de la célula, por acción de las proteínas virales E1 y E2.

Según O'Brien P. *et al.*, 2002 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.15) en su estudio, el ciclo de infección de esta enfermedad y la manifestación de sus síntomas es variado, y está directamente relacionado con la respuesta inmunológica del paciente, ya que el ciclo de vida del BPV es exclusivamente intraepitelial y al ser un papilomavirus “no lítico”, manifiesta una baja expresión de proteínas, lo que impide una respuesta normal de los procesos de inflamación por una señal débil o ausente; además, este ciclo de vida viral está ligado principalmente a un proceso de diferenciación en las células huésped del epitelio, principalmente los queratinocitos.

Según Garcea R, 2007 citado por (Figueroa, 2016, p.19),

Las células afectadas con el virus del papiloma sufren un proceso de diferenciación, manteniéndose después activas dentro del ciclo celular como células suprabasales diferenciadas altamente, permitiendo iniciar nuevamente la fase S y de esta manera llegar a la estimulación para la replicación del ADN viral en altos niveles.

De esta forma, el virus ataca las células basales replicando su genoma en las láminas diferenciadas propiamente granular y espinosa, ocasionando alteración y crecimiento

muy rapido típico de hiperplasia celular, lo cual conlleva a la aparición de neoplasias, deformación epitelial y queratinización (Figuroa, 2016, p. 24).

(Mendez *et al.*, 2021, p.7) en su estudio explica que:

Los genes virales que permanecen después de la integración a la célula del huésped son también asociados con la regulación del ciclo celular; dichos genes virales (E5, E6 y E7) promueven el crecimiento celular por inactivación de proteínas supresoras tumorales como el p53 y pRb. Estos eventos dan lugar a proliferación celular incontrolada, inhabilidad para reparar algún daño al DNA y transformación maligna.

Este proceso da lugar a la aparición de las “verrugas” las cuales presentan diferente tamaño, morfología y ubicación según las cepa de BPV presente en el animal.

Basado en los hallazgos obtenidos durante la investigación, en las siguientes tablas se describe la morfología, la ubicación y la caracterización de los papilomas encontrados en los 12 terneros.

Tabla 5

Morfología y caracterización de papilomas – Clorobutanol

Pacientes tratados con Clorobutanol	
	Paciente #2 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, miembros anteriores y miembros posteriores.
	Paciente #8 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, y abdomen.
	Paciente #9 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, miembros anteriores y ano.
	Paciente #12 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello y miembros anteriores.

Nota: Figura 2: Paciente #2. Figura 3: Paciente #8. Figura 4: Paciente #9. Figura 5: Paciente #12 *Fuente:* Elaboración propia.

Tabla 6

Morfología y caracterización de papilomas - Hemoterapia

Pacientes tratados con hemoterapia	
	Paciente # 1 Identificación: Paciente presentó BPV-2 Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello y miembros anteriores.
	Paciente # 4 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza.
	Paciente # 7 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, dorso y miembro anterior.
	Paciente # 11 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello y miembro anterior.

Nota: Figura 6: paciente #1. Figura 7: Paciente #4. Figura 8: Paciente #7. Figura 9: Paciente #11. *Fuente:* Elaboración propia.

Tabla 7

Morfología y caracterización de papilomas – Inmunopotenciadores + Hemoterapia

Pacientes tratados con Inmunopotenciadores + Hemoterapia	
	Paciente #3 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, miembros anteriores y miembros posteriores.
	Paciente #5 Identificación: Paciente presentó BPV-2. Localización: Cabeza, cuello, pliegue del cuello.
	Paciente #6 Identificación: Paciente presentó BPV-1 y BVP-2. Localización: BVP - 1: Genitales y cuello. BVP - 2: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, miembros anteriores, miembros posteriores, glándulas mamarias y cola.
	Paciente #10 Identificación: Paciente presentó BPV-1 y BVP-2. Localización: BPV-1: Cuello, miembro posterior, y genitales. BPV-2: Cabeza, cuello, pliegue del cuello, miembro anterior y miembro posterior.

Nota: Figura 10: Paciente #3. Figura 11: Paciente #5. Figura 12: Paciente #6. Figura 13: Paciente #10. *Fuente:* Elaboración propia.

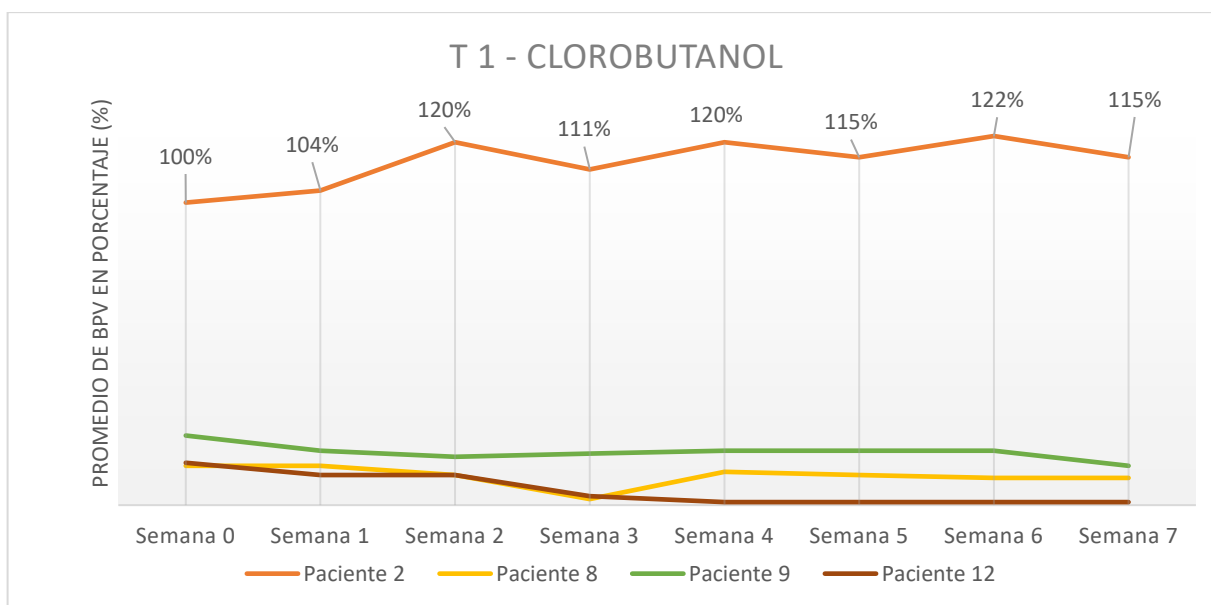
5.2. Determinación de la eficacia de 3 protocolos de tratamiento contra la papilomatosis bovina.

5.2.1. Respuesta de los pacientes a cada tratamiento

Al evaluar el comportamiento de los pacientes en cada uno de los tratamientos a través de las 7 semanas del estudio, se puede observar:

Figura 14

Respuesta de los pacientes tratados con Clorobutanol.



Nota: El grafico representa la respuesta de los pacientes con papilomas al T1 (Clorobutanol) durante un periodo de 7 semanas. *Fuente:* Elaboración propia.

En el grupo de pacientes que fueron sometidos al tratamiento con clorobutanol (**T1**) entre la semana 0 y la semana 7, los pacientes 8, 9 y 12 presentaron una disminución de los papilomas; por otro lado, en el caso del paciente 2, se observa una variación grafica en los datos, debido a que este presentó un aumento de los papilomas con relación a como inició en el tratamiento.

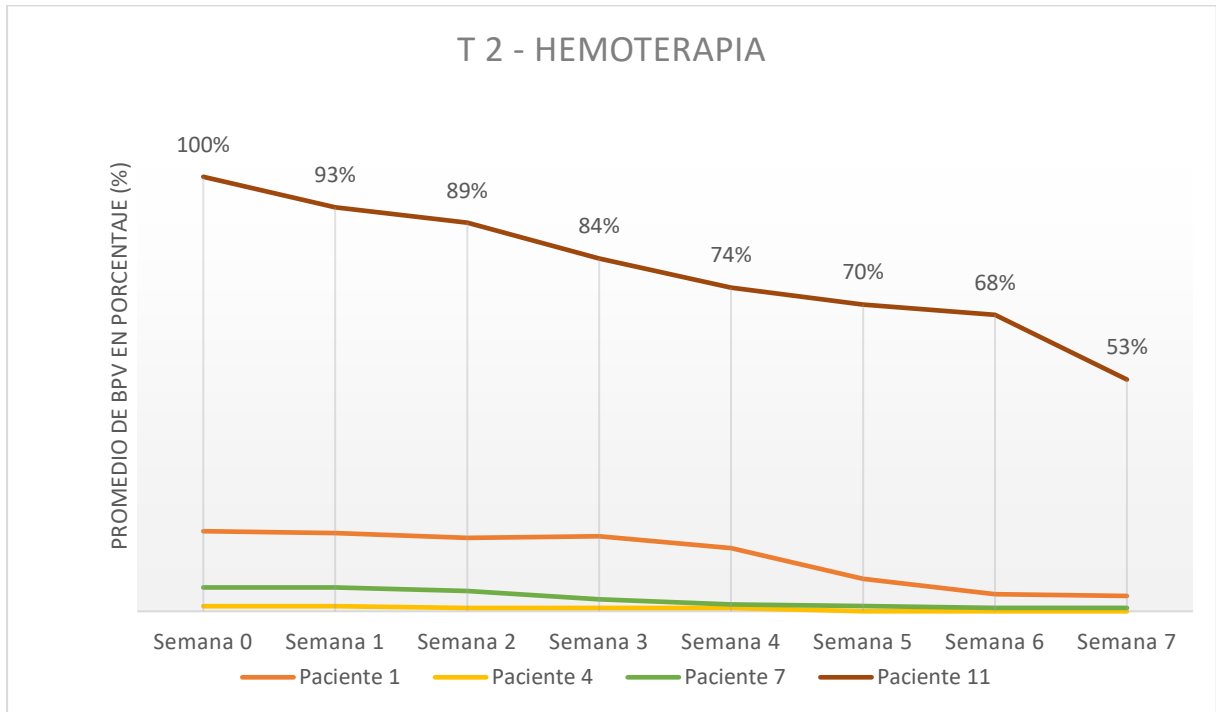
El uso del clorobutanol (Verrugal®) se considera en la actualidad un tratamiento tradicional bastante común al ser uno de los fármacos más utilizados en ganadería ante la incidencia de la Papilomatosis bovina; sin embargo, en diferentes investigaciones consultadas éste presenta una efectividad variada, desde ser muy eficaz, hasta tener resultados débiles o inciertos.

Silva, 2003 citado por (Bolaños *et al.*, 2017, p. 8) en su investigación, explica que el mecanismo de acción del clorobutanol como agente terapéutico en la papilomatosis bovina se basa en la capacidad del compuesto para inducir una reacción humoral en el organismo del animal, además de actuar estimulando el sistema de defensas específicas e inespecíficas interviniendo finalmente en el metabolismo del virus. El laboratorio (GALMEDIC, 2019, p. 188) menciona que el clorobutanol actúa en el metabolismo del Papilomavirus impidiendo su crecimiento, debido a que esta droga posee cierta afinidad por las proteínas del virus.

(Bolaños *et al.*, 2017, p. 6) en los resultados de su estudio explica que la edad es un factor influyente en la recuperación de la sintomatología de la enfermedad, por lo cual los animales más jóvenes de su investigación que fueron tratados con clorobutanol respondieron de forma positiva, presentando recuperación total. Sin embargo, el resto de los pacientes mostraron respuestas variables, con recuperaciones bajas de entre el 15% y 20%, concluyendo en una respuesta indefinida al igual que éste estudio.

Figura 15

Respuesta de los pacientes tratados con Hemoterapia.



Nota: El grafico representa la respuesta de los pacientes con papilomas al T2 (Hemoterapia) durante un periodo de 7 semanas. *Fuente:* Elaboración propia.

En el grupo de pacientes que fueron sometidos al tratamiento con hemoterapia (T2) entre la semana 0 y la semana 7, todos los pacientes presentan una disminución de papilomas.

Páez, 2018 citado por (Fernández, 2023. pp. 4-5) en su investigación, describe a la hemoterapia como un método estimulante del sistema inmunológico defendiéndolo contra enfermedades ocasionadas por la disfunción de este. Esta técnica puede utilizarse como único tratamiento o como un coadyuvante permitiendo moderar ciertas enfermedades infecciosas, neoplásicas, parasitarias e incluso autoinmunes. Además, se han reportado resultados positivos en la utilización de la hemoterapia por su acción benéfica al estimular el sistema inmune produciendo anticuerpos tras inocularse sangre con antígenos formados en la sangre extracorpórea.

La hemoterapia es considerada como un tratamiento homeopático, que consiste en la administración de sangre autóloga por vía intramuscular. La respuesta inmunoestimulante se produce como reacción del organismo a la presencia de la sangre a nivel muscular, ya que ahí se comporta como cuerpo extraño, lo que estimula y aumenta la acción del sistema fagocítico mononuclear, específicamente los macrófagos. (Benavides *et al.*, 2017, p. 5).

Rodríguez, 2020 citado por (Contreras, 2023, p.20) en su estudio establece que:

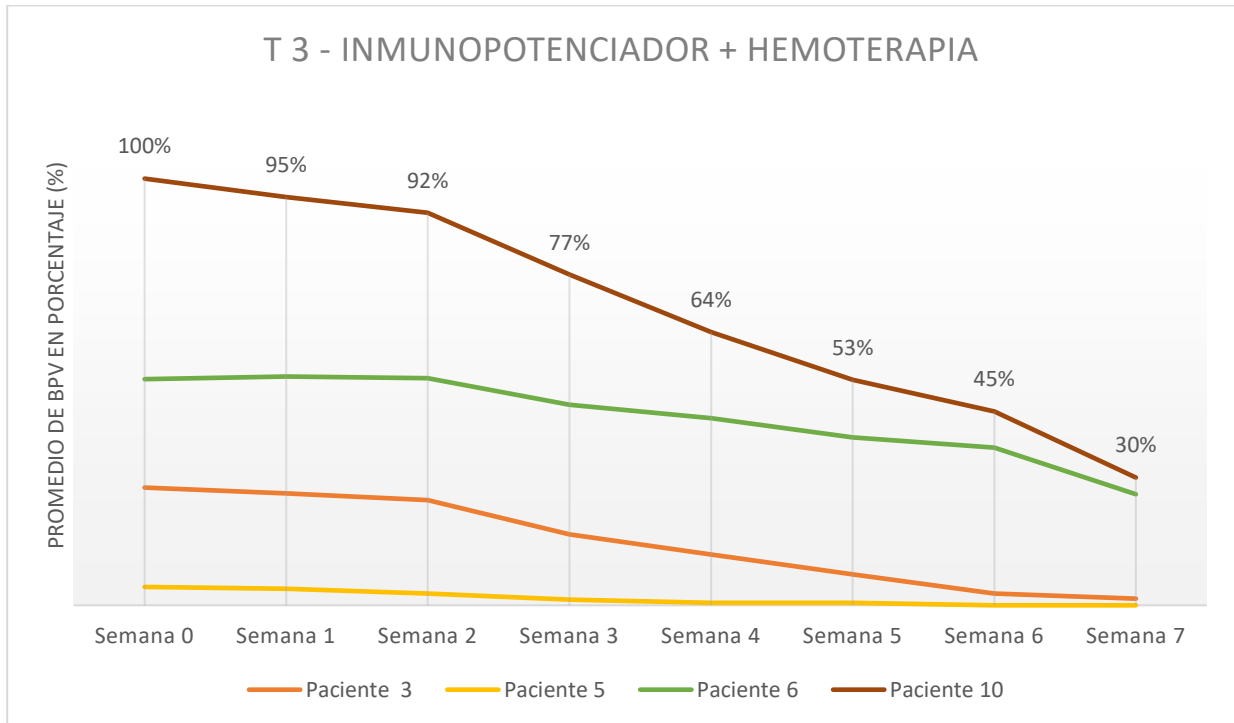
Normalmente la cantidad de macrófagos de acuerdo con las células sanguíneas es del 5% en la sangre, pero al desarrollar este tratamiento puede alcanzar hasta el 22% en cinco días. Luego del quinto día al séptimo este empieza a disminuir ya que la sangre empieza a desaparecer del musculo llegando nuevamente al 5%, por lo que el tratamiento se debe repetir de forma continua cada 7 días.

Ségún la investigación de (Namgyel *et al.*, 2021, p. 103), la hemoterapia puede ayudar al sistema inmunológico del animal a reconocer e identificar la anomalía de las células inducidas por el virus y corregir la razón real del fallo en el mecanismo de protección inmunológica del cuerpo que permite dicha proliferación celular anormal.

Por todas estas facultades, la hemoterapia se valora como un método terapéutico bastante efectivo en el caso de diferentes enfermedades neoplásicas como la papilomatosis cutánea bovina, el TVT y la papilomatosis en caninos; también se han reportado excelentes resultados en el tratamiento el VPH u otros tipos de cáncer en personas, sin embargo, el uso en humanos es restringido (Benavides, 2017, p.5).

Figura 16

Respuesta de los pacientes tratados con Inmunopotenciador + hemoterapia.



Nota: El grafico representa la respuesta de los pacientes con papilomas al T3 (inmunopotenciador + hemoterapia) durante un periodo de 7 semanas. *Fuente:* Elaboración propia.

En el grupo de pacientes que fueron sometidos al tratamiento con inmunopotenciador + hemoterapia, entre la semana 0 y la semana 7, todos los pacientes presentan disminución de papilomas.

La inmunoterapia se utiliza como un método coadyuvante generalmente empleado en combinación con otras alternativas terapéuticas para incrementar las defensas naturales del organismo contra agentes potencialmente nocivos, así como contribuir a la destrucción de células neoplásicas y la prevención de inmunosupresión (Zaldivar *et al.*, 2014 pp.1-2).

En este estudio se utilizó Acuprin® (cobre + zinc + DL-metionina) + Proteizoo Plus® (caseína + lactosa) como inmunopotenciadores, en combinación con Hemoterapia. (Nova *et al.*, 2014, p.16) en su estudio describe al cobre como un micronutriente

esencial para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del sistema inmunitario, siendo necesario para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, así como para la secreción de citoquinas, con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas, ejerciendo así una correcta defensa del huésped, por lo cual en casos de pacientes con inmunosupresión, la suplementación de este mineral se vuelve una excelente opción para incentivar la función inmune frente enfermedades infecciosas.

Se ha demostrado que una suplementación inadecuada de cobre tiene consecuencias adversas en la inmunidad innata y humoral, afectando las células T, células B, la capacidad oxidativa y la actividad microbicida de neutrófilos, así como la actividad citolítica de las células NK (Nova *et al.*, 2014, p.16). Según Franco *et al.*, 2007 citado por (Orozco y Padilla, 2016, p.26) en su investigación, el cobre se encuentra asociado a diversos sistemas enzimáticos bajo la forma de cuproenzimas y ceruloplasmina, desempeñando un importante papel en el sistema inmune, por lo que se cree que este elemento podría potenciar el combate de la infección viral del Papilomavirus bovino.

El zinc es un elemento esencial que ayuda a desarrollar múltiples aspectos del sistema inmune, desde la barrera y regeneración de la piel hasta la regulación génica en los linfocitos, además influye en la inmunidad no específica (neutrófilos y células NK), y la modulación de la inmunidad específica sobre la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas, y la maduración de los linfocitos B (Nova, 2014, p.15).

Según (Ruan *et al.*, 2017, p. 859), el tercer competente del Acuprin, la DL- metionina, posee acción sobre función inmune humoral, ya que esta puede aumentar la proliferación de glóbulos rojos y la migración de leucocitos ante una infección, así como la función de las inmunoglobulinas. Así mismo, la metionina también ejerce una función específica sobre la inmunidad celular al promover la capacidad de proliferación de los linfocitos T de la sangre periférica y una función sobre las citocinas, debido a que la generación de IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) tienen una estrecha relación con el metabolismo de aminoácidos que contienen azufre, como la metionina.

Otras investigaciones, como la de (García *et al.*, 2017, p.6), muestran que la suplementación de algunos minerales como el cobre y el zinc en combinación alcanzaron un 45% de efectividad en el tratamiento de la papilomatosis bovina cutánea, demostrando la influencia significativa de estos componentes en la recuperación de los animales afectados.

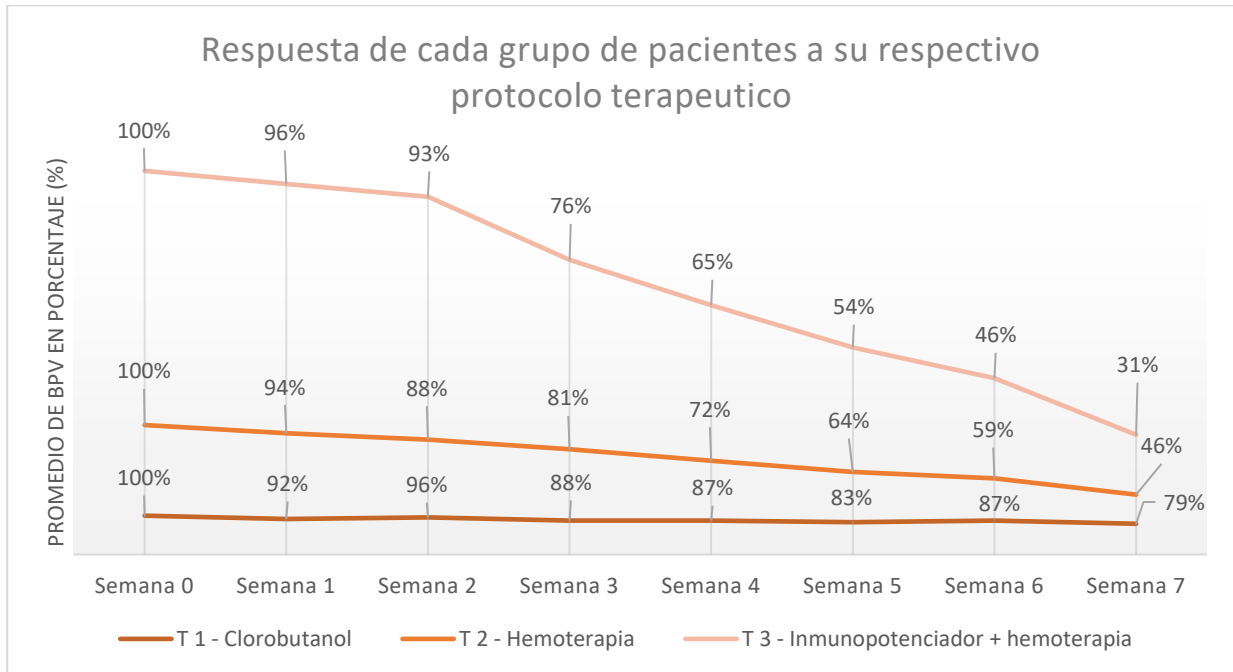
Por otro lado, en el caso del Proteizoo Plus®, el laboratorio (BioZoo, 2023, p.1) en su informe farmacológico describe a la caseína + lactosa como moléculas que al ser administradas por vía parenteral provocan una respuesta inflamatoria que estimula la producción de células de defensa y la expresión de factores inmunes como interferón, las citocinas y las quimiocinas, las cuales estimulan mecanismos propios de la inmunidad innata activando la primera línea de defensa celular, por lo que se utilizan como coadyuvante en el control de enfermedades infecciosas.

(Prada Alvis, 2015, p.19) en su reporte de caso, menciona que la caseína ejerce un efecto leucocitosis, con un aumento de células circulantes, modificando la fórmula leucocitaria a favor de los monocitos y una modulación de elementos linfoides, además provoca el aumento de las globulinas plasmáticas, interviene en la activación de las células T y favorece el reconocimiento de los agentes infecciosos.

El Proteizoo Plus® y el Acuprin® comparten en común su acción estimulante sobre el sistema inmune específico e inespecífico, así como funciones directas o indirectas sobre la piel, y combinados con la hemoterapia tiene un efecto domino, debido a que estimulan y fortalecen al sistema inmune para que pueda contrarrestar la infección viral.

Figura 17

Resultados del grupo de pacientes en los 3 protocolos terapéuticos.



Nota: El grafico representa la respuesta de cada grupo de pacientes con papilomas a su respectivo protocolo terapéutico, durante un periodo de 7 semanas. *Fuente:* Elaboración propia.

- El grupo de pacientes sometidos al **T1** presentaron una respuesta prácticamente lineal, indicando que existe una ligera disminución de papilomas, sin embargo, la cantidad de papilomas se mantiene constante o similar.
- El grupo de pacientes sometidos al **T2** presentó una respuesta variable, presentando una leve inclinación descendente, lo que indica que hay una disminución significativa de papilomas en todos los pacientes.
- En el grupo sometido al **T3** se obtuvo una respuesta variable, con una inclinación descendente considerablemente mayor, lo que indica que si hay disminución de papilomas en todos los pacientes.

Con los tres protocolos se obtuvieron resultados de disminución de papilomas en diferentes cantidades a través del tiempo, sin embargo, el **T3** a base de inmunopotenciadores en combinación con la hemoterapia obtuvo resultados más significativos, siendo el protocolo con mayor disminución de los papilomas en un periodo de 7 semanas.

Los resultados obtenidos de cada tratamiento se relacionan a sus principios activos y la función que ejercen en el organismo. El **T1** (clorobutanol) este ejerce una función sobre el metabolismo del virus “impidiendo su crecimiento al interferir en la síntesis del ADN y la transcripción del código genético” (GALMEDIC, 2019), y el **T2** (hemoterapia) actúa ocasionando “un estímulo proteico que reactiva la inmunidad orgánica aportando un creciente nivel de anticuerpos” (Torres, 2023, p. 11).

Por otro lado, en el **T3**, la caseína + lactosa poseen propiedades inmunoestimulantes que favorecen la proliferación de linfocitos y estimulan la actividad de los macrófagos (Bojorquez *et al.*, 2017 pp.1-2) y el cobre + zinc + DL – metionina promueve la estimulación y activación de distintos tipos de células incompetentes además contribuyen a la barrera y regeneración de la piel (Nova *et al.*, 2014 p.16). Los inmunopotenciadores al complementarse con la hemoterapia amplifican sus funciones individuales estimulando una mejor respuesta inmune del organismo, ayudando al animal a recuperarse de forma más rápida y eficaz resultando en el tratamiento más efectivo.

5.2.2. Análisis de riesgo relativo (RR)

La eficacia entre los fármacos en el análisis de riesgo se expresa de forma cualitativa, a partir de una variable dicotómica o binaria; para ello los datos recolectados fueron procesados de la siguiente forma:

Tabla 8

Análisis de riesgo relativo (RR)

Tratamiento	Grupo control A	Grupo intervención B	Riesgo Relativo
T1 – T2	75 / 95	147 / 319	0,58
T1 – T3	75 / 95	294 / 948	0,39
T2 – T3	147 / 319	294 / 948	0,67

Nota: T1 – Clorobutanol, T2 – Hemoterapia y T3 – Inmunopotenciador + Hemoterapia.

Fuente: Elaboración propia.

En el **T1** (clorobutanol) como grupo control (A) en relación con el **T2** (hemoterapia) como grupo de intervención (B), se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 0,58, < 1 indicando que los resultados son significativos, y que con el **T2** el riesgo de padecer o continuar con la enfermedad es menor.

En el caso de **T1** (clorobutanol) como grupo control (A) en relación al **T3** (inmunopotenciador + hemoterapia) como grupo de intervención (B), se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 0,39, < 1 , indicando que los resultados son significativos y que con el T3 es menor el riesgo de padecer o continuar con la enfermedad.

En el **T2** (hemoterapia) como grupo control (A) y el **T3** (inmunopotenciador + hemoterapia) como grupo de intervención (B), se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 0,67, < 1 , indicando que los resultados son significativos y que con el **T3** se obtiene menor riesgo de padecer o continuar con la enfermedad.

5.2.3. Análisis de reducción relativa del riesgo (RRR)

Tabla 9

Análisis de reducción relativa del riesgo (RRR)

Tratamiento	Grupo control A	Grupo intervención B	RRR
T1 – T2	75/95	147/319	42%
T1 – T3	75/95	294/948	61%
T2 – T3	147/319	294/948	33%

Fuente: Elaboración propia.

La reducción relativa del riesgo (RRR) que se obtuvo mediante la comparación entre grupos de estudio, determinando el % de disminución de la cantidad de papilomas de por tratamientos aplicados:

- T2 obtuvo un 42% con respecto a T1
- T3 obtuvo un 61% en relación T1.
- T3 obtuvo un 33% en comparación T2

Mediante los datos obtenidos de RRR se determinó que todos los protocolos de tratamiento poseen capacidad de disminución de papilomas en los pacientes, sin embargo, se demostró mayor eficacia en el uso del **T3** en comparación con el **T1** y **T2**.

5.2.4. Diferencia de medias

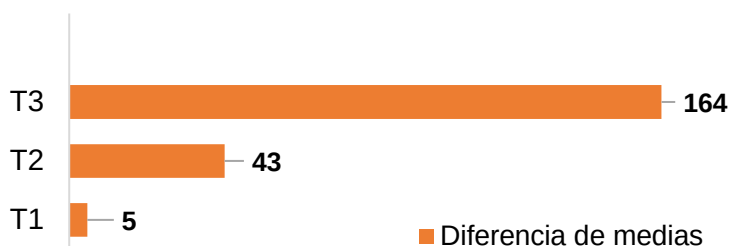
Tabla 10

Diferencia de medias

Diferencia de medias	
T1	5
T2	43
T3	164

Figura 18

Diferencia de medias



Nota: La tabla y el gráfico representa la reducción promedio de papilomas según el tratamiento seleccionado. *Fuente:* Elaboración propia.

- La diferencia de media nos indica que en el grupo de animales que fue tratado con el **T1** (clorobutanol) obtuvo un efecto de reducción con un promedio de 5 papilomas por grupo.
- En el grupo tratado con el **T2** (hemoterapia) se obtuvo un efecto de reducción con un promedio de 43 papilomas por grupo.
- Finalmente, en el grupo tratado con el **T3** (inmunopotenciador + hemoterapia) obtuvo un efecto de reducción con un promedio de 164 papilomas por grupo.

Según los datos obtenidos de la diferencia de medias, se determinó que todos los protocolos de tratamiento evaluados poseen la capacidad de causar una reducción de papilomas en los pacientes, sin embargo, se demostró mayor eficacia con el uso del tratamiento **T3** (inmunopotenciador + hemoterapia) en comparación con el **T1** (clorobutanol) y el **T2** (hemoterapia).

Los fármacos utilizados en esta investigación poseen características específicas de importancia, como accesibilidad, la presentación, efectos adversos, la dosis recomendada, y la forma en la que actúan en el organismo. Debido a esto, en los siguientes cuadros se detalla la información de cada uno de los protocolos de tratamiento establecidos.

Tabla 11

Cuadro comparativo de los tratamientos.

Tratamientos	Accesibilidad	Presentación	Dosis	Efectos adversos
Clorobutanol	Fácil	Uso parenteral	10ml SC en 3 aplicaciones con intervalos de 72 horas.	Dosis mayores a 10 ml en el sitio de inyección puede provocar irritación.
Hemoterapia	Fácil	Uso parenteral	10ml IM cada 7 días	N/A
Inmunopotenciadores				
Caseína + Lactosa	Fácil	Uso parenteral	2ml/50kg IM o SC cada 72 horas en 5 aplicaciones	No se registran efectos adversos, pero a sobredosis puede ocasionar hipersensibilidad o reacciones anafilácticas.
Cobre + zinc + DL - metionina	Fácil	Uso parenteral	2ml/200kg SC dosis única	La sobredosis puede ocasionar intoxicación por cobre.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 12*Cuadro comparativo de los tratamientos - propiedades*

Tratamientos	Farmacocinética	Farmacodinamia
Clorobutanol	Se absorbe en el sitio de aplicación y pasa a circulación general, con una vida plasmática de 6-8 horas, es metabolizado en el hígado y se excreta en la orina.	Induce reacción humoral estimulando el sistema de defensas específicas e inespecíficas interviniendo en el metabolismo del virus al interferir en síntesis del ADN y la transcripción del código genético del virus
Hemoterapia	Al inocularse la sangre, esta se absorbe y distribuye en el tejido muscular, donde permanece alrededor de 5-7 días hasta ser eliminada por las células de limpieza (macrófagos, etc.).	Induce una respuesta celular estimulando el sistema reticuloendotelial, actuando sobre elementos de la sangre con la función de limpieza principalmente los macrófagos, y generando anticuerpos e incrementando los niveles de interleucinas.
Inmunopotenciadores		
Caseína + Lactosa	Posee buena absorción en todos tejidos y se distribuye por el torrente sanguíneo; se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina.	Produce una respuesta humoral y celular con la proliferación de linfocitos, estimulación de la actividad fagocitaria y regulación de ciertos procesos inflamatorios ayudando a generar células de defensa y la expresión de factores inmunes como interferón, citocinas y quimiocinas. Estimula los mecanismos propios de la inmunidad innata activando la primera línea de defensa celular ante el virus.

Cobre + zinc + DL - metionina	Se absorbe a nivel intestinal, transportado por la albumina plasmática; se metaboliza en el hígado y se excreta en las heces, a través de la bilis.	Genera una respuesta humoral y celular actuando sobre la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes como neutrófilos, macrófagos, células NK y linfocitos T y B, así como para la secreción de citocinas y citoquinas, con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas.
-------------------------------------	---	--

Fuente: Elaboración propia

5.3. Costos parciales y eficiencia de los materiales en la aplicación de los 3 tratamientos contra la papilomatosis bovina.

Tabla 13

Costo de materiales utilizados en el T1 - Clorobutanol.

Descripción	Cantidad	Costo unitario (C\$)	Costo total (C\$)	Costo total (\$)
Jeringa 18G (20ml)	12	5.9 C\$	71 C\$	1.94 \$
Verrugal plus®	4 frascos 30ml	222 C\$	888.5 C\$	24.29 \$
Guantes	12 pares	3.6 C\$	43.2 C\$	1.17\$
Yodo al 10%	1 bote 60 ml	40 C\$	40 C\$	1.08 \$
Gazas	1 rollo	15 C\$	15 C\$	0.40\$
Costo total de materiales			1,057.7 C\$	28.8 \$

Nota: Precios estimados basados en un promedio de peso por grupo de 150kg.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 14*Costo de materiales utilizados en el T2 – Hemoterapia*

Descripción	Cantidad	Costo unitario (C\$)	Costo total (C\$)	Costo total (\$)
Jeringas 18G (20ml)	16	5.9 C\$	94.7 C\$	2.6 \$
Guantes	16 pares	3.6 C\$	57.6 C\$	1.56 \$
Yodo al 10%	1 bote 60 ml	40 C\$	40 C\$	1.08 \$
Gazas	1 rollo	15 C\$	15 C\$	0.40\$
Costo total de materiales			207.3 C\$	5.6 \$

Nota: Precios estimados basados en un promedio de peso por grupo de 150kg.*Fuente:* Elaboración propia.**Tabla 15***Costo de materiales utilizados en el T3 – Inmunopotenciadores (Proteizoo plus + Acuprin) + Hemoterapia.*

Descripción	Cantidad	Costo unitario (C\$)	Costo total (C\$)	Costo total (\$)
Jeringa 18G (20ml)	24	5.9 C\$	141 C\$	3.8 \$
Proteizoo plus®	160ml	0.5 C\$ cada ml	80 C\$	2.1 \$
Acuprin®	8ml	15.2 C\$	15.2 C\$	0.4 \$
Guantes	24 pares	3.6 C\$	86.4 C\$	2.3 \$
Yodo al 10%	1 bote 60 ml	40 C\$	40 C\$	1.08 \$

Gazas	1 rollo	15 C\$	15 C\$	0.40\$
Costo total de materiales			377.6 C\$	10.2 \$

Nota: Precios estimados basados en un promedio de peso por grupo de 200kg.

Fuente: Elaboración propia.

Los costos unitarios y totales de los materiales para cada uno de los protocolos terapéuticos utilizados en esta investigación, tanto en córdobas nicaragüenses como en dólares americanos, utilizando la tasa de cambio actual de 36.7 córdobas por dólar, son:

- El Tratamiento 1 (Clorobutanol) resultó en una inversión total de 1,057.7 C\$ equivalentes a 28.8 \$ dólares americanos por grupo.
- El tratamiento 2 (Hemoterapia) resultó en una inversión total de 207.3C\$ equivalentes a 5.6 \$ dólares americanos por grupo.
- El ultimo tratamiento (Inmunopotenciadores + Hemoterapia) resultó en una inversión total de 377.6 C\$ equivalentes a 10.2 \$ dólares americanos por grupo.

5.3.1. Análisis costo - beneficio

Tabla 16

Relación costo - beneficio

Tratamiento	Beneficio	Costo	Índice costo - beneficio	Costo - beneficio (%)
T1	20	1,057.7	0.018	1.8%
T2	172	207.3	0.83	83%
T3	654	377.6	1.7	173%

Fuente: Elaboración propia

Según (Santamaría *et al.*, 2015, p.138):

Los análisis de costo - beneficio requieren que las consecuencias de la intervención a evaluar sean expresadas en términos monetarios, lo que permite al analista hacer diferentes comparaciones directas entre distintas alternativas por medio de la ganancia monetaria neta o razón costo - beneficio.

Los beneficios se cuantifican con relación al cambio o mejora de la capacidad en la productividad de los individuos medida por ingresos económicos asociados a esa productividad.

Este método para relacion costo – beneficio ha sido utilizado en investigaciones como las de (Gutiérrez *et al.*, 2019, p.21) y (Delgado *et al.*, 2013), y basándonos en éste se obtuvieron los siguientes resultados:

- En el T1, cada unidad de papiloma disminuido tiene un índice de costo - beneficio de 0.018, < 1 , lo que indica que los costos son mayores que los beneficios.
- En el T2, cada unidad de papiloma disminuido tiene un índice de costo - beneficio de 0.83, < 1 , lo que indica que los costos son mayores que los beneficios.
- Finalmente, en el T3, cada unidad de papiloma disminuido tiene un índice de costo - beneficio de 1.7, > 1 , lo que indica que los costos son menores que los beneficios.

Comparando los resultados, se puede observar que el **T1** tiene un costo elevado y un beneficio más bajo entre los otros tratamientos, el **T2** tiene un costo más bajo entre los otros tratamientos y un beneficio intermedio en relación con los otros tratamientos y finalmente el **T3** tiene un costo más bajo y el beneficio es significativamente mayor.

VI. CONCLUSIONES

- Se identificó en los 12 terneros la presencia de la cepa BPV-2, caracterizada por manifestar fibropapilomas pedunculados con base amplia; y en 2 de estos la cepa BPV-1, con fibropapilomas de aspecto frondoso de mayor dimensión. Siendo los serotipos BPV-1 y BPV-2 identificados los más comunes en la Finca La Pantoruna.
- El T3 tiene una RR de 0.39 (T1 – T3) y de 0.67 (T2 – T3), un RRR del 61% (T1 – T3) y del 33% (T2 – T3), indicando que T3 tiene un menor riesgo y mayor eficacia, tiene una reducción promedio de 164 papilomas, y los pacientes muestran disminución clara de los papilomas en respuesta al tratamiento. Es el protocolo con mayor eficiencia en relación con T1 y T2, y se realiza en un periodo de 29 días.
- El T2 tiene una RR de 0.58 (T1 – T2) y de 0.67 (T2 – T3), un RRR del 42% (T1 – T2) y del 33% (T2 – T3), indicando que en comparación a T1 tiene un menor riesgo y mayor eficacia y con relación al T3 tiene un mayor riesgo y menor eficacia, una reducción promedio de 43 papilomas, y los pacientes muestran disminución media de los papilomas en respuesta al tratamiento. Es el protocolo con eficiencia intermedia en relación con T1 Y T3 y se realiza en un periodo de 22 días.
- El T1 tiene una RR de 0.58 (T1 – T2) y de 0.39 (T1 – T3), un RRR del 42% (T1 – T2) y del 61% (T1 – T3), indicando que T1 (grupo control) tiene un mayor riesgo y menor eficacia, tiene una reducción promedio de 5 papilomas, los pacientes muestran ligera disminución de los papilomas en respuesta al tratamiento. Es el protocolo con menor eficiencia en relación con T2 Y T3 y se realiza en un periodo de 7 días.
- El costo parcial del **T1** (Clorobutanol) es de 1,057.7 córdobas, en el **T2** (Hemoterapia) es de 207.3 córdobas y en el T3 (Inmunopotenciadores + Hemoterapia) el costo parcial es de 377.6 córdobas. Basado en un análisis de la relación costo – beneficio, se determinó que T1 y T2 tienen costos mayores a los beneficios y en el T3 los costos son menores a los beneficios.

VII. RECOMENDACIONES

- Basado en los resultados, se recomienda el uso de inmunopotenciadores para estimular la respuesta inmune del paciente, y ayudar a combatir la enfermedad de forma eficaz, tomando en cuenta el bienestar del animal.

Se debe tomar en cuenta de forma preventiva:

- Para evitar la incidencia de Papilomatosis bovina en una explotación ganadera, se recomienda establecer un protocolo de cuarentena a los animales de nuevo ingreso, y en caso de se presente la enfermedad, separar los animales infectados de los sanos para iniciar tratamiento.
- Establecer un plan sanitario basado basado en vitaminación, suplementación mineral, desparasitación periódica de los animales y control de vectores (ectoparásitos, moscas etc.) en el establecimiento.
- Capacitar al personal encargado de los animales en temas de bienestar animal y bioseguridad, mejorando las practicas de manejo, evitando situaciones de estrés con una sujeción adecuada del animal, buen aporte nutricional y desinfección de instrumentos, equipos, e instalaciones de trabajo.
- No reutilizar instrumental médico descartable de ningun tipo (agujas, guantes, gazas etc.), tanto en pacientes sanos como enfermos.

VIII. LITERATURA CITADA

- Alfaro, R. (2021). *Caracterización molecular, macroscópica y microscópica de genotipos de papilomavirus en Costa Rica*. Tesis de grado publicada, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.
- Arieta, R. J ., Baltazar, A., Fernández, J. A., Cruz, F., Lara, E. J., y Vásquez, E. O. (2014). *Terapéutica quirúrgica de un caso clínico de papiloma en bovinos de trópico mexicano*. Universidad Veracruzana. Veracruz, México: Revista Electrónica de Veterinaria REDVET Vol. 15 No. 10.
- Benavides, A. A., Murcia, E. H., Quevedo, M. A., y Suaza, D. M. (2017). *Autohemoterapia como coadyuvante en el tratamiento de Tumor Venéreo Transmisible (TVT) en canino: descripción de un caso clínico*. Málaga, España: REDVET Revista Electrónica de Veterinaria Vol. 18 No.5
- BioZoo. (2023). *Proteizoo® Plus*. Ficha técnica. México: BioZoo Mx.
- Bojorquez, A., Ceceña, S. M., Vasquez, I., Ruiz, D., y Yucupicio, L. (2017). *Bioquímica Práctica 2: Extracción de la caseína y determinación del punto isoelectrónico*. Artículo científico, Instituto Tecnológico de Los Mochis, Sinaloa, México.
- Bolaños, A., Florez, G., Montealegre, N., Perdomo, D., Trujillo, J., Sanchez, L. y Silva, C. (2017). *Eficacia terapéutica del clorobutanol (Verruex®) en el tratamiento de papilomatosis bovina. Estudio en cuatro predios en Caquetá, Colombia*. Caquetá, Colombia: REDVET Revista Electrónica de Veterinaria. Vol. 18, num. 11.
- Cabo, J., Cabo, V., Ballmonti, M., Herreros, J., y Trainini, J. (2018). *Medicina basada en la eficiencia (costo-efectividad y costo-utilidad) como refuerzo de la Medicina basada en evidencia*. Artículo científico, Madrid, España. Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/rac/v86n3/1850-3748-rac-86-03-143.pdf>
- Calderon, J. P., y Alzamora, L. (2018). *Diseños de investigación para tesis de posgrado*. Universidad Nacional Federico Villareal - Universidad Nacional Mayor de San

Marcos - Universidad Alas Peruanas - University of Miami. Revista Peruana de Psicología y trabajo social. Vol. 7 No. 2.

Campos, C. M. (2015). *EL IMPACTO DE LOS MICRONUTRIENTES EN LA INMUNIDAD DE LOS ANIMALES*. Artículo científico. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica: Centro de Investigación en Nutrición Animal .

Cantú, A. (2014). *Estudio epidemiológico del Virus de Papiloma Bovino, caracterización y alternativas de producción de una vacuna multivalente en Tamaulipas*. Estudio epidemiológico. Fundación Produce Tamaulipas, A.C., Tamaulipas, México.

Cerda, S. E. y Borge, E. R. (2015). *Evaluación de la efectividad de dos tratamientos terapéuticos en el control de Papilomatosis bovina en terneros de la Finca La Lucha del municipio de Camoapa departamento de Boaco, Julio-Septiembre de 2015*. Tesis de Grado publicada. Universidad Nacional Agraria, Camoapa, Boaco, Nicaragua.

Cifuentes, A. (2019). *Tendencias en metodología de investigación de Psicoterapia: una aproximación epistemométrica*. Artículo científico. Universidad de Talca., Talca, Chile. Revista Diversitas, Santo Tomás, Colombia; Vol. 15 No.2.

Contreras, S. L. (2023). *Determinación del comportamiento de la población linfocítica en perros que han sido tratados con autohemoterapia*. Tesis de grado publicada. Universidad Técnica de Babahoyo. Babahoyo, Los Ríos, Ecuador.

Cueva, N., Lascano, P., y Arcos, C. (2020). *Evaluación de la autovacuna para papilomatosis bovino*. Centro de Investigación y desarrollo de Ecuador, Guayaquil, Ecuador. Revista de Tendencias Actuales en Medicina Veterinaria y Zootecnia.

DeCS/MeSH. (2013). *Descriptores en Ciencias de la Salud*. DeCS/MeSH. Obtenido de <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=2770#Details>

Delgado, E., Orozco, Y., y Uribe, P. (2013). *Comportamiento productivo de los pollos alimentados a base de harina de plátano considerando la relación beneficio costo*. Artículo científico Universidad Nacional Experimental de los Llanos

Occidentales Ezequiel Zamora (UNELLEZ). Barinas, Venezuela: Instituto Nacional de Investigadores Agrícolas.

Fernández, A. X. (2023). *Comportamiento de las plaquetas en bovinos de la ganadería FACIAG-UTB tratados con auto hemoterapia*. Tesis de grado publicada, Babahoya, Los Rios, Ecuador.

Figuroa, J. (2016). *Evaluación de la efectividad de cuatro tratamientos para la papilomatosis bovina en el distrito de Tambopata madre de Dios*. Universidad Nacional Amazonica de Madre de Dios, Puerto Maldonado, Peru.

Figuroa, S. Mihura, H. E. y Alvarado, P. I. (2018). *Administración parenteral de cobre y zinc en novillos engordados a corral*. Tesis de grado publicada, Facultad de Ciencias Veterinarias UNCPBA, Tandil.

GALMEDIC. (2019). *Vademecum Veterinario - Laboratorios GALMEDIC*. Paraguay: Laboratorios GALMEDIC. Obtenido de <https://galmedic.com.py/uploads/vademecum.pdf>

García, J. R. (2017). *Efecto de la suplementación parenteral de cobre Zinc y Manganeso en el tratamiento de la papilomatosis cutánea bovina*. Universidad Central Marta Abreu de las Villas. Santa Clara, Cuba: Revista Electrónica de Veterinaria REDVET Vol. 18 No. 01.

García, L. A., Trujillo, R. E., y Escamilla, A. (2023). *Carbohidratos - Lactosa, función, fisiología y anatomía*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Bioquímica. Puebla, México: studocu. Obtenido de <https://www.studocu.com/es-mx/document/benemerita-universidad-autonoma-de-puebla/bioquimica-2/carbohidratos-lactosa-funcion-fisiologia-y-anatomia/21788739>

Garza, J. D. (2017). *Importancia de la nutrición en la inmunidad y la salud del ganado de recepción*. Phibro Animal Health Corporation. Ganaderia.com. Recuperado el Junio 26, 2017, de <https://www.ganaderia.com/destacado/Importancia-de-la-nutrici%C3%B3n,-en-la-inmunidad-y-la-salud-del-ganado-de-recepci%C3%B3n>

Guerrero, B. (2016). *Hemoterapia y Lactoterapia reactivan el sistema inmune de bovinos*. Colombia: CONtextoganadero. Obtenido de <https://www.contextoganadero.com/ganaderia-sostenible/hemoterapia-y-lactoterapia-reactivan-el-sistema-inmune-de-bovinos>

Guevara, L. A., Cuartas, D. A. y Llano, F. (2013). *Kappa casina de la leche: aspectos bioquimicos, moleculares, productivos y nutricionales*. Universidad Tecnologica de Pereira. Pereira Colombia: Revista Medica Risaralda, Vol. 20 No. 1

Gutiérrez, L., Rocha, F. A., Portilla, A. y Ruales, B. (2019). *Efecto de la suplementación en vacas de pastoreo sobre la produccion, eficiencia del uso y costo beneficio*. Artículo científico original, Universidad Central de Ecuador, Facultad de Ciencias Agrarias, Quito, Ecuador. Obtenido de <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/siembra/v6n1/2477-8850-siembra-06-01-0002.pdf>

Immunopaedia.org. (s.f.).

Laboratorios Richmond. (2019). *Acuprin*. Richmond: LABORATORIOS RICHMOND DIVISIÓN VETERINARIA. Ficha Técnica. Obtenido de <https://richmondvet.com.ar/wp-content/uploads/2019/04/Prospecto-Acuprin.pdf>

Méndez, I.(2019). *TIPIFICACIÓN VIRAL Y CARACTERÍSTICAS INMUNOPATOLÓGICAS DE LA FIBROPAPILOMATOSIS BOVINA EN DIFERENTES REGIONES DE SAN LUIS POTOSÍ*. Tesis de grado publicada, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Mendez, I., Muñoz, F. A., Gonzales, M., Martinez, A. Y. y Hernandez, L. E. S. (2021). *Catacteristicas histopatologicas y deteccion de Papilomavirus en la fibropapilomatosis bovina en el estado de San Luis Potosi, Mexico*. Universidad Autonoma de San Luis Potosi. San Luis Potosi, Mexico: Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias, Vol.12 No.1.

Moreno, M. J., Hernández, O., Andino, F. M., Ortiz, W. A. y García, M. E. (2018). *Control de papilomatosis bovina utilizando arete de cobre y clorobutanol con activador*

- inmunológico, Jinotega 2018*. Universidad Católica del Trópico Seco (UCATSE). Jinotega, Nicaragua: Revista Ciencia y Culturalidad vol. 29, No. 2, Julio-Diciembre 2021.
- Namgyel, U., Wangdi, K., Pem, R., y Rinchen, S. (2021). *Efectividad de diferentes protocolos de tratamiento contra la papilomatosis cutánea bovina (verruja): un estudio de ensayo clínico*. Timbu, Bután: Bhutan Journal of Animal Science(BJAS).
- Nova, E., Montero, A., Gómez, S., y Marcos, A. (2014). *La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario*. Artículo científico, Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid, Madrid, España.
- Observatorio de Autonomía Regional Multiednica. (2021). *Paiwas*. Universidad URACCAN, Ciudad de Bilwi; Puerto Cabezas. Obtenido de <https://observatorio.uraccan.edu.ni/territorios/raccs/paiwas#>
- Orozco, N. M. y Padilla, H. J. (2016). *Manual de alternativas de tratamiento contra la papilomatosis bovina*. Tesis de grado publicada, Universidad Nacional Agraria, Managua, Nicaragua.
- Padilla, J. y Zambrano, J. C. (2021). *Estructura, propiedades y genética de las caseínas de la leche: una revisión*. UNINAVARRA. Neiva, Colombia: CES Medicina Veteria y Zootecnia. Vol. 16, No. 3.
- Pico, N. A. (2022). *VECTORES VIRALES COMO OPCIÓN TERAPEUTICA PARA LA REGRESIÓN DE TUMORES PROVOCADOS POR EL VIRUS DEL PAPILOMA BOVINO*. Tesis de grado, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
- Prada Alvis, M. (2015). *Reporte de Caso: Implementación de Yatren - Caseína como tratamiento coadyuvante para procesos patológicos de cicatrización en caninos*. Universidad de La Salle. Bogotá, Colombia: Ciencia Unisalle.

- Quiroga, I. G., Espinosa, A. C. y Suárez F. H. (2020). *Tratamientos alternativos en Tumor Venéreo Transmisible en caninos*. Medellín, Colombia: Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia; Vol.15. No.3.
- Quishpe, X., Montero, M., Chuchimarca, A., Pujos, J., Guevara, E. y Robalino, E. (2020). *Tendencias Actuales en Medicina Veterinaria y Zootecnia - Respuesta inmunitaria de Autovacuna de Papiloma, virus en bovino*. Guayaquil, Ecuador: Centro de Investigación y Desarrollo Ecuador.
- Rocmira, P., Romeu, B., Lastre, M., Morales, Y., Cabrera, O., Reyes, L., González, E., Sifontes, S., Pérez, O. (2014). *Inmunopotenciadores para la acuicultura*. Artículo científico. Universidad Central Marta Abreu de las Villas Santa Clara, Centro de Bioactivos Químicos. La Habana, Cuba: VacciMonitor.
- Ruan, T., Li, L., Peng, X. y Wu, B. (2017). *Efectos de la metionina sobre la función inmune en animales*. China West Normal University, Facultad de Ciencias de la Vida. Nanchong, China: Scientific Research. Obtenido de <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=76409>
- Santamaría, A. M., Herrera, J. E., Sil James, P. A., Santamaría, N. H., Flores, M. A., y del Arco. A. (2015). *Estructura, sistemas y análisis de costos de la atención médica hospitalaria*. Artículo de revisión estadística. Medicina e Investigacion. México, D.F., México: ELSIEVIER. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-pdf-S2214310615000394>
- SENASA. (2018). *Consulta de productos - Sistemas SENASA - Yatrén Casein Fuerte*. SENASA. Obtenido de <https://sistemas.senasa.go.cr/simev/consultas/Producto/15671>
- Sigüencia. L.E. (2017). *DETECCIÓN Y GENOTIPIFICACIÓN MOLECULAR DEL VIRUS DE PAPILOMA BOVINO EN LESIONES DE ANIMALES AFECTADOS POR PAPILOMATOSIS CUTÁNEA*. Tesis de grado publicada, Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Cuenca, Ecuador.

- Torres, E. J. (2023). *Evaluacion del hematocrito en bovinos de la ganaderia FACIAG-UTB tratados con auto hemoterapia en 2 dosis*. Tesis de grado publicada. Universidad Tecnica de Babahoyo, Babahoyo, Los Rios, Ecuador.
- Torres, M., Sosa, O., Ortega, O., Lara, M., Báez, M., y González, A. (2016). *Comparación de los efectos de la autovacuna, la autohemovacuna y la terapia combinada en el tratamiento de la Papilomatosis Bovina*. Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay: Revista Compendio de Ciencias Veterinarias 2016; 06, 02, 36-34.
- Vallecillo, A. J. y Maldonado, J. (2019). *Papilomatosis bovina, virus del papiloma boivno y su diversidad genetica*. Laboratorio de Biología Molecular, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Cuenca., Cuenca, Ecuador.
- Villanueva, G. J. (2018). *Nutrición del Ganado: Cobre*. Zapopan, Jalisco, México: BMeditores. Obtenido de <https://bmeditores.mx/ganaderia/nutricion-del-ganado-cobre-1434/?amp>
- Zaldivar, Q. N., Pereira, A. H., Pueblas, D. H., y Ferrales, J. E. (2014). *Ensayo terapeutico de la Papilomatosis bovina*. Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Granma. Revista Veterinaria Argentina Vol. XXXI N 315.
- Zeledon, J. D. (2014). *Afectaciones del ganado bovino entregado a protagonistas del Programa Productivo Alimentario de Samulali, Matagalpa II semestre 2014*. Tesis de grado publicada, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Matagalpa, Nicaragua.

IX. ANEXOS

1A

[illegible]