



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE  
EL PERFIL INMUNOLOGICO DEL PERRO

**TESIS PROFESIONAL**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO VETERINARIO ZOTECNISTA**  
P R E S E N T A :  
**GONZALO GUADALUPE JUAREZ ROA**

ASESORES: M.V.Z. ENRIQUE FLORES GASCA

M. en C. HUMBERTO A. MARTINEZ RODRIGUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2000

218280



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Revisión bibliográfica sobre el perfil inmunológico  
del perro"

que presenta el pasante: Gonzalo Guadalupe Juárez Roa  
con número de cuenta 9156726-6 para obtener el TITULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 17 de septiembre de 1998

PRESIDENTE MVZ. Sergio Cortés y Huerta

VOCAL MVZ. José Rojo López

SECRETARIO M. en C. Humberto A. Martínez Rodríguez

PRIMER SUPLENTE MVZ. José Antonio Licea Vega

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Marco Antonio Mendoza Saavedra

A mis padres Enrique Juárez Pacheco y Ana María Roa Lobera, que me permitieron gozar de esta vida y darme una buena orientación a través de ella y lograr un éxito en los estudios

A mis hermanos Mónica, Isela y Mario que me ayudaron a seguir por este camino en los momentos difíciles.

A mi esposa Ana y a mi hija Ixchel que en este tiempo que estado con ellas me han inspirado y ayudado a seguirme superando.

También a mis compañeros que utilizaron junto a mi el mismo espacio en las aulas de aprendizaje de cada escuela y principalmente a los de la universidad

Y por último agradezco a mis asesores que permitieron la realización de esta tesis.

## INDICE

Resumen	i
Introducción	2
1 Sistema inmune al nacimiento del perro	5
2 Sistemas inespecíficos de defensa	6
3. Características de las células sanguíneas del perro	11
3.1 Función inmune de cada célula	13
4 Anatomía del sistema inmune	15
4.1 Organos linfoides primarios	16
4.2 Organos linfoides secundarios	19
5. Inflamación	23
6 Inmunidad humoral	31
7 Sistema del complemento	33
8. Inmunidad celular	35
8.1 Linfocitos T	35
8.2 Citoquinas y/o linfocinas	37
8.3 Mitogenos esteroideos	39
9 Complejo mayor de histocompatibilidad del perro	41
10 Grupos sanguíneos	42
10.1 Importancia de la transfusión sanguínea	42
10.2 Efectos adversos de la transfusión	45
11. Inmunidad a bacterias	48

12	Inmunidad contra virus	51
13	Inmunidad contra parásitos	52
14	Enfermedades alérgicas	55
14.1	Atopia canina	55
14.2	Alergia alimentaria	58
14.3	Dermatitis alérgica a las pulgas caninas	60
14.4	Hipersensibilidad a la picadura de garrapatas	61
14.5	Dermatitis alérgica por contacto	62
14.6	Reacciones cutáneas a las drogas	64
15	Enfermedades por inmunodeficiencia	68
15.1	Inmunodeficiencias fagocíticas	69
15.2	Inmunodeficiencias humorales	73
15.3	Inmunodeficiencias celulares	76
15.4	Inmunodeficiencias adquiridas	77
15.5	Disfunciones metabólicas	78
16.	Enfermedades autoinmunes	80
17	Algunos desordenes inmunológicos	87
18	Discusión	94
19.	Conclusiones	101
20.	Bibliografía	102
Indice de dibujos		
Dibujo 1		10

Dibujo 2	27
Dibujo 3	28
Dibujo 4	29
Dibujo 5	30
Dibujo 6	34
Dibujo 7	67
Tabla 1	93
Tabla 2	93

## I. RESUMEN

En el presente estudio se recopila la información referente a los mecanismos inmunes del perro. Revisando algunos eventos inmunológicos que se dan en el organismo cuando este es invadido por un microorganismo extraño, ya sea virus, bacteria y/o parásito, efectos autoinmunes, alergias e inmunodeficiencias

Observándose, también como está constituido su sistema inmune que es muy parecido al de la mayoría de las especies domésticas. Encontrándose diferencias específicas del canideo. Algunos de sus órganos aparecen durante la gestación y que van madurando conforme el animal va desarrollándose hasta llegar a ser adulto. Además de ver sus sistemas inespecíficos y específicos de defensa, las inmunoglobulinas y la inmunidad celular.

Intentando con esto, que tanto estudiantes como profesores de Medicina Veterinaria cuenten con un apoyo para conocer algunas enfermedades en donde se encuentra implícito el sistema inmune, además de enfermedades alérgicas, autoinmunes, inmunodeficiencia y algunos desordenes inmunológicos,

## INTRODUCCION

De todos los animales, el que con más contacto directo, y relación tiene con el hombre es el perro, y por tanto es con el que ha ido desarrollando más los lazos de comunicación.

La utilidad que el perro presta al hombre es sumamente amplia: se usa como perro de cacería, como guardián, rescate, en la guerra, como niñera, como pastor, como detector de drogas y como compañía (Black Hammer, 1994).

El perro esta sujeto a una gran serie de procesos contra los cuales el sistema inmune responde, estos procesos incluyen enfermedades infecciosas causadas por bacterias, virus, protozoarios, helmintos y otras combinaciones, además de una gran variedad de neoplasias, describiendose recientemente enfermedades productoras de inmunodeficiencias.

El sistema inmune del canino comprende factores específicos y no específicos. (J:B: Hay, 1982).

Así el perro, presenta cuatro diferentes clases o tipos de anticuerpos que son: IgM, IgG, IgA e IgE; y las subclases IgG1, IgG2b e IgG2c (Tizard, 1986).

Sin embargo la IgG2 a diferencia de las otras subclases de IgG caninas da fallas en la precipitación de antígenos multideterminantes. (Olsen Steven, 1979)

En esta especie la madre es capaz de transmitir al cachorro a través de la placenta una pequeña cantidad de IgG (de 5 a 10 %); pero la mayor parte de la inmunoglobulinas se transfieren en el calostro. (Tizard, 1986).

Por otro lado, el embrión tiene mecanismos pobres de defensa siendo aumentados por la inmunidad materna. El sistema inmune funciona mucho mejor en la pubertad y después empieza un lento pero progresivo declive de sus capacidades. (Keith, 1981).

En los fetos de perro, el timo se forma en tres etapas: Formación de empalizadas epiteliales, linfopoyesis y la diferenciación de la médula y cuerpos de Hassal. Apareciendo los mastocitos a los 35 días de gestación. (Bodey y col. 1987).

Los linfocitos B, representan del 20 al 30 % del torrente sanguíneo. Los linfocitos T representan aproximadamente del 60 al 70 % de los linfocitos de la circulación periférica (Tizard, 1986) Logrando ser identificados por medio de anticuerpos monoclonales. (Carter et al, 1992)

Existe variación con respecto al porcentaje de neutrófilo linfocito según el sexo, la edad, estación del año, raza, etc. (Strom y col., 1989).

Existen estudios sobre las líneas celulares de la Placas de Peyer su nivel molecular, celular y biológico de las células T, con el fin de comprender el problema de deficiencia inmunológica en esta especie. (Hogenesch et al, 1990).

Un aspecto importante de la subpoblación de linfocitos caninos no muestran características de células T o B. Esta población no ha sido estudiada intensamente y corresponde a las células nulas o llamadas células K (asesinas naturales) que participan en la reacción de anticuerpos dependientes de células mediadoras de la citotoxicidad (ADCC). (J:B: hay, 1982).

Estas células NK responden con una citotoxicidad natural contra los tumores. (Holmes y col., 1989): Y están relacionadas directamente con los linfocitos circulantes. (Nakada et al, 1991).

Los grupos sanguíneos del perro consta de siete grupos más un alelo. En la nomenclatura denominados A1, A2, B, C, D, F y HE. Se ha hecho una revisión de la terminología de manera que los anticuerpos sean designados antígenos de eritrocitos caninos y van desde AEC-1 hasta AEC-8. Los grupos AEC-1 y AEC-2 son los alelos que corresponden a A1 y A2. (Olsen Steven, 1979).

Las hemolisis sanguíneas caninas también pueden ser producidas por procesos autoinmunes por procesos en donde se encuentran envueltos muchos procesos inmunológicos. (Baker et al 1988).

Todas las especies presentan dermatopatías y el perro no es la excepción, además de que las adquiere con mucha frecuencia. (Moore y col., 1987). Algunas enfermedades de la piel pueden ser provocadas por hipersensibilidad a bacterias y otros alérgenos (Wissenlink y col. 1988).

Otro de los síndromes, donde se encuentra inmerso el sistema inmunológico canino es la poliartritis y/o los factores reumatoides. (Chabannet y col. 1993).

Por otro lado, la inmunología esta relacionado con la herencia por ejemplo hay un gen que al heredarse produce una displasia tímica y una hiperplasia del tejido linfoide, por consecuencia, hay una baja en los niveles de IgG e IgA (Jezyc et al 1989).

## I. SISTEMA INMUNE AL NACIMIENTO DEL PERRO.

El perro nace con un bajo desarrollo del sistema inmune (Stokes 1989, Riott 1992) que gradualmente madura durante las primeras 6 a 8 semanas de vida. (Stokes 1989) En adición, solamente del 5 al 10 % del total de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) que provienen de la madre son transferidas al cachorro ya que poseen una placenta endoteliochorial. (Poffenbanger 1991, Riott 1992).

El 90% al 95% de la inmunidad pasiva en el perro es transferida vía calostro.

El calostro contiene 1,500 mg de las Inmunoglobulinas/100 ml y decrecen de 200-300 mg/100 ml por día después de parir. El 80 % es de IgG y el 20 % de IgA, pero estos valores cambian con el tiempo, después de la primera lactación la IgA es mayor del 80% de Ig's en la leche creando un balance con IgG siendo más baja IgM. (Heddle 1975). La producción local y la trasudación del suero son responsables de las Ig's en las secreciones mamarias. La IgA e IgM se piensa que son producidas primariamente en las glándulas mamarias, mientras que la IgG esta principalmente en el suero, pero se produce localmente en pequeñas cantidades. (Simpson 1972). Las inmunoglobulinas son absorbidas por pinocitosis en el intestino delgado y aparecen en la sangre a pocos días después de nacer. (Banks 1989). Brambell ha demostrado que la transferencia máxima de inmunoglobulinas se da a las 8 horas después de nacer y se completa a las 15 horas postnacimiento.

La teoría para la absorción de las inmunoglobulinas se llama "teoría del mecanismo cerrado del intestino" y se basa en que después del nacimiento las células epiteliales del intestino empiezan dividiéndose en las criptas del intestino y migran hacia las vellosidades

reemplazando a las anteriores. Estas nuevas células son maduras y llegan a perder la habilidad de la pinocitosis (Simpson 1972)

La leche y el calostro en su componente celular incluyen linfocitos, y fagocitos, neutrófilos y macrófagos que ayudan a estabilizar la inmunidad local celular.(Stokes 1982)

Los niveles de inmunoglobulinas en la madre (mg/dl)

	IgA	IgM	IgG	
Calostro	500-2200	14-27	120-300	
Leche	110-620	10-54	1-3	(Tizard 1995)

Otro evento poco estudiado es la actividad de las células NK no ha sido determinada perfectamente en el neonato.(Betton 1980).

Y conforme va desarrollándose el cachorro su sistema inmune funciona mejor, para luego decrecer en la etapa de la vejez. (Tizard 1995).

## 2. SISTEMAS INESPECIFICOS DE DEFENSA.

El organismo presenta diversas barreras para no ser invadida por microorganismos patógenos.

La primera barrera de defensa es la piel, que posee una densa flora bacteriana, cuya composición es regulada por varios factores, entre ellos está. La descamación continúa, desecación y un Ph relativamente bajo debido en parte a los ácidos grasos del tejido graso. (Tizard 1986, Morilla1989, Ernst 1990)

reemplazando a las anteriores. Estas nuevas células son maduras y llegan a perder la habilidad de la pinocitosis.(Simpson 1972)

La leche y el calostro en su componente celular incluyen linfocitos, y fagocitos, neutrófilos y macrófagos que ayudan a estabilizar la inmunidad local celular.(Stokes 1982)

Los niveles de inmunoglobulinas en la madre (mg/dl)

	IgA	IgM	IgG	
Calostro	500-2200	14-27	120-300	
Leche	110-620	10-54	1-3	(Tizard 1995)

Otro evento poco estudiado es la actividad de las células NK no ha sido determinada perfectamente en el neonato.(Betton 1980).

Y conforme va desarrollándose el cachorro su sistema inmune funciona mejor, para luego decrecer en la etapa de la vejez. (Tizard 1995).

## 2. SISTEMAS INESPECIFICOS DE DEFENSA.

El organismo presenta diversas barreras para no ser invadida por microorganismos patógenos.

La primera barrera de defensa es la piel, que posee una densa flora bacteriana, cuya composición es regulada por varios factores, entre ellos está. La descamación continúa, desecación y un Ph relativamente bajo debido en parte a los ácidos grasos del tejido graso. (Tizard 1986, Morilla1989, Ernst 1990)

El sistema inmunitario en el tubo digestivo, depende de cierta forma de una estimulación antigénica continua que suministra la flora intestinal. (Tizard 1986).

La boca es lavada constantemente con la saliva que se acompaña de la producción de peroxidasa generadas por la flora bacteriana y sustancias bactericidas como la lisozima. (Tizard 1986, Morilla 1989).

En el estómago el pH (3-4) puede ser tan bajo que tiene efectos viricidas y bactericidas. (Morilla 1989, Tizard 1986). Más la lisozima que es secretada en la mucosa gástrica. Y en los lugares más distales del intestino, la flora permanente tiende a mantener un Ph relativamente bajo (5-6) , y un contenido pobre en oxígeno, encontrándose en el intestino grueso flora bacteriana estrictamente anaerobia (Tizard 1986), y junto con la descamación de células, presencia de moco, los movimientos peristálticos, la flora microbiana produce antibióticos y otras sustancias como ácidos orgánicos ( Láctico, butírico y acético). Y también jugando un papel importante los macrófagos localizados a este nivel. (Morilla 1989, Erns 1990).

En el aparato genitourinario, el lavado mecánico y el bajo pH (6-7) de la orina. (Tizard 1986, Morilla 1989, Ernst 1990). En las hembras adultas, la vagina está recubierta de un epitelio escamoso cuyas células contienen glucógeno. Cuando se descaman estas células forman un sustrato que permite el desarrollo de lactobacilos que producen ácido láctico. (Tizard 1986, Morilla 1989). Además, la uretra distal, los genitales externos y el perineo tienen una flora residente como bacterias gram (-), Mycoplasma spp., estreptococo  $\alpha$  y  $\beta$  hemolíticos , lactobacilos, haemophilus spp., (particular H. Haemophilus, corynebacterias, propionibacterias y estafilococos coagulasa negativa, Enterobacter spp., Providencia spp., P. Vulgaris, Citobacter spp. y Candida albicans). (Ernst 1994).

En las vías respiratorias, el aire es filtrado por los cornetes y el moco de la pared es donde se adhieren las partículas, influyendo también la dimensión de la tráquea y de los alvéolos. Y también el tamaño de la partícula (Tizard 1986, Morilla 1989, Ernst 1990).

Las paredes de las vías respiratorias superficiales (cavidad nasal, laringe y faringe) están cubiertas por una capa de moco producida por los exocriocitos caliciformes (Tizard 1986, Morilla 1989), y provista de propiedades antisépticas por su contenido de lisozima e IgA. La capa de moco se encuentra fluyendo constantemente, y es llevada de los bronquiolos a los bronquios y a la tráquea por el movimiento de los cilios del epitelio. o hacia atrás de la cavidad nasal hasta la faringe donde son deglutidas y eliminada.

Las partículas de menos de 5  $\mu\text{m}$  que pasan este mecanismo y llegan a los alvéolos son fagocitados por los macrófagos alveolares que emigran a la faringe, deglutidas e eliminadas.(Tizard 1986).

También la expulsión de sustancias extrañas esta dada por tos y estornudos (Morilla 1989, Ernst 1990).

En el ojo, las lágrimas que lo bañan y arrastran las partículas extrañas, contienen lisozima. La e inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM. La protección es ayudada por los párpados que efectúan arrastre mecánico.(Morilla 1989).

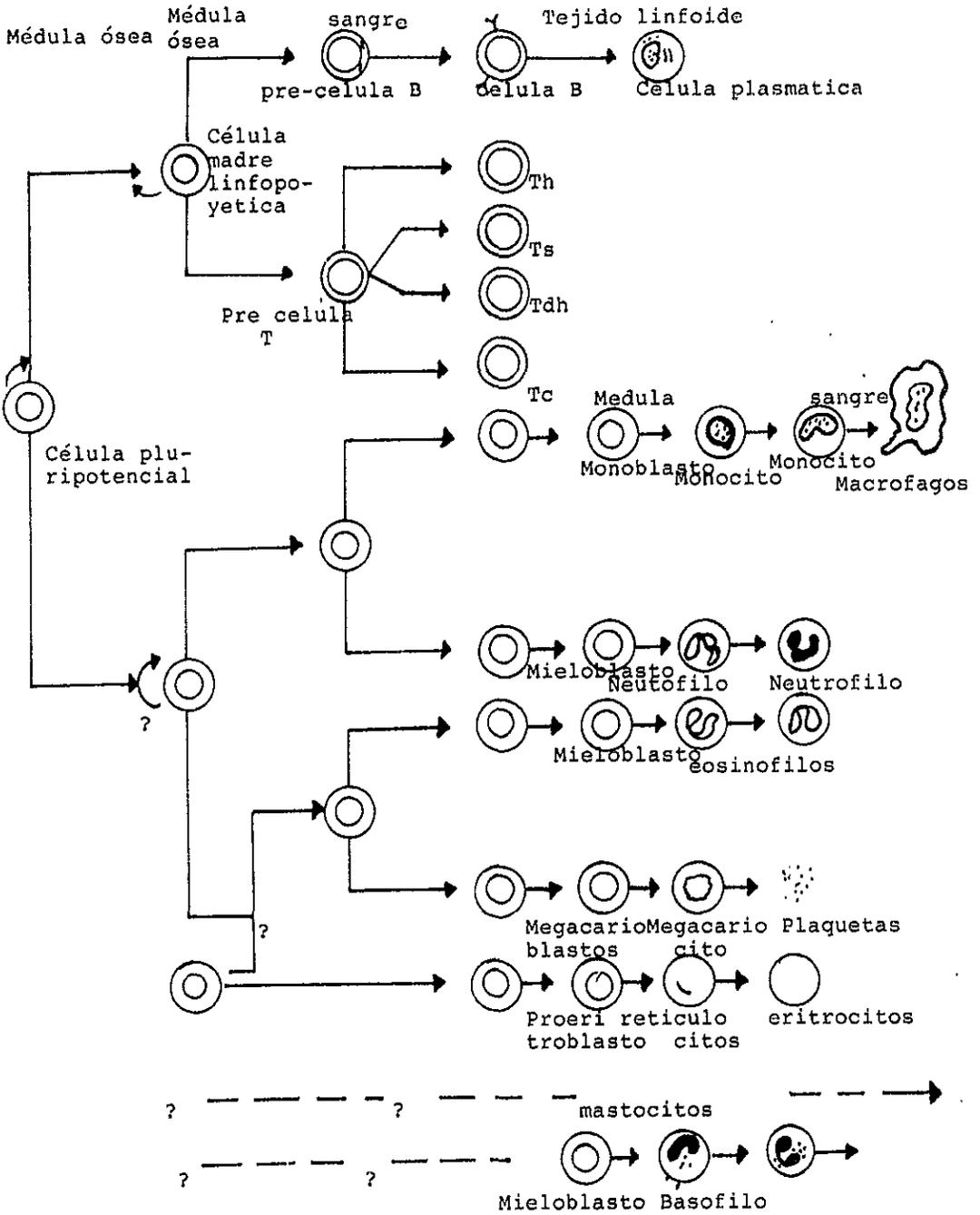
En la glándula mamaria el esfinter de la teta y sustancias bactericidas como el complemento y lisozima y peroxidasa son la primera barrera de defensa.(Tizard 1986, Ernst 1990).

Las células fagocitarias neutrofilos y macrofagos son parte integral del sistema inmune, siendo la segunda línea de defensa. (Hebert 1974, Ernst 1990).

Los mecanismos de defensa inmunologicos no especificos pueden decrecer en el perro recién nacido. En algunas especies se ha mostrado que la actividad del complemento se

encuentra deprimida en el neonato, las células natural killer están disminuidas en la mayoría ya que estas se desarrollan en las primeras semanas de vida y por otra parte, los macrófagos y neutrófilos en su actividad se encuentra disminuida en el humano recién nacido; por lo que se cree que en el perro pasa lo mismo. (Banks 1989)

DIFERENCIACION CELULAR DE UNA CELULA MADRE HEMATOPOYETICA PLURIPOTENCIAL



### 3. CARACTERISTICAS DE LAS CELULAS SANGUINEAS DEL PERRO.

Eritrocitos: Los Eritrocitos son típicamente anucleados, forma disco bicóncavo, el tamaño es de 4 a 9 Mm de diámetro, presentan una palidez central (Coles 1986, Nemi 1993) y una pequeña anisocitosis. (Nemi 1993).

Reticulocitos: Es la última fase celular para la transformación a eritrocito. En el perro adulto el conteo de reticulocitos circulantes en la sangre es comúnmente más bajo del 1 %, (Nemi 1993, Coles 1986) mientras que en los cachorros el conteo de estos puede ser tan alto al 7 %.

El conteo es más bajo en hembras que en machos. En el perro adulto, los reticulocitos son liberados dentro de la sangre con un período de 14 días y su tiempo promedio de maduración en la circulación es de 31 horas (rango 19 a 43 horas). (Nemi 1993).

Leucocitos: Los neutrófilos son producidos en la médula ósea en un periodo de 3 a 7 días. Su liberación en la circulación general es regulada por los factores humorales según necesiten los tejidos del cuerpo, desaparecen de la circulación cerca del día 6 al 14. (Nemi 1993). Constituyen entre el 60 y el 75 % de los leucocitos sanguíneos en el hombre y en los carnívoros. Su principal función es la captura y la destrucción de material extraño a través de la fagocitosis. (Tizard 1995). Los neutrófilos de las hembras tienen un 19 % más en el nivel de migración comparado con un 10 % en las respuestas quimiotácticas de los neutrófilos que los machos. Y además en las hembras la supresión de la quimotaxis es mediada por la progesterona en el metaestro donde es hiposensibilizada. (Strom 1989).

Macrófagos: Son las células fagocíticas más activas del cuerpo y son más importantes en el procesamiento del antígeno y provienen de la médula ósea. Cooperan con las células B y T en la respuesta a antígenos dependientes de células T. Los macrófagos producen y secretan componentes del sistema del complemento, enzimas hidrolíticas como la lisosima, proteasas,

colagenasas, elasteasas, activador del plasminogeno; y las monocinas como la interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 12, factores de coagulación y prostanoides. (Barret 1988, Cuadriservicio vepe 1991), Constituyen cerca del 5% de los leucocitos sanguíneos. (Tizard 1995).

Los macrófagos juegan un papel importante en la regulación del hierro.

Mieloblasto: Esta célula es redonda, mide de 15 a 20 micras de diámetro, y contiene un núcleo redondo a oval y revela uno a dos nucleolos. (Ettinger 1983).

Promielocito: Esta célula es casi del mismo tamaño o ligeramente más grande que el Mieloblasto y su núcleo. El citoplasma es abundante. (Ettinger 1983).

Mielocito neutrofilico: Esta célula su núcleo es usualmente oval y está posicionado eccentricamente. La cromatina nuclear es más condensada que la del Promielocito, y el nucleolo esta ausente. (Ettinger 1983).

Metamielocito neutrofilico: Esta célula es variable en tamaño pero tiende a ser más pequeña que el Mielocito. (Ettinger 1983).

Neutrofilo en banda. Esta célula es más pequeña que el metamielocito. El núcleo puede tener forma de U o S. (Ettinger 1983). Su principal función es la captura y destrucción del material extraño a través de la fagocitosis. (Tizard 1995).

Monocitos: Su vida promedio es de aproximadamente 12 horas (Cuadriservicio Vepe 1991). Son las células más grandes en la sangre de perro y gatos saludables, pero son usualmente más pequeñas que los neutrófilos metamielocitos y mielocitos. La célula es frecuentemente vacuolada. El núcleo varía en forma, puede ser oval, trilobular y a veces irregular.. (Ettinger 1983).

Eosinofilos: Abandonan la médula ósea en un estado inmaduro relativamente, y se mueven de manera directa hacia el bazo, donde maduran. Su vida media en la circulación sanguínea es de 30

minutos, de aquí migran hacia los tejidos donde viven en promedio 12 días. (Tizard 1995). Son células especializadas para matar parásitos extracelulares. Dependen de que los anticuerpos IgE e IgG cubran al parásito. Matar extracelularmente no está restringido a los eosinófilos. (Staines 1993)

**Linfocitos:** Los perros tienen generalmente linfocitos pequeños. El núcleo es generalmente redondo y casi llena la célula, dejando sólo un borde estrecho o una creyente de citoplasma. La cromatina nuclear es un pedazo sin forma o profundamente teñido.

El citoplasma varía en color, pero usualmente es un azul pálido. (Nemi 1993, Ettinger 1983). Los linfocitos llegan a medir de 7 a 9 micras teniendo un rango de 4 a 12 micras de diámetro. Los linfocitos T llegan a obtener su maduración en el Timo, pero son formados junto con los otros linfocitos en la médula ósea. Y además los linfocitos siguen un patrón normal de circulación que va de la sangre a los tejidos linfoides periféricos (nódulo linfoide), a la linfa y finalmente regresan a la sangre (Cuadriservicio vepe 1991).

### 3.1 FUNCION INMUNE DE CADA CELULA.

**Basófilos y Mastocitos:** Los mastocitos contienen gránulos con sustancias farmacologicamente activas y en su superficie contiene el anticuerpo parecido a la IgE que al fijarse con un antígeno específico liberan los gránulos produciendo una reacción inflamatoria local permitiendo la acumulación de PMNS, monocitos y linfocitos para destruir al antígeno.

**Neutrófilos.** Su principal función es la captura y la destrucción de material extraño a través de la fagocitosis. (Tizard 1995).

**Macrófagos:** Son las células fagocíticas más activas del cuerpo y son más importantes en el procesamiento del antígeno y provienen de la médula ósea. Cooperan con las células B y T en la respuesta a antígenos dependientes de células T.

Eosinófilos. Son células especializadas para atacar parásitos extracelulares. Dependen de que los anticuerpos IgE e IgG cubran al parásito.

En los basófilos su función es parecida a los mastocitos (Staines 1993) Los basófilos constituyen cerca de 0.5% de los leucocitos sanguíneos, pueden infiltrarse en los tejidos bajo la influencia de los linfocitos donde provocan inflamación. (Tizard 1995)

Los linfocitos B y T: Tienen funciones diversas los linfocitos B tienen la función principal en la producción de anticuerpos y los linfocitos T funcionan como células de memoria (También las células B), células cooperadoras (CD8 y CD4) y supresoras (CD4 y CD8) en la respuesta inmune, además intervienen en el rechazo de los injertos y siendo además productores de linfocinas. (Tizard 1995).

Inmunocito y célula plásmatica. Metabólicamente los linfocitos activados son llamados inmunocitos.

Las células plásmaticas productoras de anticuerpos forman parte de los inmunocitos pueden encontrarse en linfonodos y médula ósea y raramente en sangre. (Ettinger 1983)

#### 4. ANATOMIA DEL SISTEMA INMUNE

Los tejidos del sistema linfoide pueden clasificarse basándose en la función que desempeñan en la generación de linfocitos, en la regulación de su producción y en el suministro de un ambiente adecuado para la interacción entre los antígenos procesados y las células sensibles a los antígenos. Describiéndose de la siguiente manera:

<b>Fuentes de linfocitos.</b>	<b>Sitio de desarrollo de linfocitos</b>	<b>Sitios donde responden los linfocitos responden a los antígenos.</b>
Saco Vitelino,	⇒ Timo	⇒ Amígdalas
Hígado fetal,	Placas de Peyer	Bazo
Médula ósea	Médula ósea	Linfonodos Placas de Peyer Médula ósea.

#### Cuadro 1. (Olsen-Steven 1979, Tizard 1995)

En vida fetal las células madre linfoides empiezan a producirse en el saco vitelino, después en el peritoneo primitivo y luego en el hígado fetal. Después esta función es adoptada por la médula ósea en donde se producen todas las células sanguíneas, y está formada por el compartimiento hematopoyético y uno vascular. Siendo la zona hematopoyética la que contiene todas las células sanguíneas como granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), macrófagos y linfocitos. (Tizard 1995)

Las células que dan origen al sistema inmune se cree que se originan del saco gestacional. (Roitt 1992)). Y la capacidad para rechazar aloinjertos se desarrolla

alrededor del día 45. (Tizard 1995). En las crías de los caninos su sistema inmune no esta completamente desarrollado antes del nacimiento. (Roitt 1992)

#### 4.1 ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS.

Son aquellos órganos que producen y diferencian los linfocitos

##### 1) Timo.

El timo surge de la tercera y cuarta bolsa faríngea del endodermo, por lo tanto *presentando un doble origen* (Tizard 1995).

El timo comienza a ser identificado morfológicamente en los fetos del perro los días 25-28 de gestación. (Roitt 1992, Tizard 1995) Y presenta a partir del día 40 una estructura morfológicamente idéntica al timo de un adulto. Siendo característico que los cachorros puedan responder al fagoØx 174 a los 40 días de vida intrauterina. (Tizard 1995).

Así el timo es formado en tres etapas.

- a) Empalizadas epiteliales.
- b) Comienzo de la linfopoyesis.
- c) Diferenciación de la médula y corpusculos tímicos.

(Bodey 1987)

El timo se encuentra dividido en muchos lóbulos. Cada lóbulo tiene su corteza y su médula. Las células T inmaduras se localizan en la corteza y la mayoría de las maduras en la médula (Morilla 1989).

En los recién nacidos el timo es una fuente de un gran número de linfocitos de la sangre circulante, ya que aquí se almacenan linfocitos T provenientes de la médula ósea

en donde son programados. Pero el timo también funciona como una glándula endocrina, sus células secretan hormonas. En donde una de estas la timocina actúa sobre las células precursoras de la médula ósea para que al madurar posean por lo menos algunas características de linfocitos T. También hay otras llamadas timopoyetinas que provocan la diferenciación de células precursoras de linfocitos T y facilitan la función de estos al disminuir los niveles de AMPcíclico y otras hormonas son la timulina (factor tímico serico , timoestimulina y factor humoral tímico. (Morilla 1989, Tizard 1995).

## 2) Médula ósea.

Este órgano tiene su origen del tejido mesenquimatoso de donde se desarrolla el tejido mieloide penetra en los cartílagos de los huesos. De aquí las células mesenquimáticas se diferencian en dos grandes géneros: la ostogena y la reticular. Las progenies de las células sanguíneas y linfáticas se establecen, se diferencian y se multiplican en el estroma que se forma del género reticular.

Se dice que la médula ósea es equivalente en mamíferos a la bolsa cloacal de las aves, en la función de que este órgano sirve como productor de células B. Y se sugiere que los precursores de células B se desarrollan en las orillas de la médula y migran hacia el centro conforme maduren y se multipliquen. ( Tizard 1995).

Los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) son todos producidos en la médula ósea.

Esta contiene células pluripotenciales que dan origen a todos los glóbulos rojos y blancos y a las plaquetas. (Slatter 1989). Se pueden identificar 5 distintos precursores de granulocitos: el mieloblasto, promielocito, metamielocito y célula banda. Las células granulocíticas de la médula se pueden dividir dentro de tres distintos cúmulos.

### 3) Placas de Peyer (PP) Ver en organos linfoides secundarios.

- 1.- El mitótico está comprendido de mieloblastos, promielocitos y mielocitos. Estas son las únicas células precursoras de granulocitos capaces de dividirse celularmente.
- 2.- El madurador comprendido de metamielocitos y células bandas.
- 3.- Los granulocitos maduros no son liberados inmediatamente, permanecen en la médula en un promedio de 3 a 5 días antes de ser lanzado a la sangre. En el perro una provisión de generalmente 5 días se almacena en la médula

Los granulocitos liberados de la médula hacia la sangre periférica primero entran libremente al acumulo y eventualmente se marginan. Las células marginadas salen de la sangre periférica y entran al cumulo tisular permaneciendo en conjuntos en la sangre periférica por períodos relativamente cortos de tiempo, entre 9 y 12 horas.

La maduración de los reticulocitos humanos y caninos requiere de unos días. El tiempo que tarda una célula progenitora comprometida en diferenciarse a lo largo de la línea mielóide para convertirse en un neutrófilo segmentado maduro es de aproximadamente 2 semanas. Se necesitan dos divisiones celulares para la maduración del mieloblasto a promielocito y mielocito. Existen reservas de granulocitos en la médula y en el interior de las superficies endoteliales de los vasos sanguíneos. La última reserva de células se denomina reserva marginal.

Se pueden producir monocitos maduros en un corto espacio de tiempo, entre 9 y 10 horas, y se libera en forma rápida de la médula. (Slatter 1989).

## 4.2 ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS.

Estos surgen del mesodermo en una etapa tardía de la vida fetal y persisten durante toda la vida adulta. A estos órganos migran los linfocitos T y B, distribuyéndose en zonas específicas en cada caso, definiendo compartimento T y B respectivamente.

La estructura anatómica global teniendo un diseño que facilita la capacitación de antígenos, y que proporciona las máximas oportunidades a los antígenos procesados para que sean presentados a las células sensibles a ellos. (Morilla 1989, Tizard 1995).

- 1) Linfonodos. La función principal de estos órganos es la captura y detección de bacterias y otros materiales. Y son estructuras redondas y reniformes que constituyen importantes organizaciones del tejido linfático interpuestas en el trayecto de vasos linfáticos o sanguíneos. Esta ubicación les confiere la condición de verdaderos filtros, particularmente de la circulación linfática, reteniendo partículas extrañas y facilitando su relación con las células responsables de la respuesta inmune. (Olsen-Steven 1979, Morilla 1989, Tizard 1995). Los linfonodos están divididos por trabeculas. Presentan una corteza que contiene células B que se localizan en folículos primarios y secundarios con centros germinales

Las células T predominan en número en la paracorteza del nódulo, la cual incluye un área de células B entre folículos. Y además las células B y T en sus respectivas áreas se encuentran asociadas con células interdigitales y células dendríticas foliculares.

Otra parte de los nodulos es la médula que también contiene células B y T, siendo la mayor parte células plásmáticas organizadas en cordones medulares junto con macrófagos.

Los linfonodos más importantes aparecen en el perro en el día 35-38 de gestación del feto. Además los ganglios pequeños son identificados alrededor del día 46 de gestación Y la proliferación y desarrollo de las poblaciones linfoides empiezan en el bazo y en los ganglios por los días 52 y 53 de gestación. (Pastoret 1990).

La existencia de una granulocitopoyesis, presente únicamente en la corteza y en la médula, es característica de los ganglios antes de la colonización linfoide. En los ganglios mesentericos, en reemplazo de los granulocitos por las poblaciones linfoides está íntimamente asociado con el desarrollo de las venulas postcapilares del endotelio. Estas venulas especializadas y las células linfoides se desarrollan notablemente los tres primeros días después del nacimiento. Los folículos primarios y su centro germinativos son reconocidos después del nacimiento únicamente en el bazo y los ganglios, pero, están presentes antes del nacimiento en el tejido ileocecal. (Pastoret 1990).

El número de linfonodos del estomago varía entre las diferentes regiones. Empezando con mayor número (15.6 folículos/cm<sup>2</sup>) y un tamaño uniforme (cerca de 1 mm de diámetro) en el fundus. El número y tamaño en el antro varía mucho entre perros. Los folículos en la región fundica y el cuerpo poseen similar porcentaje de linfocitos 42 %, 22 % y 3 % del área ocupada por células B, CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> respectivamente. (Kolbjornsen 1994).

#### 1) Bazo.

Proviene de un engrosamiento del tejido mesenquimático del meso del estómago. Es un órgano linfoide que tiene dos funciones, en él se lleva cabo una

filtración de la sangre en donde se eliminan las células envejecidas y las partículas antigénicas y su segunda función es almacenamiento de eritrocitos y plaquetas. Se encuentra dividido en pulpa roja y blanca. En la roja es donde se almacenan los eritrocitos y la eritropoyesis. Y en la blanca contiene muchos linfocitos, por lo tanto, es donde se produce la respuesta inmunitaria. Y entre estas dos zonas se encuentra la zona marginal donde se captura la mayor parte de partículas circulantes teniendo mezclados linfocitos T y B.

## 2) Placas de Peyer. (PP).

Estructura linfoides que se localizan en la mucosa del yeyuno y del ileón y que se encuentran alrededor de 20 en el perro, además en esta especie se encuentran en el duodeno (Tizard 1995)

Alrededor de los 60 a 63 días de gestación las PP son observadas a nivel de intestino (Pastoret 1990).

Los centros germinales de PP están ocupados por células B mayoritariamente en división activa y en transformación a plasmocitos, por lo tanto hay producción de IgA. Y en este sector se puede demostrar la presencia de pocos linfocitos T, mientras que son dominantes a las células que rodean al folículo. El resto del tejido linfoides laxo que separa los folículos de la mucosa esta constituido por una población mixta de células T y B. (Tizard 1995)

En estudios recientes en PP de perros adultos en el yeyuno y duodeno se reporta 91.4 % de linfocitos y 1.6 % de macrófagos con 55.4 % mlg+ células y 35.6 % de células Thy 1+.(HogenEsch 1992)

Además se sugiere que la PP proximales son importantes en la generación de IgA de células B, similar a los roedores. Mientras que la PP del

león tienen función en el temprano desarrollo del sistema de las células B en el perro. (HogenEsch 1992).

En otro estudio inmunohistológico, las PP duodenales y yeyunales se caracterizaron por tener grandes domos y áreas interfoliculares. Mientras que las PP ileales tiene pequeños domos y pobremente desarrolladas áreas interfoliculares y grandes folículos. Encontrándose en la área interfolicular células T y en la corona, pero menos número en el domo y centro germinal. Las PP ileales contienen menos células que las PP próximas. Los domos de las PP contienen algo de células citoplásmicas IgA+. (cIgA+). Y muchas cIgG+. (HogenEsch 1992).

### 3) Amígdalas o tonsilas.

Por su localización anatómica , el tejido linfoide de las tonsilas parece especialmente dispuesto para la captura y reconocimiento de las partículas antigenicas, que ingresan al organismo vía respiratoria y digestiva. (Tizard 1995).

## 5. INFLAMACION

La inflamación es una respuesta ordenada del cuerpo hacia agentes extraños irritantes que provocan una lesión en la que el cuerpo intenta reparar el daño para mantener el cuerpo en homeostasis. En la inflamación ocurren los signos clásicos que son el calor, aumento de volumen, el dolor, el rubor y la función alterada. Estos cambios permiten en forma relativamente ordenada la máxima oportunidad para reclutar células inflamatorias y traer sustancias del plasma al sitio de la lesión. Al principio ocurre la vasodilatación que es el aumento del tamaño de la luz del vaso sanguíneo retardando la circulación de la sangre. Es debido a la presencia de sustancias tales como la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo y la prostaglandina PEG E2. Estas sustancias provienen principalmente de dos fuentes; cuando ocurre la lesión, el Factor XII o de Hageman del plasma es activado por contacto con superficies cargadas negativamente, y éste a la vez activa la calicreina de los tejidos o del plasma que a su vez activa al cininógeno y lo convierte en bradicinina. En el caso del péptido intestinal vasoactivo y el PEG E2 provienen de la degranulación de las células cebadas al ser estas activadas por los factores del complemento C3a y C5a o anafilotoxinas. (Tizard 1995)

Posteriormente ocurre un aumento en la permeabilidad capilar en la que hay separación de las células endoteliales permitiendo la salida de proteínas plasmáticas que van ayudar a aglutinar, neutralizar u opsonizar los microorganismos; además salen factores de la vía alterna del complemento. Las sustancias que intervienen son la histamina, serotonina, bradicinina, leucotrieno B4 y D4, así como el factor activador de plaquetas y es potencializado por él

péptido intestinal vasoactivo y el PEG E2. La mayoría de las sustancias provienen de las células cebadas. . (Tizard 1995)

A la vez, hay quimiotaxia o atracción de los fagocitos a través de diversas moléculas: A) péptidos pequeños liberados por microorganismos que inician la síntesis de proteínas con N formil metionina, b) factor del complemento C5a; c) los linfocitos liberan factores quimiotácticos para neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos, además, d) las células cebadas liberan factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos, así como el leucotrieno B4. La mayoría de estas sustancias a la vez que son quimiotácticas también estimulan la fagocitosis. Las primeras células en llegar son los neutrófilos y posteriormente los macrófagos que se encargan de eliminar los microorganismos. (Tizard 1995)

El daño a los tejidos que en ocasiones ocurre en la inflamación es debido a que durante el proceso de la fagocitosis hay salida hacia los tejidos de radicales O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de enzimas hidrolíticas que son tóxicas para las células

Por otro lado, el proceso inflamatorio debe ser regulado. Existen varias formas de regular la inflamación como son a través de un factor inhibidor de la quimiotaxia que inhibe reversiblemente C5a los eosinófilos liberan histaminasas que destruyen la histamina, y la arilsulfatasa que inhibe a la substancia de reacción lenta de la anafilaxia o leucotrienos. También hay cinasas en el suero que bloquean la vasodilatación, existen sustancias del suero eliminan el O<sub>2</sub> así como anti proteasas que destruyen a las enzimas proteolíticas (Tizard 1995)

Los desechos como son células muertas, bacterias, neutrófilos viejos etc., son eliminados por macrófagos recién llegados. La reparación de los tejidos ocurre a través de ácido hialurónico liberado (Tizard 1995)

Algunos mecanismos de fármacos que alteran la inflamación:

- 1) Los glucocorticoides. Controla la inflamación a través de los siguientes mecanismos:
  - a) *Alteración de la función de los macrófagos (Disminuye fagocitosis y respuesta a linfocinas).*
  - b) *Alteración de la función linfocitaria (Disminuye la proliferación y procesamiento de antígenos)*
  - c) *Disminución de la permeabilidad vascular.*
  - d) *Disminución de la liberación de aminas vasoactivas*
  - e) *Inhibición de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos (Inhibiendo la acción de la fosfolipasa A2)*
  - f) *Reducción de los niveles séricos del complemento*
  - g) *Redistribución de leucocitos*
  - h) *Estabilización de las membranas celulares (disminuye liberación de proteasas)*(Aguilar 1995, Yoxal)

2) Aspirina y la fenilbutazona bloquean la conversión de ácido araquidónico a PGG<sub>2</sub> (Yoxall 1979)

3) Acido meclofenamico. Bloquea la síntesis de prostaglandinas. (Booth 1988, Fuentes 1986).

4) Flunixin de meglumine: Bloquea la actividad de la ciclooxigenasa, lo cual resulta en el bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas. (Booth 1988). También inhibe a la tromboxanosintetasa y por ello inhibe la agregación plaquetaria (Fuentes 1986)

5) Dipirona Inhibe la actividad de la ciclooxigenasa y biosíntesis de prostaglandinas. (Booth 1988)

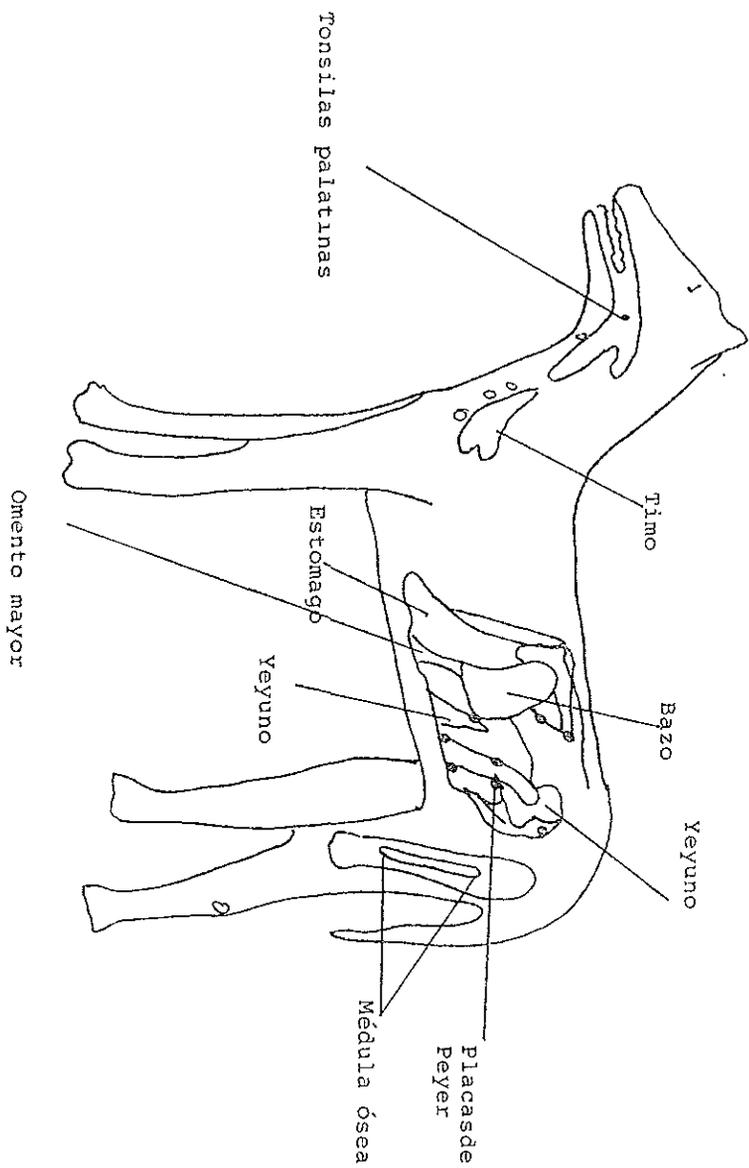
6) Zomepirac: Inhibe la síntesis prostaglandinica tanto fuera como dentro del sistema nervioso. (Giovanoni 1987).

7) Indometacina: Inhibe la producción de exudados celulares en los tejidos lesionados y reduce la permeabilidad de los vasos. Estos dos efectos propician la inhibición de la dispersión tisular de agentes irritantes endógenos, como las prostaglandinas. (Giovanoni 1987)

8) Ibuprofeno: Inhibe la síntesis y/o liberación de prostaglandinas. (Giovanoni 1987)

9) Salicilato sódico: Sus propiedades antiinflamatorias se deben a su capacidad de inhibir la formación de prostaglandinas. Ya que inhiben varias enzimas endoperoxidasa que transforman el ácido araquidónico en prostaglandina. Además se tienen informes de que inhiben la biosíntesis de las cininas y estabilizan las membranas de los lisosomas de leucocitos. (Fuentes 1986)

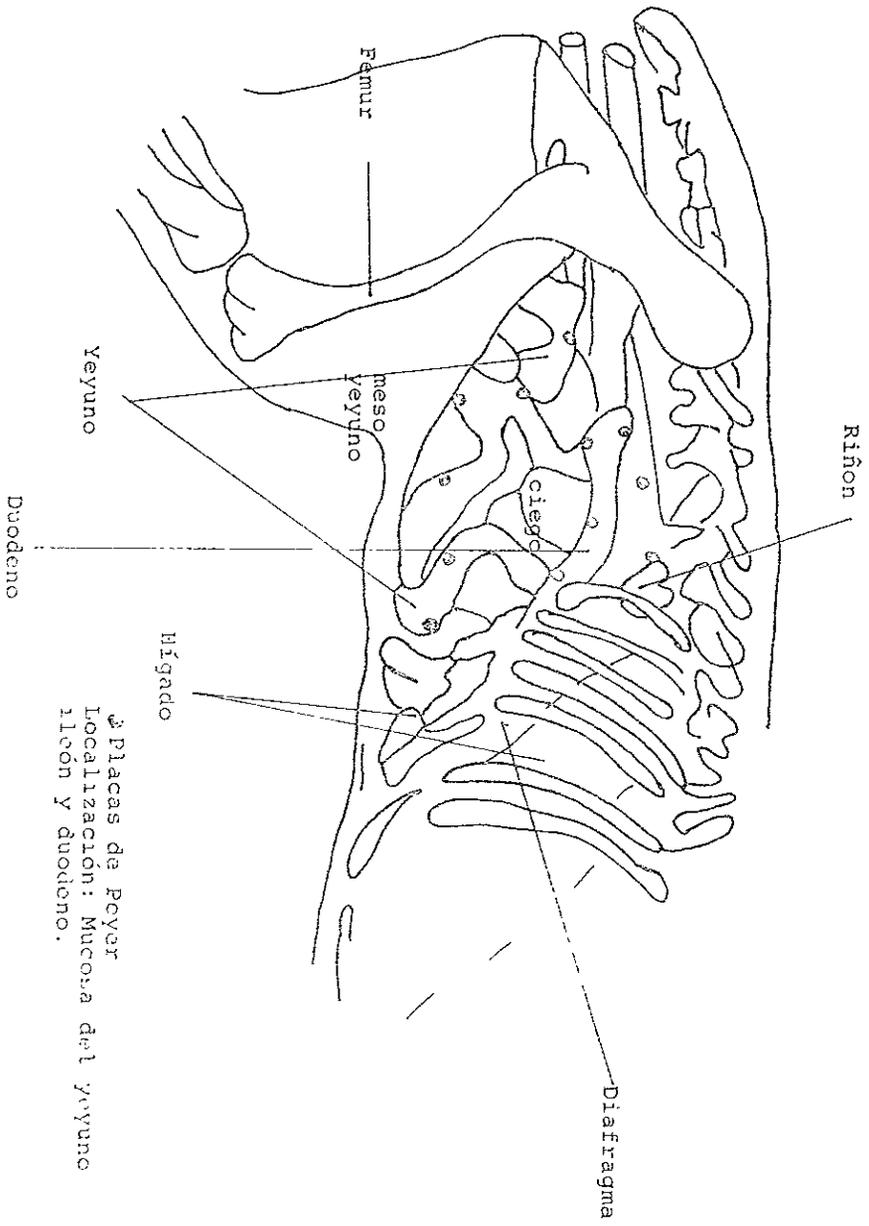
ORGANOS LINFOIDES



Vista izquierda

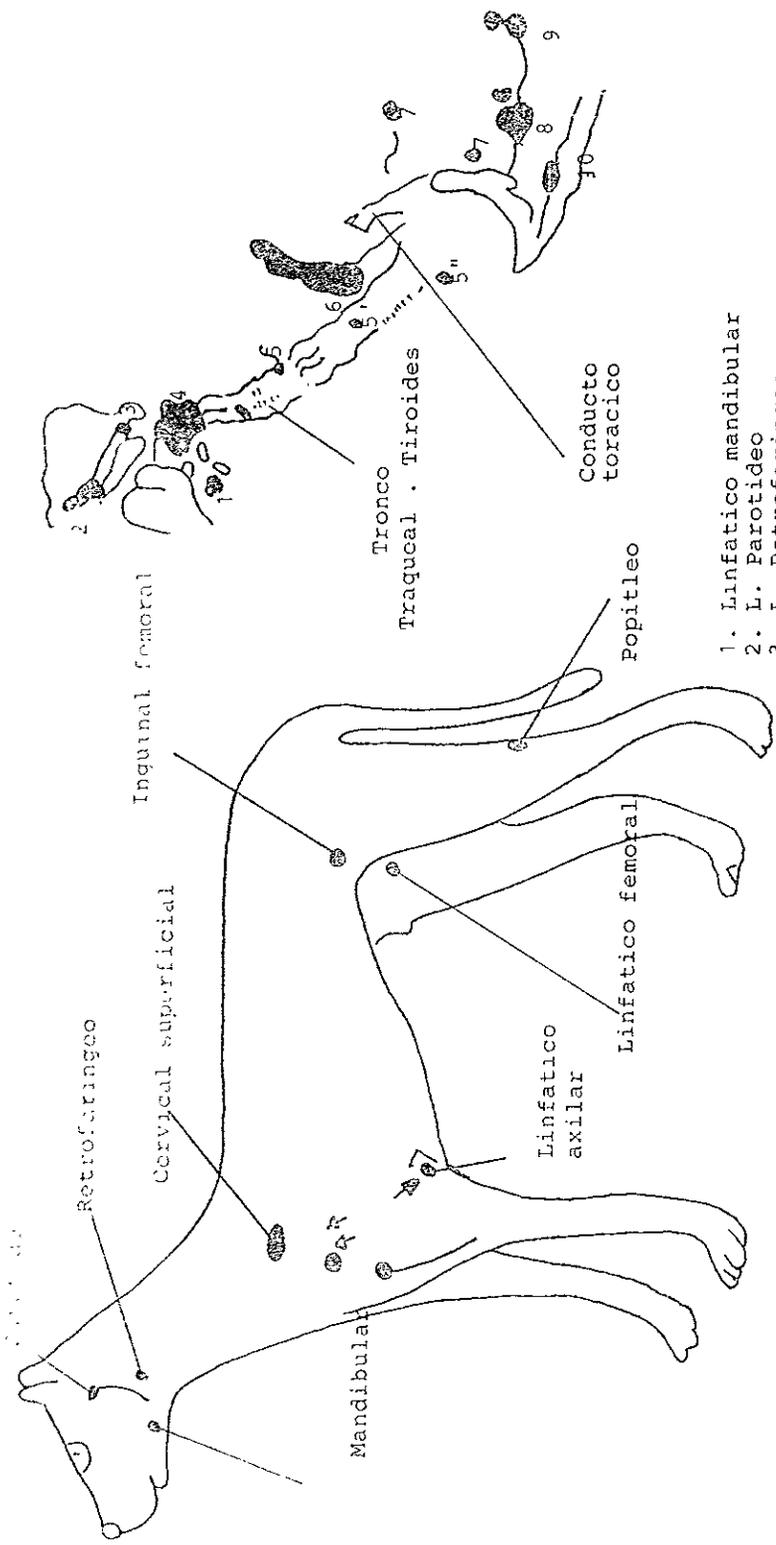
(Sisson 1982)

LOCALIZACION DE LAS PLACAS DE PEYER



Placas de Peyer  
Localización: Mucosa del yeyuno  
ileón y duodeno.

En el ileón en su porción terminal tienden otras placas a confundirse formando una placa de gran tamaño. (S. en 1921)

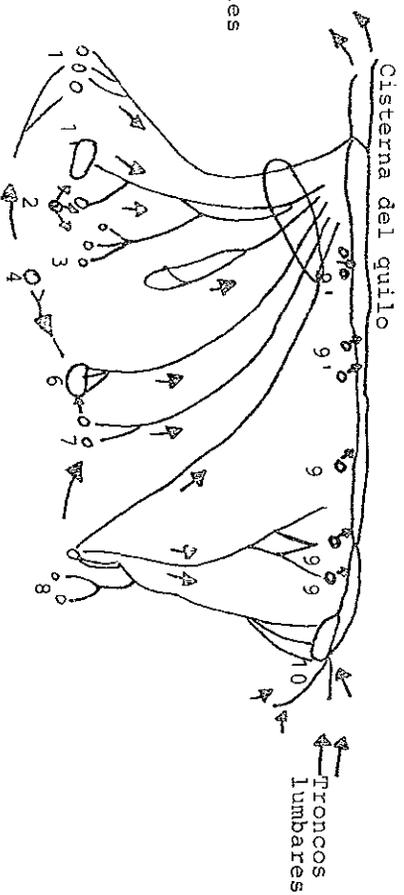


1. Linfatico mandibular
2. L. Parotideo
3. L. Retrofaringeo lateral
4. L. Retrofaringeo medio
5. L. Retrofaringeo caudal
6. L. Cervical superficial
7. L. Mediastinico craneal.
8. L. Axilar propio
9. L. Axilar accesorio
10. L. ETERNAL

GANGLIOS SUPERFICIALES DEL PERRO.

GANGLIOS LINFATICOS DE LA CABEZA, CUELLO Y REGION DE LA ESPALDA DEL PERRO.

Esquema linfático de la cavidad abdominal y pelviana del perro



1. Linfático hepático derecho
2. L. Hepático izquierdo
3. L. Esplénico
4. L. Pancreático duodenal
5. L. Yeyunal
6. L. Cólico derecho
7. L. Cólico medio
8. L. Mesentérico caudal
9. L. Aórtico lumbar.
- 9'. L. Renal.
10. L. Iliaco medio
11. L. Eferentes de la región sacra

12. Eferentes del miembro pelviano.  
(Linfocentro iliofemorales (inguinal profundo) y de los linfáticos inguinales superficiales (escrotales, mamarios).
13. Continuación de la cisterna del Quillo como conducto torácico.

(Sisson 1982)

## 6. INMUNIDAD HUMORAL.

Los anticuerpos son moléculas proteínicas producidas por las células B al ser transformadas en células plásmáticas. Dicha producción ocurre como consecuencia de la interacción entre los linfocitos B sensibles a los antígenos y los antígenos específicos. Tienen la capacidad de unirse de manera específica con el antígeno y de contribuir a su destrucción o eliminación. El receptor de antígeno de las células B está formado por anticuerpos (Tizard 1995)

El término inmunoglobulina se utiliza para designar a todas las proteínas que desempeñan una actividad de anticuerpo. (Tizard 1995).

Los linfocitos B representan del 20 al 30 % del torrente sanguíneo. (Carter et al 1992)

El perro tiene cuatro subclases de IgG, llamadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (Tizard 1995, Olsen Steven 1979, Mazza et al 1994) Se sabe que existe un alotipo IgM en el perro, además IgE e IgA. (Tizard 1986).

La IgG fija complemento y apoya en acciones citotóxicas para los antígenos de trasplantes alógenos. La IgG2a, adiferencia de las otras subclases de IgG caninas, falla en la precipitación de antígenos multideterminantes (Olsen Steven 1979).

Se ha encontrado la existencia de una nueva inmunoglobulina del perro que difiere de las propiedades físicas-inmunológicas de las otras cuatro inmunoglobulinas. Probable que la nueva inmunoglobulina sea una quinta clase de inmunoglobulinas, siendo del perro, IgD, separada y no reconocible, se sugiere que esta inmunoglobulina es previamente una

molécula parecida a la IgD en los perros .( Yang Ming 1995)

La concentración de inmunoglobulinas puede depender de la edad ya que sea observado un incremento entre el 0.8 a los 1.6 años de edad de IgA y un ligero incremento en IgG e IgM en la raza Beagle. (Scheiber et al 1992)

La concentración de anticuerpos totales en el suero de perros saludables.

INMUNOGLOBULINA	INDICE GEOMETRICO	INMUNOGLOBULINA	INDICE GEOMETRICO
IgE	7.1 (U/ml)	IgG1	8.17+/-0.95 mg/ml
IgA	103.3 (mg /dl)	IgG2	8.15+/-3.16 mg/ml
IgG	1066 (mg/dl)	IgG3	0.36+/-0.43 mg/ml
		IgG4	0.95+/-0.45 mg/ml
	(Hill P B 1994)		(Mazza1994)

La concentración de IgE es de 0.7 a 2.0 µg.(Hill, p. B et al 1994)

Además en los perros al nacimiento el contenido de proteínas plásmaticas es más bajo de 5.0g/dl, y es entre 6.0 y 7.0 g/dl en perros de 4 a 6 meses de edad. Perros de un año o más viejos tienen un nivel de 7.0 a 8.0 g/dl. (Nemi, 1993).

En los perros se reporta la aparición de inmunoglobulinas en sus lagrimas , encontrándose que la inmunoglobulina predominante es la IgA aunque también la IgG se observa un poco alta. (Givel Pedro J. 1993, Barrera 1991). Pero IgM fue detectada solo en dos perros (Barrera 1991)

## 7. SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

Consiste en una serie de proteínas que normalmente están en la sangre.

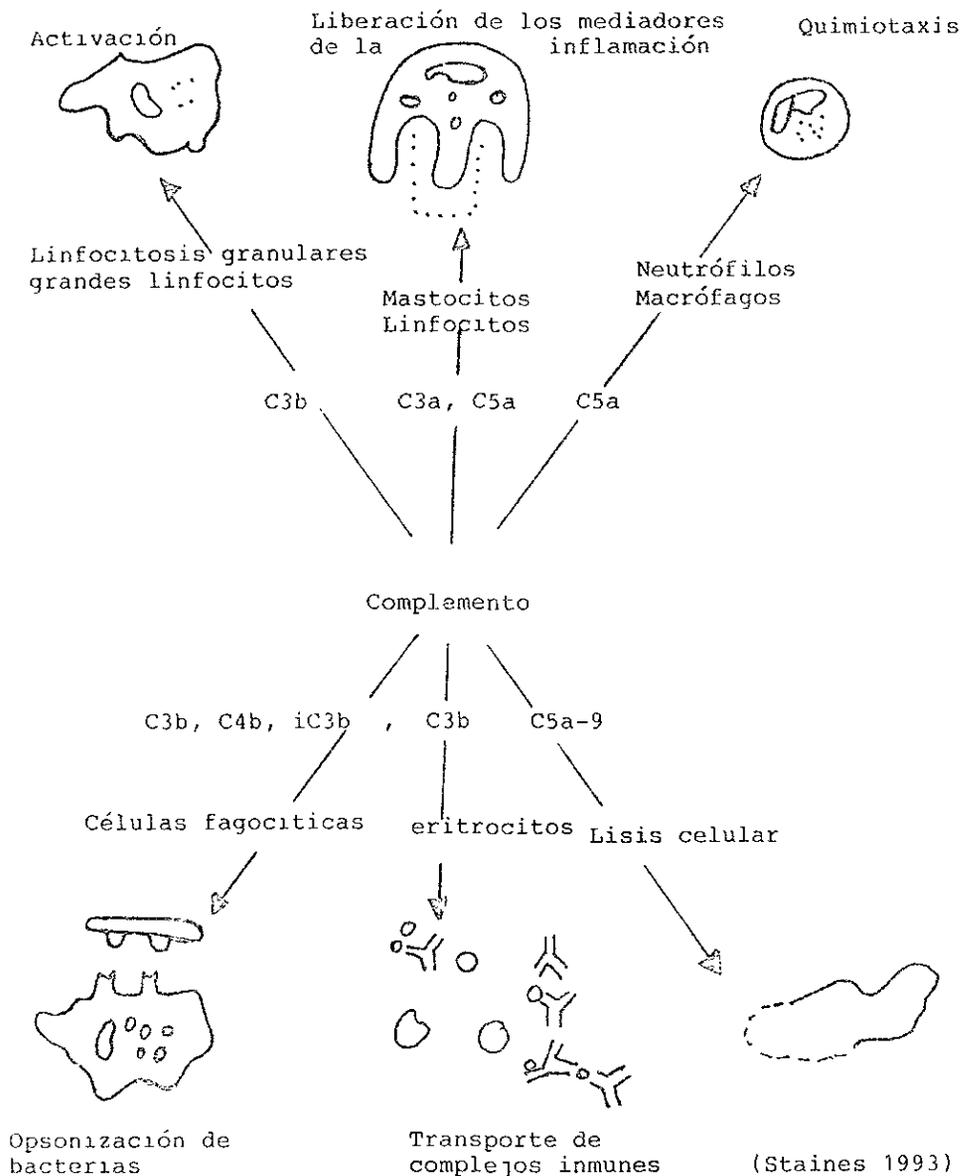
Las proteínas interactúan entre sí y con complejos antígeno-anticuerpo en una cascada enzimática. El resultado del proceso, llamado la fijación del complemento, puede ser lisis celular, degranulación de mastocitos, quimiotaxis de neutrófilos e inactivación de agentes patológicos como bacterias y virus.

Hay 11 componentes del complemento, encontrados en el plasma en forma inactiva, que participan en la vía clásica. Son numerados del C1 al C9; C1 se separa en 3 proteínas (C1q, C1r y C1s) sujetas por un puente dependiente de calcio. (Ernst 1990).

La activación del complemento puede proceder por dos rutas distintas, la clásica iniciada por la unión de un anticuerpo específico de IgG o IgM a la superficie del antígeno; y la vía alternativa que es un poco primitiva, que inicia por una variedad de polisacáridos y algunos anticuerpos. siendo algunos pasos dependientes de iones divalentes  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$ . (Playfair 1993).

Teniendo una serie de funciones biológicas. (Ver dibujo No 6)

LAS ACCIONES DEL COMPLEMENTO



## 8. INMUNIDAD CELULAR

En este tipo de respuesta están implicados un grupo de respuestas mediadas por los linfocitos T que muestran las características adaptativas de memoria y especificidad, en donde las células B no toman parte. Encontrándose por lo menos 2 tipos de respuestas diferentes. La generación de células T citotóxicas específicas contra virus intracelulares y el efecto de células T en el incremento de la actividad de células no específicas como macrófagos generalmente, esto se da más vigorosamente con bacterias intracelulares y otros parásitos. (Playfair 1993).

### 8.1 L I N F O C I T O S T

Los linfocitos que maduran en el timo se conocen como linfocitos T. (Tizard 1995) Los linfocitos T representan aproximadamente el 80 % de los linfocitos de la circulación sanguínea periférica. Funcionalmente, los linfocitos T son clasificados en 4 subpoblaciones: Ayudadoras ( $T_H$ ) y supresoras ( $T_S$ ) que son células reguladoras; y las citotóxicas ( $T_C$ ) y los retardadores de la hipersensibilidad ( $T_D$ ) son células efectoras (Tizard 1995) Logrando ser identificados por anticuerpos monoclonales. (Carter et al 1992)

Los linfocitos CD4 y CD8 (CD es un sistema de molécula antigénica que se localizan en la superficie de los linfocitos) son encontrados en los órganos linfoides, y las células B en folículos linfoides, células epiteliales y médula tímica

CD5 es expresado exclusivamente por los linfocitos T y una variedad de tejidos no linfoides. El CD4 es expresado en muchas áreas de los linfocitos T dependientes de órganos linfoides y es expresado también por ciertos antígenos presentes en las células. CD8 (Rabanal 1995, Gebhard 1992, Moore 1992) es expresado en menor proporción por las células T. Otros receptores son Thy-1, CD5, MHC-II. (Rabanal, 1995).

Y la relación de células T ayudadoras y células T supresoras (CD4 a CD8 es aproximadamente 2.4:1 a 2.8:1 en perros. (Gebhard y Carter 1992, Moore 1992).

En individuos con enfermedad autoinmune sistémica, la relación incrementa porque aumenta el número de células T ayudadoras asociadas con el proceso autoinmune, (Abbas 1991)

Las células natural Killer (NK), las células Killer (K) y las células T supresoras han sido identificadas en el perro. Las células NK son linfocitos granulares que matan las células infectadas por virus y cancerígenas de una manera no inmune sin previa exposición al antígeno. Estas no se expanden clonicamente en contacto con el antígeno. (Roitt 1992). Además, las células NK lisan una variedad de células in vitro jugando un papel especial además de la resistencia en crecimiento a tumores, en la metastasis in vivo. (Knapp et al 1993) Sin embargo, las células K matan a través de una citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo (ADCC) (J.B. Hay 1982, Roitt 1992), con anticuerpos que comunican a ambas especificidad y memoria para ADCC (Nakada 1995).

Estas células se unen al anticuerpo por el receptor Fc y mata otras células a través

de ADCC. Macrófagos, neutrófilos y algunos linfocitos nulos (no T ni B) son considerados células K

Genéticamente restringidas las células T supresoras ayudan a limitar y a controlar la respuesta inmune canina. (Roitt, 1992).

La presencia de un factor citotóxico natural Killer (NKCF) y el mecanismo de liberación de el NKFC esta dado por el reconocimiento y unión de la estructura de la membrana citoplasmática por la células NK caninas (Nakada et al 1995).

#### CITOQUINAS Y/O LINFOCINAS.

El término citoquina corresponde a una apelación general de polipeptidos que juegan un papel de mensajeros intercelulares e implican el control de la homeostasis y especialmente la intervención en una red que coordina las diversas reacciones de defensa en la inmunidad, inflamación y la hematopoyesis.

Según su origen celular se dividen en .

- Monocinas. Producidas por los monocitos y macrófagos.
- Linfocinas Secretadas por los linfocitos activos. (Pastoret 1990)

CITOCINA	FUENTE CELULAR	Mr (kDa)®	RECEPTOR (ES)	FUNCION(ES)
IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$	Macrófagos, queratinocitos etc.	17.5	Tipo I 80 kDa Tipo II 68 kDa	Múltiples efectos proinflamatorios, pirogeno endógeno.
IL-6 $\alpha$ IL-6 $\beta$	Macrófagos, fibroblastos, linfocitos T, células endoteliales, células tumorales, etc.	21	$\alpha$ 80 kDa $\beta$ 130 kDa	Efectos proinflamatorios, inducción de secreción de reactantes de fase aguda por el hígado, pirogeno endógeno, proliferación de linfocitos B
IL-8 $\alpha$ IL-8 $\beta$	Macrófagos, (Muchas otras)	8 kDa	$\alpha$ $\beta$	Quimiotaxis de neutrófilos, linfocitos y basófilos, activación de neutrófilos. (Rodríguez M 1994, Genzyme p.1995, Mohamed 1995)

IL-2 $\alpha$	Linfocitos T	15-18	$\alpha$ 55 kDa	Factor de crecimiento de linfocitos T y B, activación de macrófagos, activación de células NK (LAK) (Helfand 1992, Sonberg 1992, Rodríguez M 1994)
IL-2 $\beta$			$\beta$ 75 kDa	
IL-2 $\gamma$			$\gamma$ 64 Kda	

(Helfand 1992, Sonberg 1992, Rodríguez M 1994, Genzyme 1995)

® KiloDaltones

Mr (Random molecular)

### 8.3 MITOGENOS

Las lectinas son proteínas que sirven para diferenciar linfocitos B y T y proceden de diferentes fuentes principalmente vegetales, tienen afinidad por los azúcares de la superficie celular. (Tizard 1995)

-Fitohepatoglutinina (PHA) reconoce específicamente a la N-acetilgalactosamina y sus derivados. La PHA tiene un efecto mitogénico en los linfocitos T. Su efecto está ligado a la fijación del complejo CD3 (T3) de los linfocitos T, la molécula se asocia a un receptor del

antígeno y es el responsable del desencadenamiento de la transformación linfoblástica con la división celular.

Las concentraciones óptimas es de  $5 \mu\text{g/ml}/10^6$  linfocitos T. (Pastoret 1990).

Concavalina A es un mitógeno que se usan en el perro. (Krakowa y Ringler 1986)  
El efecto mitógeno predomina en los linfocitos T tanto en el perro como en el gato, especies en las que presenta un gran poder. Las concentraciones óptimas son de  $15 \mu\text{g/ml}/10^6$  linfocitos T en el perro. (Pastoret 1990).

Fitolaca. Es un poderoso mitógeno básicamente para los linfocitos T. (Pastoret 1990).

Lipopolisacáridos bacterianos. Su poder mitógeno es moderado en los carnívoros ya que su efecto es débil para los linfocitos en sangre periférica

En los perros, la estimulación es más intensamente en los linfocitos que provienen de los órganos secundarios. (Pastoret 1990).

## 9. COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD DEL PERRO.

(CMH)

Los antígenos en el injerto que son reconocidos por el receptor como extraños y que provocan el proceso de rechazo del injerto son proteínas de superficie celular denominadas antígenos de histocompatibilidad y cada animal tiene los suyos y algunos son más potentes que otros para provocar el rechazo de injertos denominándose antígenos mayores de histocompatibilidad y se heredan a través de la actividad de un conjunto ligado de genes conocido como complejo de mayor histocompatibilidad. (Tizard 1995).

El CMH del perro se denomina con las siglas DLA o Sistema DLA.

Así mismo se sabe que los perros poseen tres loci clase I del DLA denominados A, B y C. Se reconocen ocho alelos en el primer locus DLA-A y cinco en el segundo locus DLA-B. El locus DLA-C tiene cuatro distintos alelos. Los perros tienen de 3 a 10 genes DRB, de seis a nueve genes DQB y de cinco a siete genes DPB. Los anticuerpos monoclonales contra antígenos de tejidos caninos y proteínas reconocidas de este modo contienen 2 cadenas peptídicas. Se ha identificado un locus clase III que codifica para la proteína C4 en perros (Tizard 1995).

## 10 GRUPOS SANGUINEOS.

Los grupos sanguíneos en los perros son nombrados antígenos de eritrocitos del perro (DEA) 60 % de la población canino tiene grupo A-positivo Estos perros poseen el DEA 1.1 o DEA 1.2 antígenos de células rojas Los demás perros que no tienen estos antígenos de eritrocitos, tienen un grupo sanguíneo negativo (Slatter 1985, Bojrab 1992, Gourley 1985, Thompson 1991, Olsen-Steven 1979, Ettinger 1983).

En esta especie existen por lo menos 11 sistemas de grupos sanguíneos: A, Tr, B, C, D, F, J, K, L, M y N (Gorman 1989, Tizard 1995).

Ver tabla 1.

### 10.1 IMPORTANCIA DE LA TRANSFUSION SANGUINEA

La administración de sangre o de complementos sanguíneos se realiza para suplir una deficiencia crítica de células sanguíneas, de proteínas o de volumen en el receptor (Slatter 1985)

Hay tres tipos de transfusión sanguínea Transfusión indirecta, transfusión de componentes y transfusión directa de sangre (Moraiillon 1980, Payro 1985, Pollock 1980)

1) Transfusión indirecta Es la más utilizada en la terapéutica humana, dada la demanda y la disponibilidad de la sangre en situaciones y lugares, donde es más práctico contar con sangre lista para usarse. La sangre que se va a utilizar de ésta forma en los perros es obtenida de la vena yugular o directamente del corazón del donante, cuando se obtiene

de la yugular se puede realizar con o sin tranquilizante o anestésicos, en tanto, que del corazón se requiere anestesiarse totalmente al perro. Si los animales van a ser sacrificados después de la extracción, es generalmente más cómodo extraer la sangre del corazón, ya sea del ventrículo derecho o del izquierdo. Deben usarse agujas de punción cardíaca y pueden moverse ligeramente durante la recogida pero no retirarse. (Moraillon 1980, Payro 1985, Pollock 1980).

2) Transfusión de componentes sanguíneos. También es muy usada en medicina humana, siendo los más utilizados, el paquete de eritrocitos, plasma y plaquetas, la ventaja de las dos últimas se pueden aplicar sin importar el tipo sanguíneo del paciente. El plasma es un componente bastante útil para la práctica veterinaria, como reemplazante de electrolitos, por sus anticuerpos, valor nutritivo (proteínas plásmaticas). El plasma ofrece la ventaja de tener un período de conservación y de ser compatible en los animales A-positivo y A-negativo; no debe utilizarse como sustituto de la sangre cuando esta sea necesaria (Chapok 1981, Gillespie 1981, Moraillon 1980, Payro 1985, Pollock 1980, Subsecretaría 1980).

2) Transfusión directa. Es la utilizada desde 1901 con la creación del aparato de Braun Melsungen, que es una llave de cuatro vías, y en donde se requieren la presencia del donador y del receptor. (Payro 1985, Moraillon 1985) Durante la transfusión no está indicada la utilización de soluciones Hartman, Ringer de lactato ya que contiene calcio

ionizado y puede ocurrir la cascada de coagulación, solución de Dextrosa al 5-10% causa aglutinación de glóbulos rojos y hemolisis subsecuente, lo recomendable es la solución isotónica. (Morailon 1980)

#### Obtención de la sangre

*La sangre para transfusiones debe recogerse en recipientes de cristal, tales como frascos de vacío, bolsas de plástico o jeringas.*

Se recomienda más la utilización de bolsas de plástico sobre los frascos ya que activan menos los factores de coagulación y las plaquetas

Las utilización de jeringas es más adecuada cuando la sangre se administra a un gato, cachorro u otro perro pequeño. (Slatter 1985).

#### Anticoagulantes

*La heparina 15 a 30 mg/500 ml de sangre puede ser usada como anticoagulante si la sangre va a ser usada inmediatamente.* (Archibald).

El ácido citrato dextrosa (ACD) es preferido a la heparina como anticoagulante si la sangre se va almacenar (Slatter 1985, Archibald) Pero si se requiere una mejor conservación de los eritrocitos es mejor el CDP (citrato fosfato dextrosa) que el ACD, pero se sugiere que la formación de microagregado es mayor en CDP. (Slatter 1985, Ettinger 1983)

Se usan alrededor de 14 ml de ACD o CDP solución por 100 ml de sangre (Slatter 1985).

## Administración

La sangre puede administrarse mejor por vía intravenosa, cuando esta es imposible puede introducirse por inyección intramedular o intraperitoneal (Archibald, Slatter 1985).

La dosificación apropiada y el ritmo de administración para la sangre o sus productos son altamente variables, dependiendo de la circunstancia clínica, la enfermedad o la conducción de está y el estado fisiológico del animal. (Slatter 1985, Bojrab 1992).

La proporción de administración intravenosa de sangre a un paciente anémico es usualmente menos de 10 ml por kg por hora La primera porción de la sangre es administrada lentamente y se detiene si desarrolla urticaria (Ettinger 1983).

## 10.2 EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSION

Cerca del 60 % de los perros son A positivos, los restantes son A negativos. Una primera transfusión puede ser segura, aunque no sea entre animales del mismo grupo Sin embargo, si un perro A negativo se sensibiliza con un perro A positivo, puede producir altos títulos de anticuerpos anti A Una transfusión subsiguiente de sangre A positiva a un animal así puede llevar a una reacción grave. (Tizard 1994) Los esfuerzos para evitar el antígeno Tr se debe a la presencia de anti -Tr de forma natural en aproximadamente el 50 % de los animales. (Gorman 1989).

La hemolisis intravascular resulta de una transfusión de células rojas incompatibles, no es muy común en medicina veterinaria porque es baja la prevalencia que ocurren

isoanticuerpos en el perro El potencial para este problema es más grande cuando el perro recibe una segunda transfusión . (Bojrab 1992)

Otras complicaciones potenciales de las transfusiones son las reacciones no hemolíticas, bloque microcirculatorio, sobrecarga cardiovascular y transmisión de enfermedades. (Slatter 1985) La sobrecarga cardiovascular puede ocurrir en gatos y perros pequeños, secundario a la transfusión de un gran volumen de sangre o un volumen estándar de sangre en un animal con insuficiencia cardiaca

Pacientes con anemia crónica tiene riesgo de edema pulmonar por la sobre carga de volumen ya que incrementa la capacidad cardiaca (Slatter 1985, Bojrab 1992).

Para seleccionar donantes se recomienda el uso de tipo de sangre negativa DEA 1.1, 1 2 y 7 especialmente cuando los receptores recibirán más de dos transfusiones ya que se incrementara una reacción antigénica contra la transfusión. Además los siguientes puntos serán necesarios para seleccionar a los perros donantes. (Bojrab 1992, Slatter 1985, Gourley 1985)

-Los animales adultos jóvenes y sanos son los mejores donantes y que no hayan sufrido una transfusión

-Los perros deben pesar al menos 20 kg

-Los perros deben estar libres de infecciones e infestaciones que puedan ser transferidas al receptor.

-Los intervalos entre extracciones deben ser al menos de siete días.

- Aconsejable el suplemento de la dieta de los perros con vitamina B12, ácido fólico, piridoxina y hierro. Se necesitan más proteínas de origen carnico que vegetal.
- Con un buen manejo y buena nutrición, se puede extraer de los donantes de 20 a 25 ml por kg de peso corporal cada 14 a 21 días. (Slatter 1985).

## II INMUNIDAD A BACTERIAS.

La defensa del organismo contra las bacterias primeramente esta dado por la primera línea de defensa que es la inmunidad inespecífica , una vez atravezada está los meccanismos antígeno específicos juegan un papel importante. Aquí la fagocitosis es un mecanismo escencial en la resistencia a las bacterias y puede mejorarse por la activación del complemento y anticuerpos específicos obteniendo la opsonización siendo la IgG mejor para esta función que la IgM Además la producción de *interferón* al ser inducido por compenentes de algunas bacterias, teniendo efecto en algunas células fagocíticas y promoviendo la actividad de las células NK. que son buenas para el control de las bacterias intracelulares También el anticuerpo IgA es muy importante enla protección de las mucosas.

La neutralización de las toxinas esta dado por algún isotipo de inmunoglobulina que se une a las células blanco para inhibir por medio de un bloqueo el sitio activo de la molécula de la toxina Y las bacterias que sobreviven y se multiplican en las células fagocíticas llamados organismos intracelulares siendo aquí el mecanismo de citotoxicidad mediado por células importante para detener la infección. (Shewen 1992)

Algunas partes de las bacterias que son usadas para evitar su destrucción por los mecanismos de defensa del organismo.

-Pared celular: Fuera de la membrana plasmatica la bacteria tiene una pared celular compuesta de un mucopeptido llamado peptodoglican (PG); Aquí la lisozima actúa para atacar el ácido N-acetil muramico - N acetil glucosamina. La bacteria gram (-) tiene una

segunda membrana con lipopolisacáridos (LPS), también llamado endotoxina (Playfair 1993)

-Flagelo: Da motilidad a la bacteria contiene proteínas altamente antigénicas (el antígeno H) y esta compuesta de flagelina. (Playfair 1993)

-Pili tipo I: Es usado por las bacterias para adherirse a las células. Y están clasificados como antígeno K o F y están compuestos por moléculas de pilina. (Playfair 1993)

-Cápsula: Muchas bacterias se protegen del contacto con la fagocitosis. La gran mayoría son cadenas de polisacáridos, pero algunas son proteínas. Muchas de las cápsulas de polisacáridos y algunas proteínas como el flagelo, son antígenos T-independientes. (Playfair 1993)

-Exotoxinas: Las bacterias gram (+) secretan proteínas con efectos destructivos en fagocitos, tejidos locales, el CNS, etc. En adición a estas proteínas son conocidas como agresinas que ayudan a la bacteria a disolver el tejido del huésped (Playfair 1993)

Las bacterias y sus mecanismos de patogenicidad y reacción inmune

Streptococcus: Poseen endotoxinas hemolíticas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) siendo la más patógena la  $\beta$  hemolítica. Poseen una cápsula con que evaden la fagocitosis y son clasificados de acuerdo a los polisacáridos de su pared celular (grupos A-Q). Las defensas del cuerpo contra los estreptococos son la fagocitosis y los anticuerpos contra la proteína M antifagocítica. (Playfair 1993)

Staphylococcus: Tiene factores antifagocíticos incluye la enzima coagulasa formadora de fibrina y la proteína A, la cual se une a la porción Fc de IgG, bloqueando la opsonización y

otras numerosas toxinas que son altamente destructivas, son organismos formadores de abscesos. (Playfair 1993).

Mycobacterium tuberculosis: Posee una pared celular lipídica, la cual es resistente a la muerte intracelular, bloquea la fusión fagosoma lisosoma (Playfair 1993, Tizard 1995). La resistencia a la fagocitosis trae como consecuencia su multiplicación intra y extracelularmente. Después de la primera semana de infección los macrófagos adquieren la capacidad de matar a la bacteria. Aparecen células epitelioides y células de Langhans. Las respuestas mediadas por células influyen en el curso de la infección. (Ernst 1990)

Clostridium tetani. En el tetánus clínico no se desarrolla inmunidad específica en pacientes que sobreviven porque la cantidad de toxina que se crea es muy poca para ser inmunogénica y esta rápidamente encuentra sus receptores en las terminales de los nervios que inervan al área afectada. (Carlton L. Gyles 1993). Por lo tanto el huésped falla para responder inmunológicamente en las enfermedades naturales. (Riott 1992).

Brucella. Es comúnmente que la eliminación de infección depende de la activación del sistema de macrófagos bactericida por las células T específicas para proteínas de Brucella, y también en Células T citotóxicas para células infectadas por Brucella. Altos niveles de anticuerpos específicos para LPS y bajos niveles de anticuerpos para Brucella son comúnmente encontrados en los animales infectados y en los humanos. (Riott 1992).

Leptospira Los serotipos en el perro principalmente son L. Icterohemorrhagiae y L. Canicola. En la enfermedad temprana la IgM es la inmunoglobulina predominante. Los anticuerpos de IgG que neutralizan y opsonizan aparecen más tarde en el curso de la enfermedad y persisten por periodos variables de tiempo. (Riott 1992)

Pioderma staphylococcal. Se presenta como mecanismo de protección de inflamación. Lo cual es provocada por varios mecanismos incluyendo formación de complejos inmunes y activación de células polimorfonucleares. Aunque se ha reportado una baja de la mitogénesis linfocítica (mononucleares) posiblemente medida por los complejos antígeno-anticuerpo o el solo antígeno (Wissenlink 1992)

## 12. INMUNIDAD CONTRA VIRUS

Los virus tienen una replicación intracelular la cual puede lisar o no a la célula, son mucho más pequeños que las bacterias; carecen de pared celular y con actividad metabólica dependiente. (Playfair 1992)

Para la protección contra virus es secretado el interferón que juega un papel importante para la infección de estos agentes.

Los anticuerpos previenen la entrada y la difusión sanguínea de algunos virus. Pero para impedir la difusión de la célula a célula la inmunidad está adaptada por el sistema de las células T citotóxicas, las cuales están especializadas en reconocer las células propias alteradas con antígenos clase I junto con las células NK las cuales son mejores cuando hay poco o no MHC en la célula infectada, y entran en acción más rápido que las Tc. Los macrófagos secretan interferón o fagocitan (Playfair 1993)

Los mecanismos que operan contra los virus son:  
En los virus extracelulares son los anticuerpos, el complemento, las enzimas líticas que son

Pioderma staphylococcal. Se presenta como mecanismo de protección de inflamación. Lo cual es provocada por varios mecanismos incluyendo formación de complejos inmunes y activación de células polimorfonucleares. Aunque se ha reportado una baja de la mitogénesis linfocítica (mononucleares) posiblemente medida por los complejos antígeno-anticuerpo o el solo antígeno. (Wissenlink 1992)

## 12. INMUNIDAD CONTRA VIRUS

Los virus tienen una replicación intracelular la cual puede lisar o no a la célula, son mucho más pequeños que las bacterias; carecen de pared celular y con actividad metabólica dependiente. (Playfair 1992)

Para la protección contra virus es secretado el interferón que juega un papel importante para la infección de estos agentes.

Los anticuerpos previenen la entrada y la difusión sanguínea de algunos virus. Pero para impedir la difusión de la célula a célula la inmunidad está adaptada por el sistema de las células T citotóxicas, las cuales están especializadas en reconocer las células propias alteradas con antígenos clase I junto con las células NK las cuales son mejores cuando hay poco o no MHC en la célula infectada, y entran en acción más rápido que las Tc. Los macrófagos secretan interferón o fagocitan. (Playfair 1993)

Los mecanismos que operan contra los virus son .  
En los virus extracelulares son los anticuerpos, el complemento, las enzimas líticas que son

muy importantes para prevenir la infección (Shewen 1992)

En las células ya infectadas por los virus son atacadas por CD8 + células T citotóxicas, células NK y ADCC (Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos) Reconociéndose los virus o los antígenos inducidos por los virus en las células infectadas. (Shewen 1992)

### **13. INMUNIDAD CONTRA PARASITOS.**

#### **INMUNIDAD CONTRA PROTOZOARIOS.**

Los anticuerpos, junto con el complemento y con las células citotóxicas, pueden matar a los protozoarios, pueden actuar para inhibir a las enzimas de los protozoarios de modo que se evite su reproducción (Tizard 1995)

#### **INMUNIDAD CONTRA HELMITOS**

Los anticuerpos convencionales de los isotipos IgM, IgG e IgA se producen como respuesta a los antígenos de los helmitos, pero se sugiere que el idiotipo de inmunoglobulina que tiene mayor importancia en la resistencia contra helmitos es la IgE. Los macrófagos, plaquetas y eosinófilos tienen también receptores Fc para IgE. Por tanto, esas células pueden sensibilizarse por acción de esta inmunoglobulina, y unirse a los parásitos, y al unirse consecuentemente activar la IgE (Tizard 1995)

muy importantes para prevenir la infección. (Shewen 1992)

En las células ya infectadas por los virus son atacadas por CD8 + células T citotóxicas, células NK y ADCC (Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos). Reconociéndose los virus o los antígenos inducidos por los virus en las células infectadas. (Shewen 1992)

### **13. INMUNIDAD CONTRA PARASITOS.**

#### **INMUNIDAD CONTRA PROTOZOARIOS**

Los anticuerpos, junto con el complemento y con las células citotóxicas, pueden matar a los protozoarios, pueden actuar para inhibir a las enzimas de los protozoarios de modo que se evite su reproducción. (Tizard 1995).

#### **INMUNIDAD CONTRA HELMITOS.**

Los anticuerpos convencionales de los isotipos IgM, IgG e IgA se producen como respuesta a los antígenos de los helmitos, pero se sugiere que el idiotipo de inmunoglobulina que tiene mayor importancia en la resistencia contra helmitos es la IgE. Los macrófagos, plaquetas y eosinófilos tienen también receptores Fc para IgE. Por tanto, esas células pueden sensibilizarse por acción de esta inmunoglobulina, y unirse a los parásitos, y al unirse consecuentemente activar la IgE. (Tizard 1995)

Cuando las células cebadas se desgranulan liberan (el factor quimiotáctico para los eosinófilos de anafilaxia) ECFA, atrayendo a los eosinófilos, una vez que llegan al lugar de la invasión de los helmintos se fijan a los parásitos por medio de IgE e IgG. Entonces se desgranulan y liberan su contenido sobre la cutícula de los helmintos. (Tizard 1995).

Hay pruebas que sugieren que los linfocitos T sensibilizados pueden atacar a los helmintos con éxito si están introducidos profundamente en la médula intestinal o tienen estancias tisulares prolongadas. (Tizard 1995).

Protozoarios y helmintos.

Coccidiosis. La inmunidad es específica y limitada a reinfestaciones sucesivas. Cierta inmunidad responde a los esquizontes de la segunda generación, es puramente local con la síntesis de IgA y la activación de los linfocitos T. Esta inmunidad está ausente en el caso de Coccidiosis sarcocystis por la ausencia de la esquizogonia (Bordeau 1993).

Babesiosis. Presentándose principalmente en perros de campo. La leucopenia inicial no concierne a la línea de monocitos. La fagocitosis de los macrófagos aumenta (pero por acción directa del parásito) la función de la presentación de antígenos a los linfocitos T y B está alterada. Los linfocitos son igualmente modificados. Se observa una linfocitosis máxima algunas horas postinfección. Más la reacción de las células T disminuye a los mitógenos. Estas modificaciones provocan una deficiencia en la producción de anticuerpos específicos en ciertos perros. Los anticuerpos aparecen rápidamente en 8 a 10 horas, más la inmunidad humoral protectora aparece más tarde. (Bordeau 1993)

Toxoplasma. La primera Ig en aparecer es la IgM en la fase aguda de la infección. La IgG aparece en la segunda o tercera semana, cuando la IgM comienza a disminuir. En la fase crónica la IgG constituye una respuesta inmunitaria en contra de los antígenos ocasionalmente liberado por los quistes. La IgE interviene en la fase aguda y la IgA responde a la infección digestiva por los bradizoitos. En las primeras horas la células Natural Killer son capaces de destruir parásitos y células infectadas de hecho no específicas. Rápidamente en el lugar hay una reacción linfocitaria que origina la liberación de las citoquinas (interferones) que estimulan las reacciones oxidativas celulares y la secreción de factores de inhibición de síntesis proteica de los parásitos. (Bordeau 1993).

Leishmania. La infección de leishmaniasis va unida a una falta de inmunidad específica en la enfermedad ya desarrollada y aun notable pero inefectiva respuesta inmune humoral ya que hay una respuesta de los isotipos de IgG a los 50-70 días post infección y aumentan durante el curso de la infección, no encontrando así la IgM. (Martínez Moreno 1995). También se sugiere que la resistencia o susceptibilidad a la infección está mediada por las células T. (Liew y O' Donnell 1991).

Dirofilariasis. En respuestas experimentales con *Dirofilaria Immitis* (Weiner y Brodley) demostraron que la IgM aparece rápidamente y transigentemente en la respuesta inmune y su persistencia es relativamente alta en la dirofilariasis crónica. los anticuerpos reaginicos aparecen a los 65 días postinfección, tiempo que corresponde a la cuarta muda. En un estudio los niveles de anticuerpos reaginico persisten sobre el curso de la enfermedad. Y en otro estudio del mismo los niveles de anticuerpos desaparecen entre los 97 días después de la infección y patencia (Boreham Peter 1988).

## 14. ALGUNAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS.

### TIPO I.

#### 14.1 ATOPIA CANINA

Es indudable que las reacciones alérgicas son responsables de la mayoría de las enfermedades cutáneas vistas en la práctica diaria. Las enfermedades atópicas representan una familiar reacción de hipersensibilidad tipo I y 4 a los alérgenos ambientales (Roitt 1993).

La atopia puede definirse como “una predisposición hereditaria para el desarrollo de anticuerpos IgE frente a los alérgenos ambientales, que dan lugar a una enfermedad alérgica”; también reconocida como atopia, enfermedad atópica, dermatitis atópica y dermatitis alérgica por inhalación (DAI). Nesbitt 1978, Scott 1981, Gorman 1989)

La atopia canina está mediada por la interacción entre el alérgeno y las IgE-alérgeno específicas sobre la superficie de los mastocitos dando la reacción de hipersensibilidad tipo I. (Gorman 1989, Roitt 1993). Es una enfermedad con predisposición hereditaria para producir anticuerpos de IgE contra algunas sustancias ordinarias del medio ambiente como polenes, polvo de casa y mohos. (Ettinger 1983, Muller 1983, Nesbitt 1983, Gorman 1988, Cuadro servivio vepe 1989, Griffin 1983).

En perros la deficiencia de IgA ha sido asociada con una recurrente pioderma de estafilococos como frecuente complicación de la enfermedad atópica (Cambell y Felburg 1992).

La IgG específica de alérgeno incrementa en perros atópicos y continúa hasta que desciende por una específica inmunoterapia (Hiles 1988). También se han identificado IgG en exámenes intradérmicos (Griffin 1993).

### Características clínicas.

La atopía comienza de 6 meses a 3 años (Griffin 1993) en los perros jóvenes (Muller 1983) con una incidencia máxima entre 1 y 3 años de edad. Los síntomas raramente comienzan después de los 7 años. (Gorman 1989, Cuadro servicio vepe 1989).

Los pruritos están clásicamente localizados en las patas, cara, axilas, pudiéndose generalizarse. (Muller 1983, Gorman 1989, Griffin 1993).

En un pequeño número de casos están restringidos a áreas localizadas como orejas, patas o región periorbital. La distribución varía, pero es predominante facial y ventral. A medida que la enfermedad progresa se aprecian eritemas focales o generalizados acompañados de diferentes grados de alopecia. Puede originarse engrosamiento de la piel, liquenificación e hiperpigmentación. (Ettinger 1983, Nesbitt 1983, Gorman 1989, Griffin 1993). La seborrea también es frecuente. En algunos casos se aprecia otitis, conjuntivitis y a veces se presenta secreción ocular y nasal junto con evidente autotraumatismo en la piel circundante. (Ettinger 1983, Gorman 1989, Griffin 1993)

Los perros atópicos contraen frecuentemente infecciones bacterianas secundarias. La pododermatitis es una foliculitis estafilocócica superficial recurrente, pudiéndose observar furunculosis o celulitis en los miembros posteriores u otras partes del cuerpo. El perro atópico está predispuesto al desarrollo de dermatitis alérgica por pulgas. (Gorman 1989, Griffin 1993).

La evaluación de la historia, síntomas clínicos y la realización de pruebas cutáneas intradérmicas nos dará el diagnóstico. (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Sousa y Norton 1990, Griffin 1983).

Los corticoesteroides representan el tratamiento de elección en los casos leves con períodos cortos de afección. Se administran mejor oralmente en períodos cortos y escalonado o en regímenes intermitentes. Las dosis oscilan de 0,25 a 1 mg/kg de prednisona o prednisolona, pero no hay dos casos iguales. (Muller 1983, Nesbitt 1983, Griffin 1993).

La hiposensibilización consiste en la inyección repetida de bajas dosis de alérgeno encaminada a mejorar la respuesta alérgica (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Griffin 1993)

Se pueden usar champoos no esteroideos, antibióticos y antihistamínicos, ácidos grasos en las dietas (Griffin 1993).

### *Características de DAI*

- 1) Se adquiere naturalmente.
- 2) Posee una fuerte tendencia hereditaria.
- 3) Se observa casi exclusivamente en el perro.
- 4) Posee un anticuerpo especial sensibilizador de la piel (IgE)
- 5) La sensibilidad persiste por años o toda la vida.
- 6) Puede llevarse a cabo la hiposensibilización para reducir signos.
- 7) Los antígenos más usuales son: Polen, moho, polvo. (Cuadriservicio Vepe 1989)

## 14.2 ALERGIA ALIMENTARIA.

La alergia alimentaria o hipersensibilidad alimenticia es una reacción inmunológica resultado de la ingestión de comida o aditivos de comida. (Strombeck 1990, Craig 1993).

Se encuentran en el rango del 1 al 20 % de las enfermedades de la piel o del 10 % de los casos de alergia, se clasifican en tercer lugar después de las alergias tóxicas. Se han visto involucradas un gran número de razas pero la mayoría de los casos es en pastor alemán, cocker y cobrador dorado. (Doering 1990, Craig 1993), labrador retrievers, sharpei y poodle (Craig 1993).

### Patología.

- No clara del tipo de hipersensibilidad 1,2 y 4 (Doering 1990), También tipo 3 (Nesbitt 1983, Baker 1990, Strombeck 1990).
- Puede ser inmediata o retardada.
- Antes de que los signos se manifiesten los animales pueden haber estado comiendo el alimento que produce la alergia o alergias. ( Doering 1990).

La alteración puede ocurrir a cualquier edad. La alergia alimentaria debería de considerarse en primer lugar cuando una enfermedad cutánea prurítica cutánea comience antes de los 6 meses de edad. (Gorman 1989).

El prurito casi siempre está presente, apreciándose aproximadamente el 50 % de los caso la erupción primaria que es normalmente papular. (Ettinger 1983, Nesbitt 1983, Gorman 1989, Strombeck 1990, Baker 1990, Craig 1993). Los signos primarios pueden

ser resequedad, delgadez, pérdida de vitalidad de la piel, escamas o caspa y lesiones progresivas eritema, costras, descamaciones, excoriaciones, seborrea, hiperqueratosis, pigmentación y ulceración. (Backer 1990).

Los signos gastrointestinales como vómito, diarrea y flatulencia se presentan en 10 al 15 % de los pacientes. (Nesbitt 1983, Ettinger 1983, Gorman 1989, Doering 1990, Craig 1993).

La historia clínica detallada, la prueba de alimentación controlada es la mejor forma de diagnosticar la alergia alimentaria. Dicha dieta es llamada de eliminación (De arroz con cordero en partes, o dieta a base de carnero, pescado, conejo, venado y pavo por 21 días, papa en lugar de arroz. (Nesbitt 1983, Doering 1990, Baker 1990, Craig 1993).

- Pruebas intradérmicas o RAST (Radio absorbant sensibilization) son muy confiables. ( Baker 1990, Strombeck 1990, Doering 1990, Craig 1939).
- La histopatología se caracteriza por dermatitis perivascular predominando células mononucleares.
- Se pueden probar alimentos hipoalérgicos. ( Doering 1990).

La alteración normalmente responde a los antihistamínicos a no ser que este presente urticaria. Los corticoesteroides son efectivos, en casos crónicos y graves la respuesta es pobre. (Gorman 1989, Backer 1990).

#### 14.3 DERMATITIS ALERGICA A LAS PULGAS CANINAS.

Pulgas implicadas: *Ctenocephalides felis*, *C. Canis*, *Pulex irritans*, *Echinodphaga gallinacea*.

(Nesbitt 1983, Gorman 1989, Craig 1993)

Los alérgenos responsables de las alergias a pulgas se encuentran en la saliva y son inyectados al hospedador cuando el parásito se alimenta pudiendo cualquier perro llegar a padecer esta alergia. Los perros expuestos de manera más intermitente a las pulgas suelen ser más susceptibles a desarrollarla enfermedad que los perros expuestos continuamente, posiblemente como resultado de una tolerancia parcial o completa. El perro enfermo desarrolla una hipersensibilidad en forma inmediata y/o retardada en secuencias al azar, manteniendo un estado de hipersensibilidad durante algunos años, pudiendo decaer con el tiempo. Aquel perro con atopia está propenso al desarrollo de esta enfermedad, así como los perros de edad avanzada. (Gorman 1989, Craig 1993).

Se observa que en la inmunopatogénesis de la lesión se encuentran englobadas no sólo las reacciones de tipo 1 y 4, sino también contribuye la HBC (Hipersensibilidad basófila cutánea). (Gorman 1989, Backer 1990, Craig 1993)

La mayor incidencia es de 1 a 3 años de edad, rara su presentación en perros menores de 6 meses. La alergia a pulgas ha sido documentada en perros de 6 a 8 semanas. (Craig 1993). La distribución de las lesiones normalmente afecta a las partes posteriores del dorso y a la zona interna y posterior de las patas traseras. También puede estar afectada la región umbilical, y en el abdomen llega a veces a generalizarse. (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Craig 1993).

Los efectos del autotraumatismo dominan el cuadro clínico y provoca eritema generalizado y caída del pelo. La erupción primaria es una pápula, presentándose alteraciones generalizadas seborrea, liquenificación, hiperpigmentación, folliculitis bacterial secundaria, con furoculosis secuencial ( Nesbitt 1983, Gorman 1989, Craig 1993)

Lográndose identificar por:

- 1) Presencia de pulgas y/o heces de pulgas.
- 2) Síntomas clínicos compatibles. (Dermograma) y patrón de distribución de las lesiones
- 3) Demostración de hipersensibilidad por medio de una prueba cutánea intradérmica. (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Backer 1990, Craig 1993)

El tratamiento es el control de pulgas por medio de antiparasitarios y el uso de corticoesteroides para eliminar los síntomas clínicos junto con la eliminación del antígeno de superficie. (Gorman 1989). (ver dibujo 10)

#### 14.4 HIPERSENSIBILIDAD A LA PICADURA DE GARRAPATAS.

- Mecanismo de defensa mediada por HBC (Hipersensibilidad basofílica cutánea)
- Garrapatas de la familia *Ixodidae* y *Argasidae*.
- Se observan en el lugar de la picaduras reacciones granulomatosas. En ocasiones estas pueden alcanzar un gran tamaño y aparecer como masas ulceradas confluyentes. Se encuentran a veces reacciones pruríticas, especialmente a la

picadura del estado larvario de la infestación lo que sugiere una reacción del tipo 1. (Gorman 1989).

### TIPO III.

Las enfermedades cutáneas no atópicas son aquellas en las que no existe predisposición hereditaria para producir IgE en respuesta a un alérgeno, las consecuencias inmunopatológicas generalmente son resultado de reacciones de hipersensibilidad 3 y 4, aunque concomitante pueden estar implicadas reacciones del tipo 1. (Gorman 1989).

#### 14.5 DERMATITIS ALERGICA CANINA POR CONTACTO.

Las sustancias implicadas en esta enfermedad incluyen tintes, mordientes y finalizadores utilizados en la fabricación de alfombras, superficies de caucho, resinas de madera, antisépticos, ceras y agentes de limpieza; alfombras, mantas naturales y sintéticas. Los alérgenos del exterior incluyen pólenes, hierbas y el *Tradescantia flumensis* (judía herrante). Medicamentos neomicina, tetracaína y otros acetilpromacina, alergia a metales, petróleo. (Gorman 1989, Backer 1990, Craig 1993).

La enfermedad es el resultado de la absorción percutánea de un alérgeno que genera una respuesta inflamatoria alérgeno-específica en la piel. Los alérgenos normalmente implicados se transforman en haptenos.

Las células de Langerhans son esenciales en la generación de las respuestas inmunitarias cutáneas, ya que actúan como células presentadoras de antígeno. Son las únicas células epidérmicas normales que expresan antígenos del tipo II del complejo de mayor histocompatibilidad. (CMH). (Gorman 1989)

El desarrollo de la dermatitis alérgica por contacto precisa generalmente una relación estrecha y frecuente en animales jóvenes.

Manifestándose con erupción maculopapular en los estados iniciales seguido de un eritema generalizado con manifestaciones secundarias de costras, caída del pelo, hiperpigmentación y liquenificación. Varía el grado de prurito. (Nesbitt 1983, Muller 1983, Gorman 1989, Baker 1990).

Se afecta el aspecto volar de la almohadillas plantares, el abdomen ventral o ambos dependiendo de la distribución del alérgeno en el medio y los hábitos del paciente. (Nesbitt 1983, Muller 1983, Gorman 1989) El escroto está afectado frecuentemente en los perros machos y la porción anterior de la nariz es el lugar de reacción a los platos de plástico. Las reacciones a los collares antipulgas la erupción se limita inicialmente al cuello pero puede generalizarse. También las alergias pueden originarse por la aplicación de medicamentos de uso tópico (Muller 1983, Gorman 1989, Baker 1990).

Una forma de confirmar el diagnóstico es cambiar completamente de medio al animal. Una vez confirmado este, debe identificarse al alérgeno agresor.

Existen dos formas de lograr esto:

- 1) Tras la revisión el animal puede ser sometido a una prueba de provocación exponiéndolo durante algún tiempo a un potente alérgeno. Produciéndose la exacerbación en horas o a los dos o cuatro días.
- 2) Pueden realizarse pruebas de contacto cerradas o abiertas. Aquí el alérgeno se pone en contacto con la piel por 48 a 72 horas, presentándose en el lugar de la aplicación eritema o erupción. En las abiertas el alérgeno se encuentra en estado líquido y se aplica simplemente en una zona afeitada de la piel, y en las cerradas se pueden utilizar sólidos.
- 3) Prueba de parches. En esta prueba se utiliza el vehículo que se piensa que causa la dermatitis y se aplica en un parche en una zona del tronco que este normal y se examina diario por 5 días para ver irritación o inflamación local. Algunas veces se necesita la activación de la luz solar. La prueba no es muy aceptada (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Baker 1990, Griffin 1993).

El tratamiento ideal es la correcta identificación del alérgeno agresor y su eliminación. Su única alternativa es la utilización de corticoesteroides vía parenteral o tópica. (Nesbitt 1983, Gorman 1989, Baker 1990).

#### 14.6 REACCIONES CUTÁNEAS A LAS DROGAS. (RCD)

Una reacción cutánea al efecto de las drogas pueden simular otros desórdenes a enfermedades de la piel y puede resultar de drogas o biológicos administrados por vía oral, tópica o parenteral. (Ettinger 1983, Griffin 1993).

Las drogas comúnmente más asociadas en perros y gatos son las sulfamidas primariamente la sulfadiazina y trimetoprim y penicilinas como ampicilina y amoxicilina (Ettinger 1983, Griffin 1993).

La patogenia incluye (hipersensibilidad I, II,III y IV) (38,28) mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. El componente genético y la edad pueden ser importantes factores. La estructura de la droga es importante como determinante de esta antigenicidad. ( Griffin 1993)

Otro factor a considerar son las reacciones cruzadas, el tipo de administración y a veces influye el medio ambiente del huésped. Las reacciones inmunológicas tipo I son mediadas por IgE y generalmente ocurren a minutos de la exposición. ( Griffin 1993).

Pueden ocurrir síntomas variables como pruritos, urticaria y reacciones anafilácticas. Ejemplo penicilinas, terapia de alergenos, vacunas, reacción a mordedura de insectos venenosos. ( Griffin 1993)

Las reacciones tipo II pueden resultar del ataque directo de la droga al tejido, esta puede ser de la combinación de la droga con un anticuerpo o provocando una respuesta inmune directa al tejido. El papel de mecanismo citotoxicos en RCD no ha sido determinado. (Griffin 1993)

Reacciones tipo III son dependientes de complejos inmunes que requieren circulación del antígeno por más de 6 días. En este tiempo se producen anticuerpos IgG e IgM que son los más comunes. Los síntomas son artalgias, fiebre, edema y lesiones de

urticaria y maculopapulares. Los síntomas de caracterización de sueros y antibióticos. (Griffin 1993).

Las reacciones tipo IV requieren exposición previa para producir grado de sensibilización y entonces una exposición subsecuente los signos clínicos aparecen. Las reacciones por contacto son las más comunes. (Griffin 1993).

Los no inmunológicos CDR Algunas reacciones pueden liberar mediadores de basófilos y mastocitos, estimulan caminos del complemento o interfieren con el metabolismo del ácido araquidónico. En una sobredosis tóxica y efectos secundarios de los fármacos. Clínicamente se presenta urticaria, erupciones maculopapulares, eritroderma, erupciones sujetas a drogas, reacciones exfoliativas, purpúricas, vesiculares, erupciones liquenoides a las drogas, dermatitis supurativas superficial necrótica, eritema multiforme, necrosis epidermal tóxica. ( Ettinger 1983, Griffin 1993).

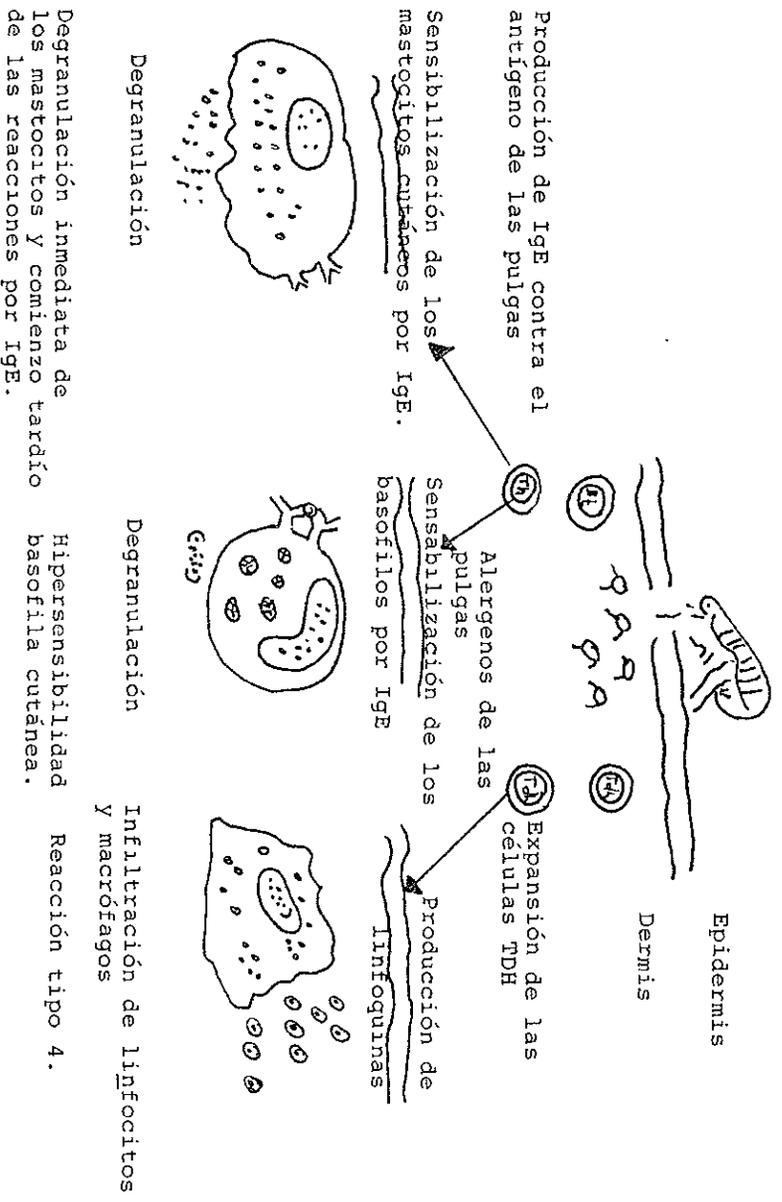


Diagrama descriptivo del desarrollo de la dermatitis alérgica a las pulgas.

## 15. ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA

Las enfermedades por inmunodeficiencia son el resultado del deterioro de los mecanismos de defensa inmune fagocitos, celulares o humorales; estos problemas pueden ser hereditarios, los cuales se notan a temprana edad o adquiridos cuando se acompañan a la inmunosupresión por tratamientos con fármacos u otras enfermedades. Se sospecha de inmunodeficiencia cuando un animal presenta infecciones recurrentes o persistentes en forma crónica, las infecciones en estos animales, que en general son producidas por patógenos oportunistas, no responden a los tratamientos antimicrobianos, el alivio es parcial o recaen. En forma paradójica los estados inmunodeficientes se caracterizan por predisponer a los animales a enfermedades autoinmunes; tal vez, este aumento de la autoinmunidad y la hipersensibilidad refleja un desequilibrio en el sistema inmune, que es consecuencia de la falta de uno o más componentes inmunomoduladores; también se relaciona con la remoción inadecuada de los agentes infecciosos, lo que lleva a una estimulación antigénica crónica de otros componentes del sistema inmune del huésped.

Los síndromes de inmunodeficiencia son clasificados en primarios y secundarios. Las inmunodeficiencias primarias resultan de defectos fundamentales (varios son heredados) de células T, células B y/o neutrófilos que afecta su número absoluto o sus funciones en la defensa del huésped. Los síndromes secundarios son adquiridos y se desarrollan como consecuencia de otras enfermedades infecciosas, nutritivas, neoplasias, tóxicas o parasitarias. (Lewis 1989).

## 15.1 INMUNODEFICIENCIAS FAGOCÍTICAS.

### HEMATOPOYESIS CICLICA CANINA.

Se presenta en los Collie grises (Síndrome del collie gris) (Ettinger 1983, Lewis 1989, Greene 1993, Gorman 1989) aunque también se ha visto en perros Pomerania y Cocker Spániel(Greene 1993) Se cree que está dada por herencia (Ettinger 1983, Lewis 1989, Gorman 1989, Outteridge 1985). Se bloquea la migración de los neutrófilos y otras células de la médula ósea. Lo que produce una fluctuación cíclica de los neutrófilos, además, estos presentan disfunciones lisosómicas que disminuyen su capacidad bactericida.(Ettinger 1983, Lewis 1989, Greene 1993, Gorman 1989), Se ha observado lesiones ultraestructurales de los precursores de los granulocitos, coincidente con la diferenciación de las células de la médula ósea. Los trombocitos también están afectados por una reducida adhesión y retracción de la coagulación.

Los autores sugieren que los linfocitos tienen defectos, incluyendo una temprana atrofia tímica, una pobre respuesta a la PHA in vitro, y alteraciones en las subpoblaciones de células T en sangre periférica y tejido linfoide (Lewis 1989).

**SIGNOS CLINICOS.** Los animales manifiestan en forma periódica episodios de fiebre, anorexia, letargia, artralgia, diarrea epistaxis, gingivitis, depresión e infecciones supurativas;(Ettinger 1983, Greene 1993), la mayor parte de estos animales presenta aumento de concentraciones de Ig en forma secundaria(Greene 1993) y desarrollan amiloidosis en edades avanzadas. (Greene 1993, Lewis 1989), osteomielitis,

esplenomegalia, linfopenia y hepatomegalia (Lewis 1989)

**DEFECTO DE ADHERENCIA GRANULOCITICA** Esta afección en la capacidad bactericida neutrofílica se presenta en Setter irlandés como un defecto recesivo autosómico. (Ettinger 1983, Lewis 1989, Greene 1993 ). Los neutrófilos tienen una actividad defectuosa de la hexosa monofosfato (aunque paradójicamente, la habilidad para reducir el azul tatrazolum está aumentado). (Lewis 1989, Ettinger 1983). Y las células tienen una baja habilidad para matar bacterias catalasa negativa y positiva. (Ettinger 1983).

El defecto molecular en este desorden se cree que es una deficiencia de cierta glicoproteína de superficie promotora de adhesión de leucocito. Tal molécula de adhesión de leucocito (LAM) son críticas en la adhesión/agregación de leucocito-leucocito, como también de la adhesión célula endotelial-leucocito durante muchas facetas de la respuesta inmune in vivo. (Lewis 1989, Greene 1993, Gorman 1989).

**DISFUNCION NEUTROFILICA EN DOBERMAN PINSCHER.** En este caso se mencionan rinitis crónica y neumonía; los perros presentan aumento de los neutrófilos con estructura normal pero con función bactericida deficiente. Los síntomas son estornudos y tos crónicos y secreciones nasales mucopurulentas desde el destete. Los tratamientos con antibióticos son efectivos en forma temporal; algunos perros con signos o sin signos respiratorios presentan un pelaje de poca calidad, seborrea en forma generalizada, descamación y apariencia deslucida. La mortalidad es baja. (Greene 1993).

INFECCIONES RECURRENTE EN WEIMARANER. Los animales jóvenes (menores de tres años) consanguíneos son los que padecen un síndrome de infecciones recurrentes crónicas; aunque se sospecha que los neutrófilos son los que se afectan, las pruebas en estas células indican que están dentro de los límites de referencia. A diferencia de otros 'perros con deficiencias de hormona del crecimiento y distrofia tímica, éstos presentan talla y estados normales. Los signos en estos animales son: fiebre alta, vómito o diarrea, linfadenopatía, artralgia y hemorragia en mucosas, además hay congestión o ulceración de las membranas mucosas, pioderma e inflamaciones subcutáneas recurrentes y en algunos signos neurológicos. Las anormalidades hematológicas incluyen neutrofilia con o sin desviación a la izquierda y monocitosis; cristaluria por uratos, por el exceso de ácido de la degeneración neutrófila. (Greene 1993).

GRANULOCITOPATIA CANINA. Esta afección en la capacidad bactericida neutrofilica se presenta en Setter irlandés como un defecto recesivo autosómico. Los perros son homocigotos para el defecto, son de menor tamaño, manifiestan infecciones recurrentes y requieren tratamientos antibacterianos constantes;(Greene 1993, Gorman 1989) desarrollan linfadenopatía con leucocitosis grave que persiste durante la enfermedad, también es común la hipergamaglobulinemia policlonal en infecciones recurrentes crónicas. (Greene 1993)

Los recuentos de neutrófilos son muy elevados, a veces superiores a 200.000/mm cuadrados. Los neutrófilos tiene fagocitosis normal pero tienen una actividad bactericida

baja asociada con una marcada reducción de la oxidación de la glucosa por la ruta de la hexosa monofosfato. (Gorman 1989).

ANOMALIA PELGER-HUËT. esta es una disminución en las lobulaciones de los granulocitos (Eosinofilos y neutrofilos) que se presentan en perros Fouxhoun americano, Basenji (Greene 1993, Lewis 1989), Boston Terrier Tan hound, Black y Redbound hound, Cocker Spaniel (Lewis 1989) y gatos domésticos de pelo corto.(Greene 1993). La forma nuclear anormal contribuye a reducir la movilidad de la célula y a una quimiotaxis anormal, sin embargo no todos los animales afectados presentan defectos de quimiotaxis y en ninguno se ha visto aumento en el riesgo de infección. (Greene 1993).

Se transmite según un patrón autosómico recesivo (Gorman 1989).

La anomalía es usualmente encontrada como un hallazgo incidental no relacionado a una anormal salud. Cuando una concomitante desviación a la izquierda (Gorman 1989, Ettinger 1983, Lewis 1989) con un conteo normal de leucocitos no puede ser igual con el estado saludable de el perro en cuestión la anomalía Pelger Huët puede ser considerada. En los foxhounds con anomalía Pelger Huët, los estudios de la transformación de los blastocitos indican que un factor o factores en el plasma de los perros afectados inhibe la reactividad de los linfocitos B. La movilidad de los neutrofilos dentro de los sitios de agresión fue dañado también y las hembras afectadas tienen un bajo porcentaje de cachorros destetados comparadas con hembras no afectados. (Lewis 1989).

## 15.2 INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES.

### DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO.

Se sabe que la deficiencia hereditaria de C3 es un defecto autosómico recesivo que se presenta en Spániel británico. Los signos son sépsis recurrente e infecciones bacterianas localizadas en el homocigoto (Lewis 1989, Gorman 1989) . Los valores circulantes son del 10 % de los valores normales (Lewis 1989), un 50% (Gorman 1989) Hay baja de funciones mediadas por el complemento como opsonización, quimiotaxis y adherencia inmune.(Lewis 1989, Greene 1993). Las funciones mediadas por células y humoral es normal. Los heterocigotos con niveles intermedios de C3 tienden a ser asintomáticos. (Lewis 1989).

DEFICIENCIA SELECTIVA IgA. Las concentraciones de IgA sérica o secretoria son muy bajas o no se detectan en perros Pastor alemán, Beagle y Shar-pei. Las manifestaciones usuales son infecciones recurrentes crónicas de tracto respiratorio anterior y posterior, otitis externa y dermatitis (Gorman 1989, Lewis 1989, Greene 1993, Tizard 1995); a pesar de las bajas concentraciones de IgA, no todos los animales son asintomáticos, y algunos perros afectados presentan altos títulos séricos de factor reumatoide.(Lewis 1989, Greene 1993).

Los resultados de estudios de la patogénesis de deficiencia selectiva de IgA destaca un defecto en la maduración de las células B plasmáticas secretoras. Este bloqueo al estado

terminal de diferenciación afecta todas las células B programadas para producir IgA, y resulta de la ausencia de la circulación a la unión del anticuerpo al tejido de esta subclase (Lewis 1989, Gorman 1989).

Una posible explicación para la diferenciación de este defecto es un imbalance en las células T supresoras o células T ayudadoras. El diagnóstico patológico de la deficiencia de IgA depende en demostrar niveles extremadamente bajos a no existir niveles de IgA en suero por inmunodifusión radial cuantitativa. Concomitante con un suero total de globulina IgG e IgM en niveles normales. (Tizard 1995,

Lewis 1989) Algunos perros con este desorden resultan positivos para el examen de factor reumatoide. Los pastores alemanes normalmente tienen bajos niveles de IgA circulantes, lo cual trae como consecuencia la alta frecuencia de enfermedades entericas en la raza. (Lewis 1989, Batt R M. 1991).

Cuatro perros afectados Beagles presentaron Anti-IgA circulantes. (Tizard 1995).

Los perros terriers Airedale con discospondilitis presentan suprimida la estimulación fagocítica relacionada con los factores séricos; hay un aumento en las globulinas  $\beta$ -1 séricas y disminución de las concentraciones séricas de IgA en comparación con lo que se encontró

en animales de la misma edad, sexo y raza. Los exámenes no se hicieron antes de la infección, sin embargo, la inmunodeficiencia preexistente puede ser responsable de la entrada y deseminación de la infección en el espacio intervertebral. (Greene 1993).

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA UNIDA A UN GEN X SEVERO DE BASSET HOUNDS Este desorden es referido como como un gen X SEVERO DE INMUNODEFICIENCIA COMBINADA (SCID), se parece muy estrechamente inmunológicamente y patológicamente, al mismo desorden que afecta al hombre que envuelve una anomalía de células B y T.

Afecta a los basset hounds con infecciones entre 3 a 6 meses de edad, correlacionado con el descenso de anticuerpos maternos. Los hallazgos de laboratorio relacionan a las células T, incluye la ausencia de la respuesta al examen de hipersensibilidad retardada, bajos niveles de células T circulantes, y marcadamente reducida la respuesta blastogénica a PHA (Gorman 1989, Lewis 1989, Jezyc 1989, Tizard 1995), y la circulación como blastocito (Blast-like), precursores de células T. Bajos e indetectables niveles de IgG e IgA, como también, una falta de la elevación de la respuesta específica de anticuerpos caracterizada por deficiencia de células B (Lewis 1989). Se sugiere un fallo en la disposición de los genes de la cadena pesada durante la maduración de las células B (Gorman 1989), o sea, una mutación en la cadena Gamma (Gamma c) (Felsburg 1997) Las concentraciones de IgM es variable patológicamente, hay displasia tímica y severa hipoplasia de otros órganos linfoides. (Lewis 1989, Jezyc 1989, Tizard 1995). El mejor tratamiento para esta enfermedad es la transplatación de médula ósea. (En estudio todavía) (Felsburg 1997)

### 15.3 INMUNODEFICIENCIAS CELULARES.

**LETAL ACRODERMATITIS DE LOS BULL TERRIERS.** Se presenta dermatitis severa entre 4 y 8 semanas de edad. Exantema, alopecia, costras y paraqueratosis caracterizan las lesiones, las cuales empiezan en la cara. Reemplazadas por una rápida infección bacteriana secundaria. Los perros afectados mueren de los cuatro meses de edad (Lewis 1989), a los 15 meses (Gorman 1989, Tizard 1995).

El desorden fundamental en este orden es una profunda reducción en células T y un daño en la respuesta inmune mediada por células (Gorman 1989, Lewis 1989). Los niveles de globulinas sericas y células B están normales. Los hallazgos a la necropsia incluyen una hipoplasia marcada del timo y de las regiones de los linfonodos T-dependientes, y del bazo y del tejido del intestino linfoide asociado. La distribución de la actividad de células B con el sistema hemolinfatico es normal. Las concentraciones bajas del plasma de zinc caracteriza esta condición. (Lewis 1989, Tizard 1995).

También se encontraron lesiones primariamente en patas y areas circundantes a los orificios naturales (Gorman 1989).

Varios estudios hematologicos demostraron neutrofilia y anormalidades de la química sanguínea incluyendo hipercolesterolemia, y una respuesta blastogenica baja de linfocitos deprimida frente al mitógeno de la fitolaca. (Tizard 1995).

**HIPOPLASIA TIMICA.** Ocurre en Weimaraners. Los investigadores creen que este desorden resulta de la deficiencia en hormona del crecimiento que deja una defectiva función de las células T en la presencia de las células B normal y adecuados niveles de

inmunoglobulinas circulantes. Afecta a cachorros que incrementan una susceptibilidad a una variedad de infecciones y muerte prematura. A la necropsia hay hipoplasia tímica. (Lewis 1989, Gorman 1989).

#### **15.4 INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS.**

**DISTEMPER CANINO.** La inmunosupresión es debida primeramente a los efectos citotóxicos de la replicación temprana del virus en el tejido linforreticular. este resulta de la necrosis de los linfocitos con los linfonodos, bazo y timo, con una linfopenia en circulación (Lewis 1989, Greene 1993). La baja in vitro de la respuesta de las células T a mitógenos, también como las respuestas inmunomediadas acompañan la infección por distemper canino. (Lewis 1989, Gorman 1989, Greene 1993) estos eventos ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad, y se complica con infecciones secundarias frecuentemente.(Greene 1993, Lewis 1989). Hay una síntesis menor de anticuerpos dependientes de células T (Greene 1993).

**PARVOVIRUS CANINO.** Este virus tiene afinidad por replicarse en las células que se dividen rápidamente y produce linfopenia e inmunosupresión en recién nacidos (Greene 1993), el virus tiene un efecto mitolítico en las células de médula ósea. (Lewis 1989) . Por lo que se presenta un aumento de riesgo de infecciones secundarias (Greene 1993).

**DEMODICOSIS CANINA.** Los perros con demodicosis generalizada presentan poca

estimulación linfocítica in vitro y pocos movimientos neutrofilicos (Greene 1993). La función de células T medido in vitro por blastogenesis a mitogenos, y en una hipersensibilidad retardada a concavalina A están dañadas. (Lewis 1989). Muchos perros desarrollan piodermas secundarias graves, la supresión de la actividad inmune es ocasionada más por la infección bacteriana secundaria que por el propio acaro (Greene 1993, Gorman 1989)

### **1.5 DISFUNCIONES METABOLICAS.**

-Cuando los cachorros de gatos y perros sufren hipotermia durante la primera semana de vida, se presenta supresión de la función de linfocitos T (Greene 1993)

DEFICIENCIAS DE VITAMINA E Y SELENIO. Se relacionan con disminución de las respuestas linfocíticas in vitro (Greene 1993, Lessard et al 1993) e in vivo (Gorman 1989), la respuesta serológica a las vacunas y un aumento a la susceptibilidad a las enfermedades por patógenos oportunistas. La falta de vitamina E causa en el animal la producción de un factor serico supresor capaz de disminuir la respuesta linfocitaria ante la estimulación antigénica. (Greene 1993)

La recuperación de las respuestas normales se consigue mediante la suplementación con vitamina E pero no con Se (Gorman 1989)

DEFICIENCIA DE VITAMINA A Puede causar inmunosupresión con infecciones oportunistas de manera similar a la deficiencia con vitamina E. (Greene 1993).

DEFICIENCIA DE ZINC. La falta de zinc durante los periodos prenatal y neonatal ocasiona disminución de las respuestas inmunes y atrofia timica. (Greene 1993)

CONTAMINANTES AMBIENTALES: Entre los contaminantes ambientales que han demostrado tener efectos negativos sobre la capacidad de respuesta inmunitaria están los metales pesados, como el plomo, mercurio y cadmio, y una variedad de productos químicos y pesticidas. También los metabolitos fúngicos, que pueden contaminar cereales y existen datos abundantes de los efectos inmunosupresores de las aflatoxinas producidas por *Aspergillus* spp. (Gorman 1989)

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 16. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Una enfermedad autoinmune puede ser definida como el resultado de un desorden de la respuesta inmune dirigida contra los componentes de los tejidos del mismo animal (Yoxall 1980, Ernst 1990)

El término autoinmune puede ser aplicado solamente a estas enfermedades en donde se puede mostrar que el proceso autoalergico genuinamente contribuya a la patogénesis de la enfermedad. (Yoxall 1980).

Una autoinmunidad puede decirse definitivamente que causa un estado de enfermedad solamente si cumple ciertos requisitos. (Yoxall 1980).

- 1) Autoanticuerpos (o células inmunes autoreactivas) ocurrirán en todos los casos de la enfermedad
- 2) La presencia del complemento con autoanticuerpos serán demostrables en los tejidos enfermos.
- 3) Autoanticuerpos aislados de tejidos enfermos reaccionarán con tejidos normales del mismo tipo.
- 4) Será posible para demostrar la patogenicidad de los autoanticuerpos a células inmunocompetentes autoreactivas al transferir a el tejido de la misma o diferente especie (ejemplo efecto citopático).

Muchas de las así llamadas enfermedades autoinmunes fallan para satisfacer todos los criterios, pero, por convención estarán referidas como enfermedades autoinmunes. (Yoxall 1980).

## EXPLICACION INMUNOLOGICA DE AUTOINMUNIDAD

Hay varias hipótesis que han sido sugeridas. Es probable que haya más de una explicación y muchos mecanismos pueden estar juntos en alguna enfermedad en particular.

1) Antígenos secuestrados

2) Modificación de los componentes corporales.

3) Reacciones cruzadas.

4) Sistema linforreticular anormal.

5) Células T supresoras anormales. (Yoxall 1980, Ernst 1990)

6) Factores genéticos. En este punto tenemos dos clases de genes que son los importantes para controlar la expresión de las enfermedades autoinmunes en el perro.

a) El primer grupo controla la regulación de el sistema inmune e incluye los genes de la respuesta inmune los cuales controlan la habilidad de un individuo o la cantidad en una respuesta inmune contra un determinante antigénico específico.

b) El segundo grupo de genes determina las diferentes manifestaciones de enfermedad autoinmunes (Yoxall 1980)

MECANISMO DE HIPERSENSIBILIDAD EN LAS ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES.

- 1) Reacción tipo II (Citotóxica o estimulante).
- 2) Reacción tipo III (Destrucción por complejo antígeno anticuerpo)
- 3) Reacción tipo IV (retardada, tipo tuberculina, célula mediada).

(Yoxall 1980, Ernst 1990)

	ENFERMEDADES	AUTOINMUNES	
ENFERMEDAD	AUTOANTICUERPO	SIGNOS CLÍNICOS	LABORATORIO
ARTRITIS REUMATOIDE	Factor reumatoide contra IgG Anticuerpos tipo II anti-colagena Anticuerpos antinucleares incluyendo respuesta a histones y DNA Deposito de complejo inmune (C3) en la membrana sinovial(Yoxall 1980,Bennet 1987, Ford 1988,Lewis 1989,Bari 1990).	Claudicación, Rigidez después del descanso. Articulación con dolor e inflamada. Muchas articulaciones envueltas.(Yoxall 1980,Ettinger 1983,Ford 1988,Lewis 1989)	Positiva prueba de Rose-Waaler para identificar el factor reumatoide circulante. Incrementa el WBC en el fluido sinovial, mayormente las células mononucleares. En radiología se encuentra la articulación destruida, cambios especiales, erosiones subcondrales y perdida de mineralización. Formación de Pannus y destrucción de cartílago y hueso (Schumach 1980,Yoxall 1980,Ford 1988,Bennet 1987)
ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE (AIHA)	Contra células rojas (eritrocitos) y contra glicoproteínas.(1,2,3, 4)	&Diferentes tipos. Membranas de mucosas pálidas, letargia, anorexia, debilidad, ictericia, fiebre, linfadenopenia periferica, hepatomegalia y otros signos de anemia (2,4,1,5)	Bajo conteo RBC,PVC y concentración de Hb. Esferocitos, reticulocitos, hemoglobinemia, hemoglobinuria. Examen positivo COOMB'S directo e indirecto,examen de aglutinación directo. (1,2,6,5,4)
& Tipos de -Hemolisis -Destrucción  -Enfermedad de -Enfermedad sin -Enfermedad de	AIHA intravascular extravascular  la hemaglutinina en hemaglutinina en autohemaglutinina en	(Hemolisis en vivo) (Tipo de anticuerpo incompleto) frío frío. diluyente salino. (Yoxall 1980,Ettinger 1983,Lewis 1989, Thompson 1991)	ANTIGENO. IgM IgG  IgM IgM usual e IgG IgG alto título e IgM. (Ettinger 1983,Lewis 1989,Thompson 1991)

	<b>ENFERMEDADES</b>	<b>AUTOINMUNES</b>	
TROMBOCITOPENIA INMUNOMEDIADA. (IMT)	Contra megacariocitos y plaquetas (Lewis 1989, Yoxall 1980, Birchard 1994, Ettinger 1983, Thompson 1991)	Hemorragias, petequias, y equimosis de las membranas de mucosas y piel, melena, shock hemorrágico, mucosas pálidas. (Yoxall 1983, Lewis 1989, Birchard 1994, Ettinger 1983, thompson 1991) Signos prodromicos: Polidipsia, apatía e inapetencia (Lewis 1989), Letargía y cansancio (Birchard 1994)	Bajo número de plaquetas , anemia regenerativa, prologada retracción de la coagulación y tiempo de sangrado, normal tiempo de coagulación. Examen PF-3 Positivo (Yoxall 1980, Ettinger 1983, Thompson 1991, Birchard 1994). Flujo citometrico (Krestensen 1994)
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (SLE)	Anticuerpo antinuclear contra material nuclear especialmente DNA.(Yoxall 1980)	Signos asociados con poliartritis, AIHA, IMT, glomerulonefritis, enfermedades de piel, trastornos en CNS, pirexia, linfadenopatía, polimiositis (Yoxall 1980, Hay 1982, Ford 1988)	Examen positivo de Inmunofluorescencia indirecta (IDIFT) para anticuerpo nuclear.(Yoxall 1980, Ettinger 1983, Ford 1988, Birchard 1994) Examen celular de Lupus eritematoso ,Examen sanguíneo completo, Uroanalysis (Ettinger 1983, Birchard 1994)
LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.	Formación o deposito de complejos (antígeno anticuerpo en la membrana basal dermoepitelial) Es un tipo de hipersensibilidad tipo III. Afecta la luz solar. (Lewis 1989, Griffin 1993)	Eritema, costras y a veces lesiones vesiculares en cara, nariz y cavidad oral, y axilas. Despigmantación del epitelio nasal y de labios (Ettinger 1983, Ford 1988, Leiw 1989) Destrucción del cartilago nasal (Griffin 1993)	Inmunofluorescencia directa.(Ettinger 1983, Ford 1988, Griffin 1993) Examen de inmoperoxidasa. Colorante especial de mucina (Azul alican) puede ayudar al diagnostico. Inmunofluorescencia indirecta (Lewis 1989, Griffin 1993)
PENFIGUS VULGARIS	Anticuerpo contra material intercelular de epidermis(1). Antígeno de la superficie del queratinocito (2)	Vesículas multifocales, ulceración e inflamación de las membranas de mucosas , piel y uniones mucocutáneas(1,2,3). Lesiones orales 90% (2).	Deposito de complemento e inmunoglobulinas en piel por DIFT (1,2,3,5)(Intercelular sin epidermis, autoanticuerpos en sangre por IDIFT).(1,2).

	ENFERMEDADES	AUTOINMUNES	
PENFIGUS FOLIACEO (PF)	Contra material intercelular de epidermis (Yoxall 1980) (Contra el glucocalix de los queratinocitos (Lewis 1989, Aguilar 1995). Desmogleína una glicoproteína componente del desmosoma (Griffin 1993)	Lesiones primarias: Maculas eritematosas, pústulas ,costras y úlceras, alopecia, erosiones limitadas por collarines epidérmicos(Yoxall 1980 Ettinger 1983, Ford 1988, Lewis 1989, Griffin 1993) Principalmente en el tronco y cara (Ettinger 1983, Ford 1988, Griffin 1993)	Biopsia de piel. Prueba de inmunofluorescencia indirecta y directa(1,9) Metodología de la peroxidasa (Griffin 1993, Aguilar 1995).
PENFIGUS VESICULOSO (BULLOUS PENPHIGOIDE)	Autoanticuerpos encontrados en la unión dermoepidermal(Yoxall 1980) (Contra componentes de la membrana basal dermoepitelial (Ford 1988,Lewis 1989)	Úlceras, costras, cicatrices en la mebranas de la mucosa oral, uniones mucocutáneas y piel de la cara, cuello, oídos, cola y axilas. Lesiones del tronco son raros (Yoxall 1980,Ettinger 1983, Ford 1980, Lewis 1989).	Identificación de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la piel por DIFT(Intercelular con epidermis) (Yoxall 1980,Ettinger 1983) Autoanticuerpos de piel en sangre por IDIFT.(Yoxall 1980,Lewis 1989)
PENFIGUS VEGETANS (PVe)		Pustulas más que vesículas en la piel del abdomen, pecho, axila, ingles y extremidades. Se forman vegetaciones verrugosas. Alopecia y prurito.	Identificación de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la piel por IDIFT al igual que autoanticuerpos en sangre.
TIROIDITIS LINFOCITICA (LT)	Autoanticuerpo contra la tiroglobulina, contra microsomas citoplasmáticos de las células epiteliales tiroideas, superficie de las células epiteliales y el antígeno coloidal de la tiroides (Lewis 1989)	Letargia, fácil fatigación, obesidad, alopecia simétrica, infertilidad, anemia, constipación e intolerancia al frío. Puede haber hipotiroidismo (Lewis 1989)	Exámenes de función tiroidal. Inmunofluorescencia indirecta para detectar autoanticuerpos contra células tiroideoepiteliales y tiroglobulina. (Lewis 1989)

DISTEMPER ENCEFALO-MIELITIS DESMIELINISANTES.	Autoanticuerpo contra mielina de SNC. Es más común por una reacción tipo IV. (Ettinger 1983, Gorman 1989, Griffin 1993)	Síntomas neurológicos diversos. (Griffin 1993)	Fijación del complemento e inmunofluorescencia indirecta para detectar autoanticuerpos contra mielina (Lewis 1989)
MIASTENIA GRAVIS (MG)	<b>ENFERMEDADES</b> Autoanticuerpos contra receptores de acetilcolina localizados en la membrana citoplásmica de miocitos al final de la placa motora. (Ford 1988, Lewis 1989, Gorman 1989 Griffin 1993)	<b>AUTOINMUNES</b> Debilidad muscular con negación a moverse, pequeñas zancadas y cabeza caída. Tremores musculares y colapso con disnea y estridor al ejercicio forzado (Ford 1988, Lewis 1989, Gorman 1989 Griffin 1993) Puede haber megacofago con rejugitación de comida. (Lewis 1989, Gorman 1989 Griffin 1993) Asociación con timoma (Ford 1988, Lewis 1989, Gorman 1989)	Niveles de enzimas Musculares normales. Análisis electromiográfico (Lewis 1989) Examen de tensilon (Ford 1988, Lewis 1989, Gorman 1989) Inmunofluorescencia indirecta Radioinmunoensayo o procedimiento de proteína estafilococal (Lewis 1989)
QUERATITIS CRONICA SUPERFICIAL (PANNUS CORNEAL)	Reacción autoalérgica tipo IV. Linfocitos sensibles a proteínas corneales. (Griffin 1993)	Formación de tejido de granulación y pigmentación secundaria de la cornea (melanosis) (Ford 1988, Griffin 1993)	Inhibición de la migración leucocitaria. (Lewis 1989).

## 17. ALGUNOS DESORDENES INMUNOLOGICOS

### LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL).

Leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica bien diferenciada es caracterizada por un incremento en el número de linfocitos maduros en médula ósea y sangre.

La CLL es una enfermedad principalmente de edad media a la vejez. Una linfocitosis es reconocida, con un conteo celular generalmente en exceso de 20,000/Ml. El conteo absoluto de neutrófilos es normal a decrementado, al igual que las plaquetas y la mayoría de los casos tiene una ligera a moderada anemia.(Thompson 1991, Moulton 1990, Slater 1993). Puede haber una hiperglicemia concomitante con gran frecuencia (Slatter 1993,Moulton 1990).

El número de linfocitos en médula ósea varía de 25 al 100 % de células nucleadas totales. Se han descrito cuatro casos con hiperglobulinemia (C3 con IgM y uno con IgA ) y asociadas con síndromes de hiperviscosidad.

Signos clínicos comunes incluyen letargia, anorexia y esplenomegalia o hepatomegalia. Las infiltraciones difusas de linfocitos pequeños predominantes han sido vistos en varios órganos. (Slatter 1993,Moulton 1990, Thompson 1991,), fiebre, cojeras intermitentes (Thompson 1991, Slatter 1993),y períodos de colapsos. (Slatter 1993).

## LINFOMA DEL PERRO.

Dos formas anatómicas predominan multicéntrica y la alimentaria.

Onion (1977) encontró que los linfomas multicéntricos eran de tipo de células B. También encontró que un único linfoma alimentario fue de células B (Moulton 1990).

Dos casos clasificados como linfoma multicéntrico envuelto en piel parece ser de tipo de células T (Moulton 1990, Slatter 1993).

Los neoplasmas raramente ocurren en perros menores de un año de edad. Perros de 1 a 4 años comprenden cerca de 10 % de casos, la incidencia aumenta enormemente del 5<sup>o</sup> al 11<sup>o</sup> año de edad (80 % de los casos) y declina con la vejez. (Moulton 1990). De 5.5 a 9.2 años es el promedio de perros afectados (Slatter 1993).

Los signos clínicos del linfoma son vagos e inespecíficos.

En la forma multicéntrica es un agrandamiento rápido de los linfonodos, el bazo también se agranda, al igual que el hígado (Moulton 1990, Slatter 1993), edema subcutáneo en miembros posteriores, genitales externos, mandíbula y esternon ventral, anemia, ocasionalmente la masa tímica es palpable (Moulton 1990), inapetencia, bajo de peso y letargía, anemia crónica (Normocítica, normocromica y no regenerativa), anomalías oftálmicas (Slatter 1993, Thompson 1991), poliuria y polidipsia (Slatter 1993). Hipercalcemia (Moulton 1990, Slatter 1993, Thompson 1991), Trombocitopenia (Thompson 1991, Slatter 1993).

En la forma alimentaria asociada a obstrucción alimentaria y algunas heces con

sangre (Moulton 1990). La sed es relacionada al grado de diarrea o vómito. (Moulton1990,Slatter 1993).

## MIELOMA MULTIPLE

En las especies domésticas se han señalado mielomas múltiples en el perro, gato y caballo. Hasta la fecha estos han sido de IgG, IgA o IgM (Gorman, Lewis 1990), IgA o IgM (Caizer 1991), IgG e IgA (Moulton 1990). Reportandose casos con gamopatía con 2 M.componentes con un dímero, trimero o tetradimero de IgA (Kato et al 1995).

El mieloma múltiple resulta de la transformación maligna de un unico linfocito B que genéticamente programado para producir un unico anticuerpo de una dada clase. El incontrolado crecimiento de las clonas de células hijas son capaces de secretar inmunoglobulinas dando una hipergammaglobulinemia. Las proteínas mielómicas son idénticas a sus homólogos normales. Se presentan en la orina cadenas ligeras asociadas con las proteínas monoclonales llamadas proteínas de Bence- Jones (Moulton 1990, Ayoxalt 1986, Gorman 1988, Lewis 1989, Cayzer 1991, Gorman 1986).

Existe un número limitado de plasmacitomas no secretores que pueden encontrarse en huesos y otros sistemas corporales. Es posible considerar los mielomas como resultado de un fallo en la regulación inmunitaria idiopática/anti-idiotipo. (Yoxall 1980).

Manifestaciones clínicas. Promedio de edad es de 8.3-9 años de edad (Cayzer 1991, Moulton 1990).

La hipergammaglobulinemia es característica de aproximadamente del 80 % de los mielomas vistos en perro (Yoxall 1980), esto asociado normalmente con diátesis hemorrágica (Lewis 1989, Gorman 1989, Moulton 1990) e incrementa la susceptibilidad a infecciones atribuyéndose a la interacción de las inmunoglobulinas con las plaquetas y las proteínas de coagulación (Lewis 1989, Gorman 1989) Los agregados de IgM provocan en particular un aumento drástico de la viscosidad del plasma y están siempre asociados con el síndrome de hiperviscosidad . (Lewis 1989, Gorman 1986, Caizer 1991)

Hay un descenso en la función del complemento y una depresión de la función de las células T El síndrome de hiperviscosidad está particularmente asociado con las gammopatías de IgM (Macroglobulinemia), presentándose en linfomas de células B IgM funcionales y en leucemias Puede asociarse con gammopatías de IgA (Lewis 1989, Gorman 1986, Caizer 1991) El síndrome de hiperviscosidad no siempre es observado en caso de mieloma múltiple pero se asocia estrechamente con síntomas serios en la circulación y hemostasis. Este síndrome es frecuentemente observado en casos de mieloma con M-proteínas de alto peso molecular de IgM y polímeros IgA El síndrome de hiperviscosidad asociado a IgG se reporta que es raro porque la IgG tiene bajo peso molecular y es un monómero (Dorfman y Dimski 1992)

Las proteínas de Bence Jones pueden filtrarse a través de la membrana basal glomerular y provocar proteinuria. Se ha visto en un 25 a un 35 % aproximadamente de los mielomas caninos Trayendo consigo insuficiencia renal (Gorman 1989, Moulton 1990, Lewis 1989)

La expansión de células neoplásicas dentro de la médula origina lisis ósea y esta lesión se encuentran cerca del 60% de los casos. La manifestación clínica inicial de afección a huesos largos es el dolor, pero termina en fractura, si se daña una vertebra puede haber fractura (Moulton 1990, Lewis 1989, Caizer 1991, Gorman 1896)

También en médula ósea se puede alterar la eritropoyesis y la mielopoyesis presentandose anemia no regenerativa (Lewis 1989, Yoxall 1980, Cayzer 1991), normocromica y normocitica (Yoxall 1980), puede haber leucopenia y trombocitopenia, los signos clinicos es dolor , sangrado y susceptibilidad a infección. hay osteolisis (Lewis 1989), bajo de peso (Moulton 1990).

Diágnostico: Por combinación de datos clinicos, imagenes radiológicas y resultados de laboratorio

## DESORDENES MIELOPROLIFERATIVOS.

(DPM)

<b>NOMBRE</b>	<b>CELULA ANORMAL O TIPO DE TEJIDO</b>
DPM AGUDO	
Leucemia mielogenica aguda	&Mieloblastos -
Leucemia aguda mielomonocitica	-&Mieloblastos, monoblastos.

Leucemia monocítica aguda	-Monoblastos
Leucemia basofílica	-Basófilos y precursores.
Leucemia eosinofílica	-Eosinófilos y precursores
Leucemia indiferenciada	-Células blastocitos

DPM CRÓNICA.

Leucemia mielocítica crónica	-&Neutrófilos y últimos precursores.
------------------------------	---

(Slatter 1993, & Thompson 1991, -Ettinger 1983)

**TABLA 1 Y 2 GRUPOS DE ANTIGENOS DE ERITROCITOS CANINOS**

CLASIFICACION 1	
GRUPO SANGUINEO	PREVALENCIA (%)
DEA 1.1	40
DEA 1.2	20
DEA 3	5
DEA 4	98
DEA 5	25
DEA 6	98
DEA 7	45
DEA 8	40

(Slatter 1985, Bojrab 1992, Gourley 1985, Thompson 1991, Olsen-Steven 1979 Ettinger 1983)

CLASIFICACION 2	
SISTEMA	ANTIGENO
A1,A2	A
Ba	B
Ca	C
Da	D
Fa	F
Tr <sup>tr</sup>	Tr
Ja	J
Ka	K
La	L
Ma	M
Na	N

(Gorman 1989, Tizard 1995)

## 18. DISCUSIÓN.

En lo que respecta al sistema inmune del perro al nacimiento se encuentran deficiencias a comparación del perro adulto y al igual que con las otras especies la madre le da su protección a través de una placenta endoteliochorial transmitiendo muy pocos anticuerpos a través de ésta por lo que es necesario que el cachorro tome calostro.

Además el desarrollo del sistema inmunitario sigue una secuencia regular. El timo es el primer órgano linfático que se desarrolla, seguido muy de cerca por los órganos linfáticos secundarios. (Tizard 1995).

El perro posee sistemas inespecíficos de defensa muy parecidos a la de la mayoría de los animales domésticos, Las células del sistema inmunitario del perro son muy semejantes a la de las otras especies de mamíferos como los linfocitos y las células fagocitarias mono y polimorfonucleares. (Pastoret 1990).

Sus linfonodos, bazo, tonsilas, Placas de Peyer, médula ósea y timo, son de estructura muy semejante a la de los otros mamíferos. La diferencia que posee con las aves es que las aves poseen Bursa de Fabricio para desarrollar linfocitos B y su timo es de una estructura multilobular 6-7 lóbulos en cada lado del cuello, la presencia de una glándula de Harder localizado arriba del ojo, la cual esta llena de células plásmaticas que secretan IgM e IgA; y además la presencia de tonsilas cecales. (Riott 1992).

Cuando los mecanismos inespecíficos de defensa son incapaces de defender al cuerpo contra los antígenos que lo dañan, estos son procesados y presentados por las células dendríticas (macrófagos) para estimulación de la respuesta inmune. Y esta respuesta es montada por los linfocitos,, los cuales se dividen en T o B. (Shewen 1992).

En el perro los linfocitos T representan aproximadamente el 80 % de los linfocitos de la circulación periférica y los linfocitos B del 20 al 30 %. (Tizard 1995). Mientras que en el gato difieren siendo cerca del 40-45 % de linfocitos T y 32-41 % de linfocitos B. (Riott 1992)

En la mayoría de las especies se han detectado las inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE. Pero en el perro además de estas cuatro subclase Yang Ming en 1995 reporta la existencia de una nueva inmunoglobulina al parecer es la IgD pero todavía no es asegurado. Además en el perro se han detectado cuatro subclases de IgG, llamadas IgG1, IgG2, IgG2b e IgG2C. (Tizard 1995, Olsen-Steven 1979, Mazza 1994). Mientras que en el gato se han detectado por análisis electroforetico dos subclases de IgG que son IgG1 e IgG2 (Riott 1992, Olsen Steven 1979). Además de esta diferencia los gatos presentan tres clases de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM (Pastoret 1990, Riottt 1992, Olsen-Steven 1979). Mientras que en el ovinos se presentan IgA, IgM, IgG1 e IgG2 (Roitt 1992). No se han encontrado IgD e IgE en gatos y borregos. (Roitt 1992).

En el perro se han encontrado los cuatro tipos de linfocitos T (ayudadores, citotóxicos, supresores y retardadores de la hipersensibilidad). Mientras que en el gato solo se han reportado linfocitos T supresores y citotóxicos. (Riott 1992).

Y con lo que respecta a los marcadores de superficie de linfocitos T en el perro se han encontrado el CD8, CD4, Thy-1, CD5, MHC-II. (Rabanal 1995). En el gato se han identificado solo CD4 y CD8 (Roitt 1992). Y en las aves se han identificado la actividad de células T ayudadoras citotóxicas y supresoras, y se han identificado por lo menos las

funciones de las células T citotóxicas de virus y ayudadoras con restricción de MCH. Las células T fenotipo ayudadoras han sido clonadas (llevando el antígeno CD4). (Riott 1992).

La función de las células NK al parecer es la misma que en las otras especies de jugar un papel de resistencia contra tumores y células cancerígenas de una manera no inmune sin previa exposición del antígeno.

Con lo que respecta a las citocinas en el perro se han encontrado las interleucinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 (Genzime 1995, Mohamed 1995) e IL-2 (Helfand 1992, Somberg 1992, Rodríguez M 1994, Rivas 1995).

Mientras que en el gato se han encontrado interleucinas IL-1, IL-2 e IL-6 (Riott 1992).

El perro posee la mayoría de los componentes y niveles del complemento comparado con las otras especies de animales domésticos. Si embargo como en el conejo su complemento es mucho más hemolítico comparado con el complemento del gato cuando se usan anticuerpos de conejo y eritrocitos de borrego como antígenos. (Riott 1992).

Los grupos sanguíneos del perro son nombrados antígenos de eritrocitos del perro (DEA) (Slatter 1985, Bojrab 1992, Gourley 1985, Thompson 1991, Olsen-Steven 1979, Ettinger 1983)

En esta especie existen por lo menos 11 sistemas de grupos sanguíneos: A, Tr, B, C, D, F, J, K, L, M y N. (Gorman 1989, Tizard 1995).

Pero en el gato se ha descrito el sistema AB felino encontrándose tres grupos sanguíneos: A, B y AB. (Riott 1992). En los perros cerca del 60 % son A positivos, los restantes son A negativos (Tizard 1995). Mientras que en el gato el 99 % de los grupos son A y solamente

el 1 % son del grupo B. El grupo AB se ha descrito un 0.4 %, o sea, que es muy raro encontrarlo (Riott 1992, Pastoret 1990).

La inmunidad contra virus , bacterias y parásitos en los perros esta dada por los mismos mecanismos inmunitarios que en las otras especies domésticas, en las bacterias al entrar al organismo la primera línea de defensa son las células fagocíticas, y en unión con los anticuerpos opsonizantes es más efectivo para matar los patógenos extracelulares, algunas bacterias logran pasar estas líneas de defensa como los organismos intracelulares, y aquí la citotoxicidad mediada por células juega un papel importante. (Ernst 1990).

En los virus el organismo del perro responde con los siguientes mecanismos :

Contra virus extracelulares con el complemento, anticuerpos, enzimas líticas y contra células infectadas por virus con las células T citotóxicas, células NK e interferon. (Shewen 1992).

Y en los parásitos actúan los anticuerpos juntos con el complemento y las células citotóxicas pueden matar a los protozoarios. (Tizard 1995). También la respuesta humoral esta dirigida contra los adultos y larvas de los helmintos donde predomina el anticuerpo IgE junto con la respuesta mediada por las células T, y los eosinófilos. (Tizard 1995, Shewen 1992)

En las enfermedades alérgicas , en la atopía canina es una predisposición hereditaria para el desarrollo de anticuerpos IgE frente a los alérgenos ambientales, que da lugar a una enfermedad alérgica. Y en la atopía felina no se ha demostrado todavía una predisposición hereditaria. (Gorman 1989). Y aunque se ha demostrado la existencia de anticuerpos

felinos reagénicos , las IgE felinas aún no han sido identificadas inmunológicamente. (Gorman 1989, Nesbitt 1983)

En la dermatitis alérgica por contacto es más frecuente en los perros que en ningún otro animal doméstico Su presentación en el gato es discutible, algunos estudios han demostrado que se puede producir experimentalmente alergia por contacto en esta especie. Se ha citado clínicamente que se afecta el periné y área mamaria, presentándose como dermatitis miliar se debería sospechar de esta alteración ante cualquier erupción de etiología desconocida que afecte a las áreas desprovistas de pelo. También se ha observado en gatos reacciones a los collares antipulgas. Se ha declarado sensibilidad a la neomicina aplicada vía tópica existiendo la posibilidad de dermatitis como resultado de otras terapias tópicas (Gorman 1989)

La alergia a pulgas se presenta tanto en el perro como en el gato. En el perro la distribución de las lesiones normalmente afecta a las partes posteriores del dorso y la zona interna y posterior de las patas traseras. (Craig 1993, Gorman 1989, Nesbitt 1983). Mientras que en el gato no existe una distribución clásica, aunque normalmente predomina las afecciones dorsales. Algunos casos se presentan únicamente con una pérdida simétrica de pelo debido al excesivo aseo provocado por la irritación ( Gorman 1989).

Los defectos inmunitarios que afectan la producción o adquisición de células efectoras pueden comprometer las respuestas inmunes protectoras, los animales más afectados son más susceptibles a infecciones, la naturaleza y seguridad varía de acuerdo al defecto (Shewen 1992).

Y en el perro hay numerosos ejemplos de inmunodeficiencias heredadas y adquiridas.

En el gato no se han reportado las inmunodeficiencias primarias, aunque la hipoplasia tímica y linfopenia han sido reportadas en el tigre de Siberia. Solo ha sido reportado el síndrome de Chediak Higashi como defecto congénito visto principalmente en los gatos persas. ( Riott 1992, Shewen 1992). También es de gran importancia como causa de enfermedad felina es la falla de transferencia pasiva de inmunoglobulinas por el calostro Resultando en severas infecciones bacterianas en el recién nacido. Y la causa más importante de inmunodeficiencia secundaria que ocurre en el gato es el resultado de la infección del virus de FeLV (Leucemia viral felina), aunque también a otras importantes como la panleucopenia felina (Parvovirus felino). (Riott 1992)

Una variedad de condiciones autoinmunes ocurren en el perro. Esto incluye anemia haemolítica autoinmune, trombocitopenia, penfigús, tiroiditis, artritis reumatoide y Lupús eritematoso sistémico. (Riott 1992).

También en el gato se han reportado enfermedades autoinmunes como hipertiroidismo , anemia haemolítica , trombocitopenia púrpura, penfigus vulgaris, penfigus foliaceus, Lupus eritematoso sistémico, myastenia gravis y artritis La anemia haemolítica puede ocurrir espontáneamente o relacionada a la infección del FeLV. Y la trombocitopenia también ha sido relacionada al FeLV. (Riott 1992)

Los tumores de células ocurren en los humanos y animales domésticos Estos síndromes son caracterizados por la presencia de gamopatía monoclonal, altos niveles de anticuerpos monoclonales que están en la sangre . (Ernst 1990).

Y la inducción a la transformación a células neoplásicas es causada por una variedad de factores. carcinógenos químicos, virus oncogénicos, expresión genética de oncogenes y defectos en el crecimiento de células. (Ernst 1990).

Cerca del 19 % de los tumores caninos son tumores malignos y 8 % de los tumores malignos hematopoyéticos son relacionados al mieloma múltiple. (Lewis 1989).

En reportes limitados se describe la ocurrencia de mielomas múltiples en gatos y caballos (Lewis 1989) En el gato los plasmocitomas aunque son poco comunes la gran mayoría de estos tumores secretan inmunoglobulinas del isotipo IgG , pero los mielomas secretores de IgA e IgM también han sido descritos. (Riott 1992).

## 19. CONCLUSIONES.

La presente revisión puede servir de base para tener un panorama a cerca del perro y apartir de esto tener un punto de partida para entender los mecanismos inmunológicos en el perro de reciente descubrimiento, ya que en esta área los avances tecnológicos han sido muy rápidos y a pasos agigantados, como algunos métodos más rápidos y más precisos para detectar enfermedades autoinmunes, y en algunas enfermedades en donde la principal causa es alguna deficiencia por parte de los componentes del sistema inmune y se pensaba que algún microorganismo por si solo causaba la enfermedad.

Se concluye que el fenómeno inmunologico en los perros esta involucrado en la regeneración normal del tejido, en problemas de inmunosupresión, respuestas autoinmunes y en alergias.

## 20. BIBLIOGRAFIA

- 1) Aguilar Bobadilla Joaquin et al. Pénfigo canino. AMMVEPE no.33 1995.
- 2) Anderson Warren. Dermatitis alérgica canina por inhalación. Cuadriservicio Vepe purina Volumen 1. 1989.
- 3) Archibald. Canine Surgery. American Veterinary Publication 1974.
- 4) Baker Edward. Small animal allergy. Lea & Febiger 1990.
- 5) Baker K. P. Canine and feline dermatology. Blackwell Scientifics Publications 1990.
- 6) Banks K L. Neonatal immunology. In, Halliwell REW, Gorman NT eds, veterinary clinical immunology 1989.
- 7) Barker et al. Autoimmune Haemolysis in the dog. Veterinarian immunopathology 1992.
- 8) Barker R. M. Red blood cell glycoporphins as B and T-cell antigens in canine autoimmune haemolytic anaemia. Veterinary immunology and immunopathology (47) 1995.
- 9) Barrera R. Jiménez. Estudio inmunoelectroforético de las lagrimas del perro. Recue de Médecine veterinaire 1991. 142 (5).
- 10) Barret James T. Textbook of immunology. Mosby Company. 1988.
- 11) Barriga Omar. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. Veterinary immunology and immunopathology 32. 1992.
- 12) Batt R. M. Relative IgA deficiency and small intestinal bacterial overgrowth in German Shepherd dogs. Research in veterinary science 1991. (50).
- 13) Betton G. R. Natural cel-mediated citotoxicity in the canine. In Shifrine, M, Wilson Fd, Eds. 1995.

- 14) Birchard and Sherding. Manual of small practice. Saunders company 1994.
- 15) Blank Hamer. El maravilloso mundo de los perros. Ed. Trillas Vol 1 1994.
- 16) Bodey et al. Development and histogenesis of the thymus in dog. Developmental and comparative immunology. 1987 (1).
- 17) Booth Nicholas. Veterinary pharmacology and therapeutics. IOWA State University press Ames 1988.
- 18) Bordeau. Recueil de médecine vétérinaire 1993. (169)
- 19) Bordeau. Recueil de médecine vétérinaire 1993. (170).
- 20) Borcham Peter F. L. Dirofilariasis CRS Press INC 1988.
- 21) Bush B. M. Interpretation of laboratory results for small animal clinicians. Blackwell Scientific publications 1993.
- 22) Cayzer J. IgA multiple myeloma in a dog. New Zeland Veterinary Journal 1991. (30).
- 23) Chapok M. L. Duration of immunity in dogs inoculated with an inactivated feline parvovirus vaccine Vet. Med. Small clin 74: 1319-1324. 1991.
- 24) Cooles Embert. Veterinary Clinical Pathology. Ed cuarta. Saunders Company 1986.
- 25) Cuadriseservicio Vepe de Purina Julio-Agosto 1991. (4).
- 26) DeBoer Douglas. Immunomodulatory effects of Staphylococcal antigen and antigen-antibody complexes on canine mononuclear and polymorphonuclear leucocytes. American Journal of veterinary research 1994 (12) Vol. 55
- 27) Doering George. Alergias alimenticias(hipersensibilidad en perros y gatos) AMMVEPE 1990.
- 28) Ernst. Review of veterinary microbiology. Blackwell Scientific publications 1990.
- 29) Ettinger Estephen. Veterinary internal Medicine. Ed segunda. Saunders Company 1983.

- 30) Felsburg Pj y col. Full immunologic reconstitution following nonconditioned bone marrow transplantation for canine X-linked severe combined immunodeficiency. Veterinary immunology and immunopathology 1997, sep 58 (2) 107-20.
- 31) Fuentes Hdez Victor. Farmacología y terapéutica veterinarias. Ed interamericana. 1986.
- 32) Gebhard Identification of canine T-lymphocyte subsets with monoclonal antibodies Veterinary immunology and immunopathology 1992 (3)
- 33) Genzyme diagnostics 1995. Citokine research products 1995.
- 34) Ginel Pedro Immunoglobulins in stimulated tarses of dogs. Journal veterinary research 1993 (7).
- 35) Giovanoni Richard. Farmacología veterinaria. Ed. Labor 1987.
- 36) Gorman Neil T. Inmunología Clínica veterinaria Acribia 1988.
- 37) Gorman Neil T Oncology. Churcill Livingtone 1986. Vol 6.
- 38) Gourley Ira. M. Small Surgery. Lippincott company. 1985.
- 39) Greene Craig . Enfermedades infecciosas en perros y gatos Interamericana MC Graw-Hill 1993
- 40) Griffin Craig . Current veterinary dermatology. Mosby year book 1993.
- 41) Guillespie et al. Parvoviroses in Lennete. Diagnostic procedurs for viral and riketsial infections. Eds 2. American public medith association inc. 1981.
- 42) Hay Jhon B. Animals models of immunological proccess. Academic Press 1982.
- 43) Heddle R. J. Dog Immunoglobulins. I. Immunochemical. Characteristization of dog serum, parotid saliva, calostrum, milk and small bowel fluid. Immunology 1975 (29).
- 44) Helfand S. C Immunophysiological studies of interleukin-2 and canine linphocytes. Veterinary immunology and immunopathology 1992

- 45) Herbert W J Veterinary immunology Blackwell Scientific publications 1974.
- 46) Hill P B. Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitaded dogs American Journal veterinary research 1994. (55).
- 47) Hill P B Quantification of serum total IgE concentracion in dogs by use of an enzyme-linked immunoabsorbent assay containing monoclonal murine anticanine IgE. American Journal veterinary research 1994. (55).
- 48) Hogen Esch. Immunohistology of Peyer's Patches in the dog. Veterinary immunology and immunopathology. 1990.
- 49) Jezyc Myocarditis of probable viral origin in pups of weaning age. J Am. Vet. Med. Assoc. 174. 1979.
- 50) Kato Hiromoto. Gammopathy with two M-components in a dog with IgA type multiple myeloma Veterinary immunology and immunopathology. 1995. (49)
- 51) Keith 1981.
- 52) Knapp Mesurement of NK (Natural killer) activity in effector cell purified from canine peripheral lymphocytes. Veterinary immunology and immunopathology. 1993 (35).
- 53) Lessard M Supressive efect of serum from pigs and dogs fed a diet deficient in vitamin E and selenium on lymphocyte proliferation. Veterinary research 1993. (24).
- 54) Lewis Robert. Veterynary clinical pathology. Lea & Febiger 1989.
- 55) Martínez Moreno A. Humoral and cell-mediated immunity in natural and experimental canine leishmaniasis. Veterinary immunology and immunopathology 1995.
- 56) Mazza. G Development of an enzyme-linked immunoabsorbent assay for detection of IgG subclasses in the serun of normal and disease dogs. Research in veterinary science 1994. (57).

- 57) Mohamed A. Detection of the chemical factor for canine peripheral upernatant of Co7 cells transfected with canine interleukin-8 cDNA. Veterinary medical Science vol 57. No 4 1995.
- 58) Moore . Localization of immunoglobulins and complement by of peroxidase method in autoimmune and non-autoimmune canine dermatopathies. Veterinary immunology and immunopathology 1987.
- 59) Moore P.F. Monoclonal antibodies specific for canine CD4 and CD8 define functional T lymphocyte subsets and high density expression of CD4 by canine neutrophils. Tissue antigens Veterinary immunology and immunopathology 1992 (40).
- 60) Moraillon . A. Canine parvovirus. Safety and efficacy of attenuated feline panleucopenia vaccine. Vet Rec. 1980
- 61) Moreno Rodríguez José Curso de inmunología clínica del 17 de agosto al 28 de septiembre de 1994. (Facultad de medicina).
- 62) Morilla López A. Inmunología veterinaria. Diana 1989.
- 63) Moulton Jack. Tumors in domestics animals. ed 3 . University of California Press 1990.
- 64) Muller H George. Small animal dermatology ed 3. W. B. Saunders Company 1983.
- 65) Nakada Youko. Release of Natural Killer cytotoxic factor (NKCF) from canine natural killer (NK) cells stimulated with citoplasmic membrane of target cells. The journal of veterinary medica science. 1994.
- 66) Nemi C Jain Essentials of veterinary hematology Lea & Febiger 1993.
- 67) Nesbitt Gene H. Canine and feline dermatology. Lea & Febiger 1993
- 68) Olsen-Steven. Inmunología e inmunopatología de animales domésticos. Manual Moderno 1979.

- 69) Outteridge P. M. Veterinary immunology. Academic Press 1985
- 70) Pastoret P. Immunologie animale. Medicine Science (Flammarion) 1990.
- 71) Payro Gastroenteritis hemorragica por parvovirus. Revista Xolo Organó oficial de la federación 1985
- 72) Playfair Immunology at a glance. Blackwell Scientific publications 1992
- 73) Poffenbarger Ellen Use of adult dog serum as a substitute for colostrum in the neonatal dog. American Journal of veterinary research Vol 52 No 8 1991
- 74) Pollock Vaccine strategies for C. P. V. Immunization. N. Y. State college veterinary medicine Ithaca 1980
- 75) Rabanal Rosa. Immunohistochemical detection of canine leucoocyte antigens by specific monoclonal antibodies in canine in normal tissues Veterinary immunology and immunopathologic 1995. (47)
- 76) Rivas A. Functional and phenotypic analysis of in vitro stimulated canine peripheral blood mononuclear cells Veterinary immunology and immunopathology 1995 (45).
- 77) Roitt Ivan M. Enciclopedia of immunology. Academic Press 1992. Vol. 1
- 78) Schreiber M. Concentrations in serum of IgG, IgM and IgA and their age-dependence in Beagle dogs as determined by newly developed enzyme-linked immuno-absorbent assay (ELISA). European Journal clinical chemistry and clinical biochemistry 1992. (30)
- 79) Scott D. W. Observations on canine atopy, J. Am. Vet Med Assoc 172. 1978.
- 80) Shewen P. E. Veterinary Immunology (lecture notes) Ontario Veterinary College 1992.
- 81) Simpson-Morgan. The transfer of antibodies by neonates by adults. Adv. Vet Sei. Comp Vet. 1972. (16)

- 82) Sisson and Grossman. Anatomía de los animales domésticos. Ed. 5 Salvat Editores  
1982. Tomo 2.
- 83) Slatter H. Douglas. Texto de cirugía de los pequeños animales. Salavat editores. Vol  
1 1989.
- 84) Somberg R. L. Detection of canine interleukin-2-receptor by flow cytometry.  
Veterinary immunology and immunopathology 1992 (33).
- 85) Staines Norman. Introducing immunology. Ed 2. Mosby 1993.
- 86) Stokes C. Mucosal immunity. In: Halliwell REW, Gorman Nt eds. Veterinary  
clinical immunology 1989.
- 87) Thompsom. D. J. Chandler. Canine medicine and therapeutics. Ed 3. Blackwell  
scientific publications 1991.
- 88) Tizard I. Inmunología veterinaria ed. 4 Interamericana McGraw-hill 1995.
- 89) Wissenlink. Immunologic aspects of german shepherd dog pyoderma (GSP)  
Veterinary immunology and immunopathology. 1992.
- 90) Yang Ming. Identification of a dog IgD-like molecule by a monoclonal antibody.  
Veterinary immunology and immunopathology. 1995. (47).
- 91) Yoxall Pharmacological basis of small animal medicine. Blacwell scientific  
publications. 1979.
- 92) Yoxall. Physiological basis of small animal medicine. . Blacwell scientific  
publications. 1980.