

9
2-15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores "Cuautitlán"

"ESTUDIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DEL *Canis familiaris* DESDE SU ETAPA EMBRIONARIA HASTA LOS 12 MESES DE EDAD. REVISION BIBLIOGRAFICA."

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
MARIA CRISTINA ARZATE FIGUEROA

DIRECTOR DE TESIS
M. V. Z. FERNANDO VINIEGRA RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	RESUMEN	1
	INTRODUCCION	
	Antecedentes Científicos	2
	Planteamiento del Problema	6
	Justificación y Finalidad	7
	Objetivo	8
1	ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS	
	Timo. Desarrollo y función	9
	Desarrollo inicial del Sistema Linfático	18
	Médula Osea. Desarrollo y funciones	19
	Células involucradas en la respuesta inmune y su función.	21
2	ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS	
	Nodos Linfáticos. Desarrollo y función	29
	Bazo. Desarrollo y función	33
	Otros órganos linfoides	35
	Circulación Linfoide	38
3	EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DEL EMBRION	
	Ontogenia de la Respuesta en Fetos Caninos	39
	Desarrollo de la Inmunidad. Respuesta Humo- ral y Celular.	40
	Respuesta de Fetos y Neonatos a Estimula- ción Antigénica.	43
	Efectos de la Timectomía.	45

4	EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS TRES MESES DE EDAD.	47
5	EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE LOS TRES MESES DE EDAD HASTA LA PUBERTAD.	53
6	EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE LA PUBERTAD HASTA LOS DOCE MESES DE EDAD.	57
7	ALGUNAS CONSIDERACIONES INMUNOLOGICAS PARA LA PROFILAXIS.	63
	CONCLUSIONES	74
	BIBLIOGRAFIA	77
	ILUSTRACIONES	
	FIGURA 1 Anatomía del Sistema Linfático del Perro.	17
	FIGURA 2 Células involucradas en la Respuesta Inmunitaria.	22
	FIGURA 3 Principales Nodos Linfáticos del Perro.	32
	GRAFICA 1 Cinética de Anticuerpos Maternos y Protección.	66

RESUMEN

Este trabajo fue realizado en el Bioterio del Hospital Regional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, bajo la dirección del M.V.Z. Fernando Viniegra Rodríguez, encargado del Bioterio de referencia. La información fue obtenida de las diferentes bibliotecas y centros de información del país.

El estudio comprende la formación y desarrollo de los órganos linfoides primarios y secundarios, cubriendo algunos de los aspectos de la vida embrionaria, crecimiento y maduración del Sistema Inmune hasta los doce meses de edad, tratando de cumplir nuestro objetivo y buscando reunir los principales elementos de una teoría inmunológica para el *Canis familiaris*, delineando finalmente algunas ideas para el Plan Profiláctico.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Inmunología ha emergido en los últimos años como una de las más dinámicas áreas de la Ciencia Veterinaria.

Considerada como parte de la currícula universitaria desde hace menos de dos décadas, la Inmunología tuvo su concepción en el siglo XVIII con los trabajos clásicos de Jenner, seguido de los trabajos de Pasteur, Metchnikoff, Ehrlich y von Behring; entre otros del siglo pasado, permaneciendo relativamente inmadura hasta su renacimiento a mediados de este siglo con los trabajos sobre la naturaleza de los antígenos como los de Prehm (1957), los de Hummeler y Harris (1966), sobre la elaboración de anticuerpos por los linfocitos y los de la Inmunidad Celular, realizados en los setentas.

Uno de los primeros médicos interesados en el estudio del desarrollo del sistema inmune del perro fue Kelly W.D., en el año de 1963, quien estudió la Linfocitogénesis en fetos caninos y en recién na-

cidos, donde ofrece evidencia morfológica de tejido linfoide prenatal durante el último tercio de gestación. También reporta que el Timo del perro se define bien a los 49 días mientras que los nodos linfoides, bazo y estructuras linfoides intestinales aparecen en el cuarentavo día y el nacimiento. Estos descubrimientos nos indican que los perros deben ser capaces de responder a estimulación antigénica al menos varias semanas antes del nacimiento. (Kelly, W.D., 1963).

Otra forma de conocer cómo funciona el sistema inmunitario del perro, es revisando los trabajos de Miller en Australia, en el año de 1967. (Miller, J.F., 1967).

Los cachorros son capaces de responder a algunos antígenos en la vida intrauterina; por ejemplo, al fago ØX 174 a los 40 días y a *B. canis* a los 50 días. Así mismo, la capacidad para rechazar aloinjertos, se manifiesta también alrededor del día 45, aunque el fenómeno de rechazo es todavía muy lento en esta etapa y los cachorros pueden volverse tolerantes si reciben una inyección intrauterina del antígeno antes del día 42. (Sheffy, B.E. y R.D. Schultz, 1978).

Keith L. Bank, explica los cambios que existen en la respuesta inmune y que van relacionados con la edad. El embrión tiene mecanismos pobres de defensa y estas deficiencias son corregidas a través de la diferenciación y la inmunidad materna. El sistema inmune funciona mucho mejor cerca de la pubertad y luego comienza un lento

pero progresivo decline de sus capacidades. (Keith, L.B. 1981).

Benner, Hijmans y Hadijman en 1981, describen a la médula osea como la mayor fuente de inmunoglobulinas. La secreción de inmunoglobulinas por células plasmáticas ocurre en todos los tejidos linfoides, incluyendo la médula osea. A temprana edad, estas células secretoras están localizadas en el bazo y nodos linfáticos. En adultos, sin embargo, la mayoría de las células secretoras de inmunoglobulinas están localizadas en la médula osea. (Benner, R. y W. Hijmans, 1981).

Stone y Shifrine estudiaron la ontogenia de la respuesta inmune utilizando radionucleótidos marcadores, presentando así avances en Metodología y Economía. (Shifrine, M., J.B. Smith, et al, 1971).

En el mismo año, Denis, R.A. observa los efectos que provoca el realizar la Timectomía en fetos caninos. El daño va a depender del momento en que se realice y del desarrollo inmunológico que tenga el cachorro. (Denis, R.A., 1969)

Para conocer cómo los fetos y neonatos caninos son capaces de dar una respuesta inmune a diferentes edades, se les puede estimular con antígenos como lo hizo Shifrine, Smith y otros en sus estudios realizados en Estados Unidos en 1971. (Shifrine, M. y J.B. Smith, et al, 1971).

Sheffy B.E. y Schultz en el año de 1978, publicó sus estudios sobre el desarrollo de la función inmunológica en el feto canino, ésta va a depender del período de gestación y de la presencia de anticuerpos en el bazo y sangre periférica. A los 40 días el feto muestra capacidad de respuesta humoral activa que se evidencia por la presencia de IgM e IgG. Se reporta la presencia de tejido linfoide en nodos a los 48 días de gestación aproximadamente y del tejido linfoide asociado a intestinos hasta poco antes del nacimiento (60 días). (Sheffy, B.E. y R.D. Schultz, 1978).

En el mismo año, Schultz explica el desarrollo del Sistema Inmune del perro y del gato, con los principales órganos, células y moléculas que lo componen. (Schultz, R.D., 1973).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los principales problemas al que nos enfrentamos en el Bioterio del H.R. 20 de Noviembre del ISSSTE, es la elevada mortalidad de cachorros; y para aumentar las posibilidades de sobrevivencia, utilizamos las mejores medidas profilácticas que les podemos ofrecer, como son: desparasitación, vacunación, dietas especiales, alojamiento, etc.

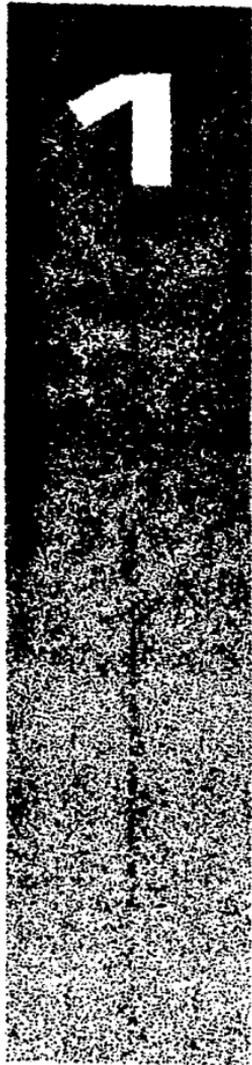
Para mejorar todas estas medidas, nos vemos en la necesidad de conocer más a fondo el funcionamiento del sistema inmunológico del *Canis familiaris* en sus primeras etapas, es decir, a qué edad son capaces de dar una respuesta y cuándo alcanzan la madurez. Existe evidencia que muestra que la respuesta varía a diferentes edades, puesto que los cachorros están constantemente en contacto con agentes infecciosos. Además, hemos detectado una escasa o nula información sobre el funcionamiento del sistema inmune del perro.

JUSTIFICACION Y FINALIDAD

Nuestro propósito es obtener un documento explicativo de todos los acontecimientos del Sistema Inmune del perro, que pueda ser de utilidad a todo aquel interesado en la Pediatría Canina; además, nos ayudará a comprender mejor la Inmunogénesis del perro en las primeras etapas de su vida. A partir de esta revisión, se intentará demostrar las numerosas interacciones necesarias para una efectiva protección inmunitaria, es decir, llevar a cabo mejores calendarios de vacunación; también se puede llevar a cabo el montaje de Modelos Experimentales, estudios comparativos, estudios Prospectivos o Retrospectivos, dentro de la línea de Investigación Veterinaria para poder proporcionar con estas experiencias, datos de utilidad, tanto para la especie humana como para la animal.

OBJETIVO

Recopilar, analizar y presentar información lo más completa posible, sobre el desarrollo del Sistema Inmune del *Caris lamellaris*, desde la formación embrionaria hasta los primeros 12 meses de vida.



ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS

Se llama órgano linfoide primario a aquel cuya función consiste en regular la producción y la diferenciación de los linfocitos. Estos surgen en la época temprana de la vida fetal a partir de excrecencias en las uniones ectoendodérmicas. (Tizard, I.R., 1979).

TIMO

Desarrollo.- Este órgano es derivado de la tercera y cuarta bolsas faríngeas y diferenciado en tejido epitelial y estructuras linfoides aproximadamente a los 28 días en el feto canino. (Schultz, R.D., 1978).

Ontogenéticamente éste es el primer órgano que comienza a formar células reconocidas morfológicamente como linfocitos. Poco tiempo después de que son reconocidos los linfocitos en el Timo, son encontrados en la sangre y eventualmente en otros tejidos linfoides.

El Timo produce un gran número de linfocitos en las primeras etapas de la vida, pero la mayoría muere en la glándula al no entrar en la circulación periférica.

Aunque el Timo es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la población de células timo-dependientes, éstos generalmente no participan en la respuesta inmune porque faltan los vasos linfáticos aferentes. Sin embargo, en ciertas enfermedades virales o autoinmunes (Tiroiditis autoinmune en el Beagle, Anemia hemolítica autoinmune), el Timo puede verse involucrado en reacciones inmunes y ser histológicamente indistinguible de un nodo linfático periférico. Estos cambios en estructura se pueden acompañar de modificaciones en la función y conducir a la perturbación en la respuesta de células T. (Schultz, R.D., 1978).

Estructura.- El Timo. estructura linfoide multilobulada, está localizado en el mediastino torácico, se extiende desde la base del corazón a la parte superior del tórax. Alcanza su tamaño relativo mayor en el animal joven y emprende una involución progresiva con la edad. La unidad histológica del Timo es el lóbulo tímico, el cual se encuentra dividido en corteza externa y médula interna.

La corteza está constituida por acumulaciones densas

de linfocitos pequeños que obliteran las células reticulares y el estroma reticular fibroso. Estas células reticulares derivadas del endodermo se intercalan entre capilares sanguíneos y el parenquima cortical. Las células reticuloepiteliales forman la barrera timosanguínea.

La médula del órgano contiene menos linfocitos y se aprecia con facilidad las células reticulares. En esta zona encontramos los corpúsculos tímicos, cuerpos acidófilos que varían de 20 a 100 micrómetros de diámetro. Son espirales concéntricas de células en diferentes cambios degenerativos. Las células de aspecto hialino, pueden sufrir queratinización y aún mineralización. (Banks, J. 1986).

En el Timo, sólo hay linfáticos eferentes, lo que indica que los linfocitos entran al timo únicamente por el sistema vascular sanguíneo. Las arteriolas aferentes entran al lóbulo y se dividen en redes capilares en la intersección córtico-medular para abastecer tanto a la corteza como a la médula. (Olsen, R. G. y S. Krakowka, 1983).

El transporte de linfocitos a través de vénulas postcapilares a los órganos secundarios se denomina perifertilización, aspecto muy importante de la inmunidad celular.

Función.-

En el animal recién nacido, el timo es la fuente de gran número de linfocitos de la sangre circulante. Estos linfocitos pueden llamarse linfocitos procedentes del timo o células T, aunque en realidad, éstos provienen de la médula osea y sólo son instruidos o programados en el timo. (Tizard, I.R., 1979).

Los linfocitos son muy activos metabólicamente. Los índices mitóticos de los timocitos en la corteza son cuatro a diez veces mayores que las mitosis en otros tejidos linfoides que no proceden del timo. Después de una serie desconocida de divisiones que culminan con la madurez de timocitos corticales diferenciados, éstos salen del timo y pueblan áreas dependientes en tejido linfático periférico y son inmunocompetentes. (Olsen, R.F. y S. Krakowka, 1983).

La mayoría de los autores revisados, describen al timo como un órgano activo en el desarrollo neo y post-natal y en la adolescencia. La pubertad acelera una involución gradual y continua (del timo), caracterizada por la disminución del peso del órgano, pérdida de linfocitos corticales, infiltración de células adiposas y al cabo del tiempo, esta infiltración reemplaza los componentes medulares y corticales del órgano, sin embargo, Ronald D. Schultz, en 1978, describió que el timo del perro alcanza su máximo tamaño duran-

te la primer semana de vida y subsecuentemente comienza un gradual proceso de involución. Originalmente se creyó que esta glándula se atrofiaba completamente a temprana edad con la concurrente pérdida de la función, actualmente es reconocido que éste continúa a lo largo de la vida y tiene una influencia en la respuesta inmune, pues se ha visto que cuando el Timo cesa su función, sobreviene la muerte del individuo.

En muchos animales persisten restos del Timo torácico hasta edad avanzada. Además de la involución, el órgano se atrofia rápidamente en casos de stress; es por ésto que el Timo de los animales que mueren después de enfermedades prolongadas, es sumamente chico. (Tizard, I.R., 1979).

Numerosos factores pueden causar atrofia prematura del tejido del Timo, incluyendo los esteroides y ciertos virus, como el del Moquillo canino, causando severa atrofia. Los efectos de la infección con algunos virus son similares a una parcial timectomía, es decir, producen inmunosupresión de la función de células T. En el Moquillo canino, el efecto es pasajero y si el animal sobrevive, la función de las células T puede reanudarse con el subsecuente crecimiento parcial del tejido tímico. (Schultz, R.D., 1978).

El Timo proporciona el microambiente para adquirir la

inmunopotencia a la par que tiene lugar una fuerte linfopoyesis independiente de estimulación antigénica.

Los linfocitos originados y transformados viajan desde la corteza a la médula, donde se diferencia más aún bajo la influencia de células epiteloides y los productos secretados por las mismas. Durante la maduración suceden cambios en los antígenos de superficie que pueden determinarse ahora mediante estudios con anticuerpos monoclonales.

En su transcurso, mueren gran cantidad de linfocitos; la duración de este hecho es de 3 días, después de los cuales los linfocitos emigran a través de vénulas poscapilares de la médula, entran al torrente sanguíneo y alcanzan órganos secundarios dando lugar a áreas timodependientes. (González, R., J.M. Moraleda, 1978).

Los linfocitos T se diferencian en la glándula tímica, pero no todos los eventos de diferenciación ocurren aquí. Existen evidencias de que en el Timo se producen hormonas que actúan tanto in situ como a distancia, contribuyendo a su posterior diferenciación. La maduración dentro del órgano ocurre en etapas no bien definidas, resultado del estudio con anticuerpos mono-

clonales. Además de las variaciones fenotípicas, los linfocitos T adquieren poco a poco su capacidad inmunocompetente específica cuando reconocen a un antígeno, e inespecífica cuando reaccionan a estímulos mitogénicos o generan células T citotóxicas al ser confrontados con aloantígenos o antígenos inducidos por virus.

Los cambios ocasionados en las células pre-T, son ocasionados por la glándula tímica a través de una serie de señales celulares y humorales generadas por varias de sus células. Así se sabe que es necesario el contacto entre célula pre-T y el epitelio tímico para que se lleve a cabo la diferenciación. Este tejido produce varios péptidos químicamente ya definidos considerados hormonas. Estas son la alfa 1-timopoyetina, factor humoral tímico y la timulina. La timosina actúa sólo en células primitivas destinadas a transformarse en linfocitos T. No está muy bien establecido cómo actúa cada una de estas hormonas, algunos reportes indican que quizá actúan a nivel de las llamadas células precursoras postfímicas, presentes en el bazo de neonatos. Es probable que estas células reciban la influencia tímica por contacto directo con el epitelio. (Ortiz, O.L., 1987).

En forma comparativa, debemos mencionar que en las aves, existe el Timo y la bolsa cloacal, este último es un órgano linfoepitelial que sólo existe en las aves. Es una bolsa situada encima de la cloaca; tiene una función similar al Timo, alcanza su máximo tamaño de 1 a 2 semanas después de la salida del cascarón y sufre posteriormente involución. Está formado por folículos de células linfoides y a su vez, cada folículo se divide en corteza y médula.

La corteza está formada por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Donde se une la corteza con la médula, existe una membrana basal y una red de capilares, dentro de la cual se observan células epiteliales. El centro del folículo está exclusivamente formado por linfocitos. (Tizard, I.R., 1979).

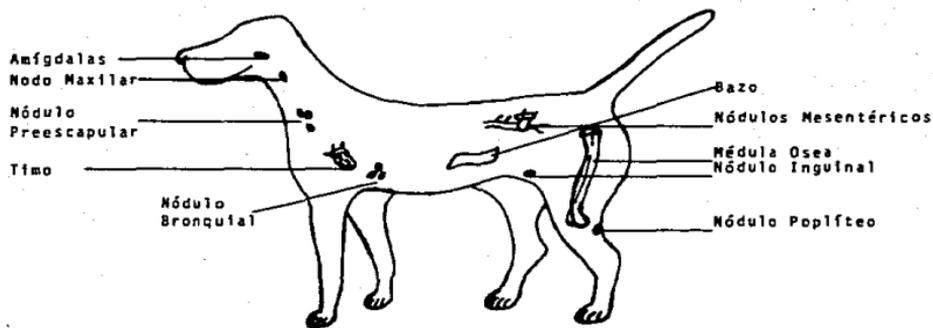


FIGURA 1 Anatomía del Sistema Linfático. Tejidos linfáticos centrales y periféricos del perro. Tomado de Olsen y Krakovka. *Inmunología e Inmunopatología de los Animales Domésticos*.

DESARROLLO INICIAL DEL SISTEMA LINFATICO

En el desarrollo del embrión, los linfocitos primitivos son identificados inicialmente en el saco vitelino, junto con otros elementos hematopoyéticos. Más tarde, en el desarrollo fetal, el hígado tiene la primacía como el sitio principal de producción de linfocitos.

Posteriormente, la médula osea es la fuente más importante de linfocitos; es esta renovación continua de las células primitivas la que provee de linfocitos para el desarrollo futuro a lo largo de la vida postnatal.

No está claro si hay un sólo tronco común de la población de células o si son dos líneas de células T o B.

MÉDULA OSEA

La fuente de elementos hematopoyéticos, incluyendo los linfocitos, está localizada principalmente en las cavidades medulares de los huesos largos en desarrollo. Esta cavidad está llena por una red de sostén de células primitivas que producen reticulina, fibroblastos, colágena y tejido adiposo. Alojados en esta red, hay nidos de eritrocitos, granulocitos, monocitos y linfocitos. El tejido está ricamente abastecido con capilares.

Los numerosos linfocitos de la médula osea se derivan principalmente de divisiones mitóticas de linfoblastos o pro-linfocitos, éstos constituyen hasta el 30% de la población celular. La mayor parte de los linfocitos medulares son de estirpe B. Existen evidencias experimentales que favorecen la idea de que por lo menos en los mamíferos, la médula osea es el sitio de maduración de linfocitos T. La médula osea parece ser el reservorio de células madres a partir de las cuales se originan linfocitos B y T.

Después de un número indeterminado de duplicación en este sitio, los linfocitos dejan el sitio; debe haber un mecanismo de control que regule tanto el número de células en desarrollo como las que salen. La maduración de éstos redonda en la adquisición de una inmunoglobulina de superficie que actúa como un receptor para antígenos y cuando esto ocurre, los linfocitos son liberados a la sangre.

Los linfocitos relacionados finalmente con la producción de anticuerpos, emigran al bazo y nodos linfáticos. Los relacionados con la inmunidad celular, primero deben pasar a través del Timo y después a los nodos linfáticos y al bazo.

Debido a que en las especies el gran volumen de esta emigración celular ocurre antes del nacimiento, el tejido linfático del recién nacido está bien desarrollado. (Olsen, R.G., S. Krakowka, 1983).

La médula ósea es el segundo órgano linfoide primario en el perro. En la ontogenia, del tallo celular del riñón fetal, los componentes linfoides emigran a la médula y es entonces sembrado tejido linfoide donde eventualmente se diferencian células B. Se considera que la médula está formada por dos poblaciones de linfocitos, la más populosa, de 80 a 90% de origen local y se renueva rápidamente. El resto, de 10 a 20%, posee una vida más larga y deriva de los linfocitos circulantes. (González, R. y J.M. Moraleda, 1978).

Los linfocitos B al contacto con su antígeno en particular, sufren una transformación a células plasmáticas productoras de anticuerpos (IgG, IgM, IgA, IgE). Las primeras que se forman son IgM e IgG. La producción de IgA es una de las últimas funciones que se desarrollan en el feto o neonato.

Las células B de la médula ósea al igual que en otros tejidos,

pueden producir inmunoglobulinas. A temprana edad, las células que secretan inmunoglobulinas, están localizadas en el bazo y nodos linfáticos, mientras que en adultos, la mayoría de estas células secretoras están localizadas en la médula osea. La inmunización puede conducir hacia la formación de considerables números de células formadoras de anticuerpos. (Benner, R. et al, 1981).

CÉLULAS INVOLUCRADAS EN LA RESPUESTA INMUNE Y SU FUNCIÓN

Los animales inferiores tienen mecanismos de defensa primitivos en contra de agresiones microbianas y virales, capaces de englobar y digerir microorganismos. Estas células fagocitarias son un medio de defensa para todos los animales incluyendo a los vertebrados, pero la característica esencial del sistema inmune de los anteriores, es el desarrollo de órganos y células linfoides capaces de reconocer con una especificidad los antígenos expresados por los microorganismos, permitiendo así su eliminación. Todas estas células del sistema inmune provienen de células pluripotenciales, siguiendo dos vías de diferenciación:

1. La línea linfóide que da origen a los linfocitos
2. La línea mielóide que da origen a los fagocitos y a otro tipo de células

(Roitt I. y J. Brostoff y D. Male, 1985)

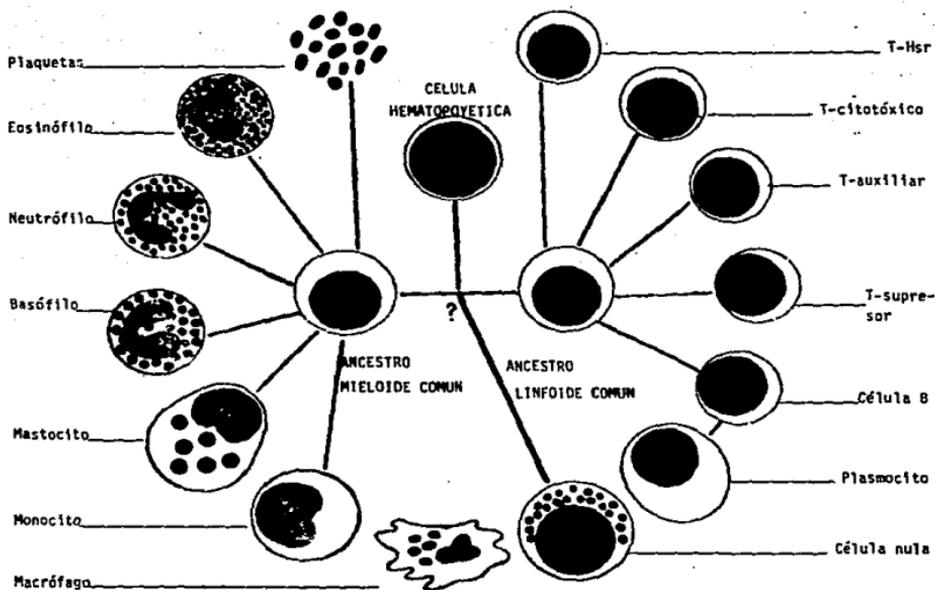


FIGURA 2 Células involucradas en la respuesta inmunitaria. Tomado de Roitt, I. J.B. Brostoff y D. Male, 1985. *Immunologie fondamentale et appliquée.*

1. La línea linfoide origina los siguientes linfocitos:

Los componentes celulares del sistema inmune linfoide consisten de células T o timo-dependientes, células B o médula osea-dependientes, durante la vida postnatal; es decir, la producción de anticuerpos requiere de células B, células T cooperadoras y un macrófago. Otros antígenos parece que eliminan la necesidad de células T y estimulan directamente las células B; sin embargo, requiere de macrófagos para obtener una respuesta óptima a las células T no dependientes de los antígenos.

Cada subpoblación de linfocitos T presenta sus antígenos de superficie celular y sus receptores. Dos terceras partes de los linfocitos T en la sangre, tienen antígenos T_4 y son células T cooperadoras. El tercio restante tiene antígeno T_8 y funcionan como T supresoras o como citotóxicas. Los linfocitos T supresores tienen receptores Fc para IgG, en tanto que T cooperadores tienen receptores Fc para IgM. Los linfocitos T activos, liberan principalmente linfocinas. En general, estas sustancias no se unen a los antígenos ni son específicas de ellos. Estas actúan sobre muchos tipos celulares diferentes e inducen cambios funcionales en ellos. Las interleucinas son las más importantes de las linfocinas.

Otras de las funciones que cumplen los linfocitos T, son esenciales para la protección contra bacterias intracelulares, con-

tra los virus y las células infectadas por ellos, contra los injertos de tejidos exógenos y algunas células tumorales. También son mediadores de una respuesta inflamatoria llamada hipersensibilidad tardía. (Tizard, I., 1989).

Existe una población de células linfoides que no expresan ni los marcadores de células T ni los de las células B. En la circulación, la mayoría de estas células se parecen a los linfocitos, pero como no son ni T ni B, se les denomina células "nulas" o nulas, y están caracterizadas por la expresión de receptores Fc para las inmunoglobulinas IgG, estas células probablemente provienen de un ancestro mieloide, pero su linaje es incierto. Comparten ciertas características con los monocitos y tienen ciertos marcadores de células T, se admite que esta población celular comprende a la vez las células "NK" ("natural killer"), y las K efectoras del fenómeno ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), poseen en su superficie un receptor que reconoce y se une a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Así, cuando una célula es recubierta de la IgG, ésta se convierte en el blanco de la célula K. Las células responsables de la actividad NK son grandes linfocitos granulosos que poseen receptores Fc en su superficie.

Estas células matan de una manera no específica células tumorales y células infectadas por virus, son sensibles a la acción de las células NK en ausencia de anticuerpos. (R.B. Herberman, 1983).

2. La línea mieloide da origen a los siguientes tipos celulares:

Neutrófilos.- Son los granulocitos predominantes en sangre periférica, tienen gran importancia en la defensa de su capacidad para fagocitar y destruir microorganismos.

Monocitos.- Son grandes células mononucleares que representan del 3 al 8% de los leucocitos periféricos. Su tamaño es superior al de los linfocitos y poseen un citoplasma más abundante que aquéllos, oval o arrinconado y poseen receptores para Fc, C3b y C3a. (González, R., J.M. Moraleda, et al, 1978)

Macrófagos.- La función más importante es promover la defensa del organismo al producir fagocitosis, fiebre, inflamación e inmunidad, y promover la cicatrización tisular. (Tizard, I., 1989)

Eosinófilos.- Grandes células que contienen proteínas básicas y enzimas degradables en sus gránulos. parece ser que tienen diversas funciones; así pueden intervenir en reacciones de hipersensibilidad, fagocitosis. La proporción de éstos entre leucocitos sanguíneos, varía con el nivel en que esté parasitado el animal, pero oscila entre el 2% en los perros. Son menos eficientes en la fagocitosis que los neutrófilos.

Basófilos y Mastocitos.- Contienen gránulos metacromáticos con heparina, sustancias vasoactivas y otros mediadores. Intervienen en las reacciones de hipersensibilidad, son las células menos abundantes en la sangre de los animales domésticos, constituyen cerca del 0.5% de los leucocitos en la sangre. Los basófilos provocan inflamación aguda en los lugares donde se depositan los antígenos.

Los linfocitos se caracterizan morfológicamente por presentar núcleo esférico en posición central, falta de gránulos específicos y citoplasma basófilo, debido a la existencia de gránulos específicos y citoplasma basófilo, debido a la existencia de ribosomas libres. Los linfocitos según su lugar de diferenciación y sus funciones específicas, pueden dividirse en dos grandes grupos T y B, dentro de los cuales existen subgrupos identificables por diferencias en los marcadores de membrana y por su función.

Linfocitos T.- Una de sus capacidades es que forman rosetas con los eritrocitos de carnero. Tienen otras características inmunológicas en su superficie como los receptores para ciertas lecitinas y virus, los receptores para

el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgM e IgG.
(González, R. y J.M. Moraleda, et al, 1978).

Los linfocitos T presentan subgrupos, poseen antígenos de superficie celular específicos (Ia, Thy-1, Lyl-1, 2 y 3), que se observan formando tipos característicos entre las subclases.

Linfocitos B. - Pueden subdividirse según la clase de inmunoglobulina (IgM, IgG, IgA, etc.), existente en su superficie.

Existen también otros receptores que no son exclusivos de estas células, como son los receptores para el complemento (C3b, C3d y C4), y fracción Fc de las inmunoglobulinas; por lo tanto, forman rosetas con eritrocitos recubiertos de anticuerpos. Finalmente, las endotoxinas bacterianas estimulan la división de células B.

El 70% de los linfocitos de sangre periférica son de tipo T y un 20% son de tipo B. (Tizard, I.R., 1987).

Una técnica para diferenciar células T de B, es estudiando su respuesta frente a determinadas proteínas vegetales llamadas lectinas. Estas estimulan la división celular.

La fitohemaglutinina que proviene de la habichuela *Phaseolus vulgaris*, estimula la producción de células T y de las B en menor grado. Concavalina A, produce lo mismo y el mitógeno de fitolaca, que se obtiene de la hierba carmín *Phytolaca americana*, estimula la división de células T y B. La vacuna BCG, lo hace con los linfocitos T. (Tizard, I.R., 1987).

2

ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

Se llama órgano linfoide secundario a los órganos linfoides del cuerpo que provienen del mesodermo, se forman al final de la vida fetal; y persisten durante toda la vida adulta (bazo, nodos linfáticos, nódulos linfoides del tubo digestivo, respiratorio y genitourinario). (Tizard, I.R., 1979).

NODOS LINFÁTICOS

Los órganos linfoides periféricos o secundarios pueden mostrar variación del estado de complejidad histológica. Los dos órganos más comunes y mejor organizados histológicamente son los nodos linfáticos y el bazo. Los nódulos linfáticos agregados del intestino delgado y las tonsilas, son áreas linfoides relativamente bien organizados, tejido difuso y algunos nódulos pueden ser encontrados en la lámina propia del tracto respiratorio, gastrointestinal y ge

nitourinario. Además, las células linfoides pueden ser localizadas en la sangre, linfa y la leche; las cuales pueden ser demostradas en muchos títulos inmunológicos. (Schultz, R.D., 1978).

Desarrollo.- Los nodos linfáticos se forman por diferenciación especial del mesénquima que rodea a los vasos linfáticos. En él, aparecen cúmulos en forma de excrescencias nodulares (nódulos primitivos). La formación de los nodos no está ligada a una época determinada, pueden desarrollarse en la vida postfetal.

Estructura y función.- Son órganos pequeños, redondos o reniformes que ocupan un lugar estratégico a lo largo de los vasos linfáticos, a manera de poder captar los antígenos que provienen de la periferia del organismo y se dirigen hacia la corriente sanguínea. Dada su peculiar configuración histológica, se presenta uno de los mayores centros de contacto del sistema inmune (González R., et al, 1978).

Localización.- Los nodos linfáticos del perro están localizados a través del cuerpo en unión con los canales linfáticos donde los linfocitos entran al nodo por el sinusoide subcapsular, los antígenos por los linfáticos aferentes y la linfa abandona el nodo por los linfáticos eferentes.

El nodo linfático está dividido en tres zonas: Cortical, Paracortical y Medular. Los linfocitos B se acumulan en la zona cortical constituyendo los folículos linfoides. Los linfocitos T se disponen en la zona paracortical. Otras estructuras son los sinusoides recubiertos por macrófagos y una trama de células dendríticas encargadas de retener los antígenos durante algún tiempo.

Los cordones medulares contienen acumulaciones de células plasmáticas y sus progenitores, algunos linfocitos B y macrófagos (González, R. y J.M. Moraleda, 1978).

La zona medular del nodo estimulado por antígeno, puede ser visto conteniendo células plasmáticas, activamente sintetizando anticuerpos que son secretados y transportados por los linfáticos eferentes, drenados al conducto linfático y eventualmente llevados a la sangre. No se sabe si ésta es la única ruta por la cual los anticuerpos pueden entrar a la circulación.

En el perro, el número de linfocitos que entran al flujo sanguíneo mediante el conducto torácico en un día, pueden reemplazar toda la circulación sanguínea de linfocitos dos veces, sugiriendo que los linfocitos pasan un promedio de 12 horas en la sangre.

Los antígenos depositados en los tejidos, es probable que estén en nodos linfáticos locales antes de que entren en el torrente sanguíneo.

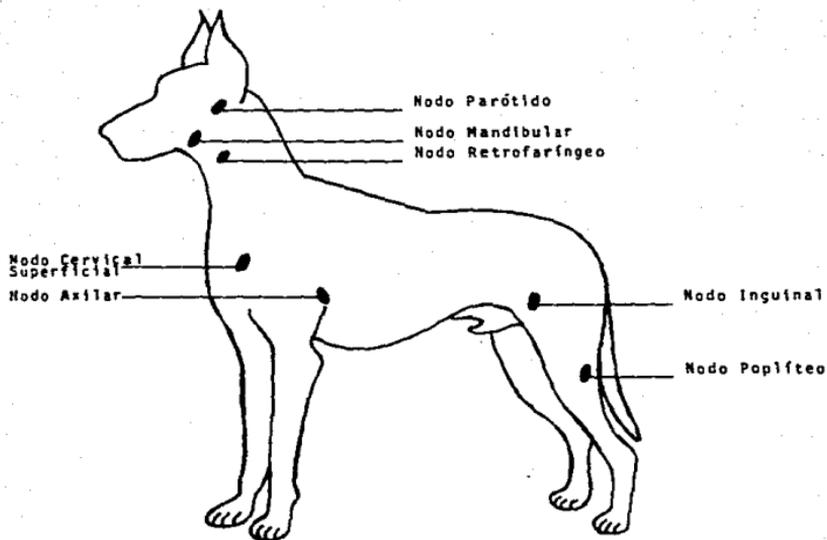


FIGURA 3 Principales nodos linfáticos en el perro. Tomado del **Canine Anatomy a Systemic Study**, Donald R. Adams, 1986.

BAZO

Desarrollo.- Constituye una condensación de células mesenquimatosas en el mesogastrio dorsal. Alcanza su posición definitiva al desplazarse el mesenterio dorsal, cuando se producen los giros del estómago. La formación de la pulpa roja y blanca se dá a expensas del mesénquima simultaneamente al sistema vascular.

Estructura.- El bazo se divide en dos compartimientos llamados pulpa roja y pulpa blanca, donde tienen lugar las respuestas inmunes. La pulpa blanca consiste en tejido linfoide intimamente asociado con la porción proximal de las arteriolas esplénicas, comprendiendo un área referida como vaina o manguito linfático periarterio- lar. Esta vaina periarterio- lar puede ser funcional- mente similar al área paracortical de los nodos lin- fáticos, ya que el tipo celular encontrado en esta área, son células T. A través de la vaina están dise- minados los folículos linfáticos primarios, y en un bazo estimulado antigenicamente son los folículos se- cundarios; éstos están constituidos en su mayor parte por células B y T que componen la zona. La pulpa blan- ca está separada de la roja por un seno marginal, una vaina reticular y una zona marginal de células.

Función.- Este órgano tiene como función filtrar la sangre, eliminar las partículas antigénicas y las células sanguneas viejas. Además, almacena eritrocitos y plaquetas y en el feto, tiene funciones eritropoyéticas. Los linfocitos entran a la vaina periarteriolar provenientes de la sangre y eventualmente migran a la pulpa roja; finalmente entran a la circulación esplácnica.

El tráfico de linfocitos en el bazo, es diferente al del nodo en que éstos no regresan a la sangre vía linfáticos, sino que entran a la sangre directamente. (Schultz, R.D., 1978).

Los antígenos aplicados por vía intravenosa, son captados por el bazo y fagocitados por los macrófagos que se encuentran en la zona marginal y que revisten los sinusoides de la pulpa roja y son conducidos hasta los folículos primarios de la pulpa blanca, desde donde al cabo de unos días, van emigrando células productoras de anticuerpos y se observa la producción inicial de anticuerpos.

En un animal que ya tenga anticuerpos circulantes, los antígenos son captados por las células dendríticas dentro de los folículos secundarios al igual que en la respuesta inmune primaria; las células productoras de

anticuerpos emigran a partir de los folículos hasta la pulpa roja y la zona marginal, donde tiene lugar la mayor producción de anticuerpos, aunque también éstos pueden producirse en los folículos secundarios hiperplásicos. (Tizard, I.R., 1987).

OTROS ÓRGANOS LINFOIDES

Los anticuerpos son producidos en los órganos linfoides secundarios. Estos tejidos comprenden no solamente el bazo y los nodos linfáticos, sino también la propia médula osea, las amígdalas y el tejido linfoide asociado a mucosas del tubo digestivo, vías respiratorias y aparato genitourinario. Es indudable que la médula osea constituye la mayor masa del tejido linfoide secundario en el organismo. Cuando se aplica un antígeno por vía intravenosa, será captado y estimulará la producción de anticuerpos no solo en el bazo, sino también en la médula osea. Aunque el bazo produzca una mayor cantidad de anticuerpos en relación con su tamaño, la médula es quien libera la mayor cantidad de éstos.

En términos generales, los tejidos que intervienen en la producción de anticuerpos dependen del método de administración del antígeno. Cuando una cierta cantidad de antígeno se aplica por vía subcutánea o intradérmica, estimulará la producción de anticuerpos en los nodos linfáticos regionales. Una cierta cantidad de antígenos puede recorrer los senos marginales de estos nodos linfáticos hasta llegar a los eferentes, pasando así a la circulación

sanguínea para estimular después la médula osea y el bazo. (Tizard, I.R., 1979).

La médula osea es un órgano complejo y frente a su propiedad de órgano linfoide primario, en paralelismo con el timo, posee también propiedades de órgano linfoide secundario, además de producir células hematopoyéticas, tiene otras recirculantes; una de cuyas funciones es producir inmunoglobulinas en sujetos adultos. (González, R. y J.M. Moraleda, 1978).

Existen agregados organizados de nódulos linfoides en muchas partes del cuerpo; se distinguen de los nodos linfáticos por la falta de linfáticos aferentes y una cápsula definida.

En el sistema respiratorio, hay varios niveles; se encuentran en faringe, amígdalas y nódulos faríngeos. Estos tejidos están en íntimo contacto con el epitelio faríngeo. Los linfocitos T y B están presentes en los folículos linfoides. (Olsen, R.G. y S. Krakowka, 1983).

En el sistema digestivo, los agregados no encapsulados de linfocitos se encuentran en la lámina propia del intestino y de manera dispersa, pueden observarse tanto linfocitos como macrófagos y células plasmáticas que en algunas especies como el ratón, producen sólo IgA. En el hombre, además de IgA, existen células plasmáticas con IgG e IgM en su citoplasma. Los acúmulos no encapsulados

de linfocitos, están situados en el borde antimesentérico de la porción terminal del intestino delgado. Aquí se distinguen zonas B y T; presentan un centro germinativo muy prominente, indicativo de una estimulación antigénica constante. Los linfocitos de los centros germinativos poseen inmunoglobulinas de superficie, que en la mayor parte son de la clase IgA. Los linfocitos T forman acúmulos no organizados entre los folículos. Entre las células superficiales que cubren los nódulos, aparecen linfocitos T y B, mientras que en el epitelio interfolicular sólo existen linfocitos T. El tejido del tubo digestivo recibe estímulos antigénicos provenientes del contenido intestinal. (Ortiz, O.L., 1987)

También podemos encontrar nodos linfáticos solitarios con grandes centros germinales en el aparato urogenital. Los linfocitos de la corona migran hacia la lámina propia de la mucosa; la distribución de los linfocitos, células plasmáticas y monocitos (histiocitos y macrófagos), se describe como acumulaciones de células que forman agregados histológicos definidos, localizados en cualquier sitio del organismo formando tejido linfoide difuso.

Otro ejemplo de este tejido son las amígdalas. Forman nodos linfáticos solitarios o agregados, dando la forma de un anillo faríngeo a lo largo del conducto, en la lámina propia de la mucosa, en íntima relación con el revestimiento epitelial y desde la boca hasta la faringe. Los centros germinales son grandes, las cortezas son densas y hay gran infiltración de linfocitos dentro

del tejido conjuntivo que les rodea y en el epitelio relacionado. (Banks, J.W., 1986).

CIRCULACIÓN LINFOIDE

La circulación de los linfocitos en el sistema inmune, puede dividirse en tres partes:

La primera estaría representada por la emigración de las células madres desde el hígado fetal a la médula ósea y desde ésta al timo, de donde saldrían los linfocitos para poblar los órganos linfoides secundarios.

La segunda correspondería a la rápida recirculación de los linfocitos entre los nodos linfáticos y el sistema vascular. No existe proliferación celular en este estadio y la mayoría de las células son linfocitos pequeños de estirpe T.

Por último, la tercera parte corresponde al desplazamiento tanto de los linfocitos T como de los B hacia las áreas en las que participan en la reacción inflamatoria. En este caso sí hay proliferación celular. (González, R. et al, 1978).

3

EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DEL EMBRION

ONTOGENIA DE LA RESPUESTA INMUNE EN FETOS CANINOS

El desarrollo de la función inmunológica en fetos caninos depende de dos variables: la especie y la duración del periodo de gestación. En la perra cuyo promedio son 63 días, al nacer el cachorro ya es capaz de responder a ciertos antígenos. Es así como estudios sobre el desarrollo inmunológico del feto canino, han descubierto linfocitos en el timo desde el día 32 de gestación y en el bazo y sangre periférica hasta el día 35. La capacidad de la respuesta celular, fue medida a los 38 días con la estimulación de los linfocitos con fitohemaglutinina y concavalina A.

La respuesta humoral activa que se evidencia por la presencia de IgM e IgG, se demostró a los 40 días, al antígeno ØX-174 y rechazo a inertos a los 40 ó 45, y a los 50 días una respuesta a glóbulos ro-

jos de oveja y virus vivos atenuados como el sarampión y moquillo canino.

El tejido linfoide verdadero fue notado en los nodos linfáticos aproximadamente a los 48 días de gestación, no es así con el tejido linfoide asociado a intestinos, que no se desarrolló hasta poco después del nacimiento. (Sheffy, B.E. y R.D. Schultz, 1978).

DESARROLLO DE LA INMUNIDAD. RESPUESTA HUMORAL Y CELULAR

La exposición inicial del inmunógeno a células B, conduce a la producción y diferenciación de células plasmáticas productoras de anticuerpos. Así se produce la llamada respuesta primaria, que se caracteriza por un período retardado en la producción de anticuerpos. En 2 ó 3 días, aparece una pequeña elevación del título de estos anticuerpos en el suero. El primero que aparece es IgM y es de baja afinidad. Una sola aplicación del inmunógeno, como en el caso de virus muertos, sólo provoca una respuesta primaria. Si la exposición no es repetida, la producción de anticuerpos cesa y se inicia una inmunidad de corta duración.

Esto explica por qué los animales requieren vacunaciones repetidas con vacunas de virus muertos para establecer una inmunidad duradera. Mediante inyecciones repetidas, las células B siguen multiplicándose, la producción de anticuerpos se incrementa y por último se produce inmunidad de larga duración (anamnésica). A esta etapa se le denomina respuesta secundaria

Es así como se producen las diferentes poblaciones de células B. Una población de éstas se divide y se diferencia hacia células plasmáticas, son estructuras especializadas de vida corta (de 3 a 6 días) y que producen y secretan una gran cantidad de inmunoglobulinas. Una segunda población de células inicia un número limitado de multiplicaciones y permanece inalterada morfológicamente, son las células memoria, son de larga vida y presentan inmunoglobulinas de superficie con especificidad idéntica al antígeno estimulador. El anticuerpo en esta etapa de la respuesta, tiene gran afinidad para el antígeno; toda exposición subsecuente al inmunógeno origina una rápida producción de anticuerpos. (Olsen R.F. y S Krakowka, 1983).

En el perro, existen 4 diferentes tipos o clases de anticuerpos, que son: IgM, IgG, IgA e IgE; y las subclases IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG2c. (Tizard I.R., 1987).

La IgG e IgM son reconocidas como los primeros anticuerpos circulantes de la sangre y como protectores específicos contra la invasión de agentes infecciosos.

La IgA está presente en la secreción lagrimal, saliva, leche y fluidos; los cuales bañan las membranas mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal y reproductivo. Se ha visto que previene la entrada de patógenos al sistema circulatorio. La submucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal contiene colecciones focales de células linfoides, la mayoría de las cuales tienen capacidad de síntesis de IgA.

La IgE sin embargo, es un enigma. Puede actuar en la protección contra ciertos parásitos e infecciones micóticas, es mejor conocida en reacciones de hipersensibilidad inmediata. Ejemplos de las más comunes son: la dermatitis alérgica, alergias alimenticias, estados alérgicos y asma. (Sheffy, B.E. y R.D. Schultz, 1978).

Los linfocitos B, representan del 20 al 30% de los linfocitos sanguíneos.

RESPUESTA CELULAR

Las células T también reaccionan a los antígenos por diferenciación y división. La consecuencia es de nuevo la aparición de dos poblaciones celulares, una de las células memoria de larga vida, la otra es de células T efectoras. En lugar de anticuerpos, estas células T liberan diversos factores biológicamente activos, llamados linfocinas o también en células T que atacan y destruyen a células blanco extrañas (alógenicas).

Algunos investigadores consideran que las células T contienen un receptor semejante a la inmunoglobulina (IgT), que está unido a la superficie de la célula mediante un receptor semejante a Fc.

En cualquier caso, existe un receptor específico de antígenos en las células T. De acuerdo con la capacidad de fijación del antígeno, se piensa que hay menos receptores en las células T que en las B.

Cualesquiera que sean las necesidades, la alteración de las células

T estimuladas por antígenos o mitógenos, ocasiona la generación de células con funciones específicas.

Algunas clonas son productoras de inmunidad mediada por células, en tanto que otras aumentan o suprimen la actividad de células B (función cooperadora o supresora, respectivamente). Otras clonas se convierten en células de memoria.

Los linfocitos referidos son T cooperadores, T supresores y T asesinos. Los linfocitos T representan aproximadamente del 60 al 70% de los linfocitos de la circulación periférica. (Tizard I.R., 1987).

RESPUESTA DE FETOS Y NEONATOS A ESTIMULACIÓN ANTIGÉNICA

Para estudiar el desarrollo de la respuesta inmune humoral en caninos, se utilizaron diferentes antígenos y se aplicaron durante el período de gestación.

Los fetos que fueron inyectados con antígenos, a los días 41, 47 ó 51 de gestación, no produjeron anticuerpos, pero los inyectados al día 55 con 10, 100 y 1000 microgramos de hemocianina, sí dieron una respuesta primaria. Así también con 1000 microgramos cuando tenían 21 días de edad. Los fetos inyectados al día 47 con *Brucella canis*, no produjeron anticuerpos, mientras que los desafiados al día 50, sí aglutinaron anticuerpos.

Es así que, cuando los cachorros tenían 1 día de edad (nacidos), fueron inyectados con hemocianina y no produjeron anticuerpos, pero desafiados después, al día 37, dieron una respuesta inmune secundaria.

Dos cachorros de 1 día de edad fueron inyectados con virus de RIB (Rinotraqueitis Infecciosa Bovina) y se encontraron anticuerpos neutralizantes después del día 14 en un cachorro y en ambos después del día 28. La descripción histológica de las reacciones observadas en los tejidos fetales obtenidos a la necropsia de los cachorros inoculados con anticuerpos fueron:

Al día 51, los centros germinales y las células plasmáticas estuvieron ausentes en el bazo, pero ocasionalmente se encontró actividad mitótica linfocítica en las regiones periarteriolas. Los nodos linfáticos tuvieron diferenciación córtico-medular, pero escasos centros germinales, células plasmáticas y una significativa población de linfocitos, no se obtuvieron timos de estos pequeños.

A los 57 y 60 días, gran número de linfocitos estuvieron presentes en las regiones periarteriolas del bazo, corteza y médula de nodos linfáticos.

En los fetos que se inyectaron a los 50 días con *B. canis*, se encontró una extensa hiperplasia linforeticular en el pulmón, hígado, bazo y nodos linfáticos. Hubo escasos centros germinales con pocos linfocitos en la corteza de nodos linfáticos. La bacteria fue aislada de cultivos puros de pulmón e hígado de todos los cachorros inyectados

al día 47 ó 50 y muertos en el día 57 y 59 respectivamente. (Shifrine M., J.B. Smith, et al, 1971).

EFFECTOS DE LA TIMECTOMÍA

El grado del daño inmunológico que ocurre después de la timectomía, parece depender del estado de desarrollo inmunológico y del tiempo en que se realice.

La timectomía del neonato roedor, el cual es inmunológicamente inmaduro, produce una pronunciada deficiencia inmune. La remoción del timo inmunológicamente maduro en animales neonatos, no tuvo efecto aparente.

El sistema inmune del perro recién nacido parece estar relativamente maduro. El tejido linfoide periférico está poblado con linfocitos T y la respuesta inmune a injertos de piel, bacteriófago ØX-174 y glóbulos rojos de ovinos, es similar a la del adulto. La timectomía del neonato tiene poco o ningún efecto sobre el desarrollo del sistema inmune del perro.

Perros timectomizados de 1 a 24 días de edad, de acuerdo a Van de Water y Katzman, no hubo alteración de la respuesta humoral, daño al rechazo de injertos de piel ni signos de enfermedad. (Van der Water, J.M. y H. Katzman, 1964).

Si se efectúa la remoción del timo en el feto canino, antes de que

nazca, produce una deficiencia inmune. Las consecuencias se agrupan bajo tres síndromes:

1. Deficiencias Inmunológicas
2. Depleción linfofítica
3. Falla en el crecimiento normal y mortalidad temprana

Los dos primeros síndromes ocurren en el perro cuando ha sido timentomizado en su estado fetal. Las deficiencias inmunes involucran las respuestas concernientes con la formación de anticuerpos (contra el bacteriófago ØX-174 e hipersensibilidad celular contra aloinjertos de piel). Estas respuestas inmunes fueron deprimidas, pero no ausentes. Por lo tanto, la timentomía de fetos caninos produce una deficiente respuesta humoral y celular. (Dennis R.A. y R.O Jacoby, et al , 1969).

4

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS TRES MESES DE EDAD

No se tienen datos exactos que indiquen qué sucede con el sistema inmune a partir del nacimiento, hasta que el neonato tiene tres meses de edad. Sin embargo, los estudios del Dr. Erwin Small, revelan una inmadurez fisiológica en los cachorros durante las primeras tres semanas de vida. En ellos existe un subdesarrollo o desarrollo relativo de la mayoría de las funciones, de conducta y de las actividades de los cachorros.

Esto lo podemos observar en su sistema termorregulador que empieza a madurar aproximadamente a los dos meses de edad, por lo que hasta entonces se encuentra en un estado de hipotermia.

Los cachorros también se encuentran inmaduros inmunológicamente en este momento, aunque como se ha mencionado anteriormente, son capaces de dar una respuesta a ciertos antígenos como *Bacella canis*.

a los 50 días de gestación, etc.

Los cachorros aislados a temperaturas de 30°C o menos, se encuentran afectados inmunológicamente. Estos hallazgos los presentó el Dr. Ronald Schultz recientemente en el seminario local de Norden en 1984, quien ha investigado la relación entre temperatura ambiente y temperatura corporal; ha observado que ésta influye en la respuesta inmunológica de los cachorros de 3 a 10 días de edad.

Los efectos de la temperatura en los cachorros de prueba fueron notables. En cachorros aislados con una temperatura de 30°C o menos, la respuesta celular se encontraba deprimida o totalmente suprimida. Por otro lado, los cachorros aislados a temperaturas de 37 a 39°C experimentan funciones inmunológicas celulares y humorales muy activas.

Lo anterior nos hace pensar que las temperaturas convencionales de 16 a 20°C que normalmente rodean a los perros, como lo explica el Dr. Viniestra en sus memorias, no son las óptimas para el funcionamiento del sistema inmune. Los reportes de sus trabajos no especifican la edad de los perros, pero se deduce que es particularmente en adultos; sin embargo, someterlos a temperaturas mayores — 37 a 39°C —, nos acarrearán situaciones indeseables en los cachorros, como son: resequedad de mucosas y aceleramiento de respiración y frecuencias cardíacas.

Concluimos que los cachorros, durante su vida prenatal, no sólo se encuentran expuestos a un ataque masivo de un medio ambiente en particular, sino también a un propio sistema inmune no desarrollado; y por si fuera poco, las defensas que poseen se encuentran comprometidas por la baja temperatura ambiental.

En este período del neonato — del nacimiento hasta los tres meses de edad —, la transmisión de la inmunidad pasiva de la madre al hijo y el subsecuente desarrollo de la inmunidad activa, es uno de los muchos mecanismos que juegan una parte importante en la sobrevivencia del recién nacido.

Sin duda son muchos los factores durante el período perinatal, incluyendo nutrición, medio ambiente, genética, etc., los cuales pueden influir en la inmunocompetencia del neonato.

Durante la formación del feto se desarrollan aquellas células necesarias para reconocer y remover el gran número posible de invasores antigénicos. Este desarrollo comienza dentro del saco vitelino embrionario con las células madres precursoras del tejido hematopoyético. Estas células abandonan el saco vitelino y se dirigen al hígado fetal, donde más adelante se diferencian y conducen a células con características de linfocitos.

En la etapa fetal, las células se localizan en la médula ósea y eventualmente habitan los órganos linfoides primarios o secundarios. Debido a la naturaleza protectora del medio ambiente fetal, es evidente que el crecimiento del tejido linfoide y el desarrollo de la capacidad de respuesta antigénica ocurra independientemente de los desafíos antigénicos. Los productos de la interacción linfocito-antígeno no son formados en el útero, lo que es evidente por la ausencia de células plasmáticas y anticuerpos.

La capacidad de respuesta potencial a desafíos o estímulos antigénicos, es un proceso de maduración que aparece a diferentes tiempos para cada especie y para cada uno de los antígenos. Por ejemplo, el feto canino puede comenzar a producir anticuerpos contra *Brucella canis*, aproximadamente a los 50 días de gestación, sin embargo, estos fetos no pueden responder a otros antígenos hasta el término de la gestación.

El grado de maduración del sistema inmune al nacer, varía entre las especies; en aquellas con período de gestación corto, el recién nacido no produce respuesta inmune a una gran cantidad de antígenos. El período de gestación de ratones, ratas y conejos es menor de 30 días y todas estas especies tienen un sistema linfoide restringido al nacer.

La relación de el tiempo de gestación con el grado de maduración inmunológica al nacer, no es sorprendente si se considera que se

requiere de un tiempo para desarrollar un gran número de linfocitos clonales necesarios para reconocer un gran número de antígenos.

La inmadurez del sistema inmune del neonato canino ha sido tratada en estudios de producción experimental de anticuerpos y antígenos infecciosos.

La inmunización de cachorros con diferentes antígenos induce anticuerpos detectables, pero las cantidades son más pequeñas que los producidos por los perros adultos. A diferencia de los perros maduros, los neonatos son más susceptibles al virus del moquillo canino. La proliferación de linfocitos inducido *in vitro* por la fitolectina fitohemaglutinina PHA, es un indicador de la habilidad de división de linfocitos T y la depresión de esta habilidad en perros recién nacidos, ha sido observada en varios laboratorios.

Estos datos y la aplicación de procesos definidos en laboratorios de animales, sugieren que los sistemas inmunes en perros neonatos — y posiblemente gatos —, son inmaduros, resultado tanto de la lentitud como de la deficiente madurez de la reactividad inmune.

Aunque los cachorros recién nacidos tienen un sistema inmune inmaduro, la transferencia pasiva de inmunoglobulinas de la madre a través de la placenta y el calostro, corrigen este defecto temporalmente.

Existen muy pocos datos disponibles para establecer cuándo el sistema linfóide del cachorro alcanza la madurez. Se sabe que el timo continúa incrementando su talla durante las primeras doce semanas de vida y que a las seis semanas de edad, la mayoría de los perros tienen linfocitos en la sangre periférica que dan una respuesta a la fitohemaglutinina comparable a la de los perros adultos. Una vez que las células linfoides han desarrollado la capacidad de respuesta a los antígenos, la naturaleza de esta respuesta puede estar afectada al menos por dos factores:

- 1). Cualquier respuesta a los antígenos es de carácter primario, constituida por la clase IgM que no aparecerá hasta aproximadamente dos a cuatro días después. La afinidad para los antígenos será relativamente lenta.
- 2). La continua presencia de anticuerpos maternos suprimirá al sistema inmune.

Por estas dos causas y la etapa de maduración, no debe de sorprendernos que los animales jóvenes sean fácilmente vencidos por las enfermedades infecciosas. (Keith, L. Banks, 1981).

5

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE LOS TRES MESES DE EDAD HASTA LA PUBERTAD

El cachorro, desde el momento en que nace, estará protegido por los anticuerpos maternos y por la inmunidad pasiva obtenida a través del calostro en la mayoría de los casos. Como se relaciona a continuación, diferentes autores indican que es variable la duración de los anticuerpos calostrales, fluctuando entre las:

11 semanas:	Gooding, G.E. y W.F. Robinson, 1982
13 semanas:	Bounavoglia, C. y F. Nardo <i>et al</i> , 1985
16 semanas:	Harper, D.G. y L. Barnard, 1984
18 semanas:	Carmichael, L.E., 1983

Aunque el Dr. Keith menciona que el sistema inmune está mucho más funcional cerca de la pubertad, la capacidad de respuesta del organismo que puede tener a desafíos con diferentes antígenos, requiere de un proceso de maduración que aparece para cada especie a diferentes tiempos y para cada uno de ellos antígenos. Sabien-

do de antemano que los cachorros, aunque pequeños, son capaces de montar respuestas y ser detectables, aunque no sean tan notables como las de los adultos.

Como el sistema inmune de los animales es responsable de defenderlos contra organismos infecciosos de un medio ambiente hostil y contra errores de proliferación celular como las neoplasias, debe estar bien controlado o puede reaccionar contra sus propios tejidos, guiando hacia la autodestrucción a través de la autoinmunidad. Para conseguir estos objetivos, el tejido linfóide primero reconoce que el hospedero está en peligro y entonces activa sus mecanismos para protegerle.

La edad del hospedero tiene mucho que ver sobre los eventos del sistema inmune. El embrión tiene pobres mecanismos de defensa, pero sabemos que estas deficiencias son corregidas mediante la diferenciación y la inmunidad pasiva que le confiere la madre. Este sistema está más funcional cerca de la pubertad y conforme va creciendo, comienza a declinar sus capacidades. (Keith, L.B., 1981).

Los factores ambientales que rodean a los cachorros de tres meses de edad a la pubertad (temperatura, humedad, ventilación), deben ser lo más cercanas a los requerimientos, de lo contrario, estarán expuestos a graves padecimientos infecciosos que comprometen sus defensas y entonces se correrá el riesgo de perder la camada

o grandes poblaciones caninas, por lo que es vital ofrecerles un ambiente confortable, nutrición adecuada, etc.

La buena nutrición es necesaria para el buen funcionamiento del sistema inmune, la desnutrición es una causa importante de inmunodeficiencia. La carencia, influye sobre la inmunidad celular, humoral, fagocitosis y el complemento. El exceso de carbohidratos y lípidos tiene un efecto nocivo sobre las defensas.

Desde hace más de un siglo se reconoció la función del timo como un barómetro de la nutrición, al observarse que la atrofia tímica acompañaba a la desnutrición protéico-calórica.

En la actualidad, se sabe que todos los órganos linfoides disminuyen de tamaño durante este tipo de desnutrición, pero el más gravemente afectado es el timo.

En esta etapa — de los tres meses de edad a la pubertad —, el organismo se ve fuertemente influenciado por los efectos de las hormonas. El Dr. Lahita considera a la testosterona como una hormona inmunosupresora. Reduce la resistencia a infecciones virales y se sabe que incrementa y reduce la capacidad de respuesta inmunológica a diversos antígenos. Además es estimulante de la formación de eritrocitos y otras poblaciones celulares derivadas de la médula ósea. Aparte, los estrógenos tienen función doble: son estimulantes e inmunosupresoras. Es probable que sus activi-

dades dependan de su concentración. En ratones, los compuestos estrogénicos producen involución del timo y disminuyen la cantidad total de linfocitos pequeños que ahí residen.

Muchos investigadores consideran que los estrógenos disminuyen la función de la célula T supresora, en tanto que los andrógenos aumentan la función celular supresora y disminuyen la depuración y formación del complemento inmunitario.

Se ha informado que el sitio de acción de los andrógenos es el timocito, ya que modulan las células en transición que van de la médula osea al timo. (Lahita, R.G., 1983).

6

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DESDE LA PUBERTAD HASTA LOS DOCE MESES DE EDAD

Una vez llegada la pubertad en el cachorro, el timo alcanza su máxima talla y después involuciona en respuesta a la descarga de hormonas esteroides. El órgano sigue funcional durante la vida, aunque su papel exacto no se conoce.

Nosotros suponemos, de acuerdo a lo mencionado anteriormente, que el sistema inmune se encuentra ya maduro y es capaz de reaccionar a cualquier antígeno que lo desafíe.

En esta etapa es cuando el perro se podría decir que goza de buena salud y se encuentra en el mejor momento de su vida. De todos modos dependerá del estado de salud, de las condiciones de vida, así como de una buena alimentación, vacunaciones y desparasitaciones.

Hacia los 4 ó 5 meses de edad, los primeros signos de decline inmu

nológico surgen con la involución tímica. La pérdida de la función de los linfocitos T es la primera falla del sistema inmune durante el crecimiento y parece ser particularmente responsable del incremento en la incidencia de enfermedades infecciosas, neoplasias y autoinmunidad. Experimentalmente, los cambios relacionados con la edad en la función inmune pueden ser influenciados por la genética, dietas y los tratamientos con químicos.

Los cambios inmunológicos relacionados con la edad han sido estudiados en humanos y en animales de laboratorio, por los doctores Marc E. Weksler y Perrie B. Hausman. "La involución tímica y la declinación de la actividad de las hormonas tímicas séricas, se asocia universalmente con el envejecimiento" (Weksler, M.E., et al 1983).

Algunos de estos cambios ocurren en la primera cuarta parte de la vida (en humanos), y pueden identificarse sólo si se comparan adultos jóvenes con ancianos.

Las concentraciones de hormonas tímicas en el suero de humanos y animales de laboratorio, comienza a declinar poco tiempo después de la involución del timo. Con la edad disminuye el flujo de los linfocitos inmaduros a este órgano. En ratones de seis meses, la emigración de linfocitos hacia el timo declina en forma significativa.

La involución del timo durante la primera mitad de la vida, es se-

guida por la disminución en las concentraciones de hormonas tímicas y un aumento en el porcentaje de linfocitos T inmaduros. Los estudios en animales de laboratorio señalan que las células tímicas de ratones tan jóvenes como de tres a seis meses de edad, ya han comenzado a perder capacidad para diferenciar a los linfocitos T y B inmaduros.

Se presenta con la edad una redistribución de los linfocitos. Hay también una disminución asociada con la edad de los centros germinales de los nodos linfáticos y a un aumento de células plasmáticas y los linfocitos de la médula osea. También se presenta un incremento en la tendencia de los linfocitos T de formar rosetas con los eritrocitos autólogos; ésto sucede en humanos y en animales de edad avanzada de laboratorio.

De linfocitos T existen diferentes subpoblaciones que pueden afectar la función humoral y celular. Entre los linfocitos T y B se ayudan para producir o suprimir la formación de anticuerpos.

Los linfocitos T junto con los macrófagos son responsables de retrasar la reacción de hipersensibilidad y el rechazo a tejidos extraños. Se han realizado estudios en ratones y humanos, mostrando que cada una de estas funciones cambia con el crecimiento. La habilidad de las células T y células mediadoras de la citotoxicidad (K) de lisar células tumorales, comienza a dañarse con la edad y ésto hace pensar que está relacionado con el incremento y prevalencia de tumores en animales viejos.

Existe una disminución en la proliferación de linfocitos T cultivados con la fitohemaglutinina en animales adultos, incluyendo el perro. Existe también un retraso o nula reacción de hipersensibilidad y de aloinjertos; además, se ha propuesto que el proceso del desarrollo inmunológico es un evento genéticamente programado y dependiente del crecimiento del timo.

Desde este punto de vista, el desarrollo estaría relacionado con el "timo del tiempo", como se ha descrito anteriormente, los cambios en los linfocitos T son mayores pero los mecanismos exactos se desconocen.

Se cree que el 10% de los defectos (autoinmunidad, rechazo a injertos, desarrollo de neoplasias), se debe al cambio en el medio ambiente de los linfocitos. Los experimentos muestran que con el crecimiento hay un decline en hormonas que estimulan el desarrollo de los linfocitos T. El otro 90% de los defectos, se atribuyen a las alteraciones directas en linfocitos T reactivos o a la dominación con el crecimiento de la actividad de linfocitos T supresores.

Las cantidades de anticuerpos producidos en la primera exposición de antígenos decrece con la edad del hospedero. Este decrecimiento es grande para los antígenos T-dependientes y menor para los T-independientes. Como ésto está relacionado con la edad, la respuesta primaria es más severa que la respuesta secundaria.

Estos y otros datos sugieren que los defectos del crecimiento en la inmunidad humoral es primeramente causada por los linfocitos T y no por células B o células plasmáticas.

El tercer componente celular necesario para una adecuada respuesta inmune es el macrófago. Estos en los individuos de edad, se ha descubierto que tienen capacidades inalterables para reaccionar tanto en respuestas inmunes iniciales como fagocitando material extraño. (Keith, L.B., 1981).

Por otra parte, se han realizado estudios que revelaron una declinación en la respuesta humoral con la edad. La respuesta máxima de anticuerpos, se observa durante el primer tercio de la vida (dos, y doce meses en ratones). Se ha observado una respuesta en animales viejos menor del 25% de la respuesta máxima.

La respuesta primaria estaba más comprometida que la secundaria. La dosis de antígenos requerida para una respuesta mayor, fue diez veces más que en los ratones viejos. Esta declinación se puede deber a la baja en el número o la afinidad de los receptores de superficie para el antígeno. La IgG y el anticuerpo de elevada afinidad dependen fuertemente del timo; y la pérdida en los animales viejos refleja la involución de la glándula.

La manera en que las hormonas esteroides afectan la función inmunológica la explica el Dr. Lahita: los andrógenos disminuyen la

resistencia a las infecciones virales e incrementa o reduce la capacidad de respuesta inmunológica a los antígenos. Los estrógenos también tienen funciones inmunosupresivas y estimulantes.

Es probable que la progesterona intervenga activamente con la función del timo. Se cree que es un inmunosupresor potente en mayores concentraciones y suprime la reacción inflamatoria.

Es evidente que los esteroides sexuales tienen una función directa en la respuesta inmunológica, pero existe confusión acerca de la cantidad del metabolito o metabolitos, para activar la respuesta estimulante o inhibitoria.

Por otra parte, la relación que existe entre la nutrición apropiada y el buen funcionamiento del sistema inmune debe tomarse en cuenta. La desnutrición influye de manera particularmente importante sobre la inmunidad celular; afecta la respuesta humoral, la fagocitosis y el complemento. (Levy, J.A., 1983).

7

ALGUNAS CONSIDERACIONES INMUNOLOGICAS PARA LA PROFILAXIS

En el presente capítulo no se hará referencia al fenómeno que se produce al aplicar una vacuna, sino a los sucesos de tipo inmune que se producen o se han dejado de producir por una u otra causa, cuando cada veterinario elige su esquema de vacunación.

El propósito de un programa de vacunación es evitar el desarrollo de enfermedad clínica manifiesta mediante la prevención adecuada. No existe un calendario de vacunación perfecto, pero se proporcionarán algunas recomendaciones tomando en cuenta cómo funciona el sistema inmunitario del neonato. Antes de intentar una vacunación, hay que considerar ciertos factores importantes que pueden influir en el éxito o fracaso de una vacunación:

1. Efecto de los anticuerpos maternos transmitidos al cachorro por vía placentaria y calostrál.

2. Edad
 3. Tipo de vacuna
 4. Vía de inoculación
 5. Estado nutricional
 6. Infecciones y tratamientos medicamentosos
-
1. Efecto de los anticuerpos maternos transmitidos al cachorro por vía placentaria y calostroal.

De acuerdo al tipo de placenta en la perra endoteliocorial, es decir, el epitelio del corión está en contacto con el endotelio de los capilares maternos, ésta sólo deja pasar una pequeña cantidad de IgG, de 5 a 10%, por lo que las demás inmunoglobulinas se transmiten por el calostro. (Tizard I.R., 1987).

Por medio del calostro se transmite la mayor parte de IgG e IgA y ciertas cantidades de IgM e IgE. Los máximos niveles séricos se consiguen de 12 a 24 horas después del nacimiento, cuando cesa la absorción, empiezan inmediatamente a disminuir por intervención de los fenómenos catabólicos normales. (Tizard I.R., 1987).

Estos anticuerpos adquiridos pasivamente, tienen las siguientes particularidades: son iguales a los de la madre, por lo tanto es aconsejable vacunar a la madre antes de la gestación, ya que su calostro será eficaz en contra de los agentes infecciosos que en-

cuentra el cachorro inmediatamente después del nacimiento. Tienen una duración de vida limitada que no se ejerce después de los 3 meses (Lacheretz A., 1988), y es en ocasiones inútil vacunar a los cachorros durante este período, ya que la vacuna será neutralizada. La vacunación por lo tanto, no resultaría, ya que no hay estimulación del sistema inmunitario.

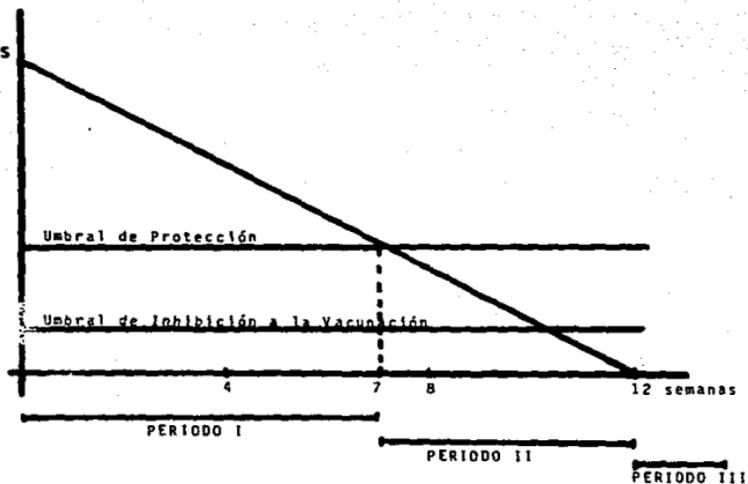
En el cachorro es muy importante conocer cómo van desapareciendo los anticuerpos maternos con respecto a la edad del animal y cómo influyen en la vacunación. En forma esquemática se representa la cinética de los anticuerpos maternos y su protección, de acuerdo a la gráfica de la próxima página.

Período I comprende hasta una edad de 7 semanas, en el que el cachorro se encuentra protegido por los anticuerpos maternos. No es conveniente la vacunación por la inmadurez inmunológica (tisular) y la acción inhibitoria de los anticuerpos maternos.

Período II comprende de las 7 a las 12 semanas, es una etapa crítica para la vacunación, debido a que los anticuerpos maternos ya no protegen eficazmente al animal y son capaces de neutralizar a las vacunas.

Período III comprendido después de las 12 semanas, donde ya es posible la vacunación, por la desaparición de los anticuerpos maternos y la madurez inmunológica.

TITULO DE
ANTICUERPOS
MATERNOS



GRAFICA 1

Cinética de Anticuerpos Maternos y Protección.
Tomado de Lacheretz, 1988.

Es así como el Dr. Lacheretz menciona que la vacunación se podrá realizar después de los 3 meses (12 semanas) y sólo bajo ciertas circunstancias se podrá hacer a las 7 semanas. (Lacheretz A., 1988).

Algunos autores mencionan que cuando el cachorro no ha recibido calostro, puede inmunizarse contra el Moquillo desde la sexta semana de edad o administrársele suero antimoquilloso (Conferencia sobre el Moquillo, Centro Médico, 1987)

Generalmente, explica el Dr. Schultz, el cachorro ingiere calostro adquiriendo una concentración variable de anticuerpos contra Moquillo, éstos ya no se detectan a las 16 semanas, pero interfieren con la vacunación por lo que algunos clínicos inmunizan a las 10 ó 12 semanas y revacunán un mes más tarde.

En lo que se refiere a la inmunización contra la Hepatitis infecciosa canina la mayoría de los cachorros de 12 semanas de edad en adelante responden bien a una sola vacunación. Se administra junto con la vacuna de moquillo y con el mismo esquema. Aunque una sola inmunización protege al perro por varios años se recomienda revacunar anualmente.

El problema de la bacterina de Leptospira es que es poco antigénica y es probable que sólo dé protección efectiva por 3 a 6 meses. Por lo general se usa como diluyente en las vacunas de moquillo.

La edad para la primera vacunación es a las 10-12 semanas, la revacunación a las 14-16 semanas y luego anualmente. (Rivero, M.V., 1989)

Otra forma recomendable es aplicar la vacuna de Moquillo-Hepatitis la primera a las 6-8 semanas, una segunda a las 10-12 semanas, la tercera a las 14-16 semanas y revacunar anual. Esto es aplicable tanto para virus vivo modificado e inactivado. (Rivero, M.V., 1989)

Por otra parte, existe una concentración variable de anticuerpos maternos contra Parvovirus que se pueden detectar en bajos títulos en los cachorros a las 11, 13, 16 y 18 semanas. (Gooding, G.E y W.F. Robinson, 1982; Carmichael, L.E., 1983; Harper, D.G. y L. Barnard, 1984; Bounavoglia, C. et al, 1985). Bajo estas circunstancias se tendrá que vacunar al cachorro o los cachorros más temprano porque habitan zonas con alta población canina, con mayores riesgos de infección o de procedencia dudosa. Para estos casos, se puede vacunar a partir de las 10 semanas o proteger con suero inmune.

Los títulos inferiores maternos de 1:80 ponen al cachorro en un período crítico, ya que no lo protegen contra la enfermedad y bloquean la inmunización activa (Gooding, G.E. y W.F. Robinson, 1982; Carmichael, L.E., 1983; Carmichael, L.E. et al, 1984; Harper, D.G. y L. Barnard, 1984 y Flores, C.R., 1987).

En los cachorros hay un período de mayor susceptibilidad a la enfermedad que se encuentra entre las 6 y 11 semanas de edad, se

puede proteger con suero hiperinmune como profiláctico o como parte del tratamiento, pero la protección que confiere es de corta duración (Herbert, W.J., 1974; Maeda, K. y B.H. Hyun, et al, 1977 y Makinodan, T. y M.B. Kay, 1980).

En lo que se refiere a la protección contra la Rabia, el Dr. Schultz recomienda aplicar la primera dosis a las 12 semanas, repetir al año y luego cada 3 años. (Schultz, R.D., 1984). En la mayoría de los casos de exposición a la Rabia, hay protección con niveles relativamente bajos de anticuerpos, pero siempre es preferible asegurar una respuesta inmune vigorosa. La Asociación Nacional de Médicos Veterinarios Especialista en la Salud Pública que trabajan para el gobierno de los Estados Unidos, recomiendan la primera dosis antirrábica a los 3 meses con revacunación anual. De acuerdo a las condiciones sociales, económicas y epidemiológicas que imperan en nuestro país, se recomendó administrar la primera dosis a los 3 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 6 meses, debiéndose aplicar la vacuna sola y nunca en combinación con ningún otro inmunógeno. (Martínez, M.A., 1988)

2. Edad.

Durante las dos primeras semanas de vida, los cachorros presentan hipotermia, la cual causa una falta de respuesta del sistema inmune. Las temperaturas corporales entre 38 y 39°C son críticas para la función de los linfocitos T y macrófagos de perros jóvenes y posiblemente en gatos. Las temperaturas menores de 37°C comunes en recién nacidos, son capaces de suprimir la respuesta inmune de los linfocitos B con células auxiliadoras T y la respuesta de anticuerpos. (Schultz, R.D., 1982).

Es así como las bajas temperaturas pueden inhibir la respuesta a la vacunación y las temperaturas por arriba de 39.6°C inhiben la replicación del virus vacunal. (Povey, R.C., 1986).

Los perros mayores de 7 años o más pueden tener una debilidad para producir anticuerpos y una respuesta inmune disminuida, por lo tanto, la vacunación anual es de suma importancia para mantenerla activa.

3. Tipo de vacuna.

Si aplicamos vacunas inactivadas (poseen una gran masa antigénica) se administrarán varias veces para tener una respuesta inmune adecuada. Las vacunas de virus vivo modificado, son por lo general más eficaces y proporcionarán un período más largo de inmunidad. Para lograr el mayor éxito, debe administrarse la totalidad de la

dosis, no se debe dividir y aplicar a más de un animal. (Schultz R.D., 1984).

En lo que se refiere al manejo de la vacuna, los laboratorios de México recomiendan una vacuna de virus vivo para uso en el consultorio y otra de virus muerto para aplicar en visitas a domicilio, reduciendo con ello los riesgos de reducción en inmunogenicidad durante el transporte.

Sueros inmunes

Los cachorros huérfanos pueden recibir suero inmune en su fórmula o por vía parenteral para ayudar a crear resistencia contra una posible infección. El suero inmune, hiperinmune o gamaglobulinas, se puede utilizar pero debe entenderse que para que sea efectivo, debe tener niveles elevados de anticuerpos contra lo que uno desea proteger. Es efectivo cuando se administra inmediatamente después de la exposición directa con un animal enfermo, la protección que da es de corta duración (de 4 a 8 días), influyendo un sin número de factores, se pueden administrar las dosis necesarias hasta el momento que se considere que ya se puede vacunar al cachorro. Otros casos en los que se puede aplicar el suero inmune, son cuando el animal ingresa a un albergue, en tiendas de mascotas, clínicas veterinarias y recién nacidos huérfanos. (Venegas, C.A., 1988).

4. Vía de inoculación.

La respuesta de un huésped a la vacunación, depende de la vía de

administración. Se ha reportado que para la vacuna de la Rabia, es más efectiva la aplicación intramuscular, en cambio para el Moquillo y el Parvovirus, son efectivas tanto la vía intramuscular como S.C.

Los hallazgos sugieren que la vacuna combinada de Moquillo-Sarampión debe administrarse por vía intramuscular. No deben emplearse desinfectantes para aplicar sobre la piel porque pueden inactivarla, sobre todo si son virus vivos. Debe preferirse el uso de jeringas estériles y desechables.

5. Estado nutricional.

Los perros que sean presentados para vacunación y se encuentren en malas condiciones, es decir débiles, mal nutridos, se podrán vacunar pero será necesario revacunar cuando mejore la condición física.

6. Infecciones y tratamientos médicos.

Es importante asegurarse de que los animales que se presenten a vacunación no se encuentren incubando alguna enfermedad. Una historia detallada respecto a la posibilidad de exposición, deberá obtenerse además de realizar un examen físico con objeto de reducir al mínimo posible este riesgo. No se debe vacunar cuando se estén utilizando drogas inmunosupresoras como la ciclofosfamida.

y corticosteroides. (Schultz, R.D., 1984).

Sin embargo Nara y colaboradores encontraron que dosis de 1 a 10 mg/kg de corticosteroides no afectan la vacunación contra Moquillo debido a que no hay supresión de anticuerpos, pero sí depresión de inmunidad celular. El uso de cloranfenicol y tetraciclinas, no deben utilizarse durante la vacunación. (Povey, R.C., 1986, Nara, A.L., S. Krakowka, et al, 1979).

CONCLUSIONES

En el presente estudio, podemos concluir que se conoce mejor la Ontogenia del sistema inmune del perro en sus primeras etapas de la vida. En la recopilación bibliográfica, pudimos notar que son pocos los autores que estudian el sistema que nos ocupa del perro. Así, los primeros estudios encontrados fueron los del Dr. Kelly, sobre linfocitogénesis en fetos caninos, los del Dr. Miller sobre los efectos de la timentomía y así hasta encontrar los estudios del Dr. Ronald D. Schultz desde 1978, notando una variedad de estudios en Inmunología realizados tanto en perros, como en gatos y otras especies. Las aportaciones a la Inmunología por el Dr. Schultz son invaluable: Teoría y Práctica de la Inmunización, Actualización en Inmunización Canina y otros más.

Sin embargo, muchas cosas no podemos aclarar del sistema inmune del perro, sólo se obtuvo información sobre los acontecimientos

que se suceden en el embrión, el desarrollo en las primeras etapas de la vida, hasta saber cuándo se encuentra en su mejor momento. Los autores mencionan que el sistema inmune es mucho más funcional cerca de la pubertad y que después se observa la involución del timo y el decline de las funciones inmunológicas, se hace evidente con la edad.

Después de esta etapa, los estudios no nos revelan claramente qué sucede con este sistema hasta que el perro tiene un año de edad. No sucede así en otras especies que han sido estudiadas con un poco más de detalle, como los bovinos, ovinos y porcinos. Es difícil hacer estudios comparativos con estas especies, ya que se menciona que el desarrollo de la función inmunológica en el feto dependerá de la especie y del período de gestación.

Hemos encontrado datos interesantes como el que los fetos son capaces de responder a *Bruceella canis*, a los 50 días de gestación; la presencia de linfocitos en el timo a los 32 días, son capaces de dar una respuesta celular a los 38 días y a los 40 una respuesta humoral.

A pesar de la importancia que tiene el prevenir las enfermedades en los cachorros, se conoce poco sobre el sistema inmune del perro. Se han encontrado diversidad de criterios en cuanto al tiempo que dura la inmunidad materna y por lo tanto, hace difícil re-

comendar cuál es el mejor momento para vacunar.

En México se lleva a cabo cierta investigación sobre enfermedades virales que afectan a perros y gatos, pero no tan amplia como debiera; y en cuanto a estudios epidemiológicos realizados dentro de nuestro País, prácticamente no contamos con ellos. Las empresas farmacéuticas ofrecen productos biológicos que apoyan sus recomendaciones sobre programas de vacunación, con estudios epidemiológicos efectuados en el extranjero. Esta información es aplicable en la mayoría de los casos, pero se hace imprescindible contar con estudios realizados en México que nos informen sobre el comportamiento de las vacunas en el campo, así como patrones de respuesta inmune en diferentes situaciones que únicamente se pueden presentar en nuestro entorno particular.

Se puede recomendar de acuerdo a lo estudiado, que la vacunación en los cachorros se realice a partir de las 10 semanas de edad, pero las mejores medidas deben ajustarse de acuerdo a la incidencia de las enfermedades en las diferentes áreas de nuestro País.

La información obtenida podrá proporcionar un apoyo, ampliando la visión sobre los acontecimientos inmunológicos del perro y así proporcionar mejores medidas profilácticas. Por otro lado, puede servir como una fuente de información y dar inicio a nuevas investigaciones que sean aplicables en la Clínica de Pequeñas Especies.

BIBLIOGRAFIA.

- Archer, D.K., W.D. Kelly, et al., (1963) Further Morphological and Immunological Studies of the role of the Thymus Immunobiology. *Fed. Proc.*, 22:599.
- Bach, F.H. y R.A. Good Eds. (1972) Structure-Function Relations in the Lymphocyte System. *Clin. Immunol.* 1:1-28.
- Banks, W.J. (1986) Sistema Linfático e Inmunidad. *Histología Veterinaria Aplicada*. Edit. Manual Moderno. 388-415.
- Bonner, R. y M. Mijmans (1981) The Bone Marrow: The Major-Source of Serum Immunoglobulins, but Still a Neglected Site of Antibody Formation. *Clin. Expt. Immunol.* 48:1-8.
- Bonner, R. y J.J. Madijman (1980) Aging of the Lymphoid System at the Organ Level. With Special Reference to the Bone Marrow as Site of Antibody Production. *Dev. Comp. Immunol.* 4:591.
- Bonner, R., F. Meim, et al., (1974a) Antibody Formation in Mouse, Bone Marrow. I Evidence for the Development of Plaque-Forming Cells in Situ. *Immunology*. 26:247.
- _____ (1974b) Antibody Formation in Mouse, Bone Marrow. III Effects of Route of Priming and Antigen Dose. *IMMUNOLOGY*. 27:747.
- Bone, L.F. (1983) Sistema Endocrino. *Fisiología y Anatomía Animal*. Edit. Manual Moderno. 301-302.
- Bounavoglia, C., F. Wardl, et al., (1985) Persistence of Maternal Antibody to Canine Parvovirus in Puppies and Interference with Vaccination. *Clin. Vet.* 108:19-23.
- Bryant, B.J. y M. Shiffine. (1972) Histogénesis of Lymphnodes during development of the Dog. *J. Reticuloend. Soc.* 12:96-107.
- Carmichael, L.E. (1983) Canine Parvovirus Immunization. *Canine Practice*. 10:4-6.
- Carmichael, L.E. y R.V.H. Pollock, et al., (1984) Response of Puppies to Canine-Origin Parvovirus Vaccine. *Mod. Vet. Prac.* 65:99-102.
- Chaperon, E.A., J.C. Selner y H.W. Cisman. (1968) Migration of Antibody forming Cells and Antigen-Sensitive Precursors Between Spleen, Thymus and Bone Marrow. *IMMUNOLOGY*. 15:553.
- Djeu, J. Y. PhD. (1982) Antibody dependent Cell-Mediated Cytotoxicity and Natural Killer-Cell Phenomenon. *J.A.V.M.A.*; Vol. 181, No. 10, November 15:1043-1048.
- Dellman, H.D. y E.M. Brown (1981) *Textbook of Veterinary Histology*. 2a. Ed. 165-186.
- Dennis, R.A., et al., (1968) Intrauterine Techniques for Studying Development of the Immune Response of the Fetal Dog. *Lab. Ani. Care*. 18:561-564.

- _____ (1969) Development of Immunity in Fetal Dogs: Effects of Thimectomy. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 30, No.9, Sep. 1517-1522.
- _____ (1969) Development of Immunity in Fetal Dogs: Skin Allograft Rejection. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 30, Sep. 1511-1516.
- Ettinger, S.J., S.V.W. (1973) *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dogs and Cats.* Edit. W.B. Saunders Company, 2a. Ed., Vol.11, 2101-2110.
- Flores, C.R. (1987) La Infección por Parvovirus en Perros. *Ciencia Veterinaria.* Edit. UNAH, 4:131-159.
- Gerbert, J.O. y A.J. Brown (1974) Effect of Development and Aging on the Response of Canine Lymphocytes to Phytohemagglutinin. *Infect. Immun.* 10:695-699.
- Golub, E.S. (1977) *The Cellular Basis of the Immune Response.* Sunderland, M.A.: Sinauer Assoc., Inc. 15-23..
- González, R. y J.M. Morales, et al.. (1978) Fisiopatología de la Respuesta Inmune. *Anatomía Funcional del Sistema Inmune. Medicina* (2a. serie) 13:761.
- Gooding, G.E. y W.F. Robinson (1982) Maternal Antibody Vaccination and Reproductive Failure in Dogs with Parvovirus Infection. *Aust. Vet. J.* 59:170-174.
- Grand, H. y P. Walter (1975) El Sistema Vasculiar Linfático. *Histología y Anatomía Microscópica Comparada de los Mamíferos Domésticos.* Edit. Labor, S.A., 72-82.
- Isabel, R.E., J. Frewin, et al.. (1980) *Manual de la Nomenclatura Histológica.* Aproved by the Eleventh International Congress of anatomist and World Association of Veterinary Anatomist of Mexico City. August.
- Harper, D.G. y L. Barnard (1984) Canine Parvovirus Vaccination Efficacy. *Vet. Rec.* 114:151-1152.
- Herberman, R.B. (1983) Les Cellules NK. *Rev. Tempo Medical.* No. 144, 79-94.
- Herberman, R.B. y J.R. Ortaldo (1981) Natural Killer Cells: Their Role in Defense Against Disease.. *Science.* Vol. 214, 2, October, 24-30.
- Herbert, W. J. (1984) *Veterinary Immunology.* Cap. 26, Blackwell Scientific Publications.
- Jacoby, R.O. y R.A. Dennis (1989) Development of Immunity in Fetal Dogs: Humoral Responses. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 30, Sep. 1503-1510.
- Jerne, N.K. (1974) Towards and Network Theory of the Immune System. *Ann. Immunol.* 125:373.
- Kay, H.E., S.W. Ackerman, et al.. (1978) Anatomy of the Immune System. *Sem. in Haematol.* 16:353.
- Kay, H.W.B. (1980) Aging and the Decline of Immune Responsiveness. In Fundenberg, L.H. Stites, D.P., et al., (Eds.) *Basic and Clinical Immunology.* Los Altos California, Lange Medical.

- Keith, L.B. (1981) Changes in the Immune Response Related to Age. Symposium on Internal Medicine and the Geriatric Patient. *Vet. Clin. N. Am.: Small Ani. Practice*. Vol. II, No. 4 Nov. 683-688.
- Kelly, W.D. (1963) The Thymus and Lymphoid Morphogenesis in the Dog. *Fed. Proc.* 22:600.
- Kirk, W.R. (1984) Teoría y Práctica de la Inmunización. *Terapéutica Veterinaria*. 1a. Ed. CECSA México, Tomo II, 1222-1229.
- Koch, G., D.F. Osmond, et al; (1981a) The Mechanism of the Thymus Dependent Antibody Formation in Bone Marrow. *J. Immunol.* (In Press).
- Lacheretz, A. (1988) Vaccins et Vaccination du Chien de Compagnie. *Revue Méd. Vét.* 139, 6, 95-105.
- Lahita, R.G. (1983) Hormonas Secuales. Stites, Daniel P., et al. *Inmunología Básica y Clínica*, 4a. Ed., Manual Moderno, 302.
- Lange, C. F. (1978) Immunology of Aging. *Prog. Clin. Pathol.* 7: 119-136.
- Ledesma, Ch. R. (1988). La Temperatura Ambiental Afecta la Respuesta Inmunológica Canídea. *BINWEPE*, Monterrey, N.L., Año 3, Marzo, No. 32, 1-3.
- Levy, J.A. (1983). Nutrición y el Sistema Inmunológico. Stites, D.P., et al. *Inmunología Básica y Clínica*. 4a. Ed., Manual Moderno, 307.
- Maeda, K.; B.H. Hyun, et al. (1977). Lymphoid Follicles in Bone Marrow Aspirates. *Am. J. Clin. Pathol.* 67:41.
- Makinodan, T. y M. B. Kay (1980) Age Influence on the Immune System. *Adv. Immunol.* 29: 287-330.
- Marshall, M.H. (1972) Transfer of Immune Responsiveness. *Med. Clin. N. Am.* 56: 465.
- Martínez, M.A.. (1988) Vacunación contra la Rabia. *Avances en Med. Vet. Secc. D. Diversos*. Ed. Agrotecnia, Feb. 104-110.
- Meunier, P. C., B. J. Cooper, et al. (1985). Pathogenesis of Canine Parvovirus Enteritis. Sequential Virus Distribution and Passive Immunization Studies. *Vet. Pathol.* 22: 617-624.
- Miller, J.F.: (1967). The Thymus. Yesterday, Today and Tomorrow. *The Lancet*. December, 16: 1229-1302.
- Moller, E. (1978) Role of Macrophagos in the Immune Response. *Immunology Rev.* 40:
- Norilla, A. (1987). Conceptos sobre la Inmunización contra Moquillo Canino. *Conferencia sobre Moquillo Canino en el Centro Médico*. Julio, 13-21.
- Norilla, A., B. Norilla, J.A. Ortiz, et al. (1989) Calendarios de Vacunación en Perros y Gatos. *Tecnología Avícola en Latinoamérica*. Año 2, No. 17, Junio, 45-50.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR BE LA BIBLIOTECA

- Nara, P.L., S. Krakowka, et al., (1979) Effects of Prednisolone on the Development of the Immune Responses to Canine Distemper Virus in Beagle Pups. *Am. J. Vet. Res.*, 40: 1742-1747.
- Olsen, R.G. y S. Krakowka (1983) Vacunas y Vacunación. *Inmunología e Inmunopatología de los Animales Domésticos*. Edit. Manual Moderno., 190-194.
- Ortiz, O.L. (1987) *Inmunología*. Edit. Interamericana, México. 14-19 y 20-35.
- Osburn, B.T. (1973) Immune Responsiveness of the Fetus and Neonate. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 163: 801-803.
- Paul, W.E. y B. Benacerraf, (1972) Functional Specificity of Thymus Dependent Lymphocytes. *Science*. 195:465.
- Pierce, C.W. y B. Benacerraf. (1976) Cellular Basis of Immune Responses. *Textbook of Immunopathology*. Mescher, P. y D. Muller, eds., Grune and Stratton, New York, Vol. I, 3-14.
- Povey, R.C. (1986) Distemper Vaccination of Dogs: Factors with Could Cause Vaccine Failure. *Can. Vet. J.* 27:321-323.
- Rebar, A.H. y H. Lewis. (1979) Blood Cells and Disease. *Canine Medicine*. 54 Authors, 4a. Ed. Modern Veterinary Textbook series. Edit. American Veterinary Pub. I.N.C. California, Vol. II.
- Rivero, M.V. (1989) Inmunizaciones en Perros y Gatos. *Inmunología Veterinaria*. Morilla, A., Edit. DIANA. 1a. Ed. Agosto.
- Roitt, I., J.B. Strostoff y D. Male. (1985) *Inmunologie Fondamentale et Appliquée*. Edit. MEDSI.
- Schultz, R.D. (1973) Developmental Aspects of the Fetal Bovine Immune Response: A review. *Cornell Vet.*, 63:507-535.
- _____ (1975) Viral Diseases of the Fetus. *Abstract. J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 167:859.
- _____ (1976) Developmental Aspects of the Fetal Bovine Immune Response: A Review. *Cornell Vet.*, 63:507-535.
- _____ (1978) Symposium on Practical Immunology. Basic Veterinary Immunology: An Overview. *Vet. Clin. N. Am.*, Vol. 8, No. 4, November, 555-583.
- _____ (1982) Theoretical and Practical Aspects of an Immunization Program for Dogs and Cats. *J.A.V.M.A.*, Vol. 181, No. 10, November 15, 1142-1149.
- Schultz, R.D. Ph., N. Appel, et al. (1984) Actualización en Inmunización Canina. *Terapéutica Veterinaria*, Kirk, W.R., Edit. C.E.C.S.A., S.A., 1125-1229.
- Schultz, R.D. Ph. y F.M. Scott (1978) Canine and Feline Immunization. *Vet. Clin. N. Am.: Small Ani. Pract.*, 8: 750-768.

- Schwarze, E. (1970) *Compendio de Anatomía Veterinaria*. Tomo VI Embriología. Edit. Acribia, Zaragoza, España. 255-257.
- Sheffy, B.E. y J. Gilmartin. (1963) Factors that Influence Antibody Response. *U.S. Livestock San Assn.*, 63: 52-57.
- Sheffy, B.E. y R.D. Schultz (1978) III Nutrition and the Immune Response. *Cornell Vet*: No. 68, Suppl. 7, 48-61.
- _____ (1979) Influence of Vit. E and Selenium on Immune Response Mechanisms. *Fed. Proc.*, Vol 38, No.7, June, 2139-2142.
- Shifrine, N., J.B. Smith, et al., (1971) Response of Canine Fetuses and Neonates to Antigen Stimulation. *J. Immunol.* Vol.107, No.4, October, 965-970.
- Tizard, I. (1984) *Celulas y Tejidos del Sistema Inmunitario*. *Inmunología Veterinaria*. 2a. Ed., Nueva Editorial Interamericana, México, 56-71.
- _____ (1986) *Inmunoprofilaxis: Principios Generales Aplicables a la Vacunación y a las Vacunas*. *Inmunología Veterinaria*. 2a. Ed. Interamericana, 209-225.
- _____ (1987) Bases Celulares de la Respuesta Inmune e Inmunidad en el Feto y el Feto y el Animal Recien Nacido. *Inmunología Veterinaria*. 2a. Ed. Interamericana. 87-108 y 193-207.
- _____ (1989) Desarrollo de Linfocitos T. *Inmunología Veterinaria*. 3a. Ed. Interamericana, 85..
- Van de Water, J.W. y N. Katzman. (1964) Studies of the Immune Mechanisms in Thimectomized Pups. *J. Surg. Res.*, Vol.4, 387-390.
- Venegas, C.A. (1988) Titulación de Anticuerpos del Suero Hiperinmune contra la Parvovirus Canina. Producido en el Servicio de Cir. Exp. Secc. Bioterio del H.R. 20 de Noviembre del I.S.S.T.E., *Tesis de Licenciatura*. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F.
- Vogler, L.B. (1982) Bone Marrow B Cell Development. *Ciba. Monographs*, Vol 11:509.
- Wekster, H.E. y P.P. Rossum. (1983) Efectos de la Edad sobre la Respuesta Inmunológica. *Stites, D. P., et al., Inmunología Médica y Clínica*. Edit. Manual Moderno. 4a. Ed., 316.
- Wolstenholme, G.E. y R. O'Connor Edit. (1960) *Ciba Fdn. Symp.: Cellular Aspects of Immunity*. London.
- Wolstenholme, G.E. y R. Porter Edit. (1966) *Ciba Fdn. Symp.: Thymus Experimental and Clinical Studies*. London. 468.